

# Ajouter de l'aripiprazol en cas de dépression majeure réfractaire chez les personnes de plus de 60 ans ?

## Référence

Lenze EJ, Mulsant BH, Blumberger DM, et al. Efficacy, safety, and tolerability of augmentation pharmacotherapy with aripiprazole for treatment-resistant depression in late life: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;386:2404-12. Erratum in: *Lancet* 2015;386:2394.

## Analyse de

François-Laurent De Winter, Robert Van Buggenhout, dienst Ouderenpsychiatrie, UPC KU Leuven

## Question clinique

Chez les personnes de plus de 60 ans souffrant de dépression majeure ne répondant pas à la venlafaxine, quelles sont l'efficacité et la sécurité de l'ajout d'aripiprazol versus placebo ?

## Contexte

55 à 81% des personnes de plus de 60 ans souffrant de dépression majeure sont résistantes au traitement de première intention par un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou par un inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline (ISRN) (1-3). Minerva a déjà commenté une méta-analyse publiée en 2009 (4) et avait conclu que l'ajout d'un antipsychotique atypique chez les patients présentant une dépression majeure réfractaire entraînait significativement plus de réponses et de rémissions (5). Mais nous ne pouvions pas tirer de conclusion à propos du bénéfice et de la sécurité de ce traitement chez les personnes âgées.

## Résumé

### Population étudiée

- 468 patients de plus de 60 ans, âge médian de 66 ans (avec IQR de 63 à 70 ans), dont 57% de femmes, souffrant de dépression majeure (suivant les critères DSM) depuis une durée médiane de 104 semaines (avec IQR de 35 à 364 semaines) ; présentant un **Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS)  $\geq 15$**  sur 60 ; recrutés dans 3 centres universitaires (2 aux États-Unis et un au Canada)
- critères d'exclusion : démence, trouble bipolaire, schizophrénie, symptômes psychotiques, consommation abusive d'alcool ou d'autres substances au cours des 6 derniers mois.

### Protocole de l'étude

Étude randomisée menée en double aveugle, placebo contrôlée

- pendant la phase initiale, tous les patients ont été traités pendant minimum 12 semaines et maximum 24 semaines avec de la venlafaxine à la dose tolérée la plus élevée (150 mg à 300 mg par jour) pendant au moins 4 semaines
- pendant la phase de traitement, 181 patients, sans rémission après la phase initiale (rémission définie par score MADRS  $\leq 10$  au cours de 2 consultations de suivi consécutives), ont été répartis en 2 groupes durant 12 semaines :
  - le groupe intervention (n = 91) a reçu de l'aripiprazol en plus du traitement
  - le groupe témoin (n = 90) a reçu un placebo en plus du traitement

- tant l'aripiprazol que le placebo ont été progressivement augmentés selon la tolérance, passant d'une dose de 2 mg par jour à la dose cible de 10 mg et, au besoin, augmentant jusqu'à 15 mg maximum
- chez les patients avec rémission après 12 semaines de traitement, le traitement a été poursuivi en double aveugle lors d'une phase de suivi d'une durée de 12 semaines
- les visites de suivi ont eu lieu toutes les 1 à 2 semaines (phase initiale et phase de traitement) et toutes les 2 à 4 semaines (phase de suivi) avec évaluation des symptômes de dépression, des idées suicidaires, des effets indésirables.

### Mesure des résultats

- critères de jugement primaires : différence entre les 2 groupes quant à la rémission, définie comme un score MADRS < 11 au cours des 2 dernières visites de suivi *et* une diminution d'au moins 2 points par rapport au score initial, après 12 semaines de traitement
- critères de jugement secondaires : après 12 semaines de traitement, différence entre les 2 groupes portant sur la modification du score MADRS et du score **Hamilton Depression Rating Scale 17-item (HAMD)**, les idées suicidaires, la qualité de vie (**36-item Medical Outcome Survey (MOS)**), les effets indésirables graves (décès, problèmes mettant la vie en danger, limitation persistante, hospitalisation), le signalement par le patient de symptômes somatiques liés aux médicaments psychotropes, les effets indésirables extrapyramidaux constatés par les investigateurs durant les visites de suivi, les effets indésirables cardio-métaboliques (pourcentage de masse adipeuse dans l'organisme, poids, lipidémie à jeun, glycémie à jeun et insuline, espace QT à l'ECG), la récurrence d'une dépression majeure durant la phase de suivi
- analyse en intention de traiter.

### Résultats

- le nombre de patients sortis de l'étude était de 96 (21%) pendant la phase initiale ; de 5 dans le groupe aripiprazol et de 8 dans le groupe placebo pendant la phase de traitement ; de 2 dans le groupe aripiprazol et de 8 dans le groupe placebo pendant la phase de suivi
- une rémission a été atteinte chez 40 des 91 patients (44%) du groupe aripiprazol versus 26 des 90 patients (29%) du groupe placebo : OR de 2,0 (avec IC à 95% de 1,1 à 3,7 ;  $p = 0,03$ ) et NNT égal à 6,6 (avec IC à 95% de 3,5 à 81,8)
- diminution plus importante du score MADRS dans le groupe aripiprazol que dans le groupe placebo (9,2 points vs 5,9)
- disparition plus fréquente des idées suicidaires dans le groupe aripiprazol (22 des 30 patients (73%) qui en présentaient à l'inclusion) que dans le groupe placebo (11 des 25 patients (44% ;  $p = 0,02$ )
- il n'y avait pas de différence entre le groupe aripiprazol et le groupe placebo quant à la composante physique ( $p = 0,15$ ), mais bien quant à la composante mentale ( $p = 0,007$ ) du Medical Outcome Survey (MOS) à 36 items
- 4 effets indésirables graves sont survenus dans le groupe aripiprazol vs 2 dans le groupe placebo
- versus placebo, les patients du groupe aripiprazol ont signalé plus d'activité onirique (27% vs 14%), de prise de poids (20% vs 9%) et de tremblements (6% vs 0%)
- constat de plus d'acathisie et de parkinsonisme dans le groupe aripiprazol que dans le groupe placebo (respectivement 26% vs 12% et 17% vs 2%)
- la prise de poids était plus importante dans le groupe aripiprazol que dans le groupe placebo (+1,93 kg (ET de 3,00) vs +0,01 kg (ET de 3,15) ;  $p < 0,0001$ ) ; il n'y avait pas de différence quant aux autres effets indésirables cardio-métaboliques
- durant la phase de suivi il n'y avait aucune différence quant aux rechutes de dépression majeure entre le groupe aripiprazol ( $n = 38$ ) et le groupe placebo ( $n = 25$ ).

## Conclusion des auteurs

Les auteurs de cette étude concluent que, chez les patients âgés de plus de 60 ans qui présentent une dépression sans rémission après la prise d'un antidépresseur en première intention, l'ajout d'aripiprazol est efficace pour obtenir une rémission et la maintenir. En ce qui concerne la tolérance, il convient de tenir compte de l'acathisie et du parkinsonisme.

## Financement de l'étude

National Institute of Mental Health, UPMC Endowment in Geriatric Psychiatry, Taylor Family Institute for Innovative Psychiatric Research, National Center for Advancing Translational Sciences, Campbell Family Mental Health Research Institute.

## Conflits d'intérêts des auteurs

Deux auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts ; les 7 autres déclarent avoir bénéficié dans le passé d'un soutien financier ou d'une rémunération provenant du secteur pharmaceutique ; les promoteurs toutefois n'ont joué aucun rôle dans la conception de l'étude, dans la collecte des données, dans l'analyse, dans l'interprétation ni dans l'établissement des rapports.

## Discussion

### Considérations sur la méthodologie

Cette étude randomisée, placebo contrôlée a été bien décrite et correctement conduite pour ce qui est de la randomisation et de l'insu. En utilisant des comprimés de même aspect, les investigateurs ont essayé d'assurer le double insu, mais aucun examen plus poussé n'a été effectué pour savoir s'ils y étaient parvenus. Le score MADRS est une échelle validée pour déterminer la rémission (6) ; il a été déterminé en aveugle par un investigateur. Comme seuil, un score de 11 a été défini, ce qui correspond à l'absence de dépression ou à la présence d'une dépression mineure. La taille d'échantillon prévue pour montrer une différence de 20% en termes de rémission n'a pas été atteinte. L'analyse a été effectuée en intention de traiter, mais elle ne tient pas compte des facteurs de confusion possibles. Ainsi, les résultats peuvent avoir été affectés par une différence entre les 2 groupes portant sur certaines caractéristiques de base (la dépression actuelle est-elle ou non une récurrence, durée de la dépression actuelle, âge d'apparition de la première dépression).

### Interprétation des résultats

L'aripiprazol a dû être ajouté au traitement de 6 patients environ pour obtenir une rémission de plus après 12 semaines. Ce nombre de sujets à traiter (NNT) est comparable aux résultats d'autres études (4,5). La rémission atteinte a également paru se maintenir durant une période supplémentaire de 12 semaines. Il y a également eu un effet favorable sur les idées suicidaires. C'est un résultat important pour ce groupe de patients qui présentent un risque élevé de décès par suicide (7). A noter que la dose médiane d'aripiprazol était plus basse chez les patients sous rémission (7 mg avec IQR de 2 à 15 mg) que chez les patients sans rémission (10 mg avec IQR de 2 à 15 mg). Les effets indésirables cardio-métaboliques ont été limités, mais une nette augmentation des symptômes extrapyramidaux (acathisie et parkinsonisme) a été observée. L'augmentation de l'acathisie semblait associée à une augmentation des tendances suicidaires, mais il faut noter que la différence entre les 2 groupes a disparu à la fin de la phase de traitement.

Nous ne pouvons cependant pas extrapoler les résultats de cette étude à la population générale. Il s'agissait en effet de patients ayant d'importants antécédents de dépression (premier épisode de dépression à l'âge médian de 40 ans, épisode actuel de dépression se maintenant depuis une durée médiane de 104 semaines). Selon le score MADRS, les patients inclus étaient également plutôt « modérément » dépressifs et environ 25% d'entre eux paraissaient n'avoir reçu aucun traitement antidépresseur auparavant. Le terme « réfractaire » n'est utilisé dans le contexte de la dépression majeure qu'après l'échec d'au moins 2 traitements antérieurs avec un antidépresseur en première intention – avec une durée de traitement suffisamment longue et à une dose suffisamment élevée (8). Après l'échec d'un premier antidépresseur, l'étape suivante ne consiste donc pas en l'ajout d'un médicament autre qu'un antidépresseur. Pour ce qui est de l'interprétation du nombre d'effets

indésirables, nous devons tenir compte du fait que le nombre de personnes âgées de plus de 70 ans était relativement limité (27%). Ce groupe se caractérise souvent par des symptômes somatiques et cognitifs ainsi que par une plus grande prédisposition aux effets indésirables extrapyramidaux (entraînant souvent un risque de chute accru). Le suivi a été de courte durée et nous ne pouvons pas tirer de conclusion à propos du risque cardiovasculaire et de la dyskinésie en cas d'utilisation prolongée, et nous ne savons pas non plus pendant combien de temps l'ajout de l'antipsychotique doit être poursuivi.

## Conclusion de Minerva

Cette étude randomisée placebo contrôlée menée chez des patients âgés de plus de 60 ans présentant une dépression modérément sévère et réfractaire après un traitement par venlafaxine à forte dose, montre que, sur le court terme, l'ajout d'aripiprazol à faible dose augmente les chances de rémission, mais au prix d'une augmentation des effets indésirables extrapyramidaux, tels que l'acathisie et le parkinsonisme.

## Pour la pratique

Le GPC de Domus Medica conseille au médecin généraliste d'orienter vers la deuxième ligne de soins les patients présentant une dépression majeure ne répondant pas à un premier antidépresseur administré suffisamment longtemps et à une dose adéquate (8). Tant les études passées (4,5) que cette étude-ci montrent qu'il peut être judicieux d'ajouter au traitement un antipsychotique atypique, mais que cela va de pair avec une augmentation des effets indésirables, en particulier des signes extrapyramidaux. Chez les personnes âgées certainement, il vaut mieux déterminer si le bénéfice contrebalance ces effets indésirables.

## Références

1. Allard P, Gram L, Timdahl K, et al. Efficacy and tolerability of venlafaxine in geriatric outpatients with major depression: a double-blind, randomised 6-month comparative trial with citalopram. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004;19:1123-30.
2. Schatzberg A, Roose S. A double-blind, placebo-controlled study of venlafaxine and fluoxetine in geriatric outpatients with major depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:361-70.
3. Raskin J, Wiltse CG, Siegal A, et al. Efficacy of duloxetine on cognition, depression, and pain in elderly patients with major depressive disorder: an 8-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2007;164:900-9.
4. Nelson JC, Papakostas GI. Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Am J Psychiatry* 2009;166:980-91.
5. Wyckaert S. Dépression majeure : antipsychotique en ajout à un antidépresseur ? *MinervaF* 2010;9(10):120-1.
6. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979;134:382-9.
7. Bruce ML, Ten Have TR, Reynolds CF 3rd, et al. Reducing suicidal ideation and depressive symptoms in depressed older primary care patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1081-91.
8. Heyrman J, Declercq T, Rogiers R, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Depressie bij volwassenen: aanpak door de huisarts. *Huisarts Nu* 2008;37:284-317.