**Efficacité des interventions pharmacologiques et non pharmacologiques pour le traitement de la dépression résistante chez les patients âgés : une revue systématique et une méta-analyse**

****

**INTRODUCTION**

La dépression est la première cause mondiale d’invalidité, touchant environ 13 % des personnes âgées, dont un tiers répond aux critères de résistance au traitement. Les troubles mentaux (principalement dépression et anxiété) représentent 10,6 % des années de vie ajustées sur l’incapacité (DALY) chez les seniors. Si l’usage d’antidépresseurs chez les personnes âgées augmente, la dépression reste sous-diagnostiquée et sous-traitée, avec une résistance aux traitements plus fréquente dans cette tranche d’âge. À l’échelle mondiale, près d’un quart des décès par suicide (27,2 %) concernent les 60 ans et plus. La dépression pourrait également accroître le risque de démence.

Face à une dépression réfractaire (DR), les guidelines du NICE, recommandent plusieurs stratégies : l’augmentation des doses, le changement de molécule, l'ajout d'une psychothérapie ou l'augmentation par un antipsychotique atypique, du lithium, l’ECT, la lamotrigine ou les hormones thyroïdiennes. La stimulation magnétique transcrânienne (SMTr) est également préconisée. Cependant, la plupart des données guidant ces recommandations proviennent d’études sur des adultes jeunes. Or, la prise en charge optimale pourrait différer chez les seniors en raison des comorbidités physiques et cognitives plus fréquentes, du risque accru de polypharmacie, des modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques liées à l’âge (majorant les effets indésirables). Des lignes directrices spécifiques aux personnes âgées sont donc indispensables.

En 2011, une revue systématique a examiné l'efficacité des traitements de la DR chez les personnes âgées, en définissant la DR comme l'échec à répondre à au moins un cycle de traitement antidépresseur. Cette définition, plus inclusive a été choisie pour garantir que toutes les preuves pertinentes soient prises en compte. Sur les 14 études incluses, 3 étaient des (ECR) et l'une était contrôlée par placebo. Cette revue de 2011 a informé les lignes directrices nationales au Royaume-Uni, au Japon et au Canada.

Une décennie plus tard, avec l'avènement de nouveaux traitements contre la dépression, notamment la (rTMS) et la kétamine, notre objectif était de mettre à jour cette revue systématique, afin d'identifier les meilleures preuves actuelles de l'efficacité des traitements pharmacologiques ou psychologiques de la DR chez les personnes âgées.

**MÉTHODES**

**1. Conception de l'étude :** Revue systématique et méta-analyse sur le traitement de la dépression résistante chez les personnes âgées (>55 ans).

**2. Stratégie de recherche :**

* + Bases de données interrogées : PubMed, Cochrane, Web of Science.
	+ Période : Du 8 janvier 2010 au 10 décembre 2023 (mise à jour le 14 juillet 2024).
	+ Critères de sélection : Les études devaient porter sur des Essais Contrôlés Randomisés (ECR) incluant des patients âgés dépressifs résistants (échec d'au moins un traitement préalable adéquat).

**3. Processus de sélection :**

Deux auteurs ont indépendamment examiné les titres/résumés, puis les articles en texte intégral.

Les désaccords ont été résolus par consensus avec un troisième auteur.

Une recherche manuelle des références bibliographiques a été effectuée.

**RÉSULTATS**

Les auteurs ont inclus 14 études (11 nouvelles, 3 d'une revue précédente) évaluant des traitements pour la dépression résistante chez des personnes âgées (âge moyen 65 ans).

**Population :** 1168 participants (55,5% de femmes). La plupart des études excluaient les patients avec démence, idées suicidaires actives ou psychoses.

Le taux de rémission global était de 35%, mais avec une hétérogénéité importante entre les études. Les interventions actives étaient significativement plus efficaces que le placebo, avec une probabilité de rémission 2,4 fois plus élevé. Seules la kétamine et la stimulation magnétique transcrânienne (SMT) ont été évaluées dans plus d'un essai contrôlé randomisé (ECR).

**Thérapie par la Kétamine pour la Dépression Résistante**

la kétamine (administrée par voie nasale ou intraveineuse) pourrait être environ 3 fois plus efficace qu'un placebo (midazolam) pour induire une rémission chez les patients souffrant de dépression résistante. La qualité de ces preuves est jugée faible.

**Thérapies par stimulation magnétique transcrânienne (SMT)**

La SMT est une stimulation cérébrale non invasive utilisant un champ magnétique pour induire un courant électrique dans le cortex. Quatre études ont évalué différentes formes de SMT :

* + tDCS (transcranial direct current stimulation):pas de bénéfice significatif par rapport au placebo sur la réduction des symptômes dépressifs ou le taux de rémission.
	+ rTMS (repetitive TMS): une diminution non significative des idées suicidaires.
	+ TBS (Theta Burst Stimulation): Un taux de rémission et une efficacité similaires à ceux de la rTMS standard.

Effet non significatif de la SMT contre le placebo pour traiter la dépression résistante chez les personnes âgées avec une qualité des preuves très faible.

**Autres interventions pharmacologiques**

* + Aripiprazole (potentialisation) : Supérieur au placebo pour la rémission et la réduction de l'idéation suicidaire.
	+ Mirtazapine vs Imipramine : L'imipramine (changement d'antidépresseur) s'est montrée supérieure à l'ajout de mirtazapine pour la rémission.
	+ Pharmacogénétique : La prescription guidée par un test a montré un bénéfice à 8 semaines.
	+ Sélégiline (60 mg/j) : Supérieure au placebo.
	+ Lithium (potentialisation) : Supérieur à la phénelzine pour la rémission et la réponse.
	+ Venlafaxine vs Paroxétine : Les deux efficaces, avantage pour la rémission avec la venlafaxine.

Qualité globale faible à très faible en raison du nombre limité d'essais par intervention (preuve jugée peu cohérente et imprécise).

**Interventions psychologiques**

La remédiation cognitive informatisée basée sur la neuroplasticité (NCCR) comprend des activités ciblant les déficits du contrôle cognitif, considérés comme influençant la dépression et ses issues défavorables chez les personnes âgées. Dans cet essai, le groupe actif avait une probabilité plus élevée de rémission. la qualité des preuves est très faible concernant l’effet de la remédiation cognitive sur la rémission de la dépression résistante (DR) chez les personnes âgées.

**DISCUSSION**

Une revue de 2011 sur les interventions fondées sur des preuves pour les personnes âgées souffrant de dépression résistante (DR) n'avait identifié que trois essais contrôlés randomisés (ECR), dont un essai contrôlé contre placebo, indiquant que la sélégiline à haute dose était plus efficace que le placebo. Une décennie plus tard, nous avons identifié, respectivement, des preuves de qualité faible et très faible issues de méta-analyses indiquant que la thérapie par kétamine et la (SMT) augmentaient la rémission de la dépression sur une période allant jusqu'à 4 semaines. À partir d'études individuelles, nous avons trouvé des preuves de qualité faible que la potentialisation par l'aripiprazole augmentait la rémission, et des preuves de qualité très faible que la remédiation cognitive et la prescription guidée par tests pharmacogénétiques augmentaient la rémission. La kétamine est associée à des effets indésirables courants (la somnolence, la déréalisation, la tachycardie et l’hypertension). En 2022, le (NICE) a évalué le spray nasal d'eskatamine pour la DR, concluant qu'il n'y avait pas suffisamment de preuves de rentabilité et d'innocuité à long terme pour soutenir sa prescription par le NHS (Service national de santé), bien qu'il soit approuvé par l'Agence de réglementation des médicaments et des produits de santé.

Une revue récente sur l'utilisation de la SMT pour la DR chez les personnes âgées a constaté une variabilité de la réponse clinique, concluant que la SMT est sûre chez les personnes âgées, bien qu'un sous-dosage soit fréquent. Les auteurs ont proposé un protocole SMT standardisé adapté à la DR des personnes âgées. Le NICE a approuvé la SMT répétitive (SMTr) en 2015, notant le besoin de preuves supplémentaires pour éclairer la sélection des patients, les protocoles de traitement et les résultats à plus long terme.

Il existe un besoin urgent de thérapies contre la DR pour les personnes âgées qui préservent la cognition et qui sont efficaces dans des contextes de polymédication et de fragilité physique. Bien que les preuves restent limitées, nous pensons que nos résultats ont des implications pour la pratique clinique. Plus d'un tiers des personnes âgées souffrant de DR ont répondu aux traitements expérimentaux dans les études incluses, suggérant qu'une proportion significative de la DR chez les populations âgées pourrait être atténuée par une plus grande mise en œuvre de traitements fondés sur des preuves.

Dans les études incluses, la rémission chez les personnes âgées souffrant de DR était 3 fois plus probable avec la thérapie par kétamine ou la prescription guidée par pharmacogénétique, et 2 fois plus probable avec la SMT ou la potentialisation par aripiprazole, par rapport aux conditions de contrôle. Les propriétés pharmacologiques de l'aripiprazole sont bien caractérisées, mais des recherches supplémentaires sont nécessaires pour explorer les résultats à plus long terme et l'innocuité de la kétamine et de la SMT chez les populations âgées. La remédiation cognitive informatisée mérite également des investigations plus poussées.

La kétamine est l'un des antidépresseurs les plus étudiés. La plupart des antidépresseurs et des thérapies psychologiques couramment prescrits pour la DR ne disposent pas de preuves issues d'ECR chez les populations âgées, obligeant les cliniciens à extrapoler les preuves provenant de populations plus jeunes. Des études à grande échelle rapportant les résultats des traitements couramment disponibles pour la DR chez les personnes âgées pourraient considérablement enrichir les preuves disponibles.

Les limites de cette revue incluent le faible nombre de preuves identifiées, malgré nos définitions inclusives de la résistance au traitement et de l'âge « avancé » (55 ans et plus). L'absence de preuve d'efficacité n'est pas une preuve d'absence d'efficacité. Une autre limitation concerne l'hétérogénéité des populations.

Nous avons identifié des preuves de qualité faible que la thérapie par kétamine et la potentialisation par aripiprazole augmentaient la rémission, et des preuves de qualité très faible pour la SMT, la remédiation cognitive et la prescription guidée par tests pharmacogénétiques. Le manque de preuves concernant les traitements couramment prescrits est problématique, obligeant les cliniciens à extrapoler les preuves provenant de populations plus jeunes. Des études visant à renforcer les preuves pour les traitements couramment prescrits dans cette population ont le potentiel d'améliorer la vie des nombreuses personnes âgées souffrant de DR.

Dr Issam Outaik

Service de Psychiatrie , CHU Agadir

Août 2025