



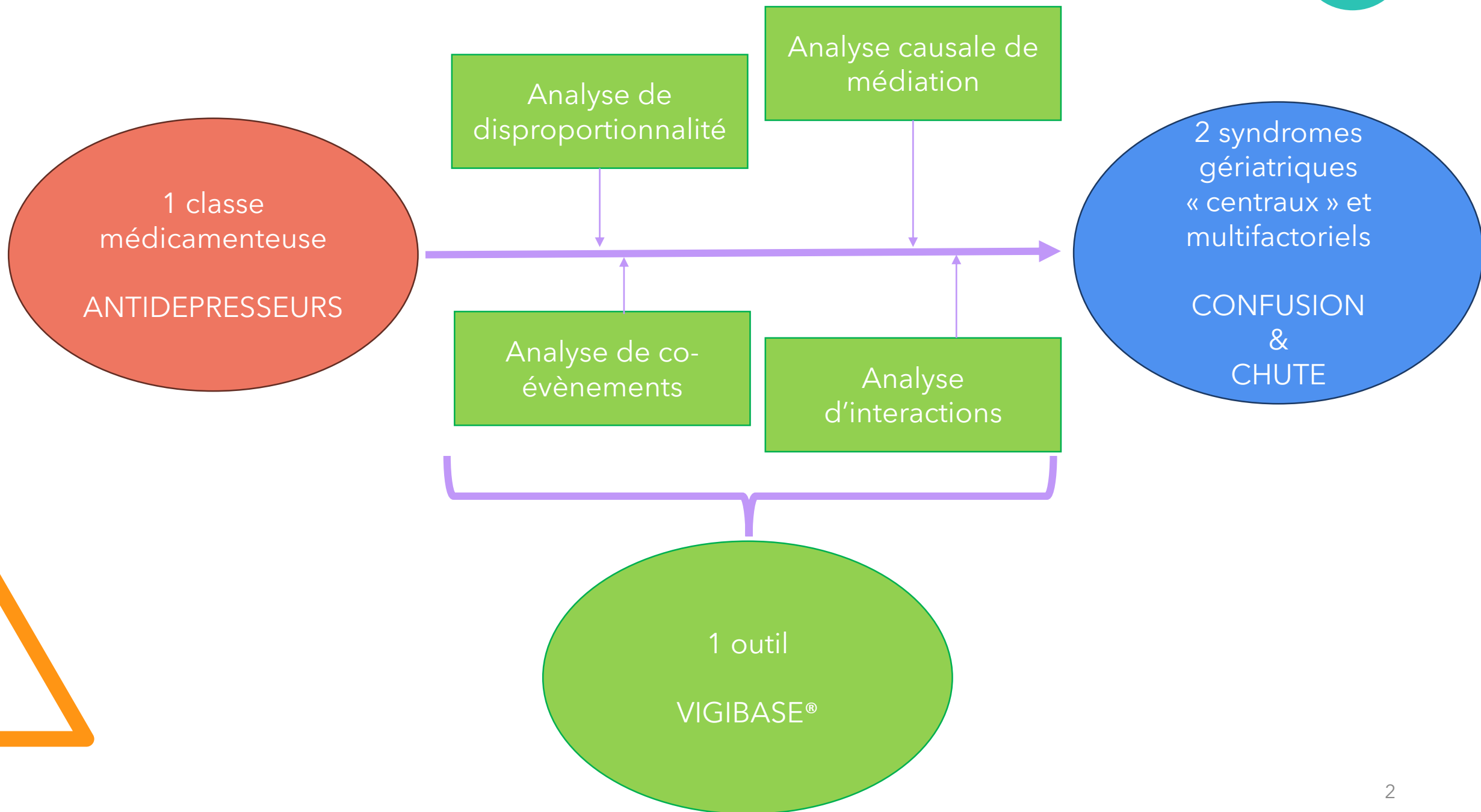
Centre
Hospitalier
de la Côte Fleurie



COMETE
UMR 1075 UNICAEN / INSERM

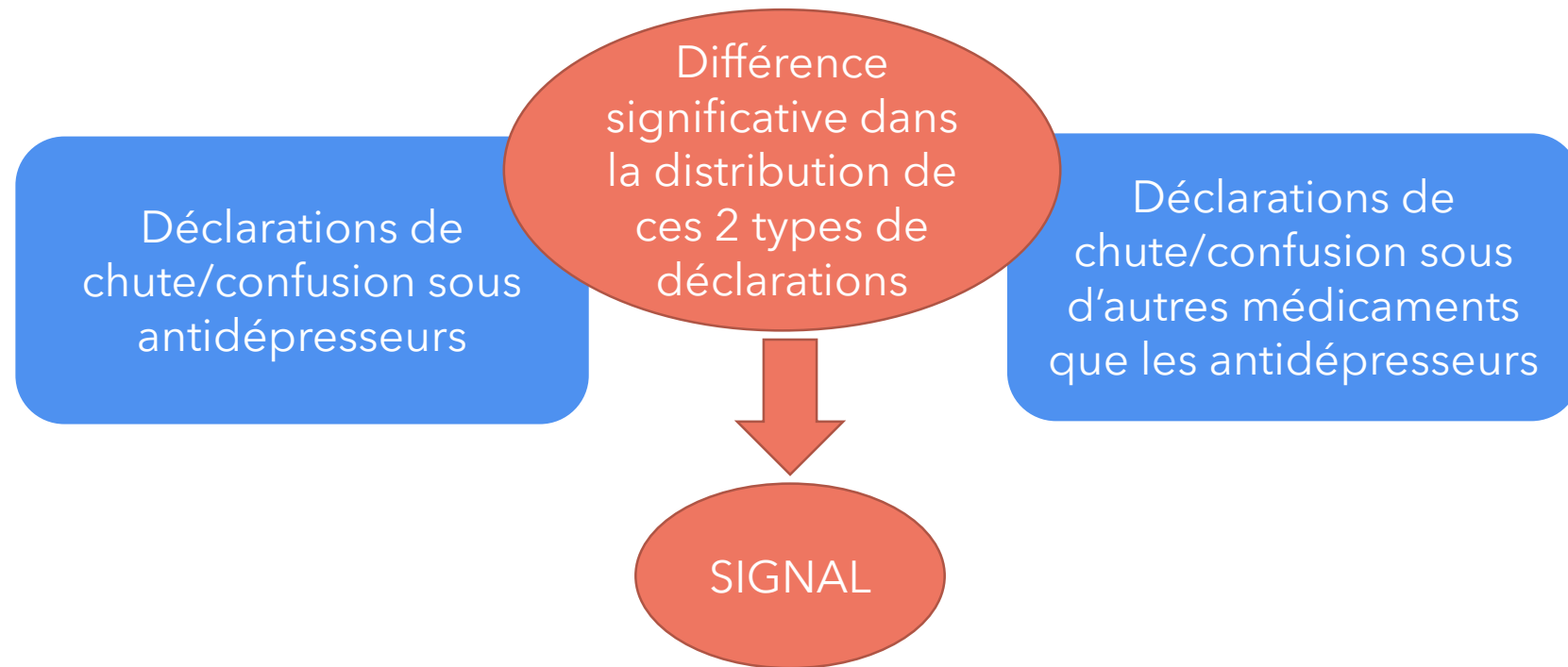
Chutes et confusion sous antidépresseurs, résultats de données de pharmacovigilance et retombées pratiques

Dr Elise-Marie MINOC, Gériatre, CH de la Côte Fleurie



METHODOLOGIE

- Etudes internationales, rétrospectives, de pharmacovigilance à partir de la base de pharmacovigilance de l'OMS (VigiBase®)
- 1967 => 1^{er} mars 2022
- Sujets âgés > 65 ans



METHODOLOGIE

Pour chaque déclaration...

Données démographiques

- Âge par catégorie
 - 65-74 ans
 - 75+ ans
- Sexe par catégorie
- Région géographique
 - 1 à 5

Données sur le médicament (WHODrug)

- Classification par principe actif
- Classification ATC (Anatomical Therapeutic Chemical)

Molécules potentiellement associées connues pour être à risque de survenue de l'évènement « chute » ou « confusion »

Classes d'antidépresseurs

Principe actif	ATC
Venlafaxine + Desvenlafaxine + Duloxetine + Milnacipran + Levomilnacipran = SNRIs = inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline	N06AA = NSMRIs = inhibiteurs non sélectifs de la recapture de la monoamine
Mianserin + Mirtazapine + Setiptiline = alpha-2-adrenergic receptor antagonists = antagonistes des récepteurs alpha-2-adrénergiques	N06AB = SSRIs = inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
	N06AX = other antidepressants = autres antidépresseurs

METHODOLOGIE

Pour chaque déclaration...

Données sur la sévérité de la réaction indésirable

- Mort
- Impact sur la qualité de vie
- Hospitalisation
- Incapacité
- Anomalie congénitale
- Autre conséquence médicale importante

Données sur le type de déclarant

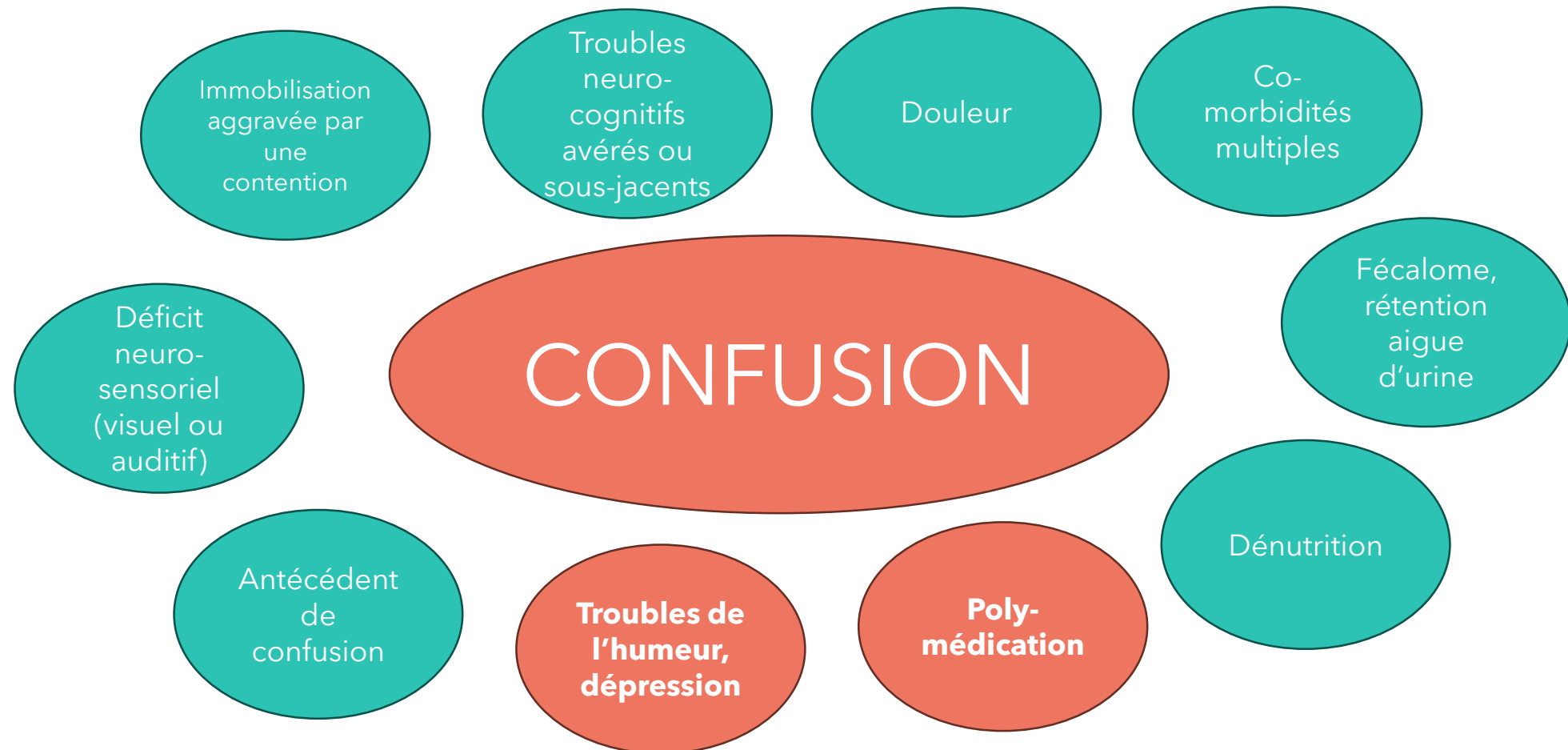
- Praticien
- Pharmacien
- Autre professionnel de santé
- Juriste
- Non professionnel de santé

Données sur la réaction indésirable (MedDRA)

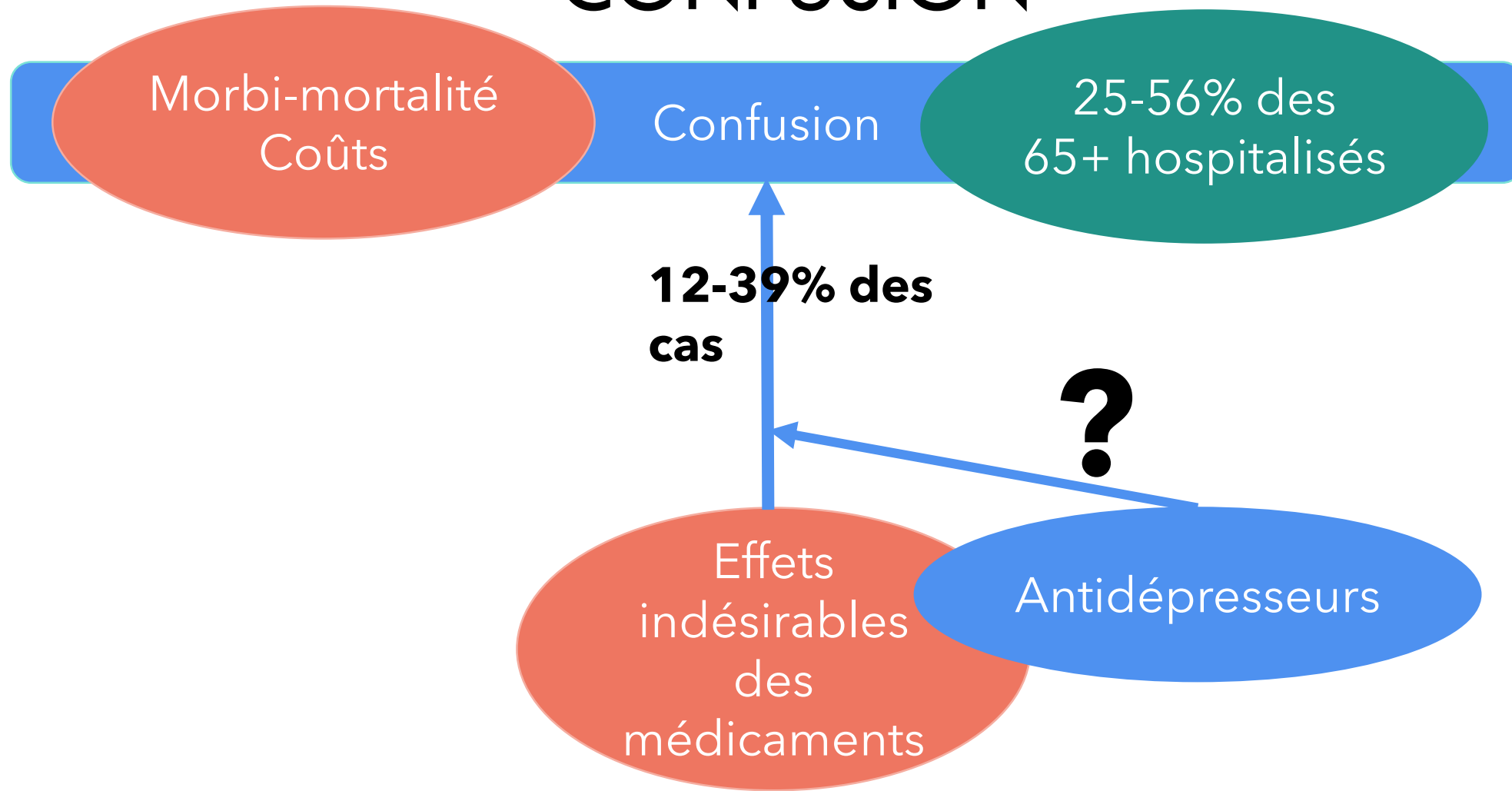
Pathologies
potentiellement
associées connues
pour être à risque
de survenue de
l'évènement
« chute » ou
« confusion »

Evènement d'intérêt
« chute » ou
« confusion »

CONFUSION

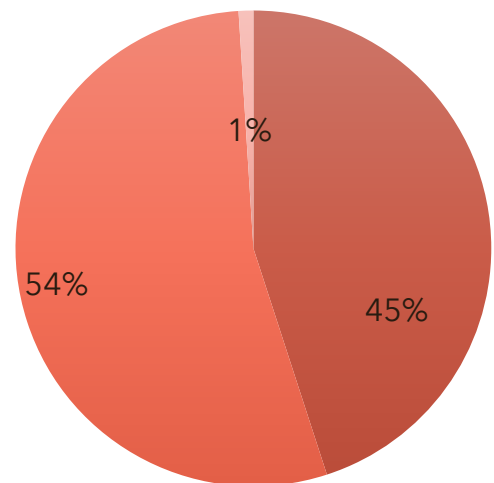


CONFUSION

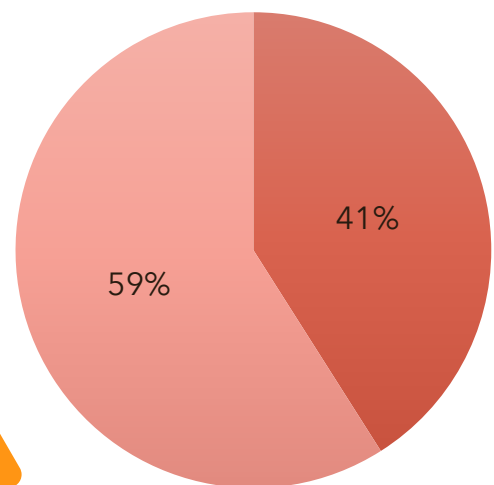


CONFUSION

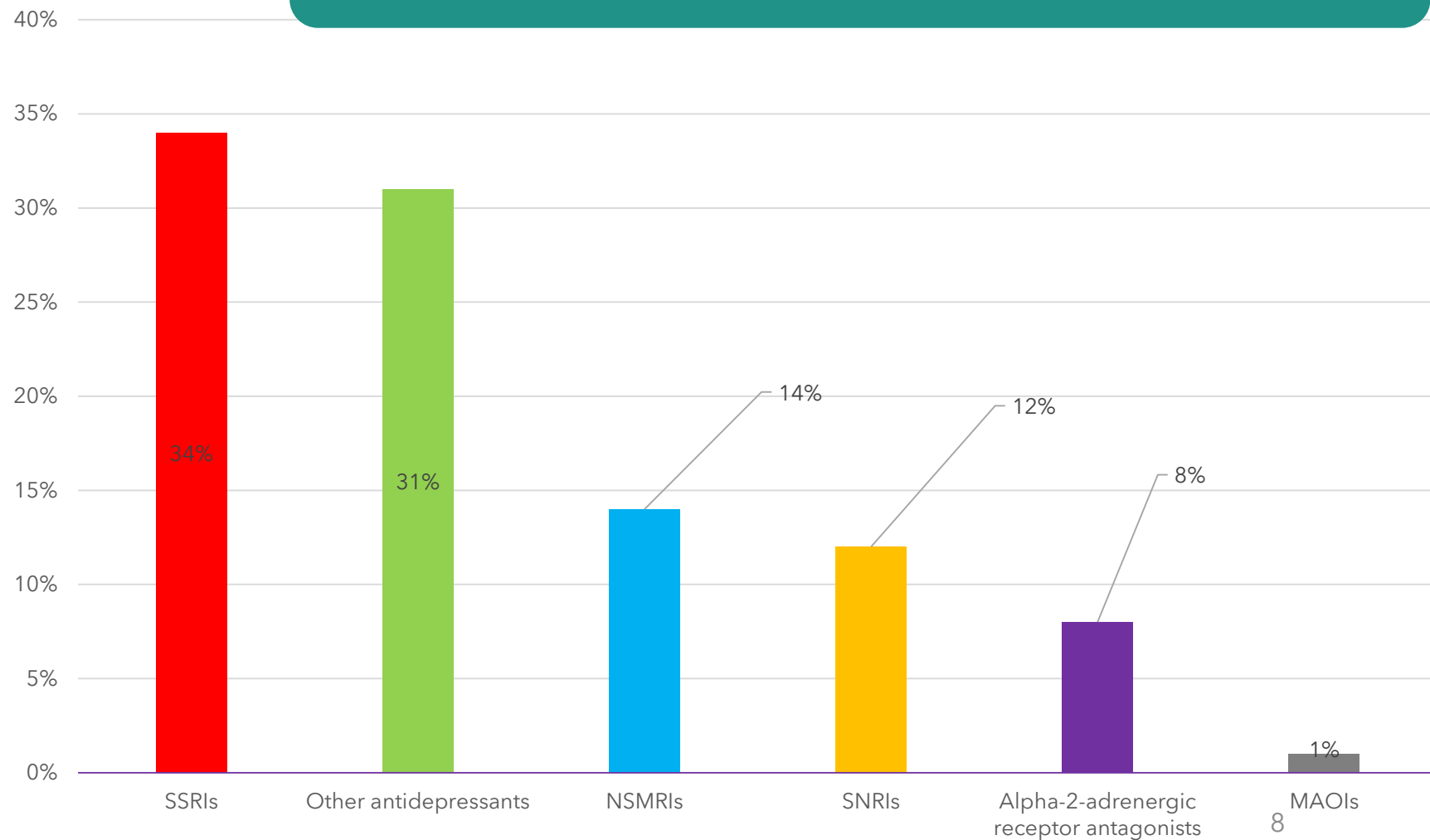
87524 déclarations de confusion chez les 65+ parmi lesquelles 22% en présence d'antidépresseurs



Men Women Missing data



65-74 years 75+

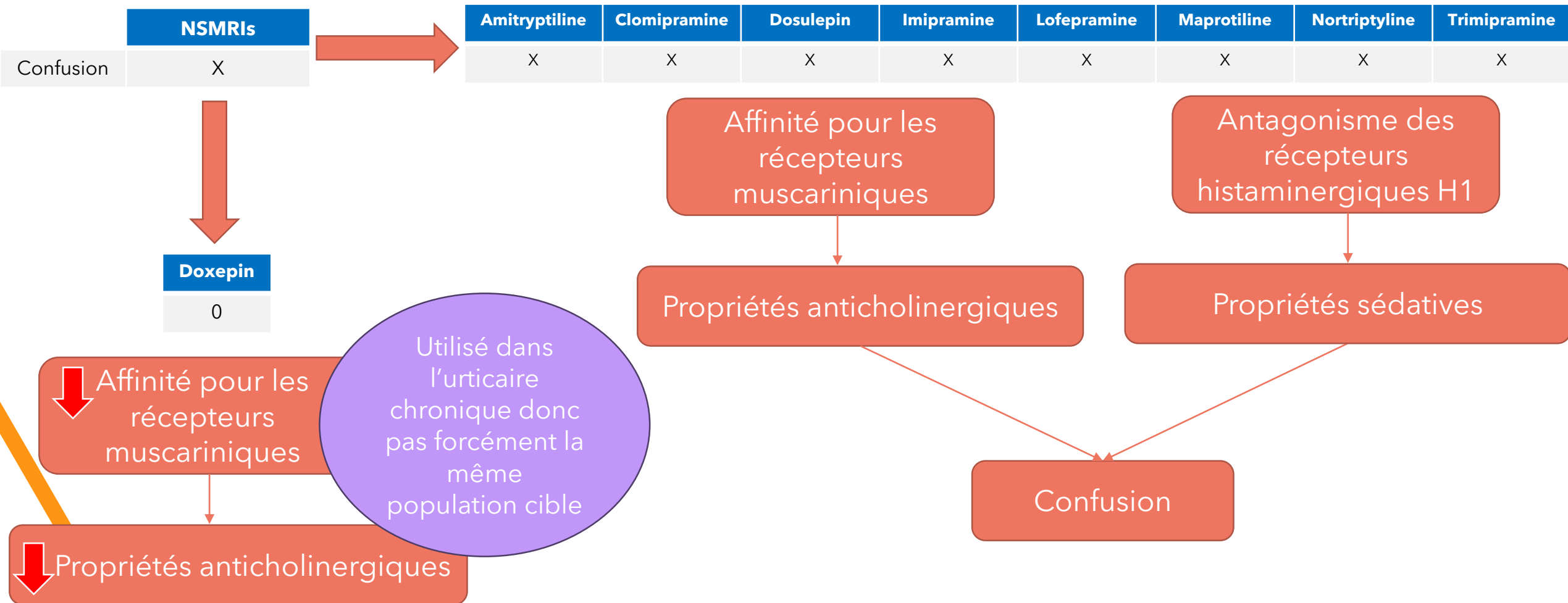


CONFUSION

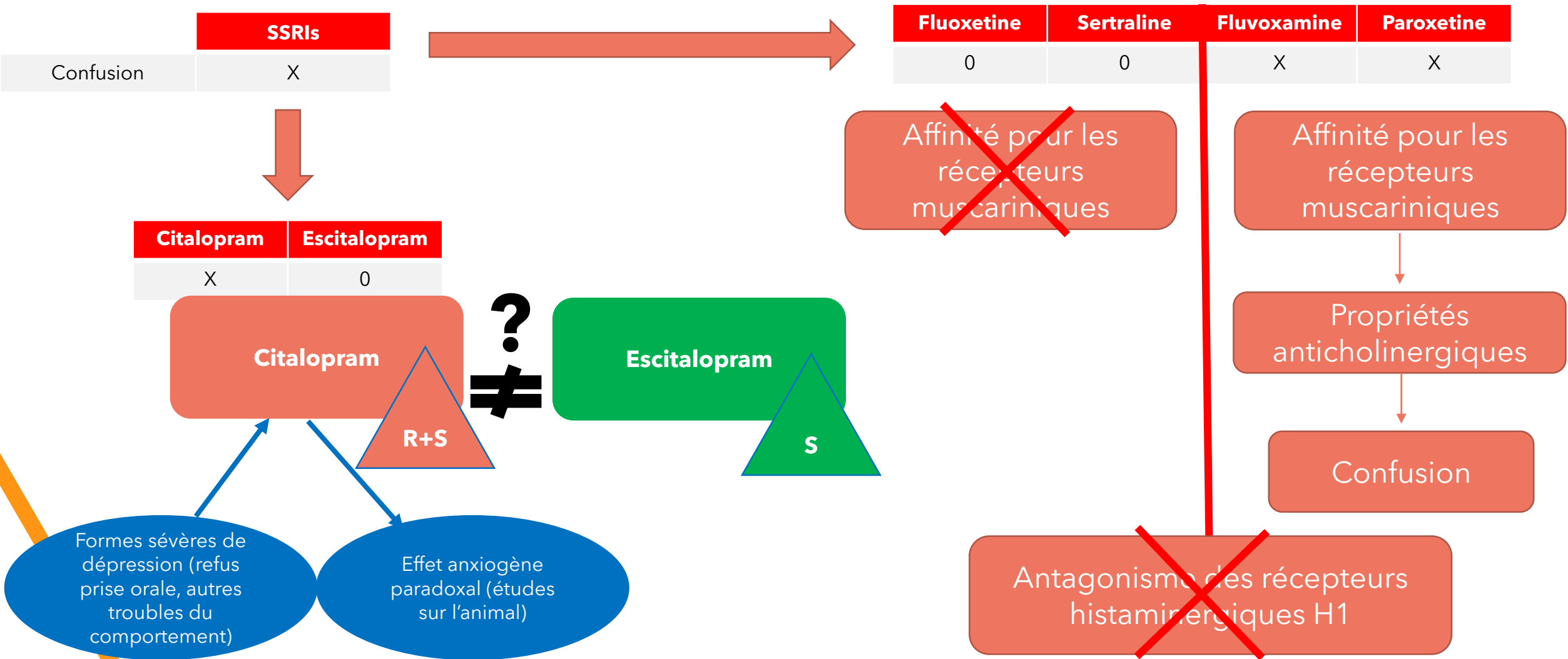
- Objectifs de l'étude

- Primaire : association entre utilisation d'antidépresseurs et déclarations de cas de confusion chez les patients âgés de 65 ans et plus
- Secondaire : association entre utilisation d'antidépresseurs les plus fréquemment prescrits (*> 1000 déclarations dans la base de données tout évènement indésirable confondu*) et déclarations de cas de confusion chez les patients âgés de 65 ans et plus

CONFUSION



CONFUSION



CONFUSION

	SNRIs
Confusion	0



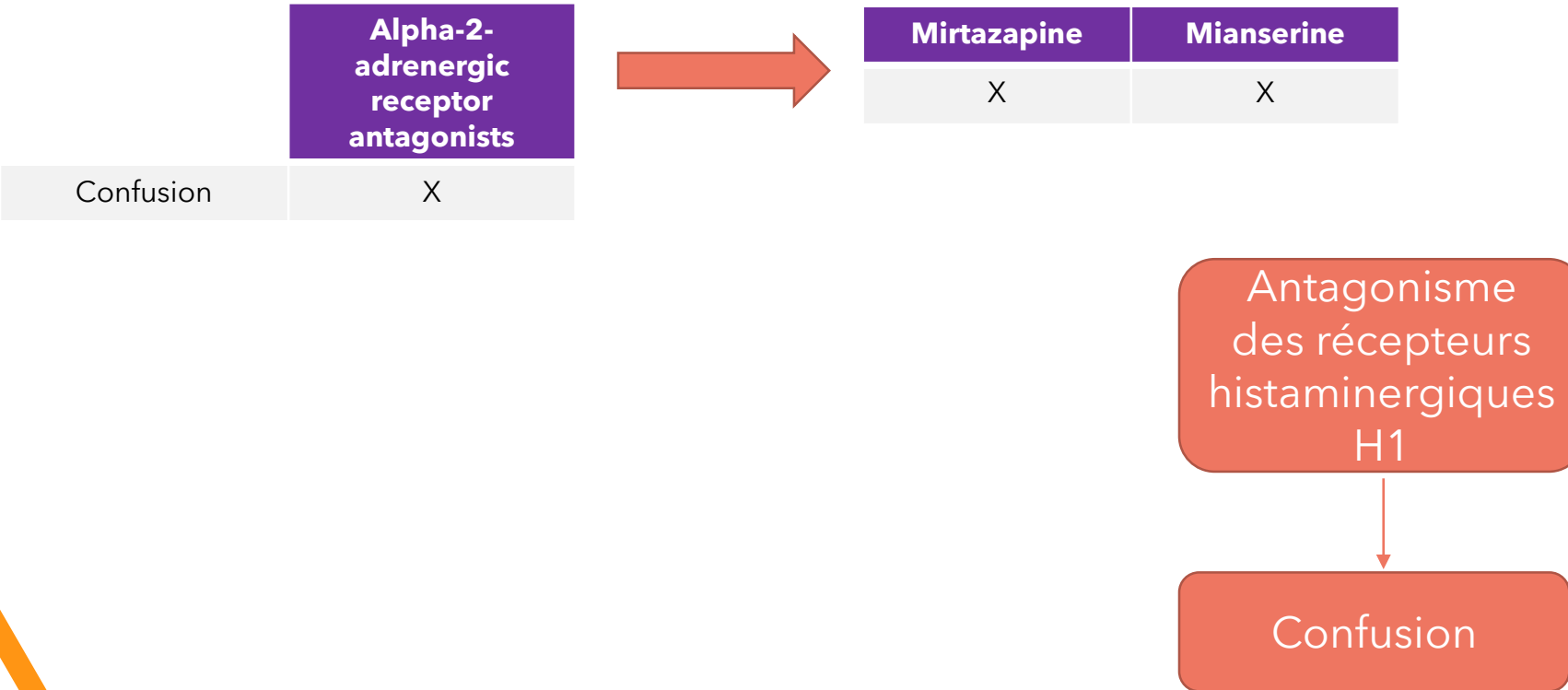
Venlafaxine	Desvenlafaxine	Duloxetine	Milnacipran
0	0	0	0

~~Affinité pour les
récepteurs
muscariniques~~

~~Antagonisme des récepteurs
histaminergiques H1~~

Action plus
sélective sur la
recapture de la
sérotonine et
de la
noradrénaline

CONFUSION



CONFUSION

	Others		Bupropion	Nefazodone	Trazodone	Selegiline	Tianeptine
Confusion	X	→	X	X	X	X	X

Vortioxetine
0

~~Antagonisme
des récepteurs
histaminergiques
H1~~

Action plus
sélective sur la
recapture de la
sérotonine et
de la
noradrénaline

Antagonisme
des récepteurs
histaminergiques
H1

Confusion

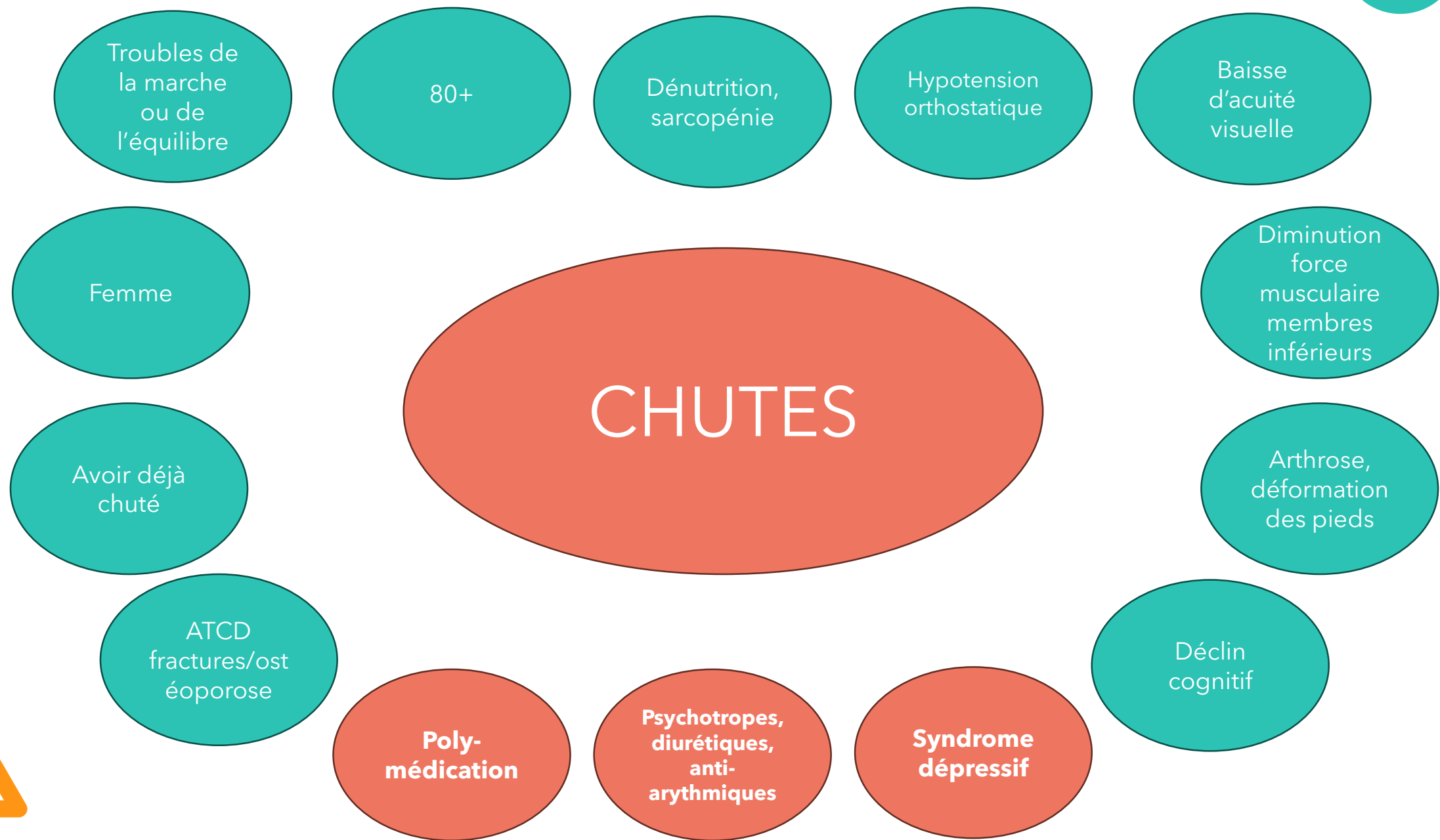
Antidépresseurs
ayant des
mécanismes
d'action trop
hétérogènes pour
constituer une
classe
pharmacologique

Conclusion

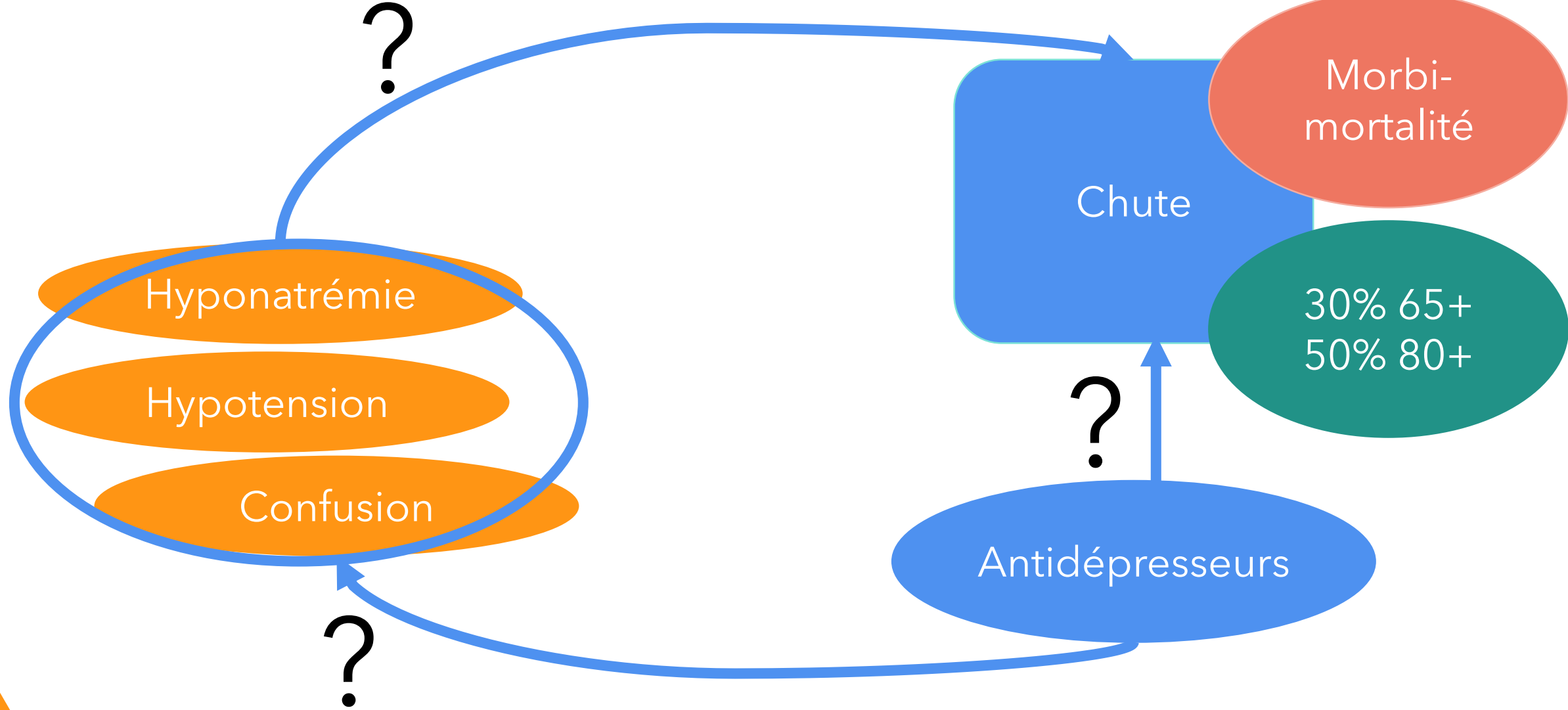
Toutes les classes d'antidépresseurs sont associées à une sur déclaration des cas de confusion à l'exception des SNRIs

Parmi les SSRIs, seuls l'escitalopram, la fluoxétine, la sertraline ne sont pas associés à une sur déclaration des cas de confusion

Les antidépresseurs ayant une haute affinité pour les récepteurs histaminergiques H1 et/ou muscariniques semblent être plus à risque de confusion

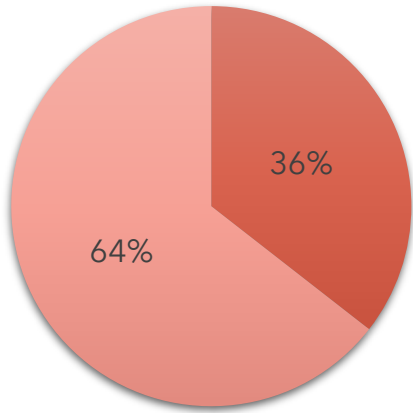


CHUTES

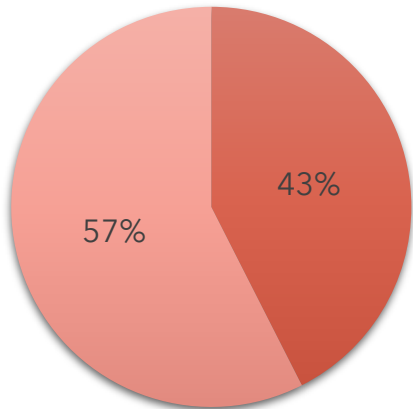


CHUTES

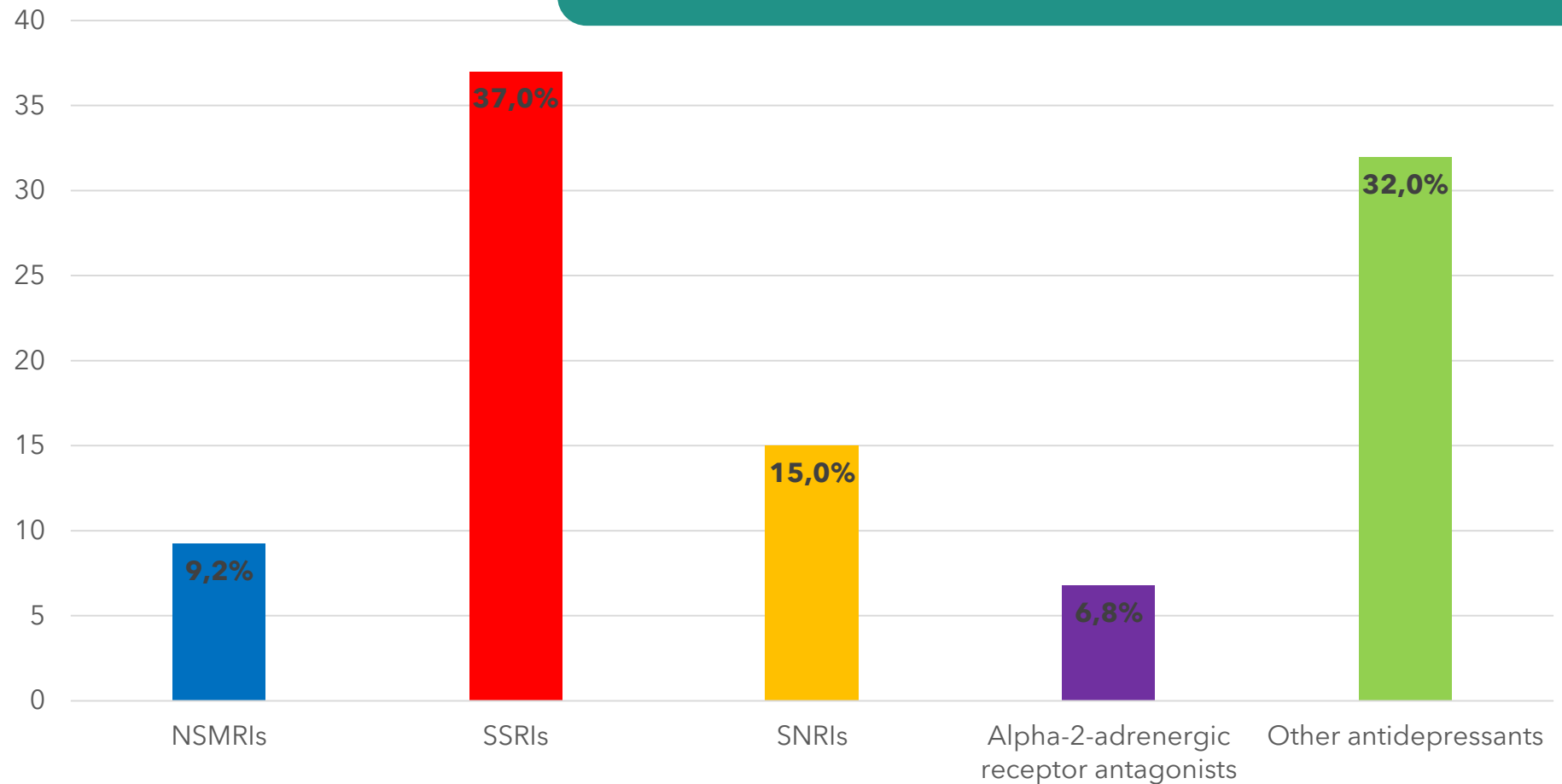
86200 déclarations de chutes chez les 65+ parmi lesquelles 19,5% en présence d'antidépresseurs



■ Hommes ■ Femmes



■ 65-74 ■ 75+



CHUTES

- Objectifs de l'étude

- Primaire : association entre utilisation d'antidépresseurs et déclarations de cas de chute chez les patients âgés de 65 ans et plus
- Secondaires :
 - Rôle des médiateurs potentiels dans cette association
 - Association entre utilisation d'antidépresseurs les plus fréquemment prescrits (*> 1000 déclarations dans la base de données tout évènement indésirable confondu*) et déclarations de cas de chutes chez les patients âgés de 65 ans et plus

CHUTES

?

	NSMRIs	SSRIs	SNRIs	Alpha-2-adrenergic receptor antagonists	Other antidepressants
Chute	0	X	X	X	X
<i>Effet direct</i>	0	0	0	X	X
Chute-Confusion	X	X	0	X	X
Chute-Hypotension	0	X	0	X	X
Chute-Hyponatrémie	0	X	X	X	X

Discordances avec la littérature...

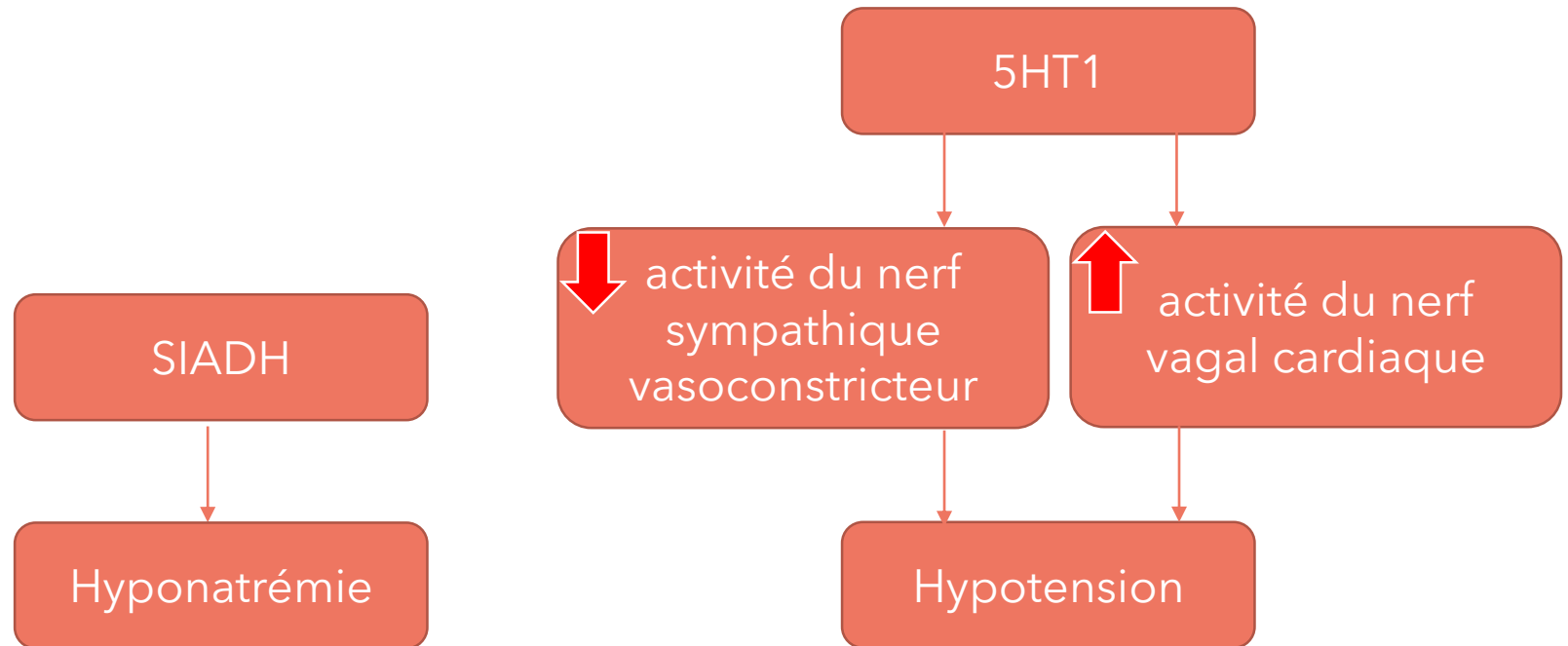
CHUTES

	SSRIs
Chute	X
Effet direct	0
Chute-Confusion	X
Chute-Hypotension	X
Chute-Hyponatrémie	X



Citalopram	Escitalopram	Fluoxetine	Fluvoxamine	Paroxetine	Sertraline
X	X	X	0	0	0

Sur
déclarations de
chutes sous
SSRIs **SANS**
effet direct
retrouvé



De Picker et al, Psychosomatics, 2014
 Han et al, Arch Intern Med, 2001
 Press et al, J Hypertens, 2016
 Haddad J, Am Geriatr Soc 2022
 Watts et al, Pharmacol Rev, 2012

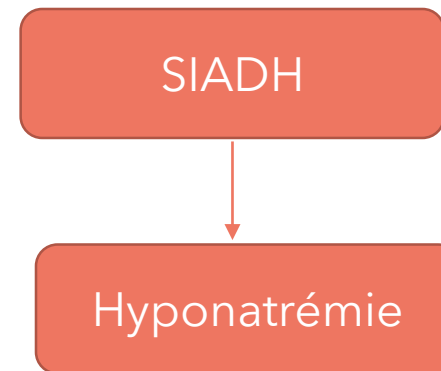
CHUTES

	SNRIs
Chute	X
Effet direct	0
Chute-Confusion	0
Chute-Hypotension	0
Chute-Hyponatrémie	X



Venlafaxine	Desvenlafaxine	Duloxetine	Milnacipran
0	X	X	0

Sur
déclarations de
chutes sous
SNRIs **SANS**
effet direct
retrouvé



CHUTES

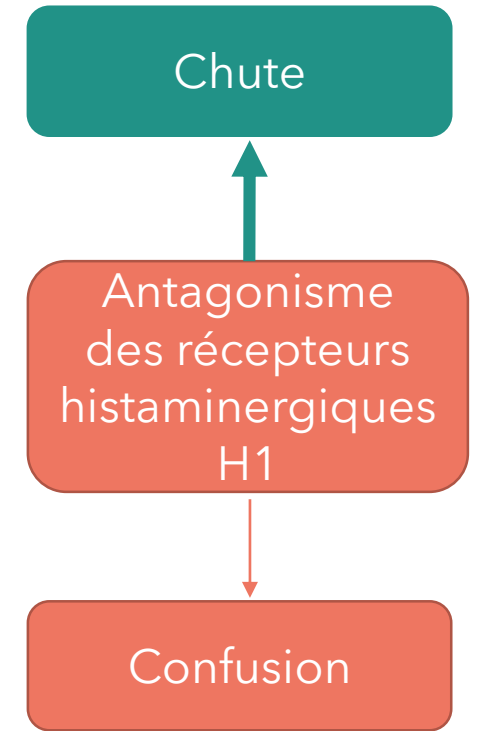
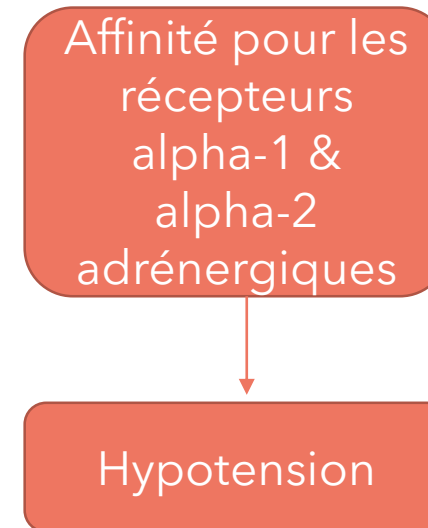
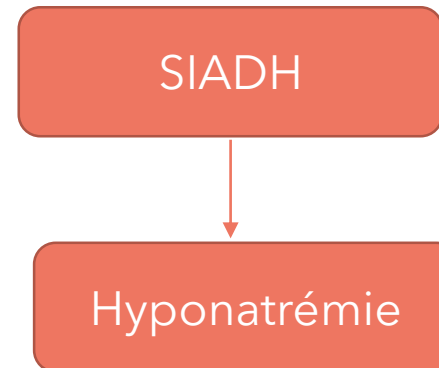
Alpha-2-adrenergic receptor antagonists

Chute	X
<i>Effet direct</i>	X
Chute-Confusion	X
Chute-Hypotension	X
Chute-Hyponatrémie	X



Mirtazapine	Mianserine
X	X

Sur déclarations de chutes sous antagonistes des récepteurs alpha-2-adrénergiques **AVEC** effet direct retrouvé



Westenberg et al, J Clin Psychiatry, 1999
 Cho et al, Osteoporos Int, 2018
 Lewis et al, Chronobiol Int, 2012
 Mol et al, J Am Med Dir Assoc, 2019
 Lim et al, BMJ Case Rep, 2019

CHUTES

	Others
Chute	X
Effet direct	X
Chute-Confusion	X
Chute-Hypotension	X
Chute-Hyponatrémie	X



Trazodone	Bupropion	Selegiline	Tianeptine	Nefazodone	Vortioxetine
X	X	X	X	0	0

Sur déclarations
de chutes sous
« autres
antidépresseurs »
AVEC effet direct
retrouvé

Affinité pour les
récepteurs
alpha-1
adrénergiques

Hypotension

Chute

Antagonisme
des récepteurs
histaminergiques
H1

Confusion

Action plus
sélective sur la
recapture de la
sérotonine et
de la
noradrénaline

Conclusion

Toutes les classes d'antidépresseurs sont associées à une sur déclaration de cas de chutes (à l'exception des NSMRIs)

Effet direct retrouvé en analyse de médiation entre antagonistes des récepteurs alpha-2-adrénergiques et chutes

Modèle à 1 médiateur peu convaincant, intrication probable des médiateurs que sont la confusion, l'hypotension, l'hyponatrémie (et d'autres) dans la survenue de chutes sous antidépresseurs

CONCLUSION

- Limites méthodologiques...
 - Pas de conclusion possible en termes de causalité
 - Manque de puissance et biais liés aux années de déclaration (NSMRIs déjà disponibles dans les 60's)
 - ☞ Moindre performance des analyses de disproportionnalité pour détecter des signaux pour des molécules mises depuis longtemps sur le marché (correspond au biais de dilution)
 - Pas de recul sur l'application des analyses causales de médiation en pharmacovigilance
 - Classe ATC des « other antidepressants » très (trop) hétérogène
 - Pas d'étude de doses dans ces analyses

CONCLUSION

- ...Mais ouvre des questionnements pharmacologiques
 - Place des antagonistes des récepteurs alpha-2-adrénergiques en gériatrie (QUID de la Miansérine) ?
 - Sertraline à privilégier puisque SSRIs avec le meilleur profil de tolérance ?
 - ☞ Correspond aux autres données de la littérature (cardiovasculaire)
 - Place de la Vortioxétine ?
 - QUID de la prescription des SNRIs en 1^{ère} intention au même titre que les SSRIs chez le sujet âgé ?
 - ☞ Venlafaxine comme SNRIs avec le meilleur profil de tolérance ?
 - ☞ Lien entre données de la littérature sur les bénéfices attendus sur le plan cognitif et les moindres effets indésirables gériatriques centraux observés?



MERCI DE
VOTRE
ATTENTION !



Pour retrouver les articles :

1. Antidépresseurs & Confusion

Minoc et al. BMC Geriatrics 2024

2. Antidépresseurs & Chutes

Minoc et al. Therapies 2025