

---

# Dépression et démence : ce que les cliniciens doivent savoir (troisième partie)

Le choix d'un antidépresseur pour les patients âgés doit se fonder sur plusieurs facteurs, dont l'innocuité, la tolérance et l'efficacité. La présence de démence ajoute pour sa part de l'importance à d'autres types de problématiques, telles que l'observance thérapeutique et l'innocuité en cas de surdose. Ainsi, le dernier article de cette série de trois propose un survol du traitement pharmacologique de la dépression chez cette population de patients.

par Bernard Groulx, M.D., CSPQ, FRCPC



Le Dr Groulx est professeur agrégé à l'Université McGill et psychiatre en chef à l'Hôpital Sainte-Anne-de-Bellevue, Centre McGill d'études sur le vieillissement, Université McGill, Montréal (Québec).

Dans les deux articles précédents, nous avons abordé le processus d'examen par, notamment, une méthode pour se rappeler facilement les critères d'un trouble affectif majeur à l'aide de l'acronyme SIG: E CAPS chez la personne âgée. En outre, les approches non pharmacologiques et la problématique particulière du risque suicidaire ont également été abordées<sup>1,2</sup>. C'est pourquoi, avant d'explorer les enjeux pharmacologiques, nous devons rappeler que si près de 60 % des patients atteints de maladie d'Alzheimer risquent aussi de souffrir éventuellement de dépression, la proportion d'aidants naturels qui se décrivent eux-mêmes comme déprimés représente en fait plus de 60 %. Il est donc facile pour les médecins de famille de comprendre que cela risque non seulement d'affecter la qualité de vie de l'aidant naturel, mais aussi celle de celui dont il prend soin.

### Traitement pharmacologique

Chez la personne âgée, le traitement pharmacologique est compliqué par certains facteurs, tels que<sup>3</sup> :

- **Les changements physiologiques.** La distribution réduite, la demi-vie prolongée et les effets de la fonction hépatique et rénale sur le métabolisme peuvent tous influencer sur la pharmacocinétique et nécessiter des ajustements ou des adaptations posologiques.
- **La sensibilité aux réactions indésirables.**
- **Les interactions médicamenteuses en présence de polypharmacologie.** Les patients âgés prennent souvent tous les jours plusieurs médicaments prescrits ou non.
- **Le risque accru de chutes et, par conséquent, de fractures.** Ce risque est associé aux médicaments causant de la sédation ou une hypotension orthostatique. De cette façon, il faut tenir compte, lorsque l'on choisit un antidépresseur pour un sujet âgé, de l'innocuité à long terme, de la tolérance, de l'efficacité, de l'action rapide, d'une interaction médicamenteuse limitée, d'un risque moindre de mortalité par suite d'une surdose accidentelle ou délibérée et de l'absence de sédation et de toxicité cardiovas-

culaire. De plus, bien que cela ne soit pas nécessaire, la posologie unique quotidienne peut améliorer l'observance thérapeutique.

### Antidépresseurs tricycliques

Les antidépresseurs tricycliques (ATC) ne sont en général plus considérés comme des traitements de première intention pour les sujets âgés déprimés. Ils restent néanmoins efficaces pour le traitement de nombreuses maladies dépressives. Le risque d'effets anticholinergiques, adrénergiques et histaminiques potentiellement dangereux associé aux ATC tertiaires, comme l'amitriptyline, l'imipramine ou la clomipramine, peuvent entraîner l'arrêt précoce du traitement et l'impossibilité d'atteindre les doses thérapeutiques. Ces effets sont par exemple :

- Le ralentissement de la conduction cardiaque avec risque d'arythmie grave et de bloc cardiaque.
- Le risque d'hypotension orthostatique susceptible d'occasionner des chutes et des fractures.
- La possibilité de tachycardie chez les personnes souffrant d'insuffisance cardiaque.
- L'atteinte de la fonction cognitive.
- Le délire et même des convulsions en cas d'élévation des taux plasmatiques.
- La sécheresse de la bouche, la constipation, la rétention urinaire.
- La sédation durant la journée.

Par contre, les ATC secondaires exercent moins ce type d'effets. Si un patient a été traité avec succès pour une dépression à l'aide d'amitriptyline dans le passé, la nortriptyline peut se révéler très utile, particulièrement si l'on recherche un effet sédatif. Et si un patient a répondu à l'imipramine auparavant, la désipramine serait le médicament à privilégier, surtout si l'on ne souhaite pas obtenir de sédation.

### Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine

Les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) sont en général envisagés en traitement de première intention chez les patients âgés déprimés pour certaines raisons<sup>4</sup>, notamment :

- Une efficacité bien documentée chez les patients âgés.
- Un profil pharmacologique bénéfique. Les ISRS ou les métabolites dotés d'une demi-vie plus brève (citalopram, paroxétine, sertraline) réduisent le risque d'accumulation et d'interaction médicamenteuse après l'arrêt du traitement.
- Une bonne tolérance en général. Les réactions indésirables sont, entre autres, les nausées, la diarrhée, l'insomnie, les céphalées, l'agitation et la dysfonction sexuelle. Bonne tolérance égale-

de la mémoire et de rétention urinaire, etc.

Pour tous les médicaments métabolisés par le système enzymatique P450 hépatique, le retard d'élimination et l'accumulation prolongée peuvent survenir si l'enzyme P450 est déficiente ou inhibée. Différentes isoenzymes P450 participent au métabolisme de différents ISRS. Ces derniers peuvent aussi inhiber les isoenzymes P450 responsables de leur métabolisme et ceux qui y participent peu. Par exemple, l'isoenzyme CYP2D6, la mieux connue, participe au métabolisme d'une grande variété de médicaments. Elle est légèrement inhibée par le citalopram, la fluvoxamine et la sertraline, mais pas par la paroxétine et la fluoxétine.

Les psychotropes, y compris les ISRS, peuvent provoquer de l'hy-

*De cette façon, il faut tenir compte, lorsque l'on choisit un antidépresseur pour un sujet âgé, de l'innocuité à long terme, de la tolérance, de l'efficacité, de l'action rapide, d'une interaction médicamenteuse limitée, d'un risque moindre de mortalité par suite d'une surdose accidentelle ou délibérée et de l'absence de sédation et de toxicité cardiovasculaire.*

ment chez les patients souffrant de maladie physique, y compris les patients qui ont subi un accident vasculaire cérébral et les personnes cardiaques.

- Des anomalies minimales de la conduction cardiaque (à l'électrocardiogramme).
- Aucune hypotension orthostatique significative qui pourrait provoquer des vertiges ou des chutes.
- Une sédation ou une baisse minimale de la vigilance, bien que chaque ISRS produise un effet différent. L'effet anticholinergique est minimal avec un risque faible de délire, d'atteinte

ponatémie. L'hyponatémie se développe en général au cours des deux premières semaines de traitement ou lors de l'augmentation des doses. On peut la plupart du temps la traiter avec succès lorsque l'on cesse le médicament et que l'on applique une restriction liquidienne.

Le syndrome lié à la sérotonine peut survenir lorsque plus d'un agent sérotoninergique est administré, chacun exerçant son effet sur un récepteur différent de la sérotonine. Le syndrome se caractérise par un état confusionnel réversible, de l'agitation, de la fièvre, de la rigidité, des complications neuromusculaires et,

dans sa forme extrême, il peut conduire au coma, voire à la mort. Lorsque l'on prescrit un ISRS, il faut veiller à ce que le patient ne prenne pas d'autres agents sérotoninergiques ainsi que des produits vendus avec ou sans ordonnance et des agents de phytothérapie. Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) sont inclus dans ce groupe de médica-

***En gériatrie, on a l'habitude de commencer la pharmacothérapie à dose faible et de l'augmenter progressivement. Cela est vrai des antidépresseurs, mais il faut se rappeler que les doses thérapeutiques sont en général les mêmes que pour la population moins âgée.***

ments qu'il faut éviter d'administrer avec des ISRS, et ces agents doivent être complètement éliminés du système avant que l'on fasse passer le patient d'une classe pharmacologique à la suivante.

### **IMAO**

Étant donné qu'ils peuvent provoquer de graves effets secondaires, dont l'hypotension orthostatique, à des doses relativement faibles, qu'ils abaissent en général la tension artérielle et qu'ils risquent de causer des effets mettant en danger la vie du patient s'ils sont pris avec des aliments renfermant beaucoup de tyramine ou avec des sympathomimétiques (y compris certains médicaments pour le rhume vendus sans ordonnance), les IMAO irréversibles ne sont pas à envisager en première ni en seconde intention chez les sujets âgés. Cependant, ils peuvent être efficaces pour certaines sous-populations, notamment les patients qui ne répondent pas aux autres antidépresseurs.

Les IMAO réversibles, comme le moclobémide, sont bien tolérés pour le traitement de la dépression chez les gens âgés. Ce médicament est donc envisageable, les réactions

indésirables les plus courantes étant les nausées, l'insomnie et l'agitation. Il n'est pas nécessaire d'interdire certains aliments aux patients lorsqu'ils prennent du moclobémide, mais il faut réduire la dose chez ceux souffrant d'insuffisance hépatique. Le syndrome lié à la sérotonine peut être prévenu si l'on évite l'administration simultanée d'autres inhibi-

teurs des récepteurs de la sérotonine, y compris les ISRS.

### **Autres agents**

La néfazodone s'est révélée dépourvue d'effets inhabituels liés à l'âge. Toutefois, les effets secondaires, comme la sédation, les étourdissements et la constipation, peuvent se manifester et risquent d'être problématiques chez les sujets âgés.

Le trazodone est utilisé beaucoup plus souvent comme sédatif léger ou comme somnifère. De petites doses (25-100 mg) sont utilisées. En doses plus fortes, le trazodone peut être employé pour traiter les patients gériatriques déprimés, et on l'associe avec très peu d'effets secondaires anticholinergiques. Il est de plus sécuritaire en cas de surdose. Par contre, en doses plus fortes, il peut provoquer de la sédation, une altération de la fonction cognitive et de l'hypotension orthostatique.

La venlafaxine est une solution de rechange ou un choix acceptable pour la population âgée. De fait, elle exerce des effets secondaires anticholinergiques minimes, mais peut provoquer l'insomnie et l'agitation.

### **Directives posologiques<sup>3,5</sup>**

En gériatrie, on a l'habitude de commencer la pharmacothérapie à dose faible et de l'augmenter progressivement. Cela est vrai des antidépresseurs, mais il faut se rappeler que les doses thérapeutiques sont en général les mêmes que pour la population moins âgée. Ainsi, on note une certaine tendance à administrer des doses insuffisantes d'antidépresseurs chez les sujets âgés, ce qui peut entraîner l'échec du traitement. Par exemple, le traitement peut être instauré avec de la sertraline, à raison de 25 mg, ou du citalopram, à raison de 10 mg, pendant les deux premières semaines, mais il faut en général doubler la dose après ce temps. Au bout de six semaines, si le patient ne répond toujours pas au médicament et qu'il le tolère bien, il peut être utile d'augmenter la dose. Le traitement doit être maintenu à la dose efficace et non pas réduit à la dose d'entretien à long terme.

### **Phases du traitement**

La première phase du traitement vise à entraîner une rémission de l'épisode de dépression en cours. Peu importe l'agent choisi en traitement initial, il est important de prévoir une période thérapeutique adéquate d'au moins six semaines avant de mesurer l'efficacité du traitement. Comme on l'a mentionné plus haut, si l'amélioration est minime, voire nulle, la dose de l'agent doit être augmentée si le patient le tolère bien et il faut de nouveau réévaluer le patient après quatre à six semaines. Si ce dernier ne répond toujours pas, le médecin peut soit augmenter la dose, soit passer à un autre agent (de la même classe ou d'une autre) et évaluer de nouveau l'efficacité. Les périodes d'élimination diffèrent selon les agents, mais il est évident que ce processus peut prendre du temps. Il faut l'expliquer au patient ou à son aidant naturel pour favoriser l'observance thérapeutique.

---

Une fois la réponse adéquate obtenue, les mesures suivantes doivent être appliquées :

- **Poursuite du traitement**, après son instauration, afin de prévenir une rechute de l'épisode initial (pendant six à huit mois).
- **Traitement d'entretien** à envisager chez les patients qui ont des antécédents d'un épisode de dépression majeure ou plus (particulièrement au cours des cinq dernières années) ou pour tout patient exposé à un risque de récurrence (c'est-à-dire premier épisode après l'âge de 65 ans).
  - Maintien de la dose complète pendant deux ans pour tous les sujets âgés.
  - Maintien de la dose à vie potentiellement pour les patients âgés ayant présenté trois épisodes ou plus.

Des visites de suivi régulières (tous les trois mois par exemple) doivent être prévues pour mesurer

l'efficacité du traitement, vérifier la présence d'effets secondaires et l'observance thérapeutique et éviter les rechutes ou les récurrences qui autrement passeraient inaperçues.

À n'importe quel moment au cours du traitement, le médecin peut choisir de consulter un psychiatre ou d'adresser son patient en psychiatrie pour faire réévaluer le schéma

thérapeutique en cours, commencer ou recommander une pharmacothérapie associative, ou même une électroconvulsivothérapie (ÉCT), mesure qui s'est révélée sûre et efficace chez les patients âgés déprimés.

### **Arrêt du médicament**

Au moment de cesser le médicament, il faut réduire la dose peu à peu sur une période de quelques semaines, plutôt que de cesser abruptement. En ce qui concerne les ISRS, des doses dégressives doivent être administrées sur une période d'une ou deux semaines pour atténuer le syndrome de sevrage (qui se caractérise par des

*La première phase du traitement vise à entraîner une rémission de l'épisode de dépression en cours. Peu importe l'agent choisi en traitement initial, il est important de prévoir une période thérapeutique adéquate d'au moins six semaines avant de mesurer l'efficacité du traitement.*

étourdissements, de la fatigue, des nausées, de la douleur et de l'agitation). Enfin, la période d'élimination doit être terminée avant de commencer un traitement avec un autre agent.

#### Références :

1. GROULX, B. « Dépression et démence : ce que les cliniciens doivent savoir (première partie), *La revue canadienne de la maladie d'Alzheimer*, vol. 4, n° 2, 2000, p. 9-11.
2. GROULX, B. « Dépression et démence : ce que les cliniciens doivent savoir (deuxième partie), *La revue canadienne de la maladie d'Alzheimer*, vol. 4, n° 3, 2001, p. 18-21.
3. FLINT, A. J. « Pharmacologic treatment of depression in late life », *CMAJ*, 157, 1997, p. 1061-1067.
4. REYNOLDS, C. F. III. « Depression: making the diagnosis and using SSRIs in the older patient », *Geriatrics*, 51, 1996, p. 28-34.
5. NEWHOUSE, P. A. « Use of SSRIs in geriatric depression », *J Clin Psychiatry*, 57 (suppl. 5), 1996, p. 12-22.