



**HAL**  
open science

# Etude du respect des recommandations de prescription et d'utilisation des médicaments psychotropes chez les sujets âgés en France.

Fanny Etchepare

► **To cite this version:**

Fanny Etchepare. Etude du respect des recommandations de prescription et d'utilisation des médicaments psychotropes chez les sujets âgés en France.. Pharmacologie. Université de Bordeaux, 2015. Français. NNT : 2015BORD0200 . tel-01299029

**HAL Id: tel-01299029**

**<https://theses.hal.science/tel-01299029v1>**

Submitted on 7 Apr 2016

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE POUR L'OBTENTION DU GRADE DE  
**DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX**

Ecole Doctorale : Sociétés, Politique, Santé Publique (SP2)

Spécialité : Pharmacologie, option Pharmaco-épidémiologie, pharmaco-vigilance

Présentée et soutenue publiquement le 4 novembre 2015 par

**Fanny ETCHEPARE**

Née le 3 août 1988 à La Rochelle

Titre

**Etude du respect des recommandations de prescription et d'utilisation  
des médicaments psychotropes chez les sujets âgés en France**

**Membres du Jury**

Madame le Professeur Hélène VERDOUX	Présidente
Monsieur le Professeur Jean-Pierre CLÉMENT	Rapporteur
Monsieur le Professeur Christophe ARBUS	Rapporteur
Monsieur le Professeur Bernard BÉGAUD	Invité
Monsieur le Professeur Antoine PARIENTE	Invité
Madame le Professeur Marie TOURNIER	Directrice

## Remerciements

---

### *A mes proches*

#### **A Nicolas**

Merci pour tout ...

#### **A mes parents**

Je vous remercie du fond du cœur pour tout l'amour et l'éducation que vous m'avez donnés. Merci de m'avoir toujours encouragée et soutenue. Merci de votre précieux soutien durant cette période de thèse. Merci de m'avoir permis de devenir l'adulte heureuse et épanouie que je suis. Enfin, merci de m'avoir donné cette famille nombreuse, source de très nombreuses joies et d'admiration de ma part.

#### **A Alice, Margaux, Pénélope, Virgile, Calixte**

Je vous remercie, vous ma petite tribu, pour tout ce que vous m'apportez dans la vie, tous les moments passés à vos côtés en famille me ressourcent et ont contribué à la réalisation de ce travail de thèse.

#### **A mes beaux-frères**

Merci de votre soutien et merci pour tout ce que vous apportez à notre famille.

#### **A mes amis**

Merci pour tous les bons moments que nous avons passés ensemble et pour tous ceux à venir. Votre présence a contribué à la réalisation de ce travail de thèse.

*Aux membres de l'Unité 657*

**A Marie-Annick**

Je vous remercie pour votre sourire et votre gentillesse durant toutes mes années passées au sein de cette Unité.

**A Élodie**

Je te remercie chaleureusement pour tous tes conseils, ton aide, toutes nos discussions et ton amitié, tout cela m'a été précieux durant ces années.

**A Mélanie**

Je te remercie sincèrement pour ton soutien, ton sourire et ta joie de vivre qui m'ont beaucoup apportés. Ton amitié a participé à mon bien-être dans l'Unité.

**A Sophie**

Je te remercie pour ton soutien, pour les nombreuses discussions que nous avons pu avoir ensemble et pour ta bienveillance.

**A Mickael**

Je te remercie pour les moments que nous avons partagés.

## *A nos juges*

### **A Madame le Professeur Hélène Verdoux**

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de présider ce jury de thèse, mais aussi et surtout pour m'avoir accueillie avec bienveillance au sein de l'unité. Je vous remercie pour vos conseils, vos remarques mais aussi pour vos encouragements tout au long de mon travail de thèse. Veuillez trouver ici l'expression de mon plus profond respect, de mon admiration et le témoignage du plaisir que j'ai éprouvé à recevoir vos conseils.

### **A Monsieur le Professeur Jean-Pierre Clément**

Je vous suis reconnaissante d'avoir accepté d'être rapporteur de ce travail de thèse. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

### **A Monsieur le Professeur Christophe Arbus**

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail de thèse. Recevez ici l'expression de mon très grand respect.

### **A Monsieur le Professeur Bernard Bégaud**

Je vous remercie pour votre accueil chaleureux au sein de l'unité INSERM U657 durant ces années, ce qui a participé à la réalisation de mon travail de thèse dans des conditions excellentes. Je vous remercie pour m'avoir permis de bénéficier de vos connaissances et conseils en pharmaco-épidémiologie. Enfin je vous remercie pour votre bienveillance et vos conseils quant à la préparation de l'avenir. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma reconnaissance.

### **A Monsieur le Professeur Antoine Pariente**

Je te remercie pour avoir accepté de participer à ce jury de thèse. Trouve ici l'expression de mon profond respect.

### **A Madame le Professeur Marie Tournier**

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger ce travail de recherche. Je vous remercie pour vos remarques, conseils et réflexions prodigués tout au long de ce travail de thèse. Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect et de ma gratitude.

## Table des matières

---

Introduction .....	11
1. Partie 1. Généralités sur l'utilisation des médicaments psychotropes par la population adulte plus âgée .....	13
1.1 Définitions des médicaments psychotropes.....	13
1.1.1 Psychotropes .....	13
1.1.2 Antidépresseurs.....	13
1.1.3 Antipsychotiques.....	14
1.1.4 Anxiolytiques.....	15
1.1.5 Hypnotiques.....	15
1.1.6 Thymorégulateurs.....	16
1.2 Particularités de l'utilisation des psychotropes chez les sujets âgés .....	16
1.2.1 Particularités pharmacologiques des médicaments chez les sujets âgés	16
1.2.2 Risques liés à l'utilisation des psychotropes chez les sujets âgés .....	17
1.2.2.1 Antidépresseurs .....	17
1.2.2.2 Antipsychotiques .....	17
1.2.2.3 Anxiolytiques/hypnotiques.....	18
1.3 Intérêt de la conduite d'études pharmaco-épidémiologiques et notamment chez les sujets âgés .....	20
1.4 Epidémiologie descriptive de la prévalence d'utilisation des médicaments psychotropes .....	21
1.4.1 Méthodologie utilisée dans les études pharmaco-épidémiologiques observationnelles menées dans la population plus âgée .....	21
1.4.1.1 Bases de données utilisées .....	21
1.4.1.2 Types de population.....	23
1.4.1.3 Définitions utilisées pour l'exposition médicamenteuse .....	25
1.4.2 Fréquence de l'utilisation des médicaments psychotropes .....	26
1.4.3 Fréquence d'utilisation de chaque classe de psychotrope toutes classes d'âge confondues en France et à l'étranger .....	29
1.4.3.1 Fréquence d'utilisation des médicaments antidépresseurs .....	29

1.4.3.1.1	En France .....	29
1.4.3.1.2	A l'étranger.....	32
1.4.3.2	Fréquence d'utilisation des médicaments antipsychotiques .....	35
1.4.3.2.1	En France .....	35
1.4.3.2.2	A l'étranger.....	37
1.4.3.3	Fréquence d'utilisation des médicaments anxiolytiques/hypnotiques... .....	40
1.4.3.3.1	En France .....	40
1.4.3.3.2	A l'étranger.....	43
1.4.3.4	Fréquence d'utilisation des médicaments thymorégulateurs en France et à l'étranger .....	47
1.4.4	Fréquence d'utilisation de chaque classe de psychotrope dans la population âgée .....	49
1.4.4.1	Fréquence d'utilisation des médicaments antidépresseurs en population âgée .....	49
1.4.4.1.1	En France.....	49
1.4.4.1.2	A l'étranger.....	52
1.4.4.2	Fréquence d'utilisation des médicaments antipsychotiques en population âgée .....	56
1.4.4.2.1	En France .....	56
1.4.4.2.2	A l'étranger .....	58
1.4.4.3	Fréquence d'utilisation des médicaments anxiolytiques/hypnotiques en population âgée.....	60
1.4.4.3.1	En France.....	60
1.4.4.3.2	A l'étranger.....	64
1.4.4.1	Fréquence d'utilisation des thymorégulateurs, en population âgée, en France et à l'étranger .....	65
1.5	Variations de l'utilisation des médicaments psychotropes en fonction de l'âge : comparaison des adultes jeunes et plus âgés .....	68
1.5.1	Comparaison de la fréquence de l'utilisation des médicaments psychotropes en fonction de l'âge .....	68

1.5.2	Modes d'utilisation en fonction de l'âge .....	70
1.6	Étude personnelle: <i>Antidepressant treatment patterns in younger and older adults from the general population in a real-life setting</i> .....	71
1.6.1	Présentation des bases de données de l'Assurance maladie française..	71
1.6.2	Précisions concernant notre étude personnelle.....	74
2.	Partie 2 : Recommandations de bonne pratique.....	76
2.1	Rôle des différentes autorités de Santé.....	76
2.1.1	L'agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM) .....	76
2.1.2	La Haute Autorité de Santé (HAS).....	77
2.2	Les recommandations publiées en France concernant l'usage des psychotropes chez les sujets âgés.....	78
2.2.1	Les antidépresseurs .....	78
2.2.2	Les antipsychotiques .....	78
2.2.3	Les benzodiazépines .....	79
2.3	Les recommandations publiées à l'étranger concernant l'usage des psychotropes chez les sujets âgés.....	82
2.3.1	Les antidépresseurs .....	82
2.3.1.1	Au Canada .....	82
2.3.1.1	Au Royaume-Uni.....	85
2.3.1.2	Aux États-Unis .....	86
2.3.2	Les antipsychotiques .....	88
2.3.2.1	Au Canada .....	88
2.3.2.2	Au Royaume-Uni.....	89
2.3.2.3	Aux États-Unis .....	90
2.3.3	Les benzodiazépines .....	91
2.3.3.1	Au Canada .....	91
2.3.3.2	Au Royaume Uni.....	91
2.3.3.3	Aux États-Unis .....	92

2.4	Présentation des différents critères de prescription potentiellement inappropriée chez les personnes âgées en France et à l'étranger.....	93
2.4.1	Critères de Beers.....	93
2.4.2	Critères de McLeod .....	96
2.4.3	Critères STOPP and START .....	99
2.4.4	Critères de Laroche .....	102
2.5	Respect des recommandations de bonne pratique concernant l'utilisation des psychotropes chez les sujets âgés d'au moins 65 ans.....	105
2.5.1	Respect des recommandations de bon usage des antidépresseurs.....	105
2.5.1.1	Type de produit .....	105
2.5.1.2	Posologie de l'antidépresseur .....	106
2.5.1.3	Durée de traitement .....	107
2.5.1.4	Surveillance.....	108
2.5.2	Respect des recommandations de bon usage des benzodiazépines....	111
2.5.2.1	Type de produit .....	111
2.5.2.2	Durée de traitement .....	112
2.5.3	Respect des recommandations de bon usage des antipsychotiques....	115
2.5.3.1	Indication et posologie .....	115
2.5.3.2	Suivi métabolique.....	116
2.6	Étude personnelle : Etude des modalités d'utilisation et de surveillance des traitements psychotropes chez les patients âgés hospitalisés en psychiatrie en France.	118
3.	Partie 3. Impact de la publication par les autorités de régulation des recommandations de bonne pratique concernant l'utilisation des psychotropes dans la population âgée .....	120
3.1	Etude de l'impact de la publication de recommandations de bonne pratique concernant la prescription d'antidépresseurs chez les personnes âgées d'au moins 65 ans .....	120
3.2	Etude de l'impact de la publication de recommandations de bonne pratique concernant la prescription d'antipsychotiques chez les personnes âgées d'au moins 65 ans .....	122

3.2.1 Etude de l'impact de la publication de recommandations de bonne pratique concernant la prévalence de l'utilisation d'antipsychotiques chez les personnes âgées d'au moins 65 ans .....	122
3.2.1.1 Etude de l'impact de la publication de recommandations de bonne pratique sur l'utilisation des antipsychotiques chez les sujets âgés atteints de démence en France .....	122
3.2.1.2 Etude de l'impact de la publication de recommandations de bonne pratique sur l'utilisation des antipsychotiques chez les sujets âgés d'au moins 65 ans au Canada .....	124
3.2.1.3 Etude de l'impact de la publication de recommandations de bonne pratique sur l'utilisation des antipsychotiques chez les sujets âgés d'au moins 65 ans, atteints de démence, aux États-Unis.....	127
3.2.2 Étude d'impact sur la surveillance métabolique.....	128
3.3 Etude de l'impact de la publication de recommandations de bonne pratique concernant la prescription de benzodiazépines dans la population âgée d'au moins 65 ans .....	129
3.4 Étude personnelle : Etude du respect et de l'impact des recommandations de prescription et d'utilisation des médicaments psychotropes chez les sujets âgés en France à partir d'une base de données de l'assurance maladie française.....	131
3.4.1 Source des données.....	131
3.4.2 Choix du modèle statistique pour l'étude de l'impact des recommandations .....	132
3.4.3 Étude du respect et de l'impact des recommandations de prescription et d'utilisation des antidépresseurs chez les personnes âgées en France sur l'EGB.....	134
3.4.4 Étude du respect et de l'impact des recommandations de prescription et d'utilisation des benzodiazépines chez les personnes âgées en France sur l'EGB .....	135
4. Discussion.....	136
5. Références bibliographiques .....	145

## Table des tableaux et figures

---

Tableau 1. Prévalence d'utilisation des médicaments psychotropes en France.....	28
Tableau 2. Prévalence d'utilisation des médicaments antidépresseurs, en France, en population générale.....	31
Tableau 3. Prévalence d'utilisation des médicaments antidépresseurs, à l'étranger, en population générale.....	34
Tableau 4. Prévalence d'utilisation des médicaments antipsychotiques, en France, en population générale.....	36
Tableau 5. Prévalence d'utilisation des médicaments antipsychotiques, à l'étranger, en population générale.....	39
Tableau 6. Prévalence d'utilisation des médicaments anxiolytiques/hypnotiques, en France, en population générale.....	42
Tableau 7. Prévalence d'utilisation des médicaments anxiolytiques/hypnotiques, à l'étranger, en population générale.....	45
Tableau 8. Prévalence d'utilisation des médicaments thymorégulateurs, en France et à l'étranger, en population générale.....	48
Tableau 9. Prévalence d'utilisation des médicaments antidépresseurs, chez les sujets âgés, en France .....	51
Tableau 10. Prévalence d'utilisation des médicaments antidépresseurs, chez les sujets âgés, à l'étranger .....	54
Tableau 11. Prévalence d'utilisation des médicaments antipsychotiques, chez les sujets âgés, en France .....	57
Tableau 12. Prévalence d'utilisation des médicaments antipsychotiques, chez les sujets âgés, à l'étranger .....	59
Tableau 13. Prévalence d'utilisation des médicaments anxiolytiques/hypnotiques, chez les sujets âgés, en France .....	62
Tableau 14. Prévalence d'utilisation des médicaments anxiolytiques/hypnotiques, chez les sujets âgés, à l'étranger .....	66
Tableau 15. Comparaison de l'utilisation des psychotropes en France et à l'étranger.....	67
Tableau 16. Nom et rôle des commissions de la haute autorité de santé (HAS).....	77
Tableau 17. Résumé Caractéristique des Produits (RCP) – Benzodiazépines et apparentés : schéma commun de RCP [97] .....	80
Tableau 18. Traitement antidépresseur indiqué en première intention pour le traitement d'une dépression majeure (CANMAT) [99] .....	84
Tableau 19. Tableau synthétique sur chacune des phases d'un traitement par antidépresseur (CANMAT) [100].....	84

Tableau 20. Posologie efficace selon l'APA dans le traitement de trouble dépressif majeur [103] .....	87
Tableau 21. Suivi à réaliser pour des patients sous l'American diabetes association[26].....	91
Tableau 22. Critère de Beers 2012, American Geriatrics Society - Médicaments psychotropes potentiellement inappropriés chez les personnes âgées [117].....	94
Tableau 23. Prescriptions inappropriées de psychotropes chez les sujets âgés d'après McLeod et coll [119].....	97
Tableau 24. Synthèse critères STOPP (Screening Tool of Older Persons' Prescriptions) - partie Psychotropes et système nerveux central [121] .....	100
Tableau 25. Liste française de LAROCHE des médicaments potentiellement inappropriés chez les personnes de 75 ans et plus un rapport bénéfice/risque défavorable [123] .....	103
Tableau 26. Liste française de LAROCHE des médicaments potentiellement inappropriés chez les personnes de 75 ans et plus un rapport bénéfice/risque défavorable et une efficacité discutable [123].....	104
Tableau 27. Tableau indiquant la posologie des antidépresseurs pour le traitement de la dépression majeure selon la CANMAT [66].....	106
Tableau 28. Respect des recommandations concernant le choix des antidépresseurs, la posologie et le suivi, chez les sujets âgés .....	109
Tableau 29. Respect de la durée de traitement par antidépresseur, chez les sujets âgés..	110
Tableau 30. Respect des recommandations du type de benzodiazépine (BZD) utilisé, chez les sujets âgés .....	113
Tableau 31. Respect des recommandations de durée de traitement par benzodiazépine, chez les sujets âgés.....	114
Figure 1. Arbre décisionnel relatif à l'anxiété chez le sujet âgé - HAS - octobre 2007 [98] ...	81
Figure 2. Arbre décisionnel relatif à l'insomnie chez le sujet âgé - HAS - octobre 2007 [98].	82

## Liste des abréviations

---

3 C	3 Cités
Afssaps	Agence française de sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
APA	<i>American Psychiatric Association</i>
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical</i>
CANMAT	<i>Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments</i>
CCSMH	<i>Canadian Coalition for Seniors Mental Health</i>
CIDI	<i>Composite International Diagnostic Interview-lifetime</i>
CIM	Classification Internationale des Maladies
CIP	Club Inter-Pharmaceutique
CNAM-TS	Caisse Nationale des Travailleurs Salariés
CPAM	Caisse Primaire d'Assurance Maladie
DDD	<i>Defined Daily Dose</i>
DSM	Diagnostique et Statistique des troubles Mentaux
EGB	Echantillon Généraliste des bénéficiaires
ESEMeD	<i>European Study of the Epidemiology of Mental Disorders</i>
EVA	<i>Étude du Vieillissement artériel / Epidemiology of Vascular Ageing</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GDS	<i>Geriatric Depression Scale</i>
GPRD	<i>General Practice Research Database</i>
HAMD	<i>Hamilton Depression Scale</i>
HAS	Haute Autorité de Santé
HSD	<i>Health Search Database</i>

IADL	<i>Instrumental Activities of Daily Living Scale</i>
IC 95 %	<i>Intervalle de Confiance à 95 %</i>
IMAO	<i>Inhibiteur de la Mono-Amine Oxydase</i>
IMC	<i>Indice de Masse Corporelle</i>
INPES	Institut National de prévention et d'éducation pour la santé
ISRS	Inhibiteur Sélectif du Recaptage de la Sérotonine
IRSNA	Inhibiteur Sélectif du Recaptage de la Sérotonine et de la NorAdrénaline
MEPS	<i>Medical Expenditure Survey</i>
MMSE	<i>Mini Mental State Examination</i>
NAMCS	<i>National Ambulatory Medical Care Survey</i>
NHANES	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
NHS	<i>National Health System</i>
NICE	<i>National Institute for Clinical Excellence</i>
ODB	<i>Ontario Drug Benefits</i>
OR	Odds Ratio
Paquid	Personnes âgées Quid ?
PHEBE	<i>Prescribing in Homes for the Elderly in Belgium</i>
PIMs	<i>Potentially Inappropriate Medications</i>
RAMQ	Régie de l'Assurance Maladie du Québec
RSI	Régime Social des Indépendants
SMR	Service médical rendu
SNIIR-AM	Système National d'Informations Inter-Régimes de l'Assurance Maladie
STAI	State-Trait Anxiety Inventory
VITA	<i>Vienna Transdanube Aging</i>

## Introduction

---

Les médicaments psychotropes sont fréquemment utilisés par les personnes plus âgées en France. Plusieurs études et rapports, notamment le Rapport sur le Bon usage des psychotropes rédigé par les Professeurs Verdoux et Bégaud pour l'Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé, en 2006, soulignent à la fois une prévalence importante et des modalités d'utilisation inadéquates dans cette population [1]. Or, la population plus âgée est une population particulière du fait de modifications physiologiques liées à l'âge, de comorbidités plus nombreuses et d'une fréquente polymédication, qui peuvent accroître le risque d'une moins bonne tolérance médicamenteuse. Il s'agit donc de personnes plus vulnérables qui constituent une part croissante de la population d'une part et des usagers de psychotropes d'autre part. Une mauvaise utilisation de ces médicaments au sein de cette population peut avoir des conséquences très délétères, comme des accidents médicamenteux, des chutes, des perturbations cognitives, une absence de guérison, une amélioration insuffisante ou un risque accru de rechute, une perte d'autonomie... L'identification du mauvais usage des psychotropes apparaît donc être un enjeu majeur de Santé Publique, afin de diminuer les risques dans cette population fragile et d'optimiser l'efficacité des traitements.

Nos objectifs dans ce travail ont été d'évaluer les modes d'utilisation des médicaments psychotropes dans la population française âgée d'au moins 65 ans et, dans ce cadre, le respect des recommandations de bonne pratique concernant trois grandes classes de psychotropes, les antidépresseurs, les antipsychotiques et les anxiolytiques/hypnotiques. Après cet examen de la qualité des prescriptions de psychotropes, nous avons étudié l'impact de la publication des différentes recommandations par la Haute Autorité de Santé sur le mode d'utilisation des psychotropes dans cette population. Pour répondre à nos objectifs, nous avons réalisé une revue de la littérature et cette analyse de la littérature disponible s'est poursuivie avec des travaux personnels menés en population générale française mais aussi dans un échantillon de patients âgés d'au moins 65 ans et hospitalisés dans des unités de psychiatrie.

La première partie de ce travail est consacrée à la définition brève des différentes classes de psychotropes ainsi qu'aux données épidémiologiques concernant la fréquence de leur utilisation en France et à l'étranger, en population de tous âges et en population plus âgée. Après avoir constaté que la durée recommandée de traitement est peu fréquemment respectée concernant l'usage des antidépresseurs dans la population adulte de différents pays dont la France, nous avons réalisé une première étude personnelle qui avait pour objectif de comparer les modalités d'utilisation des antidépresseurs chez les sujets âgés d'au moins 65 ans et les adultes plus jeunes, sur une base de données de l'Assurance Maladie

française. Devant la médiocre qualité des traitements antidépresseurs conduits en France même chez les sujets plus âgés, nous avons répertorié les recommandations de bon usage des médicaments psychotropes publiées par les agences de régulation françaises.

La deuxième partie de ce travail présente les différentes agences françaises ayant en charge d'établir et publier des recommandations, ainsi que les différentes recommandations de bonne pratique publiées en France et à l'étranger concernant l'usage de médicaments psychotropes chez les patients plus âgés. Afin de vérifier si les recommandations françaises sont respectées, une deuxième étude a été conduite en population clinique âgée d'au moins 65 ans, s'intéressant aux trois classes de psychotropes précitées. Nous avons utilisé des données médicales recueillies dans les dossiers informatisés de patients hospitalisés. Cette étude porte sur une population plus âgée, hospitalisée dans deux Pôles de psychiatrie à Bordeaux, au cours de l'année 2014. Elle retrouve un respect partiel des recommandations de bon usage.

Une troisième partie est consacrée à l'impact de la publication des recommandations de bonne pratique concernant les antidépresseurs et les anxiolytiques/hypnotiques. Il s'agit d'examiner l'évolution dans le temps du respect des différentes recommandations, avant, pendant et après la période de leur publication. Nous présentons dans cette dernière partie deux études personnelles qui ont pour objectifs d'évaluer le respect des recommandations concernant l'usage des antidépresseurs et des anxiolytiques/hypnotiques, ainsi que l'impact de ces recommandations. Ces deux études ont été conduites sur une base de données de l'Assurance Maladie française.

Enfin, dans une quatrième partie, nous discutons de l'intérêt d'évaluer le respect des recommandations de bon usage des médicaments psychotropes et leur impact sur la population, ainsi que les mesures éventuelles qui pourraient être envisagées afin d'améliorer la qualité des prescriptions et de l'utilisation des psychotropes dans la population plus âgée.

## 1. **Partie 1. Généralités sur l'utilisation des médicaments psychotropes par la population adulte plus âgée**

### 1.1 **Définitions des médicaments psychotropes**

#### 1.1.1 **Psychotropes**

La définition du terme « médicament psychotrope » est attribuée au binôme de médecins Jean Delay et Pierre Deniker. En 1957, ces derniers l'ont défini comme « *une substance chimique d'origine naturelle ou artificielle, qui a un tropisme psychologique, c'est-à-dire qui est susceptible de modifier l'activité mentale, sans préjuger du type de modification* ». Par la suite, le Troisième congrès de psychiatrie, qui s'est déroulé en 1961, a validé et adopté cette définition. Ainsi, à cette époque, trois grandes classes de médicaments psychotropes étaient distinguées :

- Les psycholeptiques, correspondant actuellement aux anxiolytiques, hypnotiques et sédatifs, antipsychotiques
- Les psychoanaleptiques, correspondant actuellement aux antidépresseurs et aux psychostimulants
- Les psychodysleptiques, correspondant aux substances hallucinogènes mais qui n'ont pas d'indication thérapeutique, en dehors de la kétamine
- Les psychoisoleptiques ou thymorégulateurs (sels de lithium) se sont ajoutés dans les années 1960.

Le 21 Février 1971, l'Organisation des Nations Unies (ONU) s'est réunie à Vienne et a établi la Convention de 1971 sur les médicaments psychotropes [2]. L'objectif de cette conférence était de « *prévenir et combattre l'abus de ces substances et le trafic auquel il donne lieu* », « *considérant qu'il est nécessaire de prendre des mesures rigoureuses pour limiter l'usage de ces substances à des fins légitimes* » [2].

Depuis cette période, la pharmacopée concernant les médicaments psychotropes n'a cessé d'évoluer, avec notamment la découverte d'une nouvelle classe d'antidépresseur à la fin des années 1980 puis des antipsychotiques de seconde génération dans les années 1990. Depuis lors, peu de changements majeurs ont vu le jour.

#### 1.1.2 **Antidépresseurs**

L'indication thérapeutique des médicaments antidépresseurs s'est élargie au cours du temps. Initialement, ils traitaient principalement les épisodes dépressifs, puis se sont ajoutés les troubles anxieux et le trouble du comportement alimentaire de type boulimie. Parmi les troubles anxieux, les indications d'antidépresseurs regroupent le trouble obsessionnel compulsif (TOC), le trouble panique avec ou sans agoraphobie, l'agoraphobie

sans antécédent de trouble panique, les phobies simples ou spécifiques, la phobie sociale (PS), le trouble anxieux généralisé (TAG) et l'état de stress post-traumatique (ESPT) [3]. Les antidépresseurs sont également utilisés pour traiter certaines douleurs neurologiques et l'énurésie chez l'enfant.

La classe des antidépresseurs se divise elle-même en plusieurs types d'antidépresseurs [1]:

- Imipraminiques ou tricycliques. Découverts dans les années 1950, il s'agit des produits suivants : amitriptyline, amoxapine, clomipramine, dosulepine, doxépine, imipramine, maprotiline, trimipramine
- Inhibiteur Sélectifs du Recaptage de la Sérotonine (ISRS). Arrivés sur le marché à la fin des années 1980, ils ont permis grâce à un meilleur profil de sécurité que les tricycliques d'élargir les indications d'antidépresseurs : citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline
- Les Inhibiteurs Sélectifs du Recaptage de la Sérotonine et de la Noradrénaline (ISRSNa) : duloxétine, milnacipran, venlafaxine,
- Inhibiteurs de la Mono Amine Oxydase (IMAO) : iproniazide, moclobémide
- Autres antidépresseurs : agomelatine, miansérine, mirtazapine, tianeptine,

### 1.1.3 Antipsychotiques

Les antipsychotiques sont également appelés parfois neuroleptiques, même si ce terme est aujourd'hui rarement utilisé. Les antipsychotiques ont pour action la réduction des symptômes psychotiques positifs et de désorganisation. Ainsi leur principale indication est la schizophrénie et les troubles psychotiques [1]. Ils sont parfois également utilisés sur de courtes durées pour traiter les symptômes psychotiques associés aux épisodes thymiques, dépressifs ou maniaques. De plus, certains ont obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour la manie et le trouble bipolaire. La classe des antipsychotiques se divise en deux types :

- Antipsychotique de première génération
  - Sédatifs : cyamémazine, levomépromazine
  - Non sédatifs : chlorpromazine, dropéridol, flupentixol, fluphénazine, halopéridol, loxapine, penfluridol, propériciazine, perphénazine, pimozide, pipampérone, pipotiazine, sulpiride, sultopride, tiapride, zuclopenthixol
- Antipsychotique de seconde génération : amisulpride, aripiprazole, clozapine, olanzapine, paliperidone, quetiapine, risperidone

#### 1.1.4 Anxiolytiques

La cible thérapeutique des médicaments anxiolytiques est la réduction des états anxieux [1]. Ces médicaments ont une action uniquement sur les symptômes anxieux et non sur un éventuel trouble sous-jacent à cette anxiété ; ils n'ont pas d'indications nosographiques. Leur indication principale est la diminution des états anxieux. Suite à l'administration du traitement, l'effet de réduction de l'anxiété est obtenu de manière assez rapide chez le patient, mais cet effet ne se poursuit pas après élimination de la molécule et de ses métabolites actifs dans l'organisme. Le principal type qui compose cette classe des anxiolytiques est celle des benzodiazépines, les autres types comportent un nombre beaucoup plus restreint de molécules :

- Benzodiazépines : bromazépam, clobazam, clorazéate, diazépam, loflazéate, nordazépam, prazépam, clonazépam ... Les benzodiazépines ont différentes propriétés pharmacologiques : antiépileptiques, myorelaxantes, hypnotiques, amnésiantes.
- Anti-histaminiques sédatifs : hydroxyzine, captodiamine (non remboursé)
- Carbamates : méprobamate. Ces produits ont été retirés du marché en janvier 2012.
- Autres : buspirone, étifoxine

#### 1.1.5 Hypnotiques

La cible des médicaments hypnotiques est l'induction et/ou le maintien du sommeil. Tout comme les anxiolytiques, ils agissent uniquement sur les symptômes et n'ont pas d'indications nosographiques. Ainsi, leur principale indication est la réduction des problèmes liés au sommeil tel qu'un temps d'endormissement trop long, des éveils nocturnes fréquents ou un réveil matinal précoce. Conformément aux anxiolytiques, le principal type d'hypnotiques est composé des benzodiazépines et des apparentés aux benzodiazépines avec pour problème un phénomène de tolérance rapide, les autres types comprennent un nombre beaucoup plus restreint de molécules :

- Benzodiazépines : loprazolam, lormétazépam, nitrazépam
  - Apparentés : zolpidem, zopiclone
- Antihistaminiques
  - Seul : alimémazine, doxylamine, niaprazine, prométhazine
  - En association avec une benzodiazépine : acépromazine+clorazéate

### **1.1.6 Thymorégulateurs**

Les thymorégulateurs ont pour indication le trouble bipolaire en ayant pour cible le traitement curatif des épisodes maniaques ainsi que la prévention des épisodes maniaques et dépressifs [1]. Le principal médicament de cette classe thérapeutique est les sels de lithium, puis viennent des molécules antiépileptiques, le valpromide, le divalproate de sodium, la carbamazépine et la lamotrigine.

## **1.2 Particularités de l'utilisation des psychotropes chez les sujets âgés**

### **1.2.1 Particularités pharmacologiques des médicaments chez les sujets âgés**

La population plus âgée est une population particulière qui connaît des changements physiologiques liés à l'âge. Ces changements intéressent notamment la pharmacocinétique, soit l'action de l'organisme sur le médicament et le devenir du principe actif dans l'organisme (absorption, distribution, métabolisme, excrétion), et la pharmacodynamique, soit le processus dynamique des effets du principe actif sur l'organisme.

Concernant en premier lieu les changements pharmacocinétiques, chez les sujets âgés, la quantité de masse musculaire diminue alors que la quantité de graisse corporelle augmente [4]. Ainsi, les molécules actives qui se distribuent dans les tissus graisseux disposent d'une « surface » plus importante, ce qui prolonge leur demi-vie dans l'organisme. De plus, la réserve fonctionnelle des organes vitaux réduit avec l'âge [4,5]. La masse et le métabolisme hépatique diminuent ; il en est de même pour la fonction rénale. Ceci entraîne une moins bonne excrétion et un allongement du temps d'élimination des médicaments. Avec l'âge, le tractus gastro-intestinal se modifie, ce qui peut affecter l'absorption des médicaments [4]. De plus, chez les sujets âgés vulnérables ou en état de malnutrition, le taux d'albumine sérique diminue, résultant en une moindre fixation protéique des médicaments au niveau plasmatique. Ceci peut aboutir à une augmentation de la quantité de principe actif dans le plasma, la fraction libre, et in fine de ses effets pharmacologiques.

Les sujets âgés connaissent également des modifications d'ordre pharmacodynamique. Ainsi, d'un point de vue cardiovasculaire, la réponse cardiovasculaire des récepteurs  $\beta$  s'affaiblit avec le temps ; les risques d'hypertension orthostatique, de réponse hypotensive, de prolongation de l'intervalle QT et d'apparition de torsade de pointe augmentent [4]. Avec l'âge, l'homéostasie des électrolytes peut être déséquilibrée, avec une diminution du taux de filtration glomérulaire et in fine une augmentation de risque d'apparition d'effets indésirables ioniques des médicaments comme l'hyponatrémie, l'hyperkaliémie...[4]. Le cerveau connaît également des changements liés à l'âge. Tout d'abord, son volume réduit avec l'âge à partir de l'âge de vingt ans [6]. Le nombre de neurones diminue mais il semble que les changements concernent principalement la

diminution du volume neuronal chez les personnes âgées [7]. Le cortex préfrontal serait la région la plus altérée avec l'âge, mais selon certaines études ce serait plutôt la région de l'hippocampe [7, 8]. Le cortex préfrontal gère une grande partie des fonctions cognitives, sa détérioration liée à l'âge pourrait expliquer une partie des modifications cognitives observées chez les personnes âgées [7]. Concernant les neurotransmetteurs, l'activité de la dopamine et de la sérotonine diminue avec l'âge [7, 9, 10]. De plus, le sommeil se modifie avec l'âge [11, 12]. Chez les personnes âgées, certains états comme l'état dépressif peuvent être difficiles à détecter, ce qui rend la prise en charge plus difficile [13]. Par exemple, une prévalence élevée de symptômes dépressifs chez des personnes âgées souffrant de la maladie d'Alzheimer a été rapportée dans une étude transversale [14]

Ainsi, les sujets âgés font face à de nombreuses évolutions tant sur un plan organique que métabolique, évolutions induisant un terrain plus propice à la survenue des événements indésirables liés aux médicaments et nécessitant des précautions d'emploi qui sont à prendre en compte lors de l'étude de l'utilisation des médicaments psychotropes chez ces personnes âgées.

## **1.2.2 Risques liés à l'utilisation des psychotropes chez les sujets âgés**

### **1.2.2.1 Antidépresseurs**

Chez les sujets âgés, la prise d'antidépresseur est associée à la survenue de troubles de l'équilibre et d'hypotension orthostatique. Des études ont rapporté un risque de chutes et fractures [15, 16] et ce risque de chute doit être prévenu durant la prise d'antidépresseur chez les personnes âgées [3]. De plus, dans son rapport sur le « bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte », l'Afssaps indique que les ISRS sont associés à un risque d'hyponatémie [3, 17]. Il existe également un risque de syndrome confusionnel et de convulsion [18]. Le risque de saignement peut également être accru avec un traitement par ISRS ou par Venlafaxine [3, 10]. Les antidépresseurs de type tricyclique sont déconseillés chez les personnes âgées en raison de leur nombreux effets secondaires, comme les effets anticholinergiques, sédatifs et cardiovasculaires [5]. En effet, les antidépresseurs tricycliques sont associés à un allongement de l'intervalle QT, à un risque de tachycardie, de syncope, et à une réduction de la variabilité cardiaque [19]. De plus les effets anticholinergiques sont à craindre comme la rétention urinaire, la constipation, la confusion et la sécheresse buccale [5].

### **1.2.2.2 Antipsychotiques**

Chez les personnes âgées atteintes de démence, les antipsychotiques sont associés à une augmentation du risque de mortalité [20, 21]. En 2008, l'Afssaps a publié un

communiqué de presse concernant la « sécurité d'emploi des antipsychotiques classiques chez les patients âgés déments » [22]. Il est indiqué que « *l'administration d'antipsychotiques conventionnels s'accompagne, tout comme celle d'antipsychotiques atypiques, d'une augmentation du risque de mortalité chez le patient âgé souffrant de démence* » [22]. Les médicaments antipsychotiques sont également associés à un risque d'accident vasculaire cérébral [23, 24], à un risque de survenue d'évènement grave, ainsi qu'à une légère augmentation du risque d'infarctus de myocarde, notamment en début de traitement chez les sujets âgés souffrant de démence [25]. Un risque de déclin cognitif a été montré avec l'utilisation d'antipsychotique de seconde génération [20]. Les antipsychotiques sont également associés à des événements métaboliques tels que le risque de surpoids, de dyslipidémies et de diabète [26, 27]. Les antipsychotiques de première génération sont associés à des effets extrapyramidaux, notamment chez les patients âgés atteints de démence [28]. En population gériatrique, un groupe d'experts recommande d'éviter les antipsychotiques de première génération chez les patients ayant des antécédents de symptômes extrapyramidaux [29].

### **1.2.2.3 Anxiolytiques/hypnotiques**

Chez les personnes âgées, le taux sérique d'albumine diminue, ce qui contribue à la potentialisation de l'effet des benzodiazépines [30]. Les fonctions cognitives peuvent être altérées par la prise de benzodiazépines de manière plus importante chez les personnes âgées [30, 31]. Ainsi, les benzodiazépines sont susceptibles d'entraîner des troubles d'ordre mnésique, avec un risque d'amnésie antérograde, risque qui augmente de façon proportionnelle à la dose utilisée [31]. Elles peuvent également provoquer une altération des fonctions psychomotrices [30, 31]. Elles sont suspectées d'induire des troubles cognitifs durables et de favoriser la survenue d'une pathologie démentielle [32, 33].

De nombreuses études ont montré une augmentation du risque de chute lors de la prise de benzodiazépine [34, 35, 36, 37], ainsi qu'une augmentation du risque d'accident de la route [38, 39]. Ainsi, une étude française a montré dans la cohorte PAQUID une augmentation du risque de chute chez les sujets âgés exposés aux benzodiazépines, avec un rapport de cote de 2,2 (IC95% [1,4 ; 3,4]) chez les sujets âgés de 80 ans et plus et de 1,3 (IC95% [0,9 ; 1,9]) chez les sujets âgés de 65 à 79 ans [36]. Une autre étude qui s'est intéressée au facteur prédictif de chute chez les personnes âgées a montré que la prise de benzodiazépine était un facteur prédictif d'au moins une chute dans l'année suivant la prise de benzodiazépine, chez les sujets âgés de 65 et plus, avec un rapport de cote de 1,6 (IC95% [1,2 ; 2,3]) [37]. Ce risque de chute est associé à un risque de fracture de hanche [40] qui augmente avec la dose de benzodiazépine [41].

L'usage de benzodiazépine peut également entraîner un syndrome associant des troubles du comportement et de la mémoire, ainsi qu'une altération de l'état de conscience. Il peut être accompagné d'effets dits paradoxaux : aggravation de l'insomnie, cauchemar, agitation, nervosité, idées délirantes, hallucinations...[31].

Une tolérance aux doses peut s'installer de manière progressive ce qui peut conduire le patient à augmenter les doses pour obtenir un même effet thérapeutique ; cet effet n'est pas propre aux sujets âgés [42, 43]. Cette tolérance est également à l'origine du syndrome d'interruption ou de sevrage, observé lors d'un arrêt brutal ou trop rapide de benzodiazépines avec apparition de tremblements, agitation, céphalées, anorexie, nausée [31]. Le sevrage en benzodiazépines est connu pour être particulièrement important et difficile à tolérer, ce qui peut amener les patients à reprendre leur traitement afin de faire disparaître les effets désagréables du phénomène de sevrage. Enfin, un phénomène de dépendance peut survenir, notamment en cas de traitement de longue durée. La dépendance est caractérisée par une perte de contrôle de la consommation de benzodiazépines. Dans la CIM-10, les troubles mentaux et les troubles du comportement liés à l'utilisation de sédatifs ou d'hypnotiques sont référencés selon le code F13 et le syndrome de dépendance selon le code F13.2. La dépendance est caractérisée par la présence d'au moins trois des manifestations ci-dessous ayant persisté de manière conjointe pendant un mois, ou de façon répétée durant une année [44] :

- 1) Désir puissant ou compulsif d'utiliser une substance psychoactive ;
- 2) Altération de la capacité à contrôler l'utilisation de la substance, caractérisée par des difficultés à s'abstenir initialement d'une substance, à interrompre sa consommation ou à contrôler son utilisation, comme en témoigne le fait que la substance est souvent prise en quantité supérieure ou sur un laps de temps plus long que ce que le sujet avait envisagé, ou par un ou plusieurs efforts infructueux pour réduire ou contrôler son utilisation ;
- 3) Survenue d'un syndrome de sevrage physiologique quand le sujet réduit ou arrête l'utilisation de la substance, comme en témoigne la présence des symptômes de sevrage, caractéristiques de la substance, ou l'utilisation de la substance (ou d'une substance similaire) dans le but de diminuer ou d'éviter les symptômes de sevrage ;
- 4) Mise en évidence d'une tolérance aux effets de la substance, caractérisée par un besoin de quantités nettement majorées pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré, ou un effet nettement diminué en cas d'usage continu de la même dose ;

- 5) Préoccupation par l'utilisation de la substance, comme en témoigne le fait que d'autres plaisirs ou intérêts importants sont abandonnés ou réduits en raison de l'utilisation de la substance, ou qu'un temps considérable est passé à faire le nécessaire pour se procurer la substance, la consommer ou récupérer de ses effets ;
- 6) Poursuite de la consommation de la substance psycho-active malgré la présence manifeste de conséquences nocives, comme en témoigne la poursuite de la consommation malgré le fait que le sujet est effectivement conscient de la nature et de la gravité des effets nocifs, ou qu'il devrait l'être.

### **1.3 Intérêt de la conduite d'études pharmaco-épidémiologiques et notamment chez les sujets âgés**

La pharmaco-épidémiologie consiste en l'application des méthodes épidémiologiques pour l'évaluation des effets des médicaments et de leur utilisation à un niveau populationnel, en conditions réelles de prescription. Il existe plusieurs types d'études pharmaco-épidémiologiques : les études d'utilisation, les études d'impact et les études d'intervention. Les études d'utilisation permettent de surveiller l'usage d'un médicament en situation réelle d'utilisation. L'impact de santé publique des médicaments doit être estimé avec le nombre réel d'utilisateurs, la population rejointe. En effet, celle-ci varie souvent de la population cible qui a été déterminée lors des essais cliniques et l'utilisation en vie réelle d'un médicament dans la population ne respecte pas toujours les indications fournies par l'AMM du médicament. Ainsi la dose utilisée ou la durée d'un traitement peuvent s'avérer bien différentes.

La surveillance des modalités d'utilisation des médicaments est un préalable indispensable des études d'intervention et de la gestion des risques. Elle permet d'identifier un usage hors AMM, un usage sous-optimal, leurs déterminants et les stratégies de traitement efficaces, afin d'élaborer des interventions visant à optimiser les pratiques de prescription et l'utilisation des médicaments. Ces études apparaissent d'autant plus importantes en population âgée, en raison de la vulnérabilité de cette population et de la consommation médicamenteuse dans cette tranche d'âge.

## **1.4 Epidémiologie descriptive de la prévalence d'utilisation des médicaments psychotropes**

### **1.4.1 Méthodologie utilisée dans les études pharmaco-épidémiologiques observationnelles menées dans la population plus âgée**

#### **1.4.1.1 Bases de données utilisées**

En pharmaco-épidémiologie, plusieurs situations existent concernant le matériel d'étude. Les études peuvent être réalisées sur des bases de données déjà existantes, comme des bases de remboursement de l'Assurance Maladie, ou des bases de données alimentées par les dossiers médicaux informatisés des médecins généralistes. Mais, pour des questions plus spécifiques ou pour cibler une population particulière, beaucoup d'études nécessitent la création de leur propre base de données. Nous allons décrire cinq études importantes menées chez les sujets âgés ou dont une partie leur est consacrée. Ces études seront régulièrement citées dans la suite de notre travail.

L'étude conduite par Lecadet *et al*, a été menée sur les bases de données de remboursement de l'Assurance Maladie française [45]. Il s'agit d'une base de données à vocation administrative et financière, dont le but premier est d'assurer le remboursement des soins aux bénéficiaires. N'apparaissent dans cette base de données que les consommateurs de soins. Cette étude ne s'est intéressée qu'aux bénéficiaires du régime général de l'assurance maladie des travailleurs salariés. Le régime général correspond au principal régime d'assurance maladie en France. Il concerne près de quatre personnes sur cinq en France [46]. Chaque fois qu'une prestation médicale ou de soins, y compris la délivrance d'un médicament, est effectuée en milieu ambulatoire, celle-ci est enregistrée dans une base de donnée de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie (CPAM) de l'individu à l'origine de la prestation. Ainsi, la base de données utilisée dans cette étude rassemblait les bases de données des 128 CPAM de France métropolitaine. En raison d'un trop grand effectif, les auteurs ont utilisés un échantillon de cette base de données. Un sondage au 9/97<sup>ème</sup> a été effectué de manière aléatoire, via les deux derniers numéros de sécurité sociale des individus. Dans ce type de base de données, concernant les médicaments, on retrouve des informations sur le code CIP du médicament délivré, le nombre de boîtes délivrées, la spécialité du médecin prescripteur, les affections de longue durée reconnues, et le fait de bénéficier d'une couverture maladie universelle complémentaire. Mais, il n'y a pas d'informations sur le diagnostic ou de précision sur l'état de santé du patient.

L'étude européenne *European Study of the Epidemiology of Mental Disorders* (ESEMeD) est une étude transversale menée dans six pays [47]. La population source de l'étude est la population générale, âgée de 18 ans et plus, non institutionnalisée et ayant un

domicile fixe. La période de l'étude était de janvier 2001 à août 2003. Pour chaque pays, la base de sondage la plus représentative a été utilisée. Ainsi, pour l'Italie c'est la liste électorale qui a été utilisée, aux Pays-Bas il s'agissait du registre postal, en Allemagne, Belgique et Espagne des registres de résidents et, en France, une liste de téléphone générée de manière aléatoire. Le recueil des données a été effectué au travers d'entretiens à domicile, réalisés par des enquêteurs formés et à l'aide de la CIDI [48]. L'effectif total était de 21 425 individus, et de 3 555 pour l'Allemagne, 2 419 pour la Belgique, de 5 473 pour l'Espagne, de 2 372 pour les Pays-Bas, de 4 712 pour l'Italie et de 2 894 pour la France. Concernant le volet français, le taux de participation à cette étude a été de 46% [49]. Les données recueillies sont des caractéristiques sociodémographiques, des données sur les troubles psychiatriques des sujets ainsi que sur la consommation de médicaments psychotropes. Les patients ont été rencontrés au cours d'un entretien diagnostique semi-dirigé psychiatrique à l'aide du *Composite International Diagnostic Interview* (CIDI).

L'étude PAQUID (Personnes âgées Quid ?) est une étude de cohorte initiée en 1988-1989. Afin de procéder à l'élaboration de la cohorte, les habitants d'au moins 65 ans de 75 quartiers des départements de la Gironde et la Dordogne ont été sélectionnés de manière aléatoire à l'aide des listes électorales, après une stratification sur l'âge et le sexe. En Gironde, 4050 sujets remplissaient les critères d'inclusion et *in fine* 2792 sujets ont donné leur accord pour participer. Les données ont été recueillies à l'inclusion en 1988-1990, puis à un an de suivi (1989-1990), puis à trois ans (1991-1992) et cinq ans (1993-1994), puis tous les trois ans. Elles continuent d'être recueillies actuellement. Le questionnaire d'inclusion permettait de renseigner les caractéristiques sociodémographiques, leur état de santé, leurs pathologies actuelles et passées. De plus, à l'inclusion dans la cohorte puis lors de chaque visite de suivi, des informations étaient recueillies sur les médicaments consommés (en vente libre ou non), les capacités fonctionnelles, les symptômes dépressifs, le fonctionnement cognitif et les symptômes de démence. L'autonomie a été mesurée à l'aide de l'*Instrumental Activities of Daily Living Scale* (IADL) [50]. La symptomatologie dépressive a été recherchée à l'aide de la *Center for Epidemiologic Studies - Depression Scale* (CES-D) [51]. Les fonctions cognitives ont été évaluées à l'aide du *Mini Mental State Examination* (MMSE) [52]. Le diagnostic de démence a été établi selon les critères du DSM III [53] puis précisé au cours d'une consultation avec un neurologue qui utilisait les critères du *National Institute of Neurologic and Communicative Disease and Stroke-Alzheimer Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA).

L'étude 3 Cités ou 3C est une étude de cohorte menée dans les villes de Bordeaux, Dijon et Montpellier. L'objectif principal de cette étude de cohorte était d'explorer les relations entre le risque de survenue de démence et les facteurs cardio-vasculaires [54]. La sélection

des participants était aléatoire à partir des listes électorales. L'effectif total de cette étude était de 9294 sujets [55]. La période d'inclusion dans cette étude était de mars 1999 à mars 2001. La durée de suivi était de quatre ans, avec un premier recueil à deux ans et un autre à quatre ans. Les données ont été recueillies au domicile des participants et dans un centre d'examen, par des psychologues ou infirmières, ainsi que par des neurologues en ce qui concerne l'exploration des fonctions cognitives. Il s'agit de données socio-démographiques, de données sur la consommation d'alcool et de tabac, le mode de vie, l'histoire familiale de maladie vasculaire et de démence. Plusieurs tests d'évaluation des capacités cognitives ont été effectués par les participants comme le MMSE et le *Benton visual retention test*. La symptomatologie dépressive a été évaluée au moyen de la CES-D [51] et l'anxiété au moyen de la partie anxiété-trait de la *State-Trait Anxiety Inventory* (STAI-Y) de Spielberger [56]. La consommation médicamenteuse durant le mois précédent a été renseignée par les participants et vérifiée par l'apport des ordonnances et la vérification des boîtes de médicaments. Il n'y a pas dans cette cohorte d'informations sur les doses, les indications ou la durée des traitements.

L'étude « Étude du Vieillissement artériel » (EVA) est une étude de cohorte initiée en 1991 à Nantes. La période d'inclusion de l'étude était de juin 1991 à juin 1993 [57]. Afin d'être inclus dans cette étude, les sujets devaient être âgés de 60 à 70 ans et inscrits sur la liste électorale de la ville de Nantes. L'effectif de cette étude était de 1389 sujets non institutionnalisés. Le recueil des données était réalisé dans un centre d'examen conçu et prévu à cet effet. Les données recueillies étaient des données sociodémographiques, la présence de pathologie vasculaire et de facteurs de risques vasculaires. Les consommations médicamenteuses du mois précédent étaient également renseignées ; les sujets devaient apporter au centre d'examen leur ordonnance et leurs boîtes de médicaments. La présence de symptômes dépressifs a également été recherchée et mesurée à l'aide de la CES-D [51], ainsi que la symptomatologie anxieuse à l'aide de la version française de l'échelle de la STAI [58]. Différents tests évaluant le niveau du fonctionnement cognitif et psychomoteur ont été soumis aux participants, dont le MMSE.

#### **1.4.1.2 Types de population**

Les études pharmaco-épidémiologiques peuvent considérer des populations très différentes. Dans le cas des sujets âgés, le mode de vie est important à prendre en compte. En effet, il peut s'agir de personnes vivant dans la communauté à leur domicile, en résidence médicalisée (nos établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes), ou en maison de retraite, ou encore les sujets âgés peuvent être inclus dans une étude alors qu'ils sont hospitalisés. De plus, des critères d'âge différents peuvent être définis. La plupart des

études incluent les sujets à partir de 65 ans, mais la tendance actuelle serait de reculer l'âge à partir duquel les sujets sont considérés comme « âgés » à 75 voire 80 ans.

L'étude de Lecadet *et al.* a utilisé comme population d'étude les personnes de tout âge, du régime général de l'Assurance Maladie des travailleurs salariés [45]. Pour caractériser les sujets plus âgés, différentes tranches d'âges ont été considérées : de 60 à 69 ans, de 70 à 79 ans et les personnes âgées de 80 ans et plus. L'avantage d'une étude sur base de données administrative est l'absence de biais de sélection dans le recrutement des participants à l'étude. On peut cependant remarquer que cette étude n'ayant concerné que le régime général (soit une part importante de la population française), elle écarte les personnes ayant ou ayant eu une activité libérale, ainsi que certains régimes spéciaux comme la Mutualité sociale agricole. On peut craindre que l'utilisation des médicaments varie en fonction du statut professionnel, du niveau éducatif et du niveau socio-économique.

Dans ESEMeD, l'âge a été catégorisé en plusieurs catégories dont celle des personnes âgées de 65 ans et plus [47]. Cette étude était restreinte aux personnes non institutionnalisées et ayant un domicile (ainsi qu'un téléphone fixe pour le recrutement en France). Une limite de ce type d'étude est donc la sélection de la population qui exclut les personnes plus fragiles, marginalisées et ayant perdu une part d'autonomie, et qui, de plus, est soumise à une participation volontaire des individus. Cela peut engendrer la sélection d'une population en meilleure santé.

L'étude PAQUID est une étude spécialement conçue pour l'étude des personnes âgées. La population source de cette étude est les sujets âgés d'au moins 65 ans au 31 décembre 1987, vivant à leur propre domicile dans les départements de Gironde et Dordogne et consentant à l'étude [59]. Cette sélection limite la représentativité de l'échantillon, comme pour l'étude précédemment citée. L'étude étant exclusivement consacrée aux personnes âgées, différentes catégories d'âge ont été réalisées : 65 à 69 ans, 70 à 74 ans, 75 à 79 ans, 80 à 84 ans et les sujets âgés de 85 ans et plus. Une qualité importante de cette étude est son grand nombre de sujets et son suivi de longue durée.

L'étude 3C est également une étude consacrée aux personnes âgées [54, 60]. Elle concerne les sujets âgés d'au moins 65 ans, non institutionnalisés et vivant dans les villes ou banlieues de Bordeaux, Dijon et Montpellier. Cette sélection limite la représentativité de l'échantillon, comme pour l'étude précédemment citée. Les catégories d'âges considérées sont les sujets âgés de 65 à 69 ans, de 70 à 74 ans, de 75 à 79 ans et de 80 ans et plus. Cette étude a inclus plus de sujets que Paquid mais sa durée est beaucoup plus limitée.

Une dernière étude conduite chez les personnes âgées exclusivement est l'étude EVA [57, 61]. Sa population source était constituée des sujets âgés de 60 à 70, inscrits sur la

liste électorale de la ville de Nantes et recrutés sur la base du volontariat. La période d'étude est de juin 1991 à juin 1993. La principale limite de cette étude était le mode de sélection des sujets et la tranche d'âge concernée. On peut craindre un biais de sélection d'une population qui serait peut être plus à même d'accepter la participation à l'étude et en meilleure santé. En effet, ces sujets avaient en moyenne un meilleur niveau socio-économique et un niveau d'étude plus élevée que la moyenne de la population du même âge [57].

#### **1.4.1.3 Définitions utilisées pour l'exposition médicamenteuse**

Dans l'étude conduite par Lecadet *et al.*, afin d'être inclus dans l'étude, les sujets devaient avoir consommé au moins un médicament psychotrope durant l'année 2000. Il s'agissait donc de la mesure d'une prévalence annuelle. Les médicaments psychotropes ont été identifiés à l'aide du code CIP (Club Inter-Pharmaceutique). Cette méthode présente l'avantage d'être fiable puisqu'il s'agit d'une base de données automatisée dont l'objectif est le remboursement du médicament, aucune erreur de saisie n'est possible. Toutefois, ce qui est identifié est la délivrance du médicament en officine, mais aucune évaluation n'est possible sur la prise du traitement. Au total, au cours de l'année 2000, 845 436 personnes ont bénéficié d'un remboursement d'au moins un médicament psychotrope, soit après utilisation d'un coefficient redresseur, un effectif total de 976 134 sujets. Une limite de cette étude est de ne pas avoir identifié les délivrances de médicaments avant et après l'année 2000. Il ne peut pas être distingué les nouveaux traitements des traitements pré-existant à l'année 2000. De même, la fin de l'étude, soit la fin de l'année 2000, marque la fin du traitement alors que celui-ci peut être poursuivi en 2001. L'évaluation des durées de traitement est donc impossible.

ESEMeD a étudié la prévalence d'utilisation des psychotropes au cours des douze derniers mois. En effet, les participants de l'étude étaient interrogés sur leur consommation de médicaments psychotropes de manière rétrospective ; des photographies de boîtes de médicaments étaient montrées aux participants afin de faciliter la remémoration. De plus, l'enquêteur avait pour consigne d'encourager le sujet à contrôler directement son traitement en regardant les boîtes ou l'ordonnance [49]. Le recueil des données a été effectué au travers d'entretiens réalisés à domicile par des enquêteurs formés [48]. Cette méthode de recueil de l'information permet de renforcer la validité des informations. Cependant, la principale limite de cette étude est le recueil rétrospectif, un an étant une longue période, et son caractère transversal.

PAQUID a mesuré l'utilisation de médicaments dans les deux semaines précédant chaque visite, d'inclusion et de suivi. Les participants étaient interrogés sur leur consommation médicamenteuse. Le nombre et le nom des médicaments étaient

systématiquement vérifiés par une inspection des boîtes présentes dans la pharmacie de la maison. Les médicaments psychotropes ont été étudiés selon cinq catégories : antidépresseurs, antipsychotiques, barbituriques, benzodiazépines, autres sédatifs. Le zolpidem et zopiclone ont été intégrés dans la catégorie benzodiazépine. Dans cette cohorte, la posologie et la durée de traitement ne sont pas recueillies. La principale limite de cette étude est l'absence d'informations sur l'exposition médicamenteuse entre les visites de suivi.

Dans l'étude 3C, la consommation médicamenteuse durant le mois précédant les différentes phases a été renseignée par les participants et vérifiée par l'apport des ordonnances et la vérification des boîtes de médicaments. Les médicaments ont été codés selon la classification ATC. Les avantages et limites de cette étude sont similaires à ceux de Paquid quant à l'exposition médicamenteuse.

Dans l'étude EVA, lors de leur inclusion et de chaque entretien au centre d'examen, les participants étaient interrogés sur leur consommation de médicaments au cours du mois précédent et devaient apporter leur ordonnance. Les médicaments étaient codés selon la classification du Guide National de Prescription des Médicaments (1993) [62]. Dans un auto-questionnaire envoyé entre deux évaluations de suivi, les participants devaient déclarer s'ils avaient consommé au cours des six mois précédents des médicaments « pour se détendre, pour se calmer, ou pour dormir (tranquillisant, somnifère, antidépresseur ou autre) ».

#### **1.4.2 Fréquence de l'utilisation des médicaments psychotropes**

Selon l'étude française menée sur une base de données de remboursement de l'Assurance Maladie française par Lecadet *et al.*, sur le régime général, durant l'année 2000, la prévalence de consommation de médicament psychotrope en population générale, durant l'année 2000 était de 24,5% [45]. Cette prévalence était de 17,3% chez les hommes et de 31,3% chez les femmes. Globalement, cette consommation augmente avec l'âge. Chez les hommes, cette prévalence est de 29,3% pour la tranche d'âge 60-69 ans, 32,9% chez les 70-79 ans et 34,5% chez les personnes âgés de 80 ans et plus. Chez les femmes, le même phénomène est observé mais la tendance à la consommation diminue légèrement à partir de 80 ans : 48,5% pour la tranche d'âge 60-69 ans, 54,8% pour le tranche 70-79 ans et enfin 53,7% pour les femmes âgées de 80 ans et plus.

Dans ESEMeD, la prévalence d'utilisation d'au moins un psychotrope dans l'année s'élevait à 21,4% chez les sujets âgés de plus de 18 ans en France, en 2001-2003. Chez les sujets âgés de 65 ans et plus, cette prévalence était de 23,1% [49]. D'après l'étude Paquid, la prévalence de la consommation de psychotrope chez les sujets âgés de 65 ans et plus en Gironde était de 37,6%, à l'inclusion (1988-1990) [59]. Dans EVA, en 1991-1993, la fréquence de consommation de psychotropes (tranquillisants, somnifères, antidépresseur ou

autres) au cours des six derniers mois était de 33,0%, avec 22,1% chez les hommes et 40,6% chez les femmes [57].

*En France, la consommation de médicament psychotrope, toutes classes confondues, concerne environ un cinquième de la population générale. En population âgée, cette prévalence varie entre 23% jusqu'à plus de 50% selon le sexe et la tranche d'âge considérée.*

**Tableau 1. Prévalence d'utilisation des médicaments psychotropes en France**

Auteur	Période de l'étude	Population	Méthode	Prévalence en population générale	Prévalence en population âgée
Lechevallier et al, 2003 [57, 61] Étude EVA	1991-1995	1389 sujets âgés de 60 à 70 ans entre 1991 et 1993, recrutés à Nantes, à partir des listes électorales, vivant à domicile  1265 sujets vus au second suivi de l'étude	Étude prospective avec entretien avec un psychologue, apport des ordonnances, suivi à 2 ans et quatre ans et auto-questionnaire tous les six mois entre les deux		Prévalence au cours des 6 derniers mois  Hommes 22,1% Femmes 40,6%
Lecadet et al 2003 [45]	2000	Sondage au 9/97 <sup>ème</sup> de la population protégée par le régime générale de l'Assurance Maladie durant l'année 2000 en France métropolitaine	Étude transversale	Population totale 24,5% Hommes 17,3% Femmes 31,3%	Prévalence au cours de l'année  Hommes 60-69 ans 29,3% 70-79 ans 32,9% 80 ans et + 34,5%  Femmes 60-69 ans 48,5% 70-79 ans 54,8% 80 ans et + 53,7%
Gasquet et al 2005 [49] Etude ESEMeD	2001-2003	2894 sujets de plus de 18 ans, ayant un domicile fixe, non institutionnalisés, sélectionnés par liste de numéros téléphonique générés de manière aléatoire	Étude transversale à domicile, livret avec photographies des boîtes de médicament	Prévalence au cours des douze derniers mois 21,4%	Prévalence au cours des douze derniers mois 23,1%
Fourrier et al, 2001 [59]	1988-1989	2792 sujets âgés de 65 ans et plus en 1988-1989, vivant à domicile, en Gironde	Étude prospective, entretien au domicile et inspection de la pharmacie de la maison		Prévalence au cours des deux dernières semaines précédentes à l'inclusion 37,6%

### **1.4.3 Fréquence d'utilisation de chaque classe de psychotrope toutes classes d'âge confondues en France et à l'étranger**

#### **1.4.3.1 Fréquence d'utilisation des médicaments antidépresseurs**

##### **1.4.3.1.1 Fréquence d'utilisation des médicaments antidépresseurs en France**

Une première étude a été menée entre 1996 et 1997 à partir d'un panel de personnes fourni par la SOFRES [63]. Ce panel représentait 20 000 foyers et, *in fine*, 44 000 personnes âgées de plus de 15 ans ont reçu par voie postale un auto-questionnaire. Parmi ces personnes, 36 036 ont accepté de participer à l'étude, ce qui représente un taux de participation de 82%. Les personnes déclarant consommer des antidépresseurs ou en avoir consommés au cours des quatre dernières semaines ont été recontactées par téléphone et un enquêteur formé menait un entretien diagnostique structuré à l'aide de la CIDI [48]. Puis les patients étaient suivis tous les mois pendant huit mois, afin de renseigner l'évolution de leur consommation d'antidépresseur. La prévalence de l'usage d'antidépresseur au moment de l'inclusion dans l'étude était de 3,5%, avec un *sex ratio* de trois femmes pour un homme. La répartition par classe d'antidépresseur était de 45% d'ISRS, 39% de tricycliques, et 20% d'antidépresseurs autres. Concernant la spécialité du prescripteur, pour 60% des personnes le traitement antidépresseur était prescrit par un médecin généraliste, et pour 33% par un médecin psychiatre.

La principale limite de cette étude était la participation volontaire des sujets à l'étude, ce qui a pu introduire un biais de sélection de la population d'étude. Il est ainsi possible que ce mode de recrutement ait entraîné la sélection des individus en meilleure santé ou les plus conscients de leur trouble et les plus adhérents à leur traitement. De plus, les entretiens se déroulaient par téléphone et aucune vérification des données rapportées n'était possible.

Dans l'étude de Lecadet *et al.*, conduite sur une base de données de l'assurance maladie française, durant l'année 2000, 9,7% de la population protégée par le régime général d'assurance maladie a reçu au moins un remboursement d'un médicament antidépresseur [45]. ESEMeD a permis d'estimer la prévalence d'usage d'antidépresseur en France à 6,0% chez les sujets âgés de 18 ans et plus non institutionnalisés [49]. Une étude menée en 2015 dans l'unité Inserm U657 a permis d'actualiser ces données à partir d'un échantillon représentatif des bénéficiaires de l'assurance maladie française, l'Echantillon Généraliste des bénéficiaires (EGB). Il s'agit d'un échantillon permanent représentatif de la population protégée par l'Assurance Maladie française. Il résulte d'un sondage au 1/97<sup>ème</sup> portant sur le numéro de sécurité sociale des bénéficiaires de l'Assurance Maladie française

et regroupe plus de 700 000 bénéficiaires majoritairement assurés du régime des travailleurs salariés. Ces résultats ne sont pour l'instant pas publiés.

Entre 2007 et 2013, la prévalence d'utilisation des antidépresseurs était en légère mais constante diminution (-6%) et, en 2013, la prévalence d'utilisation des antidépresseurs était estimée à près de 8%, correspondant à un nombre d'utilisateurs prévalents en France de l'ordre de 4,7 millions pour cette année. La prévalence d'utilisation était plus importante chez les femmes (10%) et en nette augmentation avec l'âge (18% chez les sujets de 75 ans et plus). L'utilisation incidente des antidépresseurs a également été étudiée pour la période s'étendant de 2007 à 2012. Il s'agissait de nouveaux traitements antidépresseurs, les sujets n'en ayant pas reçu dans l'année précédente. Une légère diminution de l'incidence d'utilisation des antidépresseurs était observée, passant de 3,3% en 2007 à 2,8% en 2012 (1,6 million de nouveaux utilisateurs). Cette diminution était proportionnellement plus importante chez les femmes de 25 ans et plus ; elle portait essentiellement sur la classe des ISRS et la tianeptine. L'incidence d'utilisation des antidépresseurs était supérieure chez les femmes (3,5%) et chez les sujets âgés de 75 ans et plus (4,7%).

*Ainsi la consommation de médicament antidépresseur en population générale, en France, varie selon les études entre 3,5% et 10%.*

**Tableau 2. Prévalence d'utilisation des médicaments antidépresseurs, en France, en population générale**

Auteur	Période de l'étude	Population	Méthode	Prévalence en population générale	
Olié et al. 2002 [63]	1996-1997	36 036 sujets non institutionnalisés âgés de plus de 15 ans en 1996	Étude longitudinale avec envoi de questionnaire puis entretien téléphonique auprès des sujets consommant des antidépresseurs	Consommation d'au moins un antidépresseur au moment « t »	3,5%
				Prescripteurs	
				Généraliste	60%
				Psychiatre	33%
				Autre spécialiste	7%
Lecadet et al 2003 [45]	2000	Sondage au 9/97 <sup>ème</sup> de la population protégée par le régime générale de l'assurance maladie durant l'année 2000 en France métropolitaine	Étude transversale	Consommation d'au moins un antidépresseur durant l'année 2000	9,7%
Gasquet et al 2005 [49] Etude ESEMeD	2001-2003	2894 sujets de plus de 18 ans, ayant un domicile fixe, non institutionnalisés, sélectionné par liste de numéro téléphonique générés de manière aléatoire	Étude transversale à domicile, avec photographies des boîtes de médicament	Au moins un antidépresseur dans l'année	6%
INSERM U657, 2015	2007-2013	Echantillon Généralistes des bénéficiaires de l'Assurance Maladie française		Prévalence en 2013	8%

#### **1.4.3.1.2 Fréquence d'utilisation des médicaments antidépresseurs à l'étranger**

L'étude ESEMeD est une étude européenne décrite précédemment conduite dans six pays européens [47]. L'effectif total de cette étude est de 21 425 individus âgés de 18 ans et plus. Dans cette étude, la prévalence annuelle d'utilisation des médicaments antidépresseurs, les six pays européens confondus, est de 3,7%, soit presque moitié moins que lorsque la France est considérée individuellement. Si l'on regarde la consommation d'antidépresseur sans autre traitement psychotrope, cette prévalence annuelle est de 1,4%.

Une étude a été conduite sur une base de données alimentée tous les mois par des médecins généralistes du Sud de l'Italie [64]. Elle regroupe 73,7% des médecins généralistes de la région de Caserta. Les données transmises sont vérifiées par des contrôles qualité effectués en routine. L'effectif total de cette étude était de 142 346 sujets âgés de 15 ans et plus. La prévalence annuelle d'utilisation d'antidépresseur en 2004 dans cette population était de 6,0% lorsqu'on considère les prescriptions, soit équivalente à elle qui était retrouvée par ESEMeD en France [49].

Une étude de cohorte historique a été menée en Allemagne [65]. Il s'agit d'une étude conduite sur la base de données de l'assurance maladie publique allemande de l'État de Baden-Wuerttemberg [65]. L'étude a porté sur la période allant du 1<sup>er</sup> janvier 2000 au 31 décembre 2002. Cette base de données regroupait alors environ 39% de la population de cet État, de tous âges. L'effectif de cette étude était supérieur à 4 millions d'individus. La prévalence de la consommation d'antidépresseurs dans la population entière était de 7,4% (4,3% des hommes et 10,2% des femmes), mais 40% de ces sujets ne recevaient qu'une délivrance unique. Toutefois, dans cette étude allemande, le millepertuis était inclus dans les antidépresseurs et représentait une part importante de la consommation d'antidépresseur, ce qui explique cette prévalence plus élevée qu'en France.

Une étude de cohorte historique a été conduite sur la base de données de l'assurance maladie québécoise, la Régie de l'Assurance Maladie du Québec (RAMQ). Dans cette étude sont décrits les utilisateurs d'antidépresseurs âgés de 18 ans et plus entre 2005 et 2009 au Québec [66]. Cette étude a été réalisée par le Conseil du médicament du Québec. Elle regroupe trois bases de données, afin d'obtenir pour chaque individu des informations sur les caractéristiques sociodémographiques, les médicaments délivrés et leurs prescripteurs, ainsi que sur les codes diagnostiques définis par la Classification Internationale des Maladies version IX (CIM-9) [67]. L'effectif de l'étude pour l'année 2009 était de 2 539 559 individus. La prévalence annuelle de consommation d'antidépresseur a augmenté entre 2005 et 2009, passant de 13,3% à 14,4% respectivement. Il faut noter dans

cette étude une surreprésentation des sujets âgés d'au moins 65 ans, puisqu'ils sont automatiquement couverts par l'assurance maladie publique, tandis que les employés bénéficient d'un remboursement de leurs médicaments par des assurances privées. Un âge moyen plus élevé de la population pourrait expliquer cette très haute prévalence.

Enfin, une étude a été menée sur une base de données de remboursement en Nouvelle Zélande, chez les sujets âgés de 15 à 100 ans [68]. Ces données ont été extraites d'un entrepôt de données, géré par le Système d'Information en Santé de la Nouvelle Zélande, comprenant toutes les antidépresseurs délivrés en pharmacie en Nouvelle Zélande et soumis à remboursement, sur la période allant du 1<sup>er</sup> juillet 2004 et le 30 juin 2007. La prévalence annuelle a été étudiée de juin à juin, entre 2004 et 2007, en considérant l'existence d'au moins une prescription d'antidépresseur sur la période concernée. Dans cette population, la prévalence d'utilisation d'antidépresseurs était de 7,4% en 2004-2005, de 8,2% en 2005-2006, et de 9,4% en 2006-2007.

*Ainsi la consommation de médicaments antidépresseurs en population générale, à l'étranger, varie selon les études entre 4% et 14% par an.*

*Au total, la prévalence d'utilisation des antidépresseurs semble globalement similaire en France par rapport à l'étranger, avec une consommation qui semble plus élevée au Québec mais qui pourraient s'expliquer par la sélection d'une population plus âgée. De plus, dans chaque pays, celle-ci est plus élevée chez les femmes que chez les hommes.*

**Tableau 3. Prévalence d'utilisation des médicaments antidépresseurs, à l'étranger, en population générale**

Auteur	Pays	Période de l'étude	Population	Méthode	Prévalence en population totale	
Alonso et al, 2004 [47] Étude ESEMeD	6 pays européens : Allemagne Belgique Espagne France Italie Pays Bas	2001-2003	21425 personnes âgés de 18 ans et plus, non institutionnalisés, dans six pays européens	Étude transversale à domicile, avec photographies des médicaments	Prévalence annuelle d'au moins un antidépresseur  Prévalence annuelle exclusive d'antidépresseur	3,7%  1,4%
Trifirò et al, 2006 [64]	Italie du Sud	2003-2004	142 346 sujets âgés de 15 ans et plus et 119 médecins généralistes	Étude longitudinale historique	Prévalence annuelle en 2004	6,0%
Ufer et al, 2007 [65]	Allemagne	2000-2002	4 138 457 sujets résidant dans l'état de Baden-Wuerttemberg et répertoriés dans la base de données d'assurance maladie	Étude longitudinale historique	Prévalence annuelle	7,4%
Conseil du médicament Québec, 2011 [66]	Québec	2005-2009	Population âgée de 18 ans et plus inscrite dans la Base de données de la Régie de l'Assurance Maladie du Québec entre 2005 et 2009 N 2005 : 2 327 705 N 2009 : 2 539 559	Étude longitudinale historique	2005 2009	13,3% 14,4%
Exeter et al, 2009 [68]	Nouvelle Zélande	2004-2007	Sujets âgés de 15 ans et plus présent dans la base de données issues des remboursements pharmaceutiques de juin 2004 à juin 2005/06/07		Prévalence annuelle  juin 2004- juin 2005 juin 2005- juin 2006 juin 2006- juin 2007	  7,4% 8,2% 9,4%

### **1.4.3.2 Fréquence d'utilisation des médicaments antipsychotiques**

#### **1.4.3.2.1 Fréquence d'utilisation des médicaments antipsychotiques en France**

Dans l'étude menée par Lecadet *et al.* sur une base de données de l'Assurance Maladie française, concernant le régime général, la prévalence de l'usage d'au moins un antipsychotique en population générale française durant l'année 2000 était de 2,7% [45]. Dans le volet français de l'étude ESEMeD précédemment citée, sur la période 2001-2003, la prévalence annuelle d'usage d'antipsychotique rapportée était de 0,8%, celle-ci était donc beaucoup plus faible [49]. Le faible taux de participation à l'étude ESEMeD en France (46%) peut expliquer ces différences de prévalence par rapport à l'étude en population générale ne nécessitant pas de consentement. En effet, les personnes atteintes de troubles psychiatriques sévères pourraient avoir plus facilement décliné la proposition de participation à l'étude que les sujets moins sévèrement atteints. Il peut également exister un biais de désirabilité sociale et un biais de remémoration entraînant une sous-estimation de l'utilisation dans cette étude.

Une étude française s'est intéressée à l'évolution des coûts consacrés aux antipsychotiques en France, à partir des bases de données de l'Assurance Maladie [69]. Cette étude a montré une augmentation des coûts annuels liés aux antipsychotiques de seconde génération de 80,6% sur la période allant de 2002 à 2007, contre une diminution de 11,7% pour les coûts liés aux antipsychotiques de première génération sur la même période.

D'après une étude menée en 2015 dans l'Unité Inserm U657, sur l'EGB, la prévalence d'utilisation des antipsychotiques en 2013 s'élevait à 2,1% dans la population couverte par le Régime général, tous âges confondus.

*Ainsi la consommation de médicaments antipsychotiques en population générale, en France, varie selon les études entre 0,8% et 3%, et la part liée aux antipsychotiques de première génération a tendance à diminuer.*

**Tableau 4. Prévalence d'utilisation des médicaments antipsychotiques, en France, en population générale**

Auteur	Période de l'étude	Population	Méthode	Prévalence en population générale
Lecadet et al, 2003 [45]	2000	Sondage au 9/97 <sup>ème</sup> de la population protégée par le régime générale de l'assurance maladie durant l'année 2000 en France métropolitaine	Étude transversale	Consommation d'au moins un antipsychotique durant l'année 2000 2,7%
Gasquet et al, 2005 [49]	2001-2003	2894 sujets de plus de 18 ans, ayant un domicile fixe, non institutionnalisés, sélectionné par liste de numéro téléphonique généré de manière aléatoire	Étude transversale à domicile, avec photographies des boîtes de médicament	Consommation d'au moins un antipsychotique dans l'année 0,8%
INSERM U657, 2015	2007-2013	Echantillon Généralistes des bénéficiaires de l'Assurance Maladie française		Prévalence en 2013 2,1%

#### 1.4.3.2.2 Fréquence d'utilisation des médicaments antipsychotiques à l'étranger

Dans l'étude européenne ESEMeD, la prévalence d'usage d'antipsychotique est de 1,2% en moyenne sur l'ensemble des six pays, sur la période 2001-2003 et de 0,4% pour l'usage d'antipsychotique seul [47]. Une étude française s'est intéressée à la tendance de prescription d'antipsychotiques dans différents pays [70]. Cette étude rapporte une augmentation du nombre observé de prescriptions d'antipsychotique depuis l'introduction des antipsychotiques de seconde génération dans tous les pays, sauf l'Italie, et une tendance à l'extension de leurs indications en psychiatrie. L'augmentation de la prescription d'antipsychotique était majoritairement attribuable à l'augmentation de la prescription d'antipsychotique de seconde génération, le nombre de prescription d'antipsychotique de première génération étant resté stable ou ayant diminué.

Une étude a été menée sur une base de données clinique au Royaume Uni : la *General Practice Research Database* (GPRD) [71]. Cette base de données est alimentée par 270 médecins généralistes qui ont bénéficié d'un don de matériel informatique afin d'informatiser les dossiers médicaux de leurs patients. Ainsi, leurs pratiques et leurs prescriptions sont renseignées de manière continue. Cette étude couvre la tranche d'âge de 10 à 99 ans. Afin d'être inclus dans l'étude, les sujets devaient avoir 10 à 99 ans et être répertoriés dans la GPRD de manière continue entre le 1<sup>er</sup> Janvier 1991 et le 31 Décembre 2000. Son objectif était d'explorer l'évolution de l'utilisation des antipsychotiques dans la population britannique entre 1991 et 2000. Les sujets ont été définis comme utilisateur d'antipsychotique s'ils avaient au moins une prescription d'antipsychotique durant l'année étudiée. Le taux de prévalence de la consommation annuelle d'antipsychotique a légèrement augmenté entre 1991 et 2000, passant de 1,1% à 1,2%. D'après les auteurs, cette prévalence a augmenté essentiellement en raison d'une augmentation de la durée de traitement. Après un ajustement sur l'âge, l'augmentation moyenne de la prévalence annuelle de la consommation d'antipsychotique était de 2,8% par année pour les hommes et de 0,3% pour les femmes. Sur la totalité de la période d'étude, l'augmentation de la prévalence a été beaucoup plus marquée chez les hommes que chez les femmes (25,2% vs 2,7%).

Une étude a été conduite sur une base de données italienne : la *Health Search Database* (HSD) [72]. Il s'agit d'une base de données alimentée par 550 médecins généralistes, qui comprend une population totale de plus de 800 000 individus. Pour la réalisation de cette étude, 465 061 patients âgés de 15 ans et plus ont été sélectionnés à la fin de l'année 2002 parmi un panel de 320 médecins généralistes. Dans cette étude, la prévalence annuelle de l'usage d'antipsychotique variait peu : de 1,37% en 1999 à 1,29% en

2002. Elle diminuait chez les femmes avec une prévalence de 1,64% en 1999 vs. 1,46% en 2002, mais augmentait très légèrement chez les hommes avec 1,09% en 1999 vs. 1,12% en 2002.

Une autre étude italienne a été menée sur une base de données administrative de la région du nord-est de l'Italie qui contient tous les remboursements, hormis les prescriptions hospitalières, effectués par le système national de santé, *le National Health System (NHS)* [73]. Cette étude s'est intéressée aux années 1999 à 2002. L'effectif de la base de données était de 2 640 379 sujets résidant dans le nord est de l'Italie. Les benzamides, dont l'amilsupride, ont été exclus des antipsychotiques considérés. Il semble que les indications des benzamides diffèrent des autres antipsychotiques et ne soient pas les troubles psychotiques, et que l'amilsupride ne soit indiqué que pour le traitement des troubles thymiques. Le taux de prévalence de l'utilisation des antipsychotiques était de 0,5% chez les hommes et de 0,6% chez les femmes en 1999. En 2002, ces prévalences étaient de 0,6% chez les hommes et de 0,7% chez les femmes. On constate une légère augmentation de la consommation d'antipsychotique dans le temps, et celle-ci est un peu plus marquée chez les femmes, à la différence de ce qui était constaté sur la même période de temps dans l'étude précédente dans une population différente, plus fréquemment utilisatrice d'antipsychotiques.

*Au total, la prévalence d'utilisation des antipsychotiques dans les pays étrangers en population totale est légèrement supérieure à 1%, taux qui semble légèrement plus faible que celui retrouvé en France.*

**Tableau 5. Prévalence d'utilisation des médicaments antipsychotiques, à l'étranger, en population générale**

Auteur	Pays	Période de l'étude	Population	Méthode	Prévalence en population générale	
Alonso et al, 2004 [47]	Allemagne Belgique Espagne France Italie Pays Bas	2001-2003	21425 personnes âgés de 18 ans et plus, non institutionnalisés, dans six pays européens	Étude transversale réalisée à domicile, avec photographies des médicaments	Prévalence annuelle d'au moins un antipsychotique	1,2%
					Prévalence annuelle exclusive d'antipsychotiques	0,4%
Kaye et al, 2003 [71]	Royaume-Unis	1991-2000	1,4 à 1,7 millions de sujets âgés de 10 à 99 ans enregistrés au moins une fois en 1991-2000 dans la GPRD	Étude longitudinale historique	Prévalence annuelle d'au moins un antipsychotique	
					1991 2000	1,1% 1,2%
Trifiro et al, 2005 [72]	Italie	1999-2002	465 061 sujets âgés de 15 ans et plus présent en Juin 2002 dans une base de données (Health Search Database), de médecins généralistes italiens	Étude longitudinale historique	Prévalence annuelle d'au moins un antipsychotique	
					1999 2002	1,4% 1,3%
Mirandola et al, 2005 [73]	Italie du Nord-est	1999-2002	2 640 379 sujets résidents dans le nord est de l'Italie et présents dans la base de données de remboursements nationale (National Health System NHS)		Prévalence annuelle d'au moins un antipsychotique	
					1999	
					Hommes	0,5%
					Femmes	0,6%
2002						
Hommes	0,6%					
Femmes	0,7%					

### **1.4.3.3 Fréquence d'utilisation des médicaments anxiolytiques/hypnotiques**

#### **1.4.3.3.1 Fréquence d'utilisation des médicaments anxiolytiques/hypnotiques en France**

Dans l'étude menée en 2000 sur une base de données de l'Assurance Maladie française, la prévalence annuelle d'utilisation était de 17,4% pour les anxiolytiques et de 8,8% pour les hypnotiques [45]. Dans le volet français de l'étude européenne ESEMeD, la prévalence d'usage des anxiolytiques/hypnotiques déclarée en population totale en France était de 18,6% [49].

Une étude transversale a été menée entre le 25 avril 2001 et le 8 mai 2001 par téléphone, chez des sujets âgés de 18 ans et plus, non institutionnalisés et détenant une ligne de téléphone fixe à leur domicile [74]. L'échantillon de numéros de téléphone a été fourni par la société IPSOS France. Il était demandé à chaque sujet s'il consommait actuellement des médicaments puis, de manière plus spécifique, s'il consommait en ce moment des médicaments de type anxiolytique ou hypnotique par la question suivante : « Prenez-vous actuellement des médicaments pour vous aider à dormir ou pour réduire votre anxiété ? ». Si la réponse était affirmative, des informations sur le nom du médicament, la posologie, la durée de traitement et le prescripteur étaient recueillies. Les participants devaient également répondre à certaines sections d'un entretien diagnostique psychiatrique semi-structuré, le MINI (*Mini-international Neuropsychiatric Interview*) [75]. L'échantillon de départ comportait 4007 sujets et, parmi eux, 302 utilisaient actuellement des benzodiazépines (7,5%). Une limite de cette étude est liée à son schéma d'étude. En effet, comme les sujets sont contactés par téléphone, aucune vérification par l'ordonnance ou la visualisation des boîtes dans l'armoire à pharmacie du domicile n'était possible.

Un rapport d'expertise concernant l'usage des benzodiazépines en France a été effectué par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM ex Afssaps) en 2012 [31]. Ce rapport a été conduit en partie sur la base de données de remboursement de l'Assurance Maladie française l'Échantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB). Il indique qu'en 2010, toutes catégories d'âge confondues, 20% de la population française a consommé au moins une fois une benzodiazépine ou une molécule apparentée. Ces données ont été actualisées par une étude récente et non publiée, menée par l'Unité Inserm U657 sur l'EGB. En 2013, les prévalences de consommation de benzodiazépines à indication anxiolytique (11%) et de benzodiazépines à indication hypnotique (6%) étaient stables par rapport aux années 2007 à 2012. La prévalence d'utilisation des benzodiazépines et apparentées augmentait nettement avec l'âge et elle était supérieure chez les femmes quelle que soit la classe d'âge considérée. Au cours de l'année 2013, 26%

des femmes âgées de 65 ans et plus avaient consommé des benzodiazépines à indication anxiolytique et 16% des benzodiazépines ou apparentées à indication hypnotique. Entre 2008 et 2012, une diminution continue de l'incidence d'utilisation des benzodiazépines et apparentées était observée, après une augmentation en 2007. Cette diminution était proportionnellement plus importante chez les sujets âgés de 18 à 64 ans que chez ceux âgés de 65 ans et plus ; elle portait sur l'utilisation des hypnotiques. En 2012, l'incidence d'utilisation des benzodiazépines était estimée à 6%, celles des benzodiazépines à indication anxiolytique à 4% et celle des benzodiazépines et apparentées à indication hypnotique à 2%.

*Ainsi la consommation d'anxiolytiques/hypnotiques en population générale, en France est comprise entre 15% et 20%. De plus cette consommation est plus élevée chez les femmes que chez les hommes.*

**Tableau 6. Prévalence d'utilisation des médicaments anxiolytiques/hypnotiques, en France, en population générale**

Auteur	Période de l'étude	Population	Méthode	Prévalence en population générale
Lecadet et al, [45]	2000	Sondage au 9/97 <sup>ème</sup> de la population protégée par le régime générale de l'assurance maladie durant l'année 2000 en France métropolitaine	Étude transversale	Au moins un remboursement au cours de l'année 2000  Anxiolytiques 17% Hypnotiques 9%
Gasquet et al, [49]	2001-2003	2894 sujets de plus de 18 ans, ayant un domicile fixe, non institutionnalisés, sélectionné par liste de numéro téléphonique généré de manière aléatoire	Étude transversale avec entretien réalisée à domicile, livret avec photographies des boîtes de médicament pour remémoration	Consommation d'au moins un anxiolytique/hypnotique au cours de l'année 19%
Lagnaoui et al, [74]	25/04/2001-08/05/2001	4007 sujets âgés de 18 ans et plus, non institutionnalisés, échantillonnage de la population d'étude effectué par IPSOS	Étude transversale téléphonique	Prévalence d'utilisation de benzodiazépines 8%
Rapport expertise États des lieux de la consommation des benzodiazépines en France [31]	1 <sup>er</sup> juillet 2006-30 Juin 2011	Patients présents dans l'EGB et ayant eu un remboursement de benzodiazépines durant la période 1 <sup>er</sup> Juillet 2006 – 30 Juin 2011	Étude longitudinale historique	Prévalence d'utilisation de benzodiazépines en 2010 20%
INSERM U657, 2015	2007-2013	Echantillon Généralistes des bénéficiaires de l'Assurance Maladie française	Étude longitudinale historique	Prévalence en 2013  Anxiolytiques 11% Hypnotiques 6%

#### 1.4.3.3.2 Fréquence d'utilisation des médicaments anxiolytiques/hypnotiques à l'étranger

Une étude transversale a été conduite au Royaume-Uni durant les mois de juin et juillet puis septembre et octobre 1994, chez des sujets âgés de 15 ans et plus non institutionnalisés [76]. L'échantillon a été construit en utilisant une technique de stratification sur l'âge, le sexe et la répartition géographique dans les onze régions du Royaume-Uni. Le taux de refus pour la participation à cette étude a été de 20,4%. Le recueil des données s'est réalisé par entretien téléphonique mené par des personnes expérimentées. Au total, 4972 sujets âgés de 15 ans et plus ont été inclus dans cette étude. En population générale, la prévalence d'utilisation d'hypnotique était de 1,5% et celle d'anxiolytique de 0,8%.

Dans l'étude européenne ESEMeD, la prévalence d'usage des anxiolytiques/hypnotiques en population totale européenne était de 9,8% [47]. La prévalence d'usage d'anxiolytiques/hypnotiques uniquement était de 6,8%.

La *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) a été conduite aux États-Unis chez des individus non institutionnalisés âgés de 17 ans et plus [77]. La première vague de cette enquête a été réalisée entre 1988 et 1994 et la deuxième vague entre 1999 et 2002. L'objectif était de comparer l'évolution et la prévalence de la prescription des médicaments psychotropes dans une population d'adultes non institutionnalisés. La prévalence d'utilisation des anxiolytiques/hypnotiques/sédatifs était de 3,5% lors de la première vague et 3,8% durant la deuxième vague d'étude.

Une autre étude a été conduite aux États Unis, chez des sujets âgés de 18 à 80 ans [78]. Il s'agit d'une étude longitudinale historique menée sur deux bases de données *Lifelink LRx longitudinal prescription database* et le *Medical Expenditure Panel Survey*. La base de données *Lifelink* est une base de données de remboursement, qui comprend environ trente-trois mille pharmacies, ce qui couvre environ 60% des délivrances des pharmacies des États Unis. Le *Medical Expenditure Panel Survey* est un panel représentatif de la population américaine non institutionnalisée. Ce panel est construit à partir des personnes ayant déjà répondu à l'enquête *National Health Interview Survey* conduite par les Centre National des Statistiques de Santé. La période d'étude s'étendait du 1<sup>er</sup> janvier au 31 décembre 2008. Les auteurs ont calculé les taux d'utilisation de benzodiazépines par âge et sexe parmi les personnes âgées de 18 à 80 ans ayant reçu au moins un remboursement de médicament durant l'année 2008. Afin de pouvoir généraliser les résultats de prévalence à la population entière, c'est-à-dire même aux personnes n'ayant pas reçu de délivrance de benzodiazépine pendant la période d'étude, ces derniers ont utilisé les données de la *Medical Expenditure*

*Survey*. La prévalence estimée d'utilisation de benzodiazépines dans cette population en 2008 était de 5,2%.

Une étude a été conduite dans cinq pays européens, Espagne, Angleterre, Pays Bas, Allemagne et Danemark, sur la période 2001 à 2009. Elle est issue du projet PROTECT (*Pharmacoepidemiological Reserch on Outcomes of Therapeutics by a European Consortium*) [79]. L'objectif de cette étude était d'utiliser des bases de données électroniques afin de comparer les taux de prévalence annuelle d'utilisation des benzodiazépines dans chacun des pays. Les médicaments ont été codés selon la classification ATC. Au total, sept bases de données ont été utilisées. En considérant l'année 2008, la plus haute prévalence retrouvée était en Espagne, avec une prévalence de 14,4% pour les anxiolytiques et 3,6% pour les hypnotiques, et la plus faible en Allemagne, avec une prévalence de 3,5% pour les anxiolytiques et 2,7% pour les hypnotiques et au Royaume-Uni, avec une prévalence de 3,5% pour les anxiolytiques et 3,0% pour les hypnotiques.

*Ainsi, en population générale, à l'étranger, la prévalence d'utilisation d'anxiolytiques/hypnotiques varie entre 3% et 10 % (jusqu'à 16% pour l'Espagne), ce qui est bien inférieure à la prévalence observée en France.*

*En population générale, l'usage des antidépresseurs et des antipsychotiques est globalement similaire en France par rapport à l'étranger. En revanche, concernant l'utilisation des anxiolytiques/hypnotiques, cet usage est plus élevé en France, en population générale, que dans les autres pays étranger (cf Tableau 15). On peut se demander ce qu'il en est dans la population âgée.*

**Tableau 7. Prévalence d'utilisation des médicaments anxiolytiques/hypnotiques, à l'étranger, en population générale**

Auteur	Pays	Période de l'étude	Population	Méthode	Prévalence en population générale	
Ohayon et al, 1998 [76]	Royaume-Unis	Juin et Juillet puis Septembre et Octobre 1994	4972 sujets âgés de 15 ans et plus, non institutionnalisés, vivant au Royaume Uni	Étude transversale avec entretien téléphonique	Prévalence de la consommation chez les sujets âgés de 15 ans et +	
					Hypnotiques	1,5%
					Hommes	0,9%
					Femmes	2,2%
					Anxiolytiques	0,8%
					Hommes	0,5%
					Femmes	1,1%
Alonso et al, 2004 [47]	Six pays européens : Allemagne Belgique Espagne France Italie Pays Bas	2001-2003	21425 personnes âgées de 18 ans et plus, non institutionnalisés, dans 6 pays européens	Étude transversale à domicile, livret avec photographies des médicaments	Prévalence annuelle d'au moins un anxiolytique/hypnotique	9,8%
					Prévalence annuelle exclusive d'anxiolytiques/hypnotiques	6,8%
Paulose-Ram et al, 2007 [77]	États Unis	1988-1994	20 050 sujets non institutionnalisés âgés de 17 ans et plus	Étude transversale, entretien au domicile et dans un centre d'examen mobile	Prévalence d'utilisation d'anxiolytiques/hypnotiques/sédatifs	
		1999-2002	12060 sujets non institutionnalisés âgés de 17 ans et plus		1988-1994	3,5%
					1999-2002	3,8%
Olfson et al, 2014 [78]	États Unis	Année 2008	Sujets âgés de 18 ans à 80 ans ayant eu une ordonnance retirée dans une pharmacie inclus dans la base de données LifeLink LRX Longitudinal Prescription database	Étude longitudinale historique	Prévalence annuelle d'utilisation de benzodiazépines chez les sujets âgés de 15 à 80 ans	5,2%

**Tableau 7. (suite) Prévalence d'utilisation des médicaments anxiolytiques/hypnotiques, à l'étranger, en population générale**

Auteur	Pays	Période de l'étude	Population	Méthode	Prévalence en population générale	
Huerta et al, 2015 [79]	Espagne Angleterre, Pays- Bas, Allemagne et Danemark,	2001-2009	Population générale de cinq pays européens	Étude longitudinale historique	Prévalence en 2008	
					Espagne	
					Anxiolytiques	14,4%
					Hypnotiques	3,6%
					Allemagne	
					Anxiolytiques	3,5%
					Hypnotiques	2,7%
					Pays Bas	
					Anxiolytiques	6,7%
					Hypnotiques	4,6%
Angleterre						
Anxiolytiques	3,6%					
Hypnotiques	3,0%					
Danemark						
Anxiolytiques	5,2%					
hypnotiques	4,4%					

#### **1.4.3.4 Fréquence d'utilisation des médicaments thymorégulateurs en France et à l'étranger**

Dans l'étude menée par l'Assurance Maladie française en 2000, seule la prévalence annuelle de l'usage de lithium était renseignée [45]. En population générale, elle était de 0,1% chez les hommes et de 0,2% chez les femmes. Dans le volet français de l'étude européenne ESEMeD, la prévalence d'usage de thymorégulateur était de 0,4% en population générale [49]. Elle était de 0,1% en considérant les six pays européens analysés par l'étude [47].

*Ainsi les thymorégulateurs sont très peu utilisés en France, comme à l'étranger. Le très faible nombre d'études menées en population générale est cependant notable et nous ne disposons que de peu d'informations sur l'utilisation de ces médicaments.*

**Tableau 8. Prévalence d'utilisation des médicaments thymorégulateurs, en France et à l'étranger, en population générale**

Auteur	Pays	Période de l'étude	Population	Méthode	Prévalence en population générale	
Lecadet et al 2003 [45]	France	2000	Sondage au 9/97 <sup>ème</sup> de la population protégée par le régime générale de l'assurance maladie durant l'année 2000 en France métropolitaine	Étude transversale	Consommation de lithium durant l'année 2000	
					Hommes	0,1%
					Femmes	0,2%
Gasquet et al 2005 [49] Etude ESEMeD	France	2001-2003	2894 sujets de plus de 18 ans, ayant un domicile fixe, non institutionnalisés, sélectionné par liste de numéro téléphonique généré de manière aléatoire	Étude transversale avec entretien réalisée à domicile, livret avec photographies des boîtes de médicament pour remémoration	Consommation d'au moins un thymorégulateur dans l'année	
						0,4%
Alonso et al, 2004 [47]	Six pays européens : Allemagne Belgique Espagne France Italie Pays Bas	2001-2003	21425 personnes âgés de 18 ans et plus, non institutionnalisés, dans six pays européens	Étude transversale à domicile, avec photographies des médicaments	Prévalence annuelle d'au moins un thymorégulateur	
						0,1%
					Prévalence annuelle exclusive de thymorégulateurs	
						0,0%

#### **1.4.4 Fréquence d'utilisation de chaque classe de psychotrope dans la population âgée**

##### **1.4.4.1 Fréquence d'utilisation des médicaments antidépresseurs en population âgée**

###### **1.4.4.1.1 Fréquence d'utilisation des médicaments antidépresseurs, en population âgée, en France**

Une publication issue de la cohorte 3C s'est focalisée plus spécifiquement sur les médicaments antidépresseurs dans cette cohorte [60]. Il s'agit d'une étude conduite sur les données recueillies à l'initiation et deux ans plus tard. L'effectif était de 9294 sujets à l'inclusion et de 8061 lors du suivi à deux ans (87%). La prévalence d'utilisation d'antidépresseur était de 7,0% à l'initiation de l'étude, puis de 8,6% deux ans plus tard [54]. L'utilisation des antidépresseurs augmentait avec l'âge au moment de l'évaluation de suivi, allant de 7% chez les personnes âgées de 65 à 74 ans à 10,8% chez les personnes âgées de 80 ans et plus. On constate donc, dans cette étude, une augmentation de la consommation d'antidépresseur au cours du temps ainsi qu'une augmentation avec l'âge. Dans l'étude EVA, la prévalence d'utilisation des antidépresseurs au cours des six derniers mois était de 2,9% chez les hommes et 6,5% chez les femmes [57]. Cette prévalence est moindre mais EVA incluait des patients plus jeunes que 3C.

Une autre étude a concerné les personnes âgées en France. Elle a été réalisée auprès d'un panel de médecins généralistes qui appartient au « *sentinelles network* » [80]. Il s'agit d'un système informatique, qui comporte 1200 médecins généralistes volontaires dans toute la France. Ces médecins participent à la surveillance de dix indicateurs de santé ainsi qu'à des études épidémiologique. Initialement, 967 médecins généralistes ont été contactés et 350 médecins ont répondu (36,1%). Le questionnaire a été envoyé en novembre 2007 et réceptionné jusqu'en janvier 2008. Deux relances étaient effectuées en cas de non réponse. Au total, 2498 patients âgés de 65 ans et plus ont été inclus dans l'étude. Dans cette population, la prévalence d'utilisation d'antidépresseur est de 17,5%. Il s'agissait d'une population clinique et non d'un échantillon de la population générale comme les autres études citées dans ce chapitre.

Enfin, l'étude sur base de données de l'assurance maladie française présentée plus haut a évalué l'utilisation d'antidépresseurs en fonction de l'âge [45]. La prévalence d'utilisation d'antidépresseur chez les sujets de 60 ans et plus augmente avec l'âge. En effet, chez les hommes, cette prévalence annuelle passe de 8% pour les hommes de 60 à 69 ans à 10,4% chez ceux 80 ans et plus. Chez les femmes, avec une consommation quasiment deux fois plus élevée, le même phénomène est observé dans une moindre mesure, avec

une prévalence de 18,9% chez les femmes de 60 à 69 ans et de 20,5% chez celles de 80 ans et plus. Dans l'étude très récemment menée par l'Unité Inserm U657, l'utilisation prévalente d'antidépresseurs était stable entre 2007 et 2013 et augmentait avec l'âge. En 2013, 12,7% (IC95% 12,4-13,0) des personnes âgées de 65 à 74 ans et 18,3% (IC95% 18,0-18,7) des personnes âgées d'au moins 75 ans avaient reçu au moins une délivrance d'un antidépresseur. La fréquence des nouvelles utilisations d'antidépresseur, caractérisées par l'absence de délivrance d'antidépresseur dans l'année précédente, augmentait également avec l'âge mais avait légèrement diminué entre 2007 et 2013. En 2013, elle était de 3,3% (IC95% 3,2-3,5) chez les personnes âgées de 65 à 74 ans et de 4,7% (IC95% 4,5-4,9) chez les personnes d'au moins 75 ans.

*Chez les sujets âgés de 65 ans et plus, la prévalence d'utilisation d'antidépresseurs varie de 7% à 20% selon la tranche d'âge considérée et du mode de recrutement. Elle est plus élevée qu'en population générale. On note, de plus, dans cette population âgée, une augmentation de la consommation avec l'âge, ainsi qu'une consommation toujours plus élevée chez les femmes que chez les hommes.*

**Tableau 9. Prévalence d'utilisation des médicaments antidépresseurs, chez les sujets âgés, en France**

Auteur	Période de l'étude	Population	Méthode	Prévalence en population âgée	
Soudry et al 2008 [54] [60] Etude 3 Cités	1999-2003	T <sub>0</sub> : 9294 sujets âgés de 65 ans et plus non institutionnalisés entre 1999 et 2001, recrutés à l'aide des listes électorales dans les villes de Bordeaux, Dijon et Montpellier T <sub>+2</sub> : 8061 sujets âgés de 65 ans et plus non institutionnalisés	Étude longitudinale avec entretien au domicile ou dans un centre d'examen et suivi à 2 ans et 4 ans	t <sub>0</sub>	7,0%
				65-74 ans	6,0%
				75-79 ans	6,6%
				80 ans et +	7,5%
				t <sub>+2</sub>	8,6%
				65-74 ans	7,0%
				75-79 ans	9,0%
				80 ans et +	10,8%
Lechevallier et al, 2003 [57]	1991-1995	1389 sujets âgés de 60 à 70 ans entre 1991 et 1993, recrutés à Nantes, à partir des listes électorales, vivant à domicile	Étude prospective avec entretien avec un psychologue, apport des ordonnances, suivi à 2 ans et quatre ans et auto-questionnaire tous les six mois entre les deux	Prévalence au cours des six derniers mois	
				Hommes	2,9%
				Femmes	6,5%
Lecadet et al 2003 [45]	2000	1265 sujets vus au second suivi de l'étude Sondage au 9/97ème de la population protégée par le régime générale de l'assurance maladie durant l'année 2000 en France métropolitaine	Étude transversale	Hommes	
				60-69 ans	8,0%
				70-79 ans	9,0%
				80 ans et +	10,4%
				Femmes	
				60-69 ans	18,9%
				70-79 ans	20,0%
				80 ans et +	20,5%
Lasserre et al, 2010 [80]	Novembre 2007- Janvier 2008	350 médecins généralistes et 2498 patients de ces médecins généralistes âgés de 65 ans et plus	Étude transversale par voie postale		17,5 %
INSERM U657, 2015	2007-2013	Echantillon Généralistes des bénéficiaires de l'Assurance Maladie française	Étude longitudinale historique	Prévalence en 2013	
				65-74 ans	12,7%
				75 ans et +	18,3%

#### 1.4.4.1.2 Fréquence d'utilisation des médicaments antidépresseurs, en population âgée, à l'étranger

Dans l'étude transversale menée au Royaume-Uni en 1994, décrite brièvement plus haut, l'effectif total de 4972 sujets âgés d'au moins 15 ans comprenait 980 sujets âgés de 65 ans et plus [76]. Chez ces sujets plus âgés, la prévalence d'usage d'antidépresseur était de 1,6%, de 2,0% chez les hommes et de 1,3% chez les femmes. Une étude de cohorte historique a été menée aux États-Unis en 1996, sur une base de données issue d'une enquête médicale sur les dépenses, la « *Medical Expenditure Survey* » (MEPS) [81]. Dans cette enquête, quatre parties principales ont été renseignées : le ménage, le prestataire médical, l'assurance médicale, les soins à domicile. La prévalence d'usage des antidépresseurs chez les sujets âgés de 65 ans et plus, non institutionnalisés était de 9,1%. Ces deux études sont anciennes et ont été conduites avant la commercialisation des antidépresseurs de type ISRS, qui s'est accompagnée d'une augmentation importante de la prescription d'antidépresseurs.

Une étude plus récente a été réalisée sur une base de données d'une des régions les plus peuplées d'Italie, la Lombardie [82]. Il s'agit d'une base de données du système de santé national « *National Health System* » (NHS) correspondant à la population vivant dans cette région. Toutes les prescriptions remboursées dans cette région sont recensées dans cette base de données. L'objectif de cette étude était de décrire l'utilisation des antidépresseurs dans la population âgée. Elle a inclus au total 153 706 sujets âgés de 65 et plus recevant au moins une prescription de médicament antidépresseur durant l'année 2001. La prévalence d'utilisation des antidépresseurs était de 9,5%, soit 6,8% chez les hommes et de 11,2% chez les femmes. Il faut noter la situation particulière de l'Italie en ce qui concerne les antidépresseurs, les ISRS n'ayant été remboursés qu'à partir de 2000. Ainsi, l'augmentation de la prescription des antidépresseurs observée dans d'autres pays a été partiellement différée en Italie.

Dans une étude précédemment citée et menée en 2004 dans le sud de l'Italie, la prévalence de l'utilisation des antidépresseurs apparaît plus élevée [64]. Elle est de 9,9% chez les personnes de 65 à 74 ans, de 13,8% chez les 78-84 ans et de 12,4% chez les 85 ans et plus. Globalement, on note une augmentation de la consommation d'antidépresseur avec l'âge à partir de 65 ans.

Dans une étude allemande citée au chapitre précédent, l'analyse la prévalence de l'utilisation des antidépresseurs par sexe et par tranche d'âge montre une augmentation de 6,9% chez les hommes de 60-69 ans à 11,5% chez les hommes de 90 ans et plus [65]. Le même phénomène est observé chez les femmes, avec une prévalence de 15,3% chez les

60-69 ans et de 20,6% chez les 80-89 ans. Cependant, chez les femmes, elle diminue à 17,2% chez les 90 ans et plus. Ainsi la consommation d'antidépresseur augmente globalement avec l'âge à partir de 60 ans quel que soit le sexe. Toutefois, chez les sujets très âgés, un plateau semble atteint et elle n'augmente plus voir même diminue.

Dans une étude précédemment citée et menée en population générale sur la base de données de la RAMQ, l'utilisation des antidépresseurs a augmenté entre 2005 et 2009 chez les sujets âgés d'au moins 60 ans [66]. En effet, elle est passée de 13,7% en 2005 à 15,5% en 2009 chez les sujets âgés de 60 à 74 ans, et de 16,2% en 2005 à 18,2% en 2009 chez les sujets de 75 ans et plus. De plus, chez les sujets âgés d'au moins 60 ans, cette consommation augmente avec l'âge.

*À l'étranger, en population âgée, en considérant les études les plus récentes, cette prévalence varie de 10% à 20% selon le pays et la tranche d'âge considérée. On note également dans cette population âgée une augmentation de la consommation avec l'âge. Ainsi, tout comme en population totale, il n'apparaît pas de différence dans l'utilisation d'antidépresseurs entre les sujets âgés en France et à l'étranger.*

**Tableau 10. Prévalence d'utilisation des médicaments antidépresseurs, chez les sujets âgés, à l'étranger**

Auteur	Pays	Période de l'étude	Population	Méthode	Prévalence en population âgée	
Ohayon et al, 1998 [76]	Royaume-Unis	Juin et Juillet puis Septembre et Octobre 1994	4972 sujets âgés de 15 ans et plus, non institutionnalisés, vivant au Royaume Uni	Étude transversale avec entretien téléphonique	Prévalence sur la période d'étude	
					Sujets de 65 ans et +	
					Hommes	1,6%
					Femmes	2,0%
					Femmes	1,3%
Aparasu et al, 2003 [81]	États Unis	1996	32 294 810 sujets âgés de 65 ans et plus non institutionnalisés appartenant à la Medical Expenditure Survey (MEPS)	Étude longitudinale historique	Prévalence annuelle 65 ans et +	9,1%
Percudani et al, 2005 [82]	Italie, région de Lombardy	2001	1 619 663 sujets âgés de 65 ans et plus en 2001, vivant en Lombardie	Étude longitudinale historique	Prévalence annuelle 65 ans et +	
					Hommes	
					Femmes	
					Hommes	9,5%
					Femmes	6,8%
					Femmes	11,2%
Trifirò et al, 2006 [64]	Italie du Sud	2003-2004	142 346 sujets âgés de 15 ans et plus et 119 médecins généralistes italiens	Étude longitudinale historique	Prévalence annuelle en 2004	
					65-74ans	
					75-85 ans	
					85 ans et +	
					65-74ans	9,9%
					75-85 ans	13,8%
					85 ans et +	12,4%

**Tableau 10 (suite). Prévalence d'utilisation des médicaments antidépresseurs, chez les sujets âgés, à l'étranger**

Auteur	Pays	Période de l'étude	Population	Méthode	Prévalence en population âgée	
Ufer et al, 2007 [65]	Allemagne	2000-2002	4 138 457 sujets résidant dans l'état de Baden-Wuerttemberg et répertoriés dans la base de données d'assurance maladie	Étude longitudinale historique	Prévalence annuelle	
					Hommes	
					60-69 ans	6,9%
					70-79 ans	8,7%
					80-89 ans	11,7%
					90 ans et +	11,5%
					Femmes	
					60-69 ans	15,3%
					70-79 ans	18,2%
					80-89 ans	20,6%
90 ans et +	17,2%					
Conseil du médicament Québec, 2011 [66]	Québec	2005-2009	Population âgé de 18 ans et plus inscrite dans la Base de données de la Régie de l'Assurance Maladie du Québec entre 2005 et 2009 N 2005 : 2 327 705 N 2009 : 2 539 559	Étude longitudinale historique	2005	
					60-74 ans	13,7%
					75 ans et +	16,2%
					2009	
					60-74 ans	15,5%
					75 ans et +	18,2%

#### **1.4.4.2 Fréquence d'utilisation des médicaments antipsychotiques en population âgée**

##### **1.4.4.2.1 Fréquence d'utilisation des médicaments antipsychotiques, en population âgée, en France**

Dans l'étude EVA, décrite précédemment, en population âgée de 60 à 70 ans, la prévalence d'utilisation d'antipsychotique au cours des six derniers mois était de 1,5% pour les hommes et de 1,2% pour les femmes [57].

Dans l'étude conduite par Lecadet *et al.* sur une base de données de l'Assurance Maladie française, la prévalence d'usage d'antipsychotique augmentait avec l'âge de manière continue chez les femmes [45]. Ainsi, elle était de 4,6% chez les femmes de 60 à 69 ans, de 5,4% chez celles de 70 à 79 ans et enfin de 8,3% chez les femmes de 80 ans et plus. Chez les hommes, la consommation d'antipsychotique augmentait jusqu'à 59 ans, puis diminuait légèrement entre 60 et 80 ans pour ré-augmenter ensuite chez les sujets de 80 ans et plus. Ainsi, elle était de 3,3% chez les hommes âgés de 60 à 69 ans, de 3,4% chez ceux de 70 à 79 ans, et enfin de 5,0% chez les hommes âgés de 80 ans et plus.

D'après une étude menée en 2015 dans l'unité Inserm U657, sur l'EGB, la prévalence d'utilisation d'antipsychotique en 2013 dans la population couverte par le Régime général s'élevait à 3,6% chez les sujets âgés d'au moins 65 ans.

*Chez les sujets âgés de 65 ans et plus, la prévalence d'utilisation d'antipsychotiques varie de 3% à 8% selon le sexe et la tranche d'âge considérée. Cette consommation est plus élevée qu'en population générale. On note dans cette population âgée, une augmentation de la consommation avec l'âge.*

**Tableau 11. Prévalence d'utilisation des médicaments antipsychotiques, chez les sujets âgés, en France**

Auteur	Période de l'étude	Population	Méthode	Prévalence en population âgée	
Lecadet et al, 2003 [45]	2000	Sondage au 9/97 <sup>ème</sup> de la population protégée par le régime générale de l'assurance maladie durant l'année 2000 en France métropolitaine	Étude transversale	Hommes	
				60-69 ans	3,3%
				70-79 ans	3,4%
				80 ans et +	5,0%
				Femmes	
				60-69 ans	4,6%
70-79 ans	5,4%				
80 ans et +	8,3%				
Lechevallier et al, 2003 [57]	1991-1995	1389 sujets âgés de 60 à 70 ans entre 1991 et 1993, recrutés à Nantes, à partir des listes électorales, vivant à domicile	Étude prospective avec entretien avec un psychologue, apport des ordonnances, suivi à 2 ans et quatre ans et auto-questionnaire tous les six mois entre les deux	Prévalence au cours des six derniers mois	
				Hommes	1,5%
				Femmes	1,2%
		1265 sujets vus au second temps de l'étude			
INSERM U657, 2015	2007-2013	Echantillon Généralistes des bénéficiaires de l'Assurance Maladie française	Étude longitudinale historique	Prévalence en 2013	3,6%

#### **1.4.4.2.2 Fréquence d'utilisation des médicaments antipsychotiques, en population âgée, à l'étranger**

Une étude a été menée sur une base de données administrative de l'Ontario, l'*Ontario Drug Benefits* (ODB), sur la période allant du 1<sup>er</sup> janvier 1993 au 31 décembre 2002, chez les sujets âgés de 65 ans et plus [83]. La prévalence d'utilisation d'antipsychotiques dans cette population âgée était passée de 2,2% au début de l'année 1993 à 3,0% à la fin de l'année 2002.

Dans une étude menée sur une base de données du Royaume-Uni alimentée par des médecins généralistes, la GPRD, entre 1991 et 2000, la prévalence annuelle d'utilisation des médicaments antipsychotiques augmentait avec l'âge, que ce soit chez les hommes ou chez les femmes [71]. Elle reste comprise entre 1% et 2%.

*Chez les sujets âgés, à l'étranger, la prévalence d'utilisation d'antipsychotiques est un peu plus élevée qu'en population totale, située entre 1% et 3%.*

**Tableau 12. Prévalence d'utilisation des médicaments antipsychotiques, chez les sujets âgés, à l'étranger**

Auteur	Pays	Période de l'étude	Population	Méthode	Prévalence en population âgée
Rapoport et al, 2005 [83]	Canada	1993-2002	Plus d'1,4 millions de sujets âgés de 65 ans et plus, habitant dans la province d'Ontario au Canada, présent dans la base de données administrative de l'Ontario ( <i>Ontario Drug Benefits ODB</i> )	Étude transversale par série chronologique	Prévalence trimestrielle d'au moins un antipsychotique  1 <sup>er</sup> trimestre 1993 2,2% Dernier trimestre 2002 3,0%
Kaye et al, 2003 [71]	Royaume-Uni	1991-2000	1,4 à 1,7 millions de sujets âgés de 10 à 99 ans enregistrés au moins une fois entre le 1 <sup>er</sup> Janvier 1991 et le 31 Décembre 2000 dans la base de données de la GPRD	Étude longitudinale historique	Prévalence annuelle d'au moins un antipsychotique chez les individus de 70 ans et + ≈ 1% - 2%

### **1.4.4.3 Fréquence d'utilisation des médicaments anxiolytiques/hypnotiques en population âgée**

#### **1.4.4.3.1 Fréquence d'utilisation des médicaments anxiolytiques/hypnotiques, en population âgée, en France**

Dans l'étude, plusieurs fois citée, menée par l'Assurance Maladie en 2000, la prévalence de l'utilisation d'anxiolytiques et d'hypnotiques augmentait avec l'âge jusqu'à 80 ans puis diminuait légèrement, quel que soit le sexe [45]. Ainsi, la prévalence de l'usage d'anxiolytiques variait de 19,4% chez les hommes de 60-69 ans à 21,2% chez ceux de 70-79 ans, pour redescendre ensuite à 20,3% chez les hommes de 80 ans et plus. Pour les femmes le même phénomène était observé mais avec une prévalence plus élevée. Ainsi, elle variait de 35,7% chez les femmes de 60-69 ans à 39,5% chez celles de 70-79 ans, pour diminuer à 35,2% chez les femmes de 80 ans et plus. En ce qui concerne les hypnotiques, à partir de 60 ans, leur usage ne cessait d'augmenter avec l'âge, passant de 12,1% à 15,6% chez les hommes respectivement âgés de 60-69 ans à 80 ans et plus. Chez les femmes, cette prévalence augmentait de 19,0% pour la tranche d'âge 60-69 ans à 22,6% pour les femmes âgées de 80 ans et plus.

Dans l'étude téléphonique transversale précédemment citée, menée sur un panel IPSOS, la prévalence actuelle d'utilisation de benzodiazépines chez les sujets âgés de 60 ans et plus était de 14,3% (n=141) [74]. Dans l'étude PAQUID précédemment citée, à l'inclusion, 31% des sujets ont rapporté l'usage d'au moins une benzodiazépine dans les deux semaines précédant l'inclusion. Dans l'étude EVA, 33% des individus déclaraient avoir consommé au moins une fois dans les six mois précédents « un médicament pour se détendre, pour se calmer, ou pour dormir (tranquillisant, somnifère, antidépresseur ou autre) », avec 22,1% des hommes et 40,6% des femmes [57]. Parmi la population d'étude, 26,2% des personnes ont consommé au moins une fois une benzodiazépine au cours des six mois précédents, avec 16,4% des hommes et 33,1% des femmes. Dans une étude conduite auprès de médecins généralistes, la prévalence d'utilisation d'anxiolytique/hypnotique chez les sujets de 65 ans et plus en France était de 32,1% [80].

Enfin, d'après le rapport d'expertise publié par l'ANSM, durant la période allant du 1<sup>er</sup> juillet 2006 au 30 juin 2011, 15,5% de la population âgée de 70 ans et plus a reçu au moins une délivrance d'hypnotique durant l'année 2010 et 11,6% au moins une délivrance d'anxiolytique durant cette même année [31]. Ces données ont été récemment complétées par une étude menée par l'unité Inserm U657, également sur l'EGB. En 2013, 29,5% (IC95% 29,2-29,8) des personnes âgées d'au moins 65 ans ont reçu au moins une délivrance de benzodiazépine. La prévalence d'utilisation augmentait avec l'âge et était de 21,1% (IC95% :

20,9-21,4) pour les anxiolytiques et de 14,3% (IC95% : 14,0-14,5) pour les hypnotiques chez les personnes d'au moins 65 ans. Chez les sujets âgés de 65 ans et plus, 26,1% des femmes consommaient des anxiolytiques, et 16,4% des hypnotiques, contre 14,2% et 11,4% des hommes de la même classe d'âge. En 2012, 7,7% (IC95% 7,5-7,9) des personnes âgées d'au moins 65 ans ont reçu un nouveau traitement par benzodiazépine, caractérisé par l'absence de délivrance d'une benzodiazépine dans l'année précédente.

*Chez les sujets âgés de 65 ans et plus, la consommation d'anxiolytiques/hypnotiques concerne environ un tiers des sujets âgés, elle est plus élevée qu'en population générale. Cette consommation est supérieure chez les femmes par rapport aux hommes.*

**Tableau 13. Prévalence d'utilisation des médicaments anxiolytiques/hypnotiques, chez les sujets âgés, en France**

Auteur	Période de l'étude	Population	Méthode	Prévalence en population âgée
Fourrier et al, [59]	Inclusion en 1988-1989	2792 sujets âgés de 65 ans et plus en 1988-1989, vivant à domicile en Gironde	Étude prospective, entretien au domicile et inspection de la pharmacie de la maison Suivi à 1 an, 3 ans et 5 ans	Au moins une benzodiazépine dans les deux semaines précédant l'inclusion 31,0%
Lechevallier et al, 2003 [57]	1991-1995	1389 sujets âgés de 60 à 70 ans entre 1991 et 1993, recrutés à Nantes, sur listes électorales, vivant à domicile	Étude prospective avec entretien avec un psychologue, apport des ordonnances, suivi à 2 ans et quatre ans et auto-questionnaire tous les six mois entre les deux	Au moins une benzodiazépine cours des six derniers mois 26,2%
				Hommes Femmes 16,4% 33,1%
Lecadet et al, [45]	2000	1265 sujets vus au second suivi de l'étude Sondage au 9/97 <sup>ème</sup> de la population protégée par le régime générale de l'assurance maladie durant l'année 2000 en France métropolitaine	Étude transversale	Au moins un remboursement durant l'année 2000
				Anxiolytiques
				Hommes
				60-69 ans 70-79 ans 80 ans + 19,4% 21,2% 20,3%
				Femmes
				60-69 ans 70-79 ans 80 ans + 35,7% 39,5% 35,2%
				Hypnotiques
Hommes				
60-69 ans 70-79 ans 80 ans + 12,1% 14,4% 15,6%				
Femmes				
60-69 ans 70-79 ans 80 ans + 19,0% 22,3% 22,6%				

**Tableau 13 (suite). Prévalence d'utilisation des médicaments anxiolytiques/hypnotiques, chez les sujets âgés, en France**

Auteur	Période de l'étude	Population	Méthode	Prévalence en population âgée	
Lagnaoui et al, [74]	25/04/2001-08/05/2001	4007 sujets âgés de 18 ans et plus, non institutionnalisés, échantillonnage de la population d'étude effectué par IPSOS	Étude transversale téléphonique	Prévalence d'utilisation de benzodiazépines chez les sujets de 60 ans et +	14,3%
Lasserre et al, 2010 [80]	Novembre 2007-Janvier 2008	350 médecins généralistes et 2498 patients de ces médecins généralistes âgés de 65 ans et plus	Étude transversale par voie postale	Prévalence d'utilisation d'anxiolytiques/hypnotiques chez les 65 ans et +	32,1%
Rapport expertise États des lieux de la consommation des benzodiazépines en France [31]	1 <sup>er</sup> juillet 2006-30 Juin 2011	Patients présents dans l'EGB et ayant eu un remboursement de benzodiazépines durant la période 1 <sup>er</sup> Juillet 2006 – 30 Juin 2011	Etude longitudinale historique	Prévalence consommation d'au moins une benzodiazépine ou apparentée en 2010	
				Anxiolytiques	11,6%
				Hypnotiques	15,5%
INSERM U657, 2015	2007-2013	Echantillon Généralistes des bénéficiaires de l'Assurance Maladie française	Étude longitudinale historique	Prévalence benzodiazépine en 2013	29,5%
				Anxiolytiques	21,1%
				Hypnotiques	14,3%

#### 1.4.4.3.2 Fréquence d'utilisation des médicaments anxiolytiques/hypnotiques, en population âgée, à l'étranger

Une étude, *Prescribing in Homes for the Elderly in Belgium* (PHEBE), a été menée en Belgique dans 76 résidences pour personnes âgées [84]. Il s'agissait d'un échantillon représentatif des résidences médicalisées et de leurs résidents. L'échantillonnage s'est effectué sur trois des dix provinces belges. Seuls, les centres de plus de 30 lits ayant une certification pour des soins d'intensité sévère ont pu être inclus dans l'étude. Une stratification sur la taille du centre et sur le type, public ou privé, a été effectuée et, dans chaque centre, 30 résidents étaient sélectionnés de manière aléatoire [85]. Il s'agit d'une étude transversale. Au total, 1730 sujets âgés ont été inclus dans cette étude. Les données ont été recueillies par un envoi de questionnaire au médecin généraliste de chacune des maisons médicalisées. La prévalence d'utilisation de benzodiazépine dans cette étude était de 53% [84].

L'étude VITA (*Vienna Transdanube Aging*) a recruté des sujets âgés de 75 ans (date de naissance comprise entre mai 1925 et avril 1926), vivant dans la région de Vienne [86]. Ont été incluses les 500 premières personnes ayant répondu au protocole de l'étude. Les données sociodémographiques ont été recueillies par deux psychologues cliniciens. Des psychiatres spécialisés en gérontopsychiatrie ont évalué l'état de santé mentale des individus au travers de la *Hamilton Depression Scale* (HAMD) [87], la *Geriatric Depression Scale* de 15 items (GDS) [88]. Pour les patients révélant une pathologie dépressive dans ces échelles, celle-ci a été confirmée au cours d'un entretien évaluant les critères diagnostiques de dépression du DSM-IV. Les symptômes anxieux ont été explorés à l'aide de la STAI [58] et l'état de santé globale des personnes à l'aide de l'index de comorbidités de Charlson (*Charlson Comorbidity Index*, CCI) [89]. L'effectif total de cette étude est de 500 sujets. La prévalence d'utilisation de benzodiazépines dans cette population était de 13,8%. Un score à l'échelle HAMD supérieur ou égal à 15 et à l'échelle GDS supérieure ou égal à 5 était significativement associé à l'utilisation de benzodiazépine.

Dans l'étude déjà citée, menée sur la *Medical Expenditure Survey*, la prévalence d'utilisation d'anxiolytique chez les sujets âgés était de 7,5%, et celle d'hypnotiques et de sédatifs de 4,8% [81].

Enfin, dans une étude longitudinale historique, citée plus haut, réalisée sur une base de données de remboursement américaine intégrant les délivrances effectuées dans environ 33 000 pharmacies conduite sur l'année 2008, chez tous les sujets âgés de 18 à 80 ans [78], la prévalence d'utilisation de benzodiazépines chez les sujets de 65 à 80 ans était de 8,7%, avec une prévalence de 6,1% chez les hommes et 10,8% chez les femmes.

*La consommation d'anxiolytiques/hypnotiques apparaît inférieure chez les sujets âgés à l'étranger par rapport en France lorsqu'on considère les études menées en population générale.*

#### **1.4.4.1 Fréquence d'utilisation des thymorégulateurs, en population âgée, en France et à l'étranger**

Dans l'étude menée par Lecadet *et al.*, sur la base de données de l'Assurance Maladie, seule la consommation de lithium est mesurée [45]. Chez les sujets âgés de 60 ans et plus, la prévalence d'usage de thymorégulateurs est au maximum dans la tranche d'âge 60-69 ans avec une prévalence de 0,2% pour les hommes et de 0,3% pour les femmes. Dans l'étude européenne ESEMeD, en considérant les six pays ensemble la prévalence d'utilisation de thymorégulateur dans les douze mois précédent était de 0,1% [47].

**Tableau 14. Prévalence d'utilisation des médicaments anxiolytiques/hypnotiques, chez les sujets âgés, à l'étranger**

Auteur	Pays	Période de l'étude	Population	Méthode	Prévalence en population âgée	
Ohayon et al, 1998 [76]	Royaume-Unis	juin et juillet puis septembre et octobre 1994	4972 sujets âgés de 15 ans et plus, non institutionnalisés, vivant au Royaume Uni	Étude transversale avec entretien téléphonique	Prévalence de la consommation chez les sujets âgés de 65 ans et +	
					Anxiolytiques	1,9%
					Hommes	1,2%
					Femmes	2,3%
Aparasu et al, 2003 [81]	États Unis	1996	32 294 810 sujets âgés de 65 ans et plus non institutionnalisés appartenant à l'échantillon de la Medical Expenditure Survey (MEPS)	Étude longitudinale historique	Prévalence annuelle chez les 65 ans et +	
					Anxiolytiques	7,5%
					Hypnotique/sédatifs	4,8%
Bourgeois et al, 2012 [84]	Belgique	2005	1730 sujets âgés de 60 ans et plus, institutionnalisés	Étude transversale, envoi de questionnaire au médecin généraliste des maisons de soins	Prévalence consommation de benzodiazépines chez les sujets âgés de 60 ans et +	53,1%
Assem-Hilger et al, 2009 [86]	Autriche, Vienne	2000	500 sujets âgés de 75 ans, habitant dans la région de Vienne	Étude prospective, entretien par des psychologues	Prévalence consommation de benzodiazépines	13,8%
Olfson et al, 2014 [78]	États Unis	Année 2008	Sujets âgés de 18 ans et plus ayant eu une ordonnance retirée dans une pharmacie inclus dans la base de données LifeLink LRX Longitudinal Prescription database	Étude longitudinale historique	Prévalence annuelle d'utilisation de benzodiazépines chez les sujets âgés de 65 à 80 ans	
					Hommes	6,1%
					Femmes	10,8%

*Ainsi, de manière synthétique, concernant l'utilisation des psychotropes en population générale, la consommation d'anxiolytiques/hypnotiques apparaît plus élevée en France que dans les autres pays. Pour les antidépresseurs, elle semble globalement similaire. C'est également le cas pour les antipsychotiques si l'on considère la population totale. Cependant l'utilisation d'antipsychotiques spécifiquement dans la population plus âgée semble plus importante en France que dans les autres pays.*

*Concernant l'usage des psychotropes en population âgée, l'utilisation d'antidépresseurs est plus fréquente chez les personnes âgées et peu de différences ont été observées entre la France et les pays étrangers. Pour les antipsychotiques, leur utilisation est un peu plus élevée en France chez les sujets âgés par rapport à la population générale. L'utilisation d'anxiolytiques/hypnotiques est plus élevée en population âgée en France par rapport à la population générale. Cette consommation apparaît également légèrement supérieure en population âgée dans les pays étrangers, mais toujours dans des proportions moindres qu'en France. Nous avons tenté de récapituler ces différents résultats dans le Tableau 15. Une limite importante est que la plupart de ces études ne sont pas comparatives, n'utilisent pas des méthodologies identiques et ne permettent qu'une comparaison grossière.*

**Tableau 15. Comparaison de l'utilisation des psychotropes en France et à l'étranger**

	Population générale			Population âgée		
	France	Etranger	France/ Etranger	France	Etranger	France/ Etranger
<b>Antidépresseurs</b>	3,5 à 9,7%	3,7 à 9,4% (14,4% pour le Québec)	=	7 à 20 %	2 à 20%	=
<b>Antipsychotiques</b>	0,8 à 3%	1,2%	=	3 à 8 %	1 à 3%	>
<b>Anxiolytiques/ hypnotiques ou Benzodiazépines</b>	7,5 à ≈ 20%	3 à 10% (jusqu'à 16% pour l'Espagne)	>	14 % à ≈ 30 %	7 à 14%	>

## **1.5 Variations de l'utilisation des médicaments psychotropes en fonction de l'âge : comparaison des adultes jeunes et plus âgés**

Les études détaillées précédemment alertent sur une augmentation de l'utilisation des médicaments psychotropes avec l'âge, pour toutes les classes thérapeutiques. Nous allons nous intéresser aux études ayant comparé l'utilisation des médicaments en population adulte jeune et plus âgée.

### **1.5.1 Comparaison de la fréquence de l'utilisation des médicaments psychotropes en fonction de l'âge**

Très peu d'études, à notre connaissance, se sont intéressées à la comparaison de l'utilisation des médicaments psychotropes entre les jeunes adultes et les individus plus âgés. Une étude canadienne transversale s'est déroulée entre mai et décembre 2002 avec un effectif de 36 984 individus âgés de 15 ans et plus, concernant l'utilisation de médicaments psychotropes [90]. La population source était les personnes âgées de 15 ans et plus, vivant à leur propre domicile dans les dix provinces canadienne. La sélection des participants était faite de manière aléatoire dans une zone géographique définie. Une personne était sélectionnée par foyer contacté. La tranche d'âge allant de 15 à 24 ans était surreprésentée dans cette étude [91]. Les entretiens se faisaient dans la mesure du possible au domicile des individus, ou par téléphone le cas échéant. Dans un premier temps, les participants étaient interrogés au sujet de leur utilisation d'une des grandes classes de médicaments psychotropes dans l'année précédente. Pour les participants qui répondaient consommer au moins un médicament psychotrope, le nom des médicaments était recueilli, et il leur était demandé de montrer à l'enquêteur les boîtes de médicaments pris dans les deux jours précédant l'enquête. Les médicaments étaient codés selon la classification ATC [92].

La prévalence globale d'utilisation de médicaments psychotropes dans les deux jours précédant l'entretien était de 7,2%. On constate une augmentation de cette prévalence avec l'âge ; celle-ci est de 2,5% dans le groupe d'âge 15-19 ans, 5,0% dans le groupe 20-44 ans, 9,7% dans le groupe 45-64 ans et 11,8% chez les sujets âgés de 65 ans et plus [90].

Cette augmentation en fonction de l'âge est particulièrement marquée pour la classe des anxiolytiques/hypnotiques/sédatifs. Ainsi, il est observé une prévalence d'utilisation de 8,3% dans le groupe d'âge de 65 ans et plus, contre 4,2% chez les 45-64 ans et 1,2% chez les 20-44 ans. En restreignant la population aux sujets de 45 ans et plus, la prévalence d'usage des anxiolytiques/hypnotiques/sédatifs ne cesse d'augmenter avec l'âge jusqu'à 11,1% chez les personnes âgées de 75 ans et plus. Concernant l'usage des antidépresseurs, la prévalence est la plus élevée dans le groupe d'âge 45-64 ans avec une prévalence de 6,6%. Celle-ci est de 4,7% chez les sujets âgés de 65 ans et plus, de 4,1%

chez les 20-44 ans et de 1,8% chez les 15-19 ans. Concernant l'usage des antipsychotiques et des thymorégulateurs, celui-ci varie très peu en fonction de l'âge avec une prévalence située entre 0,4% et 0,6% [90]. Ainsi, selon cette étude canadienne, la prévalence d'utilisation de psychotropes augmente avec l'âge et cette augmentation est entièrement liée à l'accroissement de l'utilisation des anxiolytiques/hypnotiques/sédatifs.

L'effet de l'âge sur les profils des utilisateurs de médicaments psychotropes a été étudié sur la base de données de la *National Ambulatory Medical Care Survey* (NAMCS) [93]. Cette étude a été conduite par le Centre National de Statistique pour la Santé sur un échantillon national de patients adultes, âgés d'au moins 21 ans, consultant un médecin dans un cabinet ou dans un centre médical. L'effectif total de médecins inclus était de 2406. L'année examinée était l'année 2010. Chaque médecin enregistrait ses données durant une période d'une semaine, à partir d'un échantillon aléatoire de consultations. Les données obtenues concernaient les symptômes des patients, les caractéristiques sociodémographiques et les médicaments prescrits. L'instrument d'enquête capturait les trois premiers diagnostics liés à une consultation et, pour chaque consultation NAMCS, était également évaluée la présence de 14 maladies chroniques spécifiques (exemple arthrite, insuffisance rénale chronique...). Une modélisation a permis une représentativité de ces consultations par rapport aux consultations annuelles effectuées en ambulatoire par les médecins américains.

Les consultations ayant abouti à une prescription de médicament psychotrope ont été étudiées en fonction de deux groupes d'âge : le groupe des adultes de 21 à 64 ans et celui des adultes de 65 ans et plus. Au total, 31 229 adultes ayant reçu un médicament psychotrope durant l'année 2010 ont été inclus dans cette étude [93]. Un peu plus d'un quart (27,6%) des consultations ayant abouti à une prescription d'antidépresseurs concernaient les sujets âgés de 65 ans et plus. Parmi les consultations avec prescription d'anxiolytique/hypnotiques, 32% étaient effectuées auprès de personnes âgées de 65 ans et plus, ainsi que 20% des consultations avec prescription d'antipsychotiques ou de thymorégulateurs.

Dans la majorité des cas, le médecin prescripteur n'était pas psychiatre pour les deux groupes d'âge. Toutefois, le groupe des adultes plus jeunes consultait plus fréquemment un médecin psychiatre pour une prescription de psychotrope (14,4% des consultations avec prescription d'anxiolytiques/hypnotiques jusqu'à 44,9% des consultations pour les antipsychotiques) que le groupe des sujets âgés (3,5% des consultations pour les anxiolytiques/hypnotiques à 17,3% des consultations pour les antipsychotiques). Parmi les patients ayant bénéficié d'une consultation ayant abouti à la prescription de médicaments psychotropes, les sujets jeunes reçoivent principalement des antidépresseurs puis des

anxiolytiques et enfin des antipsychotiques, alors que les sujets âgés reçoivent, dans des proportions équivalentes, principalement des antidépresseurs et des anxiolytiques/hypnotiques. La faible proportion de prescriptions d'antidépresseurs (4,9% des visites pour antidépresseurs vs 16,6% chez les adultes plus jeunes) et d'antipsychotiques (17,3% des visites pour antipsychotiques vs 44,9%) effectuées par un médecin psychiatre chez les sujets âgés soulève des interrogations au vu de la spécificité et de la fragilité de cette population.

Dans l'enquête européenne ESEMeD, une étude s'est intéressée aux facteurs influençant la prescription d'antidépresseurs et de benzodiazépines [94]. Toutes les catégories d'âge supérieur ou égal à 25 ans avaient une probabilité de recevoir une prescription d'antidépresseurs et de benzodiazépines supérieure à celle de la catégorie de référence, les sujets âgés de 18 à 24 ans. La force de cette association augmentait avec l'âge pour les benzodiazépines et les antidépresseurs, de manière plus marquée pour ces derniers. Ainsi, l'âge était significativement associé à une prescription d'antidépresseurs, avec un rapport de cote allant de 2,19 (IC95 % [1,12 ; 4,27]) chez les sujets âgés de 25 à 34 ans à 6,52 (IC95% [3,36 ; 12,66]) chez les sujets âgés de 65 ans et plus. L'âge était également significativement associé à la prescription de benzodiazépines à partir de 35 ans, avec un rapport de cote allant de 2,30 (IC95% [1,40 ; 3,78]) pour la tranche d'âge 35-49 ans à 4,86 (IC95% [2,88 ; 8,20]) chez les sujets âgés de 65 ans et plus.

Il existe donc des différences de prévalence d'usage des différents types de psychotropes en fonction de l'âge. Nous nous sommes questionnés sur les différences de modalités d'utilisation de ces psychotropes en fonction de l'âge.

### **1.5.2 Modes d'utilisation en fonction de l'âge**

Nous n'avons retrouvé dans la littérature qu'une seule étude comparant directement les modalités d'utilisation des psychotropes chez les adultes jeunes et plus âgés. Une étude menée sur une base de données américaine de remboursement, *Pharmetrics*, a comparé, les modalités de traitement par antidépresseurs, chez des patients atteints de dépression, âgés de moins de 65 ans et de 65 ans et plus [95]. Cette étude a montré des résultats différents en fonction de la période de temps considérée : avant et après 2006, 2006 correspondant à la réforme *Medicare part D* qui a permis l'amélioration du remboursement des médicaments dans la population âgée de 65 ans et plus. Ainsi, les sujets plus âgés recevaient avant 2006 une posologie de traitement antidépresseur plus souvent faible que les sujets jeunes. Cette tendance a beaucoup diminué après 2006 (rapport de cote à 5,4 avant 2006 avec un IC95% [3,6 ; 8,1] et de 1,9 après 2006 avec un IC95% [1,1 ; 3,2] par rapport à la prescription d'une posologie élevée) [95]. En ce qui concerne la durée de

traitement, la tendance s'est inversée. Avant 2006, les sujets plus âgés recevaient une durée de traitement par antidépresseur plus souvent courte que les adultes jeunes (HR=1,3 ; IC95% [1,1 ; 1,4]) et, après 2006, une durée moins souvent courte que les adultes jeunes (HR=0,8 IC95% [0,7 ; 0,9]).

*Ainsi des différences semblent exister concernant l'utilisation et les modalités de traitement par antidépresseurs entre les sujets âgés et la population plus jeunes. Cependant, nous avons vu que ces modalités d'usage semblent dépendre étroitement du système de soins et d'assurance maladie. En effet, l'augmentation du remboursement et la réduction des dépenses liées aux médicaments pour les patients plus âgés ont permis une nette amélioration de leurs modalités d'utilisation. La France bénéficiant d'un système d'assurance maladie universel, identique quel que soit l'âge, les résultats d'une comparaison des adultes jeunes et plus âgés pouvaient se montrer tout à fait différents. Nous avons réalisé une étude comparant les modalités d'utilisation des antidépresseurs entre les sujets âgés et les adultes plus jeunes en France.*

### **1.6 Étude personnelle: Antidepressant treatment patterns in younger and older adults from the general population in a real-life setting**

Les sujets plus âgés semblent recevoir plus facilement une prescription d'antidépresseur que les adultes jeunes en France. Afin d'observer s'il existe des différences concernant les modalités d'utilisation des médicaments antidépresseurs entre les sujets âgés et les adultes plus jeunes, nous avons mené une étude observationnelle sur une grande base de données de l'Assurance Maladie française, l'Echantillon généraliste des bénéficiaires de l'Assurance maladie (EGB). Cette étude a fait l'objet d'une publication dans International Journal of Geriatric Psychiatry en 2014.

#### **1.6.1 Présentation des bases de données de l'Assurance maladie française**

La Caisse Nationale d'Assurance Maladie gère les dépenses de santé et les remboursements de chaque usager, avec une base de données administrative : le Système National d'Informations Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIR-AM). Le SNIIR-AM a été créé en 1999 par la loi de financement de la Sécurité Sociale ; il contient toutes les données collectées par tous les régimes de l'Assurance Maladie obligatoire existant pour chaque individu, ainsi que certaines données concernant les activités hospitalières, collectées par l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (Atih). Le terme « d'entrepôt SNIIR-AM » qui est fréquemment utilisé pour parler de cette base de données rend bien état de la dimension gigantesque du nombre de données qu'elle contient. L'objectif de la création de cette base de données était principalement d'assurer un suivi et une gestion des dépenses de Santé. Il contient ainsi [96]:

- Informations sociodémographiques : âge, sexe, bénéficiaire de la Couverture Maladie Universelle complémentaire (CMUc), code CIM 10 des Affections de Longue Durée (ALD)...
- Consommations de soins remboursés « en médecine de ville » : date de remboursement, code des actes médicaux, code des actes de biologies, code Anatomique Thérapeutique Chimique (ATC) et le code Club Inter Pharmaceutique (CIP) des médicaments délivrés en officines, montant remboursé...
- Données issues des séjours au sein d'établissements publics via le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Informations (PMSI) et au sein d'établissements privés (séjours facturés directement à l'Assurance Maladie).
- Données diagnostiques : uniquement au travers des affections de longue durée et des diagnostics rattachés aux séjours hospitaliers dans le PMSI, codés selon la dixième version de la Classification Internationale des Maladies (CIM-X)
- Données sur les prescripteurs de soins et les lieux de consommations de soins : spécialité du prescripteur, département et commune du lieu d'exécution des soins, statut conventionnel du professionnel de santé et statut juridique de l'établissement de soins.

Les données contenues dans le SNIIR-AM sont conservées deux ans au-delà de l'année en cours. Il est important de noter que le SNIIR-AM ne contient des données que sur les consommateurs de soins et n'est pas représentatif de la population générale.

L'Echantillon généraliste des Bénéficiaires ou EGB est un échantillon permanent, issu du SNIIR-AM. Il a été créé par l'arrêté du 20 juin 2005, afin de disposer d'un échantillon représentatif des bénéficiaires, pour lequel les données seront conservées durant une longue période de temps (20 ans), ce qui permettra la réalisation d'études longitudinales et le suivi de tendance de consommations de soins ou de pratiques sur le long terme. L'EGB est un sondage au 1/97<sup>ème</sup> du SNIIR-AM, effectué via le numéro de Sécurité Sociale des bénéficiaires (NIR), plus précisément la clé NIR composée de deux chiffres (qui est le résultat d'une opération mathématique utilisant le code de Sécurité Sociale de chaque individu). Seuls, les individus ayant une clé NIR égale à une valeur X sont inclus dans l'EGB. La constitution de cet échantillon se fait en deux étapes :(i) tout d'abord, les bénéficiaires de l'EGB sont extraits parmi les populations protégées par les différents régimes, puis (ii) ces données sont appariées avec les données de consommations de soins issues du SNIIR-AM. Ce sondage permet d'inclure aussi bien des personnes ayant consommé des soins durant l'année que des personnes n'ayant bénéficié d'aucun remboursement.

Le régime général est le principal régime des travailleurs salariés en France. Il s'agit du régime des individus dépendant de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAM-TS). Toutefois, ce régime général ne comprend pas les

fonctionnaires et les étudiants. Les deux autres grands régimes sont les ressortissants de la Mutualité Sociale Agricole (MSA) qui concerne les salariés et exploitants dans le secteur agricole et le Régime Social des Indépendants (RSI) qui concerne les travailleurs indépendants comme les commerçants, les artisans ou les professions libérales. Les régimes concernés par l'EGB sont le régime général (hormis les sections locales mutualistes) et, depuis 2011, la MSA et le RSI.

Ainsi, l'EGB est un sondage au 1/97<sup>ème</sup> des bénéficiaires de ces régimes, ce qui d'après la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM) couvrait, au 1<sup>er</sup> janvier 2012, 85,2% de la population couverte par un régime de sécurité sociale. Cet échantillon peut être croisé avec le PMSI qui correspond aux données médicales issues des séjours effectués à l'hôpital général. L'EGB est géré par la CNAM-TS.

Cette base de données est mise à jour de manière mensuelle (à la fin du mois M+1 pour le mois M) en ce qui concerne les données de consommation de soins. Une mise à jour trimestrielle est effectuée, afin d'intégrer dans la base les nouveaux entrants tels que les nouveaux nés ou les individus nouvellement affiliés à l'un des trois régimes. Pour les nouveaux entrants, leurs données de consommation de soins sont mises à jour au mois M+1 et les données des trois derniers mois sont récupérées. L'effectif de l'EGB est croissant puisqu'aucun sujet n'est exclus, hormis pour cause de décès ou de changement de pays. En 2009, il contenait près de 500 000 individus et, début 2014, plus de 600 000 personnes.

Les données de l'EGB seront conservées en théorie 20 ans. Il est notable qu'il ne comprend aucune donnée concernant les hospitalisations en psychiatrie. Les variables contenues dans l'EGB sont [96]:

- Variables socio-démographiques : date de naissance, sexe, reconnaissance d'une ALD, régime d'affiliation, département de résidence, bénéficiaire de la CMUc, pension d'invalidité...
- Remboursement de prestation de soins : montant de la dépense, montant remboursé, le code de l'acte de Biologie, code CIP du médicament délivré, nombre de boîtes facturé, motif de la substitution du médicament, code affiné du transport
- Informations concernant les professionnels de Santé : statut juridique de l'établissement exécutant, secteur public/ privé, n° FINESS géographique de l'établissement exécutant, spécialité du prescripteur, département du prescripteur
- Informations hospitalières (PMSI) : type d'établissement, date d'hospitalisation, date de sortie, consommation médicamenteuse pendant l'hospitalisation, diagnostics médicaux rattachés au séjour (CIM-X).

Ainsi, l'EGB présente un intérêt certain pour les études épidémiologiques, en raison de son grand effectif et de sa représentativité de la population française, qui permettent d'étudier l'évolution de nombreux comportements en termes de santé. De plus, la durée de conservation des données permet la réalisation d'études sur le long terme. L'EGB peut de plus être croisé avec le PMSI, ce qui permet de reconstituer le parcours de soins complet d'un individu. Toutefois, il présente aussi des limites. Il ne contient pas de données sur les diagnostics, sur les informations médicales (sévérité des troubles, poids, taille, résultats des examens réalisés...), ni sur les médicaments non remboursés. De plus, il n'y a aucun moyen de s'assurer qu'après la délivrance du médicament le patient l'ait consommé. Le nombre de variables sociodémographiques est très limité dans l'EGB, ce qui ne permet pas d'affiner les études sur beaucoup de paramètres.

### **1.6.2 Précisions concernant notre étude personnelle**

L'objectif était de comparer, dans un échantillon représentatif de la population générale française, les modes d'utilisation des antidépresseurs chez les sujets plus âgés (65 ans et plus) et chez les adultes jeunes (âgés de 18 à 65 ans). Les modalités de traitement étudiées étaient le relais d'un médicament antidépresseur par un autre, l'association concomitante de plusieurs antidépresseurs, la coprescription de médicaments psychotropes pendant le traitement antidépresseur, la durée du traitement antidépresseur, l'adhésion au traitement antidépresseur définie par le *Medication possession ratio* (MPR). Le MPR est le ratio de la durée pendant laquelle le patient a été effectivement en possession de son antidépresseur et de la durée théorique de traitement (six mois).

Nous avons inclus les consommateurs incidents d'antidépresseurs âgés de 18 ans et plus, c'est à dire n'ayant pas reçu de délivrance d'antidépresseur dans les six mois précédant l'inclusion dans l'étude.

Dans cette étude, malgré un mode d'utilisation des traitements antidépresseurs constamment plus favorable en population plus âgée, nous avons pu constater que la durée de traitement et l'adhésion étaient insuffisantes voire médiocres. Ainsi, il semble que, pour les antidépresseurs, il y ait un décalage entre la conduite théorique d'un traitement et ce qui se produit en vie réelle. Ce décalage affecte l'efficacité du traitement et son ratio bénéfices/risques. Un médicament dont le risque est jugé acceptable au cours des essais cliniques en regard de son efficacité peut devenir inutile voire néfaste s'il n'est pas pris correctement. Cette situation se révèle fréquente et particulièrement préoccupante dans la population plus âgée. En effet, d'une part, cette population est plus vulnérable vis à vis des événements indésirables sous médicament et, d'autre part, l'efficacité des antidépresseurs est plus lente à survenir avec un temps plus long pour obtenir un état de rémission. A la fois le délai d'action et la durée totale de traitement nécessaire sont allongés chez les personnes plus âgées. Dans le cas d'un traitement trop court, elles sont plus susceptibles de montrer des effets indésirables et ont moins de chances d'amélioration que les adultes plus jeunes.

On peut imaginer que ce type de phénomène n'affecte pas uniquement les antidépresseurs mais également d'autres classes de psychotropes. C'est ainsi que le hiatus entre les règles d'utilisation des médicaments psychotropes permettant à la fois l'efficacité et la sécurité de leur usage et l'utilisation constatée en situation réelle a conduit les autorités de santé à publier des recommandations de bonne pratique.

En raison d'une vulnérabilité et de modifications pharmacodynamiques liées à l'âge, ainsi que du faible nombre d'études menées dans cette population, nous avons choisi de nous intéresser spécifiquement à la population âgée et d'étendre notre travail aux trois grandes classes de psychotropes. Dans la partie suivante, après avoir identifié et défini brièvement le rôle des différentes autorités de santé françaises, nous allons présenter les recommandations de bon usage qu'elles ont publié et qui concernent l'utilisation des médicaments psychotropes chez les personnes âgées.

# Antidepressant treatment patterns in younger and older adults from the general population in a real-life setting

Fanny Etchepare<sup>1,2</sup>, Thibaut Sanglier<sup>1</sup>, Manon André<sup>1</sup>, Hélène Verdoux<sup>1,2,3</sup> and Marie Tournier<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>INSERM U657, Bordeaux, France

<sup>2</sup>Université de Bordeaux, Bordeaux, France

<sup>3</sup>Centre Hospitalier Charles Perrens, Bordeaux, France

Correspondence to: M. Tournier, MD, PhD, E-mail: mtournier@ch-perrens.fr

**Objective:** The treatment of depression in real-life settings appears to be influenced by health care systems. Antidepressant drugs have been found to be underused in the older population relative to younger adults when refunding of such drugs is poor. No study assessed the pattern of antidepressant use according to age in a universal health care system. The objective is to assess whether the pattern of antidepressant drug use differs between younger and older adults with respect to treatment duration, adherence to treatment, coprescription of other psychotropic drugs, switch, or combination of antidepressant drugs.

**Methods:** A historical cohort study included 7747 older (65+ years) and 27 306 younger (younger than 65 years) adults representative of the beneficiaries of the French national health care insurance system who initiated a new antidepressant treatment. Follow-up after treatment initiation was at least 6 months.

**Results:** Older patients had a significantly longer duration of treatment than younger adults (hazard ratio = 0.90; 95%CI[0.88–0.93]). Adherence was more often good in older than in younger adults when the treatment was initiated by a general practitioner (23.4% vs. 16.7%; Odds ratio (OR) = 1.35[1.25–1.46]), a hospital practitioner (OR = 1.68[1.40–2.03]) or another specialist (OR = 1.60[1.19–2.17]). The coprescription of psychotropic drugs decreased with older age in men (OR = 0.77[0.70–0.85]) and increased with older age in women (OR = 1.14[1.07–1.22]). Switches and combinations of antidepressants were not associated with age.

**Conclusion:** In a universal health care system, with similar reimbursement of drugs regardless of age, treatment duration, and adherence were better in the older patients than in the younger ones. Copyright © 2014 John Wiley & Sons, Ltd.

**Key words:** antidepressant; elderly; use pattern; health insurance database

**History:** Received 1 August 2013; Accepted 23 December 2013; Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com)

**DOI:** 10.1002/gps.4081

## Introduction

Although the antidepressant drugs are effective in older and younger adults (Stone *et al.*, 2009; Tournier *et al.*, 2013), very few studies have assessed the pattern of antidepressant use according to age. A study conducted in the USA comparing antidepressant use in older and younger adults with depression found that antidepressants were less often prescribed or were prescribed longer after the onset of depression, and

that prescribed doses were lower in older than in younger patients (Sanglier *et al.*, 2011). However, these differences disappeared after Medicare Part D implementation, which improved the refunding of drugs in the elderly population. In Quebec, antidepressant treatment duration was longer in older than in younger adults in two studies using the same population sources and the same method for assessment of drug exposure (Tournier *et al.*, 2009; Beland *et al.*, 2011).

Many factors might explain differences in use of antidepressant drugs according to age. First, depression is often underdiagnosed in the elderly, as depressive symptoms may be considered as part of aging and as a physiological state in them (Alexopoulos *et al.*, 2001; Alexopoulos, 2005). Second, depression is often difficult to diagnose in the elderly who frequently present with somatic symptoms that may hide depressive symptoms (Alexopoulos *et al.*, 2001; Wilkowska-Chmielewska *et al.*, 2013). Somatic complaints are common in elderly people and may in some cases be the only spontaneously expressed symptoms of depression. Third, elderly patients frequently present with somatic comorbidities and therefore polymedication (Alexopoulos *et al.*, 2001). Hence, practitioners may be reluctant to introduce an additional drug treatment as they anticipate possible drug interactions. Fourth, older persons have a reduced access to mental health care (Sanglier *et al.*, 2011), go less frequently to consult psychiatrists than younger ones, and may be more likely than the latter to present with negative representations regarding mental health care in general and antidepressant drugs in particular (Paykel *et al.*, 1998). Finally, older persons are often retired and may have less income than younger adults. Healthcare insurance systems may play a role in access to depression treatment for elderly people. In a multisite international study, the probability of treatment for depression in primary care was more influenced by health care systems and out-of-pocket costs than by depression screening and characteristics of individual patients (Simon *et al.*, 2004). The discrepant findings in studies on antidepressant use mentioned earlier may be explained by differences in healthcare systems between the USA and Quebec (Tournier *et al.*, 2009; Beland *et al.*, 2011; Sanglier *et al.*, 2011). In Quebec, the national healthcare insurance system is universal for all medical services except medications, which are only covered for a part of population, including elderly patients. The national drug insurance program does not cover most young patients, who are covered by a private insurance system. In the USA before Medicare Part D, drugs were not refunded to elderly patients, so some of them took out private insurance for drugs with partial reimbursement. Since 2006, elderly persons can pay to benefit from the Medicare drugs program (Medicare Part D). Drugs are partly refunded conditionally on income and annual expenses.

No study has yet assessed antidepressant use according to age in France, despite the specificities of its healthcare system. The French healthcare insurance system is national, universal, and reimburses most

medical expenses. For people on welfare or with chronic and costly diseases, all expenses are completely reimbursed (for the given condition in the case of chronic disease). Drugs are equally refunded to everybody, whatever their age. Healthcare use in the French population is also characterized by free access to medical services. Lastly, the use of psychotropic drugs is very frequent in the French general population, particularly in the elderly (Gasquet *et al.*, 2005).

The aim of the present study was to compare the patterns of antidepressant drug use in older and younger adults in a representative sample of the French population with a new antidepressant treatment (i.e. no dispensing of antidepressant in the 6 months prior to the first dispensing of antidepressant over the study period). The following characteristics of use were explored: treatment duration, adherence to treatment, coprescription of other psychotropic drugs, switch, or combination of antidepressant drugs.

## Methods

### Study design and data source

A historical fixed cohort study with dynamic follow-up time was carried out in patients aged 18 years and older who were dispensed a new antidepressant treatment (Verdoux *et al.*, 2011; Tournier *et al.*, 2013). Data were anonymously extracted from the 2004 to 2007 database of the *Echantillon Généraliste des Bénéficiaires* (EGB). The EGB is a randomized representative sample of 1% of persons insured by the *Caisse Nationale d'Assurance Maladie des travailleurs salariés*, the French national health care insurance program for employees and their dependents, that is nearly 75% of the French general population (Martin-Latry and Begaud, 2010). An anonymization process with two cryptographic levels protects the identification of persons included in this sample. This procedure conforms to French legislation on data protection. The present study was submitted to and approved by the relevant bioethics committee (*Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés*).

### Study population

The study population met the following inclusion criteria: (i) aged 18 years and older on 1 January 2005; (ii) new dispensing of antidepressant between 1 January 2005 and 31 December 2006; (iii) no dispensing of antidepressant in the 6 months prior to the first dispensing of antidepressant (index date) over the study period; (iv) at least 6 months follow-up after

initiation of the index antidepressant; (v) at least 6 months of documented medical service history in the database before the index date.

#### Antidepressant use patterns

The outcomes of interest concerned antidepressant use patterns during the first episode of antidepressant treatment over the follow-up (index episode). Four antidepressant classes were defined according to the Anatomical Therapeutic Chemical classification: (i) tricyclic antidepressants; (ii) selective serotonin reuptake inhibitor; (iii) monoamine oxidase inhibitors; (iv) others (mianserine, milnacipran, mirtazapine, tianeptine, viloxazine, and venlafaxine).

The method used to calculate duration of antidepressant treatment episode has been previously described (Verdoux *et al.*, 2011; Tournier *et al.*, 2013). In the EGB database, there was no information on prescribed dosage or duration of the prescription. Duration of the antidepressant treatment episode was estimated by using information on dates of successive antidepressant dispensings. Because treatment is issued for a maximum of 28 days, we defined discrete 28-day periods after each dispensing. We postulated that the cumulative duration of antidepressant treatment was 28 days, irrespective of the number of dispensings, over each 28-day period. Discontinuation of antidepressant treatment was considered to have occurred in the absence of a renewed dispensing 56 days after the last dispensing (*i.e.* the 28-day period following the putative end of the last dispensing). Duration of index antidepressant episode was calculated irrespective of the types of antidepressants prescribed, that is without taking into account the eventual switch from one antidepressant to another over the episode.

Adherence reflects treatment continuation and the patient's commitment to treatment. It was estimated using the Medication Possession Ratio (MPR), which corresponds to a proportion of days (Andrade *et al.*, 2006; Cantrell *et al.*, 2006; Hess *et al.*, 2006; Karve *et al.*, 2009): number of days during which the patient is actually in possession of antidepressants relative to the number of days during which he/she should be in theory in possession of antidepressants. Adherence was assessed during the following 180 days after the index dispensing, corresponding to the minimum treatment duration recommended by the guidelines (Lam *et al.*, 2009; Davidson, 2010). Thus, MPR was calculated by dividing by 180 the number of days covered by any antidepressant dispensing occurring during this period. We subtracted periods during

which the patient was unable to benefit from the drug (*i.e.* periods between the putative end of the previous dispensing and the renewal of dispensing and period after the end of the episode, if it lasted less than 6 months). In the event of a dispensing exceeding the end of the period, days in excess were not taken into account. Adherence was considered as good if MPR was 0.8 and over (Lam *et al.*, 2009; Davidson, 2010).

Coprescription of psychotropic was defined by at least one dispensing of a psychotropic drug other than an antidepressant during the index episode of antidepressant treatment. Psychotropic drugs were defined as class «N» according to the World Health Organization Anatomical Therapeutic Chemical index (WHO, 2014). Psychotropic drugs were categorized as (1) hypnotic/anxiolytic, (2) sedative first-generation antipsychotics (cyamemazine, levomepromazine), (3) non-sedative first-generation antipsychotics, (4) second-generation antipsychotics, (5) mood stabilizers (lithium and anticonvulsants: carbamazepine, sodium divalproate, lamotrigine, oxcarbazepine, valpromide), (6) psychostimulants, and (7) opiate substitution treatment.

Switch of antidepressants was defined by the dispensing of an antidepressant drug after another within the same episode of treatment. If the prescription of two drugs overlapped, the overlap was not to exceed 28 days. Combination of antidepressants was defined as the dispensing of two different antidepressants or more, at the same time, during the same episode of treatment, over a period of more than 28 days.

#### Patients' and prescribers' characteristics

The main independent variable was age. We categorized population into two age groups: 18 to 65 years and 65 years and older. The EGB database provided data on patients' characteristics: gender, welfare benefit for persons with very low income and status of 'long duration disease'. This administrative status giving access to treatment free of charge for the given disease may be considered as a proxy for presence of a serious chronic illness. It was categorized as 'no chronic illness', 'psychiatric chronic illness', and 'other chronic illness'. Patients with a psychiatric serious illness may also present with an associated non-psychiatric illness. The specialty of the prescriber who initiated the antidepressant treatment was categorized as (i) general practitioner; (ii) private psychiatrist; (iii) hospital practitioner (no information is available in the EGB database on the hospital practitioner's specialty); (iv) other private specialists.

## Statistical analyses

Analyses were conducted using SAS 9.2. A Cox model was used to assess the association between age and duration of treatment. Hazard ratio and 95% confidence intervals (95% CIs) were estimated using the Efron approximation. In the Cox model built to identify factors associated with the duration of treatment, the hypothesis of proportional hazards was not respected regarding the variable 'specialty of the antidepressant prescriber'. Hence, this variable was categorized into two groups: (i) 'non-psychiatrist group' including general practitioners and other private specialists and (ii) 'psychiatrist group' including hospital practitioners and private psychiatrists. This pooling allowing the hypothesis of proportional hazards to be respected was chosen because of its consistency: hospital practitioners prescribing antidepressant were likely to be mainly psychiatrists (Tournier *et al.*, 2011).

The associations between age, on the one hand, and other characteristics of antidepressant use (adherence, coprescription of other psychotropic drugs considered altogether, switch, and combination), on the other hand, were assessed using logistic regression models giving odds ratio (OR) and 95% CI. All multivariate models were a priori adjusted for (i) gender, (ii) chronic illness status, (iii) welfare benefit, (iv) specialty of the practitioner who initiated the index antidepressant treatment, (v) the class of the first antidepressant initiated over the treatment episode. Interactions between independent variables were tested two at a time using a Wald test, and only significant interactions were simultaneously included in the multivariate model. In the latter, a stepwise selection was used to keep only significant interactions in the final models. In such a case, stratified analyses were performed on interacting variables.

## Results

### Characteristics of study population and antidepressant treatment episode

The study included 35 053 subjects who initiated an antidepressant treatment with 7747 (22.1%) adults 65 years and older and 27 306 (77.9%) adults younger than 65 years. More than half of the total sample presented with a single episode of antidepressant treatment over the study period [ $n = 3939$  (50.9%) in adults 65 years and older and  $n = 14 259$  (52.2%) in adults 18–64 years]. In both age groups, less than a quarter of the treated patients had an episode duration of at least six months [ $n = 1757$  (22.68%) for older

adults and  $n = 4622$  (16.93%) for adults 18–64 years]. More than half of the patients had an episode duration shorter than 1 month [ $n = 4145$  (53.50%) in older adults and  $n = 16 232$  (59.44%) in adults 18–64 years].

The characteristics of the study population and of antidepressant treatments are shown in Table 1. Mean duration of antidepressant treatment was 135.39 days in older adults and 104.32 days in younger ones. The average MPR was  $m = 0.23$  (SD 0.42) in older adults and  $m = 0.17$  (SD 0.37) in younger ones; that is, older patients had a day-supply for 23% of the theoretical 180 days of treatment and younger patients for 17%. For more than three quarters of individuals in each age group, the MPR was lower than 0.8, corresponding to a poor adherence to treatment. Most of the coprescribed psychotropic drugs belonged to the anxiolytic/hypnotic class. At least one switch of antidepressant occurred in 10.66% of older adults and 11.57% of younger adults. Fewer than 2% of people had at least one antidepressant combination in both age groups.

### Comparison of antidepressant use pattern between older and younger patients

Older adults were less likely to stop antidepressant treatment than younger ones (Table 2), so the duration of their treatment was longer. In the model assessing the association between age and adherence to treatment, an interaction was found between age and the specialty of the prescriber who initiated the antidepressant. Multivariate analyses were then stratified by the specialty of the antidepressant's prescriber. Older patients had a higher probability of good adherence than younger ones when the prescriber was a 'non-psychiatrist' (Table 2). Both age groups had a similar frequency of good adherence when a private psychiatrist had initiated the antidepressant treatment. Another interaction was found between age and gender in the model assessing the association between age and the coprescription of other psychotropic drugs considered altogether. Multivariate analyses were then stratified by gender. The coprescription of psychotropic drugs decreased with older age in men and increased with older age in women (Table 2). Age was not significantly associated with switch or combination of antidepressants (Table 2).

## Discussion

In the present study conducted in sample representative of the French general population, treatment duration was longer and adherence was better in the older

Table 1 Population and antidepressant treatment characteristics according to age

	18–64 (years)		65 years and older	
	N	(%)	N	(%)
Gender (M)	9261	33.92	2319	29.93
Serious chronic illness				
No	22531	82.51	3632	46.88
Non-psychiatric	3525	12.91	3945	50.92
Psychiatric	1250	4.58	170	2.19
Welfare benefit	3230	11.83	90	1.16
Initiator of antidepressant treatment				
General practitioner	22 165	81.25	6420	82.91
Private psychiatrist	1602	5.87	131	1.69
Hospital practitioner	2342	8.59	775	10.01
Other private specialist	1170	4.29	417	5.39
Class of the first antidepressant initiated over the treatment episode				
Selective serotonin reuptake inhibitors	16 894	61.87	4 108	53.03
Monoamine oxidase inhibitors	43	0.16	64	0.83
Others	6 818	24.97	2 413	31.15
Tricyclics	3 551	13.0	1 162	15.0
Number of antidepressant drugs during episode				
Only one	18 038	66.06	5241	67.65
Two	5343	19.57	1439	18.57
At least three	3925	14.37	1067	13.77
Mean duration of antidepressant treatment (days)	104.32	159.56	135.39	198.57
Good adherence	4560	16.70	1810	23.36
Coprescription of psychotropic drugs	17 179	62.91	4831	62.36
Anxiolytics/hypnotics	16 594	60.77	4660	60.15
AP1G sedative	978	3.58	158	2.04
AP1G non-sedative	645	2.36	310	4.00
AP2G	741	2.71	189	2.44
Mood stabilizers, anticonvulsants	618	2.26	141	1.82
Lithium	69	0.25	16	0.21
Psychostimulant	4	0.01	0	0.00
Substitution treatment	383	1.40	10	0.13
Switch of antidepressants	3160	11.57	826	10.66
Combination of antidepressants	388	1.42	116	1.50

AP1G, first generation antipsychotics; AP2G, second generation antipsychotics.

Serious chronic illness: status that gives access to treatment free of charge for the given disease; patients with a psychiatric serious illness may or may not have an associated non-psychiatric serious illness; Welfare benefit: benefit for persons with very low income; Hospital practitioner: no available information about specialty; Switch of antidepressants: dispensing of an antidepressant drug after another within the same episode of treatment; Combination of antidepressants: dispensing of two antidepressants or more at the same time over more than 28 days; AP1G sedative, cyamemazine, levomepromazine; good adherence, medication possession ratio >0.8.

patients compared with the younger ones. The use of antidepressant drugs was similar in both age groups for coprescription of other psychotropic drugs, switches, and combinations of antidepressants.

These similarities in antidepressant use patterns in the present study are possible owing to the French healthcare insurance system, which refunds medications in the same way, whatever the patient's age, and to easy access to medical services and prescription of psychotropic drugs, irrespective of age. These results are consistent with the fact that, in the USA, the improvement in the reimbursement of medications in elderly patients improved their antidepressant use (Sanglier *et al.*, 2011). Furthermore, it may be also consistent with the fact that, in Quebec, where medications

are reimbursed by public insurance for nearly all of the older population but not in most younger adults, antidepressant use was better in the elderly patients. All in all, the level of drug reimbursement seemed to impact antidepressant use. Moreover, combinations and switching of antidepressants are not linked to patients' adherence to treatment but depend only on the physician's prescription owing to poor tolerance or lack of efficacy of the initial antidepressant treatment.

However, even in the French universal system, antidepressant use was not completely similar in both age groups. Although there is no difference in the amount of out-of-pocket money according to age in France and in Netherlands (Meijer *et al.*, 2004), antidepressant use was partly better in the older population than

Table 2 Multivariate survival analysis exploring association between age and duration of treatment (risk of treatment discontinuation over time), and multivariate logistic regression models exploring associations between age and good adherence to antidepressant treatment, coprescription of psychotropic drugs, combination, and switch of antidepressants

		Age (years)	HR	IC 95%	<i>p</i>
Treatment duration		<65	Reference		
		>65	0.90	0.88; 0.93	<0.0001
Good adherence		<65	Reference		
		>65	OR	IC95%	<i>p</i>
	General practitioner	>65	1.35	1.25; 1.46	<0.0001
	Private psychiatrist	>65	0.92	0.62; 1.38	0.7
	Hospital practitioner	>65	1.68	1.40; 2.03	<0.0001
Coprescription of psychotropic drugs	Other specialist	>65	1.60	1.19; 2.17	0.002
		<65	Reference		
	Male	>65	0.77	0.70; 0.85	<0.0001
Switch of antidepressants	Female	>65	1.14	1.07; 1.22	0.0002
		<65	Reference		
Combination of antidepressants		>65	0.92	0.84; 1.01	0.07
		<65	Reference		
		>65	1.08	0.86; 1.36	0.52

HR, hazard ratio; OR, odds ratio.

95%CI, 95% confidence interval; good adherence, medication possession ratio >0.8; Switch of antidepressants: dispensing of an antidepressant drug after another within the same episode of treatment; Combination of antidepressants: dispensing of two antidepressants or more at the same time over more than 28 days

in younger adults in these countries (i.e. treatment duration and adherence in the present study). The national healthcare insurance systems might not explain the differences found between both age groups in the present study, in the USA after Medicare Part D (Sanglier *et al.*, 2011), and in the Netherlands (Meijer *et al.*, 2004).

Persistence to treatment, as assessed by duration of treatment, and adherence, as assessed by the MPR, were better in older patients than in younger ones, thus showing more appropriate antidepressant use in older patients compared with younger ones. Both of these characteristics depend not only on the physician's prescription but also on the patient's adherence to treatment. Increased quality of use may accompany frequency of medical visits in the elderly, as a frequent follow-up was found to improve antidepressant use (Chen *et al.*, 2010). Older patients had a high frequency of non-psychiatric chronic illness in the present study, so they might be more likely to benefit from frequent medical visits than younger ones (Lacruz *et al.*, 2012). This explanation is in agreement with the fact that antidepressant treatments were most often initiated by a general practitioner in the present study.

Conversely, these findings may appear contradictory to other results of the present study. First, initiation of antidepressant treatment by a psychiatrist was associated with adequate use of antidepressant treatment and, yet, was less common in older adults than in younger ones. Second, low out-of-pocket money generally

accompanied better antidepressant use. In the present study, older adults presented twice less frequently with a recognized serious psychiatric chronic illness than younger ones, so they less frequently had access to a treatment for psychiatric disorders free of charge. Despite these two factors, which theoretically could decrease adequate use of psychotropic drugs, older adults had better antidepressant use with regard to adherence and treatment duration. However, in studies conducted in France and other European countries, older people preferred to consult a general practitioner rather than a mental health professional for psychiatric problems more than younger ones (Kovess-Masfety *et al.*, 2007b; Kovess-Masfety *et al.*, 2007a). Use of mental health resources appeared to be mediated by factors other than financial, such as the nature of professionals, referral practice, and sociocultural factors (Kovess-Masfety *et al.*, 2007a).

Overall, in the French universal health care system, both age groups were similar with regard to characteristics of antidepressant use that might depend only on the prescriber's decision, and the older patients showed more appropriate use for characteristics that might also depend on adherence to health care.

#### Strengths and limitations

This study was carried out in a large cohort that was representative of the French general population. Because the data source was an administrative database,

all dispensing of psychotropic drugs and medical services were documented and valid. The EGB database does not provide any information on diagnosis associated with antidepressant prescription. However, all disorders treated with antidepressants require long-term continuous treatment and most antidepressant treatments are prescribed for mood or anxiety disorders (Mark, 2010). The lack of diagnosis and the high frequency of treatment initiation by general practitioners may point to overdiagnosis of depression (Mitchell *et al.*, 2009) leading to inclusion in the study of persons with non-clinical indications for antidepressant treatment. These overdiagnoses might have an impact on the association between age and antidepressant use characteristics only if they were differential, that is, overdiagnoses were more frequent in one age group than in the other. As previously mentioned, anxiety and depressive disorders in French elderly patients might be underdiagnosed because the latter might consider them to be banal. Alternatively, such disorders might be hidden by somatic symptoms. However, they might also be overdiagnosed because the elderly are in a position to consult more frequently, and some symptoms related to somatic diseases can be falsely attributed to depression, such as insomnia or asthenia. A previous European study showed a linear association between older age and higher frequency of antidepressant use (Demyttenaere *et al.*, 2008). Thus, older people might be more likely than younger ones to receive antidepressant treatment without appropriate clinical indications and to discontinue their treatment (Tournier *et al.*, 2011). This bias would have decreased the associations found in the present study. As no information was available on duration of antidepressant use, we estimated it by using the date of antidepressant dispensing. As in all observational studies, we could not be sure that the patients were actually exposed to the drugs as purchase of medication is not equivalent to drug consumption. In addition, no data was available on treatment initiated during hospitalization. This lack of information might affect the estimation of the duration of antidepressant treatment. Indeed, a first antidepressant dispensing after a stay in hospital was not equivalent to the beginning of an episode. Conversely, a stay longer than 28 days corresponded erroneously in our study to treatment discontinuation. However, this information was missing both in younger and older adults.

## Conclusion

Treatment duration was longer and adherence better in the older patients than in the younger ones, the

other characteristics of use being similar in both groups. This favorable finding for antidepressant use in older patients may be partly attributed to the universal healthcare system in which all subjects are treated in the same way, regardless of age. However, the reasons for the more appropriate use of antidepressants in the older subjects despite a higher out-pocket money amount and fewer visits to a psychiatrist remain to be elucidated.

## Conflict of interest

T. S. had no conflict of interest at the moment of the study, was employed by Lundbeck before participation in the study, and is now employed by Takeda.

M. T. has received honoraria as a speaker by Lilly, AstraZeneca, BMS, Janssen.

## Key points

- Treatment duration and adherence were better in the older patients receiving antidepressant treatment than in the younger ones
- The coprescription of psychotropic drugs decreased with older age in men and increased with older age in women, over the antidepressant treatment period.
- Overall, in a universal health care system, both age groups were similar with regard to characteristics of antidepressant use that might depend only on the prescriber's decision, and the older patients showed more appropriate use for characteristics that might also depend on adherence to health care.

## Acknowledgements

We thank Ray Cooke for supervising the English of this manuscript. The independent study was funded by autonomous resources of INSERM U657.

## References

- Alexopoulos GS. 2005. Depression in the elderly. *Lancet* **365**: 1961–1970.
- Alexopoulos GS, Katz IR, Reynolds CF, 3rd, *et al.* 2001. Pharmacotherapy of depression in older patients: a summary of the expert consensus guidelines. *J Psychiatr Pract* **7**: 361–376.
- Andrade SE, Kahler KH, Frech F, Chan KA. 2006. Methods for evaluation of medication adherence and persistence using automated databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* **15**: 565–574; discussion 575–567.

- Beland SG, Tournier M, Galbaud du Fort G, *et al.* 2011. Economic impact of nonpersistence with antidepressant treatment in the adult population of Quebec: a comparative cost-effectiveness approach. *Value Health* **14**: 492–498.
- Cantrell CR, Eaddy MT, Shah MB, Regan TS, Sokol MC. 2006. Methods for evaluating patient adherence to antidepressant therapy: a real-world comparison of adherence and economic outcomes. *Med Care* **44**: 300–303.
- Chen SY, Hansen RA, Gaynes BN, *et al.* 2010. Guideline-concordant antidepressant use among patients with major depressive disorder. *Gen Hosp Psychiatry* **32**: 360–367.
- Davidson JR. 2010. Major depressive disorder treatment guidelines in America and Europe. *J Clin Psychiatry* **71 Suppl E1**: e04.
- Demyttenaere K, Bonnewyn A, Bruffaerts R, *et al.* 2008. Clinical factors influencing the prescription of antidepressants and benzodiazepines: results from the European study of the epidemiology of mental disorders (ESEMED). *J Affect Disord* **110**: 84–93.
- Gasquet I, Negre-Pages L, Fourrier A, *et al.* 2005. Psychotropic drug use and mental psychiatric disorders in France: results of the general population ESEMED/MHEDEA 2000 epidemiological study. *Encéphale* **31**: 195–206.
- Hess LM, Raebel MA, Conner DA, Malone DC. 2006. Measurement of adherence in pharmacy administrative databases: a proposal for standard definitions and preferred measures. *Ann Pharmacother* **40**: 1280–1288.
- Karve S, Cleves MA, Helm M, *et al.* 2009. Good and poor adherence: optimal cut-point for adherence measures using administrative claims data. *Curr Med Res Opin* **25**: 2303–2310.
- Kovess-Masfety V, Alonso J, Brugha TS, *et al.* 2007a. Differences in lifetime use of services for mental health problems in six European countries. *Psychiatr Serv* **58**: 213–220.
- Kovess-Masfety V, Saragoussi D, Sevilla-Dedieu C, *et al.* 2007b. What makes people decide who to turn to when faced with a mental health problem? Results from a French survey. *BMC Public Health* **7**: 188.
- Lacruz ME, Emeny RT, Haefner S, *et al.* 2012. Relation between depressed mood, somatic comorbidities and health service utilisation in older adults: results from the KORA-Age study. *Age Ageing* **41**: 183–190.
- Lam RW, Kennedy SH, Grigoriadis S, *et al.* 2009. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacotherapy. *J Affect Disord* **117Suppl 1**: S26–S43.
- Mark TL. 2010. For what diagnoses are psychotropic medications being prescribed?: a nationally representative survey of physicians. *CNS Drugs* **24**: 319–326.
- Martin-Latry K, Begaud B. 2010. Pharmacoepidemiological research using French reimbursement databases: yes we can! *Pharmacoepidemiol Drug Saf* **19**: 256–265.
- Meijer WE, Heerdink ER, Leufkens HG, *et al.* 2004. Incidence and determinants of long-term use of antidepressants. *Eur J Clin Pharmacol* **60**: 57–61.
- Mitchell AJ, Vaze A, Rao S. 2009. Clinical diagnosis of depression in primary care: a meta-analysis. *Lancet* **374**: 609–619.
- Paykel ES, Hart D, Priest RG. 1998. Changes in public attitudes to depression during the Defeat Depression Campaign. *Br J Psychiatry* **173**: 519–522.
- Sanglier T, Saragoussi D, Milea D, *et al.* 2011. Comparing antidepressant treatment patterns in older and younger adults: a claims database analysis. *J Am Geriatr Soc* **59**: 1197–1205.
- Simon GE, Fleck M, Lucas R, Bushnell DM, Group L. 2004. Prevalence and predictors of depression treatment in an international primary care study. *Am J Psychiatry* **161**: 1626–1634.
- Stone M, Laughren T, Jones ML, *et al.* 2009. Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. *BMJ* **339**: b2880.
- Tournier M, Moride Y, Crott R, du Fort GG, Ducruet T. 2009. Economic impact of non-persistence to antidepressant therapy in the Quebec community-dwelling elderly population. *J Affect Disord* **115**: 160–166.
- Tournier M, Coughnard A, Boutouaba-Combe S, Verdoux H. 2011. Duration of antidepressant drug treatment and its determinants in France. *Encéphale* **37 Suppl 1**: S36–S41.
- Tournier M, Crott R, Gaudron Y, Verdoux H. 2013. Economic impact of antidepressant treatment duration in naturalistic conditions. *Acta Psychiatr Scand* **127**: 365–372.
- Verdoux H, Coughnard A, Thiebaut A, Tournier M. 2011. Impact of duration of antidepressant treatment on the risk of occurrence of a new sequence of antidepressant treatment. *Pharmacopsychiatry* **44**: 96–101.
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment. 2014. Oslo, 2013.
- Wilkowska-Chmielewska J, Szelenberger W, Wojnar M. 2013. Age-dependent symptomatology of depression in hospitalized patients and its implications for DSM-5. *J Affect Disord* **150**: 142–145.

## **2. Partie 2 : Recommandations de bonne pratique**

### **2.1 Rôle des différentes autorités de Santé**

#### **2.1.1 L'agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM)**

Depuis la loi du 29 Novembre 2011, l'ANSM remplace l'Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé). Elle en a repris les missions, et d'autres lui ont été attribuées. L'ANSM intervient dans les domaines suivants : (i) médicaments, (ii) produits biologiques, (iii) dispositifs médicaux, (iv) produits cosmétiques et de tatouage, (v) autres produits de santé. Ses deux rôles principaux sont de (i) permettre à tous les patients un égal accès aux innovations, (ii) assurer la bonne sécurité des produits de santé depuis les phases initiales des essais cliniques, jusqu'à la surveillance des produits après leur autorisation de mise sur le marché (AMM). Ainsi, elle assure les activités suivantes :

- L'évaluation scientifique et technique de la qualité, l'efficacité et la sécurité d'emploi des médicaments et produits biologiques
- La surveillance continue des effets indésirables prévisibles ou inattendus des produits de santé
- L'inspection des établissements exerçant des activités de fabrication, d'importation, de distribution, de pharmacovigilance ou menant des essais cliniques
- Le contrôle en laboratoire pour libérer des lots de vaccins et de médicaments
- En ce qui concerne les dérivés du sang, le contrôle de produits présents sur le marché, prélevés lors d'inspections, ou saisis par les autorités judiciaires ou les douanes.

L'ANSM prend les décisions suivantes :

- Autorisation, retrait ou suspension d'AMM
- Autorisation d'essais cliniques
- Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative d'un médicament et ATU de cohorte
- Recommandations temporaires d'utilisation de spécialités pharmaceutiques
- Libération de lot de vaccins et de produits dérivés du sang
- Retrait de produit ou de lots
- Interdiction de dispositifs médicaux sur le marché français
- Autorisation d'importation
- Autorisation préalable ou interdiction de la publicité.

Cette agence de Santé, au travers de ses décisions, a donc un rôle de police sanitaire. En plus de ces missions, l'ANSM a également une mission d'information du grand public, de la presse et des professionnels de santé. A ce titre, l'ANSM publie régulièrement des rapports concernant l'évaluation des pratiques, l'usage de médicaments, l'état des lieux

de la consommation de certains médicaments, ainsi que des textes sur le bon usage de médicaments ou d'une classe médicamenteuse.

### 2.1.2 La Haute Autorité de Santé (HAS)

La HAS a été créée en 2004. Son rôle principal est d'assurer le bon fonctionnement du système de santé français, au travers du contrôle de sa qualité et de son efficience. Ainsi, ses deux missions principales sont (i) l'évaluation et la formulation de recommandations, (ii) l'accréditation et la certification. Elles peuvent se décliner selon quatre grands thèmes : (i) évaluer les produits de santé, (ii) recommander les bonnes pratiques, (iii) certifier les hôpitaux, (iv) accréditer les médecins (accréditation des médecins de certaines disciplines médicales sur la base du volontariat). La HAS est constituée de six commissions spécialisées (Tableau 16).

**Tableau 16. Nom et rôle des commissions de la haute autorité de santé (HAS)**

Périmètre	Commission
Bonnes pratiques, bon usage et stratégies de prise en charge	Commission des stratégies de prise en charge
Certification des établissements de santé	Commission certification des établissements de santé
Évaluation des médicaments	Commission de la transparence
Évaluation économique et de santé publique	Commission évaluation économique et de santé publique
Évaluation des dispositifs médicaux des actes et des technologies de santé	Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé
Amélioration des pratiques, pertinence, accréditation, DPC, sécurité des soins et des patients	Commission des pratiques et des parcours

Ainsi, au travers de la Commission de la Transparence, la HAS évalue les médicaments en rendant un avis, afin d'aider les décideurs avant leur mise sur le marché. Elle indique ainsi le service médical rendu (SMR) par le médicament étudié, ainsi que l'amélioration du service médical rendu (ASMR) par le médicament étudié par rapport à l'arsenal thérapeutique déjà existant. Du SMR attribué dépendra le remboursement du médicament et, le cas échéant, le taux de remboursement. La commission des stratégies de prise en charge assure une publication régulière de recommandation de bonnes pratiques, ainsi que des travaux sur les stratégies et l'usage des médicaments, dispositifs médicaux.

## **2.2 Les recommandations publiées en France concernant l'usage des psychotropes chez les sujets âgés**

### **2.2.1 Les antidépresseurs**

En octobre 2006, l'Afssaps a publié des recommandations concernant l'utilisation des antidépresseurs pour la population adulte dans son ensemble, intitulées « Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte ». Dans ce document, un chapitre est consacré aux « spécificités liées à certains terrains particuliers » dont une partie concerne les sujets âgés. Ces recommandations stipulent que [3] :

- *« Il n'y a pas de différences significatives en termes d'efficacité entre les différentes classes d'antidépresseurs. Toutefois, les pathologies somatiques associées et leurs traitements, ainsi que les risques d'interactions médicamenteuses sont particulièrement à prendre en compte. Sauf cas particuliers, les ISRS (Citalopram, Escitalopram, Fluoxétine, Fluvoxamine, Paroxétine, Sertraline), IRSN (Milnacipran, Venlafaxine, Duloxétine) et les « autres antidépresseurs » (Miansérine, Mirtazapine, Tianeptine) sont prescrits en première intention ».*
- *« Chez les sujets âgés de plus de 70 ans, la posologie initiale recommandée est la moitié de la posologie préconisée chez l'adulte, les doses étant progressivement augmentées par la suite ».*
- *« Un traitement par imipraminique (amitriptyline, amoxapine, clomipramine, dosulépine, doxépine, imipramine, maprotiline, trimipramine) ne doit pas être utilisé en première intention et n'est indiqué qu'exceptionnellement après 75 ans ».*
- *« Chez toute personne âgée traitée par antidépresseur, il est recommandé d'évaluer les troubles de l'équilibre avant et après traitement et de surveiller le ionogramme sanguin et la pression artérielle ».*
- *« La phase d'attaque doit être d'au moins 6 semaines et la phase de continuation d'au moins 12 mois ».*

### **2.2.2 Les antipsychotiques**

En mai 2009, la HAS a publié des recommandations concernant les personnes âgées et la confusion intitulées « Confusion aiguë chez la personne âgée : prise en charge initiale de l'agitation ». Dans ces recommandations, la HAS traite de l'utilisation des antipsychotiques chez les personnes âgées. Elle recommande de « ne prescrire un antipsychotique qu'en cas de troubles psychotiques sévères et non contrôlables ». En cas de prescription d'un antipsychotique, la HAS recommande de [23] :

- *« Evaluer systématiquement le risque d'événements cérébro-vasculaires, cardiaques, neurologiques, cognitifs et métaboliques ;*
- *Identifier, documenter et quantifier systématiquement les symptômes cibles à corriger ;*

- *Choisir l'antipsychotique après une analyse individuelle des bénéfices/risques : demi-vie courte, effet anticholinergique faible ;*
- *Informer systématiquement le patient ou l'aidant sur le rapport bénéfices/risques du traitement ;*
- *Utiliser systématiquement la posologie initiale la plus basse possible, de l'ordre du quart des posologies usuelles chez l'adulte jeune, puis l'augmenter progressivement si besoin ;*
- *Prescrire un traitement pour une durée très limitée ;*
- *Réévaluer systématiquement, au moins toutes les semaines, la tolérance physique, neurologique et cognitive et l'efficacité symptomatique ;*
- *Arrêter les antipsychotiques dès que l'état clinique le permet ou dès que les autres mesures thérapeutiques sont devenues efficaces ».*

En cas de prescription, la HAS envisage l'utilisation d'une des deux molécules suivantes :

- *Risperidone à une posologie de 0,25 mg à 1 mg par jour*
- *Olanzapine à une posologie de 2,5 à 5 mg par jour (hors AMM).*

Concernant la clozapine, la HAS indique qu'elle a une indication spécifique pour le « *traitement des troubles psychotiques survenant au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson, en cas d'échec de la stratégie thérapeutique habituelle* ». Sa prescription est limitée aux spécialistes (prescription hospitalière initiale et annuelle, réservée aux spécialistes en psychiatrie, en neurologie et en gériatrie, renouvellement possible par les spécialistes en psychiatrie, neurologie et gériatrie). Elle nécessite une surveillance hématologique stricte. Le risque d'événements indésirables graves, notamment une neutropénie, est à prendre en compte et invite à limiter la prescription de clozapine.

### **2.2.3 Les benzodiazépines**

En octobre 2007, la HAS a publié des recommandations concernant l'arrêt des benzodiazépines chez les personnes âgées, intitulées « *modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé* ». Le public ciblé par ces recommandations est : « *les patients âgés de plus de 65 ans recevant depuis au moins 30 jours un traitement par benzodiazépine ou médicaments apparentés* ». Elles stipulent que « *Chez tout patient âgé traité quotidiennement depuis plus de 30 jours, il est recommandé de proposer une stratégie d'arrêt de la consommation de benzodiazépine et médicaments apparentés* » [97].

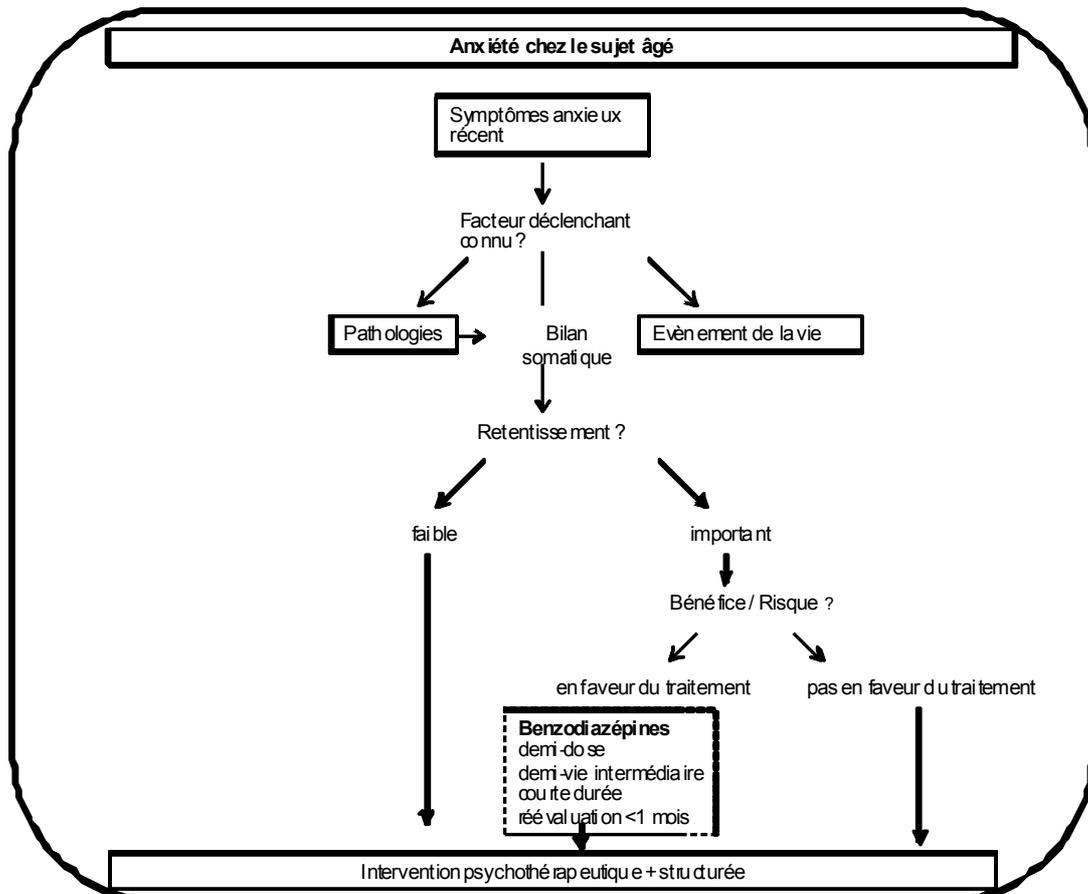
Dans un document intitulé « *améliorer la prescription de psychotropes chez le sujet âgé* », des propositions d'arbres décisionnels sont effectuées en octobre 2007, notamment concernant l'anxiété et les troubles du sommeil chez les sujets âgés [98]. Pour l'anxiété résistante aux mesures non médicamenteuses, chez le sujet âgé, cet arbre décisionnel recommande l'utilisation d'une benzodiazépine à demi-vie intermédiaire, à demi-dose, et une

durée de traitement courte (Figure 1). Si une insomnie sévère est constatée et se révèle résistante aux mesures non médicamenteuses, cet arbre décisionnel recommande l'utilisation d'une benzodiazépine ou apparentée, à demi-vie courte, à demi dose, prescrite de manière discontinue, avec un contrat de traitement (Figure 2). Un contrat de traitement signifie que la date d'arrêt du traitement doit être anticipée, envisagée et discutée avec le patient dès l'instauration du traitement par benzodiazépine et notifiée dans le dossier médical du patient. Ces recommandations s'ajoutent au résumé des caractéristiques des produits benzodiazépiniques (Tableau 17).

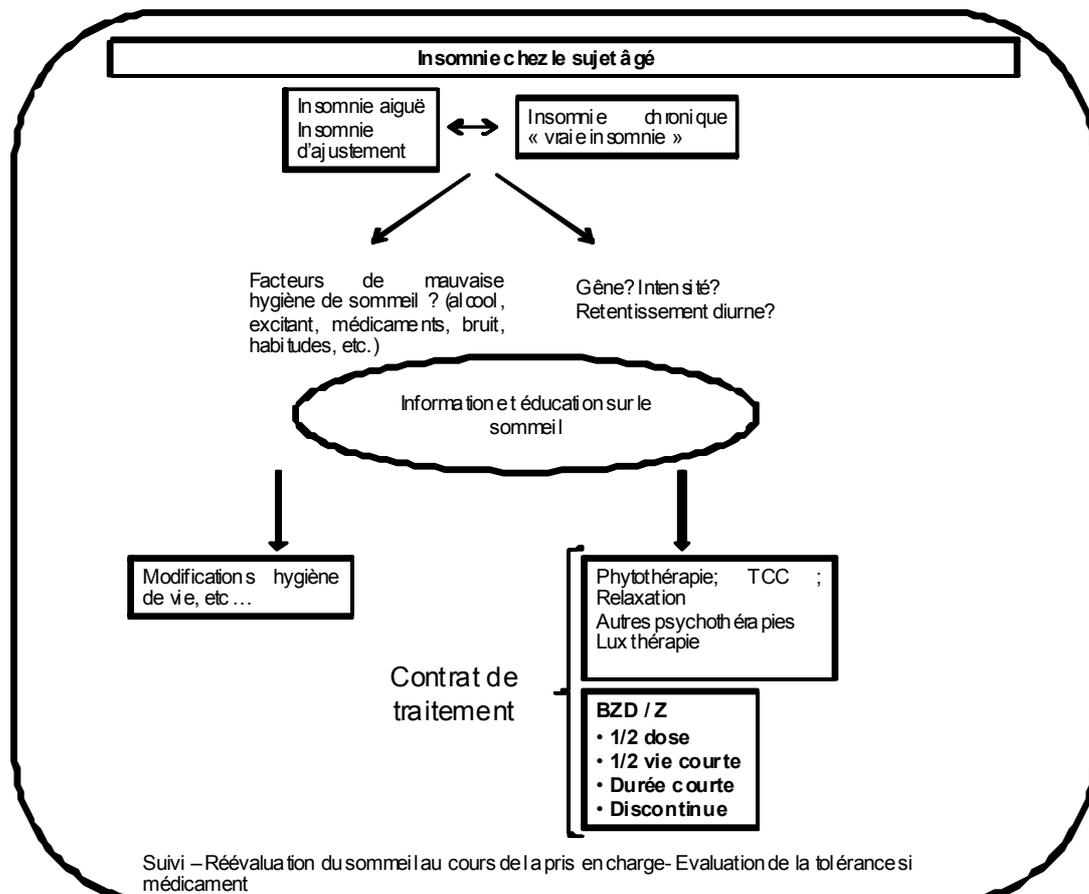
**Tableau 17. Résumé Caractéristique des Produits (RCP) – Benzodiazépines et apparentés : schéma commun de RCP [97]**

Indications et durées du traitement par BZD et apparentés pour anxiété et insomnie			
Indications		Durées	
BZD possédant une indication <b>Trouble du sommeil</b>	Les BZD sont limitées aux troubles sévères du sommeil dans les cas suivants : insomnie occasionnelle, insomnie transitoire.	Quelques jours à <b>4 semaines</b> , y compris la période de réduction de posologie.	Insomnie occasionnelle : par exemple lors d'un voyage, durée = 2 à 5 jours  Insomnie transitoire : par exemple lors de la survenue d'un évènement grave, durée = 2 à 3 semaines.
BZD possédant une indication <b>Anxiété</b>	Traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes.	La durée globale du traitement ne devrait pas excéder <b>8 à 12 semaines</b> pour la majorité des patients, y compris la période de réduction de la posologie	
	Prévention et traitement du delirium tremens et des autres manifestations du servage alcoolique.	Traitement bref de l'ordre de 8 à 10 jours	

Figure 1. Arbre décisionnel relatif à l'anxiété chez le sujet âgé - HAS - octobre 2007 [98]



**Figure 2. Arbre décisionnel relatif à l'insomnie chez le sujet âgé - HAS - octobre 2007 [98]**



### 2.3 Les recommandations publiées à l'étranger concernant l'usage des psychotropes chez les sujets âgés

Comme nous l'avons vu, le bon usage des psychotropes n'est pas toujours respecté non plus hors de France. Ainsi, les autorités de santé d'autres pays se sont également attachées à la rédaction de recommandations de bonne pratique. La plupart de ces recommandations concernent l'ensemble de la population adulte mais certaines ont distingué les personnes plus âgées.

#### 2.3.1 Les antidépresseurs

##### 2.3.1.1 Au Canada

Les recommandations du *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT), publiées en 2009, ont conforté les recommandations émises précédemment pour les antidépresseurs à utiliser en première ligne, et les auteurs se sont principalement concentrés sur la comparaison entre les antidépresseurs recommandés en première ligne

[99]. En janvier 2011, le Conseil du médicament du Québec a dressé le « Portrait de l'usage des antidépresseurs chez les adultes assurés par le régime public d'assurance médicaments du Québec » et a rappelé les principes de traitement de la dépression selon la CANMAT [66] :

- « Concernant la pharmacothérapie antidépressive, tous les antidépresseurs de seconde génération (inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) et antidépresseurs non classés ailleurs et regroupés sous le nom « Autres » (bupropion, mirtazapine et moclobémide) ont démontré une efficacité et une tolérabilité favorables et sont considérés comme des choix de première intention pour le traitement de la dépression majeure. Les antidépresseurs tricycliques, le trazodone et la quétiapine sont quant à eux considérés comme des choix de deuxième intention et les inhibiteurs de la monoamine oxydase irréversibles représentent des options de troisième intention. Des raisons de sécurité et de tolérabilité ou un manque de données expliquent le positionnement de ces agents en deuxième ou troisième choix de traitement »
- « Les agents de première intention qui ont démontré une efficacité supérieure comparativement à certains des autres agents de première intention sont la duloxétine, l'escitalopram, le milnacipran, la mirtazapine, la sertraline et la venlafaxine. »
- « Les doses d'antidépresseur pour le traitement de la phase aiguë et de la phase de maintien sont les mêmes » [66, 99]

Ainsi les antidépresseurs de type ISRS et ISRNA et les nouveaux agents sont recommandés en première intention, car ils présentent un meilleur profil de sécurité et de tolérance que les antidépresseurs tricycliques et IMAO, réservés respectivement aux deuxième et troisième lignes [99]. Le Tableau 17 récapitule ces recommandations pour les traitements indiqués en 1<sup>ère</sup> ligne [99].

**Tableau 18. Traitement antidépresseur indiqué en première intention pour le traitement d'une dépression majeure (CANMAT) [99]**

Antidépresseur	Classe thérapeutique	Posologie (mg)
Agomélatine	MT1 et MT2 agoniste ; 5-HT <sub>2</sub> antagoniste	25-50
Bupropion	NDRI	150-300
Citalopram	SSRI	20-60
Desvenlafaxine	SNRI	50-100
Duloxétine	SNRI	60-120
Escitalopram	ASRI	10-20
Fluoxétine	SSRI	20-80
Fluvoxamine	SSRI	100-200
Miansérine	α <sub>2</sub> -adrenergique agoniste ; 5HT <sub>2</sub> antagoniste	60-120
Milnacipran	SNRI	100-200
Mirtazapine	α <sub>2</sub> -adrenergique agoniste ; 5HT <sub>2</sub> antagoniste	30-60
Moclobémide	Inhibiteur réversible de MAO-A	300-600
Paroxétine	SSRI	20-60
Reboxétine	Inhibiteur du recaptage de la noradrénaline	8-12
Sertraline	SSRI	50-200
Tianeptine	Recaptage et activateur de la Sérotonine	25-50
Venlafaxine	SNRI	75-375

Concernant la durée de traitement du trouble dépressif majeur, « *le traitement de la dépression majeure comporte deux phases; la phase aiguë et la phase de maintien. La phase aiguë dure généralement de huit à douze semaines. La phase de maintien dure quant à elle de 6 à 24 mois et parfois même plus longtemps. La durée de traitement minimale pour un épisode dépressif majeur est donc de huit mois (phase aiguë + phase de maintien)* » [66].

Le tableau suivant récapitule les informations émises par la CANMAT à ce sujet :

**Tableau 19. Tableau synthétique sur chacune des phases d'un traitement par antidépresseur (CANMAT) [100]**

Phase du traitement	Durée	Objectifs	Activités
Aiguë	8 – 12 semaines	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rémission des symptômes</li> <li>Restauration des fonctions</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Etablir une alliance thérapeutique</li> <li>Eduquer</li> <li>Choisir et utiliser les traitements</li> <li>Surveiller les progrès</li> </ul>
Maintien	6 – 24 mois ou plus	<ul style="list-style-type: none"> <li>Retour de la totalité des fonctions et à une qualité de vie</li> <li>Prévention de la récurrence</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eduquer</li> <li>Réadapter</li> <li>Traiter les comorbidités</li> <li>Surveiller la récurrence</li> </ul>

Dans ces recommandations, la CANMAT indique également le type de surveillance systématique qui doit être assuré au cours du traitement. Ainsi, la prescription d'antidépresseur doit être accompagnée du dépistage actif de symptômes de dépression, de

la délivrance de soins fondés sur des arguments scientifiques, de l'éducation du patient sur la dépression et de l'évaluation systématique et structurée de l'efficacité [100]. Ces recommandations ne comprennent pas de partie concernant spécifiquement les personnes âgées. En effet dans le document de la CANMAT il y a bien une partie concernant les « populations spéciales » mais celle-ci concerne uniquement les femmes enceintes ou en *post partum*, les enfants et adolescents.

### **2.3.1.1 Au Royaume-Uni**

Au Royaume-Uni, le *National Institute for Clinical Excellence*, a publié en décembre 2004 un guide de référence rapide sur le thème de la dépression « *Depression : management of depression in primary and secondary care* » [101]. Un deuxième guide de bonne pratique est sorti ensuite en octobre 2009, « *Depression in adults* » [102]. Concernant les dépressions légères, les auteurs ne recommandent pas l'utilisation d'antidépresseur comme traitement initial en raison d'un rapport bénéfice/risque trop faible [101]. En ce qui concerne les dépressions modérées à sévères (ainsi que pour les dépressions légères à modérées chez des patients ne bénéficiant pas d'un soutien psychosocial et après discussion), il est recommandé d'utiliser en première intention un antidépresseur de type ISRS. La durée de traitement recommandée est d'au moins six mois après la rémission. Les patients ne présentant pas un risque accru de suicide sont à revoir deux semaines après l'initiation du traitement antidépresseur, puis de manière régulière par la suite (toutes les deux à quatre semaines durant les trois premiers mois, en diminuant la fréquence en cas de réponse positive au traitement). Les patients présentant un risque plus élevé de suicide ou d'âge inférieur à 30 ans sont à revoir une semaine après l'initiation du traitement, puis de manière régulière jusqu'à ce que le risque ne soit plus significatif [101].

Pour les patients âgés, il est recommandé de prescrire une dose d'antidépresseur adaptée à l'âge du patient, en tenant compte de son état de santé physique général, des médicaments pris de manière concomitante et des caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Le traitement doit durer six semaines avant d'être considéré comme inefficace. Si une réponse même partielle est observée durant cette période, le traitement doit être continué encore six mois [101]. Lors de la prescription d'un antidépresseur chez un sujet âgé, il faut considérer l'augmentation du risque d'interaction médicamenteuse et effectuer un monitoring attentif des effets indésirables, particulièrement avec les antidépresseurs de type tricyclique [101]. Les ISRS sont associés à une augmentation du risque de saignement, particulièrement chez les personnes âgées ; il est ainsi recommandé de prescrire un médicament gastro-protecteur chez les sujets âgés qui consomment concomitamment un anti inflammatoire non stéroïdien ou de l'aspirine [102]. Selon ce guide, les patients atteints de démence sont à considérer de la même manière que les sujets âgés.

### **2.3.1.2 Aux États-Unis**

L'*American Psychiatric Association* (APA) a publié en octobre 2010 des recommandations de bonne pratique pour le traitement des patients atteints de trouble dépressif majeur [103]. Dans ce guide, les auteurs recommandent l'usage d'antidépresseurs pour les patients atteints de dépression sévère et, selon les patients, pour les dépressions légères à modérées en association à une psychothérapie. Pour les patients atteints de dépression sévère avec caractéristiques psychotiques, ils conseillent l'usage d'un antidépresseur associé à un antipsychotique [103]. Pour la majorité des patients, l'APA recommande en première ligne un ISRS, un IRSNA, la mirtazapine ou du bupropion. Les IMAO sont en général réservés aux patients ne répondant pas aux autres traitements. Durant la phase de continuation, le médecin doit procéder à une évaluation systématique des symptômes, des effets indésirables, de l'adhésion au traitement et du statut fonctionnel [103]. La phase aigue de traitement a pour objectif d'obtenir la rémission et un retour du patient à son niveau de fonctionnement antérieur. La rémission est définie selon les auteurs comme une période d'au moins trois semaines sans tristesse de l'humeur, ni anhédonie et avec un maximum de trois symptômes en lien avec le trouble dépressif restant encore présents. Afin de diminuer le risque de rechute, la durée de traitement doit être comprise entre quatre et neuf mois après la phase aigue, généralement à la même dose que la posologie efficace durant la phase aigue [103]. Le Tableau 19 indique les posologies de traitement considérées comme efficaces.

**Tableau 20. Posologie efficace selon l'APA dans le traitement de trouble dépressif majeur [103]**

	Posologie initiale (mg/j)	Posologie usuelle (mg/j)
<b>Inhibiteur Sélectif du Recaptage de la Sérotonine</b>		
Citalopram	20	20-60
Escitalopram	10	10-20
Fluoxétine	20	20-60
Paroxétine	20	20-60
Paroxétine à libération prolongée	12,5	25-75
Sertraline	50	50-200
<b>Inhibiteur du recaptage de la dopamine norepinephrine</b>		
Bupropion à libération immédiate	150	300-450
Bupropion à libération soutenue	150	300-400
Bupropion à libération prolongée	150	300-450
<b>Inhibiteur du recaptage de la Sérotonine Norepinephrine</b>		
Venlafaxine à libération immédiate	37,5	75-375
Venlafaxine, à libération prolongée	37,5	75-375
Desvenlafaxine	50	50
Duloxétine	60	60-120
<b>Modulateurs de la Sérotonine</b>		
Nefazodone	50	150-300
Trazodone	150	150-600
<b>Norépinephrine-sérotonine modulateur</b>		
Mirtazapine	15	15-45
<b>Tricycliques et tétracycliques</b>		
Amitriptyline	25-50	100-300
Doxépine	25-50	100-300
Imipramine	25-50	100-300
Desipramine	25-50	100-300
Nortriptyline	25	50-200
Trimipramine	25-50	75-300
Protriptyline	10-20	20-60
Maprotiline	75	100-225
<b>IMAO</b>		
<b>Inhibiteur irréversible, non sélectif</b>		
Phénelzine	15	45-90
Tranylcypromine	10	30-60
Isocarboxazid	10-20	30-60
<b>Inhibiteur irréversible sélectif MAO B</b>		
Selegiline transdermique	6	6-12
<b>Inhibiteur réversible sélectif MAO A</b>		
Moclobémide	150	300-600

Chez les personnes âgées, ces recommandations stipulent que les doses nécessaires aux personnes âgées sont plus faibles pour atteindre un certain niveau sanguin que celles utilisées chez les sujets plus jeunes et que leur tolérance est moins bonne [103]. Toutefois, les auteurs indiquent que les niveaux sanguins pour lesquelles les antidépresseurs sont au maximum de leur efficacité sont les mêmes que chez les sujets plus jeunes. Les doses doivent être ajustées en fonction des changements métaboliques liés à l'âge notamment aux niveaux hépatique et rénal. En raison de la susceptibilité des sujets âgés à l'hypotension orthostatique et aux effets cholinergiques, les ISRS, ISRNA et les antidépresseurs autres sont à considérer en priorité par rapport aux tricycliques et IMAO [103].

## 2.3.2 Les antipsychotiques

### 2.3.2.1 Au Canada

En juin 2005, le Canada a publié un « avis important concernant l'innocuité des médicaments antipsychotiques atypiques pour les personnes atteintes de démence » [104]. Dans ce communiqué, Santé Canada indique un risque de mortalité 1,6 fois plus élevé chez les patients âgés atteints de démence consommant de la rispéridone, de la quétiapine ou de l'olanzapine par rapport à un placebo. En conséquence, il a été demandé aux fabricants de ces médicaments, ainsi que pour la clozapine (car appartenant à la même famille) d'ajouter une mise en garde sur les boîtes de ces médicaments [104].

La *Canadian Coalition for Seniors Mental Health* (CCSMH) a publié en mai 2006 des recommandations nationales au sujet de la santé mentale des personnes âgées, résidant dans des lieux de soins de longue durée, avec un focus sur les troubles de l'humeur et du comportement [105]. Dans ces recommandations, il est indiqué qu'après avoir bien examiné les bénéfices d'un traitement pharmacologique par rapport à ses risques, un traitement pharmacologique approprié pour traiter les troubles du comportement sévères avec des caractéristiques psychotiques peut être en première ligne un antipsychotique de seconde génération [105]. Il ne doit cependant être utilisé qu'en cas de risque marqué, de souffrance ou handicap liés aux symptômes [105]. Un traitement pharmacologique approprié pour traiter les personnes ayant des troubles du comportement sans caractéristique psychotique peut être en première ligne un antipsychotique de seconde génération, ou un antidépresseur comme la trazodone ou un ISRS (exemple : citalopram ou sertraline). Un traitement pharmacologique approprié chez les patients souffrant de trouble sévère du comportement peut aussi être un anticonvulsivant comme la carbamazépine, ou une benzodiazépine à demi-vie courte ou intermédiaire [105]. Pour les cas de troubles du comportement associé à une démence fronto-temporale, le traitement peut être de la trazodone ou un ISRS. Pour les patients atteints de troubles du comportement ou d'un trouble psychotique associé à une maladie de Parkinson ou à une démence à corps de Lewy, le traitement peut être : un inhibiteur de la cholinestérase ou, en dernier recours, un antipsychotique de seconde génération à faible risque d'exacerber les symptômes extra-pyramidaux (exemple : quétiapine). Enfin, ce guide indique que les traitements pharmacologiques pour les troubles du comportement ou psychotiques associés à une démence doivent être réévalués de manière régulière, tous les trois à six mois, afin d'être diminués ou arrêtés ; et la survenue d'effets indésirables doit être suivie de manière continue [105].

### 2.3.2.2 Au Royaume-Uni

Le *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) a publié en novembre 2006 et mis à jour en mars 2015 un guide concernant la démence, afin d'aider les personnes atteintes de démence et leur soignant en matière de soins [106]. Il y est indiqué que les personnes atteintes de démence, ayant des symptômes non cognitifs ou comportementaux, peuvent recevoir des antipsychotiques en première ligne uniquement si elles sont en état de grande détresse ou si elles présentent un risque pour elle-même ou pour les autres. Si le degré de détresse ou d'agitation est moins sévère, d'autres interventions non pharmacologiques seront à considérer en priorité. Les antipsychotiques ne sont pas indiqués en cas de démence de type Alzheimer, démence vasculaire, démence mixte, avec des symptômes non cognitif d'intensité légère à modérée, en raison de l'augmentation du risque d'accident cérébrovasculaire et de mort. Les personnes ayant une démence à corps de Lewy et des symptômes non cognitifs d'intensité légère à modérée ne devraient pas non plus recevoir d'antipsychotiques en raison du risque élevé d'effets indésirables sévères.

Pour les personnes atteintes d'un de ces quatre types de démence et ayant des symptômes non cognitifs sévères, un traitement par antipsychotique peut être envisagé. Le choix de l'antipsychotique doit être fait en fonction d'une analyse individuelle de la balance bénéfique/risque. Le traitement doit être initié à dose faible et être augmenté progressivement. Il doit être d'une durée très limitée dans le temps et régulièrement revu, tous les trois mois ou selon les besoins cliniques [106]. Les changements cognitifs, les modifications des symptômes ciblés doivent être régulièrement évalués.

Un article publié dans le *BMJ* en novembre 2014 mettait en garde contre l'utilisation routinière d'antipsychotique pour traiter l'agitation et l'agressivité chez les sujets atteints de démence [20]. Les auteurs recommandent de ne pas utiliser en première ligne de traitement pharmacologique pour traiter les symptômes comportementaux d'agitation et d'agressivité chez les patients atteints de démence. En cas de prescription, la rispéridone est l'unique antipsychotique recommandé et doit être utilisé uniquement chez les patient atteints de démence et ayant des troubles psychotiques préexistant ou une agressivité sévère. Cet antipsychotique ne doit pas être prescrit pour une durée supérieure à douze semaines [20]. Enfin, les auteurs insistent sur la nécessité d'un suivi attentif de ces patients atteints de démence et recevant des antipsychotiques.

### 2.3.2.3 Aux États-Unis

Aux États-Unis, en avril 2005, la *Food and Drug Administration* (FDA) a publié une alerte concernant l'augmentation du risque de mortalité en lien avec l'usage des antipsychotiques de seconde génération, chez les sujets âgés atteints de démence associée à une psychose [107]. Puis, en 2008, la FDA a étendu cette mise en garde aux antipsychotiques de première génération, indiquant que les antipsychotiques n'étaient pas indiqués pour le traitement de la démence associée à des symptômes psychotiques.

En 2004, plusieurs associations américaines (*American Diabetes Association* ; *American Psychiatric Association*, *American Association of Clinical Endocrinologists*, *North American Association for the study of obesity*) se sont réunies lors d'une conférence, pour le développement d'un consensus sur les médicaments antipsychotiques et le risque d'obésité et de diabète. Les conférences de consensus ont été publiées [26]. Les experts ont recommandé une évaluation à l'initiation d'un médicament antipsychotique de seconde génération comprenant : (i) questionnement sur les antécédents personnels et familiaux de diabète, obésité, dyslipidémie, hypertension et maladie cardiovasculaire ; (ii) mesure du poids et de la taille (calcul de l'Indice de Masse Corporelle : l'IMC), périmètre abdominale, pression artérielle, glycémie à jeun, et bilan lipidique à jeun. Le suivi doit ensuite être régulier, par exemple le poids du patients doit être mesuré quatre, huit, et douze semaines après l'initiation du traitement par un antipsychotique de seconde génération. Le bilan glycémique doit être réalisé après 12 semaines puis de manière annuelle et le bilan lipidique après 12 semaines puis tous les cinq ans. Le Tableau 20 synthétise le monitoring qu'il est recommandé de mettre en place lors de l'initiation d'un antipsychotique de seconde génération [26].

**Tableau 21. Suivi à réaliser pour des patients sous l'American diabetes association[26]**

	Initiation	4 semaines	8 semaines	12 semaines	3 mois	Tous les ans	Tous les 5 ans
Histoire personnelle / familiale	X					X	
Poids (IMC)	X	X	X	X	X		
Périmètre abdominale	X					X	
Tension artérielle	X			X		X	
Glycémie à jeun	X			X		X	
Profil lipidique à jeun	X			X			X

### 2.3.3 Les benzodiazépines

#### 2.3.3.1 Au Canada

L'Association canadienne de psychiatrie a publié en 2006 des recommandations de bonne pratique concernant les troubles anxieux [108]. Dans les troubles anxieux, malgré l'efficacité des benzodiazépines chez les patients âgés, ces derniers étant plus sensibles à leurs effets thérapeutiques et toxiques, ces molécules sont généralement à éviter ou à utiliser à faible dose [108]. En effet, les benzodiazépines sont associées à un risque de dépendance et de syndrome de sevrage. Les patients âgés ont également un risque de sédation, de chute ainsi qu'une altération des fonctions cognitives en cas de traitement prolongé [108].

#### 2.3.3.2 Au Royaume Uni

La *British Association for Psychopharmacology* a publié en 2005, suite à une conférence de consensus ayant réuni les 20 et 21 mai 2004 des experts et des représentants d'usagers, des recommandations de bonne pratique concernant le traitement pharmacologique des troubles anxieux [109]. Ces recommandations concernent les adultes âgés de 18 à 65 ans, mais les auteurs ont précisé qu'elles ne devenaient pas nécessairement invalides dès le 66<sup>ième</sup> anniversaire [109]. Dans une partie considérant les populations plus spécifiques, il est indiqué que les personnes âgées doivent être traitées comme les patients de moins de 65 ans, mais en gardant à l'esprit la possibilité d'interactions médicamenteuses et de comorbidités, ainsi que la nécessité d'utiliser des

doses plus faibles en raison d'un métabolisme réduit et d'une augmentation de la sensibilité aux effets indésirables [109].

Après les ISRS, généralement utilisés en première ligne, les auteurs conseillent l'usage de certaines benzodiazépines, efficaces dans les troubles anxieux ; leur utilisation doit se faire sur une courte période. Elle peut durer plus longtemps uniquement dans les cas de résistance au traitement en raison des problèmes d'effets indésirables et de dépendance [109]. En effet, des problèmes de sédation et de dépendance peuvent apparaître avec une utilisation prolongée.

La *British Association for Psychopharmacology* a publié en 2010, suite à une réunion de consensus qui s'est déroulée les 21 et 22 mai 2009, une synthèse concernant l'insomnie, la parasomnie et les troubles du rythme circadien [110]. Chez les personnes âgées, les auteurs recommandent une thérapie cognitive comportementale quand cela est possible. Si un hypnotique est indiqué chez un patient de plus de 55 ans, la mélatonine à libération prolongée doit être essayée en première ligne. Si un hypnotique de type GABA est utilisé alors les médicaments de demi-vie courte sont à privilégier afin de minimiser l'effet de somnolence prolongée [110].

### **2.3.3.3 Aux États-Unis**

Aux États-Unis, en 2005, s'est tenue une conférence du *National Institute of Health* concernant les manifestations et la gestion des insomnies chroniques chez l'adulte [111]. Ce rapport indique que les benzodiazépines hypnotiques (estazolam, flurazepam, quazepam, temazepam, et triazolam), ainsi que benzodiazépines apparentées (zaleplon, zolpidem, eszopiclone) sont efficaces sur les insomnies à court terme. Mais, hormis le eszopiclone qui a fait les preuves du maintien d'une efficacité à six mois de traitement, les autres molécules n'ont pas été étudiées sur le long terme et ont une utilisation limitée à 35 jours [111]. De plus, les auteurs rapportent que des effets indésirables sont associés à ces médicaments : une sédation résiduelle, une détérioration cognitive, des troubles moteurs, une dépendance et une insomnie de rebond et que ces effets indésirables semblent être encore plus sévères chez les personnes âgées [111].

En 2006, la *National Guideline Clearinghouse* a publié des recommandations concernant les troubles du sommeil pour les patients résidant en établissement de soins de longue durée [112]. Dans ces recommandations, concernant l'usage de médicament, il est conseillé de diminuer l'utilisation sur le long terme d'agents pharmacologiques pour favoriser le sommeil et de diminuer l'usage de médicament favorisant le sommeil car ils peuvent être inappropriés chez les sujets vulnérables et âgés [112]. Ainsi, l'usage de benzodiazépines hypnotiques devrait être découragé dans le cadre de soin de longue durée en raison du

risque d'effets indésirables à long terme, de tolérance et d'effets indésirables lors de l'arrêt du traitement [112]

## **2.4 Présentation des différents critères de prescription potentiellement inappropriée chez les personnes âgées en France et à l'étranger**

Comme nous l'avons expliqué plus longuement, la population âgée est une population particulière en raison des modifications physiologiques qu'elle subit, des comorbidités et de la polymédication fréquentes. Ainsi, chaque nouvelle prescription de médicament intervient dans un contexte bien particulier, qu'il est important de prendre en compte, afin que la balance bénéfice/risque du traitement ne soit pas défavorable au patient. Afin d'alerter sur les prescriptions potentiellement inadaptées chez les personnes âgées et d'harmoniser les définitions utilisées en recherche clinique, plusieurs auteurs ont publié leur propre liste de critères de prescription potentiellement inadaptée chez les personnes âgées. La première équipe à avoir publié une liste de ce type est celle de Beers en 1991.

### **2.4.1 Critères de Beers**

Beers et son équipe ont rédigé une liste de critères concernant les médicaments potentiellement inappropriés ou « *potentially inappropriate medications* » chez les personnes âgées de 65 ans et plus, vivant en résidence médicalisée [113]. Ces critères ont été revus, mis à jour et adaptés aux personnes âgées non institutionnalisées en 1997 et 2003 [114] [115]. Puis, l'*American Geriatrics Society* les a à nouveau révisés en 2012 [116]. L'objectif de cette dernière mise à jour était d'effectuer une revue des risques d'interactions médicamenteuse et des effets indésirables chez les sujets âgés, afin de diminuer leur exposition à ces consommations médicamenteuses potentiellement dangereuses.

Cette liste concerne toutes les personnes âgées de 65 ans et plus, vivant aux Etats-Unis, soignés en ambulatoire ou en institution. Les auteurs ont distingué trois principales situations, afin de constituer les critères permettant d'établir des listes de médicaments concernés par chaque situation :

- (i) Critères de Beers pour les médicaments potentiellement inadaptés chez les sujets âgés (Tableau 22) ;
- (ii) Critères de Beers pour les médicaments potentiellement inadaptés lorsqu'ils sont utilisés chez des sujets âgés atteints de certaines pathologies ou dans certaines conditions (voir annexe n°1) ;
- (iii) Critères de Beers pour les médicaments à utiliser avec précaution chez les sujets âgés (voir annexe n°2).

**Tableau 22. Critère de Beers 2012, American Geriatrics Society - Médicaments psychotropes potentiellement inappropriés chez les personnes âgées [117]**

Groupe d'organes, classe thérapeutique ou médicament	Cause	Recommandation	Niveau d'évidence	Force de la recommandation
Antidépresseurs tricycliques seuls ou en association Amitriptyline Chlordiazepoxide-Amitriptyline Clomipramine Doxepine > 6 mg/jour Imipramine Perphénazine-Amitriptyline Trimipramine	Hautement anticholinergique Sédatif Provoque des chutes de tension orthostatique	Éviter	Élevé	Forte
Antipsychotiques 1 <sup>ère</sup> et 2 <sup>ème</sup> génération	Augmentation du risque d'accidents vasculaires cérébraux et de la mortalité chez les personnes atteintes de démence	Éviter l'utilisation pour les problèmes de comportements chez les patients déments, sauf en cas d'échec des stratégies non pharmacologiques et si le patient représente un danger pour lui-même ou autrui	Modéré	Forte
Thioridazine Mésoridazine	Hautement anticholinergique et risque d'allongement de l'intervalle QT	Éviter	Modéré	Forte
Benzodiazépines à demi-vie longue et courte	Augmentation de la sensibilité aux benzodiazépines, ralentissement du métabolisme des médicaments à longue durée d'action Augmentation du risque de déficience cognitive, délire, chutes, fractures, accident de la circulation	Éviter tout type de benzodiazépines pour traiter l'insomnie, l'agitation ou le délire	Élevé	Forte
Chloral hydrate	Tolérance pharmacologique en 10 jours Risque supérieur au bénéfice	Éviter	Faible	Forte
Méprobamate	Fort risque de dépendance physique Très sédatifs	Éviter	Modéré	Forte
Hypnotiques non benzodiazépines	Agoniste des récepteurs aux benzodiazépines qui ont des effets semblables aux benzodiazépines (délire, chutes, fractures) Amélioration minimale de la latence et de la durée du sommeil	Éviter l'utilisation chronique (>90 jours)	Modéré	Forte

Ainsi, concernant les antidépresseurs, selon les critères de Beers, il est recommandé de ne pas utiliser d'antidépresseur tricyclique seul ou en association : amitriptyline, chlordiazepoxide-amitriptyline, clomipramine, doxépine à une posologie supérieure à 6mg/jour, imipramine, perphénazine-amitriptyline, trimipramine. Ces recommandations concernant les antidépresseurs ont été établies en raison d'un fort effet anticholinergique, ainsi que de la sédation et de l'hypotension orthostatique provoquées par ce type de médicament. Le niveau de preuve concernant cette recommandation a été jugé élevé par les auteurs.

Concernant les antipsychotiques, il est recommandé dans cette liste de Beers, d'éviter l'utilisation d'antipsychotiques de première ou de seconde génération pour les troubles du comportement liés à la démence, hormis en cas d'échec des traitements non pharmacologiques et si le patient représente un danger pour lui-même ou pour les autres. Le niveau de preuve de cette recommandation a été jugé de niveau modéré par les auteurs.

Concernant les benzodiazépines, il est recommandé de les éviter, tous types de produit confondus, pour le traitement de l'insomnie, de l'agitation ou du délire. Le niveau de preuve de cette recommandation a été jugé de niveau élevé par les auteurs. Le chloral hydrate ainsi que le méprobamate, actuellement retirés du marché en France, sont également à éviter avec des niveaux de preuve admis respectivement faible et modéré. L'utilisation d'hypnotiques apparentés aux benzodiazépines (eszopiclone, zolpidem et zaleplon) de manière chronique (durée supérieure à 90 jours) est à proscrire avec un niveau de preuve modéré.

Les tableaux relatifs aux médicaments potentiellement inadaptés pour des sujets âgés atteints de certaines pathologies ou dans certaines conditions ainsi qu'aux médicaments à utiliser avec précaution chez l'adulte âgé sont disponibles en annexe.

Ces critères de Beers, qui ont été créés aux Etats-Unis, possèdent toutefois certaines limites. En effet, comme l'ont souligné en 2008 O'Mahony et Gallagher [118] : (i) de nombreux médicaments cités dans ces listes ne sont pas commercialisés en France ou bien très rarement utilisés, (ii) ces critères ne tiennent pas compte des conséquences de l'absence de prescription dans les cas où une prescription est obligatoire, (iii) enfin ces critères ne considèrent ni les interactions, ni les multiples prescriptions de médicaments d'une même classe. Pour pallier à ces éléments, différents auteurs ont développé leur propre liste de critères de médicaments potentiellement inadaptés chez les personnes âgées.

### 2.4.2 Critères de McLeod

Au Canada, en 1997, McLeod et son équipe ont développé une liste de critères permettant d'identifier les médicaments potentiellement inappropriés chez les personnes âgées [119]. Cette liste comporte 71 situations pratiques correspondant à une situation clinique. Chacune est notée par un panel d'experts de 1 (absence de significativité clinique) à 4 (significativité clinique très importante). Dans chaque cas, une solution alternative est proposée, avec le pourcentage d'experts en accord avec cette proposition. Le panel d'experts était composé de sept pharmacologues, neuf gériatres, huit médecins de famille et huit pharmaciens. Pour la construction de cette liste, les auteurs ont distingué trois grandes catégories : (i) médicaments contre-indiqués, (ii) interactions entre médicaments, (iii) interaction médicaments-pathologies. C'est en effet cette équipe qui a introduit dans leurs listes de prescriptions potentiellement inappropriées la notion d'interaction entre les médicaments et d'interaction pathologie et médicament. Ces notions seront reprises par la suite dans les diverses listes.

McLeod et son équipe ont synthétisé dans quatre tableaux les 38 situations de prescription pour lesquelles le niveau de préoccupation clinique était supérieur ou égal à trois. Le deuxième tableau concerne les médicaments psychotropes ; il comporte douze situations de prescription inappropriée chez les personnes âgées (Tableau 23). Concernant l'insomnie et l'anxiété chez les personnes âgées, cette liste recommande l'utilisation de thérapies non médicamenteuses ou de benzodiazépines à demi-vie courte. Pour traiter l'agitation chez les personnes âgées atteintes de démence, il est recommandé d'utiliser la loxapine ou l'halopéridol ou des benzodiazépines à demi-vie courte. Concernant les antidépresseurs, les recommandations concernent uniquement le traitement de la dépression. Chez des sujets recevant déjà un IMAO auquel le médecin veut ajouter la prescription d'un ISRS, les auteurs recommandent d'éviter l'association de ces deux classes thérapeutiques et d'assurer une fenêtre thérapeutique d'au moins sept jours entre l'arrêt d'un IMAO et l'initiation d'un ISRS. Pour les patients bénéficiant d'un traitement par antidépresseur tricyclique et ayant un antécédent de glaucome, d'hyperplasie bénigne de la prostate ou de bloc de la conduction cardiaque, les auteurs recommandent un relais par un ISRS. Chez les patients traités par antidépresseur tricyclique avec antécédent d'hypotension orthostatique, les auteurs recommandent l'usage d'ISRS avec surveillance de la tension artérielle. La prescription d'antidépresseur tricyclique sans métabolite actif ou d'ISRS est à préférer dans le traitement de la dépression par rapport aux antidépresseurs tricycliques ayant des métabolites actifs. Enfin, l'utilisation du méthylphénidate est, selon les auteurs, à remplacer par la prescription d'ISRS ou de tricycliques à demi-vie courte sans métabolites actifs.

**Tableau 23. Prescriptions inappropriées de psychotropes chez les sujets âgés d'après McLeod et coll [119]**

Pratique	Note moyenne de significativité clinique évaluée	Risque pour le patient	Alternative thérapeutique	% d'experts en accord avec l'alternative
Prescription à long terme de benzodiazépine à demi-vie longue pour traiter l'insomnie	3,72	Chutes, fractures, confusion, dépendance, sevrage	Thérapie non médicamenteuse ou benzodiazépines à demi-vie courte	97
Prescription d'antidépresseur tricyclique pour traiter la dépression chez des patients ayant glaucome, hyperplasie bénigne de la prostate ou un bloc cardiaque	3,63	Aggravation glaucome, rétention urinaire et aggravation du bloc cardiaque	ISRS	94
Prescription à long terme de barbituriques pour traiter l'insomnie	3,59	Chutes, fractures, confusion, dépendance, sevrage	Thérapie non médicamenteuse ou faible dose de benzodiazépine à demi-vie courte	94
Prescription d'ISRS pour les patients recevant déjà un IMAO pour traiter une dépression	3,56	Peut prolonger les effets indésirables des ISRS	Eviter association; assurer une fenêtre d'au moins 7 jours si switch d'un IMAO vers un ISRS	81
Prescription à long terme de benzodiazépine à demi-vie longue pour traiter l'anxiété	3,55	Chutes, fractures, confusion, dépendance, sevrage	Thérapie non médicamenteuse ou benzodiazépine à demi-vie courte	88
Prescription à long terme de benzodiazépine à demi-vie longue pour traiter l'agitation dans la démence	3,52	Chutes, fractures, confusion, dépendance, sevrage	Loxapine ou haloperidol Benzodiazépine à demi-vie courte	88 56
Prescription d'antidépresseur tricyclique pour traiter la dépression chez des patients avec antécédent d'hypotension orthostatique	3,26	Aggravation de l'hypotension orthostatique et risque de chutes	ISRS avec surveillance de la tension artérielle	94
Prescription à long terme de Triazolam pour traiter l'insomnie	3,23	Anomalies cognitives et comportementales	Thérapie non médicamenteuse ou faible dose de benzodiazépine à demi-vie courte	91
Prescription de Chlorpromazine pour traiter les psychoses des patients avec antécédent d'hypotension orthostatique	3,22	Aggravation de l'hypotension orthostatique et risque de chute	Antipsychotiques très puissant comme l'haloperidol, avec surveillance de la tension artérielle	94
Prescription de Nylidrin, Niacin ou Pentoxifylline pour traiter une démence	3,16	Traitement inefficace pour la démence et risque modéré d'effets indésirables	Discontinue	81

**Tableau 23 (suite). Prescriptions inappropriées de psychotropes chez les sujets âgés d'après McLeod et coll [119]**

<b>Pratique</b>	<b>Note moyenne de significativité clinique évaluée</b>	<b>Risque pour le patient</b>	<b>Alternative thérapeutique</b>	<b>% d'experts en accord avec l'alternative</b>
Prescription d'antidépresseur tricyclique avec métabolites actifs (Imipramine ou Amitriptyline) pour traiter la dépression	3,12	Effets secondaires anticholinergiques	Antidépresseur tricyclique sans métabolites actif ou ISRS	91
Prescription de Méthylphénidate pour traiter une dépression	3,11	Agitation, stimulation du système nerveux central et convulsion	ISRS ou antidépresseur tricyclique à demi-vie courte sans métabolites actif	81

### 2.4.3 Critères STOPP and START

La liste STOPP (*Screening Tool of Older Person's Prescriptions*) and START (*Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment*) a été développée en 2008 par Gallagher et son équipe [120]. Il s'agit d'un outil d'aide à la détection de prescriptions potentiellement inappropriées chez les personnes âgées de 65 ans et plus. Cette liste est constituée de 87 critères au total, 65 critères STOPP et 22 critères START. Les critères STOPP correspondent aux prescriptions médicamenteuses inadaptées, tandis que les critères START correspondent aux situations où les médicaments ne sont pas prescrits alors qu'ils seraient nécessaires.

Pour établir les critères STOPP, les auteurs ont tenu compte des interactions médicamenteuses ainsi que des prescriptions multiples de médicaments de classe thérapeutique similaire, et des comorbidités. Ces critères sont classés par grands systèmes physiologiques :

- Système cardio-vasculaire
- Psychotropes et système nerveux central
- Système gastro-intestinal
- Système respiratoire
- Appareil musculo-squelettique
- Appareil urogénital
- Système endocrinien

Une partie de cette liste STOPP est également consacrée aux médicaments associés à un risque accru de chute (au moins une chute dans les trois derniers mois), aux traitements antalgiques et à l'association de deux médicaments d'une même classe thérapeutique.

Pour les critères START, les systèmes physiologiques considérés sont :

- Système cardio-vasculaire
- Appareil respiratoire
- Système nerveux central
- Appareil gastro-intestinal
- Appareil musculo-squelettique
- Système endocrinien

Cet outil a été adapté et validé en français par l'équipe de Lang en 2009 [121]. La liste des prescriptions potentiellement inappropriées chez les sujets de 65 ans et plus concernant les psychotropes et le système nerveux central, selon les critères STOPP, est présentée dans le Tableau 24.

**Tableau 24. Synthèse critères STOPP (Screening Tool of Older Persons' Prescriptions) - partie Psychotropes et système nerveux central [121]**

Médicaments concernés	Situation clinique	Risques
Antidépresseur tricyclique	En présence de syndrome démentiel En présence d'un glaucome En présence de troubles de la conduction cardiaque En présence d'une constipation chronique En association avec des opiacés ou des inhibiteurs calciques En présence d'une obstruction prostatique ou d'une histoire de rétention urinaire	Majoration de la dysfonction cognitive Favorise l'exacerbation du glaucome Risque d'aggravation des troubles conductifs Risque de majorer la constipation Risque de constipation sévère Risque de rétention urinaire
ISRS	En présence hyponatrémie persistante (hyponatrémie non-iatrogène <130mmol/l, persistante sur au moins 2 mois)	
Benzodiazépine à demi-vie longue (Chlordiazepoxide, Fluazépam, Nitrazépam, Chlorazépate) ou avec des métabolites actifs ayant des demis vies prolongées (Diazépam)	Utilisation prolongée (>1 mois)	Risque de sédation prolongée, confusion, trouble de l'équilibre, chutes
Antipsychotiques utilisés comme traitement hypnotiques	Prescription prolongée (>1mois) d'un neuroleptique comme traitement hypnotique	Risque de confusion, hypotension, risque de syndrome extrapyramidal, chutes
Antipsychotiques	Prescription prolongée (<1mois) d'un antipsychotique en présence d'un syndrome parkinsonien	Aggravation des symptômes extrapyramidaux
Phénothiazines	Comorbidité épileptique	Peut diminuer le seuil épileptogène
Anti-cholinergiques	Traitement des symptômes extrapyramidaux induits par les antipsychotiques	Risque de syndrome cholinergique
Anti histaminiques de 1 <sup>ère</sup> génération (Diphénydramine, Chlorphéniramine, Cyclizine, Prométhazine)	Prescription prolongée (>1 semaine)	Effet sédatif et anti-cholinergique

Voici, selon les critères STOPP, la liste des médicaments associés à un risque accru de chute (défini par un risque augmenté d'avoir subi au moins une chute dans les trois derniers mois) :

- Benzodiazépines (effet sédatif, réduction des perceptions sensorielles et troubles de l'équilibre) ;
- Antipsychotiques (apraxie à la marche et syndrome parkinsonien) ;
- Antihistaminique de première génération (effet sédatif, réduction des perceptions sensorielles) ;
- Vasodilatateurs connus pour provoquer des hypotensions chez des sujets avec une hypotension orthostatique, c'est à dire la perte de plus de 20 mmHg de pression artérielle systolique dans les trois minutes suivant le passage de la position couchée à la station debout (risque de syncope, chutes) ;
- Opiacés au long cours chez des sujets faisant des chutes répétées (risque de somnolence, d'hypotension orthostatique, de sensations vertigineuses).

Voici la liste de critères START concernant le système nerveux central :

- L-DOPA dans la maladie de Parkinson avec retentissement fonctionnel et dépendance ;
- Traitement antidépresseur en présence d'un syndrome dépressif caractérisé (DSM-IV) modéré à sévère évoluant depuis au moins trois mois.

La liste de tous les critères STOPP and START est présente en annexe n°3. Ils ont été comparés aux critères préexistants. Une étude transversale, menée en Espagne chez des patients âgés de 65 ans et plus vivant à domicile (n=407), a comparé les critères de Beers de 2003, les critères STOPP et la mise à jour des critères de Beers de 2012 pour la fréquence de détection des prescriptions potentiellement inappropriées (*potentially inappropriate medications*, PIMs) [116]. Par ordre décroissant de nombre de PIMs détectées, étaient retrouvés les critères de Beers 2012, puis les critères STOPP et enfin les critères de Beers 2003. Ainsi, en utilisant comme référence les critères de Beers 2003, les critères les plus sensibles étaient ceux de Beers 2012 puis les critères STOPP. Les benzodiazépines apparaissaient systématiquement en tête en termes de fréquence de PIMs avec les deux versions des critères de Beers (18,3% pour Beers 2003 ; 39,4% pour Beers 2012) ou en deuxième position avec les critères STOPP (16,2%) [116]. Cette étude met en avant une complémentarité des critères de Beers 2012 et des critères STOPP.

Une seconde étude a été menée chez des patients âgés de 65 ans et plus, atteints d'une pathologie sévère et admis à l'hôpital via le service des urgences, avant la dernière mise à jour des critères de Beers. Elle a montré que les critères STOPP identifiaient significativement davantage de patients ayant au moins un PIM que les critères de Beers, respectivement chez 35% et 25% des patients [122]. De plus, l'utilisation des critères STOPP a permis d'identifier significativement plus de patients ayant eu un PIM entraînant

une hospitalisation que l'utilisation de critères de Beers (11,5% vs 6,0% des patients) [122]. Cette étude souligne l'intérêt que peut présenter un tel outil afin de diminuer le risque d'apparition d'effets indésirables et la morbidité associée [122].

#### **2.4.4 Critères de Laroche**

Un consensus d'expert français a développé en 2007 une liste de médicaments potentiellement inadaptés chez les sujets âgés de 75 ans et plus. Cette liste a été établie en tenant compte des pratiques médicales françaises. Elle comporte 34 critères, 29 médicaments ou classe médicamenteuses et cinq critères concernant les médicaments à éviter dans certaines situations cliniques [123]. Au total, ces critères sont divisés en trois catégories : (i) rapport bénéfice/risque défavorable, (ii) efficacité discutable, (iii) rapport bénéfice/risque défavorable et efficacité discutable. De plus, cette liste propose des alternatives thérapeutiques. Les critères de cette liste concernant les psychotropes sont exposés dans les Tableaux 25 et 26.

**Tableau 25. Liste française de LAROCHE des médicaments potentiellement inappropriés chez les personnes de 75 ans et plus un rapport bénéfice/risque défavorable [123]**

Critères	Principales spécialités	Raisons	Alternatives thérapeutiques
<b>Médicaments ayant des propriétés anticholinergiques</b>			
Antidépresseurs imipraminiques Clomipramine, Amoxapine, Amitriptyline, Maprotiline, Dosulépine, Doxépine, Trimipramine, Imipramine	Anafranil®, Défanyl®, Laroxy®, Elavil®, Ludiomil®, Prothiaden®, Quitaxon®, Surmontil®, Tofranil®	Effets anticholinergiques et effets cardiaques sévères. Les antidépresseurs imipraminiques semblent plus efficaces que les IRS sur certaines dépressions, toutefois le rapport bénéfice/risque chez les personnes âgées est moins favorable. Prescription de 2 <sup>ème</sup> intention	Inhibiteurs du recaptage de la sérotonine (IRS), inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)
Neuroleptiques phénothiazines Chlorpromazine, Fluphénazine, Propériciazine, Lévomépromazine, Pipotiazine, Cyamémazine, Perphénazine	Largactil®, Moditen®, Modécate®, Neuleptil®, Nozinan®, Piportil®, Tercian®, Trilifan Retard®	Effets anticholinergiques. Prescription de 2 <sup>ème</sup> intention	Neuroleptiques non phénothiazines avec une activité anticholinergique moindre (Clozapine, Rispéridone, Olanzapine, Amisulpride, Quétiapine), Méprobamate
Hypnotiques aux propriétés anticholinergiques Doxylamine, Acéprométazine en association, Alimémazine	Donormyl®, Noctran®, Mépronizine®, Théralène®	Effets anticholinergiques et effets négatifs sur la cognition	Hypnotiques benzodiazépines ou apparentés à demi-vie courte ou intermédiaire, à dose inférieure ou égale à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune
<b>Anxiolytiques, hypnotiques</b>			
<b>Benzodiazépines et apparentés à longue demi-vie (≥20 heures) :</b> Bromazépam, Diazépam, Chlordiazépoxyde, Prazépam, Clobazam, Nordazépam, Loflazépoxyde, Nitrazépam, Flunitrazépam, Clorazépate, Clorazépate-acépromazine, Aceprométazine, Estazolam	Lexomil®, Valium®, Novazam®Gé, Librax®, Lysanxia®, Urbanyl®, Nordaz®, Victan®, Mogadon®, Rohypnol®, Tranxene®, Noctran®, Nuclalon®	Action plus marquée des benzodiazépines à longue demi-vie avec l'âge : augmentation du risque d'effets indésirables (sommolence, chute. . .)	Benzodiazépines ou apparentés à demi-vie courte ou intermédiaire, à dose inférieure ou égale à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune
<b>En fonction de la situation clinique</b>		Aggravation de l'état cognitif du malade	
En cas de démence : médicaments ayant des propriétés anticholinergiques, antiparkinsoniens anticholinergiques (trihexphénidyle, tropatépine, bipéridène), neuroleptiques sauf olanzapine et rispéridone, benzodiazépines et apparentés			

**Tableau 26. Liste française de LAROCHE des médicaments potentiellement inappropriés chez les personnes de 75 ans et plus un rapport bénéfice/risque défavorable et une efficacité discutable [123]**

Critères	Principales spécialités	Raisons	Alternatives thérapeutiques
<b>Anxiolytiques, hypnotiques</b>			
Dose de benzodiazépines et apparentés à demi-vie courte ou intermédiaire supérieure à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune : Lorazépam > 3 mg/j Oxazépam > 60 mg/j alprazolam > 2mg/j Triazolam > 0,25 mg/j Témazépam > 15 mg/j Clotiazépam > 5 mg/j Ioprazolam > 0,5 mg/j Lormétazepam > 0,5 mg/j Zolpidem > 5 mg/j Zopicone > 3,75 mg/j	Témesta® > 3 mg/j Equitam® > 3 mg/j Séresta® > 60 mg/j, Xanax® > 2 mg/j Halcion® > 0,25 mg/j Normison® > 15 mg/j Véatran® > 5 mg/j Havlane® > 0,5 mg/j Noctamide® > 0,5 mg/j Stilnox® > 5 mg/j, Ivadal® > 5 mg/j Imovane® > 3,75 mg/j	Pas d'amélioration de l'efficacité et plus de risque d'effets indésirables lors de l'augmentation de la dose journalière au-delà la demi-dose proposée chez l'adulte jeune	Benzodiazépines ou apparentés à demi-vie courte ou intermédiaire, à dose inférieure ou égale à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune
<b>Associations médicamenteuses</b>			
Association de deux ou plus de deux psychotropes de la même classe pharmacothérapeutique : 2 ou plus de 2 benzodiazépines ou apparentés ; 2 ou plus de 2 neuroleptiques ; 2 ou plus de deux antidépresseurs		Pas d'amélioration de l'efficacité et plus de risque d'effets indésirables	Pas d'association
Association de médicaments ayant des propriétés anticholinergiques avec des anticholinestérasiques		Association non logique puisqu'elle conduit à donner conjointement un médicament bloquant les récepteurs muscariniques et un médicament qui élève le taux d'acétylcholine au niveau synaptique. Existence d'effets anticholinergiques, diminution de l'efficacité des anticholinestérasiques	Pas d'association

*Ainsi, la France, tout comme les pays étrangers, reconnaît le statut particulier dont doivent bénéficier les personnes âgées lors de la prescription d'un médicament psychotrope. Des recommandations, des contre-indications et des précautions d'emploi ont été publiées. Toutefois, assez peu d'études semblent s'être intéressées à leur devenir et leur diffusion, ainsi qu'à l'évaluation de leur utilisation par les prescripteurs.*

## **2.5 Respect des recommandations de bonne pratique concernant l'utilisation des psychotropes chez les sujets âgés d'au moins 65 ans**

A notre connaissance, assez peu d'études se sont intéressées au respect des recommandations de bonne pratique concernant l'usage des psychotropes en France chez les personnes âgées.

### **2.5.1 Respect des recommandations de bon usage des antidépresseurs**

#### **2.5.1.1 Type de produit**

Deux études françaises se sont intéressées au type de produit antidépresseur utilisé chez les patients d'au moins 65 ans. Dans EVA, parmi la population d'étude âgée de 60 à 70 ans, les antidépresseurs tricycliques étaient utilisés au cours des six mois précédant l'étude par 0,6% des hommes et 2,6% des femmes et les IMAO par 0,4% des hommes et 0,1% des femmes [57]. Dans la cohorte 3C, parmi les consommateurs d'antidépresseurs âgés de 65 ans et plus, il est rapporté une prévalence d'utilisation des antidépresseurs tricycliques de 25,0% [124].

Dans l'étude italienne conduite en Lombardie, 13,3% des sujets âgés de 65 à 75 ans utilisateurs d'antidépresseur dans les douze mois précédents consommaient uniquement des antidépresseurs de type tricycliques, 11,0% des patients de 76 à 85 ans, et 10,5% des sujets de 86 à 99 ans [82].

Dans un rapport sur l'usage des antidépresseurs au Québec, les auteurs ont étudié différents critères de conformités définis par la *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT) en 2009. Ces critères ont été étudiés chez les sujets ayant reçu un diagnostic de dépression caractérisée dans les trois mois précédant l'initiation du traitement antidépresseur, avec deux groupes d'âge, le groupe des 18-64 ans et les sujets âgés de 65 ans et plus. Il a notamment été étudié la conformité du choix de l'agent antidépresseur chez les sujets âgés de 65 ans et plus recevant un nouvel épisode de traitement par antidépresseur [66]. Les molécules suivantes données en première intention pour un nouvel épisode de traitement par antidépresseur étaient considérées comme conformes chez les sujets âgés : bupropion, citalopram, fluvoxamine, mirtazapine, moclobémide, paroxétine, sertraline, venlafaxine. Ainsi selon ce critère, 8,7% des nouveaux utilisateurs

d'antidépresseurs âgés de 65 ans et plus avaient un antidépresseur initial considéré comme non conforme.

*Ainsi, le type d'antidépresseurs à utiliser chez les personnes âgées est plutôt bien respecté.*

### 2.5.1.2 Posologie de l'antidépresseur

Un deuxième critère étudié dans l'étude précédente était celui de la dose quotidienne prescrite [66]. La conformité de la dose a été étudiée uniquement chez les sujets bénéficiant encore du traitement à trois mois de suivi, afin d'estimer la posologie de maintien et non pas celle d'initiation. Le Tableau 27 décrit les posologies conformes.

**Tableau 27. Tableau indiquant la posologie des antidépresseurs pour le traitement de la dépression majeure selon la CANMAT [66]**

Nom	Posologie recommandée (en mg/jour)	Posologie maximale recommandée (en mg/jour)
Amitriptyline	75 à 200	300
Clomipramine	100 à 250	300
Désipramine	75 à 200	300
Doxépine	75 à 150	300
Imipramine	75 à 200	300
Maprotiline	75 à 150	200
Nortriptyline	75 à 150	200
Trimipramine	75 à 200	300
Citalopram	20 à 40	60
Fluoxétine	20 à 40	80
Fluvoxamine	100 à 200	300
Paroxétine	20 à 40	60
Sertraline	50 à 150	200
Moclobémide	300 à 450	600
Phénelzine	30 à 90	90
Tranlycypromine	20 à 60	60
Venlafaxine	75 à 225	375
Mirtazapine	15 à 45	60
Trazodone	150 à 300	600
Bupropion	150 à 300	450

D'après ces critères de conformité de posologie, 27,2% des sujets avaient une posologie de maintien inférieure aux doses quotidiennes recommandées et 0,5% une dose supérieure.

### 2.5.1.3 Durée de traitement

Une étude de cohorte rétrospective a été conduite au Québec, entre 1991 et 1997, auprès de 1301 médecins généralistes et 236 psychiatres pratiquant en ambulatoire [125]. Ont été inclus 8734 utilisateurs incidents d'antidépresseurs, c'est à dire n'ayant pas reçu d'antidépresseurs dans l'année précédant l'inclusion, et âgés de 66 ans et plus [125]. Pour participer à l'étude, les médecins généralistes devaient avoir prescrit au moins trois nouveaux traitements antidépresseurs dans l'année chez des sujets âgés, et les psychiatres au moins un. Les professionnels ont été sélectionnés via la base de données des professionnels de santé provinciale. Cette étude s'est concentrée sur la période 1996/1997. Des données ont été recueillies sur les médecins prescripteurs d'antidépresseurs ainsi que sur les patients. La durée de traitement par antidépresseurs a été mesurée à l'aide des dates de prescriptions ; elle était calculée quel que soit le médicament utilisé, c'est à dire sans tenir compte d'éventuels relais thérapeutiques d'un antidépresseur par un autre. Concernant les traitements antidépresseurs prescrits par les médecins généralistes, 24% des sujets avaient une durée de traitement inférieure ou égale à un mois, 21,7% des personnes un traitement d'une durée de deux à cinq mois et 54,3% des personnes un traitement d'une durée d'au moins six mois. Concernant les traitements antidépresseurs prescrits par des médecins psychiatres, 13% des sujets avaient une durée de traitement inférieure ou égale à un mois, 15,9% une durée de traitement comprise entre deux et cinq mois, et enfin 71,1% une durée de traitement d'au moins six mois.

Dans l'étude conduite en Lombardie par Percudani *et al.* [82], le nombre de prescriptions d'antidépresseurs durant l'année 2001 a été observé. Ainsi, chez les sujets âgés de 65 à 75 ans, 13,1% avaient une prescription unique, 43,9% entre deux et six prescriptions, 19,7% entre sept et douze prescriptions, et 23,3% avaient plus de douze prescriptions. Concernant la tranche d'âge de 76 à 85 ans, les chiffres étaient peu différents : 13,2% recevaient une prescription unique, 44,2% entre deux et six prescriptions, 20,6% entre sept et douze prescriptions, et 22,0% plus de douze prescriptions. Pour la catégorie d'âge allant de 86 à 99 ans, 15,8% avaient une prescription unique, 47,9% entre deux et six prescriptions, 19,6% entre sept et douze prescriptions et 16,7% plus de douze prescriptions. Globalement, 22,1% des sujets de l'étude recevaient plus de douze prescriptions par an. Cette proportion diminuait avec l'âge. Si l'on considère le nombre de prescriptions comme un proxy de la durée de traitement, celle ci diminuait avec l'âge dans cette étude. La proportion de patients recevant au plus six prescriptions était de 57,0% des sujets âgés de 65 à 75 ans, 57,4% des sujets de 75 à 85 ans et de 63,7% des sujets de 86 à 99 ans.

Au Québec, le conseil du médicament a estimé conforme une durée de traitement par antidépresseur supérieure ou égale à huit mois [66]. Avec cette définition, 55,1% des

individus âgés de 65 ans et plus initiant un traitement antidépresseur n'avaient pas une durée de traitement conforme.

*Ainsi chez environ la moitié des patients la durée de traitement est inférieure ou égale à six mois, et cette situation s'aggrave avec l'âge au sein de la population plus âgée.*

#### **2.5.1.4 Surveillance**

Au Québec, le nombre de consultations médicales de suivi a été étudié chez les patients ayant reçu un diagnostic de dépression caractérisée. Si le nombre de consultations médicales ambulatoires était supérieur ou égal à huit, alors il était considéré comme conforme. Avec cette définition, 74,5% des sujets âgés de 65 ans et plus, initiant un traitement antidépresseur et ayant un diagnostic de dépression caractérisée bénéficiaient d'un suivi médical considéré comme non conforme.

*L'utilisation des antidépresseurs apparaît conforme aux recommandations en ce qui concerne le choix de l'antidépresseur. En revanche la durée de traitement pourrait être mieux respectée.*

**Tableau 28. Respect des recommandations concernant le choix des antidépresseurs, la posologie et le suivi, chez les sujets âgés**

<b>Auteur</b>	<b>Pays</b>	<b>Prévalence du non respect</b>	<b>Résultat</b>
Conseil du médicament, Québec, 2011 [66]	Québec	Chez les nouveaux utilisateurs d'antidépresseurs	
		AD initial non conforme	8,7%
		Posologie quotidienne à 3 mois par rapport aux doses recommandées	
		Inférieure	27,2%
		Supérieure	0,5%
		Nombre de visite médicale de suivi <8 visites	74,5%
Lechevallier et al, 2003 [57]	France	% utilisateurs dans les 6 derniers mois, parmi la population d'étude (60-70 ans)	
		Tricycliques	
		Hommes	0,6%
		Femmes	2,6%
		IMAO	
		Femmes	0,1%
Percudani et al, 2005 [82]	Italie, région de Lombardie	Prévalence utilisation de tricycliques uniquement, parmi les utilisateurs d'antidépresseurs dans les douze mois précédents	
		65-75 ans	13,3%
		76-85 ans	11,0%
		86-99 ans	10,5%
Soudry et al, 2008 [60 124]	France	Prévalence d'utilisation de tricycliques parmi les utilisateurs d'antidépresseurs (dans le mois précédent)	25,0%

**Tableau 29. Respect de la durée de traitement par antidépresseur, chez les sujets âgés**

<b>Auteur</b>	<b>Pays</b>	<b>Prévalence du non respect</b>	<b>Résultat</b>
Moride et al, 2002 [125]	Québec	Durée de traitement consommateur incident d'antidépresseurs	
		Initiation par un médecin généraliste	
		≤ 1 mois	24,0%
		2 – 5 mois	21,7%
		≥ 6 mois	54,3%
		Initiation par un psychiatre	
		≤ 1 mois	13,0%
2 – 5 mois	15,9%		
≥ 6 mois	71,1%		
Conseil du médicament Québec, 2011 [66]	Québec	Durée de traitement non conforme	
		< 8 mois	55,1%
Percudani et al, 2005 [82]	Italie, région de Lombardie	Nombre de prescriptions / an	
		Prescription unique	
		65-75 ans	13,1%
		76-85 ans	13,2%
		86-99 ans	15,8%
		7-12 prescriptions	
		65-75 ans	19,7%
		76-85 ans	20,6%
		86-99 ans	19,6%
		>12 prescriptions	
65-75 ans	23,3%		
76-85 ans	22,0%		
86-99 ans	16,7%		

## 2.5.2 Respect des recommandations de bon usage des benzodiazépines

### 2.5.2.1 Type de produit

Dans l'étude PAQUID, conduite chez des sujets de 65 ans et plus, parmi les utilisateurs de benzodiazépines, 39,8% recevaient une benzodiazépine à demi-vie longue (plus de 20 heures), 37,0% une benzodiazépine à demi-vie comprise entre 10 et 20 heures, et 23,2% une benzodiazépine à demi-vie inférieure à 10 heures [59]. Les cinq benzodiazépines les plus prescrites étaient : lorazepam (27,8%), clorazébate (13,9%), bromazépan (11,3%), triazolam (10,5%) et oxazépan (8,8%). Selon les critères de la HAS, trois de ces molécules sont à demi-vie courte : lorazepam, oxazépan et triazolam (arrêt de sa commercialisation en France en 2005), et deux à demi-vie longue : clorazébate, bromazépan.

Dans l'étude EVA, parmi les prescriptions de benzodiazépines, 48,0% ont une demi-vie longue (au moins 20 heures) [57]. Une seconde étude, menée sur cette cohorte 3C, s'est intéressée à la fréquence et au risque de recevoir une prescription médicamenteuse potentiellement inappropriée [55]. Dans cette étude, 9,2% de la population a reçu au moins une benzodiazépine à demi-vie longue (au moins 20 heures).

Une étude a été conduite en région Provence Alpes-Côtes d'Azur sur l'année 2008, chez des sujets âgés de 70 ans et plus bénéficiant du régime général de l'Assurance Maladie française [126]. La source de données de cette étude est la base de données de la caisse régionale de l'Assurance Maladie française. L'effectif total de l'étude était de 500 904 bénéficiaires du régime général d'assurance maladie. L'objectif de cette étude était d'identifier les prescriptions potentiellement inappropriées chez les personnes âgées, notamment de benzodiazépines. Parmi la totalité des bénéficiaires âgés de 70 ans et plus, 14,9% ont reçu au moins un remboursement d'une benzodiazépine à demi-vie longue (au moins 20 heures) durant l'année 2008. Une des limites de cette étude est le seuil choisi de définition de la population âgée à partir de 70 ans, qui limite la comparaison avec d'autres populations qui utilisaient souvent un seuil à 65 ans. De plus, cette étude concerne une région française et ses résultats pourraient ne pas être généralisables à l'ensemble de la population française.

L'étude ESA (*Étude sur la Santé des aînés*) est une étude de cohorte québécoise dont l'objectif était d'étudier différents aspects de la santé des personnes âgées [127]. L'inclusion des sujets dans cette étude s'est déroulée en 2005-2006. Afin d'être inclus dans l'étude, les sujets devaient être âgés d'au moins 65 ans, vivre dans leur propre domicile, parler et comprendre le français. Une stratification sur les zones géographiques a été effectuée. Un entretien d'une durée d'environ 1h30 était effectué au domicile des participants

lors de l'inclusion dans l'étude concernant les caractéristiques sociodémographiques, l'état de santé des individus notamment au travers du nombre de pathologies chroniques. L'état de santé mentale des individus a été évalué à l'aide d'un questionnaire développé par l'équipe de recherche en utilisant le DSM IV. Les personnes ayant un score au MMSE indiquant des capacités cognitives trop faibles (inférieur à 22) étaient exclues de l'étude. L'effectif de cette étude est de 2320 sujets. Les données de cette cohorte ont été chaînées avec celle de la Régie de l'Assurance Maladie du Québec (RAMQ) afin d'obtenir des informations sur les dépenses de santé des participants. Les prescriptions potentiellement inappropriées de benzodiazépines chez le sujet âgé ont été étudiées dans cette population [127]. La prévalence d'utilisation des benzodiazépines durant les douze mois précédents était de 32% à l'inclusion. Parmi ces utilisateurs de benzodiazépines, 24,3% ont reçus au moins une prescription de benzodiazépine à demi-vie longue (plus de 24 heures) et 19,8% ont reçu au moins une fois une prescription comprenant une dose trop importante de benzodiazépine [128-130]. Une des principales limites de cette étude est l'exclusion des sujets présentant un des capacités cognitives médiocres ou faibles. De plus, l'inclusion dans cette étude dépend du volontariat ce qui entraîne un biais de sélection de la population d'étude.

Dans l'étude assez ancienne conduite par Aparasu *et al*, sur des données de 1996, parmi les consommateurs d'anxiolytiques, 33,4 % utilisaient au moins une benzodiazépine à demi-vie longue [81]. Parmi les consommateurs de sédatifs/hypnotiques, 6,7% utilisaient au moins une benzodiazépine à demi-vie longue.

#### **2.5.2.2 Durée de traitement**

Dans l'étude EVA, parmi les utilisateurs de benzodiazépine, une durée de traitement d'au moins deux ans a été rapportée par 80,4% des femmes et 67,5% des hommes [57]. Dans une étude transversale nationale française, menée par entretien téléphonique [74], 88,7% des sujets âgés d'au moins 60 ans utilisateurs de benzodiazépines avaient une durée de traitement supérieure à six mois. Dans l'étude menée en région Provence Alpes-Côtes d'Azur sur l'année 2008, la prévalence de traitement benzodiazépinique au long cours (c'est-à-dire ici au moins trois remboursements de benzodiazépine sur une période de quatre mois) parmi la population totale était de 21,5% [126]. Dans la cohorte ESA, 55% des personnes âgées avaient reçu une durée de traitement par benzodiazépine supérieure à 180 jours.

*Au total, parmi les sujets âgés consommateurs de benzodiazépines, 24% à 40% (jusqu'à 48% chez les 60-70 ans) utilisent des benzodiazépines à demi-vie longue et plus de la moitié reçoivent une longue durée de traitement. Ainsi le type et la durée du traitement par benzodiazépines ne sont pas bien respectés en population âgée d'après ces études.*

**Tableau 30. Respect des recommandations du type de benzodiazépine (BZD) utilisé, chez les sujets âgés**

<b>Auteur</b>	<b>Pays</b>	<b>Prévalence du non respect</b>	<b>Résultat</b>
Fourrier et al, 2001 [59]	France	BZD à ½ vie longue (≥20 h) parmi les consommateurs de BZD	39,8%
Lechevallier et al, 2003 [57]	France	BZD à ½ vie longue (≥20 h) parmi les consommateurs de BZD	48,0%
Aparasu et al, 2003 [81]	États-Unis	Parmi les consommateurs d'anxiolytiques BZD ½ vie longue	33,4%
		Parmi les consommateurs de sédatifs/hypnotiques BZD à ½ vie longue	6,7%
Lechevallier-Michel et al, 2005 [55]	France	BZD à ½ vie longue (≥20h) parmi la population totale de l'étude	9,2%
Jardin et al, [126]	France	Au moins un remboursement de BZD à ½ vie longue (≥ 20 h) parmi la population totale d'étude	14,9%
Préville et al, 2012 [127]	Québec	Parmi les utilisateurs de BZD ½ vie longue (≥ 24 h)	24,3%

**Tableau 31. Respect des recommandations de durée de traitement par benzodiazépine, chez les sujets âgés**

<b>Auteur</b>	<b>Pays</b>	<b>Prévalence du non respect</b>	<b>Résultat</b>
Lechevallier et al, 2003 [57]	France	Consommation ancienne de BZD, durée ≥ 2 ans	
		Hommes	67,5%
Lagnaoui et al, 2004 [74]	France	Femmes	80,4%
		Durée de traitement par BZD (chez les 60 ans et plus)	
Jardin et al, [126]	France	>6 mois	88,7%
		Traitement par BZD au long cours (au moins 3 remboursements sur 4 mois) parmi la population totale d'étude	21,5%
Préville et al, 2012 [127]	Québec	Parmi les utilisateurs de BZD	
		Durée >6 mois	55,0%
		Dose trop importante	19,8%

### 2.5.3 Respect des recommandations de bon usage des antipsychotiques

Peu d'études, à notre connaissance, ont été menées chez les personnes âgées en particulier, concernant le respect des recommandations d'utilisation des antipsychotiques. En effet, les études chez les personnes âgées et les antipsychotiques se concentrent plutôt sur les risques associés à la prise d'antipsychotique chez les personnes âgées (risque cardiovasculaire, mortalité). Pour cette raison, nous allons décrire ici des études en population adulte et pas spécifiquement âgée, en s'attachant aux données les concernant.

#### 2.5.3.1 Indication et posologie

Une étude de cohorte a été menée sur une base de données anglaise, *The Health Improvement Network* (THIN) entre 2007 et 2011 [131]. Il s'agit d'une base de données concernant les soins primaires au Royaume-Uni ; elle contient des données cliniques et administratives. Dans cette cohorte ont été inclus tous les sujets recevant au moins une prescription d'antipsychotique entre le 1<sup>er</sup> janvier 2007 et le 31 décembre 2011. Les auteurs se sont intéressés à l'indication des antipsychotiques, ainsi qu'à la posologie et la durée de traitement par antipsychotique.

Au total 47 724 individus ont été inclus dans l'étude. La consommation d'antipsychotique est plus élevée chez les sujets âgés de 80 ans et plus (*Incident Rate Ratio* (IRR) 2,20 ; IC95% [2,22 ; 2,25] par rapport à la tranche d'âge 40-49 ans). Les trois molécules antipsychotiques de première génération les plus prescrites étaient l'halopéridol, la chlorpromazine et le trifluopérazine. Parmi toutes les tranches d'âge considérées, celle des sujets de 80 ans et plus recevaient le plus fréquemment de l'halopéridol (IRR 5,83 ; IC95% [5,71 ; 5,96]). Les trois molécules antipsychotiques de seconde génération les plus prescrites étaient l'olanzapine, la quétiapine et la rispéridone. Pour ces deux dernières molécules, leur prescription était la plus fréquente chez les sujets âgés de 80 ans et plus (respectivement IRR 4,47 ; IC95% [4,43 ; 4,52] et IRR 1,63 ; IC95% [1,61 ; 1,65] par rapport à la tranche d'âge 40-49 ans).

Pour étudier l'indication des antipsychotiques, une catégorie de « maladie mentale grave » a été définie comprenant les troubles schizophréniques, les troubles affectifs bipolaires, et les autres psychoses non organiques comme le trouble délirant, la psychose non spécifiée et la dépression sévère avec symptômes psychotiques. Les autres troubles, comme les troubles anxieux, la démence, la dépression, le trouble déficitaire de l'attention et hyperactivité, les troubles du sommeil, les troubles de la personnalité ont été classés dans la catégorie des « troubles mentaux non sévères ». Plus de la moitié des personnes recevant un des trois antipsychotiques de première génération les plus prescrits n'avaient pas de trouble mental sévère, mais un trouble mental dit « non sévère » (d'après la catégorisation

des auteurs) ; les principaux troubles concernés étaient l'anxiété, la dépression et les troubles du sommeil. Près d'un tiers des personnes consommant de l'halopéridol avaient un diagnostic de démence (31%). Un tiers des sujets utilisant l'olanzapine n'avaient pas de trouble mental sévère. Cette proportion était de 57% pour la quétiapine et 41% pour la rispéridone. Pour l'olanzapine et la rispéridone, respectivement 62% et 46% des prescriptions concernaient au moins un trouble sévère. Un quart des personnes recevant de la quétiapine (26%) avaient un diagnostic de démence, contre 4% et 12% pour l'olanzapine et la rispéridone respectivement. Ainsi, parmi les antipsychotiques les plus prescrits, ceux qui étaient associés à un diagnostic de démence étaient l'halopéridol et la quétiapine. L'olanzapine et la rispéridone sont les deux molécules envisagées par la HAS en cas de prescription d'antipsychotique chez les personnes âgées atteintes de démence.

Chez les personnes atteintes de démence et utilisant de l'olanzapine, la posologie médiane était de 5 mg/ jour, celle de la rispéridone était de 1 mg/ jour. Ces deux valeurs médianes correspondent aux bornes hautes des doses proposées par la HAS (0,25 à 1 mg/jour pour la rispéridone et 2,5 à 5 mg/jour pour l'olanzapine). Concernant la durée moyenne de traitement, dans le groupe n'ayant pas de trouble mental sévère, les durées de traitement variaient peu entre les diagnostics, mais elle semblait plus longue chez les personnes atteints de démence ou d'un déficit de l'attention et hyperactivité [131].

Ainsi, cette étude montrait que les antipsychotiques étaient prescrits dans quasiment la moitié des cas chez des patients n'ayant pas de diagnostic de trouble mental sévère et qu'ils étaient plus fréquemment prescrits chez les sujets âgés. De plus, les antipsychotiques, notamment l'halopéridol et la quétiapine, étaient prescrits chez les patients atteints de démence [131].

### **2.5.3.2 Suivi métabolique**

Une étude de cohorte a été conduite en Angleterre, chez 90 patients non hospitalisés, suivis en psychiatrie [132]. L'objectif de cette étude était de mesurer leurs taux de surveillance métabolique et cardiovasculaire. Tous les patients traités par antipsychotiques et cliniquement stables ont été inclus, avec l'exclusion des patients ayant une anorexie mentale ou une boulimie, consommant des substances illicites ou de l'alcool et ayant des pathologies malignes. La période d'inclusion s'étendait de juin à décembre 2005 et la période de suivi était de 18 mois. La surveillance des paramètres métaboliques s'est avérée médiocre. En effet, après 18 mois du suivi, l'IMC et la mesure de la circonférence abdominale n'ont jamais été retrouvés dans les dossiers des patients. Seulement, 26,7% des patients ont bénéficié d'une surveillance à la fois glycémique et lipidique durant ces 18 mois, et 51,1% des patients n'ont reçu aucune surveillance de ces deux paramètres [132].

Une étude de cohorte a été conduite en France sur une base de données de l'Assurance maladie, chez des patients âgés de 18 ans et plus et appartenant au Régime Social des Indépendants (RSI) sur la période 2004-2006 [133]. Elle s'est intéressée aux patients déjà traités par lithium ou anticonvulsivant et nouvellement traités par antipsychotique. Les objectifs de cette étude étaient (i) d'évaluer les taux de surveillance métabolique biologique après initiation d'un antipsychotique de seconde génération et (ii) de les comparer avec les taux de surveillance chez les patients ayant initiés un traitement par antipsychotique de première génération ou sans traitement antipsychotique [133]. Afin d'être inclus dans l'étude, les patients devaient avoir utilisé des sels de lithium ou un thymorégulateur anticonvulsivant non indiqué dans l'épilepsie pendant au moins trois mois consécutivement (afin d'exclure les patients traités pour épilepsie) et ne pas avoir reçu de traitement antipsychotique ou antidiabétique durant ces trois mois. Moins de 15% des patients traités par antipsychotique avaient eu une surveillance métabolique à l'initiation du traitement et/ou durant le suivi. La proportion de patients ayant eu une surveillance à la fois lors de l'initiation du traitement par antipsychotique et lors de suivi était inférieure à 3% pour les deux types d'antipsychotiques considérés. Toutefois, ces taux étaient plus élevés que chez les personnes n'ayant pas initié de traitement par antipsychotique. Les auteurs ont ensuite étudié les caractéristiques associées à une surveillance métabolique biologique, celle-ci était meilleure chez les personnes âgées avec un aOR pour tendance linéaire de 1,17 (IC95% [1,07 ; 1,28]).

Une étude anglaise s'est intéressée à la recherche de diabète chez les patients hospitalisés utilisant des antipsychotiques [134]. Elle a été conduite dans le *South London and Maudsley National Health Service* (NHS) et *Oxleas NHS trust* durant les années 2002 et 2003. Les données sont issues des ordonnances et des notes de cas. Tous les patients traités par le même antipsychotique depuis au moins une semaine pouvaient être inclus dans l'étude. L'effectif total de cette étude était de 606 patients. Les diagnostics de diabète étaient recherchés, ainsi que les examens qui ont permis de déterminer une altération de la glycémie à jeun, une intolérance au glucose ou un diabète sucré. Ainsi, la notification dans le dossier médical d'un des tests parmi la mesure de la glycémie à jeun, de la glycémie et de l'hémoglobine glycosylée aléatoire ou un test oral de tolérance au glucose, était considérée comme une preuve de recherche de diabète. Un diagnostic de diabète sucré, d'une intolérance au glucose ou d'une altération de la glycémie à jeun, ou encore la prescription d'un médicament oral hypoglycémiant ou de l'insuline étaient également considérés comme un marqueur de test préalable au diagnostic de diabète. Parmi les patients de cette étude, 41,3% avaient une trace de recherche de diabète dans leur dossier. Il existait une association significative entre la recherche de diabète et le type d'antipsychotique

consommé, avec un risque relatif de 1,4 (IC95% [1,1 ; 1,9]) chez les patients consommant un antipsychotique de seconde génération, par rapport aux patients traités par un antipsychotique de première génération.

*Ainsi le suivi métabolique des patients utilisant des antipsychotiques est loin d'être optimal, puisque plus de la moitié des patients ne semblent pas bénéficier d'une surveillance métabolique régulière.*

*Après ces constats de niveau de conformité, nous nous sommes demandé ce qu'il en était dans une population bien particulière, les patients âgés hospitalisés dans un service de psychiatrie. En effet, cette partie de la population représente un niveau plus sévère de pathologie, et il paraît intéressant de voir le niveau de respect des recommandations dans cette population plus fragile.*

## **2.6 Étude personnelle : Etude des modalités d'utilisation et de surveillance des traitements psychotropes chez les patients âgés hospitalisés en psychiatrie en France**

La population âgée est une population ayant une consommation élevée de médicaments psychotropes et notamment de benzodiazépine. Les études précédentes, menées en population générale semblent montrer que les recommandations de bon usage des médicaments psychotropes ne sont pas complètement respectées dans la population âgée. En raison des spécificités de cette population : polypathologie, altération physiologique de l'état de santé lié à l'âge, majoration du risque de la survenue d'effets indésirables, elle apparaît comme particulièrement à risque en cas de non respect des bonnes pratiques d'utilisation de ce type de médicaments. L'usage des médicaments psychotropes concerne plus particulièrement les personnes traitées en psychiatrie pour des troubles aigus et il nous a paru important d'étudier leurs modalités de prescription dans une population particulière, les patients âgés hospitalisés en psychiatrie.

Il s'agit d'une étude transversale observationnelle, menée au Centre Hospitalier Charles Perrens dans les unités du Pôle G05-06 de Psychiatrie d'Adultes Universitaire et dans les unités du Pôle G01-02 de Psychiatrie d'Adultes. Elle concerne les patients de plus de 65 ans, hospitalisés à trois dates déterminées de manière aléatoire et espacées de deux mois, au cours de l'année 2014. Un même patient n'est inclus qu'une seule fois dans l'étude.

L'objectif principal de notre étude était d'étudier le respect des AMM et des recommandations de prescription et d'utilisation des médicaments psychotropes, publiées en

France entre 2006 et 2009, au sein d'une population clinique: les personnes âgées admises dans les services de psychiatrie. Nous nous sommes intéressés au respect des recommandations particulières aux sujets âgés et à leurs caractéristiques, en termes d'indication, de posologie, de co-prescription et de surveillance. Notre objectif secondaire était d'identifier les facteurs associés à la non conformité pour chaque classe de psychotrope dans cette population.

Au total 117 patients ont été inclus dans cette étude et les informations ont été recueillies à l'aide du dossier patient informatisé.

Cette étude est actuellement acceptée pour publication dans le journal *Fundamental & Clinical Pharmacology*.

**Compliance of psychotropic drug prescription with clinical practice guidelines in  
older in-patients**

Running title: Compliance of psychotropic prescription guidelines in older patients

Fanny Etchepare<sup>1,2</sup>, MSc; Elodie Pambrun<sup>1</sup>, MSc; Bernard Bégaud<sup>1,2,3</sup>, MD PhD; Hélène Verdoux<sup>1,2,4</sup>, MD PhD; Marie Tournier<sup>1,2,4</sup>, MD PhD

1. INSERM U657. F-33000 Bordeaux. France
2. Univ. de Bordeaux. U657. F-33000 Bordeaux. France
3. Centre Hospitalier Universitaire. F-33000 Bordeaux, France
4. Centre Hospitalier Charles Perrens. F-33000 Bordeaux. France

Correspondence to:

Marie Tournier

Centre Hospitalier Charles Perrens, 121 rue de la Béchade, 33076 Bordeaux cedex, France

Tel: +33 5 56 56 17 71; Fax: +33 5 56 56 35 46; E-mail: [mtournier@ch-perrens.fr](mailto:mtournier@ch-perrens.fr)

## **Abstract**

Several practice guidelines were published by French regulatory agencies between 2006 and 2009 to improve psychotropic drug use in older patients. The objectives of the study were to assess compliance with these guidelines in older patients hospitalized in psychiatric units and to identify characteristics associated with compliance. A cross-sectional study was conducted in 117 patients aged 65 years and older hospitalized in two psychiatric departments of a public hospital, at three dates randomly chosen between January and May 2014. Medical and sociodemographic characteristics were collected from electronic medical records. In all, 8% of psychotropic prescriptions were compliant with guidelines. 98% of antidepressant prescriptions complied with guidelines for product selection (no tricyclics) and 72% for initial dosage (half of that recommended for younger adults). Regarding benzodiazepines, short half-life drugs were chosen in 73% of treatments, low maintenance dosage was found in 64% of treatments, and a discontinuous administration rhythm was noted in 33% of treatments. Regarding antipsychotics, initial dosage was a quarter of the allowed initial dosage for younger adults in 39% of prescriptions and metabolic blood testing was performed in 17% of prescriptions. Neurological and cognitive tolerance was monitored in 41% and 61% of prescriptions, respectively. Few clinical factors were found to be associated with compliance or noncompliance with guidelines in older psychiatric inpatients. Practice guidelines on psychotropic drug prescription were partially respected in older inpatients. Practitioners should take into account the risks associated with non-recommended patterns of psychotropic drug use in this vulnerable population.

## **Key words**

Psychotropic drugs, practice guidelines, older people, antidepressant, benzodiazepine, antipsychotic

## **Abbreviations**

ATC: Anatomical Therapeutic Chemical

BMI: Body Mass Index

ESA: *Etude Sur la santé des Aînés, i.e.* Study on the health of seniors

ESMEeD: Epidemiology of Mental Disorders

EVA: Epidemiology of Vascular Aging study

ICD: International Classification of Disorders

MAOIs: Monoamine Oxidase Inhibitors

Paquid: *Personnes âgées quid, i.e. older people quid*

SSRIs: Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors

TCAs: Tricyclics

## 1 Introduction

According to the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESMEeD), 23% of French people aged 65 years and over in 2001-2003 had consumed at least one psychotropic drug during the previous year, while the annual prevalence was 19% in six European countries overall [1, 2]. The prevalence of psychotropic drug use increased between 2005 and 2010 to reach 33% of French women and 14% of French men aged 55 to 75 years [3]. Inadequate use of psychotropic drugs is also frequently observed in this population. For example, the prevalence of antidepressant use was found to be low in older depressed patients despite an increased risk of suicide and somatic morbidity [4]. Duration of antidepressant treatment is often too short and adherence to treatment often inadequate in older people [5]. On the contrary, benzodiazepine treatments are too often continued for long periods despite the risk of dependence, memory impairment and reduced effectiveness over time. Furthermore, they frequently concern non-recommended products such as long half-life drugs [6-8]. Psychotropic drug use is particularly worrying in the older population, as they are more exposed to adverse drug events and to complications of psychiatric conditions such as suicide, undernutrition, dehydration and institutionalization owing to pharmacodynamic changes, reduction in the functional reserve of vital organs with aging and the coexistence of multiple chronic diseases [9-12].

While health regulatory authorities worldwide have published guidelines and warnings regarding psychotropic drugs [13-15], they rarely target older patients. The French health regulatory authorities have published recommendations in recent years to improve the prescription of psychotropic drugs in older patients [16]. Good practice guidelines concerned the use of antidepressant treatment for depressive and anxiety disorders in adults in 2006 [17], the use of benzodiazepine and related drugs in older patients in 2007 and 2008 [4, 18], and the management of disruptive behaviour disorders in Alzheimer's disease and related disorders in 2009 [19]. The regulatory agencies have drawn attention to the deleterious overprescription and off-label use of antipsychotics especially in behavioural disturbances presented by older patients with dementia, and their recommendations have also concerned

the use of antipsychotic drugs in these patients [20]. Indeed, although antipsychotics may be effective, they are associated with an increased risk of death, stroke and extra-pyramidal syndrome and it is advisable to reserve these drugs for the most severe cases.

Some studies investigating compliance with these guidelines have been carried out in older patients [21, 22, 5]-8, 18-23[23]. However, they focused on the duration, adherence and dosage of antidepressant treatments [21, 22, 5], on the duration and selection of drugs for benzodiazepine treatments [24, 25, 8, 26, 7, 6], or on the metabolic monitoring of patients treated with antipsychotics [27-31]. Few studies have examined the dosage of benzodiazepine treatments and no study to date has explored the rhythm of benzodiazepine administration, the patterns of prescription or the monitoring of neurological and cognitive tolerance in patients treated with antipsychotics. Furthermore, no study has assessed compliance with guidelines in older patients with psychiatric disorders, especially those hospitalized in a psychiatric department who represent the most severe cases, and none has examined all psychotropic drug classes. Yet older patients with psychiatric disorders appear more vulnerable than those without a psychiatric disorder. For example, they are at greater risk of presenting cardiovascular disease [32] and of dying after hospitalization owing to myocardial infarction [33], mainly because they are insufficiently treated and monitored by physicians.

The main objective of the study was to assess the compliance of psychotropic drug prescription with practice guidelines in older patients (65 years and over) who were hospitalized in psychiatric units with regard to the guidelines for older patients published by the French regulatory agencies between 2006 and 2009. The secondary objectives were to identify the characteristics associated with compliance with practice guidelines for each class of psychotropic drug: antidepressants, benzodiazepines and antipsychotics.

## **2 Materiel and methods**

### **2.1 Study design and study population**

A cross-sectional study was conducted in patients aged 65 and over admitted to the acute wards of two psychiatric departments in a public hospital in Bordeaux. The acute wards included general psychiatry units (120 beds) and two geriatric psychiatry units (40 beds). Patients referred to the units were preferentially those living in a catchment area with a population of more than 200 000 inhabitants. Where possible, patients aged 65 years and over are admitted to the geriatric psychiatry units but some patients may be accommodated in general psychiatric units owing to the restricted number of beds. To proceed with inclusion, three days were randomly chosen between 2014 January and 2014 May, with an interval of two months between each date. Thus, to be included, patients had to be full-time inpatients on January 2<sup>nd</sup>, March 3<sup>rd</sup> or May 5<sup>th</sup> 2014. A patient could be included only once. The study complied with the French ethical rules.

### **2.2 Exposure to psychotropic drugs**

We collected on-going psychotropic treatment on the day of inclusion for each patient. Prescribers (n=15) were all hospital psychiatrists; only two of them were geriatric psychiatrists. Some drug treatments might have been initiated during the hospital stay and others initiated before the hospitalization and continued by the hospital practitioners. Psychotropic drugs were defined as class « N » according to the WHO Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) index [34]. Five binary variables were built concerning prescribed treatment on the day of inclusion: at least one antidepressant; at least one anxiolytic/hypnotic (considering benzodiazepines and others); at least one benzodiazepine; at least one antipsychotic; at least one conventional mood stabilizer (lithium, divalproate, valpromide, carbamazepine, lamotrigine). Benzodiazepine prescriptions were considered independently as they were the only anxiolytic/hypnotic class affected by practice guidelines. Psychotropic drugs that were more specifically considered were those targeted by French good practice guidelines:

(i) Antidepressants categorized as selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs: citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline), tricyclics (TCAs: amitriptyline, amoxapine, clomipramine, dosulepine, doxepine, imipramine, maprotiline, trimipramine), monoamine oxidase inhibitors (MAOIs: iproniazide, moclobemide), and other antidepressants (agomelatine, duloxetine, mianserine, milnacipran, mirtazapine, tianeptine, venlafaxine);

(ii) Antipsychotics categorized as sedative first-generation antipsychotics (cyamemazine, levomepromazine), non-sedative first-generation antipsychotics (chlorpromazine, droperidol, flupentixol, fluphenazine, haloperidol, loxapine, penfluridol, propericiazine, perphenazine, pimozide, pipampérone, pipotiazine, sulpiride, sultopride, tiapride, zuclopenthixol), and second-generation antipsychotics (amisulpride, aripiprazole, clozapine, olanzapine, paliperidone, quetiapine, risperidone);

(iii) Benzodiazepine anxiolytics and hypnotics (alprazolam, bromazepam, clobazam, clonazepam, clorazepate dipotassique, clotiazepam, diazepam, estazolam, flunitrazepam, ethyl loflazepate, loprazolam, lorazepam, lormetazepam, nitrazepam, nordazepam, oxazepam, prazepam, temazepam, zolpidem, zopiclone).

For each prescribed drug, information was collected on date of initiation, initiation dosage (dosage prescribed on the first day of treatment), and maintenance dosage (dosage prescribed on day of inclusion). When treatment had been recently started, maintenance dosage was not available. Conversely, treatment might have been started before hospitalization so the initiation dosage was not noted in the records.

### **2.3 Compliance with good practice guidelines**

The good practices guidelines were published between 2006 and 2009 by the French agency for health safety and the safety of health products (AFSSAPS, Agence française de sécurité sanitaire et des produits de Santé) and the French National Authority for Health (HAS, Haute Autorité de Santé) [17, 18, 35, 4, 19].

Regarding antidepressant use in patients aged 70 years and over, the recommended initial dosage should be half the initial dosage allowed in younger adults, the dosage being

gradually increased thereafter [17]. A tricyclic antidepressant should be avoided from the age of 75. Balance disorders should be monitored before and after treatment initiation in all older patients treated with antidepressants, as well as blood electrolytes and blood pressure. Thus, five criteria were studied as binary variables for antidepressant prescriptions [17]: (i) compliant antidepressant drug (no TCA and MAOI); (ii) adequate initial dosage (below or equal to half of the maximum initial dosage allowed for younger adults); (iii) monitoring of balance disorders before and after initiation of treatment; (iv) monitoring of blood pressure (at least once during the hospital stay); and (v) testing of blood electrolytes (at least once during the hospital stay).

Regarding benzodiazepine use in patients aged 65 years and over with multiple pathologies and patients aged 75 years and over, drugs with a half-life of at least 20 hours should be avoided, i.e. bromazepam, clobazam, clonazepam, clorazepate, diazepam, flunitrazepam, loflazepate, nitrazepam, nordazepam and prazepam [4, 18]. The maintenance dosage of benzodiazepine drugs should be half the dosage allowed in younger adults and the rhythm of administration should be discontinuous, i.e. not every day. The date that the treatment is to end should be decided upon together with the patient from the moment it is initiated and should be noted down in the medical record. Duration of treatment should not exceed 30 days if the cause of the anxiety no longer exists. Thus, for benzodiazepine prescriptions, four criteria were studied as binary variables [4]: (i) adequate benzodiazepine product, i.e. products with short half-life (<20 hours): alprazolam, clotiazepam, estazolam, loprazolam, lorazepam, lormetazepam, oxazepam, temazepam, zolpidem, zopiclone; (ii) adequate maintenance dosage (below or equal to half the maximum maintenance dosage allowed for younger adults), (iii) adequate rhythm of prescription (discontinuous treatment), (iv) recording of anticipated end of treatment. When a benzodiazepine drug was prescribed at the patient's request, treatment was considered as discontinuous. If a prescription simultaneously included a continuous dose and a requested dose, it was considered as continuous. If no anticipated date of stopping treatment was found in the medical records, anticipation of treatment end was interpreted as lacking.

Regarding antipsychotics, treatment should be prescribed for a very short duration and at the lowest possible starting dosage, i.e. about a quarter of the dosage allowed in younger adults [19]. The guidelines recommend assessing systematically the risk of cerebrovascular, cardiac, neurological, cognitive, and metabolic events. Furthermore, physical, neurological and cognitive tolerance as well as symptomatic effectiveness should be assessed every week. Thus, for antipsychotics, eight criteria were considered as binary variables [19]: (i) adequate initial dosage (below or equal to a quarter of the maximum initial dosage allowed for young adults, or 5 mg a day for olanzapine or 1 mg a day for risperidone); (ii) monitoring of global physical tolerance (terms related to global health such as appetite or sleep should be noted in the medical records); (iii) neurological tolerance (terms related to neurological symptoms such as dizziness, tremor, stiffness or akathisia should be noted in the medical records); (iv) cognitive tolerance (terms related to cognitive symptoms such as confusion, memory, disorientation, sedation or temporal/spatial disorientation should be noted in the medical records); (v) symptomatic effectiveness; (vi) monitoring of BMI (at least one measure during hospitalization versus no measure); (vii) monitoring of abdominal circumference (at least one measure during hospitalization versus no measure); and (viii) metabolic blood testing (measurement of blood glucose, cholesterolemia and triglyceridemia at least once during the hospital stay). To simplify and take into account an item that depended on the practitioners, only metabolic blood testing was included in the total score among the criteria for metabolic monitoring. Non-compliance with approved clinical indications, i.e. off-label indications, was also assessed for antipsychotics but was not included in the total score of compliance with guidelines.

The assessment of compliance with guidelines was criterion-driven, then global per therapeutic class. Global compliance was assessed for each therapeutic class by two different variables: a binary variable and a variable corresponding to a score equal to the number of criteria fulfilled (ordinal variable).

## **2.4 Demographic and clinical data**

Patient identification and data collection were performed anonymously through electronic medical records by using Hopital Manager® software (Softway Medical). Sociodemographic characteristics were collected: age, categorized as 65-74 years and 75 and over; sex; conjugal status, i.e. being in a couple or not; having children or not; education level, i.e. having level of education less than 12 years and over or equal to 12 years; past occupational status categorized as high-level social classes (crafts people, trades people, company director, intellectual and self-employed professionals) and intermediate and low levels (intermediate profession, employee, labourer and others); residential status categorized as living alone in independent housing, living with a partner in independent housing, and others; being under guardianship.

Psychiatric history was defined as having or not having received a psychiatric drug treatment or a psychiatric diagnosis before the present hospitalization, as noted in the electronic medical records. Other binary variables on psychiatric history were collected in the medical records: prior hospitalization in psychiatric unit; history of suicide attempt; lifetime use of each class of psychotropic drug (antidepressant, antipsychotic, anxiolytic/hypnotic, benzodiazepine, mood stabilizer); having benefited from ambulatory psychiatric care over the twelve months prior to hospital admission. Psychiatric diagnoses were collected in the medical records and categorized according to the International Classification of Disorders (ICD 10) [36] as depressive disorders (F32; F33; F34; F43), anxiety disorders (F40, F41, F42), bipolar disorders (F30; F31), schizophrenia and other psychotic disorders (F20; F22; F23; F25), dementia (F00; F01; F03; G30), and other diagnoses such as personality disorders, eating disorders, alcohol dependence and somatoform disorder (F10; F45; F50; F60; F69).

If a patient had received a diagnosis and/or a treatment for one kind of chronic disease, he/she was classified as presenting this kind of disease: cardiovascular disorder, endocrine, gastrointestinal, hematologic, renal insufficiency, metabolic disorder, musculoskeletal, neurological, ophthalmic, pneumological, deafness, other somatic (arteritis, chronic viral

hepatitis C, hyperuricemia, prostatic hyperplasia). These 12 variables were used to build a global variable corresponding to the number of chronic disease(s) categorized as 0, 1 or 2, and from 3. Metabolic clinical characteristics at admission were collected: Body Mass Index (BMI) categorized as underweight (less than 18.5), normal weight (18.5-25), and overweight (from 25); abdominal circumference that was considered as normal when equal to 88 or less in women and to 102 or less in men.

## **2.5 Statistical analyses**

Analyses were performed with SAS version 9.3 [37]. Characteristics of the study population and the frequency of compliance with practice guidelines were described for each psychotropic class. To investigate factors associated with compliance with guidelines for each criterion and for each therapeutic class, the association between each explanatory variable and each criterion of compliance was first assessed by using univariate logistic regression (data not shown). Then, all independent variables that were associated with one criterion (with  $p < 0.15$ ) were simultaneously included in the same model of multivariate logistic regression to investigate factors associated with compliance with guidelines for each criterion and for each therapeutic class. The variables “age”, “sex”, “marital status” and “socio-professional category” were forced in all multivariate models. Logistic regression analyses took into account the fact that one patient could receive several psychotropic prescriptions.

## **3 Results**

### **3.1 Description of study population**

The total sample included 117 patients (n=54 the 1<sup>st</sup> inclusion day, n=35 the 2<sup>nd</sup>, n= 28 the 3<sup>rd</sup>). The population is described in Table 1. The median age was 76 years old [IQR 71-83; range 66-97 years]. There were more women than men and all of the patients used at least one psychotropic medication.

### **3.2 Compliance of antidepressant treatments with practice guidelines**

Antidepressants prescribed to patients were escitalopram (n=9), fluoxetine (n=1), paroxetine (n=2), sertraline (n=2), clomipramine (n=1), duloxetine (n=3), mirtazapine (n=15)

and venlafaxine (n=10). For analyses, 43 antidepressant prescriptions were considered (Table 2). One prescription (2%) concerned a tricyclic antidepressant and therefore did not comply with guidelines. Information on initial dosage was available for 25 out of the 43 treatments. Among these 25 treatments, 28% did not comply with recommendations on initial dosage. Monitoring of balance disorder, blood electrolytes and blood pressure was not compliant with guidelines in 85%, 17% and 5% of treatments, respectively. Only 8% of treatments fulfilled all compliance criteria. For antidepressant treatments, the number of treatments compliant or not with each compliance criterion and the small sample size did not allow us to perform logistic regression analyses to identify factors associated with compliance with guidelines.

### **3.3 Compliance of benzodiazepine treatments with practice guidelines**

Most patients (n=104, 89% of sample) used at least one benzodiazepine drug. Benzodiazepines prescribed to patients were alprazolam (n=10), bromazepam (n=1), clobazam (n=1), diazepam (n=30), loprazolam (n=1), lorazepam (n=42), lormetazepam (n=2), oxazepam (n=29), prazepam (n=3), zolpidem (n=2) and zopiclone (n=8). For analyses, we considered 129 benzodiazepine prescriptions (Table 2). Among them, 27% were not compliant with guidelines with respect to the prescription of short half-life products, 36% were above the recommended maintenance dosage, and 67% were not compliant with the recommended prescription rhythm. An anticipated end of treatment was never mentioned in any of the medical records at the time treatment was initiated. Not considering the latter criterion, 12% of treatments fulfilled all compliance criteria.

### **3.4 Compliance of antipsychotic treatments with practice guidelines**

Three out of four patients were prescribed at least one antipsychotic (n=87, 74%). Antipsychotics prescribed were cyamemazine (n=45), levomepromazine (n=2), haloperidol (n=3), loxapine (n=7), tiapride (n=3), amisulpride (n=6), aripiprazole (n=2), clozapine (n=5), olanzapine (n=21), quetiapine (n=13) and risperidone (n=18). For the analyses, 125 antipsychotic drug prescriptions were considered (Table 2). Among them, 28% of clinical indications were not in agreement with those in the marketing authorization, i.e. off-label

indications. Olanzapine was the antipsychotic treatment with the most frequent unapproved indications: one treatment was prescribed for “other diagnosis”, four for dementia, and three for depressive disorder. Regarding compliance with prescription guidelines, 61% of prescriptions were not compliant with the adequate initial dosage, 6%, 59%, and 39% with monitoring of, respectively, physical, neurological, and cognitive tolerance and 9% with monitoring of symptomatic effectiveness. Blood metabolic testing was not performed for 83% of antipsychotic prescriptions. BMI was not measured for 15% of prescriptions, and abdominal circumference for 91% of prescriptions.

### **3.5 *Factors associated with non-compliance of benzodiazepine prescriptions with practice guidelines***

The anticipated end of benzodiazepine treatment was never noted in the medical records so regression models could not be performed for this criterion. Three multivariate logistic regression models were performed for the compliance of benzodiazepine prescriptions with guidelines to identify factors associated with prescription of a product with a short half-life (data available for 82 prescriptions), low maintenance dosage (data available for 90 prescriptions) and discontinuous rhythm of prescription (data available for 83 prescriptions).

No tested explanatory variable was significantly and independently associated with compliance with guidelines with respect to the type of product and the maintenance dosage (data not shown). A discontinuous rhythm of prescription was associated with older age (OR=2.24; 95%CI [1.00-5.03];  $p=0.05$ ), independently from sex, conjugal status, last socio-professional category, past psychiatric hospitalization, past use of antipsychotic and coprescription of a mood stabilizer. Hence, 25.0% (n=8) of benzodiazepine prescriptions were discontinuous in patients aged 65-74 years old, and 39.2% (n=20) in patients aged 75 and over.

### 3.6 ***Factors associated with non-compliance of antipsychotic prescriptions with practice guidelines***

Five multivariate logistic regression models were performed to identify factors associated with five criteria of compliance of antipsychotic prescriptions with guidelines: clinical indication (data available for 77 prescriptions), low initial dosage (data available for 59 treatments), neurological monitoring (data available for 77 prescriptions), cognitive monitoring (data available for 77 prescriptions) and blood metabolic testing (data available for 76 prescriptions).

Adequate clinical indication of antipsychotic prescriptions was negatively associated with a diagnosis of depressive disorder (OR=0.14; 95%CI [0.03-0.66]; p=0.01), independently from age, sex, conjugal status, last socio-professional category, diagnosis of bipolar disorder. Hence, among non-depressed patients, 79.4% of antipsychotic prescriptions (n=50) were for an approved indication and, in depressed patients, only 28.6% (n=4) were approved.

No tested explanatory variable was significantly and independently associated with compliance with guidelines with respect to low initial dosage, neurological monitoring and blood metabolic testing (data not shown). Monitoring of cognitive tolerance was associated with the coprescription of a mood stabilizer (OR=4.71; 95%CI [1.03-21.60]; p=0.05), independently from age, sex, conjugal status, last socio-professional category, history of psychiatric disorders, and coprescription of an antidepressant. Hence, 78.6% of patients with a mood stabilizer (n=33) and 45.7% of patients without (n=16) benefited from cognitive monitoring.

## **4 Discussion**

This study gives an overview of the prescription of psychotropic drugs in the older in-patients in a French psychiatric hospital. The most common diagnoses were bipolar and depressive disorders and the most commonly prescribed therapeutic classes were benzodiazepines and antipsychotics. Concerning the compliance of antidepressant prescriptions with practice guidelines, most prescriptions involved a non-tricyclic antidepressant and an adequate initial dosage. The balance of patients before and after

initiation of the antidepressant treatment was monitored only in about one patient out of ten, whereas monitoring of blood electrolytes and blood pressure was frequent after initiation of treatment. In total, less than one tenth of prescriptions met all compliance criteria, mainly owing to the lack of balance monitoring. This is unfortunate as monitored disorders may lead to unsteadiness, dizziness and falls, which are a major problem in older people and potentially result in serious injuries and reduced quality of life. A recent prospective study showed an increased risk of falling associated with antidepressant drug treatments in older patients [38]. Furthermore, an observational study conducted on people aged 65 years and over and suffering from depression found that SSRIs were the antidepressant class the most associated with falls and the class "other antidepressant" with all-cause mortality [39]. The risk of falls increased with the dosage of SSRIs and tricyclic antidepressants, which confirmed the need to use low doses of antidepressant in older people [40].

Nearly three quarters of benzodiazepine prescriptions were compliant with guidelines regarding the selection of a short half-life product, which is consistent with the findings of other studies conducted in the older general population. In the ESA (*Etude sur la santé des aînés, i.e. Study on the health of seniors*), which was conducted on older patients in 2005-2006 in Canada, 24.3% of people treated with a benzodiazepine had received a prescription of a long-acting benzodiazepine (half-life of more than 24 hours) in the 12-month period preceding their inclusion [8]. Older cohort studies, the EVA (Epidemiology of Vascular Aging study) and Paquid (*Personnes âgées quid, i.e. older people quid*), found a higher frequency of long half-life drugs than more recent ones, with respectively 48% and 39.8% of benzodiazepine treatments [24, 26]. This could be construed as an improvement, as these drugs should be avoided owing to their deleterious effects such as cognitive impairment, delirium, increased risk of falls and traffic accidents [41, 42]. However, long half-life drugs may have been used to avoid awakening in the middle of the night and repeated withdrawal over the day in this study population. As these patients were recruited in a psychiatric hospital, they probably presented with an acute psychiatric condition associated with persistent high-level anxiety or insomnia.

Concerning the low maintenance dosage, nearly two thirds of benzodiazepine prescriptions were in accordance with guidelines. In the Canadian ESA study, one out of five benzodiazepine users received too high a dosage of benzodiazepines [8]. In a study conducted in nursing homes in Belgium, benzodiazepines prescribed for insomnia often exceeded the fixed dosages for seniors in up to 95% of prescriptions, depending on the product [43]. The frequency was around 30% when benzodiazepines were indicated for anxiety disorder. The proportion of patients with too high a benzodiazepine dosage in the present study was higher than in the Canadian older general population and lower than in the nursing home population in Belgium. This might be due to the high frequency and high severity of anxiety associated with most psychiatric disorders. As for use of long half-life drugs, higher dosages might be prescribed to avoid awakening in the middle of the night or to strengthen their anxiolytic effects during the day. However, too high a dosage of benzodiazepine may lead to a benzodiazepine dependence syndrome [41], drowsiness and falls. Moreover, only a third of the benzodiazepines were prescribed discontinuously. To our knowledge, no other studies have investigated the rhythm of benzodiazepine prescription. A discontinuous rhythm is recommended to avoid habituation and addiction and therefore to preserve the effectiveness of the drug. However, this might not be adequate in inpatients with a high level of anxiety, restlessness and psychiatric symptoms. In addition, hospitalized patients can be regularly monitored, which allows immediate dosage adjustment and adaptation of the prescription rhythm if necessary. For this reason, the anticipated duration of continuous benzodiazepine treatment should have been explained to the patient, yet this was never noted in the medical records. However, it cannot be ruled out that a procedural agreement was discussed between the patient and his/her doctor during a visit but not written down in the medical records.

Nearly three quarters of antipsychotic prescriptions were for an adequate indication and four out of ten involved an adequate initial dosage. A higher initial dosage might be due to study population which included mostly bipolar and psychotic disorders that might require higher dosages than depression or dementia. However, a study conducted in older people

living in nursing homes in USA during the period 2001 to 2005 found a relationship between risk of death and level of antipsychotic dosage, thus highlighting the importance of using low dosages of antipsychotics in the elderly [44]. Concerning clinical monitoring, most prescriptions took into account the need for appropriate monitoring of physical tolerance and symptomatic efficacy. The monitoring of neurological and cognitive tolerance and metabolic blood testing were less frequent [27]. In a study conducted on psychiatric out-patients in which the mean age of the study population was 44.2 years, no patient was monitored for BMI during the follow-up, and just over one quarter of patients had monitoring of blood glucose and lipids [29]. Despite inclusion criteria sometimes different, particularly concerning inclusion of patient initiating a new antipsychotic treatment, this result is in agreement with the rareness of metabolic monitoring indicated in many studies [28, 31, 29, 30]. Yet antipsychotics are associated in the older patients with an increased risk of mortality, cerebrovascular events and extra pyramidal syndrome [45, 44, 46]. Second-generation antipsychotics were found to be associated with the occurrence of metabolic complications in older patients with dementia [47]. Thus, even in patients with severe acute psychiatric conditions, practice guidelines should be taken into account when prescribing antipsychotics in order to reduce the risk of adverse events and the risk / benefit ratio should be reassessed regularly.

Concerning benzodiazepines, the only factor associated with compliance with guidelines was older age, patients aged 75 and over more frequently receiving a discontinuous prescription. This might be due to more cautious prescribing practices in very old patients and their worse tolerance. Only two factors were found to be associated with compliance of antipsychotic prescription with practice guidelines. Patients with a diagnosis of depression were less likely to present with an indication for antipsychotic consistent with market authorization. This might be due to the prescription of second-generation antipsychotics to cope with high-level anxiety associated with depression, the severity and/or the refractoriness of the depression. An augmentation strategy might be to add an antipsychotic to the antidepressant treatment despite an unknown benefit-risk ratio [48].

Patients receiving the coprescription of a mood stabilizer were more likely to benefit from cognitive monitoring when exposed to an antipsychotic. It may be that patients with a mood disorder presented with more cognitive functioning complaints due to mood symptoms, particularly running thoughts.

The main strengths of this study are the collection of clinical information thanks to the use of electronic medical records. Therefore, the specificities of psychotropic drug use in the particular population of older patients hospitalized in psychiatric units could be described. No previous study has investigated compliance of prescriptions with good practice guidelines in inpatients. In addition, no study to date has investigated three classes of psychotropic drugs in the same study. However, the study lacked statistical power owing to the small sample size of the sample and some multivariate analyses were not performed. Data were collected in only one hospital and might be not generalizable, even though patients were included from two different psychiatric departments including one university department. Concerning antipsychotic treatments, the recommendations we based the study on were published specifically for drug prescription in patients presenting with Alzheimer's disease or dementia. We used them as a reference in the total sample assuming that prescription precautions might apply to all older people owing to the pharmacodynamic changes, decreased functional reserve of vital organs and chronic somatic diseases associated with aging. Compliance with guidelines might thus have been underestimated. Owing to the cross-sectional design of the study, compliance of treatment duration with guidelines was not assessed and some data might have been unavailable such as initiation dosage. Furthermore, the cross-sectional design and the inclusion of prevalent drug treatments might have led to underestimating the clinical monitoring of treatment, as treatments may have started long before hospitalization or too soon before inclusion in the study.

## **5 Conclusion**

Overall, practice guidelines were relatively well respected in our population study in view of the status of older inpatients with acute psychiatric symptoms. The use of long half-life benzodiazepine drugs, the high dosage and continuous rhythm of administration might be

accounted for by the high level anxiety or restlessness of the patients, as well as by the highly frequent use of antipsychotics and benzodiazepines. However, the severity of symptoms should not hide the risks associated with non-recommended patterns of psychotropic drug use in this vulnerable population and monitoring of tolerance should be reinforced.

## **Acknowledgements**

We thank Dr Bergey, her medical staff and Dr Glenisson for help in including patients. We also thank Ray Cooke for supervising the English of this manuscript. This study was independently funded by INSERM U657. FE benefits from a University of Bordeaux scholarship as a PhD student. HV, EP, BB and FE have no conflict of interest. MT received honoraria as a speaker from AstraZenecka, BMS and Janssen.

## References

1. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H et al. Psychotropic drug utilization in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* (2004) 420 55-64.
2. Gasquet I, Negre-Pages L, Fourrier A, Nachbaur G, El-Hasnaoui A, Kovess V et al. [Psychotropic drug use and mental psychiatric disorders in France; results of the general population ESEMeD/MHEDEA 2000 epidemiological study]. *Encephale.* (2005) 31 195-206.
3. INPES. Baromètre Santé, Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (2010).
4. HAS. Améliorer la prescription des psychotropes chez le sujet âgé - Propositions d'actions concertées. Paris, Haute Autorité de Santé (2007).
5. Etchepare F, Sanglier T, Andre M, Verdoux H, Tournier M. Antidepressant treatment patterns in younger and older adults from the general population in a real-life setting. *Int J Geriatr Psychiatry.* (2014) 29 928-35.
6. Jardin M, Bocquier A, Cortaredona S, Nauleau S, Millon C, Savard-Chambard S et al. [Potentially inappropriate prescriptions for the elderly: a study of health insurance reimbursements in Southeastern France]. *Rev Epidemiol Sante Publique.* (2012) 60 121-30.
7. Lechevallier-Michel N, Gautier-Bertrand M, Alperovitch A, Berr C, Belmin J, Legrain S et al. Frequency and risk factors of potentially inappropriate medication use in a community-dwelling elderly population: results from the 3C Study. *Eur J Clin Pharmacol.* (2005) 60 813-9.
8. Preville M, Bosse C, Vasiliadis HM, Voyer P, Laurier C, Berbiche D et al. Correlates of potentially inappropriate prescriptions of benzodiazepines among older adults: results from the ESA study. *Can J Aging.* (2012) 31 313-22.
9. Pariente A, Dartigues JF, Benichou J, Letenneur L, Moore N, Fourrier-Reglat A. Benzodiazepines and injurious falls in community dwelling elders. *Drugs Aging.* (2008) 25 61-70.

10. Mehta S, Chen H, Johnson M, Aparasu RR. Risk of serious cardiac events in older adults using antipsychotic agents. *Am J Geriatr Pharmacother* (2011) 120-32.
11. Benard-Laribiere A, Miremont-Salame G, Perault-Pochat MC, Noize P, Haramburu F. Incidence of hospital admissions due to adverse drug reactions in France: the EMIR study. *Fundam Clin Pharmacol.* (2015) 29 106-11.
12. D'Incau P, Lapeyre-Mestre M, Carvajal A, Donati M, Salado I, Rodriguez L et al. No differences between men and women in adverse drug reactions related to psychotropic drugs: a survey from France, Italy and Spain. *Fundam Clin Pharmacol.* (2014) 28 342-8.
13. Mitchell AJ. Depressed patients and treatment adherence. *Lancet.* (2006) 367 2041-3.
14. American Diabetes A, American Psychiatric A, American Association of Clinical E, North American Association for the Study of O. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care.* (2004) 27 596-601.
15. Barnett AH, Mackin P, Chaudhry I, Farooqi A, Gadsby R, Heald A et al. Minimising metabolic and cardiovascular risk in schizophrenia: diabetes, obesity and dyslipidaemia. *J Psychopharmacol.* (2007) 21 357-73.
16. Bourdenet G, Giraud S, Artur M, Dutertre S, Dufour M, Lefebvre-Caussin M et al. Impact of recommendations on crushing medications in geriatrics: from prescription to administration. *Fundam Clin Pharmacol.* (2015) 29 316-20.
17. Afssaps. Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte. Paris: Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (2006).
18. HAS. Modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé. Paris: Haute Autorité de Santé (2007).
19. HAS. Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : prise en charge des troubles du comportement perturbateurs. Paris: Haute Autorité de Santé (2009).
20. Verdoux H, Tournier M, Begaud B. Antipsychotic prescribing trends: a review of pharmaco-epidemiological studies. *Acta Psychiatr Scand.* (2010) 121 4-10.

21. Sanglier T, Saragoussi D, Milea D, Auray JP, Valuck RJ, Tournier M. Comparing antidepressant treatment patterns in older and younger adults: a claims database analysis. *J Am Geriatr Soc.* (2011) 59 1197-205.
22. Moride Y, Du Fort GG, Monette J, Ducruet T, Boivin JF, Champoux N et al. Suboptimal duration of antidepressant treatments in the older ambulatory population of Quebec: association with selected physician characteristics. *J Am Geriatr Soc.* (2002) 50 1365-71.
23. Gallini A, Andrieu S, Donohue JM, Oumouhou N, Lapeyre-Mestre M, Gardette V. Trends in use of antipsychotics in elderly patients with dementia: Impact of national safety warnings. *Eur Neuropsychopharmacol.* (2014) 24 95-104.
24. Lechevallier N, Fourrier A, Berr C. Utilisation de benzodiazépines chez le sujet âgé : données de la cohorte EVA. *Rev Epidemiol Sante Publique.* (2003) 51 317-26.
25. Lagnaoui R, Depont F, Fourrier A, Abouelfath A, Begaud B, Verdoux H et al. Patterns and correlates of benzodiazepine use in the French general population. *Eur J Clin Pharmacol.* (2004) 60 523-9.
26. Fourrier A, Letenneur L, Dartigues JF, Moore N, Begaud B. Benzodiazepine use in an elderly community-dwelling population. Characteristics of users and factors associated with subsequent use. *Eur J Clin Pharmacol.* (2001) 57 419-25.
27. Verdoux H, Gaudron Y, Auleley GR, Deligne J, Blum-Boisgard C, Thiebaut A et al. [Metabolic testing rates after initiation of antipsychotic treatment in persons initially treated by conventional mood-stabilizers]. *Encephale.* (2013) 39 Suppl1 S22-8.
28. Morrato EH, Druss B, Hartung DM, Valuck RJ, Allen R, Campagna E et al. Metabolic testing rates in 3 state Medicaid programs after FDA warnings and ADA/APA recommendations for second-generation antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry.* (2010) 67 17-24.
29. Mackin P, Bishop DR, Watkinson HM. A prospective study of monitoring practices for metabolic disease in antipsychotic-treated community psychiatric patients. *BMC Psychiatry.* (2007) 7 28.

30. Morrato EH, Newcomer JW, Kamat S, Baser O, Harnett J, Cuffel B. Metabolic screening after the American Diabetes Association's consensus statement on antipsychotic drugs and diabetes. *Diabetes Care*. (2009) 32 1037-42.
31. Haupt DW, Rosenblatt LC, Kim E, Baker RA, Whitehead R, Newcomer JW. Prevalence and predictors of lipid and glucose monitoring in commercially insured patients treated with second-generation antipsychotic agents. *Am J Psychiatry*. (2009) 166 345-53.
32. Newcomer JW, Hennekens CH. Severe mental illness and risk of cardiovascular disease. *JAMA*. (2007) 298 1794-6.
33. Druss BG, Bradford WD, Rosenheck RA, Radford MJ, Krumholz HM. Quality of medical care and excess mortality in older patients with mental disorders. *Arch Gen Psychiatry*. (2001) 58 565-72.
34. WHO Collaborating Centre For Drug Statistics Methodology. About the ATC/DDD system. Oslo, Norway (2007).
35. HAS. Comment mieux prescrire les psychotropes chez le sujet âgé de plus de 80 ans ? Proposition d'arbres décisionnels : troubles du sommeil - dépression - anxiété. Paris: Haute Autorité de Santé (2008).
36. Janca A, Ustun TB, Early TS, Sartorius N. The ICD-10 symptom checklist: a companion to the ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. (1993) 28 239-42.
37. Institute S, editor. SAS Institute Inc Base SAS 9.3 Procedures Guide. Cary, NC, USA (2011).
38. Ham AC, Swart KM, Enneman AW, van Dijk SC, Oliai Araghi S, van Wijngaarden JP et al. Medication-related fall incidents in an older, ambulant population: the B-PROOF study. *Drugs Aging*. (2014) 31 917-27.
39. Coupland C, Dhiman P, Morriss R, Arthur A, Barton G, Hippisley-Cox J. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study. *BMJ*. (2011) 343 d4551.

40. Thapa PB, Gideon P, Cost TW, Milam AB, Ray WA. Antidepressants and the risk of falls among nursing home residents. *N Engl J Med.* (1998) 339 875-82.
41. Madhusoodanan S, Bogunovic OJ. Safety of benzodiazepines in the geriatric population. *Expert Opin Drug Saf.* (2004) 3 485-93.
42. Billioti de Gage S, Pariente A, Begaud B. Is there really a link between benzodiazepine use and the risk of dementia? *Expert Opin Drug Saf.* (2015) 1-15.
43. Bourgeois J, Elseviers MM, Azermai M, Van Bortel L, Petrovic M, Vander Stichele RR. Benzodiazepine use in Belgian nursing homes: a closer look into indications and dosages. *Eur J Clin Pharmacol.* (2012) 68 833-44.
44. Huybrechts KF, Gerhard T, Crystal S, Olfson M, Avorn J, Levin R et al. Differential risk of death in older residents in nursing homes prescribed specific antipsychotic drugs: population based cohort study. *BMJ.* (2012) 23 344 e977.
45. Ballard C, Waite J. The effectiveness of atypical antipsychotics for the treatment of aggression and psychosis in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* (2006) 1 CD003476.
46. Jeste DV, Dolder CR, Nayak GV, Salzman C. Atypical antipsychotics in elderly patients with dementia or schizophrenia: review of recent literature. *Harv Rev Psychiatry.* (2005) 13 340-51.
47. Jeste DV, Blazer D, Casey D, Meeks T, Salzman C, Schneider L et al. ACNP White Paper: update on use of antipsychotic drugs in elderly persons with dementia. *Neuropsychopharmacology.* (2008) 33 957-70.
48. Spielmans GI, Berman MI, Linardatos E, Rosenlicht NZ, Perry A, Tsai AC. Adjunctive atypical antipsychotic treatment for major depressive disorder: a meta-analysis of depression, quality of life, and safety outcomes. *PLoS Med.* (2013) 10 e1001403.

**Table 1. Description of study population (n=117)**

	N	%
<b>Age (years) (n=117)</b>		
65-74	50	42.74
≥ 75	67	57.26
<b>Gender (female) (n=117)</b>	76	64.96
<b>Marital status (couple) (n=110)</b>	53	48.18
<b>Children (n=110)</b>	94	85.45
<b>Education level (n =75)</b>		
≤ 12 years	41	54.67
> 12 years	34	45.33
<b>Professional category (n=81)</b>		
High level*	32	39.51
Intermediate and low levels	49	60.49
<b>Residential status (n=114)</b>		
Independent housing, lives alone	40	35.09
Independent housing, lives with a partner	45	39.47
Others	29	25.44
<b>Guardianship measure (n=65)</b>	21	32.31
<b>History of psychiatric disorders (n=116)</b>	103	88.79
<b>History of psychiatric hospitalization (n=108)</b>	80	74.07
<b>Suicide attempt (n=114)</b>	27	23.68
<b>Past use of psychiatric drugs (n=117)</b>	107	91.45
antidepressant	67	57.26
antipsychotic	69	58.97
anxiolytic/hypnotic	80	68.38
benzodiazepine	75	64.10
mood stabilizer**	39	33.33
<b>Psychiatric ambulatory care in previous year (n=115)</b>	70	60.87
<b>Body mass index (n=103)</b>		
Underweight	7	6.80
Normal weight	45	43.69
Overweight	51	49.51
<b>Abdominal circumference (n=12)</b>		
Normal	7	58.33
Obesity	5	41.67
<b>At least one psychotropic drug currently prescribed (n=117)</b>		
antidepressant	40	34.19
anxiolytic/hypnotic	108	92.31
benzodiazepine	104	88.89
antipsychotic	87	74.36
mood stabilizer	53	45.30
<b>Diagnosis during hospitalization (n=117)</b>		
Dementia	20	17.09
Psychotic disorders	15	12.82
Anxiety disorder	2	1.71
Bipolar disorder	50	42.74
Depressive disorder	34	29.06
Other Diagnosis	17	14.53
<b>Number of somatic chronic disease(s)*** (n=117)</b>		
0	2	1.71
1 or 2	19	16.24
≥3	96	82.05

6 \* high level = crafts people, trades people, company director, intellectual and self-employed professionals; Intermediate and low levels= intermediate profession, employee, labourer and others; \*\* conventional mood stabilizer (lithium, divalproate, valpromide, carbamazepine, lamotrigine); \*\*\* cardiovascular disorder, endocrine, gastrointestinal, hematologic, renal insufficiency, metabolic disorder, musculoskeletal, neurological, ophthalmic, pneumological, deafness, other somatic disorders

**Table 2. Description of treatment compliance with good practice guidelines**

<b>Compliance with good practice guidelines</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Antidepressant N=43</b>		
Product (no tricyclic) (n=43)	42	97.67
Adequate initial dosage (n=25)	18	72.00
Monitoring of balance (n=40)	6	15.00
Monitoring of electrolytes (n=41)	34	82.93
Monitoring of blood pressure (n=41)	39	95.12
Compliance score (n=25)*		
2	1	4.00
3	10	40.00
4	12	48.00
5	2	8.00
<b>Benzodiazepine N=129</b>		
Product (short half-life) (n=129)	94	72.87
Adequate maintenance dosage (n=129)	83	64.34
Rhythm of use (n=129)	42	32.56
Anticipated end of treatment (n=129)	-	-
Compliance score** (n=129)		
0	3	2.33
1	49	37.98
2	61	47.29
3	16	12.40
<b>Antipsychotics N=125</b>		
Adequate indication (n=125)	90	72.00
BMI (n=125)	106	84.80
Abdominal circumference (n=125)	11	8.80
Adequate initial dosage (n=89)	35	39.33
Monitoring physical tolerance (n=122)	115	94.26
Monitoring neurological tolerance (n=122)	50	40.98
Monitoring cognitive tolerance (n=122)	74	60.66
Monitoring symptomatic efficacy (n=122)	111	90.98
Metabolic blood testing (n=125)	21	16.80
Compliance score*** (n=88)		
0	1	1.14
1	5	5.68
2	11	12.50
3	26	29.55
4	35	39.77
5	8	9.09
6	2	2.27
<b>All class of psychotropic drugs (n=242)</b>		
Non-compliant	222	91.74
Compliant	20	8.26

\* Criteria included in this score (i) product, (ii) adequate initial dosage, (iii) monitoring of balance, (iv) monitoring of electrolytes, (v) monitoring of blood pressure \*\*Criteria included in this score: (i) product, (ii) adequate maintenance dosage, (iii) rhythm of use; \*\*\* Criteria included in this score: (i) adequate initial dosage, monitoring of (ii) physical tolerance, (iii) neurological tolerance, (iv) cognitive tolerance, (v) symptomatic efficacy, (vi) metabolic blood testing: measurement of blood glucose, cholesterolemia and triglyceridemia at least once during hospital stay

### **3. Partie 3. Impact de la publication par les autorités de régulation des recommandations de bonne pratique concernant l'utilisation des psychotropes dans la population âgée**

#### **3.1 Etude de l'impact de la publication de recommandations de bonne pratique concernant la prescription d'antidépresseurs chez les personnes âgées d'au moins 65 ans**

A notre connaissance, aucune étude n'a ciblé l'impact des recommandations de bonne pratique concernant la prescription des antidépresseurs chez les sujets âgés en France. En revanche, beaucoup d'études se sont intéressées à l'impact des avertissements émis par les autorités de régulation concernant le risque de suicide lié aux antidépresseurs, tout d'abord avec les ISRS, puis avec tous les antidépresseurs, chez les adolescents et jeunes adultes [135, 136]. Certaines de ces études ont évalué l'impact de ces recommandations sur l'utilisation des antidépresseurs par les jeunes adultes et les adultes plus âgés.

Une étude s'est intéressée à l'effet des différents avertissements relayés dans les médias sur l'utilisation d'antidépresseur sur une décennie, aux Pays-Bas et au Royaume-Uni [137]. La base de données utilisée par cette étude est issue du travail de l'institut *IMS Health* qui fournit des données mensuelles sur les ventes d'antidépresseurs, afin d'analyser les tendances temporelles à une échelle nationale [137]. Les données proviennent des grossistes des médicaments, en ambulatoire et à l'hôpital, qui couvrent en moyenne 90% des ventes totales de médicaments aux Pays Bas et au Royaume-Uni. Pour les Pays Bas, les auteurs ont également pu utiliser les données de prescription d'antidépresseur de type ISRS; elles ont été stratifiées selon la spécialité du prescripteur. Cette base de données est le *Genees- en hulpmiddelen Informatie Project (GIP)*; elle était utilisée pour déterminer les changements d'habitude de prescription chez les médecins généralistes et spécialistes. Elle concerne uniquement les prescriptions faites en ambulatoire et couvre 83% de la population assurée des Pays Bas. Les antidépresseurs ont été classés en trois catégories, ISRS, TCA et autres antidépresseurs. Les périodes correspondant aux avertissements étaient la période de janvier 2003 à décembre 2004 et la période de janvier 2007 à décembre 2008. Les périodes de référence étaient la période de janvier 2000 à décembre 2002, la période de janvier 2005 à décembre 2008 et la période de janvier 2009 à décembre 2009.

Concernant les ISRS, aux Pays Bas, un bref effet dans le temps des différents avertissements a été identifié ; en effet, les ventes ont eu tendance à augmenter jusqu'en novembre 2004, puis cette croissance a ralenti jusqu'en septembre 2005 pour s'accélérer à nouveau jusqu'en août 2007 [137]. Entre septembre 2007 et juillet 2010, l'utilisation des

ISRS aux Pays Bas a stagné. Au Royaume-Uni, l'utilisation des ISRS a eu tendance à augmenter en dehors des périodes des avertissements et un ralentissement de la croissance était observé durant les périodes des avertissements. Les auteurs ont également réalisé des analyses stratifiées par groupe d'âge. Ainsi, aux Pays Bas, la consommation d'ISRS chez les enfants, les adolescents et les adultes a faiblement diminué après la première période d'avertissements pour ensuite remonter. Dans un premier temps, chez les jeunes adultes, l'utilisation d'ISRS a augmenté puis, à partir de la fin de la première campagne médiatique et jusqu'en 2010, cette utilisation a diminué. Chez les sujets âgés d'au moins 65 ans, la tendance d'utilisation d'ISRS n'a cessé d'augmenter durant la période entière de l'étude.

Une autre étude s'est intéressée à l'effet des avertissements publiés par la FDA sur l'utilisation d'antidépresseur notamment par les sujets de 65 ans et plus [138]. Les données utilisées sont issues de la base de données gérée par *Medco Pharmacy*. Medco est l'un des plus grands services de gestion de l'assurance du médicament aux États-Unis. Trois échantillons aléatoires à 2% ont été créés ; chacun concernait une période de deux ans, les années civiles 2002-2003, 2003-2004, 2004-2005. Les individus ne devaient pas quitter ce régime durant les deux années de chaque période pour être inclus dans l'échantillon. Durant ces périodes consécutives, trois périodes ont été définies. La première période précédait l'avertissement, du 1<sup>er</sup> mai 2002 au 19 juin 2003. La deuxième période correspondait à l'avertissement pour la paroxétine, du 20 juin 2003 au 15 octobre 2004, La troisième période correspondait à l'inclusion d'un message d'alerte dans les boîtes de médicament, la « *black box warning* », du 16 octobre 2004 au 31 décembre 2005.

Concernant les sujets âgés, cette étude a montré une augmentation significative de l'utilisation d'antidépresseur durant la première période, précédant les avertissements, et durant la troisième période, correspondant à la publication des avertissements sur les boîtes de médicaments [138]. Durant la deuxième période, période de l'alerte sur la paroxétine, l'utilisation des antidépresseurs par les sujets âgés est restée quasiment constante. Cette alerte concernait essentiellement les adolescents.

*D'après ces études les alertes ne semblent pas avoir eu d'impact sur le niveau d'utilisation des antidépresseurs en population âgée (mais il ne s'agissait pas du public ciblé).*

### **3.2 Etude de l'impact de la publication de recommandations de bonne pratique concernant la prescription d'antipsychotiques chez les personnes âgées d'au moins 65 ans**

Après la publication des avertissements par les autorités de régulation, de nombreuses études se sont intéressées à leur impact sur la fréquence de l'utilisation des antipsychotiques chez les sujets âgés atteints de démence. A notre connaissance, peu d'études ont ciblé l'impact des recommandations de bonne pratique sur la prescription et l'utilisation des antipsychotiques en termes de posologie, de durée ou de surveillance, notamment métabolique.

#### **3.2.1 Etude de l'impact de la publication de recommandations de bonne pratique concernant la prévalence de l'utilisation d'antipsychotiques chez les personnes âgées d'au moins 65 ans**

##### **3.2.1.1 Etude de l'impact de la publication de recommandations de bonne pratique sur l'utilisation des antipsychotiques chez les sujets âgés atteints de démence en France**

Une étude quasi-expérimentale a été menée sur la période 2003-2011, avec pour objectif d'évaluer les tendances d'utilisation des antipsychotiques chez les sujets âgés et atteints de démence en France, notamment après les alertes lancées par les autorités de santé françaises [139]. La base de données utilisée par cette étude est l'EGB. Pour cette étude, seul le régime général a été considéré (voir description EGB chapitre 1.6.1). Afin d'être considérés comme atteints de démence, les personnes devaient remplir au moins l'un des trois critères suivants : (i) recevoir au moins deux remboursements de médicaments indiqués pour traiter la démence sur une période de douze mois, (ii) bénéficier d'une reconnaissance en affection de longue durée pour la maladie d'Alzheimer ou pour une maladie apparentée, (iii) bénéficier d'une hospitalisation dont le diagnostic principal ou secondaire est identifié par un code CIM10 correspondant à la maladie d'Alzheimer ou à une démence apparentée. La date de référence était définie par la première date d'apparition d'un de ces trois événements. Etaient exclus les patients identifiés comme souffrant d'une maladie psychiatrique chronique avant la date de référence. Ainsi, l'antipsychotique était susceptible d'être prescrit pour des troubles psychologiques ou du comportement associés à la démence. Les patients devaient être âgés d'au moins 65 ans et bénéficier d'un suivi d'au moins 31 jours dans la base de données. Un groupe de patients ne souffrant pas de démence a également été constitué ; les patients de ce groupe devaient avoir au moins 65 ans et être présents dans la base au moins 31 jours.

Les alertes considérées dans cette étude datent de mars 2004 pour la première alerte (concernant l'olanzapine et la risperidone) [140], février 2005 pour la deuxième alerte (concernant l'aripiprazole) [141] et décembre 2008 pour la troisième alerte (extension de l'alerte à tous les antipsychotiques) [22]. Les analyses ont consisté en des régressions segmentées pour séries chronologiques interrompues. Trois périodes de temps ont été comparées en privilégiant les deux alertes principales (2004 et 2008) : la période précédant la parution de la première alerte (1<sup>er</sup> janvier 2003 au 29 février 2004), la période entre les deux alertes principales (1<sup>er</sup> avril 2004 au 31 novembre 2008) et la période postérieure à la dernière alerte (1<sup>er</sup> janvier 2009 au 30 juillet 2011). Le modèle compare les variations du niveau d'utilisation le mois précédant et suivant l'alerte, ainsi que les tendances évolutives de l'utilisation pour chacune des périodes de temps considérées. Des analyses ont également comparé les trois, six ou douze mois précédant et suivant l'alerte, afin d'écartier un éventuel effet « diffus » de l'alerte.

Au total, 7169 patients atteints de démence et 2714 patients ne présentant pas de démence ont été identifiés comme utilisateurs d'antipsychotiques. Après une augmentation de la prévalence mensuelle d'usage d'antipsychotique jusqu'en septembre 2003, celle-ci n'a par la suite pas cessé de diminuer de manière graduelle jusqu'en 2011, passant de 14,2% en 2003 à 10,2% en 2011. Concernant les antipsychotiques de première génération, sur la période globale de l'étude, le taux mensuel d'utilisation a progressivement diminué. Le taux mensuel d'utilisation des antipsychotiques de seconde génération a lui augmenté fortement durant l'année 2003, puis de manière plus modérée entre janvier 2004 et janvier 2007. Il s'est ensuite stabilisé, correspondant à environ la moitié du taux global d'utilisation des antipsychotiques.

Pour évaluer l'impact de la première alerte, les auteurs ont comparé les périodes avant sa parution (1<sup>er</sup> janvier 2003 - 29 février 2004) et après (1<sup>er</sup> avril 2004 - 31 novembre 2008), tout en se situant avant celle du deuxième avertissement étudié. La pente de la tendance évolutive de l'utilisation des antipsychotiques en globalité et des antipsychotiques de deuxième génération était significativement plus faible durant la deuxième période par rapport à la première (mais négative pour les antipsychotiques en globale et positive pour les antipsychotiques de deuxième génération). Pour les antipsychotiques de première génération il n'y a pas eu d'évolution de la tendance de la pente ; celle-ci restant faiblement négative sur les deux périodes. Ainsi, une tendance à la baisse de la prévalence mensuelle d'usage des antipsychotiques considérés dans leur totalité est survenue, tandis que la tendance à la croissance s'est ralentie pour les antipsychotiques de seconde génération. Pour ces derniers, même si la tendance à la croissance s'est ralentie, le taux d'utilisation a continué à augmenter jusqu'en janvier 2007 pour ensuite stagner. Concernant les antipsychotiques de

première génération, la tendance à la baisse est restée constante. Après la publication du dernier avertissement, aucune diminution n'a été constatée par rapport à la période précédente. De plus, pendant la période postérieure au deuxième avertissement étudié, la diminution observée depuis 2003 concernant l'utilisation globale des antipsychotiques et pour les antipsychotiques de première génération a pris fin, et l'utilisation d'antipsychotique de première génération a stagné entre 2009 et 2011.

De manière synthétique, entre 2004 et 2011, chez les patients âgés atteints de démence, la consommation totale d'antipsychotiques a diminué (de 14,2% à 10,2%). Cette réduction avait déjà commencé avant l'année 2004 et n'a pas été affectée par les différents avertissements ; on observe même une diminution de la tendance de décroissance. Les antipsychotiques de première génération ont vu leur prévalence mensuelle d'usage diminuer durant la période d'étude puis stagner à la fin, et les antipsychotiques de seconde génération ont connu une tendance d'utilisation à la hausse jusqu'en 2007 puis une stabilisation [139]. Ainsi, ces évolutions semblent peu en rapport avec les alertes ; celles-ci ne semblent pas avoir eu d'effet sur la consommation des antipsychotiques chez les patients âgés atteints de démence. La quantité d'antipsychotiques délivrée a été étudiée en nombre de *Defined Daily Doses* (DDD ou doses définies journalières) d'antipsychotiques. Il s'agit de la moyenne du nombre de DDD par mois. La DDD représente la dose moyenne de médicament prescrit pour l'indication principale en pratique courante et calculée selon les guidelines de la *WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* [142]. Le nombre moyen de DDD pour les antipsychotiques de seconde génération était toujours supérieur à celui des antipsychotiques de première génération. Le nombre moyen de DDD d'antipsychotique de première génération par mois est resté constant et celui des antipsychotiques de seconde génération a diminué, passant de 0,61 DDD par mois en 2003 à 0,46 DDD par mois en 2011.

### **3.2.1.2 Etude de l'impact de la publication de recommandations de bonne pratique sur l'utilisation des antipsychotiques chez les sujets âgés d'au moins 65 ans au Canada**

Une étude de cohorte a été conduite sur une base de données de remboursement de l'assurance santé d'une région du Canada, en Ontario : *Ontario Drug Benefit* (ODB) [143]. L'objectif était d'étudier l'impact des recommandations concernant l'usage des antipsychotiques de seconde génération chez les sujets âgés atteints de démence ; ces dernières étant parues en 2002 concernant la rispéridone, 2004 concernant l'olanzapine et 2005 concernant l'ensemble des antipsychotiques de seconde génération. La population de l'étude était composée des sujets âgés d'au moins 66 ans lors de la délivrance d'un antipsychotique et atteints de démence. Afin d'identifier les patients atteints de démence, les

auteurs ont chaîné deux bases de données. Celle du Régime d'assurance maladie de l'Ontario (ODB) a permis d'identifier les remboursements de médicaments antipsychotiques de seconde génération pour les délivrances ambulatoires et celle de l'Institut canadien d'Information sur la Santé les diagnostics de démence via les compte-rendus de sortie de l'hôpital dans les cinq ans précédant la date de remboursement. Etaient également considérés comme patients atteints de démence les personnes qui avaient reçu un remboursement pour un médicament inhibiteur de la cholinestérase dans l'année précédant le remboursement d'un médicament antipsychotique.

Les auteurs ont étudié l'impact des trois avertissements sur les taux de prescription d'antipsychotiques de première et seconde générations (en distinguant l'olanzapine, la quétiapine et la rispéridone). Quatre périodes ont été étudiées : (i) la période précédant la première alerte (de mai 2000 à septembre 2002), (ii) la période suivant la première alerte (d'octobre 2002 à février 2004), (iii) la période suivant la deuxième alerte (de mars 2004 à mai 2005), (iv) la période suivant la troisième alerte (de juin 2005 à février 2007). La méthode utilisée est la méthode de régression segmentée pour l'analyse de séries chronologiques interrompues.

Les trois recommandations étaient suivies d'un ralentissement de la croissance du taux de prescription d'antipsychotique de seconde génération chez les patients âgés présentant une démence. Toutefois, le taux de prescription d'antipsychotique de seconde génération a continué à augmenter. De manière plus spécifique, on note que le premier avertissement, ciblant la rispéridone, a été associé à une diminution significative de la croissance attendue de sa prescription. Ce premier avertissement a également été associé à une diminution significative de la croissance attendue de l'usage de l'olanzapine, tandis qu'il était suivi d'une augmentation significative de la croissance attendue de l'usage de la quétiapine. De façon globale, il était associé à une diminution significative de la croissance attendue de l'usage de ces antipsychotiques de seconde génération. Ce premier avertissement était également associé à un ralentissement de la baisse attendue concernant l'utilisation des antipsychotiques de première génération. Le deuxième avertissement, concernant l'olanzapine, était lié à une diminution significative de la croissance attendue de son usage. Il était également associé à une diminution significative de la croissance attendue de l'usage des antipsychotiques de seconde génération, ainsi que des antipsychotiques en globalité. Le troisième avertissement, concernant tous les antipsychotiques de seconde génération, était suivi d'une diminution de la croissance prédite concernant l'utilisation de la quétiapine et des antipsychotiques de seconde génération, ainsi que d'une diminution significative de la prescription des antipsychotiques dans leur totalité. Le taux de prescription d'antipsychotique dans leur totalité chez les patients âgés atteints de démence a augmenté

de 20% entre septembre 2002 et février 2007. Ainsi ces recommandations semblent avoir eu un impact assez limité puisqu'elles ont globalement fait diminuer la tendance à l'accroissement du taux de prescription d'antipsychotiques de seconde génération chez les patients âgés atteints de démence sans pour autant en diminuer le taux global de prescription.

Une autre étude canadienne, plus récente, s'est intéressée à l'usage des médicaments psychotropes en population âgée canadienne, au regard des alertes et des recommandations de bonnes pratiques publiées, ainsi qu'aux caractéristiques associées à un mauvais usage des psychotropes chez les personnes âgées [144]. Elle n'avait pas pour objectif d'évaluer l'impact des recommandations mais d'observer les changements de prescription entre deux périodes de temps ; elle n'a pas considéré de manière spécifique les patients atteints de démence [144]. Les données de l'étude ont été issues de la base de données administratives de l'assurance maladie de la région de Manitoba, au Canada. Les données venant du système de santé ambulatoire, du système hospitalier ou des maisons médicalisées et les délivrances pharmaceutiques étaient enregistrées. A l'aide d'un numéro d'identification crypté, la base pouvait être chaînée avec d'autres bases de données comme le registre de population, les comptes-rendus hospitaliers. Cette étude a inclus tous les habitants de la région de Manitoba, âgés de 65 ans et plus, sur la période 1997/1998 à 2008/2009. Des comparaisons dans le temps ont été effectuées entre la période 1997/98 et la période 2008/09. Deux groupes de population ont été pris en compte : (i) les sujets âgés vivant à domicile, (ii) les sujets âgés vivant en maison de soins. Les nouveaux utilisateurs de médicaments psychotropes étaient définis comme ceux qui n'avaient pas reçu de délivrance du médicament concerné durant l'année précédant l'inclusion dans l'étude.

Concernant la population âgée vivant à domicile, l'effectif de l'étude était de 143 491 sujets en 1997/98 et de 153 189 en 2008/09. Dans cette population, la prévalence d'utilisation d'antipsychotiques de seconde génération a augmenté de 0,06% à 1,35%, alors que la prévalence d'utilisation des antipsychotiques de première génération a diminué de 1,28% à 0,59%. Le taux d'incidence trimestrielle de la consommation d'antipsychotiques de seconde génération a augmenté de manière significative sur la période d'étude considérée, tandis que celui des antipsychotiques de première génération a diminué de manière significative. Un âge supérieur à 85 ans était associé à une incidence significativement plus élevée d'utilisation d'antipsychotique de première et seconde générations par rapport à la tranche d'âge 65-84 ans. La prévalence d'utilisation a également été étudiée à l'aide du nombre de DDD pour 1000 patients par jour. Concernant la quantité d'antipsychotique de seconde génération utilisée (exprimée en nombre de DDD), celle-ci a tout d'abord augmenté

de 0,2 DDD/1000 individus en 1997/98 jusqu'à 6,5 DDD/1000 en 2004/05 avant de redescendre à 4,9 DDD/1000 en 2008/09.

L'effectif du groupe des patients vivant en maison médicalisée était de 8516 en 1997/1998 et 8818 en 2008/2009. Dans cette population, la prévalence d'utilisation des antipsychotiques de seconde génération a augmenté de 1,5% à 26,9%, tandis que celle des antipsychotiques de première génération a diminué de 16,9% à 4,8%. Le taux d'incidence trimestrielle concernant les antipsychotiques de seconde génération a augmenté de manière significative sur la période de l'étude, tandis que celui des antipsychotiques de première génération a diminué de manière significative. Un âge compris entre 65 et 84 ans était significativement associé à une incidence plus élevée d'utilisation d'antipsychotiques de première et de seconde génération par rapport à la tranche d'âge de 85 ans et plus. La quantité des antipsychotiques de seconde génération a augmenté de 5,5 DDD/1000 patients en 1997/98 jusqu'à 85,5 DDD/1000 patients en 2003/04 puis a rediminué jusqu'à 70,7 DDD/1000 patients à la fin de la période d'étude.

### **3.2.1.3 Etude de l'impact de la publication de recommandations de bonne pratique sur l'utilisation des antipsychotiques chez les sujets âgés d'au moins 65 ans, atteints de démence, aux États-Unis**

Une étude de cohorte a été conduite à partir du registre national des vétérans aux États-Unis, afin d'étudier l'impact des alertes de la FDA sur l'utilisation des antipsychotiques chez les patients âgés atteints de démence durant la période allant de 1999 à 2007 [145]. Afin d'être inclus dans l'étude, les sujets devaient être âgés d'au moins 65 ans et avoir reçu un diagnostic de démence entre le 1<sup>er</sup> avril 1999 et le 30 septembre 2007. L'effectif total de l'étude était de 254 564 patients. Les trois périodes étudiées étaient les suivantes : (i) période précédant les avertissements de la FDA (d'avril 1999 à juin 2003), (ii) période d'alerte « précoce » (de juillet 2003 à mars 2005), (iii) période suivant l'inclusion des alertes dans l'emballage des médicaments (*black box warning*) (d'avril 2005 à septembre 2007). La méthode de régression segmentée pour l'analyse de séries chronologiques interrompues a été utilisée pour comparer les différentes périodes.

L'usage d'antipsychotiques (toutes classes confondues) a diminué de manière significative au cours de la première période, en l'absence de tout avertissement puis entre la deuxième et la troisième période. L'usage d'antipsychotique de seconde génération a augmenté durant la première période, puis a diminué de manière significative entre la première et la deuxième période et a poursuivi une diminution plus franche durant la troisième période. L'usage des antipsychotiques de première génération a fortement diminué durant la première période, puis une très légère hausse a été constatée de manière

significative entre la première et la deuxième période. Ainsi, l'usage des antipsychotiques de seconde génération a commencé à diminuer durant la période de pré-alerte en 2003, puis cette diminution est venue s'accroître avec la diffusion des avertissements [145].

*Ainsi, en France et au Canada, les alertes semblent avoir eu un impact assez limité, tandis qu'aux États-Unis, il semble que les black box warnings de la FDA aient permis d'accroître le mouvement, déjà initié, de diminution d'utilisation des antipsychotiques chez les sujets âgés atteints de démence.*

### **3.2.2 Étude d'impact sur la surveillance métabolique**

Deux études ont été identifiées concernant l'impact des recommandations de bonnes pratiques sur les pratiques de surveillance des effets métaboliques induits par les antipsychotiques de seconde génération, une aux États Unis et une en France. La première est une étude de cohorte historique menée entre le 1<sup>er</sup> janvier 2002 et le 31 décembre 2005 sur la base de données rassemblant les remboursements faits aux personnes inscrites au programme *Medicaid* dans les États de Californie, Missouri et Oregon [146]. Les sujets qui étaient également admissibles au programme *Medicare* ou inscrits dans un plan de gestion des soins étaient exclus de l'étude. Au total, 109 451 sujets ayant reçu une nouvelle prescription d'antipsychotique de seconde génération ont été inclus dans l'étude. Un groupe de référence était composé de 203 527 patients initiant un traitement par albuterol et ne recevant pas d'antipsychotique, afin de comparer le taux de surveillance métabolique chez les patients utilisant des antipsychotiques par rapport au taux de surveillance métabolique dans la population générale bénéficiant du programme Medicaid. Trois périodes de temps ont été étudiées : (i) la période précédant la publication de l'avertissement (du 1<sup>er</sup> janvier 2002 au 30 novembre 2003), (ii) la période de la publication (du 1<sup>er</sup> décembre 2003 au 31 août 2004), (iii) et la période la suivant (du 1<sup>er</sup> septembre 2004 au 31 décembre 2005).

Au début de l'étude, en janvier 2002, un bilan sanguin glycémique était effectué chez 26,9% des patients initiant un traitement antipsychotique et un bilan lipidique chez 10% d'entre eux. Il n'y a pas eu d'augmentation significative du taux de surveillance glycémique durant ou après la période des avertissements. Une augmentation légère mais significative du taux de surveillance du bilan lipidique est observée pendant la période de la publication des recommandations par rapport à la période précédente, mais ce taux n'a pas continué à augmenter de manière significative au cours de la période suivante. Globalement, les taux de surveillance glycémique et lipidique initiaux étaient similaires chez les patients utilisant ou non des antipsychotiques.

Ainsi, les taux de surveillance initiale glycémique et lipidique sont faibles dans cette population débutant un traitement antipsychotique, identiques au reste de la population. De

plus, ces taux n'évoluent pas avec la publication des recommandations. Toutefois, cette étude ne s'est pas intéressée à la question de l'âge.

*Ainsi, le taux de surveillance métabolique semble faible chez les patients sous traitement antipsychotique que ce soit aux États-Unis ou en France. Aux États-Unis, les recommandations de bonne pratique ne semblent pas avoir eu d'effets sur les taux de surveillance métabolique. On peut se demander ce qu'il en est de la situation pour les personnes âgées en France et quel a été l'impact des recommandations les concernant.*

### **3.3 Etude de l'impact de la publication de recommandations de bonne pratique concernant la prescription de benzodiazépines dans la population âgée d'au moins 65 ans**

Deux études concernant l'évolution de l'utilisation des benzodiazépines ont été identifiées, une menée aux Pays-Bas et l'autre au Canada. La première a utilisé les données d'une étude de cohorte conduite entre 1992 et 2002, *Longitudinal Aging Study Amsterdam* (LASA), initiée en 1992-1993 [147]. Elle a inclus un échantillon de 3107 sujets âgés de 55 à 85 ans. La population source était la population de onze registres municipaux issus de trois régions aux Pays Bas. Le taux de participation à cette étude était de 81,7%. Les participants ont par la suite été interrogés tous les trois ans. En 2002-2003, un nouvel échantillon, LASA-2, a été constitué, en utilisant les mêmes procédures. L'effectif de ces deux groupes était de 874 et 919 individus âgés de 55 à 64 ans respectivement pour LASA-1 et LASA-2. L'objectif était d'étudier l'évolution de l'utilisation des benzodiazépines, au travers de ces deux groupes, et de comparer les modalités d'utilisation des benzodiazépines en fonction de différentes covariables. Les entretiens étaient réalisés au domicile des individus. L'utilisation de benzodiazépine a été recherchée *via* l'inspection de l'armoire à pharmacie du domicile et la durée de traitement était enregistrée. Les médicaments ont été codés suivant le code ATC.

Il n'était pas retrouvé de différence significative pour la prévalence d'utilisation des benzodiazépines entre ces deux groupes ; elle était de 7,8% pour LASA-1 et 7,9% pour LASA-2. Dans l'échantillon LASA-1, 69% des utilisateurs de benzodiazépines recevaient un traitement par benzodiazépine d'une durée supérieure à un an contre près de 80% dans l'échantillon LASA-2. L'utilisation de benzodiazépines à demi-vie courte et/ou sans métabolites actifs a augmenté entre les deux périodes, passant de 56% à 64%. Dans les analyses explorant le facteur temps, celui-ci n'apparaît pas comme un facteur significativement associé à l'utilisation des benzodiazépines. Ainsi, l'usage des benzodiazépines apparaît stable entre ces deux périodes, avec une durée de traitement souvent supérieure à un an et un usage de benzodiazépines à demi-vie longue et/ou avec

des métabolites actifs qui concernait encore en 2002 plus d'un tiers des sujets malgré une tendance à la diminution [147].

Dans la seconde étude, canadienne, la prescription de psychotropes a été étudiée dans la population âgée d'une province canadienne [144]. Sa méthodologie a été présentée en 3.2.1.2. Deux populations âgées ont été étudiées, les sujets âgés vivant à domicile et les sujets âgés vivant en maisons médicalisées. Concernant la population âgée vivant à domicile, le taux d'incidence trimestrielle de consommation de benzodiazépine et molécules apparentées n'a pas évolué de manière significative entre 1997-1998 et 2008-2009. La prévalence concernant exclusivement les benzodiazépines a peu évolué, passant de 10,86% à 10,91%, tandis que la prévalence d'usage du zopiclone et du zaleplon a beaucoup augmenté passant de 1,36 à 5,3% durant la même période. La quantité de benzodiazépine utilisée (exprimées en nombre de doses définies journalières) a peu évolué durant la période de l'étude (de 65,2 à 68,6 DDD/1000 sujets), tandis que celle du zopiclone et du zaleplon a augmenté, passant de 9,5 à 49,6 DDD/1000.

Concernant la population vivant en maison médicalisée, la prévalence de l'usage de benzodiazépine a légèrement diminué de 17,1% à 16,1%, tandis que celle du zopiclone et du zaleplon a beaucoup augmenté de 1,5% à 10,3%. La quantité de benzodiazépine utilisée dans cette population a augmenté légèrement jusqu'en 2003, passant de 82,1 en 1997-1998 à 84,9 DDD/1000, puis a diminué jusqu'à 67,0 DDD/1000 à la fin de la période. En revanche, celle du zopiclone et du zaleplon a augmenté fortement de 9,5 à 49,6 DDD/1000 personnes sur la période totale d'étude.

La prévalence d'usage de benzodiazépines n'a pas beaucoup évolué au cours de cette période qu'il s'agisse des personnes âgées vivant à domicile ou en milieu de soins, mais elle est plus élevée chez ces dernières. Concernant les benzodiazépines apparentées, leur prévalence d'utilisation a augmenté sur la période d'étude, avec une augmentation beaucoup plus marquée chez les personnes âgées résidant en maison de soins. Les quantités de traitement par benzodiazépines sont restées stables chez les personnes âgées vivant à domicile et ont globalement baissé chez les personnes en maison médicalisées. Concernant les benzodiazépines apparentées, dans les deux populations les quantités de traitement ont fortement augmentées, suivant l'augmentation de la prévalence.

*Comme nous l'avons vu dans la première partie, les benzodiazépines sont fréquemment utilisées dans la population âgée française. Au vu du résultat de ces deux études, on peut se demander quel a été l'impact des recommandations en France concernant leur utilisation. De la même façon nous nous sommes interrogés sur la classe des antidépresseurs. Ainsi, nous avons donc décidé de mener deux études sur une large*

*population afin d'étudier le respect et l'impact des recommandations concernant les benzodiazépines et les antidépresseurs en France en conditions réelles d'utilisation.*

### **3.4 Étude personnelle : Etude du respect et de l'impact des recommandations de prescription et d'utilisation des médicaments psychotropes chez les sujets âgés en France à partir d'une base de données de l'assurance maladie française**

D'après la revue de la littérature réalisée, peu d'étude se sont intéressées à l'étude des recommandations de bonne pratique chez les personnes âgées en France. Une étude a cependant été conduite concernant l'utilisation des antipsychotiques chez les patients âgés et atteints de démence sur une base de données de l'Assurance Maladie, l'EGB, ne montrant pas d'impact des recommandations [139]. Notre objectif a donc été d'étudier l'impact des recommandations publiées par les autorités de régulation sanitaire française sur l'usage des benzodiazépines et des antidépresseurs, deux autres classes thérapeutiques ayant fait l'objet de guides de bon usage. La première étude, concernant l'utilisation des antidépresseurs, est soumise pour publication et la seconde, sur l'utilisation des benzodiazépines, a fait l'objet d'un rapport remis à l'ANSM et fera également l'objet d'une publication dans une revue internationale.

#### **3.4.1 Source des données**

Ces deux études ont été réalisées sur l'Échantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB). Brièvement, comme nous l'avons détaillé précédemment, l'EGB est un échantillon permanent, représentatif des bénéficiaires de l'Assurance maladie française créée en 2004, avec une première sélection de sujets issus du régime général effectuée en mars 2005. Initialement, il couvrait uniquement le régime général, qui constitue le principal régime d'assurance maladie en France et, depuis mars 2011, il couvre les trois grands régimes de sécurité sociale, après l'ajout de la Mutualité Sociale agricole (MSA) et du Régime Social des Indépendants (RSI). C'est une base de données issue des données de remboursements gérés par la caisse d'Assurance maladie [96]. Il s'agit d'un sondage au 1/97<sup>ème</sup> effectué via le numéro sécurité social des individus. La répartition de la population dans l'EGB est représentative de la population française. La mise à jour des effectifs de la population est faite trimestriellement et permet à l'EGB de s'enrichir chaque trimestre de nouveau-nés ou des individus nouvellement affiliés à l'un des trois régimes précédemment cités. Les données concernant la consommation des soins sont chargées mensuellement. L'EGB contient des informations sur les caractéristiques sociodémographiques et médicales des bénéficiaires, ainsi que toutes les prestations que ces derniers ont recus ayant engendré un remboursement. L'effectif de l'EGB a aujourd'hui dépassé les 600 000 individus. Les données seront conservées 20 ans et permettent donc la réalisation d'études longitudinales.

### 3.4.2 Choix du modèle statistique pour l'étude de l'impact des recommandations

Dans les différentes études que nous avons examinées et présentées, évaluant l'impact des alertes ou des recommandations, la méthode la plus fréquemment utilisée est celle des « *time-series analyses* », soit des régressions segmentées pour l'analyse de données longitudinales interrompues [139, 143, 145, 146]. Ces analyses sont utilisées pour étudier les effets au cours du temps d'une intervention ponctuelle [148]. Ainsi, les périodes avant, pendant ou après l'intervention peuvent être comparées entre elles, afin d'évaluer l'impact de l'intervention. Par exemple, pour les antipsychotiques, souvent trois périodes étaient analysées, les périodes précédant la publication de l'alerte, pendant et suivant [146]. La période de temps correspondant à la période durant laquelle l'intervention s'est déroulée n'est pas toujours étudiée. Dans son article expliquant le modèle, Wagner *et al* présentent cette technique comme le schéma d'étude le plus valide, quasi-expérimental, permettant d'évaluer l'effet longitudinal d'interventions d'une durée limitée dans le temps [148]. Les analyses par régression segmentée nécessitent de disposer de données collectées de manière régulière au cours du temps et avec un intervalle de temps régulier. Ceci constitue une série chronologique de données. Par exemple, il peut s'agir de la prévalence mensuelle d'utilisation d'un médicament ou d'un service de santé particulier. Ces données peuvent être des moyennes, des proportions ou des taux. Ainsi, une série chronologique est une séquence de valeurs mesurées à intervalle régulier au cours du temps.

Une série chronologique peut être constituée de plusieurs segments. Les segments de temps sont définis par des points, eux-mêmes déterminés en fonction des changements susceptibles de survenir. Un changement doit pouvoir correspondre, par exemple, à une intervention expérimentale ou bien une alerte de sécurité concernant un médicament. Il peut exister plusieurs points de changement dans une même série chronologique. Deux paramètres sont importants dans les séries chronologiques : le niveau et la pente. Le niveau correspond à la valeur numérique au début de la série chronologique ou au début de chaque intervalle de temps considéré, par exemple la valeur de l'ordonnée à l'origine, puis la valeur de l'ordonnée après chaque point de changement. La pente correspond au taux de variation pendant un segment de temps considéré. Un changement de niveau, par exemple une hausse ou une chute dans les résultats après une intervention, correspond à un changement brutal post intervention. Un changement de tendance, qui se manifeste par à une augmentation ou une diminution de la pente entre deux segments conjoints, correspond à un changement graduel de la valeur des résultats tout au long du segment de temps [148]. Dans ce type d'analyse de régression segmentée, le modèle statistique permet d'estimer le

niveau et la tendance initiaux avant l'intervention, puis les changements de niveau et de pente après l'intervention (voire parfois pendant l'intervention).

Un nombre suffisant de points de mesure avant et après l'intervention est nécessaire pour pouvoir utiliser ce type d'analyse. Ainsi, de manière générale, il est recommandé d'avoir au moins 12 points de données avant et après l'intervention [148]. Un point de données représente souvent des données mensuelles, par exemple un taux mensuel d'utilisation d'antipsychotique.

Afin d'estimer le niveau et la pente, plusieurs paramètres composent le modèle statistique. Prenons l'exemple de l'étude de la prévalence mensuelle d'utilisation d'antipsychotiques avant et après la publication d'alertes les concernant, pour illustrer l'explication du modèle. Le paramètre  $\beta_0$  indique le niveau initial estimé de la série chronologique, par exemple le niveau mensuel de base de la consommation d'antipsychotiques. Le paramètre  $\beta_1$  représente la tendance de base estimée, c'est à dire dans notre exemple la variation du taux de prévalence mensuel d'usage des antipsychotiques avant toute intervention. Le paramètre  $\beta_2$  exprime le changement de niveau estimé à la suite de l'intervention, donc par rapport au segment précédent, par exemple le changement de niveau de la prévalence mensuelle de l'usage d'antipsychotiques après une alerte sur l'usage des antipsychotiques chez les personnes âgées. Le paramètre  $\beta_3$  exprime le changement estimé de la tendance après l'intervention par rapport à la tendance avant l'intervention. Ainsi, par exemple la variation de la tendance de la prévalence mensuelle d'usage d'antipsychotique avant la mise en garde sur ce type de traitement par rapport à la variation de la tendance après la mise en garde. Le paramètre  $e_t$  représente la part d'erreur non expliqué par le modèle. L'équation de ce type de modèle s'écrit de la manière suivante :

$$Y_t = \beta_0 + \beta_1 * \text{temps}_t + \beta_2 * \text{intervention}_t + \beta_3 * \text{temps après intervention}_t + e_t$$

### **3.4.3 Étude du respect et de l'impact des recommandations de prescription et d'utilisation des antidépresseurs chez les personnes âgées en France sur l'EGB**

**Trends in patterns of antidepressant use in older general population between 2006  
and 2012 following publication of practice guidelines**

**Running head: Proper use of antidepressant in the older population**

Fanny Etchepare<sup>a,b</sup>, MSc; Elodie Pambrun<sup>a</sup>, MSc; H el ene Verdoux<sup>a,b,c</sup>, MD PhD ; Marie  
Tournier<sup>a,b,c</sup>, MD PhD

- a. INSERM U657. F-33000 Bordeaux. France
- b. Univ. de Bordeaux. U657. F-33000 Bordeaux. France
- c. Centre Hospitalier Charles Perrens. F-33000 Bordeaux. France

Correspondence to:

Marie Tournier

Centre Hospitalier Charles Perrens, 121 rue de la B echade, 33076 Bordeaux cedex, France

Tel: +33 5 56 56 17 71; Fax: +33 5 56 56 35 46; E-mail: [mtournier@ch-perrens.fr](mailto:mtournier@ch-perrens.fr)

Key words: antidepressant; elderly; practice guidelines; trends; insurance database

Key points:

- Antidepressant treatment duration and biological monitoring were often inadequate in older patients.
- No significant improvement of patterns of antidepressant use in older general population was observed following publication of practice guidelines.

Word count : 3497

This study was independently funded by INSERM U657.

## **Abstract**

**Objective:** The French regulatory agency published in 2006 practice guidelines related to the management of depressive and anxiety disorders. The main objective of the study was to assess their impact regarding use and monitoring of antidepressant drug treatment in older patients. The secondary objective was to identify factors associated with compliance with practice guidelines.

**Methods:** A historical fixed cohort study with dynamic follow-up time was conducted in 16144 subjects aged 65 years and over, initiating antidepressant treatment and registered in the national health insurance database between 2006 and 2012. Compliance with guidelines was assessed from year to year using segmented regression analysis. Multivariate logistic regressions were used to identify factors associated with compliance with guidelines.

**Results:** Duration of antidepressant treatment was compliant with guidelines in 13.0% of patients aged 65-74 years and 18.5% of patients aged 75 years and over. Biological monitoring was performed in 12.6% of patients aged 65-74 years and 18.5% of patients aged 75 years and over. No significant change of rate of compliance with guidelines was observed over the study period. Compliance of prescriptions with guidelines was associated with patient's age, specialty of the prescriber, presence of chronic disease, year of treatment initiation, presence of a university hospital in the area of residence.

**Conclusion:** While treatment duration and biological monitoring were often inadequate in older patients, the publication of guidelines by the French health regulatory authorities did not lead to any significant and sustained improvement in their patterns of antidepressant use.

## **Introduction**

Antidepressants are the second most widely used class of psychotropic drugs in Europe after anxiolytic/hypnotic drugs (Alonso et al., 2004). The annual prevalence of antidepressant use increased with age in people aged 60 years and over (Lecadet et al., 2003). As antidepressant drug treatment becomes effective only after several weeks and because the relapse risk is high in the first months after the episode, it is recommended to maintain the treatment for at least one year after symptomatic remission in older patients (Afssaps 2006; Cleare et al., 2015). In France, fewer than a quarter of patients aged 65 years and over are treated with antidepressants for at least six months and the treatment lasts less than one month in half of them (Etchepare et al., 2014; Tournier et al., 2011). Similarly in Italy, most people aged 65 years and over treated with antidepressants received fewer than seven prescriptions per year (Percudani et al., 2005), and in Quebec the duration of antidepressant treatment in nearly half of such patients was suboptimal (less than 180 days) (Moride et al., 2002).

Nevertheless, the benefits of antidepressant treatment are strongly linked to treatment duration, particularly in older patients (Moride et al., 2002) and some intervention programs aimed at improving persistence and adherence to antidepressant treatment in older patients have been found to decrease depressive symptoms and suicidal risk while improving quality of life (Alexopoulos et al., 2009; Bruce et al., 2004; Unutzer et al., 2002), as well as to decrease long-term mortality risk (Gallo et al., 2013). On the other hand, antidepressants are associated with adverse events in older people such as falls, hyponatremia and stroke (Coupland et al., 2011; Ham et al., 2014; Thapa et al., 1998). Thus, antidepressant treatment should last sufficiently long and be monitored appropriately in order to increase its effectiveness and to prevent accidents in older people.

The French agency for health safety and safety of health products (Afssaps) published clinical practice guidelines in October 2006 for improving the use of antidepressants in

depressive and anxiety disorders, some of which particularly concerned older patients (Afssaps 2006). The recommendation was as follows: to initiate treatment with half of the initial dosage allowed in younger adults, the dosage being gradually increased thereafter; to avoid tricyclic antidepressants (TCAs) from the age of 75; and to prescribe non-TCA non-MAOI (monoamine oxidase inhibitor) antidepressants as first line. The agency also advocated the monitoring of balance disorders before and after treatment initiation, as well as measuring blood electrolytes and blood pressure. The first phase of treatment was to last for at least 6 weeks and the continuation phase for at least 12 months.

Although some studies have investigated the duration of antidepressant treatments and the types of antidepressant used (Etchepare et al., 2014; Gasquet et al., 2005; Moride et al., 2002; Percudani et al., 2005; Sanglier et al., 2011; Tournier et al., 2011), no study to our knowledge has simultaneously investigated the selection of antidepressant products, clinical monitoring, biological monitoring and treatment duration in older populations. Likewise, no study has assessed the impact of the publication of clinical guidelines on the patterns of antidepressant use in older populations. The main objective of this study was therefore to assess the impact of clinical guidelines for managing depressive and anxiety disorders on the patterns of antidepressant use in patients aged 65 years and older. The secondary objective was to identify factors associated with compliance with practice guidelines.

## **Methods**

### ***1.1 Study design and data source***

A historical fixed cohort study with dynamic follow-up time was carried out in people aged 65 years and over who were dispensed a new antidepressant treatment. The data were analyzed via online access to a database of the French national health insurance, the *Echantillon Generaliste des Bénéficiaires* (EGB), over the period 2006-2013. As previously described (Etchepare et al., 2014; Tournier et al., 2011), the EGB was created in 2004. It is a

permanent randomized representative sample of the beneficiaries of French health insurance (survey of 1/97<sup>th</sup> of beneficiaries of the national healthcare insurance). In 2009, the EGB represented 77% of the resident population in France (Tuppin et al., 2010). This study conformed to French ethical rules. All data were doubly anonymized.

### ***1.2 Study population***

The study population met the following inclusion criteria: (i) aged 65 years and older on January 1<sup>st</sup>, 2006; (ii) new dispensing of antidepressant; (iii) no dispensing of antidepressant in the six months prior to the new dispensing of antidepressant (index date) over the study period; (iv) at least 12 months of follow-up after index date; (v) at least six months of documented medical service history in the database before the index date. Only the first antidepressant drug treatment episode over the study period was considered.

### ***1.3 Antidepressant exposure***

Antidepressant drugs were defined as class «N» according to the World Health Organization Anatomical Therapeutic Chemical index (WHO, 2007). Five antidepressant classes were defined according to the Anatomical Therapeutic Chemical classification: (i) TCAs (Amitriptyline, Amoxapine, Clomipramine, Desipramine, Dosulepine, Doxepine, Imipramine, Maprotiline, Opipramol, Quinupramine, Trimipramine); (ii) selective serotonin reuptake inhibitor (Citalopram, Escitalopram, Fluoxetine, Fluvoxamine, Paroxetine, Sertraline); (iii) serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor (Duloxetine, Milnacipran, Venlafaxine); (iv) MAOIs (Iproniazide, Moclobemide, Toloxatone); (v) others (Agomelatine, Amineptine, Mianserine, Mirtazapine, Tianeptine, Viloxazine). As no information is available in the EGB database on prescribed dosage or duration of the prescription, the duration of antidepressant treatment episode was calculated using a method described elsewhere (Etchepare et al., 2014; Tournier et al., 2012; Verdoux et al., 2011). It was estimated by using information on dates of successive antidepressant dispensings. Because treatment is issued for

a maximum of 28 days, we defined discrete 28-day periods after each dispensing. We postulated that the cumulative duration of antidepressant treatment was 28 days, irrespective of the number of dispensings, over each 28-day period. Discontinuation of antidepressant treatment was considered to have occurred in the absence of a renewed dispensing 56 days after the last dispensing (i.e. the 28-day period following the putative end of the last dispensing). Duration of index antidepressant episode was calculated irrespective of the types of antidepressants prescribed, i.e. without taking into account the eventual switch from one antidepressant to another over the episode.

#### ***1.4 Compliance of antidepressant use with practice guidelines***

In 2006, as previously described, guidelines were published to improve the use of antidepressants in the treatment of depressive and anxiety disorders, notably in older patients (Afssaps, 2006). From these guidelines, four binary criteria were defined to assess compliance of antidepressant treatments with guidelines in older patients. Firstly, the type of antidepressant was categorized as compliant (SSRIs, SNRIs, others) or non-compliant (TCAs and MAOIs). Secondly, medical visits were considered as a proxy for clinical monitoring. Thus, a medical visit with any physician in the first month following the introduction of the antidepressant treatment was taken to mean that the monitoring of balance disorders and blood pressure (i.e. clinical monitoring) was compliant with guidelines, whatever the physician's specialty. Thirdly, the monitoring of blood electrolytes was considered as compliant if it was tested at least once during the first month of antidepressant treatment. Fourthly, treatment duration was considered as compliant if the treatment lasted at least 12 months. It was calculated by using two different methods: i) consecutive treatment duration whatever the products and without taking into account antidepressant switches, and ii) treatment duration with the last prescribed product during the index treatment episode, i.e. taking into account antidepressant switches and considering that treatment starts anew with

each additional switch. Finally, a binary variable of Overall compliance was created (compliant: all the four abovementioned items are compliant with guidelines; non-compliant: one or more of the abovementioned items is/are not compliant with guidelines). A Overall score was calculated in which each item accounted for one point (minimum: 0; maximum: 4). For these two variables of Overall compliance, duration of treatment was considered whatever the products and without taking into account antidepressant switches.

### ***1.5 Independent variables***

To identify characteristics associated with compliance with guidelines, some variables were used, as they were available in the database and likely to impact antidepressant drug use. They gathered socio-demographic variables: i) age (65-74 and 75+ years old since comorbidity and coprescriptions are likely to increase after age 75), ii) gender, and iii) welfare benefit; administrative variables: i) presence of a university hospital in the French department of residence since it might provide continuing medical training and supervision and ii) year in which the antidepressant treatment was initiated; clinical variables: i) chronic disease status (which allowed exemption of payment for the considered condition) defined with three binary variables: non-psychiatric chronic illness, psychiatric chronic illness, and dementia, ii) specialty of prescriber who initiated the antidepressant treatment categorized as general practitioner, private psychiatrist, other private specialty of prescribers, and other (hospital practitioners whose specialty was not available), iii) coprescription of other psychotropic drugs during first episode categorized as hypnotic/anxiolytic, antipsychotics, mood stabilizers (lithium, carbamazepine, sodium divalproate, lamotrigine, oxcarbazepine, and valpromide), and drugs for dementia.

### ***1.6 Statistical analyses***

Analyses were conducted using SAS 9.3 (SAS Institute, 2011). Descriptive analyses were performed to assess compliance with guidelines for each criterion: four criteria and two

Overall variables (a binary variable and a Overall score). Analyses were conducted in two age groups: subjects aged 65 to 74 years and subjects aged 75 and over.

Segmented regression analyses were used to assess changes of compliance rates for each criterion over the study period by comparing each year with the previous one from 2006 to 2012, then comparing the year 2006 and the period 2007-2012. These statistical analyses are usually used to evaluate the effect of an intervention by comparing the period before and after it, e.g. pre-warning and post-warning period. This method requires at least 12 data points before and after the intervention, *i.e.* at least 12 months before and after the intervention one data point corresponding to overall data for one month (Wagner et al., 2002). In the present study, the guidelines were published in October 2006 and our study period started in January 2006. The year 2006 was considered as the pre-recommendation period, as a dissemination time of at least three months is required after publication. Thus, the first period (pre-recommendation) was the year 2006 and each subsequent year was compared to the previous one. For every year, we calculated the compliance rate for each criterion per month. This analysis estimated the evolution of level and trends of compliance rate for each criterion evaluated, year-by-year over the study period (January 2006 to December 2012), and monthly variations in the level or the trend of compliance with guidelines from year to year. For the year 2006, the analysis indicated a “basic level” of compliance rate with recommendations and a “trend” for a monthly variation in this rate over the year. For the subsequent years, we measured the variation in the compliance rate between the beginning of the year ( $n$ ) and the previous year ( $n-1$ ). Trends were taken to represent monthly variations in compliance between years  $n$  and  $n-1$ . We also investigated variations in level and trend between the year 2006 and the period 2007-2012, *i.e.* before and after the publication of guidelines.

A multivariate model of logistic regression was performed for each criterion of compliance in order to identify characteristics associated with compliance with guidelines.

Independent variables were age, gender, specialty of the physician who initiated the antidepressant treatment, welfare benefit, serious chronic illness status, year in which the antidepressant treatment was initiated and department of residence including a university hospital.

## **Results**

### ***1.7 Description of study population***

The total population comprised 16144 persons aged 65 years and over, with 6775 persons aged 65-74 years and 9369 subjects aged 75 years and over. Age groups are described in Table 1. More than 80% of prescribers who initiated treatment were general practitioners in both age groups. Initiation of treatment by private psychiatrists was rare. In both age groups, the first dispensed antidepressant was an SSRI in more than half of cases. The most frequently coprescribed psychotropic drug classes for patients with a new antidepressant treatment were anxiolytics/hypnotics and antipsychotics. The average duration of the treatment episode was far less than 12 months (5.9 and 7.2 months in persons aged 65-74 and 75 years and over, respectively).

### ***1.8 Compliance with guidelines***

Compliance with guidelines is described in Table 2. Treatment duration was more frequently adequate in people aged 75 years and over than in those aged 65-74 years. However, it was rarely compliant in any age group. The type of antidepressant was adequate in most cases in both groups, as was clinical monitoring. People aged 75 years and over were more likely than those aged 65-74 years to benefit from biological monitoring in the first month of treatment, but this test was rarely performed in either group. Considering all the criteria together, compliance with all recommendations was rare in both groups. By examining the compliance score, the distribution was broadly similar in the two age groups; half of both groups fulfilled two criteria among four.

### ***1.9 Trends in compliance rates over the study period***

Trends in compliance rates year by year are shown in Figure 1 and Table I (appendix). No significant and persistent variation in trend in compliance rate was observed for any criterion. The Overall compliance showed a significant variation between 2010 and 2011 with a trend to lower compliance rate in 2011. Between 2006 and 2007-2012, there was no variation in trends in compliance for any criterion and overall (Figure 1 and Table II in appendix).

### ***1.10 Factor associated with compliance with practice guidelines***

Factors associated with compliance with practice guidelines are shown in Table 3. Compliance for duration of treatment was better in persons aged 75 and over, with a chronic disease status, resident in a department including a University Hospital, or when the prescriber was a private psychiatrists or a hospital practitioner. Better compliance for selection of the antidepressant type was associated with age 75 and over, welfare benefit, non-psychiatric chronic diseases, and residence in a department including a University Hospital. Antidepressant prescription by general practitioners and private psychiatrists was more often associated with the dispensing of an adequate type of drug than a prescription by other private specialists or “others”, as well as with adequate clinical monitoring. The only other factor associated with an appropriate clinical monitoring was a non-psychiatric chronic disease status. Better compliance with biological monitoring was more frequent in men than in women, in patients aged 75 years and over than in younger ones and in patients with a non-psychiatric chronic disease status. Biological monitoring was similar whatever the physician’s specialty, except from the category ‘others’ who prescribed blood tests slightly more frequently.

Lastly, the year of treatment initiation was associated with all criteria except clinical monitoring. The duration of treatment was more often adequate between 2008 and 2011 than

in 2006, with a slightly increasing probability of compliance over this period. An adequate type of drug was more frequently dispensed in 2007 and 2010 (and non-significantly in 2008, 2009 and 2011) than in 2006 and less frequently in 2012. Biological monitoring was better in 2009, 2010, 2011 and 2012 than in 2006.

## **Discussion**

In older patients receiving a new antidepressant treatment, the type of drug and clinical monitoring were often adequate, while duration of treatment was rarely sufficient and biological monitoring was rarely performed. The 2006 guidelines issued by the French health authorities did not appear to have impacted the patterns of antidepressant treatment in the older population when regarding time trends. However, after adjustment for covariates, the year of treatment initiation was independently associated with compliance with guidelines, with an improvement in the compliance rate concerning treatment duration and biological monitoring compared to 2006.

Assessment of time trends did not identify any significant variation in the rate of patients receiving adequate clinical or biological monitoring over the study period. Multivariate models provided other findings regarding the time changes in compliance rates for dispensed antidepressant type and duration of treatment. Indeed, compared to 2006, the duration of treatment was more often adequate between 2008 and 2011 and an adequate type of drug tended to be more frequently dispensed between 2007 and 2011. Biological monitoring was also improved over the period 2009-2012 compared to 2006. Thus, a slight impact of the guidelines might have been hidden by changes in other factors over time, such as characteristics found to be associated with compliance in the multivariate models. The influence of the publication of the guidelines might have been reinforced by two other interventions. First, a national campaign about depression was launched at the end of 2007 and might have potentiated the effects of publication of the guidelines by heightening the

awareness of patients. Second, in 2010, the national health insurance authorities offered French general practitioners a financial incentive for limiting the amount of prescriptions they wrote and improving their quality. These latter interventions might have had their own impact. However, the impact of these three interventions, if any, might have diminished over time as compliance with guidelines was lower in 2012 than in 2006.

Moreover, one tenth to one fifth of subjects had a treatment duration that was compliant with guidelines. This is consistent with other studies reporting that antidepressant treatment duration was often shorter than recommended (Moride et al., 2002; Tournier et al., 2011). Antidepressants often begin to have an effect in older patients only after six to twelve weeks of treatment, so some may stop taking their treatment too early in the belief that the treatment is not working (Aikens et al., 2005). Conversely, when they enter remission, some patients are convinced they have been cured and stop taking their treatment prematurely, unaware of the risk of relapse they are running (Kennedy et al., 2002).

Duration of treatment, class of antidepressant and biological monitoring were more often found to be compliant with guidelines in patients aged 75 years and over than in the other group. Older patients might benefit from more frequent medical visits owing to their age and probable poorer overall health, which is consistent with the fact that they were more frequently considered to have a chronic illness and their treatment was more often initiated by general practitioners or hospital practitioners. When medical visits are more frequent, patients can receive more thorough information about their treatment, its mode of action, and the need for monitoring and managing adverse events so that they pursue it (Bull et al., 2002). This better compliance might also be due to greater concern for their health and closer following of advice provided by health care professionals in the population aged 75 years and over compared with the other group (Soudry et al., 2008).

Living in a department including a university hospital was associated with more compliant duration of treatment and compliant type of antidepressant. This could be because these patients had easier access to hospital or private psychiatrists (secondary and tertiary care services), who themselves had better access to further medical training than doctors more isolated in departments without a center for higher education. Anyone can have access to a psychiatrist without being referred by a general practitioner in France. However, the density of psychiatrists varies between geographic areas, sometimes limiting such an access.

This study was conducted on a large health insurance database in a representative sample of the French general population (Tuppin et al., 2010) and over a long follow-up period after the publication of the guidelines. However, the results should be interpreted in the light of some methodological limitations. The healthcare insurance database does not provide clinical information such as medical diagnoses, treatment dosage or duration. However, guidelines are published for depressive and anxiety disorders that represent the majority of indications. Some non-available clinical factors might explain the apparent discrepancy in our findings. Another limitation was that the selection of subjects was based on drug exposure and not on diagnoses, so some of them might have been over-treated, in particular by general practitioners (Mitchell et al., 2009). A limitation inherent to any observational study is that dispensing might not necessarily correspond to drug ingestion. Lastly, because of the architecture of our database, the study period prior to the publication of the guidelines was short.

## **Conclusion**

The choice of drug and clinical monitoring were relatively compliant with practice guidelines in this older population treated with a new antidepressant treatment. In contrast, duration of treatment and biological monitoring were often inappropriate in this population. The publication of guidelines in 2006 by the French health authorities did not help improving

significantly and lastingly the patterns of antidepressant use in the French older population. For this reason, physicians should be regularly reminded of their importance. They could also be complemented by interventions that target the general population or older patients starting a new antidepressant treatment, such as disease management or collaborative care programs (Alexopoulos et al., 2009; Bruce et al., 2004; Gallo et al., 2013; Unutzer et al., 2002) with a view to reinforcing compliance with guidelines, improving effectiveness of treatment and managing adverse events.

### **Acknowledgement**

We thank Ray Cooke for supervising the English of this manuscript. This study was independently funded by INSERM U657. Fanny Etchepare benefits from a University of Bordeaux scholarship as a PhD student.

**Conflict of interest: None for this study**

## References

- Afssaps, Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. 2006. Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte Paris: Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.
- Aikens JE, Nease DE, Jr., Nau DP, Klinkman MS & Schwenk TL. 2005. Adherence to maintenance-phase antidepressant medication as a function of patient beliefs about medication. *Ann Fam Med* **3**: 23-30.
- Alexopoulos GS, Reynolds CF, 3rd, Bruce ML, Katz IR, Raue PJ, Mulsant BH, Oslin DW, Ten Have T & Group P. 2009. Reducing suicidal ideation and depression in older primary care patients: 24-month outcomes of the PROSPECT study. *Am J Psychiatry* **166**: 882-890.
- Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, de Girolamo G, Graaf R, Demyttenaere K, Gasquet I, et al. 2004. Psychotropic drug utilization in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl* : 55-64.
- Bruce ML, Ten Have TR, Reynolds CF, 3rd, Katz, II, Schulberg HC, Mulsant BH, Brown GK, McAvay GJ, Pearson JL & Alexopoulos GS. 2004. Reducing suicidal ideation and depressive symptoms in depressed older primary care patients: a randomized controlled trial. *JAMA* **291**: 1081-1091.
- Bull SA, Hu XH, Hunkeler EM, Lee JY, Ming EE, Markson LE & Fireman B. 2002. Discontinuation of use and switching of antidepressants: influence of patient-physician communication. *JAMA* **288**: 1403-1409.
- Cleare A, Pariante CM, Young AH, Anderson IM, Christmas D, Cowen PJ, Dickens C, Ferrier IN, Geddes J, Gilbody S, et al. 2015. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol* **29**: 459-525.

Coupland C, Dhiman P, Morriss R, Arthur A, Barton G & Hippisley-Cox J. 2011. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study. *BMJ* **343**: d4551.

Etchepare F, Sanglier T, Andre M, Verdoux H & Tournier M. 2014. Antidepressant treatment patterns in younger and older adults from the general population in a real-life setting. *Int J Geriatr Psychiatry* **29**: 928-935.

Gallo JJ, Morales KH, Bogner HR, Raue PJ, Zee J, Bruce ML & Reynolds CF, 3rd. 2013. Long term effect of depression care management on mortality in older adults: follow-up of cluster randomized clinical trial in primary care. *BMJ* **346**: f2570.

Gasquet I, Negre-Pages L, Fourrier A, Nachbaur G, El-Hasnaoui A, Kovess V & Lepine JP. 2005. [Psychotropic drug use and mental psychiatric disorders in France; results of the general population ESEMeD/MHEDEA 2000 epidemiological study]. *Encephale* **31**: 195-206.

Ham AC, Swart KM, Enneman AW, van Dijk SC, Oliai Araghi S, van Wijngaarden JP, van der Zwaluw NL, Brouwer-Brolsma EM, Dhonukshe-Rutten RA, van Schoor NM, et al. 2014. Medication-related fall incidents in an older, ambulant population: the B-PROOF study. *Drugs Aging* **31**: 917-927.

Institute SAS. 2011. *Sas Institute Inc Base SAS 9.3 Procedures Guide*. Cary, NC, USA.

Kennedy S, McIntyre R, Fallu A & Lam R. 2002. Pharmacotherapy to sustain the fully remitted state. *J Psychiatry Neurosci* **27**: 269-280.

Lecadet J, Vallier N, Fender P, Allemand H et le groupe Médipath. 2003. Médicaments psychotropes : consommation et pratiques de prescription en France métropolitaine. I. Données nationales, 2000. **volume 34 n°2**.

Mitchell AJ, Vaze A & Rao S. 2009. Clinical diagnosis of depression in primary care: a meta-analysis. *Lancet* **374**: 609-619.

Moride Y, Du Fort GG, Monette J, Ducruet T, Boivin JF, Champoux N & Crott R. 2002. Suboptimal duration of antidepressant treatments in the older ambulatory population of Quebec: association with selected physician characteristics. *J Am Geriatr Soc* **50**: 1365-1371.

Percudani M, Barbui C, Fortino I & Petrovich L. 2005. Antidepressant drug prescribing among elderly subjects: a population-based study. *Int J Geriatr Psychiatry* **20**: 113-118.

Sanglier T, Saragoussi D, Milea D, Auray JP, Valuck RJ & Tournier M. 2011. Comparing antidepressant treatment patterns in older and younger adults: a claims database analysis. *J Am Geriatr Soc* **59**: 1197-1205.

Soudry A, Dufouil C, Ritchie K, Dartigues JF, Tzourio C & Alperovitch A. 2008. Factors associated with antidepressant use in depressed and non-depressed community-dwelling elderly: the three-city study. *Int J Geriatr Psychiatry* **23**: 324-330.

Thapa PB, Gideon P, Cost TW, Milam AB & Ray WA. 1998. Antidepressants and the risk of falls among nursing home residents. *N Engl J Med* **339**: 875-882.

Tournier M, Cougnard A, Boutouaba-Combe S & Verdoux H. 2011. [Duration of antidepressant drug treatment and its determinants in France]. *Encephale* **37 Suppl 1**: S36-41.

Tournier M, Crott R, Gaudron Y & Verdoux H. 2013. Economic impact of antidepressant treatment duration in naturalistic conditions. *Acta Psychiatr Scand*. **127**: 365-72

Tuppin P, de Roquefeuil L, Weill A, Ricordeau P & Merliere Y. 2010. French national health insurance information system and the permanent beneficiaries sample. *Rev Epidemiol Sante Publique* **58**: 286-290.

Unutzer J, Katon W, Callahan CM, Williams JW, Jr., Hunkeler E, Harpole L, Hoffing M, Della Penna RD, Noel PH, Lin EH, et al. 2002. Collaborative care management of late-life depression in the primary care setting: a randomized controlled trial. *JAMA* **288**: 2836-2845.

Verdoux H, Cougnard A, Thiebaut A & Tournier M. 2011. Impact of duration of antidepressant treatment on the risk of occurrence of a new sequence of antidepressant treatment. *Pharmacopsychiatry* **44**: 96-101.

Wagner AK, Soumerai SB, Zhang F & Ross-Degnan D. 2002. Segmented regression analysis of interrupted time series studies in medication use research. *J Clin Pharm Ther* **27**: 299-309.

WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. 2007 *About the ATC/DDD system*. Oslo, Norway.

**Table 1. Description of study population and compliance with guidelines (n=16 144)**

	<b>65-74 years</b>		<b>75 years and older</b>	
	<b>N=6775</b>		<b>N=9369</b>	
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Gender (female)</b>	4493	66.32	6706	71.58
<b>Welfare benefit</b>	106	1.56	74	0.79
<b>Serious chronic illness status</b>	1895	27.97	3377	36.04
Non-psychiatric illness	1781	26.29	3115	33.25
Psychiatric illness	135	1.99	133	1.42
Dementia	49	0.72	330	3.52
<b>Initiator of antidepressant treatment</b>				
Private psychiatrist	178	2.63	91	0.97
General practitioner	5482	80.92	7609	81.21
Other private specialty	423	6.24	434	4.63
Other	692	10.21	1235	13.18
<b>First-line antidepressant dispensed</b>				
MAOI <sup>α</sup>	17	0.25	47	0.50
SSRIs <sup>β</sup>	3665	54.10	5020	53.58
SNRIs <sup>γ</sup>	770	11.37	792	8.45
Others	1152	17.00	2434	25.98
Tricyclics	1171	17.28	1076	11.48
<b>At least two episodes of treatment</b>	4041	59.65	5861	62.56
<b>Duration of first treatment episode (months)</b>				
Mean (SD <sup>c</sup> ) (Min-Max)	5.89 (11.69) (1.00-104.00)		7.23 (12.50) (1.00-104.00)	
Median (Q1-Q3 <sup>d</sup> )	1.00 (1.00-5.00)		2.00 (1.00-7.00)	
<b>Coprescription of psychotropic drugs</b>				
Antipsychotic	331	4.89	737	7.87
Mood stabilizer	133	1.96	156	1.67
Anxiolytics/hypnotics	3683	54.36	4950	52.83
Drug for dementia	98	1.45	806	8.60
<b>Death during first episode of antidepressant treatment</b>	24	0.35	109	1.16
<b>Department of residence including a university hospital</b>	2954 <sup>a</sup>	43.76	4224 <sup>b</sup>	45.35

<sup>a</sup>24 missing data; <sup>b</sup>54 missing data

<sup>c</sup>SD: standard deviation <sup>d</sup> Q1-Q3; first quartile- third quartile; <sup>α</sup>MAOI: mono amine oxidase inhibitors; <sup>β</sup>SSRIs: Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors; <sup>γ</sup>SNRIs: Serotonin and Noradrenalin Reuptake Inhibitors

**Table 2. Compliance of antidepressant treatments with guidelines in older patients (n=16 144)**

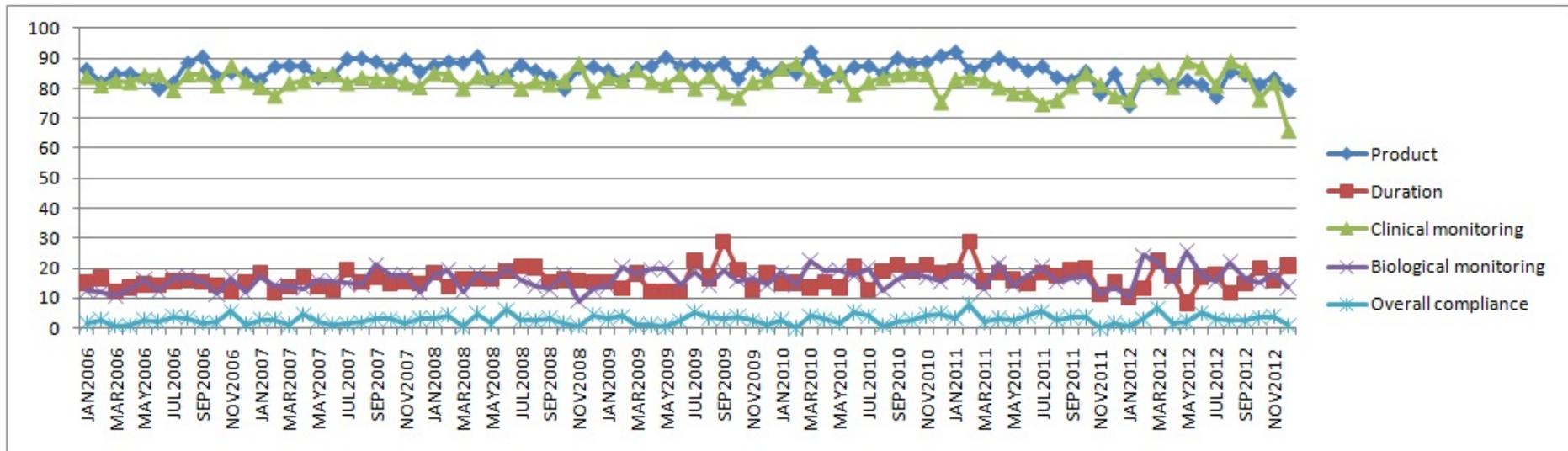
	<b>65-74 years</b>		<b>75 years and older</b>	
	<b>N=6775</b>		<b>N=9369</b>	
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Duration of treatment*</b>	880	12.99	1734	18.51
<b>Duration of treatment with last dispensed antidepressant*</b>	759	11.20	1483	15.83
<b>Type of antidepressant drug**</b>	5587	82.46	8246	88.01
<b>Clinical monitoring***</b>	5566	82.15	7722	82.42
<b>Clinical monitoring by physician with same specialty as antidepressant initiator***</b>	4819	71.13	6445	68.79
<b>Biological monitoring****</b>	850	12.55	1735	18.52
<b>Overall compliance*****</b>	111	1.64	325	3.47
<b>Compliance score</b>				
0	199	2.94	168	1.79
1	1656	24.44	1827	19.50
2	3644	53.79	4837	51.63
3	1165	17.20	2212	23.61
4	111	1.64	325	3.47

\*at least 12 months; \*\* SSRIs, SNRIs, others; \*\*\*at least one medical visit in month following initiation of antidepressant treatment; \*\*\*\* at least one blood electrolyte during first month of antidepressant treatment ; \*\*\*\*\* Duration of treatment was considered whatever the product, and clinical monitoring was considered as antidepressant initiator irrespective of the specialty

**Table 3. Factors independently associated with compliance of antidepressant treatments with guidelines (n=16 066)**

	Duration of treatment <sup>1</sup>			Type of antidepressant <sup>2</sup>			Clinical monitoring <sup>3</sup>			Biological monitoring <sup>4</sup>		
	OR*	95%CI**	p-value	OR*	95%CI**	p-value	OR*	95%CI**	p-value	OR*	95%CI**	p-value
<b>Age</b> (≥ 75 years)	1.43	[1.31; 1.57]	<0.0001	1.49	[1.36; 1.63]	<0.0001	1.02	[0.94; 1.11]	0.61	1.51	[1.38; 1.66]	<0.0001
<b>Gender</b> (women)	0.98	[0.90; 1.08]	0.73	0.96	[0.87; 1.06]	0.4138	0.99	[0.90; 1.08]	0.79	0.86	[0.78; 0.94]	0.0011
<b>Welfare benefit</b>	0.71	[0.45; 1.12]	0.14	0.67	[0.46; 0.97]	0.03	0.75	[0.53; 1.07]	0.11	0.65	[0.40; 1.06]	0.08
<b>Chronic illness status</b>												
Dementia	2.82	[2.27; 3.51]	<0.0001	4.36	[2.54; 7.50]	<0.0001	0.93	[0.72; 1.21]	0.61	1.03	[0.79; 1.35]	0.83
Psychiatric chronic illness	2.15	[1.64; 2.81]	<0.0001	0.93	[0.66; 1.32]	0.69	0.85	[0.63; 1.15]	0.29	0.78	[0.54; 1.12]	0.18
Non-psychiatric chronic illness	1.31	[1.19; 1.43]	<0.0001	1.12	[1.02; 1.24]	0.02	1.14	[1.04; 1.25]	0.004	1.53	[1.40; 1.67]	<0.0001
<b>Initiator of antidepressant</b>			<0.0001			<0.0001			<0.0001			0.001
General practitioner	ref	-	-	ref	-	-	ref	-	-	Ref	-	-
Others	1.59	[1.41; 1.79]		0.78	[0.68; 0.90]		0.55	[0.50; 0.62]		1.20	[1.06; 1.36]	
Other private specialty	0.79	[0.64; 0.97]		0.27	[0.23; 0.32]		0.64	[0.54; 0.76]		0.82	[0.67; 1.01]	
Private psychiatrist	1.61	[1.20; 2.18]		1.50	[0.99; 2.25]		1.04	[0.75; 1.45]		0.69	[0.46; 1.03]	
<b>Year of initiation</b>			0.03			<0.0001			0.31			0.001
2006	ref	-	-	ref	-	-	ref	-	-	Ref	-	-
2007	1.04	[0.90; 1.19]		1.18	[1.02; 1.36]		0.93	[0.82; 1.06]		1.14	[0.99; 1.32]	
2008	1.18	[1.02; 1.36]		1.14	[0.98; 1.32]		0.99	[0.87; 1.14]		1.13	[0.98; 1.31]	
2009	1.18	[1.02; 1.37]		1.16	[0.99; 1.35]		0.94	[0.82; 1.08]		1.27	[1.09; 1.47]	
2010	1.20	[1.03; 1.40]		1.33	[1.12; 1.57]		1.03	[0.89; 1.19]		1.32	[1.13; 1.54]	
2011	1.26	[1.08; 1.47]		1.16	[0.98; 1.37]		0.85	[0.73; 0.98]		1.21	[1.03; 1.42]	
2012	1.09	[0.93; 1.29]		0.82	[0.70; 0.95]		0.97	[0.84; 1.14]		1.35	[1.15; 1.58]	
<b>Area of residence including a university hospital</b>	1.10	[1.01; 1.20]	0.03	1.24	[1.13; 1.36]	<0.0001	0.98	[0.90; 1.06]	0.60	1.08	[0.99; 1.17]	0.10

1: at least one year; 2: non-TCA. non-MAOI; 3: at least one medical visit in month following initiation of antidepressant treatment 4: at least one blood electrolyte test during first month of antidepressant treatment \* Odds ratio; \*\* 95% confidence interval



**Figure 1. Compliance of antidepressant prescription with clinical guidelines in patients aged 65+ between 2006 January and 2012 December.**

#### **3.4.4 Étude du respect et de l'impact des recommandations de prescription et d'utilisation des benzodiazépines chez les personnes âgées en France sur l'EGB**



Pharmacologie Médicale



Inserm U657

Pharmaco-épidémiologie et impact des produits de santé sur les populations

ÉTUDE DU RESPECT DES RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE  
CONCERNANT L'UTILISATION DES BENZODIAZEPINES (BZD)  
CHEZ LES PERSONNES PLUS AGEES  
A PARTIR DE L'ÉCHANTILLON GENERAL DES BÉNÉFICIAIRES (EGB)

Dr Marie Tournier, responsable scientifique

Pr Hélène Verdoux, responsable scientifique

Fanny Etchepare, doctorante

Elodie Pambrun, biostatisticienne



## TABLE DES MATIERES

<b>1</b>	<b>Introduction.....</b>	<b>5</b>
<b>2</b>	<b>Objectifs de l'étude.....</b>	<b>5</b>
<b>3</b>	<b>Méthodes.....</b>	<b>6</b>
<b>3.1</b>	<b>Schéma général de l'étude.....</b>	<b>6</b>
<b>3.2</b>	<b>Source des données.....</b>	<b>6</b>
<b>3.3</b>	<b>Population à l'étude.....</b>	<b>7</b>
<b>3.4</b>	<b>Définition des modalités d'utilisation des benzodiazépines.....</b>	<b>7</b>
3.4.1	Variables dépendantes étudiées.....	7
3.4.2	Définition de l'exposition médicamenteuse.....	8
3.4.3	Définition et calcul de la durée.....	8
<b>3.5</b>	<b>Définition des variables indépendantes.....</b>	<b>9</b>
<b>3.6</b>	<b>Durée de suivi.....</b>	<b>9</b>
<b>3.7</b>	<b>Analyses statistiques.....</b>	<b>9</b>
3.7.1	Statistiques descriptives.....	9
3.7.2	Statistiques analytiques.....	10
<b>4</b>	<b>Résultats.....</b>	<b>10</b>
<b>4.1</b>	<b>Nouveaux traitements benzodiazépiniques (absence de traitement benzodiazépinique dans les trois mois précédant l'initiation).....</b>	<b>10</b>
4.1.1	Description de la population à l'étude.....	10
4.1.2	Description du premier épisode de traitement par benzodiazépine.....	13
4.1.3	Conformité aux recommandations du 1er épisode de traitement par benzodiazépine ..	17
<b>4.2</b>	<b>Analyse de sensibilité concernant le calcul de la durée des traitements hypnotiques.....</b>	<b>18</b>
<b>4.3</b>	<b>Impact des recommandations de bonne pratique sur l'utilisation des benzodiazépines...20</b>	<b>20</b>
4.3.1	Impact des recommandations de bonne pratique sur l'utilisation des anxiolytiques de type benzodiazépine.....	20
4.3.2	Impact des recommandations de bonne pratique sur l'utilisation des hypnotiques de type benzodiazépine.....	22
<b>4.4</b>	<b>Traitements benzodiazépiniques quelle que soit leur date d'initiation.....</b>	<b>24</b>
<b>4.5</b>	<b>Facteurs associés à la non conformité aux recommandations des traitements par benzodiazépines.....</b>	<b>24</b>
<b>5</b>	<b>Discussion.....</b>	<b>29</b>
<b>5.1</b>	<b>Principaux résultats.....</b>	<b>29</b>
<b>5.2</b>	<b>Limites méthodologiques.....</b>	<b>30</b>
<b>5.3</b>	<b>Conclusion.....</b>	<b>30</b>
<b>6</b>	<b>Bibliographie.....</b>	<b>30</b>

## TABLE DES TABLEAUX ET DES FIGURES

### TABLEAUX

<b>Tableau 1.</b> Description de la population à l'étude .....	11
<b>Tableau 2.</b> Description de la population à l'étude selon l'âge.....	12
<b>Tableau 3.</b> Description du premier épisode de traitement par benzodiazépines .....	13
<b>Tableau 4.</b> Description du premier épisode de traitement par benzodiazépines selon l'âge .....	14
<b>Tableau 5.</b> Devenir du premier épisode de traitement par benzodiazépines .....	15
<b>Tableau 6.</b> Devenir du premier épisode de traitement par benzodiazépines en fonction de l'âge.....	16
<b>Tableau 7.</b> Conformité du premier épisode de traitement par benzodiazépines aux recommandations .....	17
<b>Tableau 8.</b> Conformité du premier épisode de traitement par benzodiazépines aux recommandations en fonction de l'âge.....	17
<b>Tableau 9.</b> Nombre de comprimés d'hypnotiques par boîte en France .....	18
<b>Tableau 10.</b> Analyse de sensibilité avec 1 délivrance d'hypnotique correspondant à 14 jours de traitement .....	19
<b>Tableau 11.</b> Evolution du niveau de conformité aux recommandations de la durée de traitement et du type de médicament anxiolytique benzodiazépinique avant, pendant et après la diffusion des recommandations .....	20
<b>Tableau 12.</b> Evolution du niveau de conformité aux recommandations de la durée de traitement et du type de médicament hypnotique benzodiazépinique avant, pendant et après la publication des recommandations.....	22
<b>Tableau 13.</b> Facteurs associés avec la non-conformité aux recommandations de la durée des traitements anxiolytiques .....	25
<b>Tableau 14.</b> Facteurs associés avec la non-conformité aux recommandations du produit anxiolytique utilisé (demi-vie longue).....	26
<b>Tableau 15.</b> Facteurs associés avec la non-conformité aux recommandations de la durée des traitements hypnotiques.....	27
<b>Tableau 16.</b> Facteurs associés avec la non-conformité aux recommandations du produit hypnotique utilisé (demi-vie longue).....	28

## FIGURES

<b>Figure 1.</b> Conformité des traitements anxiolytiques entre 2006 et 2013.....	17
<b>Figure 2.</b> Conformité des traitements hypnotiques entre 2006 et 2013 .....	18
<b>Figure 3.</b> Conformité des traitements hypnotiques entre 2006 et 2013 (analyse de sensibilité avec 1 délivrance = 14 jours).....	19
<b>Figure 4.</b> Evolution du niveau de conformité aux recommandations de la durée de traitement et du type de médicament anxiolytique benzodiazépinique avant, pendant et après la publication des recommandations .....	21
<b>Figure 5.</b> Evolution du niveau de conformité aux recommandations de la durée de traitement et du type de médicament anxiolytique benzodiazépinique avant, pendant et après la publication des recommandations chez les sujets âgés de 65 à 74 ans .....	21
<b>Figure 6.</b> Evolution du niveau de conformité aux recommandations de la durée de traitement et du type de médicament anxiolytique benzodiazépinique avant, pendant et après la publication des recommandations chez les sujets âgés de 75 ans et plus .....	21
<b>Figure 7.</b> Evolution du niveau de conformité aux recommandations de la durée de traitement et du type de médicament hypnotique benzodiazépinique avant, pendant et après la publication des recommandations .....	23
<b>Figure 8.</b> Evolution du niveau de conformité aux recommandations de la durée de traitement et du type de médicament hypnotique benzodiazépinique avant, pendant et après la publication des recommandations chez les sujets âgés de 65 à 74 ans .....	23
<b>Figure 9.</b> Evolution du niveau de conformité aux recommandations de la durée de traitement et du type de médicament hypnotique benzodiazépinique avant, pendant et après la publication des recommandations chez les sujets âgés de 75 ans et plus .....	23

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>ALD</b>	Affection de Longue Durée
<b>ANSM</b>	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
<b>ATC</b>	<i>Anatomical Therapeutical Chemical</i>
<b>BZD</b>	Benzodiazépines
<b>CHU</b>	Centre Hospitalier Universitaire
<b>CIM-10</b>	Classification Internationale des Maladies, dixième révision
<b>CIP</b>	Code d'Identification de la Présentation
<b>ECAB</b>	Echelle Cognitive d'Attachement aux Benzodiazépines
<b>EGB</b>	Echantillon Généraliste de Bénéficiaires
<b>ET</b>	Ecart Type
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>IIQ</b>	Intervalle InterQuartile
<b>IC95%</b>	Intervalle de confiance à 95 %
<b>MSA</b>	Mutualité Sociale Agricole
<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>OR</b>	Odds Ratio
<b>PMSI</b>	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
<b>RCP</b>	Résumé des Caractéristiques du Produit
<b>RSI</b>	Régime Social des Indépendants
<b>SLM</b>	Sections Locales Mutualistes
<b>SNIIR-AM</b>	Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie

## 1 Introduction

Les plaintes relatives au sommeil sont fréquentes (10 à 40% de la population) mais ne correspondent pas forcément à de l'insomnie, particulièrement chez les sujets âgés. De plus, les insomnies avérées ne justifient pas toujours un traitement au long cours par benzodiazépines, dont l'efficacité est de courte durée (quelques jours ou semaines) dans cette indication et qui peuvent être délétères. Pourtant, en France, plus de 20% des personnes dites âgées utiliseraient des anxiolytiques de façon chronique, alors que la balance bénéfiques/risques leur est *a priori* défavorable, que ce soit dans les troubles du sommeil ou l'anxiété (1-3). Ainsi, en 2012, la durée médiane des traitements anxiolytiques chez les personnes d'au moins 65 ans est de 5 mois et celle des traitements hypnotiques de 4,5 mois selon l'ANSM (Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France, décembre 2013). Cette consommation française est supérieure à celle des autres pays européens.

Ainsi la Haute Autorité de santé (HAS) a publié en octobre 2007 des recommandations de bonnes pratiques sur les modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé de plus de 65 ans (4). L'arrêt doit être envisagé lorsqu'il existe une prise quotidienne depuis plus de 30 jours et que l'indication n'est plus valide. La HAS a également élaboré une échelle cognitive d'attachement aux benzodiazépines (ECAB) afin d'aider patients et cliniciens dans leurs décisions thérapeutiques (5).

En juillet 2008, la HAS a proposé des arbres décisionnels à l'usage des médecins généralistes, concernant trois types de situation chez les sujets âgés de 80 ans et plus : les troubles du sommeil, la dépression et l'anxiété. Plusieurs recommandations ciblent l'insomnie :

- L'objectif prioritaire de l'arbre décisionnel sur la plainte récente ou chronique autour du sommeil est d'éviter la primo-prescription d'hypnotique. Un traitement médicamenteux ne sera envisagé que si l'insomnie est sévère avec un retentissement diurne, en l'absence de facteurs de mauvais sommeil (alcool, café, bruit, sieste, mauvaise literie...) et de signes associés évoquant une pathologie psychiatrique ou somatique nécessitant des démarches spécifiques.
- Le médicament est alors une benzodiazépine, de demi-vie courte, à demi dose, prescrite de manière discontinue, avec un contrat de traitement stipulant la date d'arrêt de traitement qui doit être consignée dans le dossier médical.
- Les alternatives thérapeutiques proposées sont l'information, l'éducation sur le cycle veille-sommeil et le renforcement des synchroniseurs.

De manière similaire, un des objectifs prioritaires de l'arbre décisionnel concernant la plainte anxieuse est d'éviter la primo-prescription d'une benzodiazépine dans l'anxiété réactionnelle. Dans la dépression caractérisée, les stratégies thérapeutiques envisagées favorisent la prescription d'antidépresseur mais évitent la prescription systématique d'anxiolytique ou d'hypnotique.

## 2 Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude est d'estimer le respect et l'impact des recommandations de prescription et d'utilisation des benzodiazépines, anxiolytiques et hypnotiques, dans la population française âgée (65-74 ans) et très âgée (75 ans et plus). Nous comparerons trois période de temps : avant et après la publication des recommandations de bonnes pratiques, ainsi que la période de transition, afin d'observer les variations éventuelles des résultats entre ces trois périodes. La période de transition suit la publication des recommandations et correspond à la période de diffusion et d'appropriation de ces recommandations. Elle a été fixée à une année pour cette étude. La date de publication retenue pour la recommandation concernant la durée de traitement est octobre 2007 et celle concernant le type de produit est juin 2008.

Notre objectif secondaire sera d'identifier les facteurs associés aux traitements non conformes aux recommandations : âge, sexe, reconnaissance d'une affection médicale de longue durée (ALD), spécialité du prescripteur qui a initié le psychotrope, coprescription d'autres médicaments psychotropes, région administrative de délivrance comprenant un CHU.

### **3 Méthodes**

#### **3.1 Schéma général de l'étude**

Il s'agit d'une étude de cohorte observationnelle, historique, à temps de suivi dynamique, menée chez des sujets ayant reçu une première délivrance d'une benzodiazépine sur la période de l'étude (2006-2013). Nous considérons uniquement le premier épisode de traitement psychotrope sur la période totale de l'étude. En effet, les épisodes de traitement survenant de manière consécutive ne peuvent pas être considérés comme indépendants les uns des autres.

Les fréquences et les modalités d'utilisation des benzodiazépines au cours de cet épisode sont comparées au cours des trois périodes de temps : avant, pendant et après la diffusion des recommandations de bonnes pratiques par les autorités de régulation.

Des analyses de sensibilité, uniquement descriptives, s'intéresseront au premier traitement initié sur chacune des trois périodes de temps.

#### **3.2 Source des données**

L'étude a été réalisée à partir de la base de données nationale de l'Echantillon Généraliste de Bénéficiaires (EGB) entre le 1<sup>er</sup> juillet 2005 et le 31 décembre 2013. L'EGB est un échantillon aléatoire permanent correspondant à 1/97<sup>ème</sup> de la population française protégée par les régimes concernés. En mars 2005, l'EGB a été mis en place pour les ressortissants du régime général, à l'exception des sections locales mutualistes (SLM, qui ne sont pas comprises dans l'EGB). Ainsi, jusqu'en décembre 2010, seul le régime général alimentait l'EGB. Ceci permettait d'assurer une représentativité des comportements sanitaire de 73,3% de la population résidente en France. Depuis mars 2011, les ressortissants du régime de la Mutualité Sociale Agricole (MSA) ainsi que du Régime Sociale des Indépendants (RSI) ont été intégrés à l'EGB. Ceci a permis d'augmenter la représentativité de l'EGB. Désormais l'échantillon a une représentativité des comportements sanitaire qui est désormais de 85,2 % de la population résidente en France.

L'EGB permet de fournir des informations sur les personnes bénéficiant de remboursements mais aussi sur celles n'en bénéficiant pas car ne consommant pas de soins ou médicaments (contrairement au système national d'informations inter régimes de l'assurance maladie (SNIIR-AM) qui ne comporte des renseignements que sur les personnes bénéficiant de remboursements). Les données de l'EGB sont conservées vingt ans à partir de l'année en cours, ce qui permet la réalisation d'une étude longitudinale longue.

De plus, depuis 2011, les données de l'EGB sont couplées à celles du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) ce qui permet de réunir la consommation de soins en ambulatoire et des données issues des hospitalisations, telles que certains diagnostics.

La base de données de l'EGB contient des informations sur les séjours hospitaliers et fournit, pour chaque bénéficiaire, les informations suivantes :

- Caractéristiques sociodémographiques et cliniques : date et lieu de naissance, sexe, présence d'une ALD avec le numéro de l'ALD correspondante et le diagnostic codé selon la dixième version de la Classification Internationale des Maladies de l'OMS (CIM-10), date de décès, département, commune de résidence;
- Les actes de soins médicaux et paramédicaux soumis au remboursement, la consommation médicamenteuse soumise au remboursement. Concernant les

traitements médicamenteux, les informations renseignées sont les codes CIP (Code d'Identification de la Présentation) et ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*) de l'OMS (6) des médicaments, le nombre de boîtes délivrées, la date de délivrance, le montant de l'achat soumis au remboursement et le taux de remboursement. La spécialité du prescripteur est renseignée ainsi que les codes détaillés des actes de biologie et des dispositifs médicaux.

### **3.3 Population à l'étude**

Deux catégories d'âge ont été considérées : les sujets âgés de 65 à 74 ans et les sujets âgés de 75 ans et plus. Les critères d'inclusion de la population étudiée sont les suivants :

- Etre âgé de 65 ans et plus à la date de référence (date de la première délivrance de benzodiazépine)
- Etre affilié au régime général de l'assurance maladie française
- Avoir bénéficié d'au moins une délivrance de benzodiazépines sur la période de temps concernée (entre le 1<sup>er</sup> janvier 2006 et le 30 septembre 2013)
- Pour l'étude des modalités d'utilisation des médicaments psychotropes, nous avons sélectionné des nouveaux utilisateurs: absence de délivrance d'un traitement benzodiazépinique durant les 3 mois précédant l'introduction du premier traitement benzodiazépinique.
- Au moins trois mois de suivi après le début du premier épisode de traitement sur la durée de l'étude,
- Au moins trois mois d'historique dans la base de données avant la date de référence.

### **3.4 Définition des modalités d'utilisation des benzodiazépines**

Les variables dépendantes étudiées sont liées aux modalités d'utilisation des benzodiazépines.

#### **3.4.1 Variables dépendantes étudiées**

La HAS a publié en octobre 2007 des recommandations de bonnes pratiques sur les modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé (7). Elles concernent toute utilisation de benzodiazépines chez les sujets âgés et sont formulées comme tel: « *L'arrêt doit être envisagé lorsqu'il existe une prise quotidienne depuis plus de 30 jours et que l'indication n'est plus valide* ». Elles viennent s'ajouter au RCP (résumé des caractéristiques du produit) qui précise une durée de traitement de quelques jours à 4 semaines (y compris la période de sevrage) pour les benzodiazépines prescrites pour l'indication troubles du sommeil, et une durée de 8 à 12 semaines (y compris la période de sevrage) pour l'indication anxiété. Les variables étudiées seront :

- **Durée de traitement, quel que soit le produit utilisé, c'est-à-dire sans tenir compte des relais médicamenteux intra-classe au sein de l'épisode de traitement**
  - o durée conforme d'un traitement hypnotique : < 30 jours
  - o durée conforme d'un traitement anxiolytique en l'absence d'autres traitements psychotropes: < 30 jours
  - o durée conforme d'un traitement anxiolytique si co-prescription de traitements antidépresseurs, thymorégulateurs ou antipsychotiques: < 12 semaines
- **Demi-vie du produit choisi.** La HAS considère comme non conformes les produits à demi-vie longue (plus de 20 heures)
  - o conformes = loprazolam, lormétazépam, témazépam, estazolam, zolpidem, zopiclone, oxazépam, lorazépam, clotiazépam, alprazolam
  - o non conformes = nitrazepam, flunitrazepam, bromazepam, prazepam, nordazépam, clorazépate, clobazam, diazépam, loflazépate, l'association acépromazine + clorazépate

Le clonazépam n'a pas été considéré dans cette étude, ses conditions de prescription ayant été modifiées sur la période de l'étude, avec la restriction de sa prescription aux neurologues et pédiatres exclusivement dans l'indication épilepsie. L'impact de cette mesure aurait pu modifier l'évaluation de l'impact des recommandations de bonne pratique étudiées.

Résumé des recommandations étudiées :

<b>Classe de psychotropes</b>	<b>Médicament 1<sup>ère</sup> intention</b>	<b>Durée du traitement</b>
Benzodiazépines	Benzodiazépine à demi-vie courte :  Hypnotiques : Estazolam, Loprazolam, Lormétazépam, Témazépam, Zolpidem, Zopiclone,  Anxiolytiques: Alprazolam, Clotiazépam, Lorazépam, Oxazépam	Hypnotiques : <30 jours  Anxiolytiques : - <30 jours en l'absence d'autres psychotropes - <12 semaines si prescription autres psychotropes

Deux variables dichotomiques ont été créées : conformité du produit, conformité de la durée. Le nombre de médicaments benzodiazépiniques prescrits de manière concomitante sera également calculé, ainsi que le nombre de sujets recevant une délivrance unique.

#### 3.4.2 Définition de l'exposition médicamenteuse

Pour les benzodiazépines, nous considérerons qu'un patient est un nouvel utilisateur de benzodiazépine en l'absence de délivrance de benzodiazépine dans les trois mois précédant la date d'inclusion dans l'étude.

#### 3.4.3 Définition et calcul de la durée

Nous avons adopté le postulat qu'en France les délivrances de benzodiazépines sont *a priori* réalisées pour 28 jours de traitement, quels que soient le traitement et le nombre de boîtes délivrées. Pour le calcul de la durée de traitement, nous avons considéré les hypothèses suivantes :

- Le traitement est délivré pour 28 jours, y compris pour les délivrances uniques et les dernières délivrances ;
- S'il y a coexistence de plusieurs délivrances sur 28 jours, nous considérons que chaque traitement est délivré pour une durée inférieure à 28 jours et que la durée cumulée correspondant à la totalité des délivrances est de 28 jours ;
- Une interruption de traitement correspond à une absence de renouvellement de délivrance dans un délai de 28 jours après la fin théorique de la dernière délivrance, soit dans les 56 jours qui suivent la date de la dernière délivrance.

Dans la mesure où le nombre de comprimés par boîte peut être inférieur à 28, notamment pour les hypnotiques, il a été effectué une analyse de sensibilité lors de laquelle il sera considéré que le traitement hypnotique est délivré pour 14 jours, y compris pour les délivrances uniques et les dernières délivrances. La définition de l'interruption de traitement ne sera pas modifiée.

Dans la mesure où la méthode de calcul risque de sous-estimer la durée de traitement, une autre analyse de sensibilité a été effectuée afin de prendre en compte les chevauchements des délivrances. La durée de traitement sera alors équivalente au nombre de délivrances multiplié par 28 jours. La définition de l'arrêt de traitement ne sera pas modifiée.

De plus, la validité de ce calcul a été vérifiée par la mesure du délai entre deux délivrances au sein d'un épisode de traitement et du délai entre le premier et le second épisode de traitement.

### **3.5 Définition des variables indépendantes**

L'utilisation des médicaments est dépendante des variables disponibles dans les bases de données de l'EGB (8-10) :

- Caractéristiques sociodémographiques : sexe, âge
- ALD : elles sont au nombre de 30 en France. Il s'agit de pathologies nécessitant un traitement prolongé et coûteux. Les personnes atteintes d'une ALD reconnue par l'assurance maladie bénéficient (uniquement pour les soins relatifs à cette affection) d'un remboursement intégral des frais de prise en charge. Les ALD seront représentées par trois variables dichotomiques :
  - présence ou non d'une ALD psychiatrique
  - présence ou non d'une ALD non psychiatrique
  - présence ou non d'une ALD démence
- Spécialité du médecin initiateur du traitement par benzodiazépine défini en quatre catégories : médecin généraliste, psychiatre et spécialiste non psychiatre exerçant en libéral, médecin exerçant en milieu hospitalier; la spécialité des médecins exerçant à l'hôpital et dans certaines institutions n'est pas renseignée dans l'EGB.
- Coprescription
  - autres médicaments psychotropes : antidépresseurs, antipsychotiques, ainsi que les thymorégulateurs conventionnels (lithium, valpromide, divalproate, carbamazépine, lamotrigine) et les anxiolytiques/hypnotiques non benzodiazépiniques
  - médicaments de la démence
- Région administrative dans laquelle a lieu la première délivrance de traitement dotée d'un CHU ou non.

### **3.6 Durée de suivi**

La date de référence est définie par la date de début du premier épisode de traitement par benzodiazépine. Les patients ont été suivis depuis la date de référence jusqu'à la date de survenue d'un des événements suivants :

- i. 28<sup>ème</sup> jour après la date de fin du premier épisode de traitement
- ii. Date de fin de la période de temps considérée
- iii. Décès
- iv. Changement de régime d'assurance maladie

### **3.7 Analyses statistiques**

#### **3.7.1 Statistiques descriptives**

Nous avons commencé par décrire la population d'étude globalement et par groupe d'âge (sujets âgés de 65 à 74 ans et les sujets âgés de 75 ans et plus). Pour les variables quantitatives, nous avons calculé la moyenne, l'écart-type, le minimum et le maximum. Pour les variables qualitatives, nous avons calculé l'effectif et la fréquence en pourcentage.

Les paramètres suivants sont décrits :

- Fréquence et nombre de sujets pour le sexe, les groupes d'âge, les groupes d'ALD
- Fréquence et nombre de traitement psychotropes initiés pour chaque groupe de prescripteur
- Moyenne, écart-type et étendue de la durée du premier épisode de traitement par benzodiazépine
- Type de médicaments psychotropes co-prescrits

- Nombre et fréquence des traitements non conformes pour chaque cause de non-conformité
- Nombre de BZD prescrites de manière concomitante pendant le 1<sup>er</sup> épisode de traitement
- Nombre de délivrances uniques

### 3.7.2 *Statistiques analytiques*

Chaque modèle est construit dans deux populations : les sujets âgés de 65 à 74 ans et les sujets âgés de 75 ans et plus.

Notre étude a pour objectif principal de comparer la conformité des prescriptions des médicaments psychotropes avant et après la publication des recommandations, afin d'évaluer l'impact de ces recommandations dans la population. La méthode utilisée est une régression segmentée pour l'analyse de données longitudinales interrompues (*segmented regression analysis of interrupted time series*) considérant trois périodes considérées : avant, pendant/transition, après les recommandations. Cette méthode suppose deux étapes préalables à la modélisation : 1) vérification de la saisonnalité (vérifier si un phénomène se répète à intervalles de temps réguliers (périodiques) par le test de Dickey-Fuller augmenté (ADF) et la prendre en compte avant la modélisation) ; 2) vérification de la présence d'un processus autorégressif (vérifier s'il existe une corrélation entre les mesures successives qui composent la série chronologique (test de Durbin-Watson) et le considérer dans la modélisation s'il est présent).

Notre objectif secondaire est d'évaluer l'association entre la conformité du traitement et les variables indépendantes. Des modèles de régression logistique multivariés ont été construits pour chaque type de non conformité du traitement. Nous avons procédé ainsi à l'étude de la probabilité de survenue de l'événement d'intérêt en fonction des variables explicatives précédemment citées, sur la durée totale de l'épisode. Nous avons utilisé tout d'abord des modèles bivariés de régression logistique permettant d'estimer le rapport de cote ou Odds Ratio (OR) et l'intervalle de confiance à 95% (IC95%) correspondant. Puis après vérification de l'absence de colinéarité entre les variables nous avons réalisé des modèles multivariés, en introduisant simultanément l'ensemble des variables explicatives dans un même modèle de régression logistique.

## 4 Résultats

### 4.1 ***Nouveaux traitements benzodiazépiniques (absence de traitement benzodiazépinique dans les trois mois précédant l'initiation)***

Sur la période 2006-2013, 25 095 nouveaux utilisateurs d'anxiolytiques et 19 524 nouveaux utilisateurs d'hypnotiques ont été identifiés. Nous ne considérons que le premier épisode sur la période de l'étude.

#### 4.1.1 *Description de la population à l'étude*

La population incluse est décrite dans les Tableaux 1 et 2. Les faibles proportions de reconnaissance en ALD psychiatrique et de prescription par les psychiatres font penser que les critères d'inclusion n'ont pas sélectionné une population clinique psychiatrique. Les sujets auxquels sont délivrés anxiolytiques et hypnotiques sont similaires. La population plus âgée reçoit davantage de coprescription de psychotropes autres, hormis les thymorégulateurs, ainsi que de médicaments pour la démence (tests de comparaison non effectués).

**Tableau 1. Description de la population à l'étude**

	Anxiolytiques		Hypnotiques	
	N=25 095		N=19 524	
	N	%	N	%
<b>Sexe (femme)</b>	16556	65,97	12197	62,47
<b>Age</b>				
65-74 ans	12 322	49,10	9 195	47,10
≥75 ans	12 773	50,90	10 329	52,90
<b>ALD</b>	7 623	30,38	6 317	32,36
ALD non psychiatrique	7 141	28,46	5 850	29,96
ALD psychiatrique	396	1,58	445	2,28
ALD démence	420	1,67	382	1,96
<b>Médecin prescripteur, spécialité</b>				
Psychiatre libéral	233	0,93	230	1,18
Médecin généraliste	20 739	82,64	15 380	78,77
Autres spécialités libérales	1 400	5,58	778	3,98
Autres	2 723	10,85	3 136	16,06
<b>Département de résidence incluant un CHU</b>	11 058	44,27	8 808	45,30
<b>Coprescription - 1er épisode</b>				
Antidépresseurs	5722	22,80	4297	22,01
Antipsychotiques toutes générations confondues	1226	4,89	1135	5,81
Antipsychotiques 1ère génération	792	3,16	775	3,97
Antipsychotiques 2ème génération	533	2,12	496	2,54
Thymorégulateurs	482	1,92	359	1,84
Anxiolytiques/hypnotiques non benzodiazépines	1358	5,41	1460	7,48
Médicaments de la démence	849	3,38	657	3,37

**Tableau 2. Description de la population à l'étude selon l'âge**

	Anxiolytiques				Hypnotiques			
	65-74 ans - N=12 322		≥ 75 ans – n= 12 773		65-74 ans - N=9195		≥ 75 ans – N=10 329	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Sexe (femme)</b>	7813	63,41	8743	68,45	5387	58,59	6810	65,93
<b>ALD</b>	3179	25,80	4444	34,79	2555	27,79	3762	36,42
ALD non psychiatrique	2998	24,33	4143	32,44	2384	25,93	3466	33,56
ALD psychiatrique	226	1,83	170	1,33	239	2,60	206	1,99
ALD démence	57	0,46	363	2,84	50	0,54	332	3,21
<b>Médecin prescripteur, spécialité</b>								
Psychiatre libéral	149	1,21	84	0,66	148	1,61	82	0,79
Médecin généraliste	10126	82,18	10613	83,09	7421	80,71	7959	77,05
Autres spécialités libérales	790	6,41	610	4,78	420	4,57	358	3,47
Autres	1257	10,20	1466	11,48	1206	13,12	1930	18,69
<b>Département de résidence incluant un CHU</b>	5343	43,57	5715	44,95	4093	44,74	4715	45,80
<b>Coprescription - 1er épisode</b>								
Antidépresseurs	2503	20,31	3219	25,20	1754	19,08	2543	24,62
Antipsychotiques	386	3,13	840	6,58	377	4,10	758	7,34
Antipsychotiques 1ère génération	272	2,21	520	4,07	271	2,95	504	4,88
Antipsychotiques 2ème génération	152	1,23	381	2,98	152	1,65	344	3,33
Thymorégulateurs	253	2,05	229	1,79	172	1,87	187	1,81
Anxiolytiques/hypnotiques non benzodiazépines	561	4,55	797	6,24	606	6,59	854	8,27
Médicaments de la démence	94	0,76	755	5,91	74	0,80	583	5,64

#### 4.1.2 Description du premier épisode de traitement par benzodiazépine

Le premier épisode de traitement est décrit dans les Tableaux 3, 4, 5 et 6.

**Tableau 3. Description du premier épisode de traitement par benzodiazépines**

	Anxiolytiques N=25 095		Hypnotiques N=19 524	
	N	%	N	%
<b>Produit délivré en 1<sup>ère</sup> intention</b>				
Demi-vie longue (>20 heures)	15 095	56,15	1000	5,12
Bromazépam	9791	39,02		
Clobazam	515	2,05		
Clorazépate	473	1,88		
Diazépam	468	1,86		
Loflazépate	242	0,96		
Nordazépam	169	0,67		
Prazépam	2 437	9,71		
Clorazépate dipotassique et acepromazine			791	4,05
Flunitrazépam			26	0,13
Nitrazepam			183	0,94
Demi-vie courte (<20 heures)	11 000	43,82	18 524	94,88
Alprazolam	6 232	24,83		
Clotiazépam	415	1,65		
Lorazépam	2 312	9,21		
Oxazépam	2 041	8,13		
Estazolam			87	0,45
Loprazolam			515	2,64
Lormetazépam			778	3,98
Temazépam			53	0,27
Triazolam			1	0,01
Zolpidem			10 049	51,47
Zopiclone			7 041	36,06
<b>Nombre de molécules anxiolytiques différentes prescrites lors du 1er épisode</b>				
1	23 972	95,53		
2	1 000	3,98		
3	106	0,42		
4	16	0,06		
5	1	0,00		
<b>Nombre de molécules hypnotiques différentes prescrites lors du 1er épisode</b>				
1			18 411	94,30
2			986	5,05
3			107	0,55
4			18	0,09
5			2	0,01

**Tableau 4. Description du premier épisode de traitement par benzodiazépines selon l'âge**

	Anxiolytiques				Hypnotiques			
	65-74 ans - N=12 322		≥ 75 ans – n= 12 773		65-74 ans - N=9195		≥ 75 ans – N=10 329	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Produit délivré en 1<sup>ère</sup> intention</b>								
Demi-vie longue (>20 heures)	7305	59,28	6790	53,16	429	4,67	571	5,53
Bromazépam	5096	41,36	4695	36,76				
Clobazam	269	2,18	246	1,93				
Clorazépate	223	1,81	250	1,96				
Diazépam	227	1,84	241	1,89				
Loflazépate	129	1,05	113	0,88				
Nordazépam	93	0,75	76	0,60				
Prazépam	1268	10,29	1169	9,15				
Clorazépate dipotassique et acepromazine					352	3,83	439	4,25
Flunitrazépam					11	0,12	15	0,15
Nitrazepam					66	0,72	117	1,13
Demi-vie courte (<20 heures)	5017	40,72	5983	46,84	8766	95,33	9758	94,47
Alprazolam	3129	25,39	3103	24,29				
Clotiazépam	198	1,61	217	1,70				
Lorazépam	945	7,67	1367	10,70				
Oxazépam	745	6,05	1296	10,15				
Estazolam					46	0,50	41	0,40
Loprazolam					253	2,75	262	2,54
Lormetazépam					398	4,33	380	3,68
Temazépam					29	0,32	24	0,23
Triazolam							1	0,01
Zolpidem					5062	55,05	4987	48,28
Zopiclone					2978	32,39	4063	39,34
<b>Nombre de molécules anxiolytiques différentes lors du 1er épisode</b>								
1	11804	95,80	12168	95,26				
2	461	3,74	539	4,22				
3	49	0,40	57	0,45				
4	7	0,06	9	0,07				
5	1	0,01						
<b>Nombre de molécules hypnotiques différentes lors du 1er épisode</b>								
1					8713	94,76	9698	93,89
2					422	4,59	564	5,46
3					51	0,55	56	0,54
4					8	0,09	10	0,10
5					1	0,01	1	0,01

**Tableau 5. Devenir du premier épisode de traitement par benzodiazépines**

	Anxiolytiques		Hypnotiques	
	N=25 095		N=19 524	
	N	%	N	%
<b>Décès</b>	132	0,53	156	0,80
<b>Durée du 1er épisode (mois)</b>				
Moyenne (Min-Max)	2,8	1,0-102,0	2,8	1,0-104,0
Médiane (Intervalle Interquartile, IIQ)	1,0	1,0-2,0	1,0	1,0-2,0
<b>Délivrance unique de BZD au cours du 1<sup>er</sup> épisode</b>	16 584	66,08	13 225	67,74
<b>Si plusieurs délivrances, délai moyen (jours) entre les délivrances au cours du 1<sup>er</sup> épisode</b>				
Moyenne (Min-Max)	28,0	7,0-49,6	27,3	7,0-50,0
Médiane (IIQ)	28,8	25,0-32,0	28,0	23,2-31,5
<b>Au moins un 2<sup>nd</sup> épisode</b>	15 711	62,61	11 931	61,11
<b>Si au moins 2 épisodes, délai entre la dernière délivrance du 1<sup>er</sup> épisode et la première du 2<sup>nd</sup> épisode (mois)</b>				
Moyenne (Min-Max)	13,6	2,0-102,0	11,3	2,0-103,0
Médiane (IIQ)	6,0	3,0-17,0	4,0	3,0-13,0

La délivrance de benzodiazépines à demi-vie longue concerne essentiellement la classe des anxiolytiques.

L'utilisation des anxiolytiques et de hypnotiques apparaît similaire, hormis le délai entre deux épisodes, plus long pour les anxiolytiques que pour les hypnotiques, cette différence étant en grande partie située dans la tranche d'âge 65-74 ans.

Les délais moyens et médians observés entre deux délivrances au cours du premier épisode (autour de 28 jours) et entre deux épisodes (75% au-dessus de 3 mois) semblent valider la méthode utilisée pour le calcul de la durée de traitement.

**Tableau 6. Devenir du premier épisode de traitement par benzodiazépines en fonction de l'âge**

	Anxiolytiques				Hypnotiques			
	65-74 ans - N=12 322		≥ 75 ans – n= 12 773		65-74 ans - N=9195		≥ 75 ans – N=10 329	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Décès</b>	24	0,19	108	0,85	34	0,37	122	1,18
<b>Durée du 1er épisode (mois)</b>								
Moyenne (Min-Max)	2,6	(1,0-102,0)	3,1	(1,0-93,0)	2,3	(1,0-104,0)	3,3	(1,0-95,0)
Médiane (IIQ)	1,0	(1,0-2,0)	1,0	(1,0-3,0)	1,0	(1,0-1,0)	1,0	(1,0-3,0)
<b>Délivrance unique de BZD au cours du 1<sup>er</sup> épisode</b>	8569	69,54	8015	62,75	6733	73,22	6492	62,85
<b>Si plusieurs délivrances, délai moyen (jours) entre les délivrances au cours du 1<sup>er</sup> épisode</b>								
Moyenne (Min-Max)	28,1	(7,0-49,6)	27,9	(7,0-46,3)	27,5	(7,0-50,0)	27,2	(7,0-50,0)
Médiane (IIQ)	29,0	(24,7-32,2)	28,7	(25,0-31,5)	28,2	(22,7-32,7)	28,0	(23,5-31,1)
<b>Au moins un 2<sup>nd</sup> épisode</b>	7833	63,57	7878	61,68	5743	62,46	6188	59,91
<b>Si au moins 2 épisodes, délai entre la dernière délivrance du 1<sup>er</sup> épisode et la première du 2<sup>nd</sup> épisode (mois)</b>								
Moyenne (Min-Max)	14,9	(2,0-102,0)	12,3	(2,0-101,0)	12,4	(2,0-103,0)	10,2	(2,0-100,0)
Médiane (IIQ)	7,0	(3,0-19,0)	5,0	(3,0-15,0)	5,0	(3,0-14,0)	4,0	(3,0-11,0)

#### 4.1.3 Conformité aux recommandations du 1er épisode de traitement par benzodiazépine

**Tableau 7. Conformité du premier épisode de traitement par benzodiazépines aux recommandations**

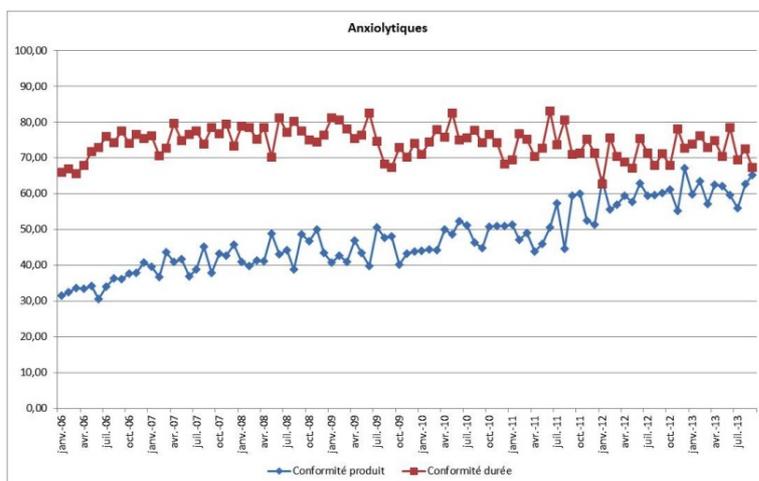
	Anxiolytiques N=25 095		Hypnotiques N=19 524	
	N	%	N	%
Conformité de la durée	18 409	73,36	13 961	71,51
Conformité de la durée cumulée (nombre de délivrances x 28 jours)*	18 057	71,95	13 225	67,74
Conformité du produit (demi-vie courte)	11 000	43,83	18 524	94,88

\*Analyse de sensibilité permettant de prendre en compte les chevauchements de délivrances, chaque délivrance est considérée faite pour 28 jours quel que soit le délai entre 2 délivrances

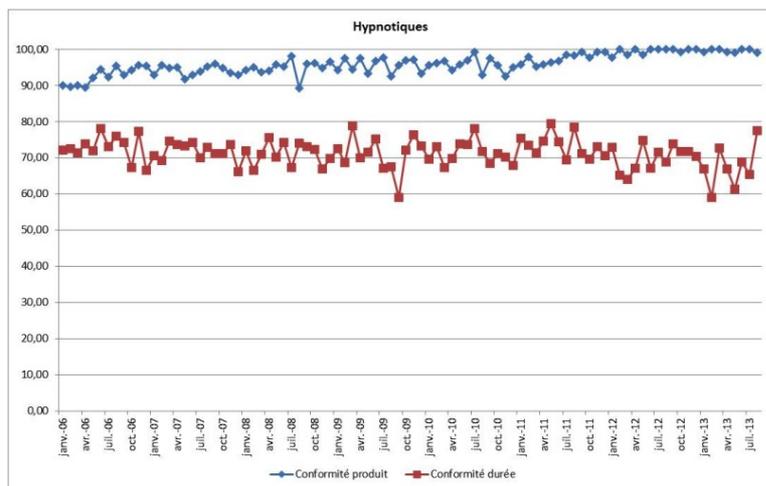
**Tableau 8. Conformité du premier épisode de traitement par benzodiazépines aux recommandations en fonction de l'âge**

	Anxiolytiques N=12 322				Hypnotiques N=10 329			
	65-74 ans - N=12 322		≥ 75 ans – N=12 773		65-74 ans – N=9195		≥ 75 ans – N=10329	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Conformité de la durée	9357	75,94	9052	70,87	7064	76,82	6897	66,77
Conformité de la durée cumulée (nombre de délivrances x 28 jours)*	9195	74,62	8862	69,38	6733	73,22	6492	62,85
Conformité du produit (demi-vie courte)	5017	40,72	5983	46,84	8766	95,33	9758	94,47

\*Analyse de sensibilité permettant de prendre en compte les chevauchements de délivrances, chaque délivrance est considérée faite pour 28 jours quel que soit le délai entre 2 délivrances



**Figure 1. Conformité des traitements anxiolytiques entre 2006 et 2013**



**Figure 2. Conformité des traitements hypnotiques entre 2006 et 2013**

La durée de traitement par benzodiazépines est le plus souvent conforme aux recommandations sur la durée totale de l'étude, de manière assez stable (Figures 1 et 2). Cette conformité est légèrement inférieure dans la tranche d'âge la plus élevée par rapport aux sujets de 65-74 ans. La conformité du type de médicament hypnotique utilisé est très élevée (Figure 2). En revanche, le type de produit anxiolytique utilisé est en majorité non conforme aux recommandations sur la durée totale de l'étude. Cependant, la proportion de traitements conformes semble augmenter sur la période de l'étude (Figure 1). La prise en compte des chevauchements d'ordonnances modifie peu les résultats.

#### 4.2 Analyse de sensibilité concernant le calcul de la durée des traitements hypnotiques

Une analyse de sensibilité a été conduite en ce qui concerne la classe des hypnotiques. En effet, les délivrances des hypnotiques pourraient correspondre à des durées inférieures à 28 jours, une indication fréquente étant l'insomnie occasionnelle et les boîtes contenant parfois 7 ou 14 comprimés (Tableau 9). La plupart des délivrances (88,3%) étant représentées par des produits délivrés par boîtes de 14 comprimés au maximum, une analyse de sensibilité a considéré qu'une délivrance correspondait à 14 jours de traitement (Tableau 10).

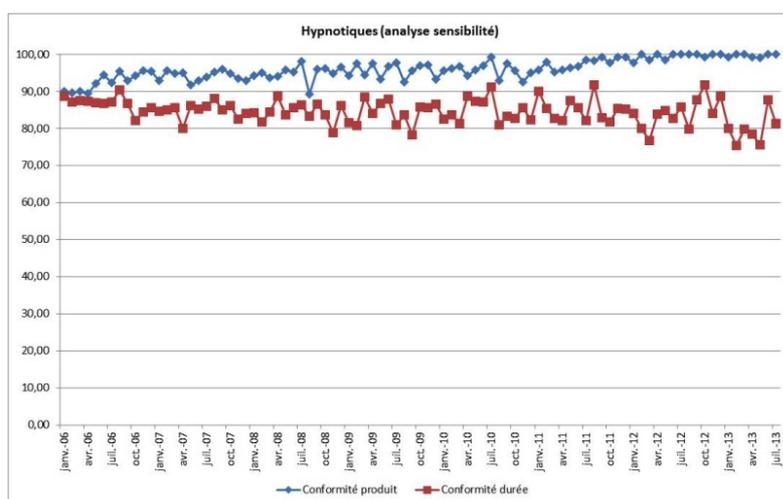
**Tableau 9. Nombre de comprimés d'hypnotiques par boîte en France**

	Nombre de cps par boîte	Fréquence
Zolpidem	7 / 14	46%
Zopiclone	5 / 14	31,8%
Lormetazépam	14	9%
Clorzébate dipotassique + acépromazine	30	6,4%
Loprazolam	20	3,3%
Flunitrazépam	7	1,1%
Nitrazépam	20	0,9%
Estazolam	20	0,7%
Temazépam	7 / 14	0,4%
Triazolam	7	

**Tableau 10. Analyse de sensibilité avec 1 délivrance d'hypnotique correspondant à 14 jours de traitement**

	Hypnotiques - N=19 524		Hypnotiques - N=19 524	
	1 délivrance = 14 jours		1 délivrance = 28 jours	
			N	%
<b>Durée du 1er épisode (mois)</b>				
Moyenne (Min-Max)	1,1	1,0-38,0	2,8	1,0-104,0
Médiane (Q1-Q3)	1,0	1,0-1,0	1,0	1,0-2,0
<b>Délivrance unique de BZD au cours du 1<sup>er</sup> épisode</b>	15905	81,46	13 225	67,74
Si plusieurs délivrances, délai moyen (jours) entre les délivrances au cours du 1 <sup>er</sup> épisode				
Moyenne (Min-Max)	16,4	3,5-26,9	27,3	7,0-50,0
Médiane (Q1-Q3)	17,5	14,0-20,0	28,0	23,2-31,5
<b>Au moins un 2<sup>nd</sup> épisode</b>	13 349	68,37	11 931	61,11
Si au moins 2 épisodes, délai entre la dernière délivrance du 1 <sup>er</sup> épisode et la première du 2 <sup>nd</sup> épisode (mois)				
Moyenne (Min-Max)	9,0	1,0-103,0	11,3	2,0-103,0
Médiane (Q1-Q3)	3,0	2,0-9,0	4,0	3,0-13,0
Conformité de la durée	16 622	85,14	13 961	71,51
Conformité de la durée cumulée (nombre de délivrances x 14/28 jours)*	18 203	93,23	13 225	67,74

\*Analyse de sensibilité permettant de prendre en compte les chevauchements de délivrances, chaque délivrance est considérée faite pour 14 ou 28 jours quel que soit le délai entre 2 délivrances



**Figure 3. Conformité des traitements hypnotiques entre 2006 et 2013 (analyse de sensibilité avec 1 délivrance = 14 jours)**

### 4.3 Impact des recommandations de bonne pratique sur l'utilisation des benzodiazépines

La méthode utilisée était une régression segmentée pour l'analyse de données longitudinales interrompues (*segmented regression analysis of interrupted time series*), après vérification de la saisonnalité (test de Dickey-Fuller augmenté) et de la présence ou non d'un processus auto-régressif (test de Durbin-Watson). Trois périodes de temps ont été considérées : avant, pendant la période de transition et après la diffusion des recommandations. La période de transition suit la publication des recommandations et correspond à la période de diffusion de ces recommandations. Elle a été fixée à une année pour cette étude. La date de publication retenue pour la recommandation concernant la durée de traitement est octobre 2007 et celle concernant le type de produit est juin 2008. Sur l'ensemble des tests pratiqués, il n'a pas été retrouvé de saisonnalité. Il s'est avéré nécessaire de prendre en considération une autocorrélation pour les personnes âgées de 65 à 74 ans concernant la conformité de la durée des traitements anxiolytiques.

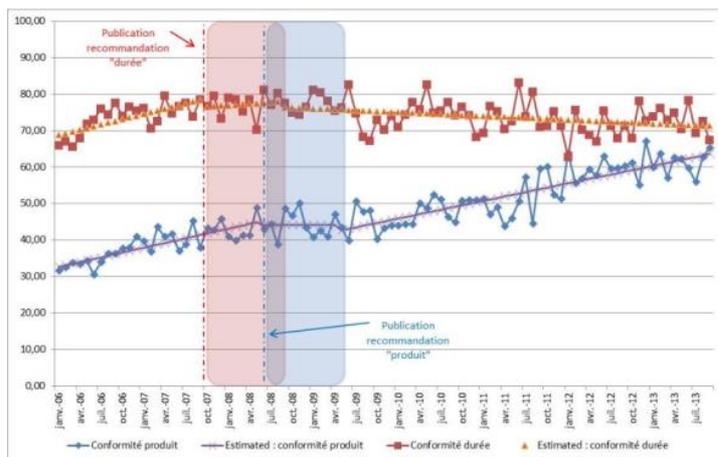
#### 4.3.1 Impact des recommandations de bonne pratique sur l'utilisation des anxiolytiques de type benzodiazépine

**Tableau 11. Evolution du niveau de conformité aux recommandations de la durée de traitement et du type de médicament anxiolytique benzodiazépinique avant, pendant et après la diffusion des recommandations**

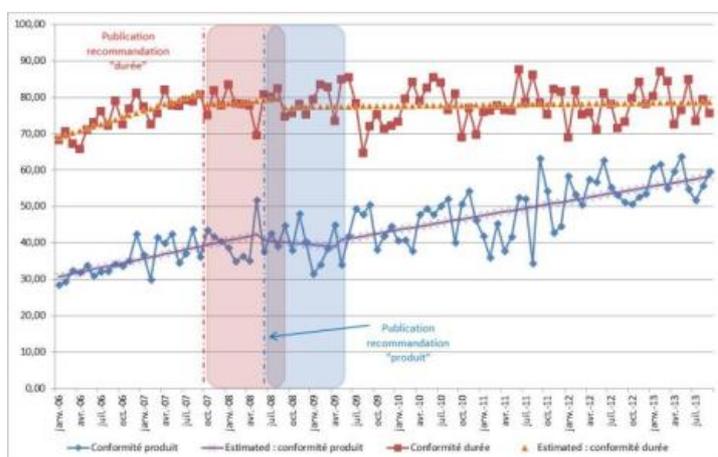
	Avant les recommandations			Pendant les recommandations				Après les recommandations			
	Niveau de conformité initial	Evolution mensuelle*		Modification du niveau de conformité		Evolution mensuelle		Modification du niveau de conformité		Evolution mensuelle	
	$\beta$ (ET)	$\beta$ (ET)	p	$\beta$ (ET)	p	$\beta$ (ET)	p	$\beta$ (ET)	p	$\beta$ (ET)	p
<b>Conformité durée</b>											
<b>Global</b>	68.33 (1.69)	0.48 (0.13)	0.0006	-2.00 (2.88)	0.49	-0.34 (0.38)	0.37	-1.40 (2.32)	0.55	-0.22 (0.36)	0.53
<b>65-74 ans</b>	68.39 (2.35)	0.61 (0.19)	0.0015	-3.41 (3.89)	0.38	-0.46 (0.52)	0.39	-2.24 (3.16)	0.48	-0.13 (0.49)	0.78
<b>75 ans et +</b>	68.21 (2.23)	0.35 (0.18)	0.05	-1.14 (3.80)	0.77	-0.16 (0.50)	0.75	-0.96 (3.06)	0.75	-0.37 (0.47)	0.43
<b>Conformité produit</b>											
<b>Global</b>	32.20 (1.34)	0.44 (0.08)	<10 <sup>-4</sup>	-0.67 (2.61)	0.80	-0.45 (0.35)	0.20	-1.87 (2.22)	0.40	0.41 (0.34)	0.22
<b>65-74 ans</b>	30.31 (2.02)	0.41 (0.12)	0.0007	-1.46 (3.93)	0.71	-0.58 (0.52)	0.26	1.56 (3.34)	0.64	0.50 (0.51)	0.32
<b>75 ans et +</b>	34.26 (1.77)	0.45 (0.10)	<10 <sup>-4</sup>	-0.24 (3.44)	0.94	-0.27 (0.46)	0.55	-5.24 (2.92)	0.07	0.28 (0.45)	0.53

\* pente de la courbe ; ET = écart type

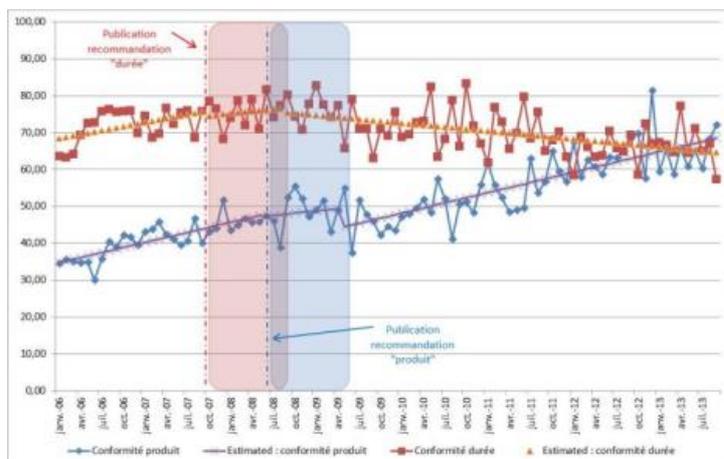
On observe une amélioration globale et par tranches d'âge de la conformité de la durée de traitement et du type de produit utilisé dans la période précédant la publication des recommandations. La publication des recommandations n'a pas modifié le niveau de conformité des traitements anxiolytiques.



**Figure 4. Evolution du niveau de conformité aux recommandations de la durée de traitement et du type de médicament anxiolytique benzodiazépinique avant, pendant et après la publication des recommandations**



**Figure 5. Evolution du niveau de conformité aux recommandations de la durée de traitement et du type de médicament anxiolytique benzodiazépinique avant, pendant et après la publication des recommandations chez les sujets âgés de 65 à 74 ans**



**Figure 6. Evolution du niveau de conformité aux recommandations de la durée de traitement et du type de médicament anxiolytique benzodiazépinique avant, pendant et après la publication des recommandations chez les sujets âgés de 75 ans et plus**

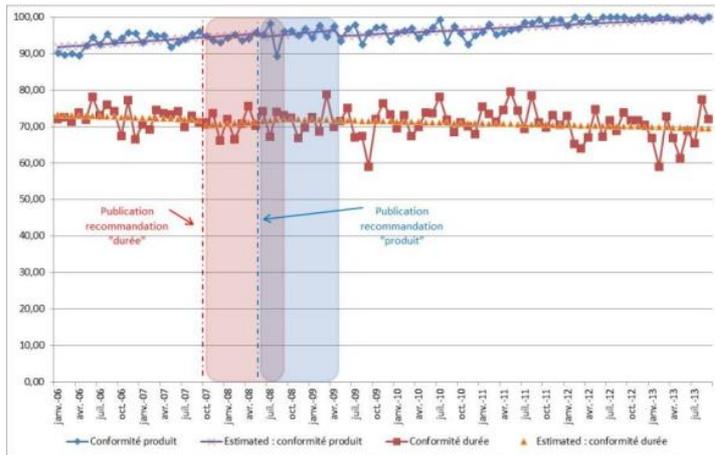
4.3.2 Impact des recommandations de bonne pratique sur l'utilisation des hypnotiques de type benzodiazépine

**Tableau 12. Evolution du niveau de conformité aux recommandations de la durée de traitement et du type de médicament hypnotique benzodiazépinique avant, pendant et après la publication des recommandations**

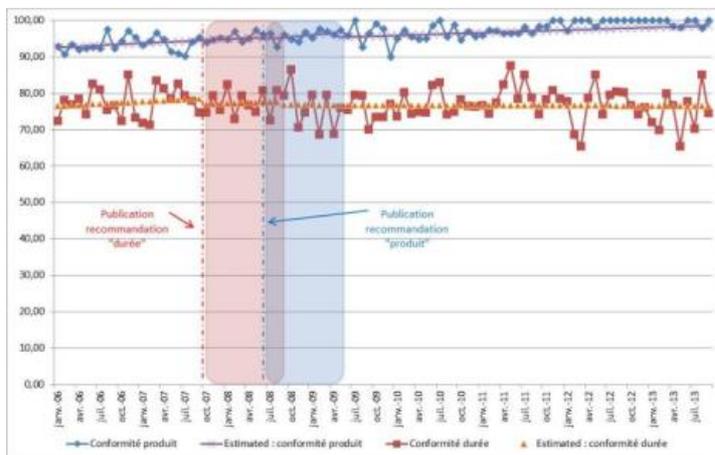
	Avant les recommandations			Pendant les recommandations				Après les recommandations			
	Niveau de conformité initial	Evolution mensuelle*		Modification du niveau de conformité		Evolution mensuelle*		Modification du niveau de conformité		Evolution mensuelle*	
	$\beta$ (ET)	$\beta$ (ET)	p	$\beta$ (ET)	p	$\beta$ (ET)	p	$\beta$ (ET)	p	$\beta$ (ET)	p
<b>Conformité durée</b>											
<b>Global</b>	73.32 (1.78)	-0.07 (0.14)	0.64	-1.82 (3.03)	0.55	0.23 (0.40)	0.56	0.20 (2.44)	0.93	-0.21 (0.37)	0.58
<b>65-74 ans</b>	76.40 (2.09)	0.10 (0.17)	0.54	-1.65 (3.56)	0.64	-0.03 (0.47)	0.94	-0.84 (2.86)	0.77	-0.07 (0.44)	0.87
<b>75 ans et +</b>	70.25 (2.39)	-0.21 (0.19)	0.27	-2.77 (4.07)	0.50	0.58 (0.54)	0.29	0.95 (3.28)	0.77	-0.43 (0.50)	0.39
<b>Conformité produit</b>											
<b>Global</b>	91.68 (0.66)	0.13 (0.04)	0.001	-0.97 (1.29)	0.46	0.04 (0.17)	0.80	-1.60 (1.11)	0.15	-0.08 (0.17)	0.65
<b>65-74 ans</b>	92.53 (0.67)	0.09 (0.04)	0.017	-0.51 (1.30)	0.70	0.06 (0.17)	0.73	-1.12 (1.14)	0.33	-0.09 (0.17)	0.58
<b>75 ans et +</b>	90.87 (0.96)	0.16 (0.06)	0.005	-3.31 (2.06)	0.11	0.24 (0.27)	0.37	-2.60 (1.65)	0.12	-0.30 (0.26)	0.26

\* Pente de la courbe ; ET : écart type

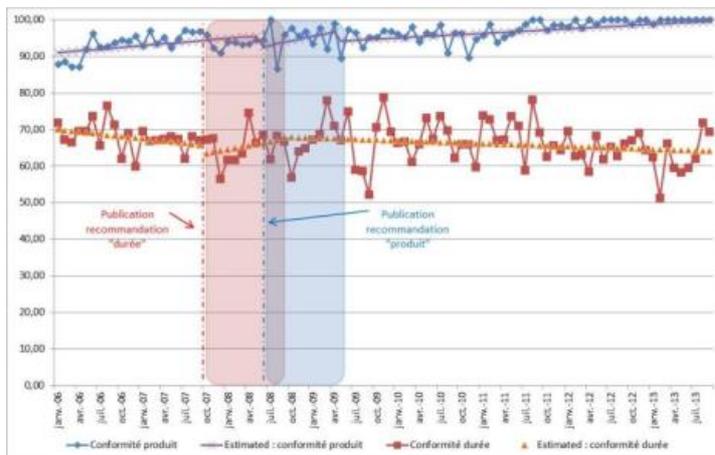
Pour la durée de traitement hypnotique de type benzodiazépinique, il n'est pas constaté de modifications sur les trois périodes. Le niveau de conformité aux recommandations concernant le type de produit utilisé s'est amélioré dans la période précédant la publication des recommandations mais pas par la suite.



**Figure 7. Evolution du niveau de conformité aux recommandations de la durée de traitement et du type de médicament hypnotique benzodiazépiniq ue avant, pendant et après la publication des recommandations**



**Figure 8. Evolution du niveau de conformité aux recommandations de la durée de traitement et du type de médicament hypnotique benzodiazépiniq ue avant, pendant et après la publication des recommandations chez les sujets âgés de 65 à 74 ans**



**Figure 9. Evolution du niveau de conformité aux recommandations de la durée de traitement et du type de médicament hypnotique benzodiazépiniq ue avant, pendant et après la publication des recommandations chez les sujets âgés de 75 ans et plus**

#### 4.4 Traitements benzodiazépiniques quelle que soit leur date d'initiation

Au total, la publication des recommandations de bonne pratique a eu peu d'impact sur le niveau de conformité aux recommandations des nouveaux traitements par benzodiazépines après leur date de publication. Il semble que celle-ci arrive au terme d'un processus de diffusion des connaissances qui a déjà permis une amélioration de la qualité des nouvelles prescriptions dans la période la précédant.

Qu'en est-il pour les traitements prévalents ? Nous avons mené une analyse descriptive des traitements présents dans les trois périodes d'étude (avant, pendant et après la publication des recommandations) quelle que soit la date d'initiation du traitement. Seul le premier épisode de traitement de la période concernée était inclus. Certains traitements au long cours, voire au très long cours, peuvent être inclus plusieurs fois, dans deux des périodes ou les trois périodes de temps. Nous n'avons donc pas procédé à des analyses comparatives entre deux périodes.

On remarque cependant une amélioration de l'utilisation des benzodiazépines entre la période précédant les recommandations et la période qui la suit, la proportion de traitements prévalents de durée conforme augmentant après la période de transition, alors même que la période de temps de suivi est plus longue. De plus, les durées moyennes de traitement apparaissent supérieures à la durée moyenne des traitements nouvellement initiés chez les patients n'en ayant pas reçus dans les 3 derniers mois (2,8 mois).

##### Recommandation durée de traitement

(traitements prévalents\*, pour chacune des trois périodes, patients du régime général)

\* le traitement ayant débuté dans la période considérée

	Période avant Janv.2006-Sept.2007	Période pendant Oct.2007-Sept.2008	Période après Oct.2008-Sept.2013
<b>Durée du 1er épisode (mois)</b>			
<b>Global</b>			
N	19324	16260	29225
Moyenne (Min-Max)	9,9 (1-105)	10,4 (1-83)	6,8 (1-69)
Médiane (Q1-Q3)	2 (1-8)	2,5 (1-9)	1 (1-5)
Conformité durée (%)	50,28	46,07	58,85
<b>Chez les 65-74 ans</b>			
N	8989	7339	13442
Moyenne (Min-Max)	9,4 (1-105)	9,9 (1-83)	6,3 (1-69)
Médiane (Q1-Q3)	1 (1-7)	2 (1-8)	1 (1-4)
Conformité durée (%)	53,98	49,49	63,22
<b>Chez les 75 ans et plus</b>			
N	10335	8921	15783
Moyenne (Min-Max)	10,4 (1-105)	10,8 (1-83)	7,3 (1-69)
Médiane (Q1-Q3)	2 (1-9)	3 (1-11)	1 (1-6)
Conformité durée (%)	47,07	43,26	55,12

#### 4.5 Facteurs associés à la non conformité aux recommandations des traitements par benzodiazépines

Les facteurs associés à la non conformité aux recommandations des traitements par benzodiazépines sont décrits dans les Tableaux 13-16.

**Tableau 13. Facteurs associés avec la non-conformité aux recommandations de la durée des traitements anxiolytiques**

	Durée non conforme aux recommandations		Analyses univariées				Analyses multivariées			
	n	%	OR	IC95%		p	OR	IC95%		p
<b>Age</b>										
65-74	2965	24,06	référence							
≥ 75	3721	29,13	1,30	1,23	1,37	<0,0001	1,19	1,12	1,26	<0,0001
<b>Sexe</b>										
Homme	2256	26,42	référence							
Femme	4430	26,76	1,017	0,96	1,08	0,57				
<b>ALD</b>										
Pas d'ALD démence	6518	26,42	référence							
<b>ALD démence</b>	168	40,00	1,86	1,53	2,26	<0,0001				
Pas d'ALD psychiatrique	6526	26,42	référence							
<b>ALD psychiatrique</b>	160	40,40	1,89	1,54	2,31	<0,0001	1,25	1,01	1,55	0,043
Pas d'ALD non psychiatrique	4597	25,60	référence							
<b>ALD non psychiatrique</b>	2089	29,25	1,20	1,13	1,28	<0,0001	1,15	1,08	1,22	<0,0001
<b>Prescripteur</b>										
Médecin généraliste	5440	26,23	référence				référence			
Autres	911	33,46	1,41	1,30	1,54	<0,0001	1,28	1,17	1,39	<0,0001
Autre spécialité médicale en libéral	258	18,43	0,64	0,55	0,73	<0,0001	0,67	0,58	0,77	<0,0001
Psychiatre en libéral	77	33,05	1,39	1,06	1,83	0,02	0,96	0,72	1,28	0,78
<b>Coprescription</b>										
Pas d'antidépresseur	4663	24,07	référence							
Antidépresseur	2023	35,35	1,73	1,62	1,84	<0,0001	1,54	1,44	1,64	<0,0001
Pas d'antipsychotique	6114	25,61	référence							
Antipsychotique	572	46,66	2,54	2,26	2,85	<0,0001	1,85	1,64	2,10	<0,0001
Pas de thymorégulateur	6506	26,43	référence							
Thymorégulateur	180	37,34	1,66	1,38	2,00	<0,0001	1,22	1,00	1,48	0,05
Pas de médicament de la démence	6295	25,96	référence							
Médicament de la démence	391	46,05	2,44	2,12	2,80	<0,0001	1,66	1,44	1,93	<0,0001
Département n'incluant pas de CHU	3717	26,70	référence							
<b>Département incluant un CHU</b>	2948	26,66	1,00	0,94	1,06	0,94				

**Tableau 14. Facteurs associés avec la non-conformité aux recommandations du produit anxiolytique utilisé (demi-vie longue)**

	Produit non conforme aux recommandations		Analyses univariées				Analyses multivariées			
	n	%	OR	IC95%		p	OR	IC95%		p
<b>Age</b>										
65-74	7305	59,28	référence							
≥ 75	6790	53,16	0,78	0,74	0,82	<0,0001	0,83	0,79	0,87	<0,0001
<b>Sexe</b>										
Homme	4569	53,51	référence							
Femme	9526	57,54	1,18	1,12	1,24	<0,0001	1,20	1,14	1,26	<0,0001
<b>ALD</b>										
Pas d'ALD démence	13923	56,43	référence							
<b>ALD démence</b>	172	40,95	0,54	0,44	0,65	<0,0001				
Pas d'ALD psychiatrique	13898	56,27	référence							
<b>ALD psychiatrique</b>	197	49,75	0,77	0,63	0,94	0,01				
Pas d'ALD non psychiatrique	10221	56,93	référence							
<b>ALD non psychiatrique</b>	3874	54,25	0,90	0,85	0,95	0,0001				
<b>Prescripteur</b>										
Médecin généraliste	11757	56,69	référence				référence			
Autres	1291	47,41	0,69	0,64	0,75	<0,0001	0,74	0,69	0,81	<0,0001
Autre spécialité médicale en libéral	916	65,43	1,45	1,29	1,62	<0,0001	1,41	1,26	1,58	<0,0001
Psychiatre en libéral	131	56,22	0,98	0,76	1,27	0,89	1,22	0,93	1,59	0,15
<b>Coprescription</b>										
Pas d'antidépresseur	11296	58,31	référence							
Antidépresseur	2799	48,92	0,69	0,65	0,73	<0,0001	0,74	0,69	0,78	<0,0001
Pas d'antipsychotique	13607	57,01	référence							
Antipsychotique	488	39,80	0,50	0,44	0,56	<0,0001	0,64	0,57	0,73	<0,0001
Pas de thymorégulateur	13848	56,26	référence							
Thymorégulateur	247	51,24	0,82	0,68	0,98	0,03				
Pas de médicament de la démence	13794	56,89	référence							
Médicament de la démence	301	35,45	0,42	0,36	0,48	<0,0001	0,56	0,48	0,65	<0,0001
Département n'incluant pas de CHU	7791	55,97	référence							
<b>Département incluant un CHU</b>	6625	56,29	1,01	0,96	1,07	0,61				

**Tableau 15. Facteurs associés avec la non-conformité aux recommandations de la durée des traitements hypnotiques**

	Durée non conforme aux recommandations		Analyses univariées				Analyses multivariées			
	n	%	OR	IC95%		p	OR	IC95%		p
<b>Age</b>										
65-74	2131	23,18	référence							
≥ 75	3432	33,23	1,65	1,55	1,76	<0,0001	1,50	1,40	1,60	<0,0001
<b>Sexe</b>										
Homme	2039	27,83	référence							
Femme	3524	28,89	1,05	0,99	1,12	0,11				
<b>ALD</b>										
Pas d'ALD démence	5354	27,97	référence							
<b>ALD démence</b>	209	54,71	3,11	2,54	3,82	<0,0001				
Pas d'ALD psychiatrique	5350	28,04	référence							
<b>ALD psychiatrique</b>	213	47,87	2,36	1,95	2,85	<0,0001				
Pas d'ALD non psychiatrique	3537	25,87	référence							
<b>ALD non psychiatrique</b>	2026	34,63	1,52	1,42	1,62	<0,0001				
<b>Prescripteur</b>										
Médecin généraliste	3968	25,80	référence				référence			
Autres	1295	41,29	2,02	1,87	2,20	<0,0001	1,74	1,60	1,89	<0,0001
Autre spécialité médicale en libéral	192	24,68	0,94	0,80	1,11	0,49	1,05	0,89	1,25	0,56
Psychiatre en libéral	108	46,96	2,55	1,96	3,31	<0,0001	1,24	0,94	1,65	0,13
<b>Coprescription</b>										
Pas d'antidépresseur	3454	22,68	référence							
Antidépresseur	2109	49,08	3,28	3,06	3,53	<0,0001	2,83	2,63	3,05	<0,0001
Pas d'antipsychotique	4856	26,41	référence							
Antipsychotique	707	62,29	4,60	4,07	5,21	<0,0001	3,10	2,72	3,53	<0,0001
Pas de thymorégulateur	5365	27,99	référence							
Thymorégulateur	198	55,15	3,16	2,56	3,90	<0,0001				
Pas de médicament de la démence	5176	27,43	référence							
Médicament de la démence	387	58,90	3,79	3,24	4,44	<0,0001				
Département n'incluant pas de CHU	2990	28,12	référence							
<b>Département incluant un CHU</b>	2557	29,03	1,05	0,98	1,11	0,16				

**Tableau 16. Facteurs associés avec la non-conformité aux recommandations du produit hypnotique utilisé (demi-vie longue)**

	Produit non conforme aux recommandations		Analyses univariées				Analyses multivariées			
	n	%	OR	IC95%		p	OR	IC95%		p
<b>Age</b>										
65-74	429	4,67	référence							
≥ 75	571	5,53	1,20	1,05	1,36	0,006	1,28	1,12	1,46	0,0002
<b>Sexe</b>										
Homme	370	5,05	référence							
Femme	630	5,17	1,02	0,90	1,17	0,72				
<b>ALD</b>										
Pas d'ALD démence	980	5,12	référence							
<b>ALD démence</b>	20	5,24	1,02	0,65	1,61	0,92				
Pas d'ALD psychiatrique	975	5,11	référence							
<b>ALD psychiatrique</b>	25	5,62	1,11	0,74	1,66	0,63				
Pas d'ALD non psychiatrique	716	5,24	référence							
<b>ALD non psychiatrique</b>	284	4,85	0,92	0,80	1,06	0,27				
<b>Prescripteur</b>										
Médecin généraliste	873	5,68	référence				référence			
Autres	65	2,07	0,35	0,27	0,46	<0,0001	0,27	0,45		<0,0001
Autre spécialité médicale en libéral	48	6,17	1,09	0,81	1,48	0,56	0,81	1,48		0,55
Psychiatre en libéral	14	6,09	1,08	0,63	1,86	0,79	0,66	1,97		0,64
<b>Coprescription</b>										
Pas d'antidépresseur	791	5,19	référence							
Antidépresseur	209	4,86	0,93	0,80	1,09	0,39				
Pas d'antipsychotique	948	5,16	référence							
Antipsychotique	52	4,58	0,88	0,66	1,18	0,40				
Pas de thymorégulateur	985	5,14	référence							
Thymorégulateur	15	4,18	0,81	0,48	1,36	0,41				
Pas de médicament de la démence	979	5,19	référence							
Médicament de la démence	21	3,20	0,60	0,39	0,94	0,02	0,61	0,39	0,95	0,03
Département n'incluant pas de CHU	567	5,33	référence							
<b>Département incluant un CHU</b>	430	4,88	0,91	0,80	1,04	0,16				

La non conformité de la durée des nouveaux traitements anxiolytiques, i.e. une durée trop longue, est significativement associée à un âge égal ou supérieur à 75 ans, une reconnaissance en ALD psychiatrique ou non psychiatrique, une prescription par un médecin autre (probablement hospitalier), la coprescription d'un autre psychotrope (antidépresseur, antipsychotique, thymorégulateurs ou médicament de la démence). La non conformité de la durée des nouveaux traitements hypnotiques, i.e. une durée trop longue, est significativement associée à un âge égal ou supérieur 75 ans, une prescription par un médecin autre (probablement hospitalier), la coprescription d'un antidépresseur ou d'un antipsychotique. Les facteurs associés à la non conformité de la durée des traitements benzodiazépiniques, hormis l'âge, pourraient être le marqueur de la présence d'une pathologie psychiatrique, neurologique ou somatique chronique ou prolongée.

La non conformité du produit utilisé dans les nouveaux traitements anxiolytiques, i.e. produit à demi-vie longue, est significativement et positivement associée au sexe féminin et à une prescription par un spécialiste non psychiatre exerçant en libéral. Les produits à demi-vie longue sont moins utilisés chez les sujets plus âgés ( $\geq 75$  ans), par les médecins hospitaliers, chez les patients recevant un antidépresseur, un antipsychotique, ou un médicament de la démence. La non conformité du produit utilisé dans les nouveaux traitements hypnotiques, i.e. produit à demi-vie longue, est significativement et positivement associée à un âge  $\geq 75$  ans. Les produits à demi-vie longue sont moins utilisés par les médecins hospitaliers et chez les patients recevant un médicament de la démence. Les benzodiazépines à demi-vie longue semblent évitées chez les sujets ayant une pathologie psychiatrique ou neurologique (coprescription et spécialité du prescripteur). Elles sont plus prescrites chez les sujets plus âgés si on considère les hypnotiques et moins si on considère les anxiolytiques.

## **5 Discussion**

### **5.1 Principaux résultats**

La population recevant des anxiolytiques et des hypnotiques, ainsi que l'utilisation des deux classes thérapeutiques apparaissent similaires : environ deux tiers de femmes, près de 30% d'ALD, en grande majorité non psychiatriques, environ 80% d'initiation par un médecin généraliste, plus de 20% de coprescription d'antidépresseurs, deux tiers de délivrances uniques mais 60% des sujets reçoivent un deuxième épisode de traitement, prescription d'une seule benzodiazépine anxiolytique ou hypnotique dans 95% des cas, durée moyenne du premier épisode de traitement de 2,8 mois et médiane d'1 mois. Ainsi, plus de 70% des traitements par benzodiazépines ont une durée conforme aux recommandations sur la durée totale de l'étude. La plupart (environ 95%) des traitements hypnotiques sont initiés avec un produit conforme, contre un peu plus de 40% des traitements anxiolytiques.

En ce qui concerne l'impact de la publication des recommandations par la HAS, la conformité aux recommandations des délivrances d'anxiolytiques s'est améliorée avant la publication pour atteindre près de 80% des nouveaux traitements conformes pour la durée et 45% pour le produit. Il n'est pas objectivé d'amélioration ou de dégradation significatives par la suite. Pour les traitements hypnotiques, la conformité de la durée de traitement est stable et élevée sur toute la période de l'étude (autour de 70%). La conformité du produit hypnotique s'est améliorée dans la période précédant la publication pour atteindre environ 95% sans modification significative par la suite.

Il semble que les facteurs associés au niveau de conformité des traitements benzodiazépiniques soient liées à la sévérité de l'état de santé des sujets, notamment psychiatrique. En effet, chez les sujets présentant des pathologies plus sévères, la durée de traitement est plus longue. En revanche, ils reçoivent moins de produits à demi-vie longue.

## **5.2 Limites méthodologiques**

De manière inhérente à toute étude observationnelle, la délivrance peut ne pas être équivalente à la prise du médicament concerné. Cela peut conduire à un biais de classification.

La base de données de l'EGB ne contient pas d'informations cliniques, ce qui peut conduire à des biais de confusion.

L'estimation de la durée de traitement est fondée sur des postulats. Des analyses de sensibilité nous confortent cependant dans cette méthode de calcul.

## **5.3 Conclusion**

La conformité aux recommandations des nouveaux traitements par benzodiazépines chez les sujets âgés d'au moins 65 ans apparaît relativement élevée, hormis le type de produit anxiolytique. Il semble qu'une amélioration concernant l'utilisation des benzodiazépines soit survenue dans les années précédant la publication des recommandations par la HAS, comme si cette dernière venait au terme d'un processus de diffusion des connaissances qui a déjà permis une amélioration de la qualité des nouvelles prescriptions.

Il est cependant nécessaire de noter que plus d'un quart des nouveaux traitements par benzodiazépines ont une durée supérieure à celle qui est préconisée et sont susceptibles d'avoir des durées longues et de devenir chroniques, la difficulté à l'arrêt croissant avec la durée de traitement. De même, la majorité des nouveaux traitements anxiolytiques concernent des produits à demi-vie longue, plus susceptibles d'entraîner des complications (troubles cognitifs, chutes, fractures) dans cette population.

## **6 Bibliographie**

1. Glass J, Lanctot KL, Herrmann N, Sproule BA, Busto UE. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ*. 2005 Nov 19;331(7526):1169.
2. Bégaud B, Verdoux H. Le bon usage des médicaments psychotropes. Paris: Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé; 2006.
3. Haute-Autorité-de-Santé. Améliorer la prescription des psychotropes chez le sujet âgé - Propositions d'actions concertées. Paris: HAS2007.
4. Haute-Autorité-de-Santé. Modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé. Paris: HAS2007.
5. Haute-Autorité-de-Santé. Echelle cognitive d'attachement aux benzodiazépines2007.
6. WHO-Collaborating-Centre-for-Drugs-Statistics-Methodology. About the ATC/DDD system. Oslo, Norway: Norwegian Institute of Public Health; 2007.
7. Haute-Autorité-de-Santé. Modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé. . Paris: HAS, 2007.
8. Bégaud B, Verdoux H. Etudes portant sur l'utilisation d'une classe de psychotropes: Antidépresseurs Le bon usage des médicaments psychotropes. Paris: OPEPS; 2006. p. 51-142.
9. Tournier M, Cougnard A, Boutouaba-Combe S, Verdoux H. [Duration of antidepressant drug treatment and its determinants in France]. *Encephale*. 2011 May;37 Suppl 1:S36-41.
10. Verdoux H, Cougnard A, Thiebaut A, Tournier M. Impact of duration of antidepressant treatment on the risk of occurrence of a new sequence of antidepressant treatment. *Pharmacopsychiatry*. 2011 May;44(3):96-101.

#### 4. Discussion

Les médicaments psychotropes sont largement utilisés dans la population âgée. Si, bien utilisés, ces médicaments sont bénéfiques pour les patients âgés, le non-respect des recommandations de prescription et d'utilisation des médicaments psychotropes représente un enjeu important de Santé Publique. Il entraîne un accroissement du risque iatrogène dans cette population déjà vulnérable, ainsi qu'un risque d'inefficacité, voire d'aggravation des symptômes ou de récurrence. Ainsi, les études pharmaco-épidémiologiques descriptives sont-elles d'une importance cruciale afin d'identifier la population rejointe, réellement traitée, et les modes d'utilisation des médicaments dans cette population. Elles permettent d'estimer les usages de médicaments inadéquats et d'élaborer des stratégies d'amélioration.

Dans une première étude, nous avons comparé les différentes modalités d'utilisation des médicaments antidépresseurs dans la population d'adultes jeunes et plus âgés, dans un échantillon représentatif de la population générale française. En effet, les données de la littérature internationale montrent une plus faible probabilité d'être traitée par antidépresseurs pour les patients déprimés plus âgés, mais les résultats concernant les modes d'utilisation sont plus disparates et semblent étroitement liés au système de protection sociale. Aucune étude de comparaison de ces deux groupes d'âge n'avait été menée en France, malgré son système d'assurance maladie universel. La durée de traitement et l'adhésion au traitement étaient légèrement supérieures chez les personnes âgées. Nous avons cependant observé une durée de traitement bien trop courte et des modalités d'utilisation des antidépresseurs médiocres dans les deux groupes d'âge. Ce constat nous a amené à nous interroger sur l'existence de recommandations de bonnes pratiques françaises concernant l'utilisation des antidépresseurs. Nous avons fait plusieurs choix pour la suite de notre travail : i) nous avons décidé de nous intéresser spécifiquement à la population âgée, en raison d'une vulnérabilité et de modifications pharmacodynamiques liées à l'âge, ainsi que du faible nombre d'études menées dans cette population ; ii) nous avons choisi d'étendre notre travail aux autres classes de psychotropes.

Dans une deuxième étude, nous nous sommes tout d'abord concentrés sur la population âgée hospitalisée dans deux Pôles de psychiatrie d'adultes, afin d'observer le respect des recommandations de bon usage des psychotropes chez ces patients atteints de troubles psychiatriques aigus et sévères. Cette étude a montré que les recommandations de bonne pratique étaient plutôt bien suivies dans cette population âgée hospitalisée, hormis la surveillance du bilan métabolique des patients sous antipsychotiques et le rythme d'utilisation des benzodiazépines qui était trop souvent continu. La fréquence de prescription des antipsychotiques et des benzodiazépines, de prescription de benzodiazépines à demi-vie longue ainsi que de prescriptions continues font penser que certaines dérogations aux

recommandations sont induites par la sévérité de l'état psychiatrique des patients et de la nécessité d'une anxiolyse efficace, voire d'une sédation. Nous nous sommes alors demandé comment ces recommandations étaient respectées en population générale et quel impact avait eu la publication de ces recommandations sur les modalités de prescription et d'utilisation des antidépresseurs et des benzodiazépines.

Dans une troisième étude menée sur une base de données de l'assurance maladie française, nous avons évalué le non-respect des recommandations de bon usage des psychotropes lors des nouveaux épisodes de traitement par antidépresseurs et benzodiazépines, dans la population générale âgée d'au moins 65 ans. La durée des traitements par antidépresseurs était trop souvent courte, même si elle était plus adéquate chez les adultes de 75 ans et plus. Contrairement à la population clinique hospitalisée, la surveillance biologique était réalisée chez moins d'un tiers des patients traités en ambulatoire. Les recommandations concernant le type d'antidépresseur et la surveillance clinique du traitement étaient bien respectées. Pour les benzodiazépines, la prescription de molécule à demi-vie longue concernait plus de la moitié des délivrances d'anxiolytiques, ce qui paraît trop élevé pour être uniquement lié à un état clinique plus sévère. En effet, le non respect des recommandations de bonnes pratiques apparaît ici plus élevé en population générale âgée que dans la population âgée hospitalisée. Ces différences permettent de mettre en évidence des prescriptions plus souvent conformes en termes de produit lorsque les benzodiazépines sont prescrites par un psychiatre hospitalier. Contrairement à nos attentes, la durée de traitement était majoritairement conforme aux recommandations dans la population générale plus âgée, avec toutefois près de 25% des patients qui recevaient un traitement plus long, susceptible de devenir chronique. La durée de traitement par benzodiazépines était moins souvent conforme chez les sujets de 75 ans et plus, par rapport aux sujets de 65-74 ans.

Dans cette dernière étude, nous avons également étudié l'impact de la publication des recommandations sur les modalités d'utilisation de ces deux classes de psychotropes dans la population générale âgée. Pour la classe des antidépresseurs, aucun impact des recommandations de l'Afssaps de 2006 n'a pu être observé. Pour les benzodiazépines, une amélioration s'est produite avant la période des recommandations concernant la durée de traitement et le type de produit utilisé mais ce niveau de conformité n'a pas varié pendant et après les recommandations.

Ainsi, les recommandations de bonne pratique sont dans l'ensemble assez bien respectées dans la population âgée. Toutefois, une durée trop courte de traitement pour les nouveaux traitements par antidépresseurs, ainsi qu'une proportion trop élevée de benzodiazépines anxiolytiques à demi-vie longue sont à prendre en considération. De plus,

pour un quart des nouveaux traitements par benzodiazépines, la durée était plus longue que la durée recommandée.

Nos travaux montrent une durée de traitement par antidépresseur trop souvent inférieure à la durée recommandée chez les personnes âgées, ce qui conforte les données de la littérature. Cette durée de traitement trop faible n'est pas sans conséquence pour les patients. En effet, plusieurs études ont montré une augmentation du risque de rechute ou de récurrence lorsque la durée de traitement est insuffisante [149, 150]. De plus, plusieurs études ont montré une association entre la pathologie dépressive et une augmentation du risque de la mortalité chez les sujets âgés [151, 152] et une réelle efficacité des traitements antidépresseurs chez les personnes âgées pouvant faciliter même l'amélioration des comorbidités somatiques [153, 154]. Ainsi, chez les personnes âgées, une durée de traitement antidépresseur trop faible peut entraîner des conséquences réellement néfastes pour la santé de l'individu qui est souvent déjà fragilisée par de nombreuses comorbidités.

Une étude a montré que plus le médecin délivrait au patient des explications concernant la durée de traitement et le délai d'action des antidépresseurs plus le risque d'arrêt précoce de traitement diminuait [155]. Toutefois, les auteurs indiquent qu'il existait un décalage entre la perception qu'avaient les médecins de la transmission des informations et ce qu'en retenaient les patients. Un suivi supérieur à trois consultations durant les trois mois suivant l'initiation du traitement antidépresseur diminuait le risque d'arrêt prématuré du traitement antidépresseur.

Plusieurs études interventionnelles ont été menées afin d'améliorer la prise en charge de la dépression chez les personnes âgées. Les deux principales sont IMPACT et PROSPECT. L'étude interventionnelle IMPACT ou « *Improving Mood-Promoting Access to Collaborative Treatment* », conduite chez des patients âgés de 60 ans et plus, atteints de dépression, a comparé le pronostic et le traitement d'un groupe de patients pris en charge de manière habituelle et un groupe de patients bénéficiant de l'intervention IMPACT [156]. Lors de l'inclusion dans l'étude, les participants du groupe intervention ont visionné une vidéo et ont reçu une documentation concernant la dépression chez les sujets âgés. Ils ont ensuite pu bénéficier d'une première consultation chez un professionnel de santé spécialiste de la dépression, pendant laquelle les différents aspects de leur histoire psychosociale étaient recueillis et les traitements médicamenteux ou psychothérapeutiques disponibles leurs étaient expliqués. Un plan de traitement élaboré en fonction des recommandations était mis en place. Les patients devaient être suivis 12 mois, avec un rythme d'au moins une consultation tous les 15 jours durant la phase aiguë de traitement, puis un rythme mensuel lors de la phase de maintenance. Le cas des patients non répondeurs lors de la phase initiale de

traitement était discuté au sein de l'équipe médicale, et le traitement de deuxième ligne était enclenché.

Les auteurs ont comparé différents paramètres entre le groupe ayant reçu une prise en charge habituelle et le groupe ayant bénéficié de l'intervention IMPACT au début de l'étude, puis à trois mois, six mois, et un an de suivi. Le groupe des patients ayant bénéficié de l'intervention avait significativement plus de chances de recevoir une prescription d'antidépresseur ou une psychothérapie, à tous les temps du suivi. La durée de traitement étaient significativement plus longue dans le groupe « intervention » par rapport au groupe recevant la prise en charge habituelle (6,6 mois vs 4,6 mois). En ce qui concerne l'efficacité du traitement, le groupe « intervention » avait un niveau de sévérité de la pathologie dépressive significativement moins élevée et l'écart entre les deux groupes grandissait au fur et à mesure du suivi. Les taux de réponse au traitement et de rémission complète étaient significativement meilleurs dans le groupe « intervention » par rapport au groupe « suivi habituel ». Ces résultats montrent qu'un accompagnement permet d'augmenter les chances de recevoir un traitement adéquat, notamment par antidépresseur avec une durée suffisante, et qu'un traitement adéquat permet d'obtenir une plus grande amélioration de la pathologie.

Une autre étude a évalué l'impact d'une intervention sur les idées suicidaires et les symptômes dépressifs chez les sujets âgés ; il s'agit du programme d'intervention PROSPECT ou « *Prevention of Suicide in Primary Care Elderly : Collaborative Trial* » [157]. Elle a été conduite chez des patients âgés de 60 ans et plus présentant une dépression modérée à sévère ; deux groupes d'âge ont été considérés, les patients âgés de 60-74 ans et de 75 ans et plus. L'intervention était axée sur les connaissances des médecins, ainsi que sur la gestion du traitement. Le premier point était renforcé via un algorithme clinique de traitement de la dépression gériatrique dans un établissement de soins primaire. La gestion du traitement était assurée par des spécialistes de la dépression, psychologues, infirmiers et psychiatres. Cet algorithme indiquait notamment l'usage en première intention d'un traitement par citalopram. Le groupe de patients bénéficiant de l'intervention était comparé à un groupe de patients ayant une prise en charge habituelle, renforcée par un rappel, à l'initiation de l'étude, concernant les recommandations de bonne pratique au sujet du traitement de la dépression.

Au total, 598 patients ont été inclus dans l'étude, 320 dans le groupe « intervention » et 273 dans le groupe « prise en charge classique ». Un suivi était assuré à quatre mois, huit mois puis 12 mois. Le groupe ayant bénéficié de l'intervention avait significativement plus de chances de recevoir un traitement (pharmacologique ou non) contre la dépression que le groupe bénéficiant des soins classiques, à chaque période de suivi. Le groupe intervention avait également significativement plus de chance de recevoir un traitement médicamenteux

seul ou une psychothérapie seule que le groupe de prise en charge classique. La fréquence initiale d'idées suicidaires était plus élevée dans le groupe « intervention » que dans le deuxième groupe ; lors du suivi à quatre mois, elle avait diminué de manière plus importante dans le groupe « intervention » et elle était similaire dans les deux groupes. De même, la sévérité de la dépression avait davantage diminué et une réponse au traitement était plus souvent obtenue dans le groupe « intervention » par rapport à l'autre groupe, à chaque temps de suivi et sur la période globale. En considérant seulement les patients atteints de dépression caractérisée, les mêmes résultats étaient observés ; en revanche, l'intervention n'avait pas d'impact significatif chez les patients atteints de dépression mineure.

Une étude a comparé les risques de mortalité entre le groupe intervention PROSPECT et le groupe n'ayant pas bénéficié de l'intervention. Dans le groupe « prise en charge classique », la mortalité était près de deux fois plus élevée chez les patients atteints de dépression caractérisée par rapport aux personnes ne souffrant pas de dépression, tandis que pour le groupe « intervention », la mortalité n'était pas différente entre le groupe intervention et le groupe de prise en charge classique, 10 ans après l'intervention [158].

D'autres études portant sur les interventions PROSPECT et IMPACT confirment l'intérêt d'une intervention sur l'amélioration du pronostic de la dépression, y compris chez des sujets ayant des troubles cognitifs [159-161]. Ces différentes études montrent qu'une intervention peut améliorer la durée de traitement et qu'un traitement antidépresseur plus approprié et plus proche du bon usage permet de diminuer la sévérité de la dépression et les idées suicidaires. Notre étude d'impact a montré que la parution des recommandations, en 2006, n'a pas permis d'amélioration de la qualité des modalités d'utilisation des antidépresseurs en France, notamment en termes de durée de traitement. Toutefois, ces deux études confirment qu'une intervention bien menée peut avoir des effets directs sur la prise en charge des patients et l'évolution de leur pathologie.

Sur le même modèle, une intervention nationale rappelant les recommandations de bonne pratique pourraient être envisagée chez les médecins généralistes, premiers prescripteurs d'antidépresseur en France. De plus, on peut imaginer la mise en place d'un contrat de traitement entre le patient et son médecin. Par exemple, un médecin généraliste aurait pour objectif de voir tout nouveau patient plus âgé et traité par antidépresseur au moins toutes les deux semaines durant les trois premiers mois de traitement, puis au moins une fois par mois durant la phase de maintien. Cette fréquence de consultation correspondrait à un engagement à la fois du médecin et de son patient. Une contribution pécuniaire pourrait être envisagée pour les médecins parvenant à diminuer le nombre de leurs patients recevant une délivrance unique ou un très faible nombre de délivrances. De plus, il paraît important de sensibiliser les patients et leur entourage à l'importance du

respect de la durée et de la posologie du traitement. En effet, des campagnes de lutte contre la dépression ont permis de mettre en avant l'intérêt de la prise en charge des personnes atteintes de dépression, mais peu de communication a été faite auprès du grand public sur les traitements antidépresseurs. L'aspect différé de l'amélioration de la dépression, ainsi que la nécessité de poursuivre le traitement même après amélioration de l'état de santé mentale sont des informations indispensables à délivrer aux patients et à leurs proches, afin d'éviter au maximum l'arrêt du traitement et le risque de rechute ou récurrence. Il paraît donc important d'insister sur ces aspects auprès du grand public. Ces actions ciblant les médecins, ou les soignants plus généralement, et le grand public pourraient être complétées par le développement de l'éducation thérapeutique des patients (ETP) présentant une dépression. L'ETP pourrait être systématisée, valorisée et promue dans la dépression, compte tenu de la fréquence de cette maladie, ainsi que ses risques de rechute, de récurrence et de chronicisation. Des acteurs de santé mentale pourraient être formés et développer cette activité pour les patients traités en ambulatoire par leur médecin traitant. Ce rôle pourrait revenir à des infirmiers spécialisés en psychiatrie exerçant en libéral ; pour cela, l'ETP doit être reconnue et correspondre à un acte coté et remboursé par l'Assurance Maladie française.

En plus des conséquences individuelles, les dépressions partiellement ou non améliorées chez les sujets âgés ont des répercussions importantes en termes de Santé Publique pour la société, par l'aggravation des comorbidités, la consommation de soins psychiatriques et non psychiatriques, ainsi que l'augmentation de la mortalité. Ainsi, un nouveau plan d'action semble donc être important à mettre en place afin d'essayer d'améliorer la durée de traitement par antidépresseur chez les personnes âgées.

L'utilisation de benzodiazépines à demi-vie courte différerait selon qu'il s'agisse de benzodiazépines de type anxiolytique ou hypnotique, ce qui est explicable par le fait que la plupart des prescriptions d'hypnotiques concernent les molécules apparentées, à demi-vie courte (zopiclone et zolpidem). Concernant les anxiolytiques, l'usage de molécule à demi-vie longue était fréquent dans la population âgée et concernait, en population générale, plus de la moitié des patients. Chez les patients âgés hospitalisés, dans environ un tiers des cas il s'agissait d'une molécule à demi-vie longue (tous types de benzodiazépines confondus). Ainsi, le message sur l'intérêt d'utiliser un produit à demi-vie courte semble avoir été bien intégré pour les hypnotiques mais le bilan est plus mitigé pour les anxiolytiques. Cette distinction est plus probablement liée à l'indication du traitement, soit l'attente d'une simple induction du sommeil pour les hypnotiques, et non à une potentielle nocivité des produits à demi-vie longue, encore trop méconnue des prescripteurs. La durée de traitement par

benzodiazépine était trop longue dans plus d'un quart des cas, avec une durée de traitement qui était un peu plus souvent conforme dans le groupe des personnes âgées de 65 à 74 ans par rapport au groupe âgé de 75 ans et plus. L'inadéquation de la durée de traitement est moins fréquente qu'attendu mais concerne un nombre important de personnes [31].

Du fait du changement de métabolisme et de la fragilité des personnes âgées, une utilisation de molécules à demi-vie longue ou une utilisation prolongée de benzodiazépine aggravent le risque de conséquences néfastes de ces molécules chez les personnes âgées. En effet, elles entraînent un risque de perturbations cognitives (amnésie antérograde, diminution de la mémoire à court terme...) [30], de déclin cognitif chez les utilisateurs chronique de benzodiazépines [61], voire de démence [32], ainsi que de délire chez les personnes consommant des benzodiazépines à demi-vie longue [30]. De plus, la consommation de benzodiazépine à demi-vie longue augmente le risque d'accident de la route [38] et de chutes [30, 36], tandis qu'une durée de traitement par benzodiazépine trop longue peut être associée à un syndrome d'interruption intense lors de l'arrêt du traitement et de la perte progressive d'efficacité pharmacologique.

Peu d'évolution concernant le respect des règles de prescription a été constatée dans notre étude depuis la publication des dernières recommandations, malgré l'importance du choix d'un médicament à demi vie courte lors de la prescription d'un nouveau traitement par anxiolytique, ainsi que celle d'une durée de traitement inférieure à un mois pour les hypnotiques et trois mois pour les anxiolytiques. On pourrait imaginer un système permettant que seules les benzodiazépines à demi-vie courte soient remboursées en cas d'une première prescription chez les personnes âgées consultant en ambulatoire leur médecin généraliste. De la même manière, afin de limiter la durée de traitement, il pourrait être instauré pour les premières prescriptions l'obligation d'une délivrance hebdomadaire, avec une réévaluation systématique de l'efficacité et de l'indication par le médecin. Ce rythme de prescription à la semaine pourrait être rendu obligatoire au cours du premier mois de traitement. Il permettrait au médecin de contrôler plus aisément l'évolution des symptômes du patient, de s'assurer de la nécessité de la poursuite du traitement, de rappeler au patient les règles de bon usage et d'encourager au sevrage du traitement dès que possible. De plus, une session de formation continue pourrait être envisagée, une fois tous les cinq ans par exemple, regroupant médecins généralistes et psychiatres, de manière à rappeler les recommandations de bon usage pour les traitements les plus fréquents et à permettre aux médecins d'échanger sur leur pratique et les difficultés rencontrées dans l'application des recommandations. L'ETP devrait également être renforcée, sur le même modèle que pour les antidépresseurs. De manière plus simple, une plaquette d'information pourrait être systématiquement distribuée par les pharmaciens, comprenant les règles de bon usage lors

de la délivrance de benzodiazépines. En effet, les patients sont souvent demandeurs de la poursuite du traitement car ils priorisent les bénéfices perçus au moment de la prise du médicament ; ils n'ont pas toujours conscience des risques encourus et de la perte d'efficacité au cours du temps, ce qui est renforcé par la survenue de symptômes intenses dès la diminution ou l'arrêt du traitement. Ainsi, il doit leur être rappelé que les bénéfices du traitement seront maintenus par une prise discontinue et des durées courtes de traitement, quitte à répéter le traitement après une fenêtre thérapeutique.

Concernant les antipsychotiques, la surveillance du bilan métabolique des patients âgés hospitalisés s'est avérée vraiment insuffisante, avec moins d'un cinquième des patients qui recevaient une surveillance métabolique conforme. Ce résultat conforte les données de la littérature qui ont montré une surveillance métabolique trop rare, qu'il s'agisse de la population générale ou d'une population psychiatrique [133,162]. Une étude a été menée en Angleterre, chez des patients adultes hospitalisés et consommant des antipsychotiques de manière régulière depuis au moins une semaine [134]. Moins de la moitié des patients (41,3%) ont bénéficié d'un test à la recherche d'un diabète. Ce résultat, comme celui de notre étude, est inquiétant quant aux possibles conséquences pour les patients souffrant d'un diabète ou d'un trouble métabolique non pris en charge et à une probable sous estimation du nombre de cas de diabète chez les patients traités par antipsychotique. De plus, les patients atteints de trouble psychiatrique sévère ont un nombre de comorbidités et un risque de mortalité plus élevés [132, 163, 164]. Ainsi, la population âgée et souffrant de trouble psychiatrique nécessitant la prescription d'un antipsychotique représente une population particulièrement fragile et dont le bilan métabolique est insuffisamment surveillé.

L'importance de surveiller les comorbidités et de renforcer une surveillance plus systématique somatique des patients atteints de schizophrénie avait souvent été soulignée, notamment parce qu'une absence de prise en charge des comorbidités pouvait entraîner une exacerbation de symptômes psychiatriques [164]. De nombreux avertissements ont été publiés par différentes instances internationales sur la nécessité d'une surveillance des patients traités par antipsychotique en raison des risques métaboliques encourus [26, 27, 165]. Des études ayant évalué l'impact des recommandations de la FDA ou de l'*American Diabetes Association* ont montré un impact très minime des différentes alertes [146, 162]. Il s'avère donc très important d'envisager des mesures plus efficaces afin de renforcer la surveillance du bilan métabolique chez les patients âgés recevant des antipsychotiques.

En France, des recommandations claires et précises sur la conduite à suivre et surtout concernant les examens à réaliser en cas d'initiation d'un traitement par

antipsychotique, puis tout au long du traitement, devraient être rééduquées et régulièrement rappelées aux prescripteurs. En Angleterre, en 1999, le NHS a décidé certaines mesures afin d'inciter les médecins généralistes à mieux surveiller l'état de santé des patients atteints de pathologies mentales sévères et à engager les mesures nécessaires. Les médecins généralistes remplissant les objectifs fixés par cette circulaire obtenaient une rémunération [166]. De cette manière, ils étaient encouragés à évaluer régulièrement l'état de santé général de leurs patients, notamment les facteurs de risque cardiovasculaires et respiratoires fréquents dans cette population : déséquilibre du régime alimentaire, sédentarité et tabagisme [166]. Les autorités avaient également mis en avant la nécessité de former les médecins généralistes, notamment sur le bon usage des médicaments et leurs effets indésirables. On peut également imaginer que les pharmaciens délivrent certaines informations et une plaquette au moment de la délivrance d'un antipsychotique, à n'importe quel stade du traitement afin d'alerter les patients et/ou leurs proches sur la nécessité d'une surveillance médicale et biologique rigoureuse.

En conclusion, les recommandations de bonne pratique concernant les personnes âgées sont globalement assez bien respectées en France. Cependant, certains points cruciaux pour une prise en charge adéquate des patients âgés doivent être améliorés. Dans une perspective d'amélioration des modalités de prescription et d'utilisation des médicaments psychotropes, des actions de formation et de sensibilisation des médecins sur le bon usage des médicaments particulièrement chez les personnes âgées, et la nécessité d'un suivi régulier et rigoureux apparaissent nécessaires. Des actions d'information de la population générale pourraient renforcer ce message et sensibiliser l'ensemble de la société sur le bon usage des médicaments. De plus, l'ETP, en insistant auprès du patient sur le bien-fondé et l'importance du respect des consignes médicales, ainsi que sur sa part de responsabilité concernant son état de santé, est également un aspect capital pour améliorer le respect des recommandations et, ainsi, l'efficacité et la sécurité des médicaments psychotropes chez les patients plus âgés.

## 5. Références bibliographiques

1. Bégaud B, Verdoux H. Le bon usage des médicaments psychotropes. Paris: Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé, 2006.
2. Organisation des Nations Unies. Convention de 1971 sur les substances psychotropes. [https://www.unodc.org/pdf/convention\\_1971\\_fr.pdf](https://www.unodc.org/pdf/convention_1971_fr.pdf).
3. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte. Paris, 2006.
4. Lisa C.Hutchison CEOB. Changes in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in the Elderly Patient. *Journal of Pharmacy Practice* 2007; 20: 4-12.
5. Sultana J, Spina E, Trifiro G. Antidepressant use in the elderly: the role of pharmacodynamics and pharmacokinetics in drug safety. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015; 11: 883-92.
6. Svennerholm L, Bostrom K, Jungbjer B. Changes in weight and compositions of major membrane components of human brain during the span of adult human life of Swedes. *Acta Neuropathol* 1997; 94: 345-52.
7. Peters R. Ageing and the brain. *Postgrad Med J* 2006; 82: 84-8.
8. Anderton BH. Ageing of the brain. *Mech Ageing Dev* 2002; 123: 811-7.
9. Mukherjee J, Christian BT, Dunigan KA, et al. Brain imaging of 18F-fallypride in normal volunteers: blood analysis, distribution, test-retest studies, and preliminary assessment of sensitivity to aging effects on dopamine D-2/D-3 receptors. *Synapse* 2002; 46: 170-88.
10. Mattson MP, Maudsley S, Martin B. BDNF and 5-HT: a dynamic duo in age-related neuronal plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci* 2004; 27: 589-94.
11. Arbus C, Cochen V. Sleep changes with aging. *Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2010; 8: 7-14.
12. Nicolas A, Dorey JM, Charles E, Clement JP. Sleep and depression in elderly people. *Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2010; 8: 171-8.
13. Clement JP. Depression in the elderly patient. *Rev Prat* 2004; 54: 725-33.
14. Arbus C, Soto ME, Andrieu S, et al. The prevalence of clinically significant depressive symptoms in Alzheimer's disease: relationship with other psychological and behavioural symptoms. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23: 1209-11.
15. Gagne JJ, Patrick AR, Mogun H, Solomon DH. Antidepressants and fracture risk in older adults: a comparative safety analysis. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 89: 880-7.
16. Liu B, Anderson G, Mittmann N, To T, Axcell T, Shear N. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors or tricyclic antidepressants and risk of hip fractures in elderly people. *Lancet* 1998; 351: 1303-7.
17. Coupland C, Dhiman P, Morriss R, Arthur A, Barton G, Hippisley-Cox J. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study. *BMJ* 2011; 343: d4551.
18. Thapa PB, Gideon P, Cost TW, Milam AB, Ray WA. Antidepressants and the risk of falls among nursing home residents. *N Engl J Med* 1998; 339: 875-82.
19. Witchel HJ, Hancox JC, Nutt DJ. Psychotropic drugs, cardiac arrhythmia, and sudden death. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23: 58-77.
20. Corbett A, Burns A, Ballard C. Don't use antipsychotics routinely to treat agitation and aggression in people with dementia. *BMJ* 2014; 349: g6420.
21. Gill SS, Bronskill SE, Normand SL, et al. Antipsychotic drug use and mortality in older adults with dementia. *Ann Intern Med* 2007; 146: 775-86.
22. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Sécurité d'emploi des antipsychotiques classiques chez les patients âgés déments. 2008. <http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Securite-d-emploi-des-antipsychotiques-classiques-chez-les-patients-ages-déments>.
23. Haute Autorité de Santé. Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : prise en charge des troubles du comportement perturbateurs. Paris, 2009.
24. Douglas IJ, Smeeth L. Exposure to antipsychotics and risk of stroke: self controlled case series study. *BMJ* 2008; 337: a1227.
25. Rochon PA, Normand SL, Gomes T, et al. Antipsychotic therapy and short-term serious events in older adults with dementia. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1090-6.

26. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 596-601.
27. Barnett AH, Mackin P, Chaudhry I, et al. Minimising metabolic and cardiovascular risk in schizophrenia: diabetes, obesity and dyslipidaemia. *J Psychopharmacol* 2007; 21: 357-73.
28. Jeste DV, Blazer D, Casey D, et al. ACNP White Paper: update on use of antipsychotic drugs in elderly persons with dementia. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 957-70.
29. Alexopoulos GS, Streim J, Carpenter D, Docherty JP, Expert Consensus Panel for Using Antipsychotic Drugs in Older P. Using antipsychotic agents in older patients. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 Suppl 2: 5-99; discussion 100-02; quiz 03-4.
30. Madhusoodanan S, Bogunovic OJ. Safety of benzodiazepines in the geriatric population. *Expert Opin Drug Saf* 2004; 3: 485-93.
31. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. Paris. 2012.
32. Billioti de Gage S, Begaud B, Bazin F, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ* 2012; 345: e6231.
33. Billioti de Gage S, Pariente A, Begaud B. Is there really a link between benzodiazepine use and the risk of dementia? *Expert Opin Drug Saf* 2015: 1-15.
34. Campbell AJ, Borrie MJ, Spears GF. Risk factors for falls in a community-based prospective study of people 70 years and older. *J Gerontol* 1989; 44: M112-7.
35. Mustard CA, Mayer T. Case-control study of exposure to medication and the risk of injurious falls requiring hospitalization among nursing home residents. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 738-45.
36. Pariente A, Dartigues JF, Benichou J, Letenneur L, Moore N, Fourrier-Reglat A. Benzodiazepines and injurious falls in community dwelling elders. *Drugs Aging* 2008; 25: 61-70.
37. Tromp AM, Pluijm SM, Smit JH, Deeg DJ, Bouter LM, Lips P. Fall-risk screening test: a prospective study on predictors for falls in community-dwelling elderly. *J Clin Epidemiol* 2001; 54: 837-44.
38. Neutel CI. Risk of traffic accident injury after a prescription for a benzodiazepine. *Ann Epidemiol* 1995; 5: 239-44.
39. Skegg DC, Richards SM, Doll R. Minor tranquillisers and road accidents. *Br Med J* 1979; 1: 917-9.
40. Cumming RG, Le Couteur DG. Benzodiazepines and risk of hip fractures in older people: a review of the evidence. *CNS Drugs* 2003; 17: 825-37.
41. Zint K, Haefeli WE, Glynn RJ, Mogun H, Avorn J, Sturmer T. Impact of drug interactions, dosage, and duration of therapy on the risk of hip fracture associated with benzodiazepine use in older adults. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010; 19: 1248-55.
42. Willems IA, Gorgels WJ, Oude Voshaar RC, Mulder J, Lucassen PL. Tolerance to benzodiazepines among long-term users in primary care. *Fam Pract* 2013; 30: 404-10.
43. Hutchinson MA, Smith PF, Darlington CL. The behavioural and neuronal effects of the chronic administration of benzodiazepine anxiolytic and hypnotic drugs. *Prog Neurobiol* 1996; 49: 73-97.
44. Organisation Mondiale de la Santé. Classification Internationale des Troubles Mentaux et des Troubles du Comportement. 1994.
45. Lecadet J VP BB, Vallier N, Fender P, Allemand H et le groupe Médipath. Médicaments psychotropes : consommation et pratiques de prescription en France métropolitaine.I. Données nationales, 2000. 2003; volume 34 n°2/avril-juin 2003.
46. Assurance Maladie Française. Les différents régimes de l'Assurance Maladie. 2012. <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/connaitre-l-assurance-maladie/missions-et-organisation/la-securite-sociale/les-differents-regimes-de-l-assurance-maladie.php>.
47. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, et al. Psychotropic drug utilization in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2004: 55-64.

48. Kessler RC, Ustun TB. The World Mental Health (WMH) Survey Initiative Version of the World Health Organization (WHO) Composite International Diagnostic Interview (CIDI). *Int J Methods Psychiatr Res* 2004; 13: 93-121.
49. Gasquet I, Negre-Pages L, Fourrier A, et al. Psychotropic drug use and mental psychiatric disorders in France; results of the general population ESEMeD/MHEDEA 2000 epidemiological study. *Encephale* 2005; 31: 195-206.
50. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969; 9: 179-86.
51. Furher R RF. La version française de l'échelle CES-D (Center for Epidemiologic studies-Depression Scale). Description et traduction de l'échelle d'autoévaluation. *Psychiatrie et psychobiologie* 1989; 4: 163-66.
52. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-98.
53. American Psychiatric Association. *Diagnosis and statistical manual of mental disorders, 3rd edition*. Washington, 1980.
54. The 3C Study Group. Vascular factors and risk of dementia: design of the Three-City Study and baseline characteristics of the study population. *Neuroepidemiology* 2003; 22: 316-25.
55. Lechevallier-Michel N, Gautier-Bertrand M, Alperovitch A, et al. Frequency and risk factors of potentially inappropriate medication use in a community-dwelling elderly population: results from the 3C Study. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 60: 813-9.
56. Spielberger CD. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (form Y)*: Consulting Psychologists Press: Palo Alto, CA, 1983.
57. Lechevallier N, Fourrier A, Berr C. Utilisation de benzodiazépines chez le sujet âgé : données de la cohorte EVA. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2003; 51: 317-26.
58. Spielberger CD G, Lushene RE. *STAI manual for the State-Trait Anxiety Inventory*: Palo Alto, CA: Consulting Psychologist Press, 1970.
59. Fourrier A, Letenneur L, Dartigues JF, Moore N, Begaud B. Benzodiazepine use in an elderly community-dwelling population. Characteristics of users and factors associated with subsequent use. *Eur J Clin Pharmacol* 2001; 57: 419-25.
60. Soudry A, Dufouil C, Ritchie K, Dartigues JF, Tzourio C, Alperovitch A. Factors associated with changes in antidepressant use in a community-dwelling elderly cohort: the Three-City Study. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64: 51-9.
61. Paterniti S, Dufouil C, Alperovitch A. Long-term benzodiazepine use and cognitive decline in the elderly: the Epidemiology of Vascular Aging Study. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22: 285-93.
62. Edition du Vidal. *Le Vidal thérapeutique. Guide national de prescription des médicaments. 5<sup>e</sup> éd.* Paris, 1993.
63. Olie JP, Elomari F, Spadone C, Lepine JP. [Antidepressants consumption in the global population in France]. *Encephale* 2002; 28: 411-7.
64. Trifiro G, Barbui C, Spina E, et al. Antidepressant drugs: prevalence, incidence and indication of use in general practice of Southern Italy during the years 2003-2004. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16: 552-9.
65. Ufer M, Meyer SA, Junge O, et al. Patterns and prevalence of antidepressant drug use in the German state of Baden-Wuerttemberg: a prescription-based analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16: 1153-60.
66. Conseil du médicament. *Portrait de l'usage des antidépresseurs chez les adultes assurés par le régime public d'assurance médicaments du Québec*. Québec, 2011.
67. Organisation Mondiale de la Santé. *Classification Internationale des Troubles Mentaux et des Troubles du Comportement-9*. 1975.
68. Exeter D, Robinson E, Wheeler A. Antidepressant dispensing trends in New Zealand between 2004 and 2007. *Aust N Z J Psychiatry* 2009; 43: 1131-40.
69. Verdoux H, Tournier M. Trends in costs of antipsychotics in France. *Eur Psychiatry* 2009; 24: 214-5.
70. Verdoux H, Tournier M, Begaud B. Antipsychotic prescribing trends: a review of pharmaco-epidemiological studies. *Acta Psychiatr Scand* 2010; 121: 4-10.

71. Kaye JA, Bradbury BD, Jick H. Changes in antipsychotic drug prescribing by general practitioners in the United Kingdom from 1991 to 2000: a population-based observational study. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56: 569-75.
72. Trifiro G, Spina E, Brignoli O, Sessa E, Caputi AP, Mazzaglia G. Antipsychotic prescribing pattern among Italian general practitioners: a population-based study during the years 1999-2002. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61: 47-53.
73. Mirandola M, Andretta M, Corbari L, Sorio A, Nose M, Barbui C. Prevalence, incidence and persistence of antipsychotic drug prescribing in the Italian general population: retrospective database analysis, 1999-2002. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006; 15: 412-20.
74. Lagnaoui R, Depont F, Fourrier A, et al. Patterns and correlates of benzodiazepine use in the French general population. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60: 523-9.
75. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 Suppl 20: 22-33;quiz 34-57.
76. Ohayon MM, Caulet M, Priest RG, Guilleminault C. Psychotropic medication consumption patterns in the UK general population. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 273-83.
77. Paulose-Ram R, Safran MA, Jonas BS, Gu Q, Orwig D. Trends in psychotropic medication use among U.S. adults. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16: 560-70.
78. Olfson M, King M, Schoenbaum M. Benzodiazepine use in the United States. *JAMA Psychiatry* 2015; 72: 136-42.
79. Huerta C, Abbing-Karahagopian V, Requena G, et al. Exposure to benzodiazepines (anxiolytics, hypnotics and related drugs) in seven European electronic healthcare databases: a cross-national descriptive study from the PROTECT-EU Project. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015.
80. Lasserre A, Younes N, Blanchon T, et al. Psychotropic drug use among older people in general practice: discrepancies between opinion and practice. *Br J Gen Pract* 2010; 60: e156-62.
81. Aparasu RR, Mort JR, Brandt H. Psychotropic prescription use by community-dwelling elderly in the United States. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 671-7.
82. Percudani M, Barbui C, Fortino I, Petrovich L. Antidepressant drug prescribing among elderly subjects: a population-based study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005; 20: 113-8.
83. Rapoport M, Mamdani M, Shulman KI, Herrmann N, Rochon PA. Antipsychotic use in the elderly: shifting trends and increasing costs. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005; 20: 749-53.
84. Bourgeois J, Elseviers MM, Azermai M, Van Bortel L, Petrovic M, Vander Stichele RR. Benzodiazepine use in Belgian nursing homes: a closer look into indications and dosages. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68: 833-44.
85. Elseviers MM, Vander Stichele RR, Van Bortel L. Drug utilization in Belgian nursing homes: impact of residents' and institutional characteristics. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010; 19: 1041-8.
86. Assem-Hilger E, Jungwirth S, Weissgram S, Kirchmeyr W, Fischer P, Barnas C. Benzodiazepine use in the elderly: an indicator for inappropriately treated geriatric depression? *Int J Geriatr Psychiatry* 2009; 24: 563-9.
87. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56-62.
88. SheikhJI Y. Geriatric Depression Scale (GDS). Recent Evidence and development of a shorter version. *Clin Gerontol* 1986; 5: 165-73.
89. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40: 373-83.
90. Beck CA, Williams JV, Wang JL, et al. Psychotropic medication use in Canada. *Can J Psychiatry* 2005; 50: 605-13.
91. Gravel R, Beland Y. The Canadian Community Health Survey: mental health and well-being. *Can J Psychiatry* 2005; 50: 573-9.
92. WHO Collaborating centre for drug statistics methodology. *About the ATC/DDD system*. Oslo, Norway, 2007.

93. Maust DT, Oslin DW, Marcus SC. Effect of age on the profile of psychotropic users: results from the 2010 National Ambulatory Medical Care Survey. *J Am Geriatr Soc* 2014; 62: 358-64.
94. Demyttenaere K, Bonnewyn A, Bruffaerts R, et al. Clinical factors influencing the prescription of antidepressants and benzodiazepines: results from the European study of the epidemiology of mental disorders (ESEMeD). *J Affect Disord* 2008; 110: 84-93.
95. Sanglier T, Saragoussi D, Milea D, Auray JP, Valuck RJ, Tournier M. Comparing antidepressant treatment patterns in older and younger adults: a claims database analysis. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59: 1197-205.
96. De Roquefeuil L S, Neumann A, Merlière Y. L'échantillon généraliste de bénéficiaire : représentativité, portée et limites. *Pratiques et Organisation des Soins* 2009; 40: 213-23.
97. Haute Autorité de Santé. Modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé. Paris, 2007.
98. Haute Autorité de Santé. Améliorer la prescription des psychotropes chez le sujet âgé - Propositions d'actions concertées. Paris, 2007.
99. Lam RW, Kennedy SH, Grigoriadis S, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacotherapy. *J Affect Disord* 2009; 117 Suppl 1: S26-43.
100. Patten SB, Kennedy SH, Lam RW, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. I. Classification, burden and principles of management. *J Affect Disord* 2009; 117 Suppl 1: S5-14.
101. NHS. Depression: management of depression in primary and secondary care. London: National Institute for Clinical Excellence, 2004.
102. NHS. Depression in adults- The treatment and management of depression in adults. UK: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2009.
103. Work Group on major depressive disorder. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. US: American Psychiatric Association, 2010.
104. Santé Canada. Avis important concernant l'innocuité des médicaments antipsychotiques atypiques pour les personnes atteintes de démence. 2005. <http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2005/13696a-fra.php>.
105. Coalition Canadienne pour la santé mentale des personnes âgées. National Guidelines for seniors' mental health. The assessment and treatment of mental health issues in long term care home (focus on mood and behaviour symptoms): Coalition canadienne pour la santé mentale des personnes âgées, 2006.
106. National Institute for Health and Care Excellence. Dementia-Supporting people with dementia and their carers in health and social care. UK, 2006.
107. Food and Drug Administration. Deaths with antipsychotics in elderly patients with behavioral disturbances. Secondary Deaths with antipsychotics in elderly patients with behavioral disturbances 2005. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders>.
108. Canadian Psychiatric Association. Clinical practice guidelines. Management of anxiety disorders. *Can J Psychiatry* 2006; 51: 9S-91S.
109. Baldwin DS, Anderson IM, Nutt DJ, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2005; 19: 567-96.
110. Wilson SJ, Nutt DJ, Alford C, et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders. *J Psychopharmacol* 2010; 24: 1577-601.
111. NIH State-of-the-Science Conference Statement on manifestations and management of chronic insomnia in adults. *NIH Consens State Sci Statements* 2005; 22: 1-30.
112. National Guideline Clearinghouse. Sleep disorder. Secondary Sleep disorder 2006. <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=9381>.
113. Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1825-32.

114. Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1531-6.
115. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2716-24.
116. Blanco-Reina E, Ariza-Zafra G, Ocana-Riola R, Leon-Ortiz M. 2012 American Geriatrics Society Beers criteria: enhanced applicability for detecting potentially inappropriate medications in European older adults? A comparison with the Screening Tool of Older Person's Potentially Inappropriate Prescriptions. *J Am Geriatr Soc* 2014; 62: 1217-23.
117. American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert P. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60: 616-31.
118. O'Mahony D, Gallagher PF. Inappropriate prescribing in the older population: need for new criteria. *Age Ageing* 2008; 37: 138-41.
119. McLeod PJ, Huang AR, Tamblyn RM, Gayton DC. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *CMAJ* 1997; 156: 385-91.
120. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2008; 46: 72-83.
121. Lang PO, Hasso Y, Belmin J, et al. STOPP-START: adaptation of a French language screening tool for detecting inappropriate prescriptions in older people. *Can J Public Health* 2009; 100: 426-31.
122. Gallagher P, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions): application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers' criteria. *Age Ageing* 2008; 37: 673-9.
123. Laroche ML, Charmes JP, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63: 725-31.
124. Soudry A, Dufouil C, Ritchie K, Dartigues JF, Tzourio C, Alperovitch A. Factors associated with antidepressant use in depressed and non-depressed community-dwelling elderly: the three-city study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23: 324-30.
125. Moride Y, Du Fort GG, Monette J, et al. Suboptimal duration of antidepressant treatments in the older ambulatory population of Quebec: association with selected physician characteristics. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 1365-71.
126. Jardin M, Bocquier A, Cortaredona S, et al. [Potentially inappropriate prescriptions for the elderly: a study of health insurance reimbursements in Southeastern France]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2012; 60: 121-30.
127. Preville M, Bosse C, Vasiliadis HM, et al. Correlates of potentially inappropriate prescriptions of benzodiazepines among older adults: results from the ESA study. *Can J Aging* 2012; 31: 313-22.
128. Conseil Consultatif de Pharmacologie. L'utilisation appropriée des benzodiazépines chez les personnes âgées: *Info-médicament personnes âgées*, Gouvernement du Québec, 1997:1-16.
129. Robitaille L, Courschene M, Sylvain J & Vadnais M. *Anxiolytiques et hypnotiques [Anxiolytics and hypnotics] Médicaments et personnes âgées*. G. Barbeau, J. Guimond, & L. Mallet ed. Canada: Edisem et Maloine, 1991.
130. Allain H, Bentue-Ferrer D, Polard E, Akwa Y, Patat A. Postural instability and consequent falls and hip fractures associated with use of hypnotics in the elderly: a comparative review. *Drugs Aging* 2005; 22: 749-65.
131. Marston L, Nazareth I, Petersen I, Walters K, Osborn DP. Prescribing of antipsychotics in UK primary care: a cohort study. *BMJ Open* 2014; 4: e006135.
132. Mackin P, Bishop DR, Watkinson HM. A prospective study of monitoring practices for metabolic disease in antipsychotic-treated community psychiatric patients. *BMC Psychiatry* 2007; 7: 28.
133. Verdoux H, Gaudron Y, Auleley GR, et al. [Metabolic testing rates after initiation of antipsychotic treatment in persons initially treated by conventional mood-stabilizers]. *Encephale* 2013; 39 Suppl 1: S22-8.

134. Taylor D, Young C, Esop R, Paton C, Walwyn R. Testing for diabetes in hospitalised patients prescribed antipsychotic drugs. *Br J Psychiatry* 2004; 185: 152-6.
135. FDA. Important Warnings in Antidepressant Drug Labeling. 31 Septembre 2004. <http://www.fda.gov/downloads/safety/fdapatientsafetynews/ucm417801.pdf>.
136. FDA. FDA Launches a Multi-Pronged Strategy to Strengthen Safeguards for Children Treated With Antidepressant Medications. US: Food and Drug Administration, 15 Octobre 2004.
137. Hernandez JF, Mantel-Teeuwisse AK, van Thiel GJ, et al. A 10-year analysis of the effects of media coverage of regulatory warnings on antidepressant use in The Netherlands and UK. *PLoS One* 2012; 7: e45515.
138. Olfson M, Marcus SC, Druss BG. Effects of Food and Drug Administration warnings on antidepressant use in a national sample. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 94-101.
139. Gallini A, Andrieu S, Donohue JM, Oumouhou N, Lapeyre-Mestre M, Gardette V. Trends in use of antipsychotics in elderly patients with dementia: Impact of national safety warnings. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014; 24: 95-104.
140. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Sécurité d'emploi des neuroleptiques chez les patients âgés atteints de démence. 2004. <http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Securite-d-emploi-des-neuroleptiques-chez-les-patients-ages-atteints-de-demence>.
141. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Sécurité d'emploi des antipsychotiques chez les patients âgés atteints de démence : point d'information sur Abilify® (aripiprazole). 2005. <http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Securite-d-emploi-des-antipsychotiques-chez-les-patients-ages-atteints-de-demence-point-d-information-sur-Abilify-R-aripiprazole>.
142. World Health Organization. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics and Methodology ATT/DD index 2013. [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/).
143. Valiyeva E, Herrmann N, Rochon PA, Gill SS, Anderson GM. Effect of regulatory warnings on antipsychotic prescription rates among elderly patients with dementia: a population-based time-series analysis. *CMAJ* 2008; 179: 438-46.
144. Alessi-Severini S, Dahl M, Schultz J, Metge C, Raymond C. Prescribing of psychotropic medications to the elderly population of a Canadian province: a retrospective study using administrative databases. *PeerJ* 2013; 1: e168.
145. Kales HC, Zivin K, Kim HM, et al. Trends in antipsychotic use in dementia 1999-2007. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68: 190-7.
146. Morrato EH, Druss B, Hartung DM, et al. Metabolic testing rates in 3 state Medicaid programs after FDA warnings and ADA/APA recommendations for second-generation antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67: 17-24.
147. Sonnenberg CM, Bierman EJ, Deeg DJ, Comijs HC, van Tilburg W, Beekman AT. Ten-year trends in benzodiazepine use in the Dutch population. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2012; 47: 293-301.
148. Wagner AK, Soumerai SB, Zhang F, Ross-Degnan D. Segmented regression analysis of interrupted time series studies in medication use research. *J Clin Pharm Ther* 2002; 27: 299-309.
149. Melfi CA, Chawla AJ, Croghan TW, Hanna MP, Kennedy S, Sredl K. The effects of adherence to antidepressant treatment guidelines on relapse and recurrence of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 1128-32.
150. Claxton AJ, Li Z, McKendrick J. Selective serotonin reuptake inhibitor treatment in the UK: risk of relapse or recurrence of depression. *Br J Psychiatry* 2000; 177: 163-8.
151. Cuijpers P, Smit F. Excess mortality in depression: a meta-analysis of community studies. *J Affect Disord* 2002; 72: 227-36.
152. Schulz R, Drayer RA, Rollman BL. Depression as a risk factor for non-suicide mortality in the elderly. *Biol Psychiatry* 2002; 52: 205-25.
153. Alamo C, Lopez-Munoz F, Garcia-Garcia P, Garcia-Ramos S. Risk-benefit analysis of antidepressant drug treatment in the elderly. *Psychogeriatrics* 2014; 14: 261-8.
154. Krivoy A, Balicer RD, Feldman B, et al. Adherence to antidepressant therapy and mortality rates in ischaemic heart disease: cohort study. *Br J Psychiatry* 2015; 206: 297-301.

155. Bull SA, Hu XH, Hunkeler EM, et al. Discontinuation of use and switching of antidepressants: influence of patient-physician communication. *JAMA* 2002; 288: 1403-9.
156. Unutzer J, Katon W, Callahan CM, et al. Collaborative care management of late-life depression in the primary care setting: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2836-45.
157. 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.
158. Gallo JJ, Morales KH, Bogner HR, et al. Long term effect of depression care management on mortality in older adults: follow-up of cluster randomized clinical trial in primary care. *BMJ* 2013; 346: f2570.
159. Hunkeler EM, Katon W, Tang L, et al. Long term outcomes from the IMPACT randomised trial for depressed elderly patients in primary care. *BMJ* 2006; 332: 259-63.
160. Steffens DC, Snowden M, Fan MY, et al. Cognitive impairment and depression outcomes in the IMPACT study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14: 401-9.
161. Alexopoulos GS, Reynolds CF, 3rd, Bruce ML, et al. Reducing suicidal ideation and depression in older primary care patients: 24-month outcomes of the PROSPECT study. *Am J Psychiatry* 2009; 166: 882-90.
162. Morrato EH, Newcomer JW, Kamat S, Baser O, Harnett J, Cuffel B. Metabolic screening after the American Diabetes Association's consensus statement on antipsychotic drugs and diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1037-42.
163. Phelan M, Stradins L, Morrison S. Physical health of people with severe mental illness. *BMJ* 2001; 322: 443-4.
164. Jeste DV, Gladsjo JA, Lindamer LA, Lacro JP. Medical comorbidity in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1996; 22: 413-30.
165. Risperdal (risperidone) Dear Healthcare Professional Letter Aug 2004. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm166518.htm>.
166. NHSExecutive. Health Service Circular. London: NHSE, 1999.



**Annexe 1. 2012 American Geriatrics Society Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults due to drug-disease or drug-syndrome interactions that may exacerbate the disease or syndrome [117]**

<b>Disease or Syndrome</b>	<b>Drug</b>	<b>Rationale</b>	<b>Recommendation</b>	<b>Quality of evidence</b>	<b>Strength of Recommendation</b>
<b>Heart failure</b>	NSAIDs and COX-2 inhibitors Nondihydropyridine CCBs (avoid only for systolic heart failure) Diltiazem, Verapamil Pioglitazone, rosiglitazone Cilostazol Dronedarone	Potential to promote fluid retention and exacerbate heart failure	Avoid	NSAIDs: moderate CCBs: moderate Thiazolidinediones (glitazones): high Cilostazol: low Dronedarone: moderate	Strong
<b>Syncope</b>	AChEIs Peripheral alpha blockers Doxazosin Prazosin Terazosin Tertiary TCAs Chlorpromazine, thioridazine, and Olanzapine	Increases risk of orthostatic hypotension or bradycardia	Avoid	Alpha blockers: high TCAs, AChEIs, and antipsychotics: moderate	AChEIs and TCAs: strong Alpha blocker and antipsychotics: weak
<b>Chronic seizures or epilepsy</b>	Bupropion Chlorpromazine Clozapine Maprotiline Olanzapine Thioridazine Thiothixene Tramadol	Lowers seizure threshold; may be acceptable in patients with well-controlled seizures in whom alternative agents have not been effective	Avoid	Moderate	Strong
<b>Delirium</b>	All TCAs Anticholinergics Benzodiazepines Chlorpromazine Corticosteroids H2-receptor antagonist Meperidine Sedative hypnotics Thioridazine	Avoid in older adults with or at high risk of delirium because of inducing or worsening delirium in older adults; if discontinuing drugs used chronically, taper to avoid withdrawal symptoms	Avoid	Moderate	Strong

Disease or Syndrome	Drug	Rationale	Recommendation	Quality of evidence	Strength of Recommendation
<b>Dementia and cognitive impairment</b>	Anticholinergics Benzodiazepines H2-receptor antagonists Zolpidem Antipsychotics, chronic and as-needed use	Avoid because of adverse CNS effects. Avoid antipsychotics for behavioral problems of dementia unless nonpharmacological options have failed, and patient is a threat to themselves or others. Antipsychotics are associated with an increased risk of cerebrovascular accident (stroke) and mortality in persons with dementia	Avoid	High	Strong
<b>History of falls or fractures</b>	Anticonvulsants Antipsychotics Benzodiazepines Nonbenzodiazepine hypnotics Eszopiclone Zaleplon Zolpidem TCAs and selective serotonin reuptake inhibitors	Ability to produce ataxia, impaired psychomotor function, syncope, and additional falls; shorter-acting benzodiazepines are not safer than long-acting ones	Avoid unless safer alternatives are not available; avoid anticonvulsants except for seizure disorders	High	Strong
<b>Insomnia</b>	Oral decongestants Pseudoephedrine Phenylephrine Stimulants Amphetamine Methylphenidate Pemoline Theobromines Theophylline Caffeine	CNS stimulant effects	Avoid	Moderate	Strong
<b>Parkinson's disease</b>	All antipsychotics (except for quetiapine and clozapine) Antiemetics Metoclopramide Prochlorperazine Promethazine	Dopamine receptor antagonists with potential to worsen parkinsonian symptoms. Quetiapine and clozapine appear to be less likely to precipitate worsening of Parkinson's disease	Avoid	Moderate	Strong

Disease or Syndrome	Drug	Rationale	Recommendation	Quality of evidence	Strength of Recommendation
<b>Chronic constipation</b>	Oral antimuscarinics for urinary incontinence Darifenacin Fesoterodine Oxybutynin (oral) Solifenacin Tolterodine Trospium Nondihydropyridine CCB Diltiazem Verapamil First-generation antihistamines as single agent or part of combination products Brompheniramine (various) Carbinoxamine Chlorpheniramine Clemastine (various) Cyproheptadine Dexbrompheniramine Dexchlorpheniramine (various) Diphenhydramine Doxylamine Hydroxyzine Promethazine Triprolidine Anticholinergics and antispasmodics Antipsychotics Belladonna alkaloids Clidinium-chlordiazepoxide Dicyclomine Hyoscyamine Propantheline Scopolamine Tertiary TCAs (amitriptyline, clomipramine, doxepin, imipramine, and trimipramine)	Can worsen constipation; agents for urinary incontinence: antimuscarinics overall differ in incidence of constipation; response variable; consider alternative agent if constipation develops	Avoid unless no Other alternatives	For urinary incontinence: high All others: Moderate to low	Weak

<b>Disease or Syndrome</b>	<b>Drug</b>	<b>Rationale</b>	<b>Recommendation</b>	<b>Quality of evidence</b>	<b>Strength of Recommendation</b>
<b>History of gastric or duodenal ulcers</b>	Aspirin (>325 mg/d) Non-COX-2 selective NSAIDs	May exacerbate existing ulcers or cause new or additional ulcers	Avoid unless other alternatives are not effective and patient can take gastroprotective agent (proton pump inhibitor or misoprostol)	Moderate	Strong
<b>Chronic kidney disease Stages IV and V</b>	NSAIDs Triamterene (alone or in combination)	May increase risk of kidney injury	Avoid	NSAIDs: moderate Triamterene: low	NSAIDs: strong Triamterene: weak
<b>Urinary incontinence (all types) in women</b>	Estrogen oral and transdermal (excludes intravaginal estrogen)	Aggravation of incontinence	Avoid in women	High	Strong
<b>Lower urinary tract symptoms, benign prostatic hyperplasia</b>	Inhaled anticholinergic agents Strongly anticholinergic drugs, except antimuscarinics for urinary incontinence	May decrease urinary flow and cause urinary retention	Avoid in men	Moderate	Inhaled agents: strong All others: weak
<b>Stress or mixed urinary incontinence</b>	Alpha blockers Doxazosin Prazosin Terazosin	Aggravation of incontinence	Avoid in women	Moderate	Strong

**Annexe 2. 2012 American Geriatrics Society Beers criteria for potentially inappropriate medications to be used with caution in older adults [117]**

<b>Drug</b>	<b>Rationale</b>	<b>Recommendation</b>	<b>Quality of evidence</b>	<b>Strength of recommendation</b>
Aspirin for primary prevention of cardiac events	Lack of evidence of benefit versus risk in individuals aged $\geq 80$	Use with caution in adults Aged $\geq 80$	Low	Weak
Dabigatran	Greater risk of bleeding than with warfarin in adults aged $\geq 75$ ; lack of evidence for efficacy and safety in individuals with CrCl $< 30$ mL/min	Use with caution in adults aged $\geq 75$ or if CrCl $< 30$ mL/min	Moderate	Weak
Prasugrel	Greater risk of bleeding in older adults; risk may be offset by benefit in highest-risk older adults (e.g., with prior myocardial infarction or diabetes mellitus)	Use with caution in adults aged $\geq 75$	Moderate	Weak
Antipsychotics Carbamazepine Carboplatin Cisplatin Mirtazapine Serotonin–norepinephrine reuptake inhibitor Selective serotonin reuptake inhibitor Tricyclic antidepressants Vincristine	May exacerbate or cause syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion or hyponatremia; need to monitor sodium level closely when starting or changing dosages in older adults due to increased risk	Use with caution	Moderate	Strong
Vasodilators	May exacerbate episodes of syncope in individuals with history of syncope	Use with caution	Moderate	Weak

### **Annexe 3. Critères STOP (Screening Tool of Older Persons' Prescription) [121]**

Les prescriptions suivantes sont potentiellement inappropriées chez les sujets âgés de 65 ans ou plus :

#### **A. Système cardiovasculaire**

1. un traitement prolongé par digoxine à une dose > 125 µg/jour en présence d'une insuffisance rénale\* (augmentation du risque de toxicité).
2. un diurétique de l'anse pour le traitement des oedèmes des membres inférieurs associés à l'insuffisance veineuse, c.-à-d. absence de signes cliniques d'insuffisance cardiaque, de décompensation d'une cirrhose hépatique ou d'un syndrome néphrotique (absence d'efficacité démontrée, préférer une contention veineuse).
3. un diurétique de l'anse en traitement de première intention d'une hypertension essentielle (alternatives plus efficaces et moins délétères disponibles).
4. un diurétique thiazidique chez un patient atteint de goutte (risque de crise de goutte).
5. un β-bloquant non cardiosélectif chez un sujet avec une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) (risque de bronchospasme).
6. β-bloquant et vérapamil en association (risque augmenté de bloc de conduction).
7. diltiazem ou vérapamil en présence d'une insuffisance cardiaque de classe NYHA III ou IV (risque de majorer l'insuffisance cardiaque).
8. un anticalcique sur terrain de constipation chronique (risque de majorer la constipation).
9. aspirine et anti-vitamines K (AVK) en association sans protection digestive par antagoniste des récepteurs H<sub>2</sub> de l'histamine (anti-H<sub>2</sub>) (excepté la cimétidine en raison du risque d'interaction avec les AVK) ou inhibiteurs de la pompe à protons (risque élevé de saignement gastro-intestinal).
10. dipyridamole, en monothérapie, en prévention secondaire des événements cardiovasculaires (efficacité non démontrée).
11. aspirine en présence d'une maladie ulcéreuse gastroduodénale et en l'absence d'une protection digestive par anti-H<sub>2</sub> ou inhibiteurs de la pompe à protons (risque de saignement gastro-intestinal).

12. aspirine à une dose > 150mg/jour (augmentation du risque de saignement sans augmentation démontrée de l'efficacité).

13. aspirine ou clopidogrel en l'absence d'une athérosclérose documentée par un événement clinique ou par imagerie, notamment au niveau coronaire, cérébro-vasculaire ou des artères des membres inférieurs (pas d'indication).

14. aspirine ou clopidogrel en traitement de vertiges non clairement attribuables à une origine cérébro-vasculaire (pas d'indication).

15. anti-vitamines K, pour une durée > 6 mois, en traitement, d'un premier épisode non compliqué, de thrombose veineuse profonde (pas de bénéfice démontré).

16. anti-vitamines K, pour une durée > 12 mois, en traitement, d'un premier épisode, non compliqué, d'embolie pulmonaire (pas de bénéfice démontré).

17. aspirine, clopidogrel, dipyridamole ou anti-vitamines K en présence d'une maladie hémorragique (haut risque hémorragique).

\* Clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft et Gault estimée <50ml/min.

#### **B. Psychotropes et système nerveux central**

1. Antidépresseurs tricycliques (TCA) en présence d'un syndrome démentiel (risque de majoration la dysfonction cognitive).

2. TCA en présence d'un glaucome (favorise l'exacerbation du glaucome).

3. TCA en présence de troubles de la conduction cardiaque (risque d'aggravation des troubles conductifs).

4. TCA en présence d'une constipation chronique (risque de majorer la constipation).

5. TCA en association avec des opiacés ou des anticalciques (risque de constipation sévère).

6. TCA en présence d'une obstruction prostatique ou d'une histoire de rétention urinaire (risque de rétention urinaire).

7. utilisation prolongée (i.e. > 1 mois) de benzodiazépines de longue demi-vie d'action :

chlordiazépoxyde, fluazépam, nitrazépam, chlorazépate SOIT de

benzodiazépines avec métabolite(s) actifs de demi-vie prolongée : diazépam (risque de sédation prolongée, confusion, trouble de l'équilibre, chutes).

8. prescription prolongée (i.e. > 1 mois) d'un neuroleptique comme traitement hypnotique (risque de confusion, hypotension, risque de syndrome extrapyramidal, chutes).

9. prescription prolongée (i.e. > 1 mois) d'un neuroleptique chez un sujet avec un syndrome parkinsonien (favorise l'aggravation des symptômes extrapyramidaux).

10. phénothiazines chez des sujets épileptiques (peut diminuer le seuilépileptogène).

11. anti-cholinergiques en traitement des symptômes extrapyramidaux induit par les antipsychotiques (risque de syndrome cholinergique).

12. inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) en présence d'une hyponatrémie (hyponatrémie non-iatrogène < 130 mmol/l, persistante sur au moins 2 mois).

13. prescription prolongée (> 1 semaine) d'anti histaminiques de première génération : diphényndramine, chlorphéniramine, cyclizine, prométhazine (effets sédatif et anti-cholinergique).

### C. Système gastro-intestinal

1. diphénoxylate, lopéramide ou phosphate de codéine en traitement de

diarrhées d'étiologie inconnue (risque de retard diagnostique, d'aggraver

une diarrhée paradoxale, développer un mégacôlon toxique dans le cas d'une pathologie inflammatoire, retarder la guérison d'une gastroentérite).

2. diphénoxylate, lopéramide ou phosphate de codéine phosphate en traitement de gastro-entérique d'origines infectieuses sévères (risque d'aggravation ou de propagation de l'infectieuse).

3. prochlorpérazine ou métoclopramide en présence d'un syndrome parkinsonien (risque d'aggravation du parkinsonisme).

4. inhibiteur de la pompe à protons (IPP) en traitement d'une pathologie ulcéreuse à la dose maximale pour une durée > 8 semaines (arrêt précoce ou réduction progressive de la dose en traitement préventif ou de fond d'une

maladie ulcéreuse ou d'un reflux gastro-oesophagien indiqué).

5. antispasmodique anti cholinergique en cas de constipation chronique (risque d'aggravation de la constipation).

### D. Système respiratoire

1. Théophylline en monothérapie dans la BPCO (alternatives plus sûres et plus efficaces disponibles; risques d'effets indésirables majorés en raison d'un index thérapeutique étroit).

2. Corticoïdes systémiques à la place d'une forme inhalée en traitement de fond d'une BPCO modérée-sévère (exposition non obligatoire aux effets systémiques des corticostéroïdes).

3. bromure d'ipratropium en présence d'un glaucome (peut exacerber le glaucome).

### E. Appareil musculo-squelettique

1. anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) en présence d'une maladie ulcéreuse ou d'un saignement gastro-intestinal, sans l'association d'un anti-H2, d'un IPP ou de misoprostol (risque de récurrence d'un ulcère).

2. AINS avec une hypertension artérielle modérée-sévère (modérée : 160/100mmHg – 179/109mmHg; sévère: ≥180/110mmHg) (risque d'exacerbation de l'hypertension).

3. AINS en présence d'une insuffisance cardiaque (risque d'aggravation de l'insuffisance cardiaque).

4. prescription prolongée (> 3 mois) d'un AINS en traitement antalgique de douleurs arthrosiques modérées (préférer un antalgique simple).

5. AVK et AINS en association (risque de saignement gastro-intestinal).

6. AINS en présence d'une insuffisance rénale chronique\* (risque d'aggravation de la fonction rénale).

7. Corticoïdes au long cours (>3 mois) en monothérapie d'une polyarthrite rhumatoïde ou d'une arthrose (risque élevé d'effets systémiques des corticostéroïdes).

8. AINS au long cours ou colchicine pour traitement de fond d'une maladie goutteuse en l'absence de contre indication à l'allopurinol (allopurinol molécule de premier choix de la prévention de la goutte).

\* clairance de la créatinine selon Cockcroft et Gault estimée à 20-50ml/min.

## **F. Appareil urogénital**

1. antimuscarinique en traitement de l'hyperactivité vésicale en présence d'un syndrome démentiel (risque de confusion, d'agitation).
2. antimuscarinique en traitement de l'hyperactivité vésicale en présence d'un glaucome chronique (risque de poussée aiguë du glaucome).
3. antimuscarinique en traitement de l'hyperactivité vésicale en présence d'une constipation chronique (risque d'aggravation de la constipation).
4. antimuscarinique en traitement de l'hyperactivité vésicale en présence d'une obstruction prostatique (risque de rétention urinaire).
5.  $\alpha$ -bloquant chez les hommes incontinents i.e. au moins un épisode d'incontinence quotidien (risqué d'augmenter la fréquence et/ou d'aggraver l'incontinence).
6.  $\alpha$ -bloquant en présence d'une sonde urinaire au long cours, i.e. plus de 2 mois (pas d'indication).

## **G. Système endocrinien**

1. Glibenclamide ou chlorpropamide en traitement d'un diabète de type 2 (risque d'hypoglycémie prolongée).
2.  $\beta$ -bloquant chez des sujets diabétiques présentant des hypoglycémies fréquentes ( $\geq 1$  épisode/mois) (risque de masquer les signes d'hypoglycémie).
3. Supplémentation oestrogénique en présence d'un cancer du sein ou d'une maladie thrombo-embolique veineuse (augmente le risque de récurrence).
4. Supplémentation oestrogénique sans progestatif chez des femmes non hystérectomisées (risque de cancer de l'endomètre).

## **H. Médicaments associés à un risque accru de chute ( $\geq 1$ chute dans les 3 derniers mois)**

1. benzodiazépines (effet sédatif, réduction des perceptions sensorielles et favoriser les troubles de l'équilibre).
2. Neuroleptiques (apraxie à la marche et syndrome parkinsonien).
3. antihistaminique de première génération (effet sédatif, réduction des perceptions sensorielles).
4. Vasodilatateurs connus pour provoquer des hypotensions chez des sujets avec une hypotension orthostatique, c.à.d. perte  $> 20$ mmHg de la pression artérielle systolique dans les 3 minutes suivant le passage de la position couchée à la station debout (risque de syncope, chutes).
5. Opiacés au long cours chez des sujets faisant des chutes répétées (risque de somnolence, d'hypotension orthostatique, de sensations vertigineuses).

## **I. Traitements antalgiques**

1. Opiacés au long cours, c.à.d. morphine ou fentanyl en première intention dans les douleurs légères à modérées (échelle OMS non respectée).
2. Opiacés pour une durée  $> 2$  semaines en cas de constipation chroniques sans association avec un traitement laxatif (risqué de constipation sévère).
3. Opiacés au long cours chez des patients déments en dehors d'une indication palliative ou la prise en charge de douleurs modérées à sévères (risque d'aggravation de la détérioration cognitive).

## **J. Prescription conjointe de deux médicaments d'une même classe thérapeutique**

Toute prescription en double doit être évitée, c.à.d. 2 opiacés, AINS, ISRS, diurétiques de l'anse, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (la dose maximale de la monothérapie doit être évaluée avant de considérer une association). Ceci exclut les prescriptions de 2 molécules d'une même classe pouvant avoir un intérêt thérapeutique, c.à.d. 2  $\beta_2$ -mimétiques inhalés (longue et courte durée d'action) dans l'asthme ou la BPCO, 2 opiacés (longue et courte durée d'action) afin d'optimiser le contrôle antalgique

#### **Annexe 4. Liste des critères START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment)**

Les traitements suivants devraient être considérés chez les sujets âgés de 65 ans ou plus dans les conditions suivantes et en l'absence de contre-indications.

##### **A. Système cardio-vasculaire**

1. anti-vitamine K (AVK) dans la fibrillation auriculaire permanente.
2. aspirine en présence d'une fibrillation auriculaire persistante et de contre indication aux AVK.
3. aspirine ou clopidogrel en cas d'athérosclérose documentée par un événement clinique ou par imagerie, notamment au niveau coronaire, cérébrovasculaire ou des artères des membres inférieurs chez un sujet en rythme sinusal.
4. traitement antihypertenseur en présence d'une élévation permanente de la pression artérielle systolique > 160 mmHg.
5. statine en présence d'une coronaropathie, d'une atteinte cérébro-vasculaire et/ou d'une artériopathie périphérique documentée chez un sujet indépendant pour la réalisation des activités de base de la vie quotidienne et une espérance de vie > 5 ans.
6. inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) en présence d'une insuffisance cardiaque.
7. IEC en post-infarctus du myocarde.
8.  $\beta$ -bloquant en présence d'un angor stable.

##### **B. Appareil respiratoire**

1.  $\beta$ 2-mimétiques ou agents anti-cholinergiques inhalés dans l'asthme ou les BPCO légères à modérées.
2. corticostéroïde inhalé dans l'asthme ou la BPCO modérée à sévère, quand le VEMS < 50 % du prédit.
3. oxygénothérapie de longue durée en présence d'une insuffisance respiratoire chronique documentée de type 1 ( $pO_2 < 60$  mmHg,  $pCO_2 < 45$  mmHg) ou de type 2 ( $pO_2 < 60$  mmHg,  $pCO_2 > 45$  mmHg).

##### **C. Système nerveux central**

1. L-DOPA dans la maladie de Parkinson avec retentissement fonctionnel et dépendance.

2. traitement antidépresseur en présence d'un syndrome dépressif caractérisé (DSM-IV) modéré à sévère évoluant depuis au moins 3 mois.

##### **D. Appareil gastro-intestinal**

1. inhibiteur de la pompe à protons en présence d'un reflux gastro-oesophagien sévère ou une sténose peptique nécessitant une dilatation.
2. supplémentation en fibres en présence d'une diverticulose colique avec constipation.

##### **E. Appareil musculo-squelettique**

1. traitements antirhumatismaux biologiques (DMARD) en présence d'une polyarthrite rhumatoïde modérée à sévère évoluant depuis plus de 12 semaines.
2. bisphosphonates chez un sujet sous corticothérapie orale au long cours.
3. bisphosphonates ou ranélate de strontium et supplémentation en vitamine D et calcium en présence d'une ostéoporose connue (signes radiologique d'ostéoporose, antécédent de fracture de fragilité ou apparition d'une hypercyphose dorsale).

##### **F. Système endocrinien**

1. metformine en présence d'un diabète de type 2 avec ou sans syndrome métabolique (en l'absence d'insuffisance rénale\*).
2. IEC ou sartans en présence d'une néphropathie diabétique, c.à.d. protéinurie manifeste ou micro-albuminurie (> 30mg/24h) +/- insuffisance rénale\*.
3. antiagrégant plaquettaire en présence d'un diabète associé à au moins un autre facteur de risque cardiovasculaire majeur (hypertension, hypercholestérolémie, tabagisme).
4. statine en présence d'un diabète associé à au moins un autre facteur de risque cardiovasculaire majeur.