

Mise au point

Utilisation des antidépresseurs chez les sujets âgés déments : données actuelles

Antidepressant use in demented elderly subjects: Current data

C. Bélicard-Pernot^a, P. Manckoundia^{a,*}, E. Ponavoy^c, O. Rouaud^{d,e}, P. Pfitzenmeyer^{a,b}

^a Service de médecine interne gériatrie, centre de Champmailot, CHU de Dijon, 2, rue Jules-Violle, BP 87 909, 21079 Dijon cedex, France

^b Inserm–U887 motricité-plasticité : performance, dysfonctionnement, vieillissement et technologies d'optimisation, faculté des sciences du sport, université de Bourgogne, BP 27 877, 21078 Dijon, France

^c Service de psychiatrie, hôpital Général, CHU de Dijon, 3, rue Faubourg-Raines, 21079 Dijon cedex, France

^d Service de neurologie, hôpital Général, CHU de Dijon, 3, rue Faubourg-Raines, 21079 Dijon cedex, France

^e Centre mémoire de ressources et recherche (CMRR), hôpital Général, CHU de Dijon, 3, rue Faubourg-Raines, 21079 Dijon cedex, France

Disponible sur Internet le 18 mars 2009

Résumé

La dépression et les symptômes comportementaux et psychologiques de la démence (SCPD) ont un impact important sur l'évolution de la maladie démentielle car ils favorisent l'accélération du déclin cognitif et influencent le pronostic fonctionnel et vital. Le prescripteur doit être particulièrement prudent dans le maniement des antidépresseurs chez le sujet âgé car la plupart des études ont certes inclus des patients âgés d'au moins 65 ans, mais rarement de plus de 75 ans ; ces patients étant en outre sélectionnés sur l'absence de tout critère de fragilité. Ainsi, les inhibiteurs de la recapture sélectifs de la sérotonine (IRSS), qui semblaient initialement ne comporter que peu de risques, ont été associés, au fur et à mesure de leur utilisation en pratique clinique courante, à des effets secondaires nombreux et dangereux tout particulièrement chez les sujets âgés. Nous manquons à l'heure actuelle de données suffisantes pour évaluer la balance bénéfico–risque des antidépresseurs dans le traitement de la dépression et des SCPD chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ou d'autres affections démentielles. Très peu de molécules ont été testées par des essais thérapeutiques dans ces indications. Malgré leurs limites, les études sur le citalopram et le moclobémide ont montré des effets probables avec des risques faibles d'effets indésirables, que ce soit sur les signes dépressifs ou sur les SCPD. Il est nécessaire d'évaluer l'efficacité et les effets secondaires des antidépresseurs chez le sujet âgé dément à travers un grand nombre d'études.

© 2009 Société nationale française de médecine interne (SNFMI). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Antidépresseur ; Démence ; Maladie d'Alzheimer ; Sujet âgé ; Troubles du comportement

Abstract

Depression and behavioural and psychological symptoms of dementia (BPSD) have a significant impact on the worsening of dementia because they increase the cognitive and functional decline and they have a significant impact on the vital prognosis. Physicians should be particularly careful in the use of antidepressants in the elderly, particularly in the frail elderly. Indeed, most studies have included patients aged at least 65 years without frailty criteria, but rarely those aged over 75 years and/or frail. As they are used in clinical practice, selective serotonin reuptake inhibitors, which initially appeared to have low risks, have been associated with many and dangerous adverse effects, particularly in elderly subjects. At present, there is a lack of data to assess the benefit–risk ratio of antidepressants in the treatment of depression and BPSD in patients with Alzheimer's disease or other dementias. Among the drugs frequently used in studies in order to evaluate these indications, citalopram and moclobemide are those associated with a low risk of adverse events and a significant effectiveness on depression signs and behavioural and BPSD. It is necessary to assess the effectiveness and adverse effects of antidepressants in demented elderly subjects through several studies.

© 2009 Société nationale française de médecine interne (SNFMI). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Antidepressant; Dementia; Alzheimer disease; Elderly; Behavioral disturbances

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : patrick.manckoundia@chu-dijon.fr (P. Manckoundia).

1. Introduction

En France, la consommation des médicaments anxiolytiques ou hypnotiques est excessive et tend à se banaliser, notamment chez les personnes âgées. Il semble par ailleurs qu'il y ait un mésusage des psychotropes, sous-tendu par une inadéquation du diagnostic de dépression chez le sujet âgé. Ainsi actuellement, la majorité des gériatres et des psychiatres s'entendent sur la notion d'une prescription insuffisante d'antidépresseurs chez la personne âgée réellement dépressive tant les modes d'expression de cette maladie sont divers et intimement liés à une histoire individuelle [1]. La dépression du sujet âgé est par conséquent insuffisamment dépistée, sous-diagnostiquée et non ou mal traitée [2].

La difficulté sémiologique est encore aggravée en cas de maladie démentielle associée, cette situation ajoutant un degré de complexité dans l'approche clinique et la prise en charge [3–5]. Le traitement antidépresseur est particulièrement difficile à manier chez les patients présentant un degré de fragilité cérébrale, l'ensemble des effets secondaires étant encore plus marqués et pouvant aggraver les troubles cognitifs et psycho-comportementaux [6–10].

C'est pourquoi il nous a paru intéressant de réaliser une revue de la littérature concernant l'utilisation particulière des antidépresseurs et leurs effets dans cette population particulière qu'est celle des personnes âgées démentes.

2. Relation démence–dépression

La relation entre démence et dépression fait l'objet depuis plusieurs années de nombreuses controverses. Schématiquement, quatre types de situations sont rencontrés :

- la dépression se présente comme une démence ;
- la démence est secondaire à la dépression ;
- la démence se présente comme une dépression ;
- la dépression est secondaire et survient sur une démence pré-existante [11].

En tout état de cause, le diagnostic différentiel démence–dépression reste difficile à la phase initiale de la maladie. Le diagnostic différentiel avec les maladies d'Alzheimer ou apparentées peut être d'autant plus difficile que certains signes déficitaires cognitifs accompagnent fréquemment la dépression tels les troubles de la concentration, de l'attention et de la mémoire immédiate [3,4]. La situation est encore plus tendue lorsqu'il s'agit de différencier une dépression tardive d'une démence sous-corticofrontale, les troubles des fonctions exécutives observés dans les atteintes sous-corticofrontales (perte de l'initiation et de la spontanéité, aboulie, apathie, pauvreté idéique) pouvant être confondus avec la sémiologie du ralentissement psychomoteur observée habituellement dans la maladie dépressive [12]. Dans ce contexte, toute dépression de survenue tardive doit faire craindre l'existence d'une pathologie démentielle sous-jacente qui se révélera à plus ou moins long terme, le suivi des patients ayant présenté une dépression tardive rapportant des taux d'incidence cumulée pour la

démence de l'ordre de 43 % à cinq ans [13] et jusqu'à 89 % à 15 ans [5,14]. La réversibilité des troubles cognitifs et de la confusion sous traitement antidépresseur ne permet même pas d'exclure une évolution démentielle ultérieure et pour certains auteurs, la plupart des dépressions de survenue tardive pourraient être, en fait, un mode d'entrée dans la démence [3,4].

Il semble aujourd'hui pertinent de différencier la maladie dépressive, dont le diagnostic différentiel peut poser problème avec les maladies démentielles et notamment la maladie d'Alzheimer à son début, des symptômes de la lignée dépressive [15]. Ces derniers sont en effet extrêmement fréquents au cours des maladies démentielles [16], leur fréquence semblant augmenter au fur et à mesure de l'évolution de l'état démentiel [17,18]. Les symptômes dépressifs sont aujourd'hui au même titre que l'agitation, le délire ou les hallucinations intégrés dans les symptômes comportementaux et psychologiques de la démence (SCPD) [19]. Ces symptômes ont un impact très négatif sur le statut fonctionnel et vital du patient ainsi que sur sa qualité de vie [20]. Par ailleurs, ils retentissent largement sur les aidants, qui connaissent eux-mêmes des états dépressifs plus fréquents [21].

3. Utilisation des antidépresseurs et principaux effets secondaires chez les patients âgés

Les différentes classes d'antidépresseurs actuellement disponibles en France sont présentées dans le [Tableau 1](#). La classification pharmacoclinique des antidépresseurs distingue les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs de la recapture sélectifs de la sérotonine (IRSS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa), les inhibiteurs réversibles de la monoamine oxydase ou *reversible inhibitors of monoamine oxidase A* (RIMA) et les autres antidépresseurs représentés par la mirtazapine, la miansérine et la tianeptine. Les antidépresseurs font preuve d'une efficacité identique quel que soit l'âge dans le cadre des dépressions majeures. En revanche, ces traitements semblent moins efficaces chez le sujet âgé en cas de dépressions mineures [22]. Leur efficacité semble comparable, l'ensemble des essais avec les nouvelles classes ayant eu pour but premier d'évaluer avant tout le profil de tolérance des différentes molécules [22]. La plupart des études qui se sont intéressées au sujet âgé ont en fait inclus des patients âgés d'au moins 65 ans, mais rarement de plus de 75 ans, ces patients étant en outre sélectionnés sur l'absence de comorbidité. C'est la raison pour laquelle le prescripteur doit être particulièrement prudent dans le maniement de ces produits chez les sujets très âgés, les atteintes cérébrales démentielles représentant par ailleurs un terrain tout à fait propice à la survenue de troubles psychocomportementaux aigus.

Les recommandations actuelles amènent à limiter autant que possible l'usage des antidépresseurs tricycliques, compte tenu de leurs effets adrénolytiques et anticholinergiques importants, parmi lesquels la confusion mentale. Pour ce qui est des IRSS qui semblaient initialement ne comporter que peu de risques, leur usage extrêmement fréquent a amené à découvrir des effets

Tableau 1
Antidépresseurs disponibles en France.

DCI	Nom commercial	Propriétés	Posologie – sujet âgé
Principaux antidépresseurs tricycliques			
Amitriptyline	Laroxyl®	Sédatif	75–100 mg/j
Imipramine	Tofranil®	Intermédiaire	75–150 mg/j
Clomipramine	Anafranil®	Intermédiaire	75–100 mg/j
Doxépine	Quitaxon®	Sédatif	10–300 mg/j
Inhibiteurs de la recapture sélectifs de la sérotonine			
Fluvoxamine	Floxyfral®	Intermédiaire	100–150 mg/j
Fluoxétine	Prozac®	Stimulant	20–40 mg/j
	Fluoxétine®		
Citalopram	Citalopram®	Intermédiaire	20–60 mg/j
	Séropram®		
Escitalopram	Séroplex®	Intermédiaire	10–20 mg/j
	Sipralax®		
Sertraline	Zoloft®	Intermédiaire	50–100 mg/j
Paroxétine	Deroxat®	Sédatif	20–40 mg/j
	Divarius®		
Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et la noradrénaline			
Venlafaxine	Effexor®	Intermédiaire	75–150 mg/j
	Effexor® LP		
Milnacipran	Ixel®	Intermédiaire	100 mg × 2/j
Duloxétine	Cymbalta®	Intermédiaire	60–120 mg/j
Inhibiteurs réversibles de la monoamine oxydase A			
Moclobémide	Moclamine®	Psychotonique	300–450 mg/j
	Moclobémide®		
Autres antidépresseurs			
Miansérine	Athymil®	Sédatif	30–60 mg/j
Tianeptine	Stablon®	Intermédiaire	12,5 mg × 2/j
Mirtazapine	Norset®	Sédatif	15–45 mg/j le soir

DCI : dénomination commune internationale ; j : jour.

secondaires dangereux tout particulièrement chez les sujets âgés :

- l'hyponatémie fréquemment observée (25 %) semble être favorisée par le vieillissement rénal, les néphropathies interstitielles, les affections sources de syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH) et la coprescription d'autres médicaments pouvant induire une hyponatémie [23] ;
- une perte de poids a été souvent signalée chez les sujets âgés [24]. Cependant, chez les patients âgés déments, la prescription d'un antidépresseur, quelle que soit sa classe, semble prévenir la perte de poids ;
- des effets extrapyramidaux ont été décrits pour tous les IRSS avec une fréquence de survenue d'un à deux cas pour 1000 patients traités [25] ;
- le risque de confusion mentale dans un contexte de syndrome sérotoninergique ou non ; ce dernier, consécutif à l'augmentation de l'activité sérotoninergique centrale et périphérique suite à l'usage de certains médicaments même à doses thérapeutiques, associe confusion, hypersympathicotomie et perturbations neuromusculaires [26] ;
- la majoration du risque de chute, bien que reconnue et tout particulièrement avec la paroxétine, reste aujourd'hui sans explication évidente ;
- la diminution de la densité osseuse a été observée dans de récentes études réalisées chez des femmes et chez des hommes

âgés traités par IRSS, en comparaison à une population traitée par un autre antidépresseur comme les tricycliques ou non traitée par antidépresseur [27,28] ;

- le risque hémorragique, en lien avec une activité antiagrégante plaquettaire intrinsèque, doit inciter à la méfiance en cas d'association avec d'autres antiagrégants plaquettaires ou des antivitamines K [25] ;
- les interactions médicamenteuses notamment avec les bêtabloqueurs (bradycardie et hypotension artérielle), les neuroleptiques (troubles extrapyramidaux et cardiaques) et les antivitamines K (hémorragie) surviennent soit du fait d'une addition d'effets sérotoninergiques, soit par le biais de l'effet inhibiteur des IRSS sur le cytochrome P450. Le citalopram et la sertraline semblent exposer à un moindre risque d'interaction médicamenteuse [29].

Les caractéristiques pharmacocinétiques des IRSS invitent le prescripteur en gériatrie à ne pas utiliser la fluoxétine [30] et à préférer le citalopram et la fluvoxamine. Les risques d'interactions médicamenteuses font préférer le citalopram et la sertraline [29].

Peu d'études avec les IRSNa ont été réalisées dans la population âgée. Il semble que ces molécules présentent des effets secondaires peu différents de ceux des IRSS [23].

Les RIMA sont représentés en France par le moclobémide. Son efficacité, au moins égale à celle des antidépresseurs de référence, et ses effets secondaires, peu différents du placebo,

ont été évalués dans une dizaine d'études [31,32]. Une étude a montré un effet précoce sur le ralentissement psychomoteur en plus de l'effet antidépresseur marqué, cet effet éveillant étant particulièrement utile dans la dépression onative et les états de démotivation tels qu'il est possible d'en rencontrer dans les démences sous-corticales [33]. Enfin, le moclobémide ferait preuve d'un effet neuroprotecteur [34].

Parmi les autres antidépresseurs, la miansérine a été particulièrement étudiée chez le sujet âgé. Le risque d'hypotension artérielle et une propriété sédative marquée nécessitent une grande prudence dans sa prescription. De plus, certaines études ont mis en évidence un effet anxiolytique propre à la molécule et un effet régulateur sur le sommeil. Signalons que des cas d'agranulocytose ont été rapportés surtout chez les patients âgés de plus de 65 ans, imposant un contrôle de l'hémogramme. La tianeptine est une molécule qui semble particulièrement bien tolérée chez le sujet âgé puisqu'elle est dépourvue d'effets sur le système cardiovasculaire et sur le système cholinergique [35]. La mirtazapine est un antagoniste α -2-présynaptique d'action centrale qui a des propriétés sédatives mais une activité anticholinergique très faible. Son effet stimulant sur l'appétit qui s'accompagne d'une prise de poids peut être particulièrement intéressant en gériatrie.

4. Utilisation des antidépresseurs chez les patients âgés déments

4.1. Principales données de la littérature

Dans la population de sujets déments, notamment âgés, les antidépresseurs ont essentiellement deux indications :

- le traitement de la dépression et des troubles anxieux, qui sont fréquemment rencontrés au cours de l'évolution de la démence et qui aggravent le pronostic fonctionnel et vital du patient ;
- la diminution de certains SCPD, notamment de l'agitation et la désinhibition. La grande crainte du prescripteur est d'aggraver, par la prescription de ces produits, les troubles cognitifs associés à la démence.

Les principales études portant sur l'utilisation des antidépresseurs chez des patients déments sont regroupées dans le [Tableau 2](#) [6,36–69].

Deux méta-analyses d'essais randomisés enrichissent le débat. Afin d'évaluer un bénéfice sur les signes dépressifs, Thomson et al. en 2007 ont regroupé cinq études réalisées en double insu, antidépresseurs contre placebo. Au total, 82 patients avaient reçu un antidépresseur (IRSS ou tricyclique) et 83 un placebo. Le traitement antidépresseur était significativement plus efficace que le placebo sur les signes dépressifs et les taux d'arrêt consécutifs à des effets secondaires étaient comparables dans les deux groupes. Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes pour ce qui est de l'impact sur les performances cognitives [70]. En 2005, Sink et al. ont réalisé une méta-analyse incluant cinq essais randomisés, en double insu, IRSS contre placebo. Les signes dépressifs étaient significativement améliorés

dans le groupe IRSS, mais seul le citalopram avait une efficacité sur les SCPD [71].

Le moclobémide est l'un des rares antidépresseurs évalué sur un échantillon de grande taille : un essai contre placebo a été réalisé sur près de 700 patients, témoignant de l'efficacité antidépresseive, de la bonne tolérance et de la maniabilité thérapeutique de cette molécule [60]. Le moclobémide serait particulièrement intéressant en cas de troubles des fonctions exécutives, notamment sur les symptômes témoignant d'un ralentissement psychomoteur, telles la démotivation, l'anhédonie, l'apathie et l'aboulie [72]. Cet effet psychotonique serait à rattacher de façon schématique, à l'impact dopaminergique de la molécule [60].

Parmi les antidépresseurs atypiques, la trazodone n'est pas commercialisée en France. Elle fait l'objet d'une autorisation temporaire d'utilisation. Il s'agit d'un antidépresseur appartenant à la classe des IRSS mais ayant comme spécificité d'être également un antagoniste sérotoninergique 5HT_{2a}. Cette molécule a donné lieu à quelques espoirs, notamment dans le traitement des SCPD, particulièrement dans les démences frontotemporales, mais, dans une revue de la littérature portant sur l'impact de la trazodone sur les SCPD, Martinon-Torres et al. signalent qu'ils n'ont pu trouver de preuves suffisantes pour recommander son utilisation dans cette indication [73].

Cette revue de la littérature concernant l'utilisation des antidépresseurs dans les démences s'est voulue très exhaustive. Cependant, la majorité des études rapportées souffrent de biais importants :

- peu d'essais randomisés ;
- effectifs faibles voire très faibles ;
- moyenne d'âge des populations évaluées comprise entre 60 et 70 ans, ce qui ne correspond pas à la population gériatrique ;
- critères d'inclusion très divers concernant le type de démence ou les caractéristiques des symptômes à améliorer ;
- hétérogénéité des objectifs intégrant, selon l'étude, l'amélioration de troubles cognitifs et/ou des troubles comportementaux et/ou d'une sémiologie thymique ;
- critères d'évaluation hétérogènes et souvent inadaptés. Ainsi, les échelles d'évaluation de la dépression utilisées dans ces études telles l'échelle de Hamilton et la Montgomery and Asberg Rating Scale (MADRS) ne sont pas validées pour le diagnostic de dépression en cas de démence. Seules la Cornell Scale for Depression in Dementia (CSDD) ou la Dementia Mood Assessment Scale (DMAS) très rarement intégrées dans ces études ont été validées ;
- posologie très variable des molécules utilisées ;
- durée de suivi insuffisante.

Ainsi, nous manquons encore à l'évidence de données suffisantes sur l'intérêt des antidépresseurs dans le traitement de la dépression et des SCPD chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer ou d'autres affections démentielles.

4.2. En pratique

Les recommandations récentes de l'HAS (mars 2008) préconisent, en cas d'apparition d'un SCPD au cours d'une maladie

Tableau 2

Principaux antidépresseurs ayant fait l'objet d'études chez les sujets âgés déments.

AD	DCI	Auteur et année	Comparaison contre	Sujets (n)	Durée essai	Bénéfice observé
Tricycliques	Amitriptyline	Reding et al. (1983) [36]	Placebo	11	6 semaines	Pas d'efficacité sur SCPD et PC
		Targano et al. (1997) [37]	Fluoxétine	37	6 semaines	Efficacité similaire sur SD ES plus fréquents
	Imipramine	Reifler et al. (1989) [38]	Placebo	61	8 semaines	Pas de bénéfice sur SD
		Katona et al. (1998) [39]	Paroxétine	198	8 semaines	Efficacité similaire sur SD
Clomipramine	Petracca et al. (1996) [40]	Placebo	21	6 semaines	Efficacité sur SD Diminution PC	
	Doxépine	Reifler et al. (1986) [41]	Placebo	20	17 mois	Efficacité sur SD
IRSS	Fluvoxamine	Olafsson et al. (1992) [42]	Placebo	46	6 semaines	Efficacité sur SCPD
		Lebert et al. (1994) [43]	Rien	10	8 semaines	Efficacité sur SCPD
	Fluoxétine	Auchus et Bissey-Black (1997) [44]	Placebo/halopéridol	15	6 semaines	Stabilité PC Pas d'efficacité sur SCPD
		Petracca et al. (2001) [45]	Placebo	41	6 semaines	Efficacité sur PC Pas de bénéfice sur SD
	Citalopram	Nyth et Gottfries (1990) [46]	Placebo	98	4 semaines	Efficacité sur SCPD et SD
		Nyth et al. (1992) [47]	Placebo	29	6 semaines	Efficacité sur SD
		Pollock et al. (2002) [48]	Placebo/perphenazine	85	17 jours	Efficacité sur SCPD
		Scharre et al. (2003) [49]	Rien	20	12 semaines	Efficacité sur SCPD
		Pollock et al. (2007) [50]	Risperidone	103	12 semaines	Efficacité similaire sur SCPD Moins d'ES
	Sertraline	Lyketsos et al. (2000) [51]	Placebo	22	12 semaines	Efficacité sur SD
			Placebo	44	12 semaines	Efficacité sur SD Pas de bénéfice sur SCPD
		Devanand et al. (2003) [53]	Rien	39	12 semaines	Efficacité sur SD
		Munro et al. (2004) [6]	Placebo	44	12 semaines	Efficacité sur SD Pas de bénéfice sur PC
		Finkel et al. (2004) [67]	Placebo	245	12 semaines	Efficacité sur SCPD Pas de bénéfice sur PC
Paroxétine	Moretti et al. (2003) [54]	Piracetam	16	14 mois	Démence frontotemporale Efficacité sur SCPD	
	Deakin et al. (2004) [55]	Placebo	20	6 semaines	Démence frontotemporale Pas de bénéfice sur SCPD	
IRSNa	Venlafaxine	de Vasconcelos Cunha et al. (2007) [56]	Placebo	31	6 semaines	Pas de bénéfice sur SD
	Milnacipran	Mizukami et al. (2006) [57]	Rien	11	12 semaines	Efficacité sur SD Stabilité PC
RIMA	Moclobémide	Postma et Vranesic (1985) [58]	Rien	10	77 jours	Efficacité sur SD
		Pancheri et al. (1994) [59]	Imipramine	30	60 jours	Efficacité sur SD et anxiété
		Roth et al. (1996) [60]	Placebo	694	6 semaines	Efficacité sur SD Stabilité PC
	Adler et al. (2003) [61]	Placebo	6	4 semaines	Démence frontotemporale Efficacité sur SCPD	
Autres	Miansérine	Karlson et al. (2000) [62]	Citalopram	336	12 semaines	Efficacité similaire sur SD Possible diminution PC
	Mirtazapine	Raji et Brady (2001) [63]	Rien	3	9 mois	Efficacité sur SCPD
	Trazodone	Lebert et al. (1994) [64]	Rien	13	10 semaines	Efficacité sur SCPD et SD Stabilité PC

Tableau 2 (Suite)

AD	DCI	Auteur et année	Comparaison contre	Sujets (n)	Durée essai	Bénéfice observé
		Teri et al. (2000) [65]	Placebo	73	16 semaines	Pas de bénéfice sur SCPD
		Lebert et al. (2004) [66]	Placebo	26	3 ans	Démence frontotemporale Efficacité sur SCPD
		Lawlor et al. (1994) [68]	Placebo/buspirone	10	12 semaines	Efficacité sur SCPD
		López-Pousa et al. (2008) [69]	Rien	24 traités/396	6 mois	Bénéfice que sur irritabilité

AD : antidépresseur ; DCI : dénomination commune internationale ; ES : effet secondaire ; IRSNa : inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ; IRSS : inhibiteurs de la recapture sélectifs de la sérotonine ; n : nombre ; PC : performances cognitives ; SCPD : symptômes comportementaux et psychologiques de la démence ; SD : signes dépressifs ; RIMA : *reversible inhibitor of monoamine oxidase A*.

d'Alzheimer ou d'un syndrome apparenté, de faire en premier lieu une analyse des symptômes visant à corriger tout phénomène psychosomatique ou toute modification environnementale pouvant déclencher ou aggraver les SCPD. Si une symptomatologie dépressive est diagnostiquée, les antidépresseurs avec des effets anticholinergiques doivent être évités en raison d'un effet délétère possible sur les fonctions cognitives. Les IRSS et le moclobémide sont indiqués tant en cas de dépression que de troubles du comportement à type d'agitation, de désinhibition, d'anxiété et d'irritabilité. En cas d'anxiété chronique, plutôt que d'utiliser des benzodiazépines, les IRSS sont également recommandés [74].

Notre revue de la littérature nous amènerait, avec grande prudence, à préférer, parmi les IRSS, la sertraline et le citalopram qui semblent, pour l'instant, poser moins de problème métabolique et de ce fait exposeraient moins au risque d'interaction médicamenteuse. Même si le nombre d'études reste encore faible, le citalopram est manifestement l'IRSS le plus étudié dans le domaine de la dépression, de l'agressivité et de la labilité émotionnelle associées à la maladie d'Alzheimer [46–50].

La classe des IRSNa ne dispose que de peu d'études dans cette indication et il paraît raisonnable de ne l'utiliser qu'en seconde intention. Cette position est renforcée par les effets anticholinergiques reconnus de la venlafaxine tandis que le milnacipran a des contre-indications (association dangereuse avec les digitaliques notamment) et des précautions d'emploi (en cas d'hypertension artérielle, de cardiopathie ou d'insuffisance rénale) le rendant difficile d'utilisation chez le sujet âgé, notamment fragile [74].

Comme souligné dans les recommandations de l'HAS, le moclobémide peut aujourd'hui être préconisé dans les troubles dépressifs associés à la maladie d'Alzheimer. Par ailleurs, cette molécule serait particulièrement intéressante en cas de troubles des fonctions exécutives (démotivation, anhédonie, apathie et aboulie) [72].

5. Conclusion

Les recommandations concernant la prise en soin médicamenteuse du syndrome dépressif et des SCPD chez les patients déments reposent actuellement sur un nombre très faible de données scientifiquement fiables. Il n'est donc pas possible d'offrir des recommandations dans la dimension de l'*evidence-based medicine*. Il nous semble aujourd'hui que seuls les IRSS (plus particulièrement le citalopram) ainsi que le moclobémide peuvent être utilisés en première intention dans ces indications, ces traitements étant a priori les mieux tolérés chez les patients âgés fragiles atteints de démence de type Alzheimer. Par ailleurs, le moclobémide semble particulièrement intéressant sur la composante apathique.

Il est par ailleurs nécessaire de rappeler que le traitement médicamenteux de la dépression chez le sujet âgé dément doit être si possible associé à une prise en charge non pharmacologique.

Conflits d'intérêts

Aucun.

Références

- [1] Clément JP, Léger JM. Clinique et épidémiologie de la dépression du sujet âgé. In: Lempérière T, editor. Les dépressions du sujet âgé. Paris: Acanthe-Masson; 1996. p. 19–26.
- [2] Helmer C, Montagnier D, Pérès K. Epidémiologie descriptive, facteurs de risque, étiologie de la dépression du sujet âgé. *Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2004;2:S7–12.
- [3] Pancrazi MP. La dépression dans la maladie d'Alzheimer. *Rev Geriatr* 2002;27:202–6.
- [4] Thomas P, Hazif-Thomas C. Dépression, présentation clinique et diagnostic chez la personne âgée. *Rev Geriatr* 2003;28:247–58.
- [5] Paterniti SS, Verdier-Taillefer MH, Dufouil C, Alperovitch A. Depressive symptoms and cognitive decline in elderly people. *Br J Psychiatry* 2002;181:406–10.
- [6] Munro CA, Brandt J, Sheppard JE, Steele C, Samus QM, Steinberg M, et al. Cognitive response to pharmacological treatment for depression in Alzheimer Disease: secondary outcomes from the depression in Alzheimer's Disease Study (DIADS). *Am J Geriatr Psychiatry* 2004;12:491–8.
- [7] Pancrazi MP, Metais P. Maladie d'Alzheimer, traitement des troubles psychologiques et comportementaux. *Presse Med* 2005;34:667–72.
- [8] Alexopoulos GS, Jeste DV, Chung H, Carpenter D, Ross R, Docherty JP. The expert consensus guidelines series. Treatment of dementia and its behavioral disturbances. Introduction: methods, commentary, and summary. *Postgrad Med* 2005;6–22 [special issue].
- [9] Caballero J, Hitchcock M, Beversdorf D, Scharre D, Nahata M. Long-term effects of antidepressants on cognition in patients with Alzheimer's disease. *J Clin Pharm Ther* 2006;31:593–8.
- [10] Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence. *JAMA* 2005;293:596–608.
- [11] Feinberg T, Goodman B. Affective illness, dementia, and pseudodementia. *J Clin Psychiatry* 1984;45:99–103.
- [12] Baldwin RC, O'Brien J. Vascular basis of late-onset depressive disorder. *Br J Psychiatry* 2002;180:157–60.
- [13] Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Mattis S, Kakuma T. The course of geriatric depression with "reversible dementia": a controlled study. *Am J Psychiatry* 1993;150:1693–9.
- [14] Wilson RS, Barnes LL, Mendes de Leon CF, Aggarwal NT, Schneider JS, Bach J, et al. Depressive symptoms, cognitive decline, and risk of AD in older persons. *Neurology* 2002;59:364–70.
- [15] Lyketsos CG. Neuropsychiatric symptoms (behavioral and psychological symptoms of dementia) and the development of dementia treatments. *Int Psychogeriatr* 2007;19:409–20.
- [16] Merriam AE, Aronson MK, Gaston P, Wey SL, Katz I. The psychiatric symptoms of Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 1988;36:7–12.
- [17] Thomas P, Clément JP, Hazif-Thomas C, Léger JM. Family, Alzheimer's disease and negative symptoms. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001;16:192–202.
- [18] Cummings JL. Cognitive and behavioral heterogeneity in Alzheimer's disease: seeking the neurobiological basis. *Neurobiol Aging* 2000;21:845–61.
- [19] Lyketsos CG, Olin J. Depression in Alzheimer's disease in the U.S. population: prevalence estimates using the 2000 Census. *Arch Neurol* 2003;60:1119–22.
- [20] Ritchie K, Touchon J, Ledébert B. Progressive disability in senile dementia is accelerated in the presence of depression. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998;13:459–61.
- [21] Ballard C, Lowery K, Powell I, O'Brien J, James I. Impact of behavioral and psychological symptoms of dementia on caregivers. *Int Psychogeriatr* 2000;12:93–105.
- [22] Sachs-Ericsson N, Blazer DG. Depression in late life: etiology, diagnosis and treatment. In: Pathy MSJ, Sinclair AJ, Morley JE, editors. Principles and practice of geriatric medicine, 4th edition, vol. 2. Hoboken: John Wiley; Sons Inc.; 2006. p. 1173–83.
- [23] Kirby D, Harrigan S, Ames D. Hyponatremia in elderly psychiatric patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine: a retrospective controlled study in an inpatient unit. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002;17:231–7.
- [24] Rigler SK, Webb MJ, Redford L, Brown EF, Zhou J, Wallace D. Weight outcomes among antidepressant users in nursing facilities. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:49–55.
- [25] Remigereau J, Postec C, Pautas E. Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et déminéralisation osseuse chez les femmes âgées. *Rev Geriatr* 2008;33:63–5.
- [26] Lang PO, Hasso Y, Hilleret H, Vogt-Ferrier N. Syndrome sérotoninergique consécutif à l'association d'escitalopram et de cyclosporine chez une patiente de 84 ans. *Rev Med Interne* 2008;29:583–6.
- [27] Haney EM, Chan BK, Diem SJ, Ensrud KE, Cauley JA, Barrett-Connor E, et al. Association of low bone mineral density with selective serotonin reuptake inhibitor use by older men. *Arch Intern Med* 2007;167:1246–51.
- [28] Kelsey JE, Nemeroff CB. Selective serotonin reuptake inhibitors. In: Saddock BJ, Saddock VA, editors. Comprehensive textbook of psychiatry, vol. 2. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000. p. 2432–44.
- [29] Vandel P. Antidepressant drugs in the elderly – role of the cytochrome P450 2D6. *World J Biol Psychiatry* 2003;4:74–80.
- [30] Solai LK, Mulsant BH, Pollock BG. Selective serotonin reuptake inhibitors for late-life depression: a comparative review. *Drugs Aging* 2001;18:355–68.
- [31] Clément JP. Moclobémide et dépression du sujet âgé. *Neurol Psychiatr Geriatr* 2003;3:42–7.
- [32] Cnockaert X. Ralentissement psychomoteur et dépression du sujet âgé: place du moclobémide (Mocloamine®). *Rev Fr Geriatr Gerontol* 2006;13:514–23.
- [33] Hazif-Thomas C, Thomas P, Guilibert E. La démotivation de la personne âgée démente. De la reprise à la répétition. *Ann Med Psychol* 1995;153:261–8.
- [34] Reid IC, Stewart CA. How antidepressant work: new perspectives on the pathophysiology of depressive disorder. *Br J Psychiatry* 2001;178:299–303.
- [35] Fuchs E, Czéh B, Michaelis T, de Biurrun G, Watanabe T, Frahm J. Synaptic plasticity and tianeptine: structural regulation. *Eur Psychiatry* 2002;17:311–7.
- [36] Reding M, Young R, Diponte P. Amitriptyline in Alzheimer's disease. *Neurology* 1983;33:522–3.
- [37] Taragano FE, Lyketsos CG, Mangone CA, Allegri RF, Comesana-Diaz E. A double-blind, randomized, fixed-dose trial of fluoxétine vs. amitriptyline in the treatment of major depression complicating Alzheimer's disease. *Psychosomatics* 1997;38:246–52.
- [38] Reiffer BV, Teri L, Raskind M, Veith R, Barnes R, White E, et al. Double-blind trial of imipramine in Alzheimer's disease patients with and without depression. *Am J Psychiatry* 1989;146:45–9.
- [39] Katona CL, Hunter BN, Bray J. A double-blind comparison of the efficacy and safety of paroxetine and imipramine in the treatment of depression with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998;13:100–8.
- [40] Petracca G, Teson A, Chemerinski E, Leiguarda R, Starkstein SE. A double-blind placebo-controlled study of clomipramine in depressed patients with Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1996;8:270–5.
- [41] Reiffer BV, Larson E, Teri L, Poulsen M. Dementia of the Alzheimer's type and depression. *J Am Geriatr Soc* 1986;34:855–9.
- [42] Olafsson K, Jorgensen S, Jensen HV, Bille A, Arup P, Andersen J. Fluvoxamine in the treatment of demented elderly patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Acta Psychiatr Scand* 1992;85:453–6.
- [43] Lebert F, Pasquier F, Petit H. Behavioral effects of fluoxetine in dementia of Alzheimer's type. *Int J Geriatr Psychiatry* 1994;9:590–1.
- [44] Auchus AP, Bissey-Black C. Pilot study of haloperidol, fluoxetine, and placebo for agitation in Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1997;9:591–3.
- [45] Petracca GM, Chemerinski E, Starkstein SE. A double-blind, placebo-controlled study of fluoxetine in depressed patients with Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 2001;13:233–40.
- [46] Nyth AL, Gottfries CG. The clinical efficacy of citalopram in treatment of emotional disturbances in dementia disorders. A Nordic multicentre study. *Br J Psychiatry* 1990;157:894–901.
- [47] Nyth AL, Gottfries CG, Lyby K, Smedegaard-Andersen L, Gylding-Sabroe J, Kristensen M, et al. A controlled multicenter clinical study of citalopram

- and placebo in elderly depressed patients with and without concomitant dementia. *Acta Psychiatr Scand* 1992;86:138–45.
- [48] Pollock BG, Mulsant BH, Rosen J, Sweet RA, Mazumdar S, Bharucha A, et al. Comparison of Citalopram, perphenazine, and placebo for the acute treatment of psychosis and behavioral disturbances in hospitalized, demented patients. *Am J Psychiatry* 2002;159:460–5.
- [49] Scharre DW, Davis RA, Warner JL, Chang SI, Beversdorf DQ. A pilot open-label trial of citalopram for restless activity and aberrant motor behaviors in Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003;11:687–91.
- [50] Pollock BG, Mulsant BH, Rosen J, Mazumdar S, Blakesley RE, Houck PR, et al. A double-blind comparison of citalopram and risperidone for the treatment of behavioral and psychotic symptoms associated with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007;15:942–52.
- [51] Lyketsos CG, Sheppard JM, Steele CD, Kopunek S, Steinberg M, Baker AS, et al. Randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of Sertraline in the treatment of depression complicating Alzheimer's disease: initial results from the depression in Alzheimer's disease study. *Am J Psychiatry* 2000;157:1686–9.
- [52] Lyketsos CG, DelCampo L, Steinberg M, Miles Q, Steele CD, Munro C, et al. Treating depression in Alzheimer disease: efficacy and safety of sertraline therapy, and the benefits of depression reduction: the DIADS. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:737–46.
- [53] Devanand DP, Pelton GH, Marston K, Camacho Y, Roose SP, Stern Y, et al. Sertraline treatment of elderly patients with depression and cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003;18:123–30.
- [54] Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cazzato G, Bava A. Frontotemporal dementia: paroxetine as a possible treatment of behavior symptoms. *Eur Neurol* 2003;49:13–9.
- [55] Deakin JB, Rahman S, Nestor PJ, Hodges JR, Sahakian BJ. Paroxetine does not improve symptoms and impairs cognition in frontotemporal dementia: a double-blind randomized controlled trial. *Psychopharmacology* 2004;172:400–8.
- [56] de Vasconcelos Cunha UG, Lopes Rocha F, Avila de Melo R, Alves Valle E, de Souza Neto JJ, Mendes Brega R, et al. A placebo-controlled double-blind randomized study of venlafaxine in the treatment of depression in dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007;24:36–41.
- [57] Mizukami K, Tanaka Y, Asada T. Efficacy of milnacipran on the depressive state in patients with Alzheimer's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30:1342–6.
- [58] Postma JU, Vranesic D. Moclobemide in the treatment of depression in demented geriatric patients. *Acta Ther* 1985;11:1–4.
- [59] Pancheri P, Delle-Chiaie R, Donnini M, Seripa S, Gambino C, Vicario E, et al. Effects of moclobemide on depressive symptoms and cognitive performance in a geriatric population: a controlled comparative study versus. imipramine. *Clin Neuropharmacol* 1994;17:S58–73.
- [60] Roth M, Mountjoy CQ, Amrein R. Moclobemide in elderly patients with cognitive decline and depression: an international double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Psychiatry* 1996;168:149–57.
- [61] Adler G, Teufel M, Drach LM. Pharmacological treatment of frontotemporal dementia: treatment response to the MAO-A inhibitor moclobemide. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003;18:653–5.
- [62] Karlson I, Godderis J, Augusto De Mendonça Lima C, Nygaard H, Simanyi M, Taal M, et al. A randomised, double-blind comparison of the efficacy and safety of citalopram compared to mianserin in elderly, depressed patients with or without mild to moderate dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15:295–305.
- [63] Raji MA, Brady SR. Mirtazapine for treatment of depression and comorbidities in Alzheimer disease. *Ann Pharmacother* 2001;35:1024–7.
- [64] Lebert F, Pasquier F, Petit H. Behavioral effects of trazodone in Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry* 1994;55:536–8.
- [65] Teri L, Logsdon RG, Peskind E, Raskind M, Weiner MF, Tractenberg RE, et al. Treatment of agitation in AD: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Neurology* 2000;55:1271–8.
- [66] Lebert F, Stekke W, Hasenbroekx C, Pasquier F. Frontotemporal dementia: a randomised, controlled trial with trazodone. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;17:355–9.
- [67] Finkel SI, Mintzer JE, Dysken M, Krishnan KR, Burt T, McRae T. A randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of sertraline in the treatment of the behavioral manifestations of Alzheimer's disease in outpatients treated with donepezil. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004;19:9–18.
- [68] Lawlor BA, Radcliffe J, Molchan SE, Martinez RA, Hill JL, Sunderland T. A pilot placebo-controlled study of trazodone and buspirone in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 1994;9:55–9.
- [69] López-Pousa S, Garre-Olmo J, Vilalta-Franch J, Turon-Estrada A, Pericot-Niegra I. Trazodone for Alzheimer's disease: a naturalistic follow-up study. *Arch Gerontol Geriatr* 2008;47:207–15.
- [70] Thompson S, Herrmann N, Rapoport MJ, Lanctôt KL. Efficacy and safety of antidepressants for treatment of depression in Alzheimer's disease: a metaanalysis. *Can J Psychiatry* 2007;52:248–55.
- [71] Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence. *JAMA* 2005;293:596–608.
- [72] Pancrazi MP, Benoit M, Brocker P, Clement JP, Cnockaert X, Hinault P, et al. Traitement pharmacologique des SCPD. *Rev Fr Geriatr Gerontol* 2003;10:452–8.
- [73] Martinon-Torres G, Fioravanti M, Grimley EJ. Trazodone for agitation in dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;18:CD004990.
- [74] HAS. Recommandations professionnelles. Diagnostic et prise en charge de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées. Disponible sur www.has-sante.fr [consulté en 2008].