

Du bon usage des psychotropes dans la maladie d'Alzheimer et maladies apparentées

Les antidépresseurs



Sylvie Bonin-Guillaume

Faculté de médecine Marseille,
Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille, France

CIFGG, Nice , 19-21 Octobre 2010

Fréquence des SCPD (Etudes européennes)

Tableau 9.1 : Fréquence (%) des SCPD évaluée avec l'Inventaire neuropsychiatrique (NPI) dans la maladie d'Alzheimer ; résultats de plusieurs études européennes

Études	MAA SB ED Verhey et coll., 2003	Real-FR Benoit et coll., 2003	Real-FR Benoit et coll., 2005	EADC Byrne, 2003	Total
	MMSE* 15-28 n=199 (%)	MMSE 11-20 n=235 (%)	MMSE 21-26 n=244 (%)	MMSE 4-28 n=138 (%)	N=836 (%)
Apathie	59,3	63,5	47,9	48,9	55,5
Dépression	57,3	42,7	36,9	45,3	44,9
Anxiété	39,2	46,3	44,3	33,8	42,0
Agitation	28,6	44,3	32,8	30,9	35,0
Irritabilité	39,7	25,0	28,3	31,7	30,6
Comportement moteur aberrant	34,7	29,8	14,7	18,7	24,7
Délire	34,7	24,7	10,2	19,4	22,0
Appétit	24,6	24,3	20,5	12,9	21,4
Sommeil	18,1	12,9	13,5	12,9	14,3
Désinhibition	12,6	13,3	10,2	14,4	12,4
Hallucinations	13,1	7,8	5,7	7,9	8,5
Euphorie	7,0	9,8	4,5	5,0	6,8

* MMSE : *Mini Mental State Examination* score



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

SYNTHÈSE DES RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

Prise en charge
de la maladie d'Alzheimer
et des maladies apparentées :
interventions médicamenteuses
et non médicamenteuses

Mars 2008



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

SYNTHESE DES RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE

Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées :
prise en charge des troubles du comportement
perturbateurs

Mai 2009

Démarche thérapeutique de la dépression au cours de la MA

- Détecter la dépression
- Diagnostiquer la dépression
- Prise en charge non médicamenteuse
- Prise en charge médicamenteuse
- Consommation dans le « monde réel »

Evaluation de la dépression chez le dément

Faire passer MMSE

GDS 15 items

- Autoquestionnaire
- Dépistage
- score seuil 5/6
 - Sensibilité 88%
 - Spécificité 72%
- **Non validée si MMSE < 15**

CSDD 19 items

- Hétéroévaluation (aidant, observateur)
- Diagnostic et sensibilité au changement sous traitement
- Score seuil 5/6
 - 100% sensibilité
 - 91% spécificité

Échelle d'évaluation de l'humeur : Échelle de Cornell

L'échelle de Cornell permet de rechercher une dépression chez les patients présentant une démence. En effet la maladie d'Alzheimer et les autres démences peuvent s'accompagner de dépression.

Système de notation :

a = impossible à évaluer ; 0 = absent ; 1 = modéré ou intermittent ; 2 = sévère.

A - Troubles de l'humeur

	a	0	1	2
1 - Anxiété : Expression anxieuse, inquiétude				
2 - Tristesse : Expression triste, voix triste, au bord des larmes				
3 - Manque de réaction aux événements plaisants				
4 - Irritabilité : Facilement irrité, facilement en colère				

B - Troubles du comportement

5 - Agitation : Impatience, mouvements de frottement des mains				
6 - Ralentissement moteur : Mouvements ralentis, discours ralenti, lenteur des réactions				
7 - Plaintes fonctionnelles multiples (coter 0 en présence de symptômes gastro-intestinaux exclusifs)				
8 - Perte d'intérêt : Moins impliqué dans les activités habituelles (coter seulement si un changement brutal est intervenu depuis au moins un mois)				

C - Signes physiques

9 - Diminution de l'appétit : S'alimente moins que d'habitude				
10 - Perte de poids : (coter 2 si perte supérieure à 2 kg en un mois)				
11 - Manque d'énergie : Se fatigue facilement, incapable de soutenir une activité (coter seulement si un changement brutal est intervenu depuis au moins un mois)				

D - Modification des rythmes

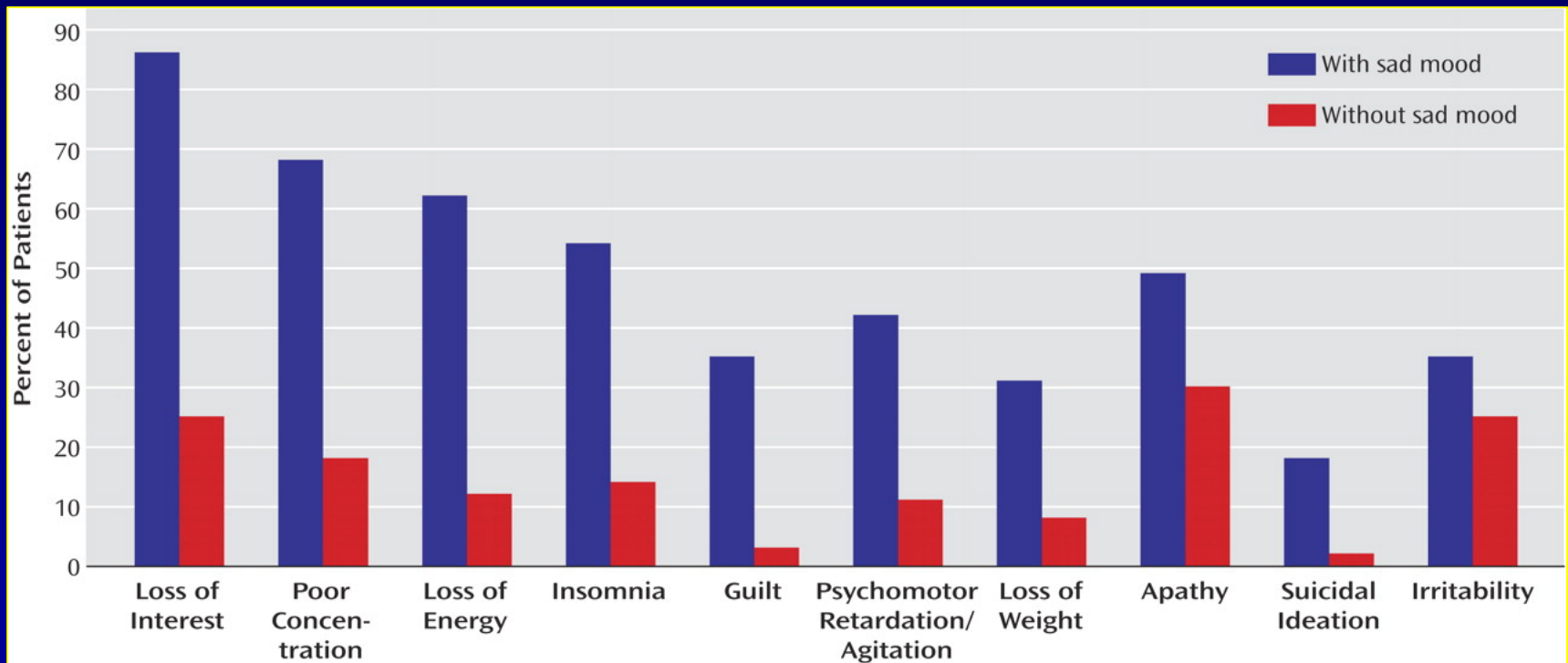
12 - Variations de l'humeur dans la journée : Symptômes plus intenses le matin				
13 - Difficultés d'endormissement : Endormissement plus tardif que d'habitude				
14 - Nombreux réveils nocturnes				
15 - Réveil matinal précoce : Réveil plus tôt que d'habitude				

E - Troubles idéatoires

16 - Suicide : Sentiment que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue, désir de suicide, tentative de suicide				
17 - Auto-dépréciation : Auto-accusation, diminution de l'estime de soi, sentiment d'échec				
18 - Pessimisme : S'attend au pire				
19 - Délire congruent à l'humeur : Incurabilité, ruine				

Score total en l'absence de "a"

Symptômes de la dépression chez le sujet âgé dément



HAS

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

SYNTHÈSE DES RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

Prise en charge
de la maladie d'Alzheimer
et des maladies apparentées :
interventions médicamenteuses
et non médicamenteuses

Mars 2008

Des **épisodes dépressifs caractérisés** peuvent de traduire par certains troubles du comportement : instabilité émotionnelle, anxiété, impulsivité, agitation ou encore idées délirantes

Dépression et MA: nouveaux critères

Critères de la MA et

≥ 3 au lieu de ≥ 5 critères requis pour l'Etat Dépressif Majeur

- Humeur dépressive
- Perte des émotions positives ou du plaisir face à des activités usuelles ou lors de contacts sociaux
- Irritabilité
- Ralentissement psychomoteur
- Isolement social ou repli sur soi
- Troubles de l'appétit
- Troubles du sommeil
- Fatigue ou perte d'énergie
- Sentiments d'inutilité, d'impuissance, ou de culpabilité inappropriée ou excessive
- Pensées de morts récurrentes, idées suicidaires ou tentatives de suicide

Les signes ne sont pas obligatoirement présents tous les jours

Antidépresseurs

Les antidépresseurs avec des effets anticholinergiques doivent être évités en raison d'un effet délétère possible sur les fonctions cognitives.

Les antidépresseurs, notamment les IRS et le moclobémide, sont indiqués dans la dépression des patients déments à condition que le diagnostic différentiel avec l'apathie ait été correctement fait. La présence d'une apathie sans syndrome dépressif ne justifie pas la prescription d'un antidépresseur. Les IRS sont également indiqués dans les comportements d'agitation, de désinhibition, d'anxiété et d'irritabilité.

MA et syndromes apparentés: prise en charge des troubles du comportements perturbateurs, HAS, Mai 2009

En cas de traitement de symptômes dépressifs, il est recommandé d'éviter ou de limiter les coprescriptions, notamment à visée sédatrice, anxiolytique ou hypnotique.

Prise en charge de la MA et des maladies apparentées, interventions médicamenteuses et non médicamenteuses, HAS, 2008

Caractéristiques des classes d'antidépresseurs commercialisés en France

	Nom commercial	NA	5HT	DA	α -Ach	sédation	½ vie (heures)
Tricycliques							
Amitriptyline	LAROXYL	+++	++	-	+++	+++	12-20h
Trimipramine	SURMONTIL	+++	++	-	+++	+++	16-40
Clomipramine	ANAFRANIL	+++	++	-	+++	++	35
Maprotiline	LUDIOMIL	+++	++	-	+++	++	20-90
ISRS							
Fluvoxamine	FLOXYFRAL	-	+++	-	-	++	13-16
Fluoxétine	PROZAC	-	+++	-	-	-	26-90
Paroxétine	DEROXAT	-	+++	-	-	++	24-36
Sertraline	ZOLOFT	-	+++	-/+	-	+	25
Citalopram	SEROPRAM	-	+++	-	-	+	33-89
RIMA							
Moclobémide	MOCLAMINE	+++	+++	+++	-	-	Courte
IRS-NA							
Venlafaxine	EFFEXOR	++	++	+/-	+	+/-	4
Minalcipran	IXEL	+	++	+/-	+	-	Courte
Duloxétine	CYMBALTA	++	+	-	?	-	
Autres							
Mirtazapine	NORSET	+/-	++	-	+	++	20-40
Miansérine	ATHYMIL	+	++	-	++	+	40-80
Tianeptine	STABLON	-	+++			++	
NA : Noradrénaline ; 5HT : Sérotonine ; DA : Dopamine ; α -Ach : effets anticholinergiques							

Principes de traitement

La mise en route d'un traitement antidépresseur n'est pas une urgence immédiate

- Début à **dose progressive** pour meilleure tolérance
- Augmentation progressive par palier jusqu'à **dose efficace**
- Délai d'**apparition tardif** : 10 jours à 6 semaines
- Efficacité jugée sur la clinique (réévaluation+++): **6 à 12 semaines**
- **Durée de traitement prolongée**

Principaux antidépresseurs ayant fait l'objet d'études chez le sujet âgé dément

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
		Petracca et al. (2001) [45]	Placebo	41	6 semaines	Pas d'efficacité sur SCPD 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	Lyletso 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

Efficacité des antidépresseurs dans le traitement de la dépression au cours de la Maladie d'Alzheimer

Entre 1996 et 2006, 13 essais conduits chez le sujet âgé dépressif et dément:

- Seuls 5 RCT (produit/placebo)
- Regroupant 83 patients seulement!
- Pas d'étude sur effets indésirables chez sujet dément
- Durées d'étude courtes : 6 à 12 semaines

Efficacité/placebo:

- Réponse au traitement: 2,32 [IC95%: 1,04 - 5,16]
- Rémission: OR: 2,75 [IC95%: 1,13 - 6,65]
- NNT: 5

Sertraline for the treatment of depression in AD

- RCT Sertraline /placebo
- 131 patients, AD (MMSE:10-26) dépressifs (CSDD)
- Jugement: score CSDD, ICG, réponse au traitement, rémission (ICG \leq 2; CSDD \leq 6)

Inclusion

n=131

Sertraline 100mg (n=67)

Placebo (n=64)

12 sem

n=117/n=74

Sertraline n = 38

Placebo (n=36)

24 sem

Sertraline for the treatment of depression in AD

- RCT Sertraline /placebo
- 131 patients, AD (MMSE:10-26) dépressifs (CSDD)
- Jugement: score CSDD, ICG, réponse au traitement, rémission (ICG \leq 2; CSDD \leq 6)

Inclusion

n=131

Sertraline 100mg (n=67)

Placebo (n=64)

12 sem

n=117/n=74

Sertraline n = 38

Placebo (n=36)

24 sem

Rémission : OR: 2,06 [0,84-5,04]

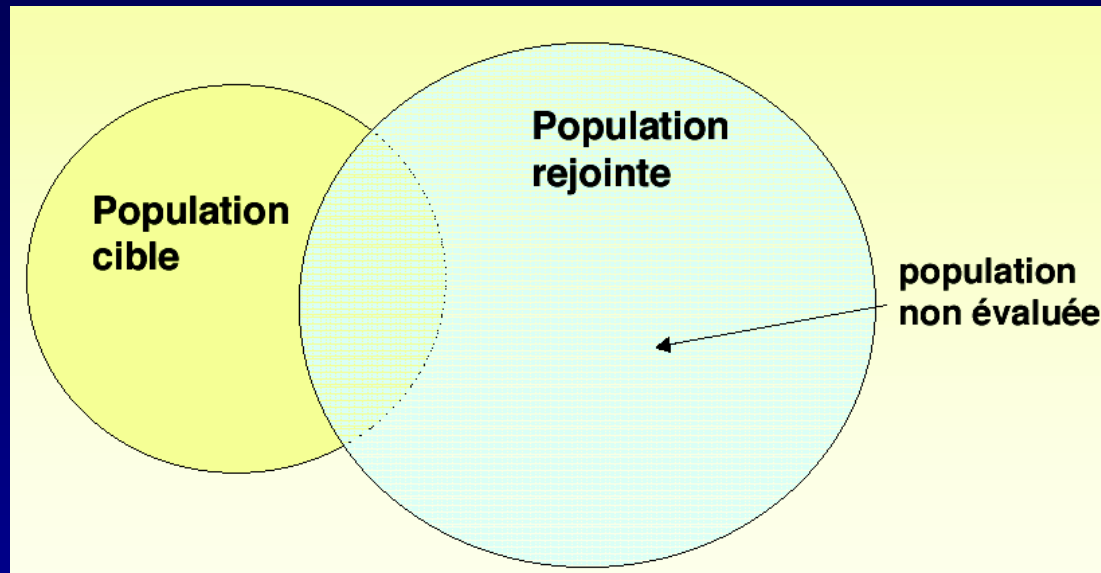
Rémission OR: 1,61 [0,70-3,60]

Réponse OR: 1,23 [0,64-2,35]

Limites des études pharmacologiques chez le sujet âgé dépressif

- Critères d'inclusion stricts (ex EDM DSMIV)
- Variabilité des moyennes d'âge (55 à 85 ans)
- Petits échantillons
- Faible durée des essais (moyenne 7 semaines)
- Pas de suivi sur le devenir des patients (rechute, chronicité)
- Le plus souvent études de tolérance plutôt que d'efficacité
- Peu d'étude avec placebo
- Effet placebo important (nombre sujets nécessaires élevé)

Populations étudiées \neq populations traitées



Dans le monde réel, 14% des patients dépressifs seulement sont éligibles pour un essai clinique!

Consommation psychotropes chez le sujet atteint de Maladie d'Alzheimer, Région PACA-Corse

27569 assurés ALD15 et/ou avec au moins une délivrance de traitement spécifique pour MA

Résultats sur la base des remboursements du régime général de l'assurance maladie (75% de la population)

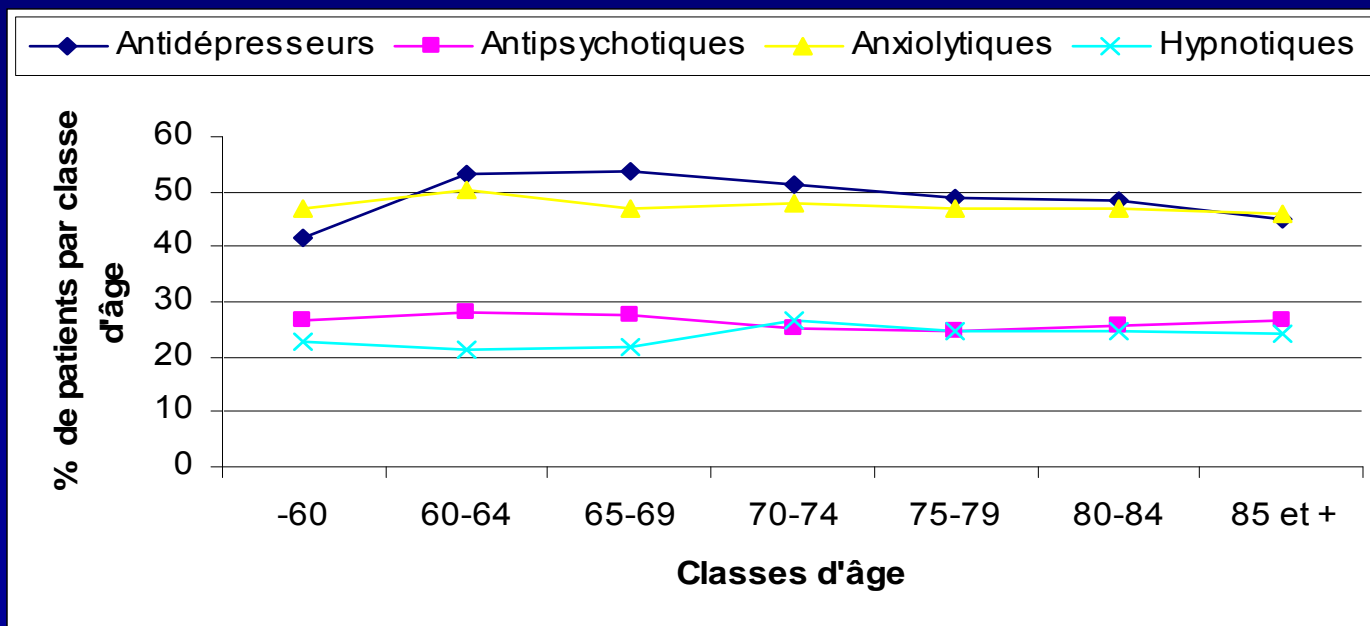
73% ont eu au moins une délivrance de psychotrope dans l'année

Consommation psychotropes chez le sujet atteint de Maladie d'Alzheimer, Région PACA-Corse

27569 assurés ALD15 et/ou avec au moins une délivrance de traitement spécifique pour MA

Résultats sur la base des remboursements du régime général de l'assurance maladie (75% de la population)

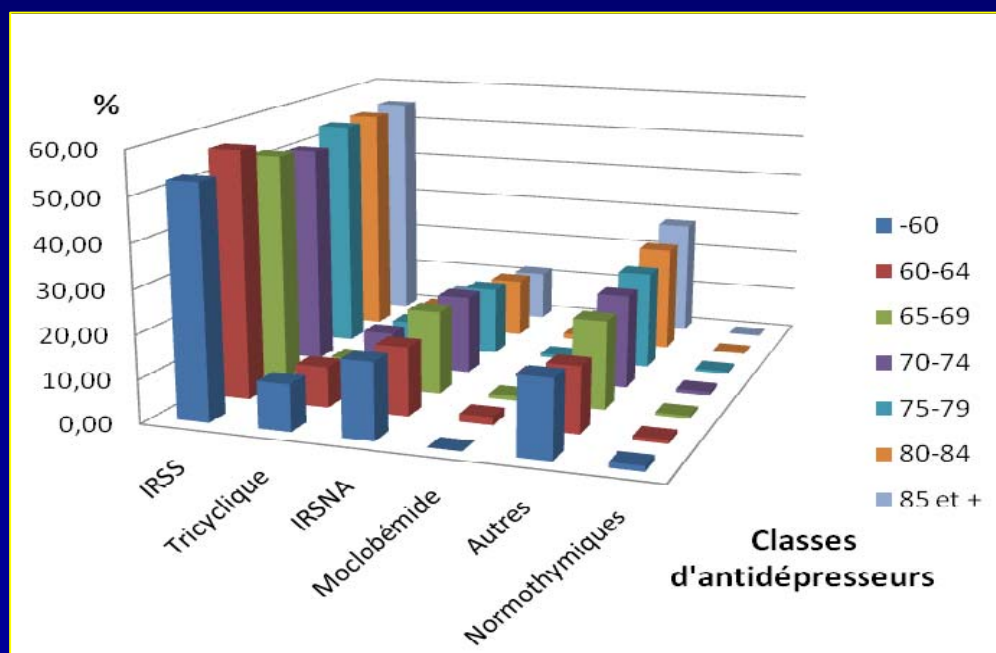
73% ont eu au moins une délivrance de psychotrope dans l'année



Source: CNAM TS cohorte 2008, PACA, résultats non encore publiés

Consommation antidépresseurs chez le sujet atteint de Maladie d'Alzheimer

- 52,3% ont reçu un antidépresseur sur l'année 2008
- dont 83% avec une délivrance chronique (>3)



Source: CNAM TS cohorte 2008, PACA, résultats non encore publiés

Consommation d'antidépresseurs chez le sujet atteint de Maladie d'Alzheimer

Position	Spécialités	DCI	Nb Patient traités	Nb de Délivrance par patient	% pop traitée N=27569
1	DEROXAT®	Paroxetine	2940	7,8	10,7
2	SEROPLEX®	Escitalopram	2512	6,6	9,1
3	STABLON®	Tianeptine	2121	6,8	7,7
4	SEROPRAM®	Citalopram	1960	7,3	7,1
5	EFFEXOR®	Venlafaxine	1793	7,7	6,5
6	ATHYMIL®	Mianserine	1154	7,0	4,9
7	PROZAC®	Fluoxétine	1060	7,1	3,8
8	ZOLOFT®	Sertraline	1034	8,4	3,7
9	NORSET®	Mirtazapine	793	7,0	2,9
10	LAROXYL®*	Amitriptyline	508	4,6	1,8

Source: CNAM TS cohorte 2008, PACA-Alz, résultats non encore publiés

Usage des antidépresseurs au cours de la maladie d'Alzheimer

- Détecter la dépression par un outil adapté
- Faire un diagnostic de maladie dépressive
- Mettre en place un traitement antidépresseur à dose efficace
- Eviter les antidépresseurs anticholinergiques
- Traitement pour une durée prolongée (≥ 1 an)
- Réévaluation clinique régulière
- Eviter les associations de psychotropes