

# L'administration d'antidépresseurs aux patients atteints de démence et de dépression se justifie-t-elle ?

## Référence

Dudas R, Malouf R, McCleery J, Dening T. Antidepressants for treating depression in dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2018, Issue 8. DOI: 10.1002/14651858.CD003944.pub2

## Analyse de

Kirsten Cathoor, psychiatre-psychothérapeute ZNA PZ Stuivenberg

## Question clinique

Chez les personnes atteintes de démence et de dépression, quel est l'effet des antidépresseurs sur les symptômes dépressifs et la rémission et quelle est leur sécurité d'emploi, par comparaison avec un placebo ?

## Contexte

La démence et la dépression sont des syndromes psychiatriques fréquents et se rencontrent donc souvent ensemble, provoquant une situation de « double diagnostic » (1). Lorsqu'un patient atteint de démence souffre de dépression, sa qualité de vie en est affectée, avec des limitations fonctionnelles et psychologiques, et la mortalité est impactée (2). Il est souvent difficile de savoir si des troubles de l'humeur sont dus à une dépression ou font partie de la démence. Chez les personnes âgées souffrant de dépression sévère, il est même question de « pseudo-démence » (3). Les patients ayant des antécédents de plusieurs épisodes dépressifs majeurs seraient également plus susceptibles de développer ultérieurement une forme de démence (4). Le déni et les troubles cognitifs compliquent le diagnostic de dépression chez les patients atteints de démence. De plus, avec la progression de la démence, on observe une évolution de la symptomatologie vers des signaux plutôt non verbaux, comme l'attachement et le comportement exigeant (5). Par ailleurs, des difficultés de concentration et une anhédonie sont autant des symptômes de dépression que de démence. Pour toutes ces raisons, il est souvent difficile de diagnostiquer une dépression en cas de démence. Les échelles de dépression couramment utilisées ont tendance à surestimer la prévalence de la dépression chez les personnes atteintes de démence, et les entretiens structurés ont tendance à la sous-estimer. Quoiqu'il en soit, les antidépresseurs sont fréquemment utilisés chez les patients atteints de démence qui présentent des symptômes dépressifs. Pourtant, une synthèse méthodique menée en 2011 n'a pas réussi à démontrer l'efficacité des antidépresseurs dans cette population de patients (6,7).

## Résumé

### Méthodologie

Synthèse méthodique et méta-analyse

### Sources consultées

- ALOIS, qui est la base de données maintenue par le groupe Cochrane sur la démence et l'amélioration cognitive (*Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group*) grâce à une recherche mensuelle dans MEDLINE, Embase, Cinahl, PsycInfo, Lilacs, UMIN (registre des essais cliniques pour le Japon), le Système d'enregistrement international des essais cliniques (*International Clinical Trials Registry Platform, ICTRP*) de l'OMS (avec notamment ClinicalTrials.gov, le registre ISRCTN et le registre des études pour la Chine, celui pour l'Iran, celui pour l'Allemagne et celui pour les Pays-Bas), à une recherche trimestrielle dans le registre central Cochrane des essais contrôlés (*Cochrane Central Register of Controlled Trials, CENTRAL*) et à une recherche semestrielle dans les sources

de la littérature « grise », notamment ISI Web of Knowledge Conference Proceedings ; consultée le 16 août 2017

- en complément : consultation d'experts en psychiatrie gériatrique, des bases de données de grandes sociétés pharmaceutiques pour des informations complémentaires sur les études de leurs produits, des références bibliographiques des études trouvées et des revues.

#### Études sélectionnées

- critères d'inclusion : études randomisées, menées en double aveugle, contrôlées par placebo, d'une durée d'au moins 4 semaines ; études avec tout antidépresseur mentionné dans la 73<sup>e</sup> édition du British National Formulary (2017)
- critères d'exclusion : études sans randomisation ou sans préservation du secret d'attribution (*concealment of allocation*) ; études portant sur des adjuvants tels que le lithium, sur un traitement d'association, sur des neuroleptiques
- finalement, inclusion de 10 études cliniques randomisées ; généralement de courte durée (moyenne de 12 semaines), une étude de 24 semaines et une étude de 39 semaines ; trois des études plus anciennes portaient sur des antidépresseurs tricycliques, quatre études portaient sur des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS, ou SSRI pour *selective serotonin reuptake inhibitor*), une étude portait sur un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO), une étude portait sur un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine (IRSNA, ou SNRI pour *serotonin/noradrenaline reuptake inhibitor*), et une étude portait sur un ISRS et sur la mirtazapine ; sept études utilisaient les antidépresseurs à des doses thérapeutiques, tandis que les trois autres les utilisaient à une dose plus faible.

#### Population étudiée

- 1592 participants (24 à 726 par étude) atteints de démence selon les critères DSM IV (8), NINCDS-ADRDA (9) ou ICD-10 (10) et ayant, comme comorbidité, une dépression selon des critères diagnostiques acceptés au niveau international (DSM IV dans 7 études) ; les patients atteints de démence et présentant des troubles émotionnels ou comportementaux sans dépression étaient exclus ; l'âge moyen était de 70,8 à 80 ans ; le score moyen au test de Folstein (MMSE) allait de 16,9 à 23,2.

#### Mesure des résultats

- principaux critères de jugement : effet sur la dépression (mesurée d'une part à l'aide d'échelles, et d'autre part, par la réponse clinique ou la rémission selon des critères clairs)
- critères de jugement secondaires : effet sur les capacités cognitives (mesurées à l'aide de tests psychométriques validés), sur le fonctionnement quotidien (mesuré à l'aide d'instruments de mesure validés), sur la qualité de vie (mesurée à l'aide d'instruments de mesure validés), sur la tolérance vis-à-vis des antidépresseurs (mesurée aux abandons d'étude), sur la sécurité d'emploi (mesurée d'après l'incidence des effets indésirables)
- sommation des résultats d'études qui sont semblables en utilisant un modèle à effets fixes ou, si l'hétérogénéité statistique est démontrée, en utilisant un modèle à effets aléatoires
- analyse de sous-groupes en fonction de la classe d'antidépresseurs utilisés
- analyse de sensibilité des études qui utilisaient l'échelle de Cornell de dépression dans la démence (*Cornell Scale for Depression in Dementia, CSDD*) et des études qui donnaient des résultats en intention de traiter.

#### Résultats

- résultats des critères de jugement primaires :
  - pas d'effet statistiquement significatif des antidépresseurs, mesuré sur une échelle de dépression standardisée, que ce soit après 6 à 13 semaines (différence moyenne standardisée (DMS) de -0,10 avec IC à 95% de -0,26 à 0,06 ; N = 8 ; n = 614 ; I<sup>2</sup> = 7 ; GRADE élevé) ou après 3 à 9 mois (différence moyenne de 0,59 avec IC à 95% de -1,12 à 2,3 ; N = 2 ; n = 357 ; I<sup>2</sup> = 0% ; GRADE modéré) ; pas de modification des résultats dans les analyses de sensibilité avec uniquement CSDD comme échelle de dépression

- ou uniquement les données en intention de traiter ; résultats similaires dans une analyse de sous-groupe de 5 études portant uniquement sur des ISRS (GRADE élevé)
- pas d'effet statistiquement significatif des antidépresseurs par rapport au placebo sur le nombre de répondants après 6 à 12 semaines (RC de 1,71 avec IC à 95% de 0,80 à 3,67 ; N = 3 ; n = 116 ; GRADE faible) ; nombre plus élevé de rémissions, et ce de manière statistiquement significative, avec les antidépresseurs qu'avec le placebo après 6 à 12 semaines (RC de 2,57 avec IC à 95% de 1,44 à 4,59 ; N = 4 ; n = 240 ; GRADE modéré)
- résultats des critères de jugement secondaires :
  - pas de différence statistiquement significative entre les antidépresseurs et le placebo sur le score moyen au test de Folstein (MMSE) après 6 à 12 semaines (N = 5 ; n = 194 ; GRADE modéré), ni sur les activités quotidiennes après 6 à 13 semaines (N = 4 ; n = 173 ; GRADE élevé)
  - aucune étude n'a montré un effet positif des antidépresseurs sur la qualité de vie, par comparaison avec un placebo
  - nombre plus important de sorties d'étude dans le groupe antidépresseurs que dans le groupe placebo, et ce de manière statistiquement significative, après 6 à 13 semaines (RC de 1,51 avec IC à 95% de 1,07 à 2,14 ; N = 9 ; n = 836 ; I<sup>2</sup> = 0% ; GRADE modéré), et nombre plus important de patients développant au moins un effet indésirable (RC de 1,55 avec IC à 95% de 1,21 à 1,98 ; N = 5 ; n = 1073 ; I<sup>2</sup> = 26% ; GRADE modéré) ; sécheresse de la bouche et vertiges sont survenus plus souvent chez les patients qui prenaient des antidépresseurs (respectivement RC de 1,80 avec IC à 95% de 1,23 à 2,63 et RC de 2,00 avec IC à 95% de 1,34 à 2,98 ; N = 5 ; n = 1044 ; I<sup>2</sup> = 29%).

### Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que la qualité des faits probants disponibles varie et n'est pas suffisante pour étayer l'efficacité des antidépresseurs dans le traitement de la dépression en cas de démence, surtout après 12 semaines. La qualité des faits probants était élevée pour un seul critère de jugement, mais aucun ou que peu d'effet n'ont été observés sur les échelles de dépression avec les antidépresseurs. Les données probantes pour la rémission étaient en faveur des antidépresseurs, mais elles étaient de qualité modérée, ce qui fait que des études plus poussées pourraient donner un résultat différent. Il n'y avait pas suffisamment de données probantes pour tirer des conclusions concernant des antidépresseurs particuliers ou des sous-types de démence ou de dépression. Il a été prouvé que les antidépresseurs peuvent provoquer des effets indésirables.

### Financement de l'étude

La revue ne mentionne aucune information financière sur les sources de financement.

### Conflits d'intérêt des auteurs

Les auteurs n'ont pas mentionné de conflits d'intérêt.

## Discussion

### Considérations sur la méthodologie

Pour la recherche dans la littérature, les auteurs se sont appuyés sur la base de données existante du groupe Cochrane sur la démence et l'amélioration cognitive (Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group), lequel la maintient régulièrement à partir notamment de MEDLINE, Embase, Cinahl et PsycInfo. En se basant sur le titre et le résumé, le premier auteur a dressé une liste restreinte d'articles pertinents. Deux autres auteurs ont ensuite déterminé de manière indépendante quelles études seraient sélectionnées en fonction de critères d'inclusion et d'exclusion préspecifiés.

Les risques de biais ont été examinés à l'aide du manuel Cochrane pour les synthèses méthodiques portant sur des interventions (*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*) (11). Seules deux études ont donné une description claire de la randomisation et de la préservation du secret

d'attribution (*concealment of allocation*). Pour les autres études, ces informations n'étaient pas disponibles, et l'existence d'un risque indéterminé de biais de sélection en a été inférée. Pour huit études, on ne connaissait pas non plus le risque de biais de performance et de biais de détection en raison d'informations insuffisantes sur l'insu. Le biais de migration était élevé pour trois études en raison d'une grande différence entre le groupe intervention et le groupe contrôle quant aux sorties d'étude, et il était élevé pour une étude en raison d'un taux d'abandons supérieur à 40% après 24 semaines de traitement. Le biais de notification était élevé pour trois études.

L'extraction des données a été effectuée uniquement par le premier auteur. Les données de différentes études ont été sommées lorsqu'elles étaient suffisamment homogènes et qu'elles paraissaient cliniquement pertinentes. Pour obtenir une population d'étude homogène, les chercheurs ont utilisé comme critères d'inclusion, des critères diagnostiques validés pour la démence et la dépression. Cependant, le type et la gravité de la démence n'ont pas été pris en compte. En conséquence, les études présentaient un large éventail de scores MMSE. Les chercheurs ont effectué plusieurs analyses de sous-groupes et de sensibilité pour tenter d'évaluer l'effet de différents antidépresseurs et l'influence de l'échelle de dépression utilisée sur le résultat.

### **Interprétation des résultats**

On a constaté l'absence d'amélioration à court terme (6 à 13 semaines) des symptômes dépressifs après un traitement par antidépresseurs comparé à un placebo. Seules trois études ont utilisé l'échelle de Cornell de dépression dans la démence (CSDD), une échelle spécifique pour surveiller la dépression chez les personnes atteintes de démence. Une analyse de sensibilité avec uniquement des études utilisant cette échelle n'a toutefois pas donné de résultats différents. De même, dans les analyses de sous-groupes, aucune différence n'a pu être détectée en fonction de la classe d'antidépresseurs utilisée. Une méta-analyse de deux études avec une durée de traitement plus longue (24 à 39 semaines) n'a pas non plus montré de valeur ajoutée des antidépresseurs. Cependant, ces deux études affichaient un taux d'abandon élevé, et le niveau de preuve s'en retrouve rétrogradé. Aucune conclusion définitive ne peut être tirée concernant l'effet des antidépresseurs sur la réponse et la rémission. Cela s'explique en partie par d'importantes différences dans la définition utilisée pour ces critères de jugement et, pour le taux de réponse, par un manque de puissance. Sur l'échelle MMSE, aucun effet des antidépresseurs n'a pu être mis en évidence, que ce soit à court terme ou à long terme. Ici aussi, cependant, le résultat est incertain en raison d'un manque de puissance. Il existe néanmoins des preuves solides de l'absence d'effet des antidépresseurs sur les activités quotidiennes. Aucune étude n'a rapporté de différence pour la qualité de vie. Les antidépresseurs étaient moins bien tolérés que le placebo, et une analyse de sous-groupes n'a montré ici aucune différence entre les ISRS, la venlafaxine, la mirtazapine et les antidépresseurs plus anciens. Le nombre de patients qui ont présenté au moins un effet indésirable était plus élevé parmi ceux qui prenaient un antidépresseur. Tant avec les antidépresseurs plus anciens (antidépresseurs tricycliques et IMAO) qu'avec les ISRS, on a observé une augmentation de la sécheresse de la bouche et une augmentation des étourdissements. Plusieurs études ont également montré une augmentation des effets indésirables graves avec les antidépresseurs (y compris les ISRS), mais ces résultats n'ont pas pu être sommés en raison de l'hétérogénéité des rapports.

Une méta-analyse de la Collaboration Cochrane, qui a fait l'objet d'une discussion dans Minerva, a montré que, contrairement aux antidépresseurs, les traitements psychologiques étaient efficaces pour le traitement de la dépression comorbide chez les patients atteints de démence (12,13). Encore une fois, cependant, nous avons noté que les résultats devaient être interprétés avec prudence étant donné l'importante hétérogénéité clinique des études incluses et leurs limites méthodologiques.

### **Que disent les guides de pratique clinique ?**

Pour s'attaquer aux problèmes de comportement dans la démence, il est recommandé d'adopter un plan étape par étape, avec notamment une évaluation de la souffrance psychiatrique sous-jacente (14,15). Dans le plan de traitement, une approche non médicamenteuse est privilégiée (14,15). Si la souffrance ou le danger pour la personne démente ne diminue pas suffisamment, une approche médicamenteuse peut être envisagée (14,15). Les antidépresseurs ne sont pas recommandés car ils ne sont pas suffisamment étayés (14).

## Conclusion de Minerva

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse, incluant dix études randomisées contrôlées, qui a été menée correctement d'un point de vue méthodologique et dont le risque des différents types de biais est indéterminé, nous permet de conclure que l'utilisation d'antidépresseurs, par rapport à un placebo, chez des patients atteints de démence et de dépression selon des critères diagnostiques validés ne réduit pas les symptômes dépressifs, que ce soit à court terme ou à long terme. Vu l'absence de critères clairs, elle ne nous permet pas de tirer de conclusion à propos de l'effet sur la réponse et sur la rémission. Il existe suffisamment de données probantes montrant que les antidépresseurs peuvent provoquer plus d'effets indésirables (graves) dans cette population de patients. Il n'y avait pas d'indice significatif d'une différence entre les divers antidépresseurs quant à l'efficacité, la tolérance et la sécurité.

### Références

1. Leyhe T, Reynolds CF 3<sup>rd</sup>, Melcher T, et al. A common challenge in older adults: classification, overlap, and therapy of depression and dementia. *Alzheimers Dement* 2017;13:59-71. DOI: 10.1016/j.jalz.2016.08.007
2. Vaughan L, Corbin AL, Goveas JS. Depression and frailty in later life: a systematic review. *Clin Interv Aging* 2015;10:1947-58. DOI: 10.2147/CIA.S69632
3. Raskind MA. The clinical interface of depression and dementia. *J Clin Psychiatry* 1998;59 Suppl 10:9-12.
4. Diniz BS, Butters MA, Albert SM, et al. Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *Br J Psychiatry* 2013;202:329-35. DOI: 10.1192/bjp.bp.112.118307
5. Vida S, Des Rosiers P, Carrier L, Gauthier S. Prevalence of depression in Alzheimer's disease and validity of Research Diagnostic Criteria. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1994;7:238-44. DOI: 10.1177/089198879400700409
6. Chevalier P. Patient dément et dépressif : antidépresseur utile ? *Minerva* bref 28/10/2011.
7. Nelson JC, Devanand DP. A systematic review and meta-analysis of placebo-controlled antidepressant studies in people with depression and dementia. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:577-85. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2011.03355.x
8. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th Edition. APA, 1987.
9. McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of the Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984;34:939-44. DOI: 10.1212/wnl.34.7.939
10. World Health Organization. *International Classification of Disease (ICD-10)*. WHO, 1992. Available at: <https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases>
11. Higgins JP, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration, 2011 [updated March 2011]: Available at: [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org)
12. Van Daele T. Les traitements psychologiques de la dépression et de l'anxiété sont-ils efficaces chez le patient dément ? *Minerva* bref 15/10/2014.
13. Orgeta V, Qazi A, Spector AE, Orrell M. Psychological treatments for depression and anxiety in dementia and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2014, Issue 1. DOI: 10.1002/14651858.CD009125.pub2
14. Formulaire de soins aux personnes âgées. Démence (littérature consultée jusqu'au 31/01/2017), via Ebpracticenet ou CBIP.
15. Dieleman-Bij de Vaate AJ, Eizenga WH, Lunter-Driever PG, et al. NHG-standaard Dementie. M21. Versie 5.0. *April* 2020:59-71.