Folia Pharmacotherapeutica octobre 2020

Folia 'Soins aux Personnes Âgées'

Efficacité des antidépresseurs chez la personne âgée : synthèse méthodique et méta-analyse

Dans une synthèse méthodique et une méta-analyse, l'utilisation d'antidépresseurs (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)) chez des personnes souffrant de dépression modérée à sévère de plus de 65 ans n'était pas associée à un effet statistiquement significatif, alors que le nombre rapporté d'abandons à cause d'effets indésirables rapportés était deux fois plus grand chez les utilisateurs d'antidépresseurs.

Mallery *et al.*[1] ont réalisé une synthèse méthodique et une méta-analyse d'études randomisées menées en double aveugle chez des personnes de plus de 65 ans souffrant de dépression modérée à sévère, selon les critères du DSM, dans lesquelles un antidépresseur (ISRS et IRSN) avait été comparé à un placebo. Neuf études (n = 2.704, âge moyen entre 71 et 82 ans, le plus souvent avec une durée de 8 semaines) ont été incluses dans la méta-analyse. Les produits étudiés étaient le citalopram, la duloxétine, l'escitalopram, la fluoxétine et la venlafaxine, ainsi que l'anxiolytique buspirone (qui n'est plus disponible en Belgique).
Aucune différence statistiquement significative n'a été constatée en ce qui concerne la réponse ou la rémission avec les produits étudiés par rapport au placebo. La réponse était définie comme une amélioration d'au moins 50 % sur l'échelle de dépression de Hamilton (*Hamilton Depression Rating Scale*, HDRS) ou sur l'échelle de dépression de Montgomery et Åsberg (*Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*, MADRS) ou une (nette) amélioration selon la *Clinical Global Impression-Improvement Scale* ; la rémission a été définie comme la disparition de la dépression selon l'échelle HDRS ou MADRS.

- Produits étudiés: buspirone (un anxiolytique également utilisé comme thérapie d'appoint dans la dépression, n'est plus disponible en Belgique, n = 418), citalopram (n = 211), duloxétine (n = 217), escitalopram (n = 173), fluoxétine (n = 326) et venlafaxine (n = 104).
- Une réponse a été observée chez 45,3% des patients dans le groupe ayant pris des antidépresseurs, contre 40,5% dans le groupe placebo (RR 1,15 (IC à 95% 0,96 à 1,37)).
- Une rémission a été observée chez 33,1% des patients dans le groupe antidépresseurs contre 31,3% dans le groupe placebo (RR 1,10 (IC à 95% 0,92 à 1,31)).
- Le taux élevé de réponse au placebo, qui s'observe également dans les études menées auprès d'autres populations, s'explique en grande partie par l'amélioration spontanée de la dépression pendant la période étudiée.

Des nausées, de la fatigue, de la constipation et des vertiges ont été signalés plus souvent dans le groupe traité par antidépresseurs, ce qui peut s'avérer problématique chez la personne âgée. Globalement, dans les études, le taux d'abandon en raison d'effets indésirables était deux fois plus grand dans le groupe ayant reçu des antidépresseurs que dans le groupe placebo.

- Dans le groupe traité par antidépresseurs, des nausées ont été signalées dans 14% des cas, contre 6,8% dans le groupe placebo (RR 2,26 (IC à 95% 1,42 à 3,6) ; NNH (number needed to harm) de 11 (IC à 95% 7 à 30)).
- Taux d'abandon en raison d'effets indésirables : 13% dans le groupe antidépresseurs, contre 5,8% dans le groupe placebo (RR 2,30 (IC à 95% 1,45 à 3,63) ; NNH de 14 (IC à 95% 10 à 28)). Les effets indésirables n'ont pas été rapportés de manière homogène.

La plupart des études duraient 8 semaines, ce qui est très court, vu que le délai de réponse peut prendre

jusqu'à 12 semaines[4]. Les deux études qui duraient plus longtemps (respectivement 10 semaines et 24 semaines) n'observent pas non plus d'effet.
Étant donné que les personnes âgées souffrant de dépression et de démence peuvent réagir différemment aux antidépresseurs que les personnes âgées dépressives sans démence, une analyse a également été réalisée sur les études qui excluaient les personnes âgées souffrant de démence. Le résultat était similaire.

Dans les 4 études qui ont exclu les personnes âgées atteintes de démence, aucune différence significative n'a été constatée entre les antidépresseurs et le placebo, tant en termes de réponse (RR 1,12 (IC à 95% 0,86 à 1,46), p = 0,38) qu'en termes de rémission (RR 1,05 (IC à 95% 0,81 à 1,37), p = 0,72).

Discussion:
Les résultats sont similaires à ceux de la méta-analyse de Tedeschini *et al.* de 2011[2] (voir le Formulaire de soins aux Personnes Âgées), dans laquelle aucun effet statistiquement significatif n'avait été observé avec les différents types d'antidépresseurs (y compris des antidépresseurs tricycliques) chez des plus de 65 ans. En revanche, lorsque que l'on considérait dans cette méta-analyse les personnes de plus de 55 ans, un effet statistiquement significatif des antidépresseurs était constaté. Ceci pourrait indiquer que les antidépresseurs sont moins efficaces chez les personnes de plus de 65 ans.
Les auteurs de cette nouvelle méta-analyse ont voulu évaluer comment les résultats pouvaient s'appliquer aux patients âgées fragiles. Ils n'ont toutefois pas trouvé d'études portant uniquement sur cette population et ont donc inclus les études dans lesquelles ceux-ci étaient les plus représentés. Ceci concerne majoritairement des patients avec insuffisance cardiaque ou maladie de Parkinson. Dans ces deux groupes, aucune effet des antidépresseurs n'a pu être constatée non plus. Dans le *Tijdschrift voor geneeskunde*, le phénotype de dépression-fragilité avait déjà été évoqué[3]. Ce terme désigne un groupe de personnes âgées cliniquement vulnérables, présentant des symptômes communs à la dépression et à la fragilité, c'est-à-dire un manque d'énergie, une perte de poids, un ralentissement psychomoteur et un niveau d'activité réduit. L'effet des antidépresseurs n'a pas été prouvé dans le syndrome de dépression-fragilité[3]. Chez les « personnes âgées fragiles » ('frail elderly'), on sait que les symptômes de la fragilité et de la dépression se chevauchent, ce qui peut conduire à sur-diagnostiquer la dépression dans cette population. C'est également une des conclusions des auteurs de cette nouvelle méta-analyse. Il y a un impact négatif de ce sur-diagnostic en raison des effets indésirables potentiels des antidépresseurs, en particulier chez les patients âgés fragiles, d'autant plus qu'ils ne semblent pas plus efficaces que le placebo.

Conclusion
Selon cette méta-analyse, les antidépresseurs ne sont pas plus efficaces qu'un placebo chez les personnes de plus de 65 ans souffrant de dépression modérée à sévère. Ceci nous confronte une fois de plus au manque de bonnes études sur la dépression chez les personnes âgées, en particulier les « personnes âgées fragiles ». Les résultats des études menées chez des adultes, excluant généralement les personnes âgées et en particulier les plus de 80 ans, ne peuvent pas être simplement extrapolés.

Point de vue du CBIP : avant d'instaurer un traitement médicamenteux de la dépression, il faut toujours procéder à une évaluation du rapport bénéfice/risque, *a fortiori* chez les personnes âgées vulnérables.

Sources

1 Mallery L, MacLeod T, Allen M et al. Systematic review and meta-analysis of second-generation antidepressants for the treatment of older adults with depression: questionable benefit and considerations for frailty. BMC Geriatrics 2019;19:306. doi: https://doi.org/10.1186/s12877-019-1327-4.
2 Tedeschini E, Levkovitz Y, Iovieno N, et al. Efficacy of antidepressants for late-life depression: a meta-analysis and meta-regression of placebo-controlled randomized trials. J Clin Psychiatry 2011;72:1660-8. doi: 10.4088/JCP.10r06531.
3 Van Damme A, Petrovic M. Depressie en kwetsbaarheid op oudere leeftijd : een Overzicht. Tijdschrift voor Geneeskunde

2017;73:1531–7. http://hdl.handle.net/1854/LU-8542181

4 Folia Pharmacotherapeutica. Dépression chez l'adulte: une recommandation de bonne pratique médicale et une méta-analyse. Folia Pharmacotherapeutica juillet 2018;45:1-5. https://www.cbip.be/fr/articles/2935?folia=2933

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
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.