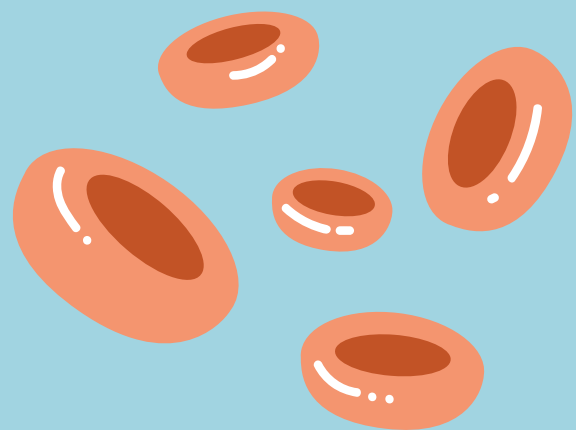


DÉPRESSION DU SUJET ÂGÉ : ANTIDÉPRESSEURS ET MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES



Ilia Humbert
Journée
Pharmacopsy
2024

Plan

Rappel sur la prescription des antidépresseurs chez le sujet âgé

Antidépresseurs et maladies neurodégénératives :

- épidémiologie
- efficacité
- complexité des prises en charge
- recommandations si possibles

Principe de la prescription en psychiatrie de la **personne âgée : prudence !**

- *Polypathologies*
- Polymédications
- Changements pharmacocinétiques et pharmacodynamie liés au vieillissement
-

Risque majoré d'effets indésirables

Vulnérabilité : risque accru de maladie cardiovasculaire, de mort subite (allongement de l'intervalle QT), de syndrome métabolique, de syndrome Parkinsonien, d'accident vasculaire cérébral, de sédation, de chutes, d'incontinence, d'infection, de constipation, de confusion, de déclin cognitif ainsi que de pneumonie et de maladie thromboembolique



Critères
STOPP/START
EU(7)PIM list
Critères de Beers
Critères de Laroche
Critères PRISCUS

Sources de mise à jour

Critères de prescription STOP START

« Un médicament dont la preuve d'efficacité dans une indication donnée n'est pas prouvée. »

3 types :

Overuse, prescription non-indiquée

Misuse, prescription indiquée en théorie mais avec un rapport bénéfice/risque désavantageux

Underuse, l'absence d'une prescription indiquée

Un médicament potentiellement inapproprié (MPI) peut être défini comme un médicament dont la preuve de l'efficacité dans une indication donnée n'est pas prouvée, ou ayant un risque élevé d'effets indésirables, un rapport bénéfice/risque défavorable alors qu'une alternative plus sûre est disponible.

(Rollason 2003)



Antidépresseurs tricycliques (ATC) chez les patients atteints de démence, de glaucome à angle étroit, d'anomalies de la conduction cardiaque, de prostatisme, de constipation chronique, de chutes récentes, d'antécédents de rétention urinaire ou d'hypotension orthostatique (risque d'aggravation de ces affections).

Initiation d'antidépresseurs tricycliques (ATC) en tant que traitement de première intention de la dépression majeure (risque plus élevé d'effets indésirables avec les ATC qu'avec les ISRS ou les ISRN).

Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine/noradrénaline (IRSN, p. ex. venlafaxine, duloxétine) et **hypertension sévère**, c'est-à-dire tension artérielle systolique > 180 mmHg +/- tension artérielle diastolique > 105 mmHg (susceptible d'aggraver l'hypertension).

Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) avec **hyponatrémie** significative actuelle ou récente, c'est-à-dire Na⁺ sérique < 130 mmol/l (risque d'exacerbation ou de précipitation de l'hyponatrémie).

Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) en cas d'hémorragie importante actuelle ou récente (risque d'exacerbation ou de récidence de l'hémorragie en raison des effets antiplaquettaires des ISRS).

Les médicaments couramment prescrits ayant de puissants *effets anticholinergiques/antimuscariniques* comprennent les antidépresseurs tricycliques (par exemple, l'amitriptyline, la doxépine, l'impramine, la nortriptyline), les antipsychotiques (la chlorpromazine, la clozapine), et les antidépresseurs (la nortriptyline). (chlorpromazine, clozapine, thioridazine), les antihistaminiques de première génération (p. ex. diphénhydramine, chlorphéniramine), les antispasmodiques vésicaux (p. ex. toltérodine, oxybutynine), l'hyoscine, la procyclidine, la benzatropine, la tizanidine.

Antidépresseurs et maladies neurodégénératives

Dépression : Environ 22,1 % des personnes âgées atteintes de démence légère et 11,6 % de démence modérée (Asmer et al., 2018).

La dépression est à la fois associée à un risque plus élevé de développer une démence, et est considérée comme un symptôme neuropsychiatrique de la démence (Aalten et al., 2008 ; Ownby et al., 2006).

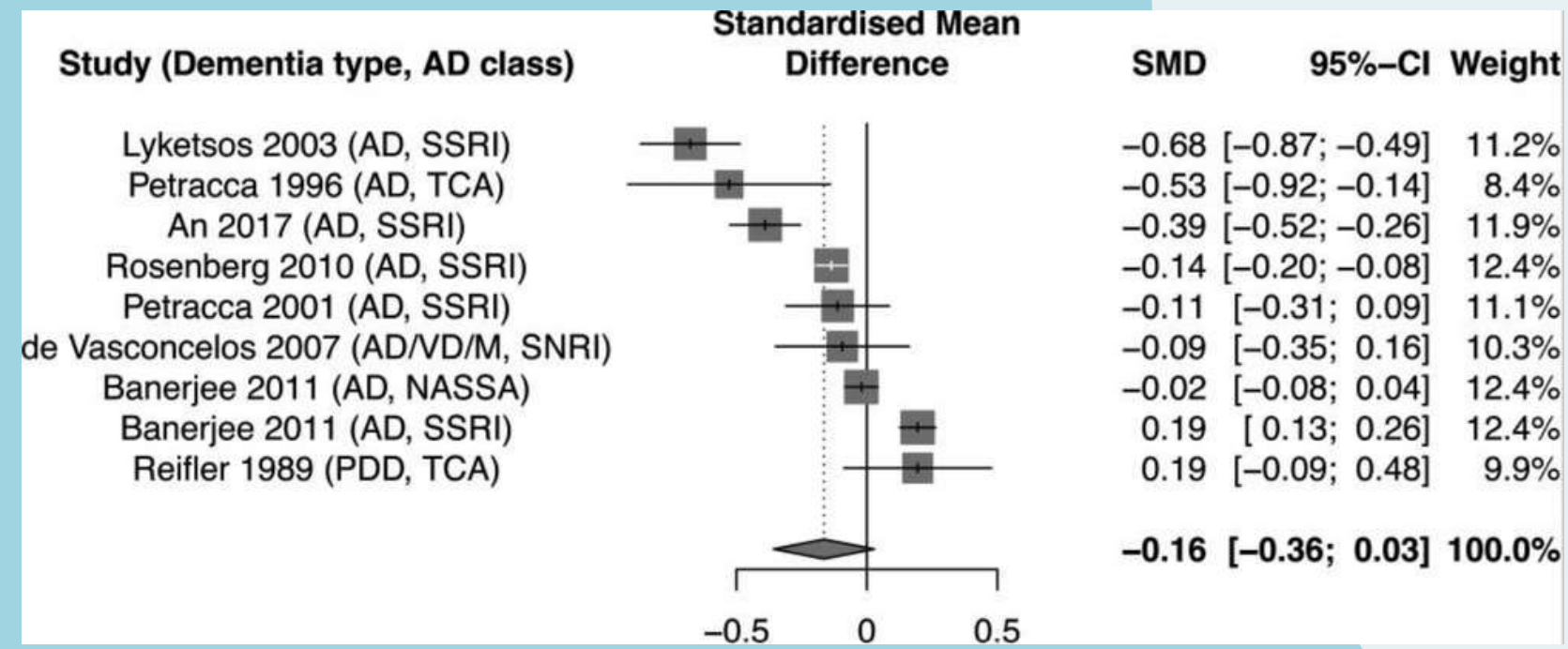
Dépression pourrait faire partie des premiers symptômes cliniques de la démence.
(Kitching, 2015).

EFFICACITÉ DES ANTIDÉPRESSEURS DANS LES MALADIES NEURO- DÉGÉNÉRATIVES

Résultats modérés

- La revue Cochrane a trouvé des preuves peu concluantes de leur efficacité en raison d'un manque d'études approfondies.
- Problématique du choix des molécules (paroxétine)
- Problématique de la sélection des sujets
- Problématique de l'évaluation des symptômes dépressifs

(Muliya, 2010; Dudas et al., 2018)



Dernières méta analyses

Preuves modérées d'efficacité des antidépresseurs pour la dépression chez les adultes âgés avec démence, mais résultats

souvent non concluants. (Bhattacharjee S et al., 2019)

Citalopram peut aider à gérer les symptômes

neuropsychiatriques comme l'agitation (Chen et al., 2023)





POURQUOI CES **RÉSULTATS MAIS DES** RECOMMANDATIONS CONTRADICTOIRES?

- * Symptômes confondants
- * Pathogénie de la dépression dans les maladies neurodégénératives

Apathie et anhédonie

- 49 % des patients atteints de la maladie d'Alzheimer (AD) (Zhao et al., 2016).
- 72 % des patients atteints de démence frontotemporale (FTD) (Chow et al., 2009).
- Comparé à 38 % chez les adultes âgés avec dépression sans démence (Yuen et al., 2015).
 - Apathie et anhedonie prédisent une moins bonne réponse aux antidépresseurs dans la population générale (Uher et al., 2012).
 - Réponse plus favorable à l'activation comportementale que les symptômes d'humeur principaux (Leontjevas et al., 2013).

Irritabilité

- L'irritabilité est un symptôme fréquent chez les personnes atteintes de démence, souvent liée à l'agitation provoquée par le déclin cognitif.
- Elle se distingue de l'irritabilité observée dans la dépression chez la population générale, qui est davantage liée à des troubles émotionnels et à la régulation de l'humeur.
- Dans la démence, l'irritabilité semble être une réaction aux difficultés cognitives, tandis que dans la dépression classique, elle reflète une dysrégulation affective.

Pathogénie de la dépression

- Changements structurels cérébraux liés à la démence.
 - Dysrégulation des neurotransmetteurs.
- Modifications métaboliques et de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (BBB).

Hypothèse auto-immune :

- Fonction immunitaire altérée corrélée à la dépression et à la démence d'Alzheimer (Fisher et al., 2024).

Hypothèse vasculaire :

- Événements cérébrovasculaires majeurs causent des blessures cérébrales dans des zones stratégiques.
Potentiel d'un composant inflammatoire et vasculaire mixte entraînant une disruption de la BBB.

Pas d'étude où les antidépresseurs sont choisis en fonction des mécanismes les plus fréquemment associées à chaque maladie neurodégénérative

Deux approches

LIMITATION DES ANTIDEPRESSEURS

- Antidépresseurs souvent utilisés faute d'alternatives malgré leur inefficacité démontrée versus placebo.
- Les interventions non pharmacologiques sont préférées, mais difficiles pour certains patients en raison du déclin cognitif.
- La décision de prescrire est complexe, surtout pour les patients ayant déjà été traités avec succès avant la démence.
- Le diagnostic précis est difficile à cause des troubles cognitifs, et la dépendance aux proches ou au personnel peut affecter la fiabilité des informations.
- Antidépresseurs également prescrits pour des troubles comportementaux ou douleurs neuropathiques, ce qui complique la gestion.

TENTER D’AFFINER ...

Adaptation plus fines des
thérapeutiques

Recommandations

Et recherche future



MA

ISRS première intention
Plus de diversité dans les
réactions aux antidépresseurs

MP et Lewy

Mirtazapine ou miansérine en
première intention
Recherche effets
dopaminergiques ou
noradrénergiques

Frontal

ISRS au stade léger

Recommendations MA

Drug	How Supplied	Initial Dosage	Maintenance Dosage	Comments
Donepezil (Aricept) Donepezil transdermal (Adlarity)	5, 10, 23 mg tablets and OD tablets	5 mg/d	5–10 mg/d or 23 mg/d	10 mg is more optimal dose; 5 mg also shows efficacy with fewer adverse events; 23 mg can be used after 3 months at 10 mg/d; not more effective than 10 mg
	Transdermal, 5 or 10 mg/d	5 mg/d weekly patch	5 – 10 mg/d weekly patch	
Rivastigmine (Exelon)	1.5, 3, 4.5, 6 mg capsules; oral solution (2 mg/mL)	1.5 mg b.i.d	3, 4.5, or 6 mg b.i.d	Available as a liquid concentrate. Doses of 4.5 mg b.i.d. may be most optimal.
	4.6, 9.5, and 13.3 mg transdermal	4.6 mg/24 hrs	4.6 mg to 13.3 mg/d	May be taken with food. Higher

Medication	How Supplied	Dosage in Elderly for Depression	Hepatic Metabolism	Comments
Serotonin Uptake				
Fluoxetine (Prozac, Serafin, others) Fluoxetine ER	Capsules: 10, 20, 40 mg Enteric coated tablet: 90 mg pulvule, Liquid oral solution: 20 mg/5 mL	Starting: 10 mg/day Maintenance: 10–40 mg/day	Strong inhibitor of CYP 2D6, long-acting metabolite	FDA-approved label for late-life depression. May raise levels of other drugs. Enteric coated tablet once weekly use not recommended for elderly.
Paroxetine (Paxil)	Tablets: 10, 20, 30, 40 mg, Oral suspension: 10 mg/5 mL	Starting: 10 mg/day Recommended dose: 10 mg/day	Strong inhibitor of CYP 2D6	Relatively anticholinergic: Increased plasma levels in the elderly

Recommandations syndromes frontaux et DLFT

- ISRS : Efficaces à faibles doses pour symptômes comportementaux (désinhibition, impulsivité). Citalopram et paroxétine montrent des résultats prometteurs, mais risques cognitifs à fortes doses.
 - Trazodone : Réduit l'agitation et les troubles du comportement, utilisé comme aide au sommeil.
- Antipsychotiques : Quetiapine et aripiprazole peuvent être utiles, mais avec prudence en raison des effets extrapyramidaux et métaboliques.
- Anticonvulsivants : Usage limité, mais amélioration comportementale possible avec topiramate ou valproate.
- Autres options : Lithium, stimulants, et oxytocine explorés pour leur potentiel bénéfice comportemental, mais données encore limitées.

Les situations moins claires... Parkinson et Lewy

Recherche effets dopaminergiques ou noradrénergiques



Les situations moins claires... **démence vasculaire**

Tableau clinique des dépressions vasculaires

- Dépression tardive ou aggravation d'une dépression précoce après l'apparition d'une maladie vasculaire.
- Facteurs de risque cérébrovasculaires, rigidité artérielle (vitesse de l'onde de pouls carotide-fémorale), plaques carotidiennes
- Déficience neuropsychologique, y compris dysfonctionnement exécutif, en fonction de la localisation et de l'étendue des lésions vasculaires cérébrales
 - Dépression généralement caractérisée par un retard, une anhédonie, un manque de compréhension de la maladie et un handicap, mais moins de sentiments de culpabilité.
 - Réponse faible ou lente aux antidépresseurs



Conclusion

Retours aux bases des prescriptions chez le sujet âgé
Tentative d'adaptation à la pathologie
Nécessité de développer la recherche

Merci pour votre attention !

