

Analyse et lecture critique d'articles récents sur l'intérêt du escitalopram dans le traitement de la dépression du sujet âgé

Analysis and critical reading of recent articles on escitalopram efficacy in the treatment of depression among elderly subjects

Philippe THOMAS, Cyril HAZIF-THOMAS

RÉSUMÉ

La dépression du sujet âgé recueille depuis longtemps l'attention des gériatres et voit depuis quelques années naître de nombreuses recommandations professionnelles de bonnes pratiques pour l'encadrer et pointer son enjeu décisif en termes de priorité de santé publique dans notre pays. Elle y a eu une place de choix dans le plan de Santé Mentale 2005 - 2008, et les travaux se poursuivent au-delà, en particulier auprès la Haute Autorité de Santé (HAS). De nombreux angles d'attaque du sujet concourent tous au même constat: elle est insuffisamment diagnostiquée et son traitement médicamenteux et non médicamenteux mérite résolument d'être optimisé. La dépression du sujet âgé peut prendre de nombreux visages, mais ses caractéristiques principales semblent être, chez la personne âgée et très âgée, outre sa fréquence: son association à la poly-pathologie et la polymédication (corollaire bien connues dans cette population), aux facteurs environnementaux très intriqués (isolement social, géographique, nombreux événements fragilisant de cette période de la vie, comme par exemple les deuils successifs, le fait de s'occuper d'un époux ou d'une épouse atteinte d'une maladie d'Alzheimer - être aidant familial), et l'entrée en institution. Les médicaments antidépresseurs comme la psychothérapie de soutien ont une place importante dans la prise en charge de la dépression caractérisée, mais ils souffrent encore trop souvent de ne pas nous offrir les preuves nécessaires à

SUMMARY

The depression of the elderly subject has drawn the attention of geriatricians for a long time. Many guidelines for good practices were established to point up the priority of this public health issue in our country. Depression featured prominently in the Mental Health plan 2005 - 2008, and many works concerning this disease are currently realized, especially by the National Authority of Health. Depression is often under-diagnosed and its therapy, either medicinal or non-medicinal, requires optimization. The elderly depression is frequent and can take many forms. However, in the elderly and very old, depression is mainly characterized by its association with poly-pathology and polypharmacy (a well-known corollary in this population), with complex environmental factors (social and geographical isolation, weakening events of this period of the life, such as successive mournings, looking after husband or wife with Alzheimer's disease - to be informal caregiver), and with nursing home admission. Antidepressant drugs as well as psychotherapy have a prominent place in the taking care of this disorder but they often do not provide evidence for specificity in this elderly population. We will present herein a critical review of two studies on the escitalopram, which have been published in 2007 and 2008, and could be of interest to throw light on the effectiveness, tolerance and pharmaco-economical impact of this molecule in the elderly subject.

Centre Hospitalier Quimperlé (CHT), unité de psychogériatrie du sujet âgé, 29300 Quimperlé, France.

Auteur correspondant : Docteur Philippe Thomas, Service Universitaire de psychogériatrie et CMRR de Limoges, 87025, Limoges, France.
E-mail : philippe.thomas@ch-esquirol-limoges.fr

leur utilisation chez cette population spécifique de patients âgés. Nous passerons ici en revue critique deux travaux sur le escitalopram, publiés en 2007 et 2008, qui pourront nous éclairer quant à l'efficacité, la tolérance et l'impact pharmaco-économique de cette molécule chez le sujet âgé.

Mots clés : Dépression - Sujet âgé - Antidépresseur - ISRS - Escitalopram - Rechute - Suicide.

LA DÉPRESSION EN GÉRIATRIE

La prévalence de la dépression du sujet âgé, dépression caractérisée, au sens des critères du DSMIV-TR, est importante, même si les études épidémiologiques s'accordent à dire qu'elle est peut-être moins fréquente qu'aux âges plus médians de la vie.

Entre 5 et 15% des patients de 65 ans et plus en souffriraient ⁽¹⁾. Il faut savoir dissocier cet épisode dépressif unipolaire caractérisé, de la symptomatologie dépressive ou de la dysthymie, schématiquement, séparer la dépression de la "déprime" ⁽¹⁾, qui vient considérablement majorer ce pourcentage de prévalence. Un important travail sur les indicateurs de qualité de prise en soin de 25 grandes situations pathologiques du sujet âgé fragile a été publié dans un numéro spécial d'octobre 2007 du journal de *l'American Geriatric Society* ; et parmi celles-ci, la dépression figurait en bonne place ⁽²⁾.

- Dépister la dépression
- Diagnostiquer la dépression
- Documenter précisément les symptômes de la dépression
- Evaluer le risque suicidaire
- Evaluer les comorbidités
- Initier un traitement
- Critères de choix d'un antidépresseur (utilisation des inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (ISRS) et inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA) en première intention)
- Reconnaître la dépression avec éléments psychotiques
- Réaliser un ECG systématique pour l'utilisation d'un antidépresseur tricyclique (seconde ou troisième intention)
- Suivi de la dépression (traitement d'attaque avec objectif de rémission)
- Traiter la consolidation de la rémission (prévenir les rechutes fréquentes, reprise dépressive au cours d'un même épisode dépressif)
- Traiter en phase de maintenance ou d'entretien (prévenir les récurrences fréquentes, nouvel épisode dépressif)

Indicateurs qualité de la prise en charge de la dépression du sujet âgé fragile d'après Nakajima GA, et al. 2007 ⁽²⁾.

La Revue de Gériatrie 2009;34:657-664.

Mots clés : Depression - Elderly subject - Antidepressant-SSRIs - Escitalopram - Relapse - Suicide.

Les grands facteurs de risques listés qui doivent alerter sur le dépistage de la dépression sont la comorbidité somatique (en particulier l'antécédent d'accident cérébrovasculaire, d'infarctus du myocarde, la démence, les cancers et la douleur chronique), les situations de comorbidités psychiatriques, comme les troubles anxieux caractérisés (trouble anxieux généralisé), l'alcoolisme et la dépendance à des substances ou l'abus de médicaments, comme les benzodiazépines. L'institutionnalisation en établissement d'hébergement pour personne âgée dépendantes (EHPAD) est à elle seule un facteur de risque indépendant. Voilà pourquoi, parmi une liste de 20 indicateurs qualité de la prise en charge de la dépression, les 2 premiers incitent à un dépistage systématique et une documentation de la dépression en médecine générale une fois par an en ambulatoire, dans les 2 semaines qui suivent une institutionnalisation en EHPAD, et chaque année passée en institution. On pourra proposer l'outil validé de la Geriatric Depression Scale (GDS) ou de sa forme abrégée, la mini GDS ⁽³⁾ récemment revue dans sa validation en langue française, comme outil simple de dépistage de la dépression en ville ou en EHPAD.

Poser les questions au patient en lui précisant que, pour répondre, il doit se resituer dans le temps qui précède, au mieux une semaine, et non pas dans la vie passée ni dans l'instant présent :

1. Vous sentez-vous souvent abattu(e) et triste ?
..... oui = 1, non = 0
2. Avez-vous le sentiment que votre vie est vide ?
..... oui = 1, non = 0
3. Etes-vous heureux(se) (bien) la plupart du temps ?
..... oui = 0, non = 1
4. Pensez-vous que votre situation est sans espoir ?
..... oui = 1, non = 0

**Si le score est supérieur ou égal à 1 : forte probabilité de dépression.
Si le score est égal à 0 : forte probabilité d'absence de dépression.**

Le mini GDS 4 items : pour une reconnaissance de la dépression du sujet âgé, d'après Thomas P. et col., 2008 ⁽³⁾.

Les symptômes doivent être présents depuis au moins deux semaines. Parmi la symptomatologie des critères classiques du diagnostic de l'épisode dépressif, les auteurs insistent pour le sujet âgé sur : l'humeur dépressive particulièrement marquée, les insomnies, l'apathie et la perte de l'intérêt ou du plaisir engageant dans un réel retrait social et relationnel, la démotivation dans les activités habituelles et un retentissement assez rapide sur l'autonomie. Les signes cognitifs sont aussi plus marqués, comme les plaintes mnésiques où les syndromes dyséxécutifs (difficultés attentionnelles), la perte de poids inexplicée de 5% dans les 3 mois qui précèdent et de 10% dans l'année, avec une authentique dénutrition venant la compliquer. La fatigue et la baisse d'énergie, les éléments psychotiques, sont autant d'éléments plus spécifiques de cette population qui, pris isolément, peuvent longtemps égarer sur de fausses pistes diagnostiques, ce d'autant que les patients eux-mêmes, avec une expression souvent hypochondriaque, peuvent dérouter le médecin traitant.

Dans ce travail américain, les idées et le risque suicidaires sont aussi à prendre très au sérieux chez les sujets âgés et à investiguer systématiquement ; il s'agit là d'un des indicateurs de qualité à part entière de la prise en charge. En France, chaque année on déplore plus de 1800 suicides chez les 75 ans et plus selon l'Institut National de Veille Sanitaire (INVES, données en cours de publication) ⁽¹⁾.

Bien entendu, on ne peut passer ici sous silence la très importante comorbidité avec la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées (démence fronto-temporale, démence à corps de Lewy, maladie de Parkinson, démence vasculaire ou mixte), sachant qu'à la phase d'état du processus démentiel, les symptômes dépressifs sont très fréquents et ce, tout au long de l'évolution.

Une preuve supplémentaire de cette intrication vient tout juste d'être publiée. Elle concerne l'apparition de ces symptômes dépressifs dans la foulée de signes cognitifs légers, plus de 7 à 8 ans avant la phase d'état de la maladie d'Alzheimer, comme vient de le démontrer l'équipe de l'Inserm de Bordeaux, avec le suivi sur 14 ans de la cohorte longitudinale PAQUID ⁽⁴⁾.

En institution, l'enquête REHPA (portant sur 215 EHPAD, 21 unités de soin de longue durée (USLD) et 4 foyers logement), coordonnée par le Gérontopôle de Toulouse et dont les premiers résultats sont accessibles sur le site internet de ce même Gérontopôle, positionne la dépression comme une des toutes premières pathologies prévalentes, avec un diagnostic porté pour 39,9% des patients et un traitement antidépresseur prescrit pour 40,7% des résidents.

LE TRAITEMENT DE LA DÉPRESSION

Une fois le diagnostic établi, la psychothérapie de soutien et le traitement par les antidépresseurs sont les actions thérapeutiques préconisées par toutes les recommandations professionnelles. Le recours à l'électro-convulsivothérapie peut, dans des cas très particuliers (formes psychotiques, mélancoliques), être aussi d'un recours fort utile en milieu spécialisé. La stimulation magnétique transcrânienne est en cours d'évaluation.

En 2007, en France, 13% des plus de 65 ans et 18% des plus de 85 ans se sont vus prescrire régulièrement des antidépresseurs ⁽¹⁾. Tous les traitements antidépresseurs semblent avoir une réelle efficacité dans le traitement de la dépression du sujet âgé, néanmoins les preuves en population spécifique sont peu nombreuses, et les méta-analyses, parfois contradictoires. Les benzodiazépines, très et trop souvent prescrites, n'ont pas d'activité antidépressive, et sont des "emplâtres" thérapeutiques faussement rassurants dans cette population, en particulier vis-à-vis du risque suicidaire. Il faut aussi compter avec les risques importants d'addiction qu'on leur connaît. On rappellera que bon nombres des antidépresseurs ont aussi obtenu des indications spécifiques dans le traitement des troubles anxieux, et qu'ils sont donc par définition, le traitement de première intention de la dépression. L'usage des benzodiazépines en co-prescription des antidépresseurs doit être réservé aux formes très anxieuses et leur prescription transitoire doit s'attacher à choisir des molécules à demi-vie courte.

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) sont devenus, à l'usage et dans les recommandations, les traitements prescrits en première intention. Toutes les thérapeutiques à composante duale (Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, IRSNA), ou plus sûrement adrénergiques (Tricycliques comme les imipraminiques), ne sont pas de premier choix, eu égard à leur rapport bénéfice/risque moins favorable chez ces patients âgés fragiles. Leurs effets secondaires sont à éviter chez ces patients polypathologiques (maladies d'Alzheimer, de Parkinson, maladies cardiovasculaires, en particulier HTA, troubles du rythme) et polymédiqués (interactions médicamenteuses). Il faut rester vigilant vis à vis du nombre, de la qualité de leurs effets secondaires (hypotension orthostatique ou au contraire poussées hypertensives, troubles du rythme cardiaque) et de leur activité anticholinergique délétère chez le sujet âgé (troubles cognitifs, confusion mentale, risque glaucomeux, constipation, iléus paralytique, rétention aiguë d'urine).

Avec la classe des ISRS, même si le rapport bénéfice/risque est meilleur chez le sujet âgé, la vigilance est requise sur 3 points essentiels en gériatrie : le risque d'hyponatrémie, le risque de saignement, les interactions médicamenteuses, en particulier avec les antivitaminés K (AVK). L'hyponatrémie expose aux risques de vertiges et de chutes, surtout chez les patients co-traités avec des diurétiques et/ou déshydratés (une surveillance de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle est préconisée). Comme chez le sujet plus jeune, on peut observer une majoration du risque de saignement (ISRS et IRSNA), en particulier gastro-intestinal, amenant à prêter une attention toute particulière aux patients en exploration d'un ulcère gastroduodéal et/ou à ceux sous antiagrégants plaquettaires. Enfin, concernant les interactions médicamenteuses potentielles, celle avec les AVK attirera l'attention des gériatres, AVK dont l'activité peut-être majorée en association à un ISRS (surveillance INR).

L'ESCITALOPRAM ET LA DÉPRESSION DU SUJET ÂGÉ

Cet antidépresseur, le dernier né de la classe des ISRS, a été mis à disposition depuis quelques années dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs, c'est-à-dire caractérisés (critères DSM IV). Des indications dans les troubles anxieux caractérisés ont suivi cette première indication, avec le traitement du trouble panique avec ou sans agoraphobie, des troubles obsessionnels compulsifs, du trouble anxiété généralisée, et du trouble "anxiété sociale" (phobie sociale). L'un des essais pivots de ce médicament ayant conduit à son autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'indication de la dépression a pu inclure des patients jusqu'à l'âge de 80 ans. Il existe également des données plus récentes qui ont pu porter sur ces populations cibles de personnes âgées traitées avec l'escitalopram dans l'indication de l'épisode dépressif majeur.

L'ESCITALOPRAM : UNE SINGULARITÉ AU SEIN DE LA CLASSE DES ISRS

Les études de pharmacologie préclinique, reprises dans les mentions légales du produit, ont bien établi que l'escitalopram est le plus sélectif des antidépresseurs sérotoninergiques (5HT). L'escitalopram n'a pas ou très peu d'affinité pour un certain nombre de récepteurs, incluant les récepteurs 5HT_{1A}, 5HT₂, dopaminergiques D₁ et D₂, α ₁, α ₂ et β adrénergiques, histaminergiques H₁, cholinergiques (muscariniques) et pour les récepteurs aux benzodiazépines et aux opiacés. Ces

propriétés en font le sérotoninergique le plus "pur" au sens pharmacologique du terme.

Cette sélectivité est tout à fait intéressante à plusieurs égards dans le traitement de la dépression du sujet âgé, tant en termes d'efficacité sur certains aspects de la dépression du sujet âgé (respect de la cognition et aspects motivationnels), qu'en termes de tolérance. Cette sélectivité se double d'un mécanisme pharmacodynamique original, décrit pour la première fois par une double fixation sur 2 sites distincts du transporteur à la sérotonine ⁽⁶⁾, l'un principal, et l'autre allostérique, offrant une inhibition plus robuste et durable de la recapture de la sérotonine.

EFFICACITÉ DU ESCITALOPRAM EN CLINIQUE

L'escitalopram (10 et 20 mg), au-delà de sa supériorité d'efficacité contre le placebo, a également démontré dans une revue récente d'essais randomisés et de méta-analyses versus comparateurs actifs ⁽⁷⁾, une supériorité en termes de réponse thérapeutique et de rémission versus le citalopram, la paroxétine et la venlafaxine. Pour ces deux dernières études, il s'agissait de populations de patients avec une dépression sévère ^(8,9).

Concernant la tolérance, exprimée en termes de sorties d'essais pour événement indésirable, critère méthodologique d'analyse de tolérance le plus solide, elle était aussi bonne que celle du citalopram, et meilleure que celle de la paroxétine et de la venlafaxine.

Chez le sujet âgé, nous disposons déjà d'un essai randomisé à 3 bras, comparant l'escitalopram avec la fluoxétine et le placebo ⁽¹⁰⁾. Cette étude réalisée chez une population d'âge moyen de 75 ans (âge à l'inclusion compris entre 65 et 93 ans) avait montré une bonne tolérance de l'escitalopram en termes de sorties d'essai, significativement meilleure versus la fluoxétine et sans différence versus placebo.

Dans cet essai, la mesure de l'efficacité était, quant à elle, non conclusive pour l'escitalopram ni pour la fluoxétine, car évaluée selon les auteurs sur une durée trop courte de 8 semaines, et avec une réponse importante dans le bras placebo.

Il est établi que mesurer une taille d'effet versus le placebo, et donc l'efficacité d'un antidépresseur chez les sujets âgés, et surtout très âgés (> à 80 ans), est méthodologiquement très difficile ⁽¹¹⁾. Les raisons habituellement évoquées sont une réponse placebo très souvent importante, des sorties d'essais trop nombreuses, des durées d'essais versus placebo souvent insuffisantes (problème éthique du bras placebo sur une longue période de plusieurs mois) et des taux de

rechutes et de récurrences importants. Ceci explique sûrement le trop faible nombre d'essais d'antidépresseurs dans cette population cible de patients très âgés, et même l'exclusion des plus de 65 ans des essais habituels. Autant de raisons méthodologiques pourtant établies, mais qui ne satisferont pas les gériatres, demandeurs à juste titre de données spécifiques de leur population de patients.

Voilà pourquoi il est intéressant d'analyser l'essai européen coordonné par le français, Philip Gorwood ⁽¹²⁾, sur la prévention des rechutes dépressives chez les sujets âgés déprimés. Cet essai prospectif, randomisé, en double aveugle versus placebo sur 6 mois, a eu pour objectif principal de mesurer le niveau de rechute de la symptomatologie dépressive chez des patients âgés de 65 ans et plus, déclarant un premier épisode dépressif majeur, et traités en ambulatoire. La tolérance de l'escitalopram versus le placebo a également été analysée. Les patients porteurs d'autres troubles psychiatriques (y compris l'abus d'alcool et de substances, idées suicidaires) ou neurologiques (y compris neurodégénératifs) ont été exclus de l'essai.

La rechute des symptômes dépressifs sous traitement est un problème décrit et jugé critique dans le traitement de la dépression du sujet âgé, car plus fréquemment rencontré que chez le sujet plus jeune ⁽¹¹⁾.

Tous les patients (n = 405, 77% de femmes, âge moyen 73 ans, entre 64 et 91 ans), diagnostiqués selon les critères du DSM IV (score échelle MADRS ≥ 22) ont d'abord reçu en ouvert de l'escitalopram (à dose flexible 10 à 20 mg/j sur le jugement du clinicien investigateur) pendant une période de 12 semaines. 305 (soit 79,5%) de ces patients ont atteints à la 12^{ème} semaine l'objectif strict de la rémission (c'est-à-dire un retour au fonctionnement normal, avec un "nettoyage" de la symptomatologie dépressive, nécessaire et suffisant en regard des critères internationaux : MADRS ≤ 12). On notera que près de 60% d'entre eux étaient déjà en rémission à la 6^{ème} semaine.

Ces patients ont donc ensuite été randomisés en 2 bras en tous points comparables, l'un poursuivant l'escitalopram à dose fixe 10 ou 20 mg (n = 152) et l'autre sous placebo (n = 153) pendant au moins 24 semaines (6 mois). Le niveau de seuil de la rechute mesurée a été placé à un retour à une symptomatologie seuil de départ (soit une MADRS au moins ≥ 22).

A l'inclusion, les patients étaient porteurs d'une dépression relativement sévère (score MADRS moyen à 31,1 ± 4,7 ; score GDS moyen 22,8 ± 4,5).

A la 24^{ème} semaine de la phase de randomisation, sur le critère principal (délai de rechute des symptômes), l'escitalopram était très significativement supérieur au placebo (p < 0,0001).

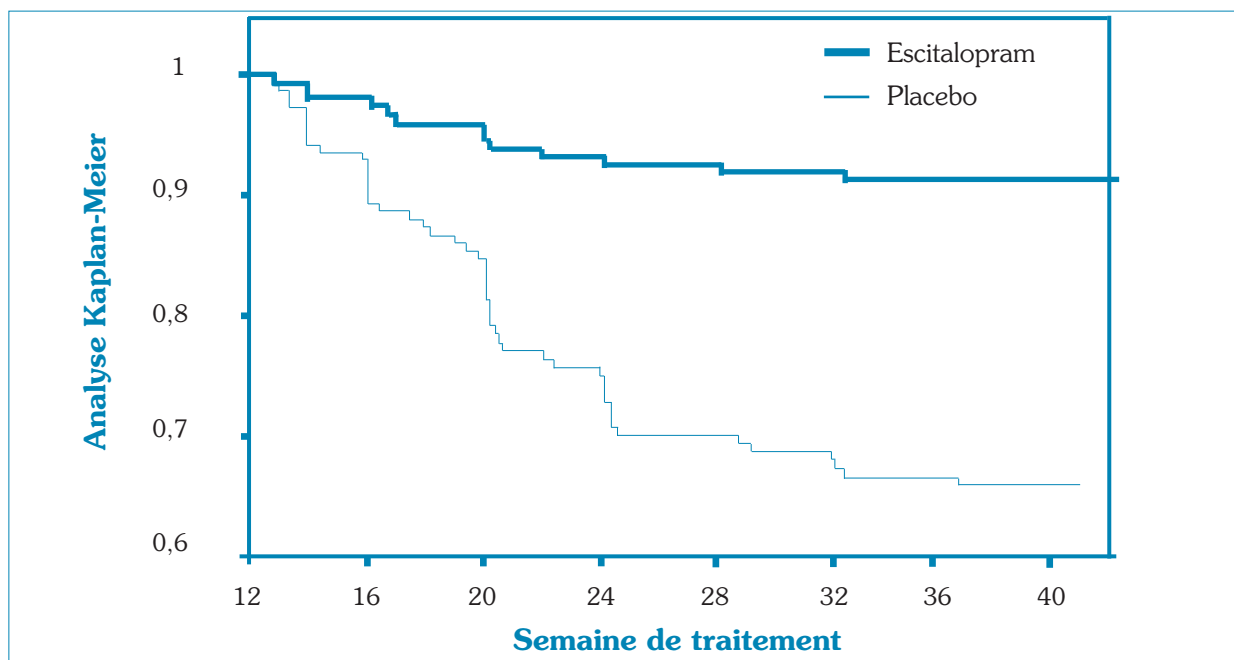


Figure 1 : Délai de survenue de la rechute dépressive sur 24 semaines chez les sujets âgés déprimés en rémission, comparant le traitement par escitalopram au placebo. On note 4 fois moins de risque de rechutes sous escitalopram contre le placebo (p 0,0001) ; analyse en survie Kaplan – Meyer (Gorwood P. et al. 2007 ⁽¹²⁾).

Figure 1: Time to relapse of depression over 24 weeks in elderly subjects with depression in remission, comparing the treatment with escitalopram to placebo. The risk of relapse was 4 times lower for escitalopram- than for placebo-treated patients (p 0.0001); Kaplan-Meier survival analysis (Gorwood P. et al. 2007) ⁽¹²⁾.

Ceci est exprimé sur la courbe de Kaplan-Meier de la figure 1. Par ailleurs, la proportion de patients en rechute dépressive était significativement plus importante ($p < 0,0001$) sous placebo ($n = 50$ patients ; 33%) que sous escitalopram ($n = 13$ patients, 9%).

Pour la tolérance, il n'y avait pas de différence entre l'escitalopram et le placebo en termes de sorties d'essais pour événements indésirables (3,9% pour le placebo versus 1,3% pour le escitalopram), confirmant ce que l'on savait déjà, mais ici sur du plus long terme, c'est-à-dire une bonne tolérance de l'escitalopram dans cette population de sujets âgés.

Les auteurs concluent à un net avantage de l'escitalopram dans la prévention des rechutes dépressives sur du moyen/long terme de traitement, avec 4 fois moins de rechutes sous escitalopram que sous placebo. L'escitalopram semble selon les auteurs et l'analyse de la littérature faire mieux, en termes de taille d'effet sur ce critère principal de la rechute dépressive sous traitement dans la population de sujets âgés, que les tricycliques, la paroxétine, le citalopram et la sertraline.

Ceci est bien entendu un plaidoyer pour le bon usage des antidépresseurs chez les sujets âgés, qui doivent absolument être utilisés d'abord aux doses efficaces préconisées, et avec pour premier objectif la rémission au bout de 6 à 12 semaines de traitement (phase d'attaque). Les traitements doivent être résolument poursuivis en phase de consolidation/maintenance pendant une période suffisante.

L'AFSSAPS en 2006⁽⁵⁾ préconisait chez le patient âgé, devant ces niveaux élevés de rechutes (réapparition d'une symptomatologie au sein d'un même épisode dépressif) et de récurrences (réapparition d'un nouvel épisode dépressif majeur), la poursuite du traitement de continuation sur une période de 12 mois (versus 6 mois chez les patients plus jeunes).

Une seconde approche originale de l'intérêt de l'escitalopram chez les patients âgés de 65 ans et plus, a été publiée en 2008⁽¹³⁾. Il s'agit ici d'une étude prospective de pharmaco-épidémiologie et de pharmaco-économie en analyses des bases de données d'un des systèmes d'assurance maladie aux USA. Ce type d'essais post-AMM de pharmaco-épidémiologie est désormais aussi développé en France par les autorités dans la perspective de la mesure de l'impact en termes de santé publique après introduction en vie réelle des médicaments, en vue de la réévaluation et de la réinscription des produits au remboursement par la commission de la Transparence (HAS) et le Comité économique des produits de santé (CEPS).

Bien entendu, ces analyses sont très dépendantes du système de santé et il faudra ici en tenir compte, puisque l'analyse porte sur des prescriptions aux USA, dont on

connaît les différences importantes avec la France quant au système de santé et de protection sociale. Néanmoins, les critères d'analyse retenus sont assez comparables, en particulier en termes de maintien de la thérapeutique dans le temps, ainsi que de taux d'hospitalisations. Concernant l'analyse des coûts globaux il faudra rester plus vigilant quant à la transposabilité.

Sur une période prospective de plus de 12 mois, l'analyse des bases de données de caisses, (figure 2) compare les prescriptions de escitalopram versus celles des autres ISRS et des IRSNA, en termes de maintenance sous traitement, de taux au recours à l'hospitalisation, de coûts liés aux traitements médicamenteux, de coûts liés aux consultations médicales, et de coût des soins globaux (y compris les hospitalisations).

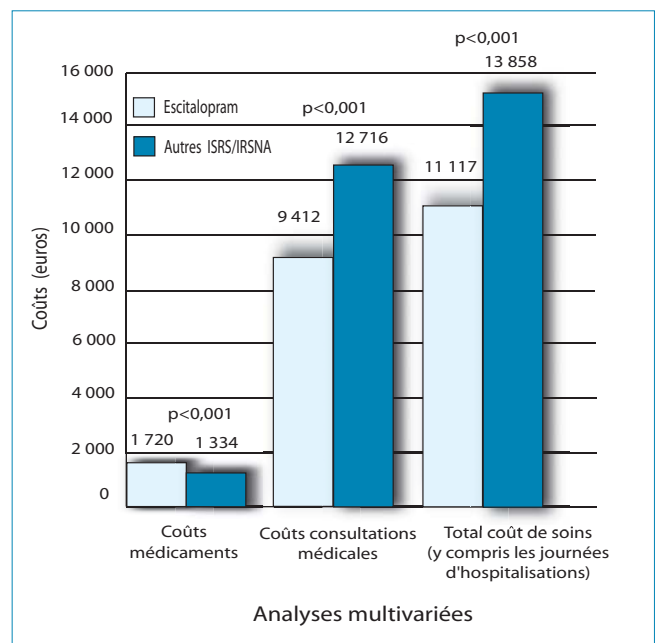


Figure 2 : Analyses des coûts de santé directs : intérêt du Escitalopram, adapté d'après WU E. et al.⁽¹³⁾.

Figure 2: Analysis of direct healthcare costs: beneficial effect of Escitalopram, adapted from WU E. et al.⁽¹³⁾.

L'analyse a porté sur une base de 12 847 patients âgés de 65 ans et plus et retenu le suivi prospectif de 459 patients éligibles et traités par escitalopram versus 1517 patients éligibles et recevant d'autres thérapeutiques (ISRS et IRSNA). La moyenne d'âge était de 73,5 ans et concernait 66% de femmes, le nombre de comorbidités était en moyenne de 3,92 pathologies associées, comme l'HTA (54,7%), l'insuffisance cardiaque et autres maladies cardiovasculaires (46,2%), l'insuffisance rénale (8,1%), le diabète (22%), les cancers (11,8%) et la maladie d'Alzheimer (10,5%) pour les principales. Les deux groupes étaient en tous points comparables.

A 6 mois il y avait significativement ($p=0,012$) plus de patients ayant poursuivi leur traitement sous escitalopram versus l'autre groupe ISRS/IRSNA (60,78% vs 65,85% d'arrêts), avec significativement plus de switch thérapeutique ($p = 0,006$) dans le groupe ISRS/IRSNA que dans le groupe escitalopram.

En analyse multivariée, toujours à 6 mois, on a noté significativement moins de journées d'hospitalisation sous escitalopram que sous ISRS/IRSNA ($p < 0,004$), ce qui représente un des critères les plus pertinents en termes de santé publique.

Les coûts en termes de prescriptions de médicament, de recours à la consultation, et de coûts globaux ont été tout aussi significativement moins importants pour les patients âgés sous escitalopram (analyses multivariées, $p < 0,001$ pour les trois analyses séparées) comparés au groupe (ISRS/IRSNA). Dans les coûts globaux de santé, la moindre durée d'hospitalisation a été déterminante en faveur de l'escitalopram.

Bien entendu, quelques limites sont exprimées par les auteurs (échantillon faible, courte période d'analyse, absence de mesure des coûts dits indirects), mais ils concluent sans ambiguïté à un intérêt pharmaco-économique et de bon usage optimisé du recours à l'escitalopram pour le traitement de la dépression du sujet âgé.

Il est certain que le recours à ce type d'analyse de pharmaco-épidémiologie et économie devra aussi se développer en France, les autorités et les laboratoires y travaillent. Il faut inciter à pouvoir recourir aux bases de données de la CNAM en particulier, qui permettent ce type d'analyse sur des échantillons impressionnants de populations cibles.

CONCLUSION

La dépression du sujet âgé est une pathologie très fréquente. Elle est sous diagnostiquée et pour les patients diagnostiqués, son traitement souffre encore d'un mésusage patent du médicament: trop d'utilisation de benzodiazépines, une sous utilisation des antidépresseurs dans la dépression caractérisée, tant en termes de posologie que de durées de traitement, en particulier en phase de consolidation. Les antidépresseurs sont aussi quelques fois sur-utilisés dans des "déprimés" qui ne sont pas des dépressions. On manque également de preuves d'efficacité pour les antidépresseurs en population cible gériatrique, de même que de mesure de performances et d'efficacité des traitements non médicamenteux. Des essais manquent aussi dans les symptômes dépressifs et les performances cognitives des patients atteints de pathologies neurodégénératives, comme la maladie d'Alzheimer.

Autant de pistes de recherche à investiguer. L'escitalopram semble nous apporter quelques garanties solides dans le traitement de la dépression du sujet âgé sur les dernières données de la littérature, analysées ici. Il peut devenir un traitement de premier choix en clinique gériatrique en se distinguant de sa classe de manière assez singulière. Il est tout aussi sûrement, de part ses qualités intrinsèques et son bon rapport bénéfice/risque, un candidat extrêmement sérieux aux aspirations de la recherche que nous souhaitons en gériatrie. ■

Phase	Phase aiguë : 6 à 12 semaines	Phase de consolidation : 4 à 12 mois (12 mois chez le sujet âgé de 65 ans et plus AFSSAPS 2006 ⁽⁵⁾).
Objectif	Obtenir la rémission Retour à un fonctionnement normal	Prévenir les rechutes Éliminer les symptômes résiduels Guérison : rémission prolongée
Définition	Rémission : pas de symptômes, retour à un fonctionnement normal. Rémission partielle : disparition de la majorité des symptômes, mais persistance de certains symptômes résiduels. Réponse partielle : réduction de la sévérité des symptômes, mais persistance de ceux-ci. Réponse : réduction du score MADRS $\geq 50\%$.	Rechute : réapparition de la totalité des symptômes alors que le patient est en rémission (dans une même histoire d'épisode dépressif). Récidive : après la guérison, réapparition d'un nouvel épisode dépressif caractérisé.

Quelques définitions et objectifs, aux étapes clés du traitement antidépresseur, adapté d'après Mann JJ et al., 2005 ⁽¹⁴⁾.

Some definitions and objectives for main stages of the antidepressant treatment, adapted from Mann JJ. et al. 2005 ⁽¹⁴⁾.

RÉFÉRENCES

1. **HAS.** Dépression, bilan d'étape 2008, programme 2007-2010 d'amélioration de la prescription des psychotropes des sujets âgés, programme Psycho-SA, www.has-sante.fr
2. **Nakajima GA, & Wenger NS.** Quality Indicators for the Care of depression in vulnerable Elders. *JAGS.* 2007 ; 55:S302-S311.
3. **Thomas P, Hazif-Thomas C, Clément J-P.** L'échelle de dépression gériatrique en 4 items (GDS-4). *La Revue de gériatrie.* 2008 ; 33:733-734.
4. **Amiera H, Le Goff M, Millet X, Orgogozo J-M, Pérès K.** Prodromal Alzheimer's disease: successive emergence of the clinical symptoms. *Annals of Neurol.* 2008 ; 64:492-498.
5. Recommandations de bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte, www.afssaps.sante.fr. AFSSAPS 2006.
6. **Sanchez C, Bogeso KP, Ebert B, Reines EH, Braestrup C.** Escitalopram versus citalopram : the surprising role of the R-enantiomer. *Psychopharmacology.* 2004 ; 174:163-176.
7. **Montgomery S, Baldwin DS, Blier P, Fineberg NA, Kasper S, Lader M.** Which antidepressants have demonstrated superior efficacy ? a revue of the evidence. *Int Clin Psychopharmacology.* 2007 ; 22:323-329.
8. **Boulenger JP, Huusom AK, Florea I, Baekdal T, Sarchiapone M.** A comparative study of efficacy and tolerability of long-term treatment with escitalopram and paroxetine in severely depressed patients. *Curr Med Res Opin.* 2006 ; 22:1331-1341.
9. **Bielski RJ, Ventura D, Chang CC.** A double-blind comparison of escitalopram and venlafaxine extended release in treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry.* 2004 ; 65:1190-1196.
10. **Kasper S, de Swart H, Friis Andersen H.** Escitalopram in the treatment of depressed elderly patients. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2005 ; 13: 884-891.
11. **Roose SP, Sackeim HA, Krishnan KR, Pollock BG, Alexopoulos G, Lavretsky H, et al.** Old-Old Depression Study Group: antidepressant pharmacotherapy in treatment of depression in very old: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry.* 2004 ; 161:2050-2059.
12. **Gorwood P, Weiller E, Lemming O, Katona C.** Escitalopram prevents relapse in older patients with major depressive disorder. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2007 ; 15:581-593.
13. **Wu E, Greenberg P, Yang E, Yu A, Ben-Hamadi R, Erder MH.** Comparison of treatment persistence, hospital utilization and cost among major depressive disorder geriatric patients treated with escitalopram versus other SSRI/SNRI antidepressants. *Cur Med Res Opinion.* 2008 ; 24:2805-2813.
14. **Mann JJ.** The medical management of depression. *N Engl J Med.* 2005 ; 353:1819-1834.

**1/2 PAGE NOIRE ACLASTA OSTEOPOROSE
p664**

**ACLASTA
OK RECUE**