

Pour un bon usage des antidépresseurs chez la personne âgée

Anne Spinewine

Pharmacien clinicien, Dr Sc Pharm

Université catholique de Louvain

CHU Mont-Godinne et Louvain Drug Research Institute

1. UN PEU DE PHARMACOLOGIE...

Classes, action, effets secondaires,...

L'arsenal thérapeutique de la dépression

IMAO-A

Moclobémide
(Aurorix)

Beaucoup de classes différentes...

Comment s'y retrouver?

Millepertuis

Tri- et tétracycliques
et apparentés (ATC)

X-pramine (pex clomipramine, Anafranil)

Y-ptyline (pex amitriptyline, Redomex)

Z-épine (pex doxepine, Sinequan)

ISRS

Fluoxétine (Prozac)

Fluvoxamine (Floxyfral)

Sertraline (Serlain)

Paroxétine (Seroxat)

(es)Citalopram (Cipramil)

IRSN

Venlafaxine
(Efexor®)

Duloxétine
(Cymbalta)

Antag. α_2

Mirtazapine
(Remergon®)

SARI

Trazodone
(Trazolan®)

IRN

Réboxétine
(Edronax®)

IRDA

Bupropion
(Wellbutrin®)

Li+



Action pharmacologique

➤ Base biologique de la dépression

- ✓ Déficit des transmissions de
 - Sérotonine (HT)
 - Noradrénaline (NA)

➤ Antidépresseurs =

- ✓ Substances qui ↑ la disponibilité de ces transmetteurs

HT sérotonine

NA noradrénaline

➤ Antidépresseurs

- ✓ Parfois antagonistes sur d'autres récepteurs
- ✓ = source d'effets secondaires supplémentaires

Ach Anticholinergique

H₁ Anti-histaminique

α Antiadrénergique α

L'arsenal thérapeutique de la dépression

IMAO-A

Moclobémide
(Aurorix)

Millepertuis HT

Tri- et tétracycliques
et apparentés (ATC)

X-pramine (pex clomipramine, Anafranil)

Y-ptyline (pex amitriptyline, Redomex)

Z-épine (pex doxepine, Sinequan)

HT

NA

Ach

H₁

α

ISRS HT

Fluoxétine (Prozac)

Fluvoxamine (Floxyfral)

Sertraline (Serlain)

Paroxétine (Seroxat)

(es)Citalopram (Cipramil)

IRSN HT

Venlafaxine
(Efexor®)

Duloxétine
(Cymbalta)

HT

NA

Ach

Antag. α₂ NA

Mirtazapine
(Remergon®)

NA

Ach

H₁

SARI HT

Trazodone
(Trazolan®)

HT

H₁

IRN NA

Réboxétine
(Edronax®)

NA

Li+



Les antidépresseurs sont-ils efficaces?

- Pas de preuves dans les formes légères et modérées
 - Preuves d'efficacité dans les formes sévères
 - Résultats des études hétérogènes
 - Effet placebo
-
- Pas de preuves solides que certains antidépresseurs soient + efficaces que d'autres
 - ATC et ISRS: les mieux évalués; expérience +++



➤ Choix ISRS: Ce qui les différencie entre eux:

- Pharmacocinétique
- Interactions médicamenteuses
- Effets secondaires

➤ Citalopram(Cipramil), sertraline(Serlain):

- ✓ les mieux évalués chez les personnes âgées
- ✓ Moins d'interactions médicamenteuses
- ✓ =ISRS à préférer

➤ Escitalopram (Sipralexa):

- ✓ + efficace? + cher!

➤ Fluoxetine (Prozac)

- ✓ Durée d'action très longue!
- ✓ + d'anxiété et d'agitation
- ✓ Beaucoup d'interactions
→ À éviter chez la personne âgée

➤ Paroxetine (Seroxat)

- ✓ sédatif → au coucher
- ✓ + d'interactions qu'avec le citalopram

Et les risques? ISRS

- ✓ Nausées, vomissements, diarrhées
- ✓ Agitation, nervosité, troubles du sommeil
- ✓ Troubles de l'appétit, perte de poids
→ attention chez patients dénutris
- ✓ Effets extrapyramidaux (10%)
- ✓ Dysfonction sexuelle

- ✓ Hyponatrémie/SIADH (10-15%)
- ✓ Hémorragies GI (surtout si + aspi/AINS/anticoag)
- ✓ Fractures

- ✓ Peu d'effets anticholinergiques et de toxicité cardiaque → ↓ risque mortalité par surdosage

ISRS

HT

Fluoxétine (Prozac)
Fluvoxamine (Floxyfral)
Sertraline (Serlain)
Paroxétine (Seroxat)
(es)Citalopram (Cipramil)

Syndrome sérotoninergique

➤ Probablement sous-diagnostiqué

➤ Définition

Excès de sérotonine au niveau cérébral

➤ Tableau clinique

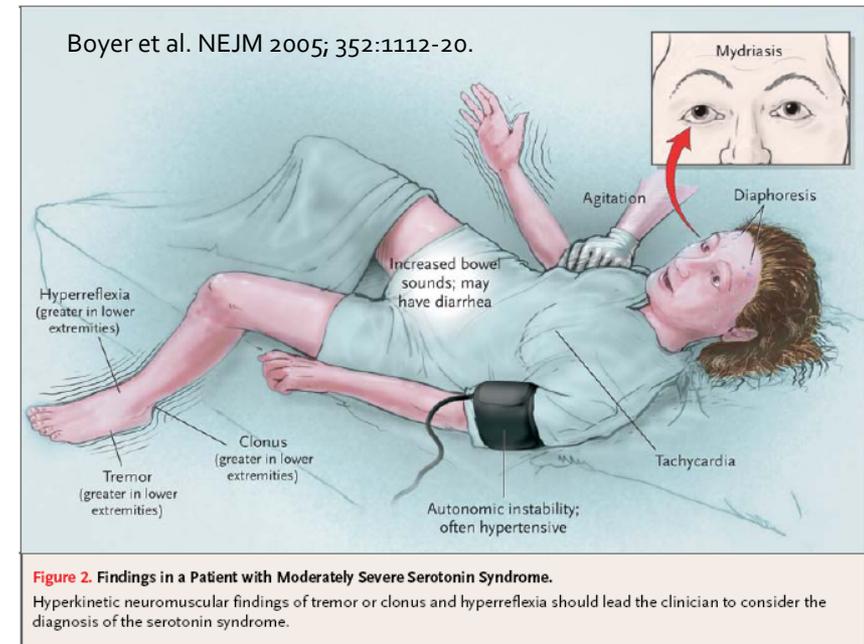
- Rigidité musculaire
- Agitation
- Myoclonies, hyperréflexie
- Troubles du comportement
- Hyperthermie

➤ Complications

- CIVD
- Convulsions
- Coma
- Choc

➤ Médicaments impliqués

- Antidépresseurs à action sérotoninergique
- Antidouleurs: pex tramadol, hydromorphone
- Antiparkins: rasagiline (Azilect), selegiline (Eldepryl)
- Dextrométhorphane
- Antiémétiques: setrons, metoclopramide,...
- ...



Et les risques? Tri- et tétra-cycliques

Tri- et tétracycliques et apparentés (ATC)

X-pramine (pex clomipramine, Anafranil)

Y-ptyline (pex amitriptyline, Redomex)

Z-épine (pex doxepine, Sinequan)

HT

NA

Ach

H₁

α

- ✓ Constipation
- ✓ Rétention urinaire
- ✓ Troubles visuels
- ✓ Confusion
- ✓ Troubles mémoire
- ✓ Sécheresse bouche

↓ avec
nortryptiline
(Nortrilen)

- ✓ Somnolence
- ✓ Prise de poids

- ✓ Hypotension orthostatique
- ✓ Vertiges

- ✓ Arythmies (!surdosage)
- ✓ Mortalité en cas de surdosage

Les autres antidépresseurs

➤ Venlafaxine (Efexor)

- ✓ + efficace qu'ISRS mais + difficile à titrer
- ✓ + toxique: hypertension, cardiotoxicité, suicide
- ✓ Alternative en cas d'échec avec ISRS/ATC

| | |
|--------------------------|-----|
| IRSN | HT |
| Venlafaxine (Efexor®) | NA |
| Duloxetine (Cymbalta) | Ach |

➤ Duloxetine (Cymbalta)

- ✓ Aussi efficace qu'autres antidépresseurs mais + d'effets secondaires
 - Hémorragies, hypoNa, troubles urinaires (anorexie?)
- ✓ Pas conseillée en 1^{ère} intention

Les autres antidépresseurs

➤ Mirtazapine (Remergon)

- ✓ Efficacité = ISRS
- ✓ ! Sédation (agranulocytose)
- ✓ Prise de poids

Antag. $\alpha 2$ NA

Mirtazapine Ach

(Remergon®) H₁

➤ Trazodone (Trazolan)

- ✓ Antidépresseur peu efficace; grande variabilité de réponse
- ✓ Hypotension orthostatique et sédation; arythmie; SIADH
- ✓ Utilisé surtout pour effet hypnotique (25-100mg au coucher)

SARI HT

Trazodone H₁
(Trazolan®)



Les autres antidépresseurs

➤ Millepertuis

- ✓ Efficacité: données contradictoires; Dépression sévère: pas claire
- ✓ Risques
 - Interactions médicamenteuses!
 - ↓ efficacité d'autres médicaments (via CYP3A4)
 - Effets sérotoninergiques avec autres médicaments « similaires »
 - Traitement non spontanément mentionné par le patient (plante = naturel = non nocif)



➤ Et les BZD?

- ✓ Pas d'effet antidépresseur propre
- ✓ Eventuellement pendant le début du traitement avec antidépresseur
- ✓ ↑ risque dépendance et chutes

➤ Et les neuroleptiques?

- ✓ Pas une indication valable (sauf ds certains cas très particuliers)

2. POUR UN BON USAGE...

2.1. Avant une 1^{ère} utilisation

2.2. Lors d'une 1^{ère} utilisation

2.3. Et après...

Avant une 1^{ère} utilisation

1. La décision de traiter un patient dépressif ne signifie pas qu'un antidépresseur doit être prescrit systematiquement
2. Dans la mesure du possible le patient doit être impliqué dans la décision du choix du traitement (↑ compliance et effet)
3. Si antidépresseur prescrit: toujours après ou en parallèle à un traitement non médicamenteux (psychothérapies)
 1. *Pas d'escalade thérapeutique sans traitement non médicamenteux*
4. Dans la dépression majeure: OUI, surtout si forme sévère
5. Dans la dépression mineure, la dépression réactionnelle: NON (pas systématique)
 1. *Pas d'antidépresseur systématique après décès proche ou placement MRS*



2. POUR UN BON USAGE...

2.1. Avant une 1^{ère} utilisation

2.2. Lors d'une 1^{ère} utilisation

2.3. Et après...

Quel antidépresseur choisir?

- Efficacité =
- Choix fonction de:
 - ✓ Effets indésirables
 - ✓ Comorbidités
 - ✓ Traitements antérieurs
 - ✓ Interactions
 - ✓ Prix
 - ✓ Préférences du patient

| Choix d'un antidépresseur en présence de conditions particulières | | |
|---|--|---|
| Condition | Antidépresseurs recommandés | Antidépresseurs à éviter |
| Anorexie | Antidépresseurs tricycliques (amines secondaires, mirtazapine) | ISRS |
| Anxiété | ISRS, néfazodone | Bupropion |
| Apathie | Désipramine, venlafaxine, bupropion, méthylphénidate | ISRS (avec propriétés sédatives), néfazodone |
| Arythmie, post-infarctus, hypotension orthostatique | ISRS, venlafaxine, bupropion | Antidépresseurs tricycliques, moclobémide, néfazodone |
| Constipation | ISRS, venlafaxine | Antidépresseurs tricycliques |
| Convulsions | ISRS, venlafaxine | Bupropion, maprotiline, antidépresseurs tricycliques |
| Démence | ISRS, venlafaxine, bupropion, moclobémide, mirtazapine | Antidépresseurs tricycliques |
| Diabète | ISRS, venlafaxine, moclobémide, mirtazapine | Antidépresseurs tricycliques |
| Diarrhée | Antidépresseurs tricycliques (amines secondaires) | ISRS |
| Dysfonction sexuelle | Néfazodone, bupropion, moclobémide | Antidépresseurs tricycliques, ISRS, venlafaxine, IMAO |
| Glaucome, hyperplasie bénigne de la prostate | ISRS, venlafaxine, bupropion, moclobémide, mirtazapine | Antidépresseurs tricycliques |
| Hypertension | ISRS, mirtazapine | Venlafaxine (à des doses de plus de 200mg par jour) |
| Maladie de Parkinson | Venlafaxine, antidépresseurs tricycliques (amines secondaires) | ISRS |

Modalités de prescription / prise

- Débuter avec faible dose
- Ensuite augmenter jusqu'à la dose thérapeutique
- Si 1 prise par jour, à quelle heure?
 - ✓ Le soir pour les antidépresseurs sédatifs (sf si sédation recherchée)
 - ✓ Non sédatifs: en journée, de préférence le matin (surtout si problème d'insomnie)



2. POUR UN BON USAGE...

2.1. Avant une 1^{ère} utilisation

2.2. Lors d'une 1^{ère} utilisation

2.3. Et après...

Combien de temps « pour que ça agisse »?

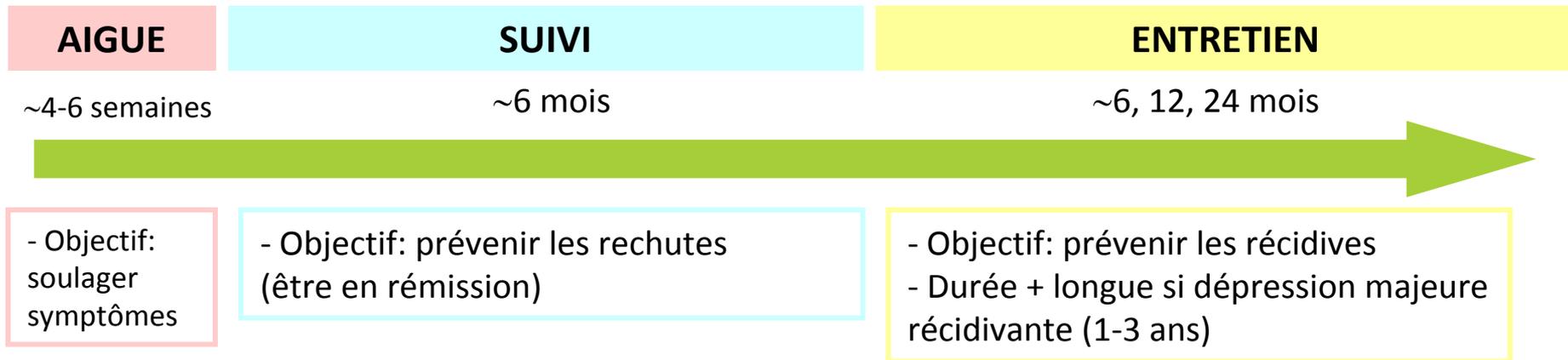
- Il faut prendre un antidépresseur pendant au moins 6 semaines pour pouvoir en évaluer l'efficacité
- La réponse au traitement peut prendre jusqu'à 10-12 semaines; délai plus long que chez les adultes plus jeunes
- Si réponse partielle
 - ✓ Augmenter la dose
 - ✓ Ajouter 2^e antidépresseur avec mode d'action différent
- Si absence de réponse après 4-8 semaines:
 - ✓ Vérifier la compliance
 - ✓ Revoir le diagnostic
 - ✓ Changer d'antidépresseur (autre classe)

Etre patient et persévérant.

Les effets secondaires apparaissent souvent bien avant l'effet antidépresseur

Combien de temps faut-il traiter?

- Le traitement comprend 3 phases:



- NB: Peu de données sur la durée optimale du traitement chez les PA
 - ✓ Certains auteurs suggèrent un traitement de consolidation d'au moins 2 ans
- Réévaluer l'intérêt du traitement

Comment arrêter un traitement?

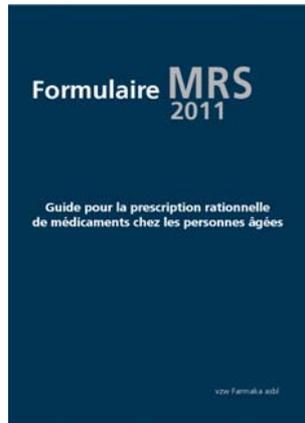
- Avec l'accord du patient...
- PROGRESSIVEMENT...
 - ✓ Pas de consensus sur la durée et les modalités
 - ✓ En général 2 à 4 semaines
 - ✓ Ex symptômes de sevrage si arrêt brutal ISRS: céphalées, agitation, nervosité, troubles du sommeil
 - ✓ Ex symptômes de sevrage si arrêt brutal tricycliques: tremblements, vertiges, nausées, diarrhées

3. CONCLUSION

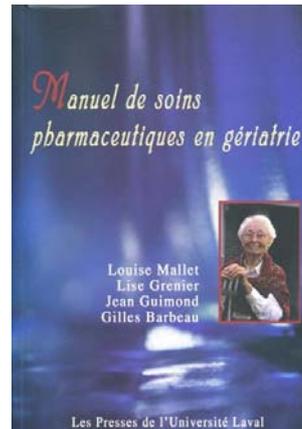
Conclusion

- Pas d'antidépresseur de façon systématique pour la dépression chez la PA
- Toujours envisager les traitements « non pharmacologiques »
- Choix de l'antidépresseur: principalement basé sur profil effets secondaires et comorbidités
- Être patient avant de pouvoir évaluer l'efficacité...
- ... sans oublier de réévaluer le traitement ultérieurement
- Et le patient, qu'en pense-t-il?

Pour plus d'informations



➤ www.farmaka.be





**Merci de votre
attention**

Anne Spinewine

Pharmacien hospitalier clinicien,
Dr Sciences Pharmaceutiques
anne.spinewine@uclouvain.be

Montrer les critères STOPP-START relatives à la dépression et aux antidépresseurs? Ou les intégrer dans la présentation?

(NB: risque de pas assez de temps pour présenter cela)

3. CRITERES DE QUALITE

Critères de Beers 2012

| | | | | |
|--|---|-------|------|--------|
| Tertiary TCAs, alone or in combination: Amitriptyline Chlordiazepoxide-amitriptyline Clomipramine Doxepin > 6 mg/d Imipramine Perphenazine-amitriptyline Trimipramine | Highly anticholinergic, sedating, and cause orthostatic hypotension; safety profile of low-dose doxepin (≤ 6 mg/d) is comparable with that of placebo | Avoid | High | Strong |
|--|---|-------|------|--------|

| | | | | | |
|-------------------------------|--|---|---|------|--------|
| History of falls or fractures | Anticonvulsants Antipsychotics Benzodiazepines Nonbenzodiazepine hypnotics Eszopiclone Zaleplon Zolpidem TCAs and selective serotonin reuptake inhibitors | Ability to produce ataxia, impaired psychomotor function, syncope, and additional falls; shorter-acting benzodiazepines are not safer than long-acting ones | Avoid unless safer alternatives are not available; avoid anticonvulsants except for seizure disorders | High | Strong |
|-------------------------------|--|---|---|------|--------|

Anticholinergiques et: constipation, HBP, démence, delirium,...

| | | | | |
|---|--|------------------|----------|--------|
| Antipsychotics Carbamazepine Carboplatin Cisplatin Mirtazapine Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor Selective serotonin reuptake inhibitor | May exacerbate or cause syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion or hyponatremia; need to monitor sodium level closely when starting or changing dosages in older adults due to increased risk | Use with caution | Moderate | Strong |
|---|--|------------------|----------|--------|



Critères STOPP et START



4. Syndrome sérotoninergique

Drugs associated with the serotonin syndrome

Selective serotonin-reuptake inhibitors: sertraline, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, and citalopram

Antidepressant drugs: trazodone, nefazodone, buspirone, clomipramine, and venlafaxine

Monoamine oxidase inhibitors: phenelzine, moclobemide, clorgiline, and isocarboxazid

Anticonvulsants: valproate

Analgesics: meperidine, fentanyl, tramadol, and pentazocine

Antiemetic agents: ondansetron, granisetron, and metoclopramide

Antimigraine drugs: sumatriptan

Bariatric medications: sibutramine

Antibiotics: linezolid (a monoamine oxidase inhibitor) and ritonavir (through inhibition of cytochrome P-450 enzyme isoform 3A4)

Over-the-counter cough and cold remedies: dextromethorphan

Drugs of abuse: methylenedioxymethamphetamine (MDMA, or “ecstasy”), lysergic acid diethylamide (LSD), 5-methoxydiisopropyltryptamine (“foxy methoxy”), Syrian rue (contains harmine and harmaline, both monoamine oxidase inhibitors)

Dietary supplements and herbal products: tryptophan, *Hypericum perforatum* (St. John’s wort), Panax ginseng (ginseng)

Other: lithium

-
- Mirtazapine et prise de poids (preuves?)
 - Hyponatrémie: risque comparé entre classes d'antidépresseurs + lesquels n'en donnent pas
 - ✓ Ds ISRS stt parox
 - ISRS et fractures: revoir litt (aussi ATCs?)
 - Agomelatine et bupropion: parfois utilisé?
 - Rajouter liste de mdcts associés avec depr? P337
 - suicide

Ariane

- Traitement non réévalué (MGs)
- Dose sous optimale pas si fréquent
- hypoNa oui mais pas toujours stop direct, à réévaluer
- Plusieurs antidépresseurs (pex Venlaf et Sipralext); à MG essaie
- Compliance; « pour le moral »; gens contents d'avoir qqch comme ça
- Cipramil composante anxiogène?
- Isrs siadh
- Trazolan siadh

Antidépresseurs et interactions



POINTS-CLÉS Patients déprimés

- Tous les antidépresseurs, y compris le *millepertuis*, exposent les patients au risque de syndrome sérotoninergique. Surtout s'ils sont associés entre eux ou avec certains opioïdes, tels que le *tramadol* ou le *dextrométhorphane*, ou avec un triptan.
- La plupart des antidépresseurs abaissent le seuil de convulsion.
- Lorsqu'ils ont un effet sédatif marqué ou s'ils sont associés avec un autre psychotrope (alcool, anxiolytique, opioïde, etc.), les antidépresseurs sont susceptibles d'altérer la vigilance des patients, et de rendre dangereuses certaines activités, en particulier l'utilisation de machines et la conduite de véhicules.
- Les antidépresseurs inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), la *duloxétine*, le *milnacipran* et la *venlafaxine* sont susceptibles de provoquer des crises hypertensives lorsqu'ils sont associés avec un médicament sympathomimétique (amphétaminique, décongestionnant nasal, etc.).
- Les patients âgés traités par antidépresseur sont exposés à un risque accru d'hyponatrémie, en particulier lorsque leur traitement comporte des médicaments hyponatrémiants (anti-inflammatoires non stéroïdiens, diurétiques, sulfamides hypoglycémiants, etc.).
- Le *millepertuis* est un inducteur enzymatique qui expose à une diminution des effets de médicaments associés, notamment les contraceptifs hormonaux, des antivitamine K, les immunodépresseurs, etc.

©Prescrire

Comment évaluer l'effet?

➤ Échelle?

