

# **Prise en charge thérapeutique de la DEPRESSION DU VIEILLARD**

Dr D. MANIERE

Pôle Personnes âgées - CHU DIJON

Fréquente

Polyfactorielle

Atypique

**Sous diagnostiquée**

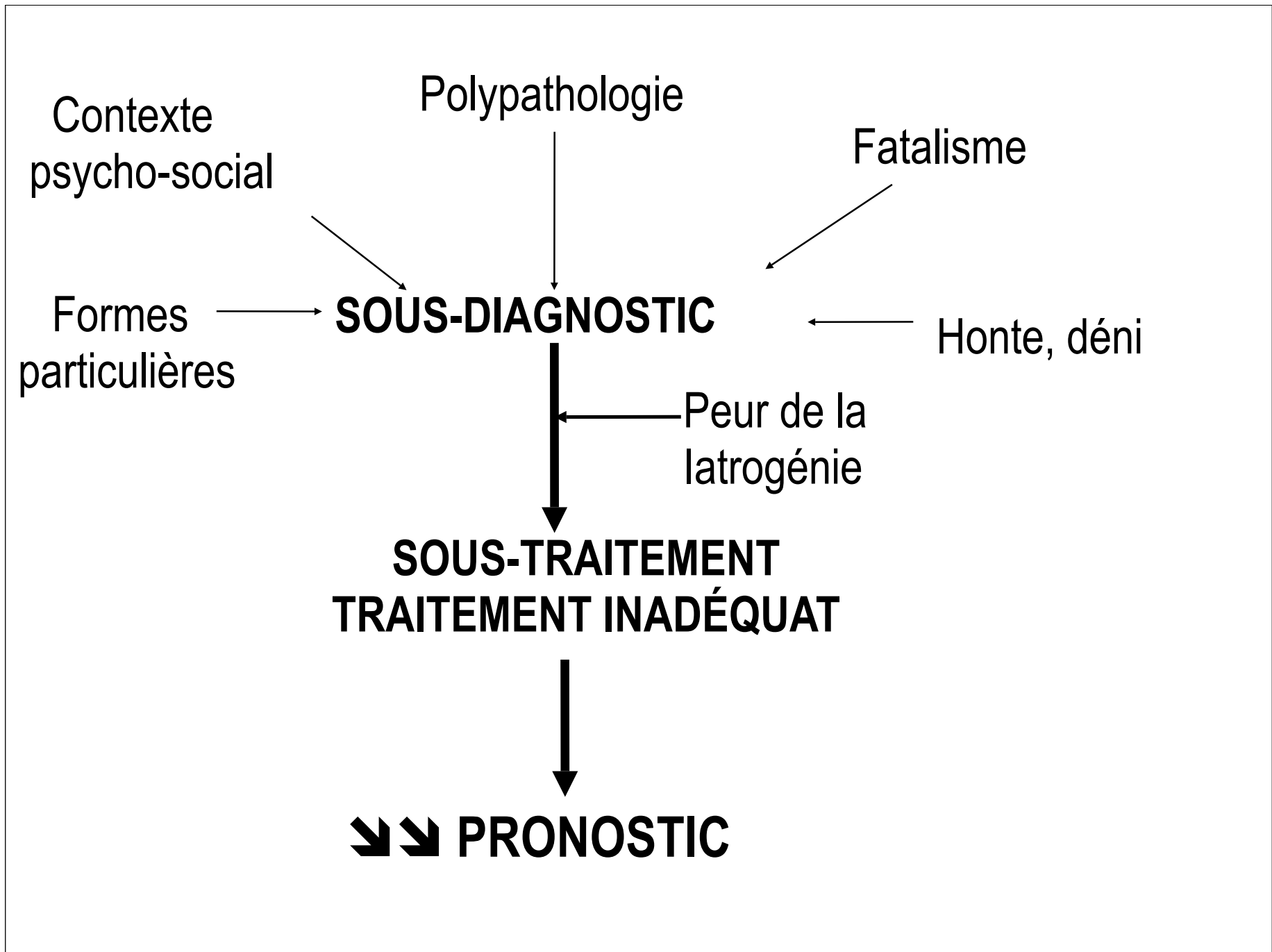
**Sous (et mal) traitée**

**Risques évolutifs majeurs**

# **MAL TRAITEE**

(règle des "3 ´ 1/2" ...)

- 50 % diagnostiqués
- 25 % traités
- 10 - 15 % de "bien traités"  
(benzo., psychostimulants, AD à faible dose, ...)



# TRAITEMENT

- **Chimiothérapie = antidépresseurs (AD)**
- Psychothérapie +++
- ECT = sismothérapie +++

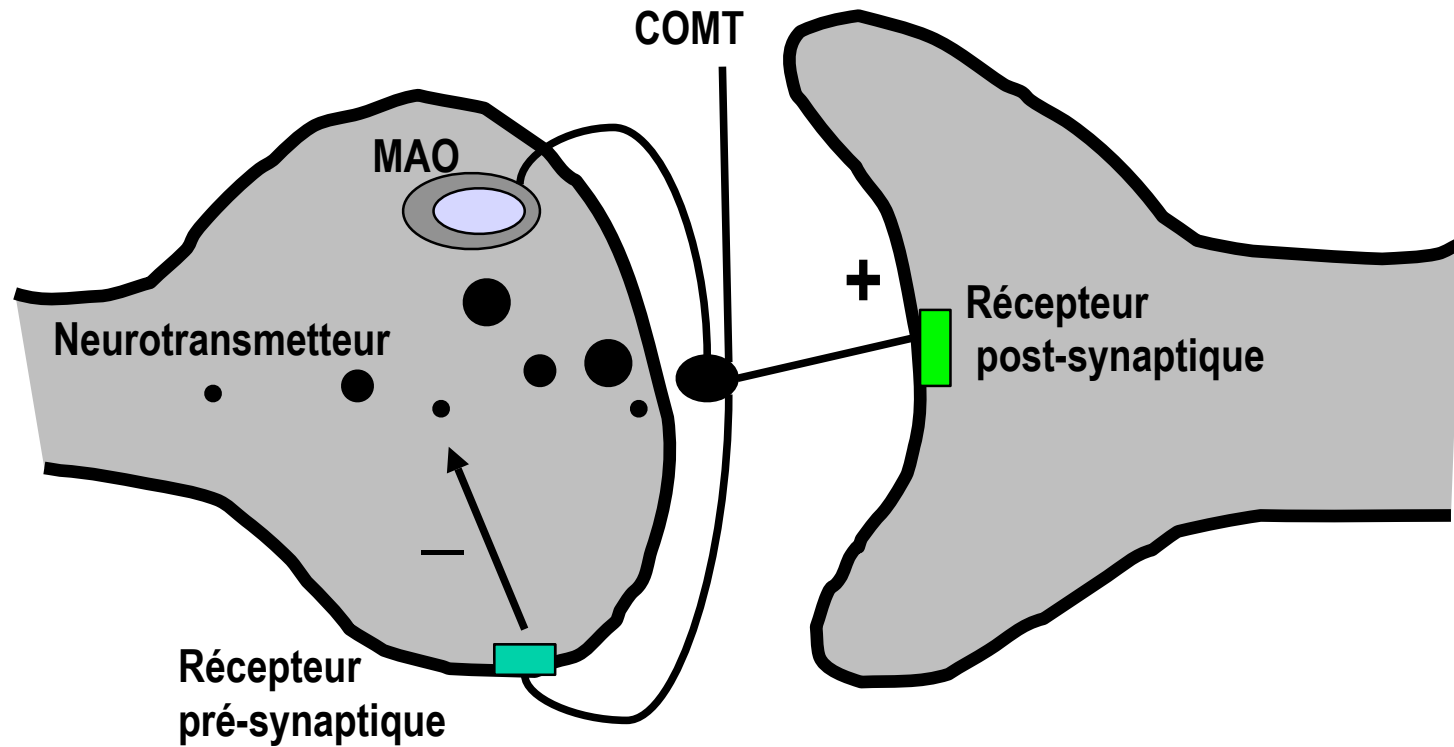
# ANTIDEPRESSEURS (AD)

- **Cliniquement** : psychotrope permettant la résolution de 60 – 70 % des EDM
- **Pharmacologiquement** : modification de certains comportements animaux (nage forcée, résignation acquise, ...)

# AD: MODE D'ACTION

- Incertain
- Rôle des neurotransmetteurs:
  - Noradrénergique (NAd)
  - +/- Sérotoninergique (5-HT)
  - +/- Dopaminergique (DA)
- Dépression = Défaut de transmission de NT
- = défaut de sensibilité des récepteurs aux NT?
- AD → ↗ la [C] de ces NT / fente synaptique

# AD: MODE D'ACTION





# AD: Classification

Selon leur propension à favoriser la transmission NAd ou 5-HT

	Nom commercial	Blocage des récepteurs			Convulsions	Arrhythmies
		ACh	alpha1	H1		
<p style="text-align: center;">NOR- ADRENERGIQUES</p> <p style="text-align: center;">↑</p> <p style="text-align: center;">MIXTES</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p style="text-align: center;">SEROTONI- NERGIQUES</p>	LUDIOMIL	++	++	+++	++++	+++
	ATHYMIL	+	+++	+++	+	0
	VIVALAN	0	0	0	++	0
	PERTOFRAN	+	++	+	++	+++
	TOFRANIL	+++	++	++	+++	++++
	LAROXYL	++++	++++	+++	++	+++
	SURMONTIL	+++	++++	++++	+++	++++
	DEFANYL	+++	+++	+	+++	++
	PROTHIADEN	+++	++	++	++	++
	IXEL	+	+	+	0	0
	ANAFRANIL	+++	+++	+	+++	++
	PROZAC	+	0	+	+	+
	DEROXAT	++	0	0	0?	0?
	SEROPRAM	+	++	++	0?	0?
	FLOXYFRAL	0	+	0	0?	0?
	ZOLOFT	+	+	0	0?	0?
IMAO non sélectifs et non réversibles	MARSILID, NIAMIDE, HUMORYL	0	+	0	++	0
RIMA (IMAO S et Rev)	MOCLAMINE	0	0	0	+	0
Agon. Mélatoninergique	VALDOXAN	?	?	?	?	?
AUTRES	STABLON	0	0	+	0?	++

# AD: Choix d'une molécule

- 1 Efficacité
- 2 **Sécurité d'emploi**
- 3 **Pathologies associées**
- 4 **Traitement en cours**
- 5 Antécédent de ttt AD
- 6 Effet parallèle souhaité
- 7 Terrain psychopathologique sous jacent
- 8 Galénique
- 9 Coût
- 10 Habitudes

# 1. Efficacité

Aucun progrès depuis 40 ans

*« Tous sont égaux entre eux  
en terme d'efficacité »*

## 2. Sécurité d'emploi

- Attention aux effets secondaires indésirables!
- **Pharmacologie**
  - PK : Absorption, Distrib., Métab., Elimination
  - PD : affinité pour récepteurs (ACh, H1,  $\alpha$ 1, ...)

## 2. Sécurité d'emploi

### Effets anticholinergiques (ACh<sup>-</sup>):

⇒ **Effets centraux** : confusion

⇒ **Effets périphériq.** : urines, œil, muqueuses, constip.,

Surtout imipraminiques: Laroxyl<sup>®</sup> +++++, ...

■ Deroxat<sup>®</sup>, Norset<sup>®</sup> ++

■ Athymil<sup>®</sup>, Prozac<sup>®</sup>, Zoloft<sup>®</sup>, Ixel<sup>®</sup>, Effexor<sup>®</sup>, Seropram<sup>®</sup> +

## 2. Sécurité d'emploi

### Effets adrénolytiques ( $\alpha_1^-$ ) :

⇒ Hypotension

- Surtout imipram.: Laroxyl<sup>®</sup> +++++, Anafranil<sup>®</sup> +++
- Athymil<sup>®</sup> ++
- Seropram<sup>®</sup>, Zoloft<sup>®</sup> +

## 2. Sécurité d'emploi

### Effets antihistaminiques (H1-) :

⇒ **Sédation**

- Surtout imipram.: Surmontil<sup>®</sup> ++++
- Athymil<sup>®</sup> +++
- Norset<sup>®</sup>, Seropram<sup>®</sup> ++
- Anafranil<sup>®</sup>, Prozac<sup>®</sup> +

## 2. Sécurité d'emploi

### Autres effets :

#### ISRS:

- ⚡ **ANOREXIE** (effet 5-HT?) et ↘ **poids**
- ⚡ **Hyponatrémie par SIADH** (âge, femme, autre ttt)
- ⚡ **syndromes extra-pyramidaux**
- ⚡ **Syndrome sérotoninergique**



## 2. Sécurité d'emploi

# Syndrome sérotoninergique

- **Tbles psychiques:** agitation, confusion, tbles conscience...
- **Tbles moteurs:** myoclonies, tremblements, hyperréflexie, rigidité, incoordination
- **Tbles végétatifs:** hypo/hyperTA, tachyc., hyperthermie, sueurs, diarrhée, mydriase...

## 2. Sécurité d'emploi

# Syndrome sérotoninergique

- Diag Différentiel:
  - syndrome malin NRL
  - sepsis
  - delirium
- Circonstances:
  - surdosage ISRS
  - assoc. ISRS + autre AD 5-HT, IMAO, Li, Tramadol

## 2. Sécurité d'emploi

# Le syndrome sérotoninergique

- Prise en charge: symptomatique
- Antidotes?: Avlocardyl?, Désernil?, Périactine?
- Prévention: - ISRS  $T_{1/2}$  courte
  - Pas d'assoc.

## 2. Sécurité d'emploi

### Autres effets :

- Hyponatrémies avec Effexor<sup>®</sup>
- Agranulocytose, synd. extra- $\Delta^{\text{al}}$  / Norset<sup>®</sup>
- Effets proconvulsiv. et proarythmog. des imipr.
- Autres, nombreux et rares ...

## 2. Sécurité d'emploi - PK

- **Demi-vie ( $T_{1/2}$ ) Courte**
  - Plus vite éliminé en cas de problème
- **Fixation protéique (FP) Faible**
  - Moindre toxicité si  $\searrow$  protéines (dénutrition)
  - Moindre toxicité si  $\searrow$  vol. circulant (déshydratation)
  - Moindre risque d'interaction par compétition

## 2. Sécurité d'emploi - PK

- **Volume de distribution (Vd) petit**
  - Moindre stockage dans l'organisme
  
- **Métabolisme**
  - pas de métabolite actif (MA)
  - ou MA de PK connue et acceptable
  - peu d'interaction avec Cyt P 450: AVK, benzo., NRL, carbamazépine,...

## Quelques éléments pharmacocinétiques des AD

	Poso (mg / j)	CTJ (€)	T <sub>1/2</sub> (h)	FP (%)	Vd (l/kg)	Cyt P450	Divers
ANAFRANIL <sup>®</sup>	75 – 100	0.5 - 1	21	98	15		Effet Ach-, H1-, α <sub>1</sub> , arythmies, ... Convulsions
ATHYMIL <sup>®</sup>	30 – 60	0.6 – 1.7	20	90	20		Sédatif ++
FLOXYFRAL <sup>®</sup>	100 - 200	0.6 – 0.7	16	77	5	+++	⬇️ appétit et pds, ⬇️ Na <sup>+</sup> Pas de Métabolite Actif (MA)
PROZAC <sup>®</sup>	20 - 40	0.9 – 2.8	5 - 140	95	20 - 40	+++	⬇️ appétit et pds, ⬇️ Na <sup>+</sup> MA de T <sub>1/2</sub> ++
DEROXAT <sup>®</sup>	20 - 40	0.9 – 1.8	20	95	10 - 30	+++	⬇️ appétit et pds, ⬇️ Na <sup>+</sup> Pas de MA
ZOLOFT <sup>®</sup>	50 - 150	0.8 – 2.5	26	98	20 - 90	++	⬇️ appétit et pds, ⬇️ Na <sup>+</sup> Pas de MA
SEROPRAM <sup>®</sup>	20 - 60	0.9 – 2.7	33	75	16	+	⬇️ appétit et pds, ⬇️ Na <sup>+</sup> Sédatif
IXEL <sup>®</sup>	100	0.75 - 1	8	13	5	0	IRSNa Pas d'effet M1, H1, DA, α <sub>1</sub>
EFFEXOR <sup>®</sup>	75 - 150	0.9 – 1.3	5 - 10	30	5 - 20	+	IRSNa + DA Effet plus rapide?
NORSET <sup>®</sup>	30 – 45	0.6 – 1.7	20 - 50	85	?	+	α <sub>2</sub> - présynaptique ⇒ ⬆️ Nad et 5-HT H1- ⇒ sédatif / effet atropinique Effet plus rapide? / ⬆️ appétit, pds?
MOCLAMINE <sup>®</sup>	300 - 450	0.6 – 0.9	3	50	1	+	Sélectif et réversible Psychostimulant

⇒ MOCLAMINE - EFFEXOR - IXEL - SEROPRAM - NORSET - ZOLOFT

# 3. Pathologies associées

- Imipraminiques (+ Mirtazapine?):
  - glaucome, prostate, hypotension, chutes, constipation, troubles cognitifs, confusion, ECG...
- ISRS:
  - anorexie et amaigrissement +++
  - hyponatrémie et assoc. à d'autres hyponatrémiantes
  - syndrome extra-pyramidal?



## 4. Traitement en cours = interactions !

↗ ou ↘ de l'effet attendu ou d'un effet indésirable

- potentialisation par déplacement d'un site
- variation du métabolisme (induction enz., Cyt P 450)

– addition d'effet:

Ach, Sédation,...

Imipraminique + Antiarythmique

effet  $\alpha$  1- + antihypertenseur ou vasodilatateur

ISRS + (Carbamazépine + diurét. + phénothiazine ...)

## 5. Antécédent de ttt AD

Si succès  $\Rightarrow$  idem

## 6. Effets secondaires "désirables" (faire "d'une pierre deux coups")

- **Sédation:** Athymil<sup>®</sup>, Norset<sup>®</sup>, Seropram<sup>®</sup>
- ... ou « **stimulation** »: Moclamine<sup>®</sup>, Pertofran<sup>®</sup>, ...
- **Antalgie neurologique:** imipraminiques +++
- Effet adrénolytique et **HTA:** Anafranil<sup>®</sup>, Athymil<sup>®</sup>, ..., Seropram<sup>®</sup>, Zoloft<sup>®</sup>
- **Effet anorexigène** des ISRS

## 7. Terrain psychopathologique sous-jacent, "type" de dépression

- En plein démembrement  
(AD spécifique de certains sub-syndrome ou symptômes ?)
  - Irritabilité, impulsivité, agressivité  $\Rightarrow$  ISRS
  - Emoussement affectif, démotivation  $\Rightarrow$  IMAO
  - Tbles cognitifs  $\Rightarrow$  Moclamine<sup>®</sup>(?), pas d'imipraminiq ...

# 8. Galénique

- Gél. non ouvrable, cp non pulvérisable:

Presque tous ! (principe actif, goût)

- Adaptation poso., tbles déglutition, SNG, gastrost.

- **Solutions buvables:** Séropram<sup>®</sup>, Deroxat<sup>®</sup>, Norset<sup>®</sup>,

Prozac<sup>®</sup>, Laroxyl<sup>®</sup>, Surmontil<sup>®</sup>, ...

## 9. Coût (en ville, 05 / 2005)

- CTJ en ville (e) :
  - Anafranil<sup>®</sup>: ..... = **0.008** - 0.24
  - Athymil<sup>®</sup>: ..... = 0.6 - 1.7
  - Moclamine<sup>®</sup>: ..... = 0.6 - 0.9
  - Ixel<sup>®</sup>: ..... = 0.75 - 1
  - Prozac<sup>®</sup>: ..... = 0.9 - 2.8
  - Effexor<sup>®</sup>: ..... = 0.8 - 1.3
  - Norset<sup>®</sup>: ..... = 0.6 - 1.7
  - Deroxat<sup>®</sup>: ..... = 0.9 - 1.8
  - Zoloft<sup>®</sup>: ..... = 0.8 - **2.5**

# 10. Habitudes

Connaître 2-3 produits de chaque classe:

- Imipraminiques et dérivés: Anafranil<sup>®</sup>, Athymil<sup>®</sup>, ..
- ISRS: Seropram<sup>®</sup>, Zoloft<sup>®</sup>
- IMAO (RIMA): Moclamine<sup>®</sup>
- IRSNa: Effexor<sup>®</sup>, Ixel<sup>®</sup>
- Mirtazapine: Norset<sup>®</sup>

# Conduite pratique du traitement

1. Commencer bas puis ↗ poso. progressive
2. Posologie optimale ? Variation interindividuelle +++

**Pas nécessairement plus basse que l'adulte !!**

- Poids
- Fonction rénale
- Etat nutritionnel, ...



# Conduite pratique du traitement (2)

3. Jamais d'association systématique (AD, bzp)

4. Délai d'action: 2 - **12 semaines !**

5. Associer un soutien psychothérapeutique

6. Durée du traitement: A vie ?

—

# En cas de non réponse

- Observance ? (2/3 ... seulement)
- Dépression? Autres (démotivation?, sous-cortex?...)
- Dépression secondaire ?
  - néo, AVC, affection sous-corticale,...
  - médic:  $\beta$ -, BZD, NRL, digitaliques, IEC,  $Ca^{++}$ ,...
- Changer d 'AD (de classe)

# AVENIR

- Action plus rapide +++ (Norset<sup>®</sup> ,Effexor<sup>®</sup>?)
- Meilleure efficacité ?
- Meilleure tolérance ?
- Médicaments sub-syndromiques (disparition des AD ?)

# AVENIR

- Nouvelles classes:
  - Agoniste mélatonine:  
Agomélatine = Valdoxan<sup>®</sup> (Servier 2006)
  - Ago. 5-HT<sub>1A</sub>,
  - Antag. 5-HT<sub>2C</sub>,
  - Antag. substance P,
  - Ago. CCK, ...

# CONCLUSIONS

- Gros progrès en terme de tolérance
- Jamais trop tard pour bien traiter
- Les symptômes dépressifs au grand âge restent une des principales causes de morbidité, de dégradation fonctionnelle, de perte d'autonomie et de mortalité.

# CONCLUSIONS

- Aucune situation pathologique en médecine ne fait l'objet d'une aussi mauvaise prise en charge thérapeutique, avec un tel défaut de recours aux techniques de soins aujourd'hui reconnues comme efficaces.

