

Université de Montréal

**Profils d'utilisation d'antipsychotiques en conditions
réelles dans la population de personnes âgées
démentes vivant à domicile : impact des
interventions de communication de risque**

par
Camille Craig

Médicaments et santé des populations
Faculté de pharmacie

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de maîtrise (M.Sc.)
en sciences pharmaceutiques
option médicaments et santé des populations

Novembre, 2011

© Camille Craig, 2011

Université de Montréal
Faculté des études supérieures et postdoctorales

Ce mémoire intitulé :

Profils d'utilisation d'antipsychotiques en conditions réelles dans
la population de personnes âgées démentes vivant à domicile:
impact des interventions de communication de risque

Présenté par :
Camille Craig

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Louise Mallet, président-rapporteur
Yola Moride, directeur de recherche
Carol Hudon, membre du jury

Résumé français

Les antipsychotiques (APs) sont fréquemment prescrits pour les troubles comportementaux associés à la démence. Or, ces produits ont fait l'objet de trois mises en garde (2002, 2004, 2005) en raison d'une augmentation du risque d'événement cérébrovasculaire et de décès.

L'objectif de ce mémoire est d'évaluer l'utilisation d'APs dans la population de personnes âgées démentes vivant à domicile, et de déterminer l'effet des mises en garde sur les profils observés.

Une cohorte rétrospective de 10,969 personnes âgées démentes ayant débuté un traitement par AP entre le 1er janvier 2000 et le 31 décembre 2009 fut identifiée à partir des banques de données de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Des séries chronologiques segmentées ont permis de quantifier l'effet des mises en garde sur l'utilisation d'APs. L'effet de la mise en garde de 2005 sur les caractéristiques des patients traités ainsi que sur les profils d'utilisation (dose et durée) a été évalué, respectivement par des modèles de régression logistique et de régression linéaire multivariés.

Le taux de délivrance d'APs atypiques a augmenté au cours du temps jusqu'à la mise en garde de 2005 pour ensuite diminuer de 8.96% (IC 95% : -11.91% – -6.02%). L'analyse par produit a révélé la même tendance pour la rispéridone, le seul AP approuvé au Canada pour les personnes âgées démentes. En revanche, le taux de délivrance de quétiapine, qui est hors-indication, a continué d'augmenter. Le taux d'initiation de traitement par APs a cependant diminué au cours du temps pour tous les produits. Les mises en garde ne semblent pas être associées avec un changement dans les caractéristiques des patients traités, ni avec les doses et durées d'utilisation.

Le manque d'efficacité des mises en garde est probablement en partie lié à l'absence d'alternatives thérapeutiques pour le traitement des troubles psychologiques et comportementaux chez les patients atteints de démence.

Mots clés : Antipsychotiques, démence, personnes âgées, mises en garde, intervention de minimisation de risque, pharmacoépidémiologie

Résumé anglais

Antipsychotics (APs) are frequently prescribed for the management of behavioural and psychological symptoms of dementia (BPSD). However, three safety warnings have been issued (2002, 2004 and 2005) due to an increased risk of cerebrovascular event and mortality.

The aim of this thesis was to evaluate AP usage in the population of community-dwelling elderly with dementia, and to determine the effect of safety warnings on usage patterns.

A retrospective cohort of 10,969 elderly with dementia who initiated an AP treatment between January 1st, 2000 and December 31st, 2009 was identified through in the databases of *Régie de l'assurance maladie du Québec* (RAMQ). Segmented time series analysis was used to quantify the effect of safety warnings on AP dispensing rate. The effect of the 2005 warning on the characteristics of treated patients and on usage patterns (dose and duration) was evaluated, respectively through multivariate logistic and multiple linear regression models.

Atypical AP dispensing rates increased until the 2005 safety warning and decreased by 8.96% (95% CI: -11.91% – -6.02%) thereafter. Analysis by individual products yielded similar trends for risperidone, the only AP approved in Canada for elderly with dementia. However, usage of quetiapine, which is off-label, kept increasing. For all products, rate of treatment initiation decreased over time. Safety warnings did not seem to be associated with either changes in prescribed treatment dosage or duration, nor with prescription channeling toward lower risk patients. Apparent lack of efficacy of safety warnings is likely due, in part, to absence of effective treatment alternatives for BPSD.

Key words: Antipsychotics, dementia, elderly, safety warnings, risk minimisation intervention, pharmacoepidemiology

Table des matières

Résumé français	i
Résumé anglais	ii
Table des matières.....	iii
Liste des tableaux	vi
Liste des figures	vii
Liste des abréviations.....	viii
Remerciements	ix
Avant-propos	x
Chapitre 1. Introduction.....	1
Chapitre 2. Recension des écrits	5
<i>2.1 Démence.....</i>	<i>5</i>
2.1.1 Prévalence	5
2.1.2 Définition	5
<i>2.2 Pharmacothérapie de la démence.....</i>	<i>7</i>
2.2.1 Inhibiteurs de cholinestérase (ChIs).....	8
<i>2.3 Traitements des symptômes psychologiques et comportementaux</i>	<i>9</i>
2.3.1 Traitements non pharmacologiques	9
2.3.2 Antidépresseurs	9
2.3.3 Antipsychotiques (APs)	11
<i>2.4 Déterminants de l'utilisation d'antipsychotiques chez les sujets atteints de démence.....</i>	<i>12</i>
<i>2.5 Études sur les bénéfices et les risques des antipsychotiques</i>	<i>13</i>
2.5.1 Mortalité.....	14
2.5.2 Événements cérébrovasculaires	14
2.5.3 Événements cardiovasculaires	15
2.5.4 Pneumonies	16
2.5.5 Troubles métaboliques	16
<i>2.6 Gestion des risques médicamenteux.....</i>	<i>17</i>
<i>2.7 Mises en garde sur les antipsychotiques.....</i>	<i>18</i>

2.8 Méthodes d'évaluation des interventions de minimisation de risque	21
2.9 Études sur l'effet des interventions de communication sur l'utilisation des antipsychotiques.....	23
2.9.1 Description des études publiées sur l'effet des mises en garde sur les antipsychotiques.....	23
Chapitre 3. Objectifs et Hypothèses de recherche	34
3.1 Objectif principal	34
3.2 Objectifs spécifiques.....	34
3.3 Hypothèses de recherche.....	35
Chapitre 4. Méthodologie	36
4.1 Plan d'étude	36
4.2 Population cible	36
4.3 Population source	37
4.4 Population à l'étude.....	38
4.4.1 Critères d'admissibilité	38
4.4.2 Suivi des membres de la cohorte.....	38
4.5 Description des sources de données	38
4.5.1 Banque de données des bénéficiaires de la RAMQ	38
4.5.2 Banque des services pharmaceutiques de la RAMQ.....	39
4.5.3 Banque des services médicaux de la RAMQ	39
4.5.4 Croisement des banques de données	40
4.6 Définition des variables	40
4.6.1 Variables dépendantes.....	40
4.6.2 Variables indépendantes.....	44
4.6.3 Covariables.....	46
4.7 Analyses statistiques	49
4.7.1 Analyse des taux de délivrance d'antipsychotiques.....	50
4.7.2 Analyse des profils de comorbidité chez les nouveaux utilisateurs d'antipsychotiques.....	54
4.7.3 Évaluation des profils d'utilisation d'antipsychotiques.....	56
4.8 Calcul de puissance statistique	57
4.9 Considérations éthiques	57
Chapitre 5. Résultats.....	59

<i>5.1 Taux de délivrance d'antipsychotiques chez les personnes âgées démentes vivant à domicile</i>	59
<i>5.2 Article soumis: Patterns of antipsychotic use among community-dwelling elderly patients with dementia: Impact of safety warnings</i>	69
<i>5.3 Analyses complémentaires sur les profils de facteurs de risque cérébrovasculaire et cardiovasculaire des patients âgés démentes qui débutent un traitement par antipsychotique et les profils d'utilisation</i>	92
5.3.1 Profils d'antécédents cérébrovasculaires chez les patients traités par antipsychotiques	92
5.3.2 Profils d'utilisation d'antipsychotiques chez les patients démentes vivant à domicile.....	98
Chapitre 6. Discussion	104
Chapitre 7. Conclusions et perspectives	119
Bibliographie	121
Annexes	133
<i>Annexe 1 : Antipsychotiques remboursés par la RAMQ regroupés en catégories</i>	134
<i>Annexe 2 : Définitions des variables liées aux caractéristiques socio-démographiques et à la comorbidité des nouveaux utilisateurs d'antipsychotiques</i>	135
<i>Annexe 3 : Modes d'administration et doses des trois principaux agents atypiques</i>	136
<i>Annexe 4 : Formules pour le calcul des intervalles de confiance pour les effets absolus et relatifs des mises en garde sur les taux de délivrance d'antipsychotiques</i>	137
<i>Annexe 5 : Certificat d'éthique</i>	138
<i>Annexe 6 : Valeurs des modèles d'autorégression pour les taux de délivrance d'antipsychotiques (utilisateurs incidents et prévalents)</i>	139
<i>Annexe 7 : Valeurs des modèles d'autorégression les taux de délivrance d'antipsychotiques (utilisateurs incidents)</i>	141

Liste des tableaux

Tableau 1 : Informations contenues dans les mises en garde canadiennes sur les antipsychotiques chez les personnes âgées atteintes de démence	20
Tableau 2 : Résumé des études sur l'impact des mises en garde sur l'utilisation des antipsychotiques	31
Tableau 3 : Matrice d'exposition aux variables indépendantes pour les modèles de séries chronologiques	45
Tableau 4 : Caractéristiques de la population source de personnes âgées démentes vivant à domicile	60
Tableau 5 : Valeurs des paramètres du modèle d'autorégression pour la classe des antipsychotiques atypiques.....	64
Tableau 6 : Effets des mises en garde sur le taux mensuel de délivrance d'antipsychotiques chez les sujets âgés déments vivant à domicile	65
Tableau 7 : Valeurs des paramètres du modèle d'autorégression pour la classe des antipsychotiques atypiques (taux d'initiation des traitements par antipsychotiques).....	67
Tableau 8 : Effet des mises en garde sur le taux d'initiation de traitement par antipsychotique chez les sujets âgés atteints de démence vivant à domicile	68
Tableau 9 : Association entre la mise en garde de 2005 et les antécédents d'événements cérébrovasculaires (en contrôlant pour événements cardiovasculaires (0, 1, > 2)).....	96
Tableau 10 : Association entre la mise en garde de 2005 et les antécédents d'événements cérébrovasculaires (en contrôlant pour chaque antécédent et facteur de risque cardiovasculaire)	97

Liste des figures

Figure 1 : Étapes de la modélisation des séries chronologiques segmentées.....	53
Figure 2 : Distribution des antipsychotiques par classe et par produit, délivrées aux personnes âgées démentes vivant à domicile (2000-2009) (n= 256 132 délivrances)	61
Figure 3 : Distribution des produits délivrés lors de l'initiation d'un traitement par antipsychotique chez les personnes âgées démentes vivant à domicile (2000-2009) (n=10 969 patients)	62
Figure 4 : Nombre d'utilisateurs d'antipsychotiques par 1000 personnes âgées démentes (exprimé en classe et produits) pour la période du 1 ^{er} janvier 2001 au 31 décembre 2009	63
Figure 5 : Proportion de personnes âgées atteintes de démence traitées par APs qui ont un antécédent d'événement cérébrovasculaire ou des antécédents et facteurs de risque cardiovasculaires (0, 1, > 2) (2000-2009)	92
Figure 6 : Proportion de personnes âgées atteintes de démence traitées par antipsychotiques qui ont des antécédents ou facteurs de risque cardiovasculaires (2000-2009).....	94
Figure 7 : Proportion de personnes âgées atteintes de démence traitées par antipsychotiques qui ont un antécédent de dépression ou ayant reçu un anxiolytique (2000-2009).....	95
Figure 8 : Moyenne de dose quotidienne prescrite de rispéridone lors de l'initiation du traitement, par année	99
Figure 9 : Moyenne de dose quotidienne prescrite d'olanzapine lors de l'initiation du traitement, par année	99
Figure 10 : Moyenne de dose quotidienne prescrite de quétiapine lors de l'initiation du traitement, par année	100
Figure 11 : Nombre de jours avec une ordonnance active pendant la première année de traitement par antipsychotique	101

Liste des abréviations

ACh	Acétylcholine
AChE	Acétylcholinestérase
AHFS	American Hospital Formulary Service
AP	Antipsychotique
ARIMA	Autoregressive Integrated Moving Average
BuChE	Butyrylcholinestérase
BPSD	Behavioral and psychological symptoms of dementia
ChI	Inhibiteur de cholinestérase
CHSLD	Centre hospitalier de soins de longue durée
DDD	Defined Daily Dose
ECV ou CVE	Événements cérébrovasculaires
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
GLS	General Least Square
IC 95%	Intervalle de confiance à 95%
ICD-9	International Classification of Diseases (9 ^{ème} édition)
IECA	Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
ISRS	Inhibiteur de la recapture de la sérotonine
MMSE	Mini Mental State Examination
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
NMDA	N-methyl-D-aspartate
PRN	Pro re nata
OLS	Ordinary Least Square
OR	Odds ratio
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier sincèrement ma directrice de recherche, Dr. Yola Moride, qui a su me fournir l'encadrement nécessaire à l'accomplissement de mon projet de recherche à la maîtrise et m'a transmis son enthousiasme envers la recherche en pharmacoépidémiologie.

J'aimerais remercier les autres membres du jury de mon mémoire :

Louise Mallet, président-rapporteur

Carol Hudon, membre du jury

J'adresse mes remerciements aux personnes qui ont collaboré à la réalisation de mon projet de maîtrise pour leur temps, leur expertise et leurs conseils : Dr. Cara Tannenbaum, M. Thierry Ducruet et Mme Marie-Josée Brabant.

Je souhaite également remercier les étudiants et les autres membres de l'équipe de recherche du Dr. Yola Moride pour leur disponibilité et leur aide et plus particulièrement, Anne-Marie, avec qui j'ai eu beaucoup de plaisir à travailler.

Je remercie le Réseau québécois de recherche sur l'usage des médicaments (RQRUM) ainsi que le Réseau québécois de recherche sur le vieillissement (RQRV) pour m'avoir attribué des bourses pour la diffusion de mes résultats de recherche.

Cette étude n'aurait pu être possible sans l'accès aux banques de données. Je remercie les membres du département de la statistique de la Régie de l'assurance maladie du Québec.

Je tiens à souligner l'apport de la Faculté de pharmacie qui m'a fourni les infrastructures et un milieu de formation optimal pour la réussite des mes études de deuxième cycle.

Enfin, je désire remercier ma famille pour leur soutien et leurs encouragements qui ont été d'une grande motivation pour l'accomplissement de mon projet de maîtrise.

Avant-propos

Ce mémoire, rédigé par article, a été réalisé dans le cadre de ma formation pour l'obtention du grade de maîtrise en sciences pharmaceutiques, option médicaments et santé des populations, à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal. L'article dont je suis l'auteur principal a été soumis pour publication dans le *American Journal of Geriatric Psychiatry* et a été rédigé en collaboration avec Dr. Cara Tannenbaum, Mr. Thierry Ducruet et ma directrice de recherche, Dr. Yola Moride. Pour cet article, qui porte sur les principaux résultats de mon projet de recherche, je confirme ma contribution originale à l'élaboration de la méthodologie, aux analyses statistiques, ainsi qu'à l'interprétation des résultats et à la rédaction de l'article.

Chapitre 1. Introduction

En raison du vieillissement de la population, le nombre de personnes âgées atteintes de démence est en hausse avec une prévalence à l'échelle mondiale ayant été estimée à 35,6 millions en 2010 [1, 2]. Au Québec, le nombre de patients atteints de démence s'élevait à 115 000 en 2010 et il est prévu que ce nombre augmentera pour atteindre 264 500 cas de démence en 2034 [3]. Cette prévalence importante, qui se traduit en une augmentation des hospitalisations, des visites médicales, des ordonnances de médicaments et des institutionnalisations, sans oublier les aspects liés à la prise en charge par les aidants naturels, induit des coûts importants et constitue ainsi une préoccupation majeure pour les systèmes de santé des pays développés [4, 5].

Les inhibiteurs de cholinestérase (ChIs) sont indiqués pour le traitement de la démence : la galantamine et la rivastigmine pour la démence légère à modérée et le donépézil pour la démence légère, modérée et sévère. En parallèle, les antipsychotiques (APs) sont fréquemment utilisés dans cette population pour le contrôle des symptômes neurologiques et comportementaux associés à la démence [6]. Or, ces produits ont fait l'objet d'interventions de communication de risque au Canada, sous forme de mises en garde (2002, 2004, 2005) suite à un risque accru d'événement cérébrovasculaire et de mortalité. L'objectif principal de ce mémoire est d'évaluer, en conditions réelles, les profils d'utilisation d'APs dans la population de personnes âgées démentes vivant à domicile, et de déterminer l'effet des interventions de communication de risque sur les profils observés.

Les symptômes neurologiques et comportementaux surviennent durant la progression de la démence chez 50% à 80% des patients [7, 8]. En plus d'être fréquemment associés à l'institutionnalisation [9], ils ont des répercussions importantes sur l'utilisation des services médicaux, notamment les hospitalisations [10], et diminuent la qualité de vie des patients et des aidants naturels [11, 12]. Selon des données européennes, 17.7% des patients âgés de 65 ans et plus atteints de démence utilisent des APs [13]. Des deux classes d'APs, celle des atypiques est la plus utilisée avec 82.5% du nombre total d'ordonnances d'APs dans la population de personnes âgées au Canada en 2002 toutes indications confondues [14].

De façon générale, les personnes âgées ont souvent plusieurs conditions médicales qui nécessitent la prise de plusieurs médicaments en concomitance. Elles ont également un métabolisme plus lent ce qui a pour effet de modifier la pharmacodynamique des médicaments. Il semblerait que 60% des ordonnances d'APs seraient pour des indications non reconnues dans des populations dont l'efficacité et l'innocuité n'ont pas été évaluées [15]. L'innocuité des APs dans la population de personnes âgées atteintes de démence a été remise en question suite à la publication de résultats d'essais cliniques rapportant des effets indésirables. En octobre 2002, suivant une discussion avec Santé Canada, la compagnie Janssen-Ortho, fabricant de la rispéridone (Risperdal®) au Canada, a envoyé une lettre aux professionnels de la santé les informant d'un risque accru d'événements cérébrovasculaires dans la population de personnes âgées démente [16]. En mars 2004, une lettre a également été envoyée par le fabricant Eli Lilly, pour l'olanzapine (Zyprexa®) [17]. Aux États-Unis, l'utilisation de tous les APs prescrits pour le

traitement des symptômes psychologiques et comportementaux des patients âgés déments est considérée hors indication. Au Canada, seule la rispéridone est indiquée pour le traitement de ces symptômes et il est recommandé aux professionnels de la santé d'effectuer une évaluation des bénéfices et des risques avant de les prescrire [18]. Selon une méta-analyse réalisée à partir de données d'essais thérapeutiques randomisés, les APs induisent une augmentation de 1.54 (IC 95% : 1.06 – 2.23) fois du risque de mortalité [19]. Ces résultats ont mené, en juin 2005, à la diffusion d'une mise en garde par Santé Canada qui portait sur l'ensemble des APs atypiques [20]. Enfin, en 2008, suite à la publication d'études montrant que les APs conventionnels étaient également associés à un risque accru de mortalité, la «*Food and Drug Administration*» (FDA) a étendu la mise en garde sur les APs atypiques aux APs toutes classes confondues [21-23].

Certaines études publiées dans la littérature ont évalué l'impact des mises en garde sur les délivrances d'APs dans la population de personnes âgées démentes. L'étude de Valiyeva *et al.* (2008), menée à partir des banques de données du programme d'assurance médicaments de l'Ontario, a montré que chacune des mises en garde était associée à une diminution de l'ordre de 5% du taux de prescription des APs atypiques alors que l'utilisation générale des APs a augmenté de 20% de 2000 à 2007 [24]. L'étude de Kales *et al.* (2011), menée aux États-Unis, a établi que la mise en garde de 2005 de la FDA avait accéléré le déclin de l'utilisation des APs atypiques, lequel avait déjà été amorcé auparavant [25]. Dans cette étude, les différences de pratique de prescription selon les caractéristiques du patient (âge, comorbidité, type de démence) avaient également été investiguées. Les mises en

garde ne semblent pas avoir eu d'effet dans aucun de ces sous-groupes. Alors que la majorité des études ont évalué l'effet des mises en garde sur les taux de prescription et choix de produits, très peu se sont penchées sur leur possible effet sur les caractéristiques des patients traités de même que sur les profils d'utilisation.

Les travaux effectués dans le cadre de ce mémoire reposent sur trois hypothèses principales. La première est que les mises en garde diffusées auprès des professionnels de la santé par les fabricants, de même que la mise en garde de Santé Canada, ont induit une diminution de l'utilisation des APs chez les personnes âgées atteintes de démence et vivant à domicile au Québec. La seconde est que ces interventions de communication de risque ont également influencé la sélection des patients traités par APs; les patients ayant initié un traitement récemment auraient moins d'antécédents cérébrovasculaires et/ou facteurs de risque cardiovasculaires que ceux ayant débuté le traitement avant les mises en garde. Selon la troisième hypothèse, les doses quotidiennes et les durées d'utilisation auraient également diminué suite aux mises en garde.

Le mémoire comprend d'abord un chapitre sur la recension des écrits suivi de l'énoncé des objectifs de l'étude. Vient ensuite un chapitre détaillant la méthodologie et les modèles statistiques utilisés pour rencontrer les objectifs. Le chapitre sur les résultats comporte un article soumis pour publication, dans lequel sont exposés les principaux résultats de l'étude, suivi d'une section sur les résultats d'analyses complémentaires. Le dernier chapitre porte sur la discussion des résultats avec un retour sur les hypothèses de recherche et un descriptif des forces et limites de l'étude.

Chapitre 2. Recension des écrits

2.1 Démence

2.1.1 Prévalence

Le rapport le plus récent de l'«*Alzheimer's Disease International*», publié en 2009, estime la prévalence mondiale de la démence à 35,6 millions en 2010 [26], ce qui correspond à une augmentation de 10% par rapport aux dernières estimations qui avaient été publiées en 2005 [27]. Au Canada, la prévalence de la démence est de 252 600 personnes, ce qui correspond à 8% de la population totale de personnes âgées de 65 ans et plus [28]. Au Québec, la prévalence de la démence était de 115 000 en 2010 [3]. La prévalence des gens atteints de démence augmente avec l'âge; il a été estimé qu'approximativement 25% des personnes âgées de 80 ans et plus sont démentes [29].

2.1.2 Définition

La démence est une atteinte neurodégénérative, d'évolution progressive, menant au décès et qui survient généralement après l'âge de 65 ans [30]. Le diagnostic de la démence débute avec la reconnaissance de symptômes cliniques tels le déclin progressif de la mémoire, la diminution des aptitudes des patients à effectuer les activités de la vie quotidienne, les problèmes psychiatriques et les changements de personnalité [31]. Le déclin cognitif associé à la maladie se traduit par une diminution de 2,7 à 4,5 points par année sur l'échelle du «*Mini Mental State Examination*» (MMSE) et les troubles fonctionnels reliés de même que la présence de symptômes psychologiques et comportementaux sont des facteurs importants d'institutionnalisation et de décès [30, 32]. En pratique, l'utilisation du test

«*Montreal Cognitive Assessment*» (MoCA) est très répandue et a démontré une sensibilité et une spécificité supérieure au MMSE dans la mesure du déclin cognitif [33]. La maladie d'Alzheimer représente environ 60% des démences, la démence à corps de Lewy, 20%, et la démence vasculaire, 10% [34].

2.1.3 Symptômes psychologiques et comportementaux

Environ 60% des patients démontrant des troubles psychologiques et comportementaux de la maladie d'Alzheimer requièrent un traitement [7]. Les symptômes psychologiques et comportementaux se subdivisent en quatre principaux types : les comportements hyperactifs ou l'agitation, les psychoses, les comportements liés à l'affect et l'apathie [35]. Parmi les symptômes psychotiques, les délires de type paranoïde et les hallucinations sont retrouvés fréquemment chez les patients atteints de démence [36]. Les symptômes de dépression quant à eux peuvent de présenter également avec des symptômes de délire, d'apathie et de psychose [37]. L'anxiété, l'irritabilité et le déclin cognitif peuvent également associés avec les symptômes dépressifs [38]. Les antipsychotiques sont utilisés pour le contrôle des délires, des hallucinations, dans agitations psychomotrices sévères et l'agressivité [39]. Pour les symptômes de dépression chez les patients déments, les antidépresseurs sont les agents de premier choix [40]. Les benzodiazépines et les agents anticonvulsivants peuvent également être prescrits. Les benzodiazépines comportent d'importants effets indésirables et il y a peu d'évidence supportant l'efficacité des anticonvulsivants dans la gestion des symptômes psychologiques et comportementaux [41]. Les principales options pour le traitement des symptômes

psychologiques et comportementaux associés à la démence sont exposées à la section 2.3 «*Traitement des symptômes psychologiques et comportementaux*».

Les principales conséquences de ces symptômes sont une institutionnalisation prématurée, une augmentation des visites à l'urgence, une diminution de la qualité de vie des patients et de leurs aidants naturels, ainsi qu'une augmentation substantielle des coûts pour la société [42]. De plus, les symptômes indésirables psychologiques et comportementaux accélèrent le déclin cognitif des patients déments [43] et résultent en une augmentation des hospitalisations de longue durée [44]. Les manifestations de ces symptômes varient selon le degré de sévérité de la maladie [45, 46]. Lorsque pris en charge rapidement, ces symptômes peuvent être efficacement contrôlés avec des médicaments pour ainsi retarder l'institutionnalisation des patients en améliorant leur qualité de vie de même que celle de leurs aidants naturels [46, 47].

2.2 Pharmacothérapie de la démence

Plusieurs aspects doivent être pris en considération dans le traitement de la démence. D'une part, l'objectif de la thérapie est de stabiliser ou de ralentir le déclin cognitif et fonctionnel du patient et d'autre part, d'améliorer les symptômes psychologiques et comportementaux qui y sont associés [48]. Les inhibiteurs de cholinestérase (ChIs) sont les médicaments indiqués dans le contrôle du déclin cognitif des patients atteints de démence et la mémantine, un antagoniste de récepteur du glutamate N-méthyl-D-aspartate (NMDA), peut également être ajouté à un ChI en fonction de la sévérité de la démence [49]. Actuellement, la rivastigmine et la galantamine sont

recommandées pour le traitement des patients déments de niveau léger à modéré, le donépézil pour la démence légère, modérée et sévère tandis que la mémantine est recommandée pour les patients avec une démence modérée à sévère uniquement [50, 51]. Outre les ChIs, les APs et les antidépresseurs sont également utilisés pour traiter les symptômes psychologiques et comportementaux [52]. Les traitements non pharmacologiques sont par ailleurs recommandés comme traitement de première ligne pour la gestion de ces symptômes [6]. La dépression et l'anxiété peuvent également se présenter chez les patients atteints de démence et les antidépresseurs sont les agents indiqués pour la gestion des symptômes de dépression [40]. Les troubles du sommeil sont également fréquents chez les patients atteints de démence [53]. Les antidépresseurs, les tranquillisants mineurs et les benzodiazépine peuvent être utilisés en doses intermittentes à court terme pour la gestion des troubles du sommeil lorsque les thérapies non pharmacologiques ont échoué [54].

2.2.1 Inhibiteurs de cholinestérase (ChIs)

Les ChIs sont les médicaments utilisés en première ligne afin de contrôler le déclin cognitif des personnes atteintes de démence [55]. Trois ChIs sont actuellement sur le marché canadien: le donépézil (Aricept®), la rivastigmine (Exelon®) et la galantamine (Reminyl®) [56]. Au Québec, le donépézil est le plus fréquemment utilisé, comptant pour 81% des délivrances de ChIs contre 11% pour la rivastigmine et 8% pour la galantamine [56]. Les ChIs font partie de la catégorie des médicaments d'exception dans la liste des médicaments de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ), et par conséquent, le remboursement est conditionnel à un diagnostic un diagnostic de la maladie d'Alzheimer léger à modéré (MMSE

entre 10 et 26) et à une évaluation globale des fonctions cognitives et motrices, du comportement et des aptitudes sociales [56].

2.3 Traitements des symptômes psychologiques et comportementaux

2.3.1 Traitements non pharmacologiques

Les options thérapeutiques non pharmacologiques, particulièrement les thérapies cognitives pour le patient et les aidants naturels, sont en première ligne pour la gestion des symptômes psychologiques et comportementaux de la démence [6]. D'autres exemples de traitements non pharmacologiques tels que les stimulations sensorielles (aromathérapies et thérapies lumineuses), la relaxation et les interventions comportementales peuvent être incorporées à la thérapie, mais ne peuvent remplacer le traitement pharmacologique [57, 58]. Les traitements non pharmacologiques permettent d'identifier directement dans l'environnement le facteur qui déclenche les symptômes indésirables et apportent une alternative au traitement pharmacologique, lequel peut avoir une efficacité limitée et des effets indésirables importants [57]. Par ailleurs, il existe peu de données dans la littérature sur l'efficacité des traitements non pharmacologiques pour les symptômes psychologiques et comportementaux de la démence [59, 60]. De plus, les ressources pour implanter de telles interventions sont souvent inaccessibles dans les milieux de pratique clinique [61].

2.3.2 Antidépresseurs

Selon une revue de littérature publiée en 2011, il existe un chevauchement important entre la dépression et la démence: d'une part, la dépression survient fréquemment chez les patients atteints de démence et, d'autre part, la dépression peut être un

symptôme précurseur causé par le déficit cholinergique [62]. Chez les personnes âgées atteintes de démence, les antidépresseurs sont majoritairement utilisés pour leur indication première, c'est-à-dire contrôler les symptômes de la dépression. Ils peuvent toutefois, comme les APs, être utilisés pour traiter les symptômes psychologiques et comportementaux [61]. Environ 30% à 40% des patients atteints de démence utilisent des antidépresseurs [63]. Il est reconnu que les fonctions sérotoninergiques sont réduites chez ces patients et que les antidépresseurs, par leur mode d'action facilitant la neurotransmission de la sérotonine, amélioreraient ainsi les symptômes psychologiques et comportementaux [64]. En revanche, les résultats publiés dans la littérature rapportent des données hétérogènes concernant l'efficacité des antidépresseurs dans le traitement des symptômes psychologiques et comportementaux et comme tous les médicaments en général, l'utilisation des antidépresseurs n'est pas sans risque [59]. Les antidépresseurs tricycliques comportent des effets secondaires anticholinergiques de même que des risques de toxicité cardiaque [61]. Selon les critères de Beers, les antidépresseurs tricycliques tertiaires comportent également un risque augmenté de chutes et de fractures chez la personne âgée [65]. Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS) sont également associés, particulièrement lorsqu'ils sont utilisés dans la population de personnes âgées démentes déjà fragilisée [61], à des effets indésirables tels que des saignements gastro-intestinaux [66], de l'hyponatrémie [67] et des chutes et fractures [65, 68]. Ainsi, même si les antidépresseurs sont relativement bien tolérés, ils ne semblent pas être aussi efficaces que les APs dans le traitement des

symptômes psychologiques et comportementaux de la démence et sont donc considérés comme un traitement de deuxième ligne [69].

2.3.3 Antipsychotiques (APs)

Les APs sont principalement utilisés pour traiter les symptômes psychologiques et comportementaux associés à la démence [49]. De 1993 à 2002, l'utilisation des APs a augmenté de 53% en Ontario et les APs atypiques représentaient 82.5% des APs prescrits à la fin de 2002 dans la population âgée de 65 ans et plus [70]. Les APs sont classés en deux catégories, les conventionnels et les atypiques, en fonction de leur capacité à lier les récepteurs dopaminergiques D2 (action antagoniste) et de leurs actions sur les récepteurs sérotoninergiques, plus spécifiquement le 5-HT_{2A} [39]. La popularité des APs atypiques s'explique en grande partie par leur profil clinique qui comprend moins d'effets indésirables, c'est-à-dire qu'ils ne causent peu ou pas d'effets extrapyramidaux, dont la dyskinésie tardive [71, 72]. La rispéridone est l'AP atypique le plus utilisé et il est le seul indiqué au Canada pour cette population, avec des recommandations de dose optimale figurant dans la monographie du produit [18]. La monographie souligne également qu'une évaluation des bénéfices et des risques, particulièrement pour les facteurs de risque cérébrovasculaire, doit être réalisée dans la population de personnes âgées démentes. L'olanzapine et la quétiapine sont des agents non indiqués dans la population de personnes âgées démentes [73, 74]. Cependant, des études antérieures ont démontré une importante utilisation hors indication, puisque la quétiapine serait l'AP atypique de premier choix pour la gestion des troubles du sommeil associés à la démence [75]. Une proportion importante des APs sont prescrits en *pro re nata* (PRN), c'est-

à-dire au besoin, lorsqu'il y a une aggravation des symptômes d'agitation et de psychoses du patient atteint de démence. La quétiapine est la molécule la plus prescrite en PRN, avec 40% des ordonnances d'APs PRN dans les centres hospitaliers du Québec, bien qu'aucune donnée probante n'appuie l'usage de cette molécule en PRN [76].

2.4 Déterminants de l'utilisation d'antipsychotiques chez les sujets atteints de démence

L'institutionnalisation est le facteur déterminant le plus important de l'utilisation d'APs chez les sujets âgés déments [63]. Ainsi, les données d'utilisation proviennent surtout d'études menées chez les patients résidant en institution; les données relatives aux patients déments vivant à domicile étant très rares dans la littérature. La gravité du trouble cognitif est le facteur le plus important associé à l'utilisation d'APs [77]. Les autres facteurs associés à leur utilisation incluent la sévérité des symptômes psychologiques et comportementaux [78, 79], les symptômes de dépression [78, 80], et les activités nocturnes [81]. L'utilisation des APs serait moindre chez les patients ayant une bonne mobilité et étant aptes à accomplir leurs activités quotidiennes [78]. Ces déterminants d'utilisation d'APs ne font, par ailleurs, pas l'unanimité dans la littérature. Une étude rapporte que la sévérité des troubles cognitifs de la démence, les incapacités fonctionnelles de même que la comorbidité ne seraient pas associés à l'utilisation d'APs [79].

2.5 Études sur les bénéfices et les risques des antipsychotiques

Plusieurs essais cliniques contrôlés ont été menés afin d'évaluer l'efficacité et les effets indésirables des APs chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Deux méta-analyses des résultats d'essais ont conclu à une efficacité modérée des APs et plusieurs effets indésirables ont été rapportés [82, 83]. Dans deux essais contrôlés contre placebo chez des patients institutionnalisés, une amélioration significative des symptômes psychologiques et comportementaux avec de faibles doses de rispéridone et d'olanzapine a été observée [84, 85]. Une étude menée par le groupe CATIE-AD, un essai clinique randomisé à double insu, est la première étude ayant évalué l'efficacité des APs atypiques chez les patients Alzheimer. L'étude comportait 450 patients Alzheimer ayant des symptômes de psychose, et qui ont été répartis aléatoirement en quatre groupes (rispéridone, olanzapine, quétiapine et placebo). Chaque patient a été suivi pendant 36 semaines, ce qui constitue une force par rapport aux autres études randomisées qui ont rarement suivi les patients pour une durée supérieure à 12 semaines. L'événement d'intérêt de l'étude était le délai jusqu'à l'arrêt du traitement et le nombre de patients pour lesquels une amélioration des symptômes après 12 semaines de suivi a été observé [86]. Parmi les trois APs atypiques évalués (rispéridone, olanzapine et quétiapine), aucun n'a montré une amélioration significative sur l'échelle du «*Clinicians Global Impression of Change*», comparativement au placebo. Les auteurs ont par conséquent conclu que les risques associés à ces produits étaient supérieurs à leur efficacité pour le traitement des symptômes psychologiques et comportementaux des patients atteints de la maladie d'Alzheimer [87].

Plusieurs études ont identifié un risque accru d'événements cérébrovasculaires et de mortalité associé aux APs dans cette sous-population. La majorité des décès sont causés par des événements cardiovasculaires, principalement par des arythmies cardiaques, et des infections, plus spécifiquement, des pneumonies [88]. Les sous-sections suivantes résument les principaux résultats sur les risques associés aux APs dans la population de personnes âgées atteintes de démence.

2.5.1 Mortalité

Une revue de littérature a été réalisée par Mittal *et al.* (2011) sur le risque de mortalité associé aux APs dans la population de personnes âgées atteintes de démence. À partir des résultats de 14 études, les auteurs ont évalué que ce risque était de 1.2 à 1.6 fois plus élevé chez les utilisateurs d'APs comparativement aux non-utilisateurs [89]. Il ne semble cependant pas y avoir de différence de risque entre les APs atypiques et conventionnels [22, 90]. La fenêtre de temps pendant laquelle le risque de décès est accru est de 30 jours suivant le début du traitement mais pourrait s'échelonner jusqu'à deux ans [89]. En plus de l'utilisation des APs, un âge avancé, être de sexe masculin, un stade plus avancé de démence ainsi qu'un degré plus élevé d'incapacité fonctionnelle contribue à l'augmentation du risque de mortalité [89]. Le mécanisme par lequel les APs augmenteraient le risque de mortalité n'a pas encore été établi, mais il a été suggéré que certains APs prolongeraient les intervalles QTc, ce qui induirait des événements cérébrovasculaires [91].

2.5.2 Événements cérébrovasculaires

Cette même revue de littérature, publiée en 2011 par Mittal *et al.*, a également identifié 22 études ayant évalué le risque d'événements cérébrovasculaires associé

aux APs, toujours dans la population de personnes âgées atteintes de démence. Les auteurs rapportent un risque d'événements cérébrovasculaires de 1.3 à 2 fois plus élevé chez les utilisateurs d'APs [89]. Il n'y aurait pas de différence de risque observée entre les APs conventionnels et atypiques [92, 93] La fenêtre de temps pendant laquelle le risque d'événements cérébrovasculaires est plus élevé est environ 20 mois après le début du traitement [89]. Outre l'utilisation d'APs, d'autres facteurs de risque indépendants d'événements cérébrovasculaires comprennent une dose plus élevée de l'agent AP par rapport à sa dose médiane, un âge avancé, un diagnostic de démence, plus particulièrement de démence vasculaire et des antécédents de fibrillation auriculaire [89]. Plusieurs mécanismes expliquant le lien entre la survenue d'événements cérébrovasculaires et l'utilisation d'APs sont proposés dans la littérature. Un des plus probant est que l'utilisation d'APs faciliterait la survenue de thrombose qui elle-même entraînerait un événement cérébrovasculaire [94]. Le mécanisme par lequel les APs entraîneraient des thromboses n'a pas encore été établi. Des hypothèses ont par ailleurs été proposées : les APs augmenteraient l'agrégation des plaquettes sanguines causant alors des thromboses et la sédation excessive, qui est un effet indésirable connu des APs, exacerberait la stase veineuse [95]. D'autres mécanismes suggérés sont les effets cardiovasculaires comme l'hypotension orthostatique et les arythmies [96].

2.5.3 Événements cardiovasculaires

Le décès causé par un événement cardiovasculaire est une des principales causes de mortalité chez les patients déments utilisateurs d'APs. Certains APs, en particulier les conventionnels, ont comme particularité de prolonger les intervalles QTc ce qui

peut provoquer des événements cardiovasculaires indésirables entraînant le décès [97]. L'initiation d'un traitement par AP (conventionnel ou atypique) chez le sujet âgé de 65 ans et plus augmente probabilité de décès de cause cardiovasculaire dans les 180 jours suivant le début du traitement (HR : 1.23, IC 95%: 1.10 – 1.36) [98]. Par ailleurs, dans le sous-groupe des patients déments, cette association n'était pas significative (HR : 1.12, IC 95% : 0.80 – 1.56) [98]. Bien que le résultat dans la sous-population de personnes âgées atteintes de démence soit non significatif, les auteurs concluent que cela ne contredit pas le fait que la probabilité de décès toutes causes confondues soit plus élevée pour les utilisateurs d'APs dans cette même population [90].

2.5.4 Pneumonies

Cinq études ont rapporté un lien entre les APs et les pneumonies [91, 99, 100]. Dans deux de ces études, le risque était plus élevé pendant la première semaine de traitement [101, 102]. Plusieurs mécanismes pourraient expliquer le processus par lequel les APs induiraient une pneumonie dans la population de patients âgés déjà fragilisés. En effet, les effets extrapyramidaux associés aux APs, les effets de sédation dus à leur action sur les récepteurs cholinergiques ainsi que sur les récepteurs H1 et de la dopamine, joueraient un rôle dans la survenue de pneumonie [103].

2.5.5 Troubles métaboliques

Il est connu que les APs peuvent entraîner des troubles métaboliques, tels que prise de poids et troubles lipidiques, qui sont des facteurs de risque connus d'événements cardiovasculaires, mais il n'a pas été démontré que ces effets indésirables

surviennent chez les patients atteints de démence [88]. En pratique, les antipsychotiques peuvent entraîner des hyperglycémies dans la population de personnes âgées exemptes de diabète en augmentant significativement le risque de visites médicales pour l'hyperglycémie (OR : 1.52, IC 95% : 1.07 – 2.17) [104].

2.6 Gestion des risques médicamenteux

L'autorisation de mise en marché des médicaments par les agences de réglementation est obtenue principalement à partir de résultats d'essais thérapeutiques. Or, les données sur les risques qui sont obtenues dans ces essais sont souvent limitées en raison des faibles effectifs et des caractéristiques très homogènes de la population à l'étude. De plus, les durées d'exposition et de suivi sont très courtes, lesquelles ne représentent souvent pas les conditions réelles d'utilisation. Les personnes âgées démentes étant un sous-groupe à risque d'effet indésirable, l'utilisation des APs est donc problématique dans cette population.

En 2005, La Food and Drugs Administration (FDA) et la European Medicines Agency (EMA) ont publié, respectivement en 2005 et 2006, des lignes directrices concernant la gestion du risque thérapeutique. Un système de gestion de risques y est défini comme étant «un ensemble d'activités de pharmacovigilance et d'interventions élaborées pour identifier, caractériser, prévenir ou minimiser les risques relatifs aux médicaments et l'évaluation de l'efficacité de ces interventions» [105]. Les interventions de minimisation des risques médicamenteux sont celles qui vont au-delà de la monographie du produit. Elles incluent par exemple, des documents éducatifs, comprenant les lettres envoyées aux professionnels de la santé

(«*Dear Healthcare Professional Letters*»), les mises en garde diffusées par les compagnies pharmaceutiques destinées au public ainsi que les guides médicamenteux («*Medication guides*»), les cartes d'alerte pour les patients, la prescription et la distribution contrôlée et enfin, la surveillance active des médicaments («*Therapeutic Drug Monitoring*»).

Pour les APs, les interventions de minimisation de risque ont consisté en des mises en garde qui sont décrites dans la section suivante.

2.7 Mises en garde sur les antipsychotiques

Les deux premières mises en garde sur les APs étaient des lettres envoyées par les compagnies pharmaceutiques aux professionnels de la santé. Le 11 octobre 2002, suivant une discussion avec Santé Canada, Janssen-Ortho, le fabricant de la rispéridone, a envoyé une lettre aux professionnels de la santé décrivant le risque accru d'événements cérébrovasculaires induit par la rispéridone dans la population de personnes âgées démentes [16]. Toujours suivant une discussion avec Santé Canada, le 10 mars 2004, le fabricant de l'olanzapine, Eli Lilly, a entrepris une action similaire en envoyant une lettre aux professionnels de la santé les avertissant du risque d'événements cérébrovasculaires dans la même population [17]. En parallèle aux interventions de minimisation de risque des compagnies pharmaceutiques, des interventions de communication peuvent également être implantées par les agences de réglementation telles que des mises en garde. Ces interventions s'avèrent nécessaires, d'une part suite à la publication de résultats

d'essais thérapeutiques après l'autorisation de mise en marché et d'autre part, parce que ne peuvent être mentionnés dans la monographie les risques survenant lors d'une utilisation hors indication. Ceci fut le cas pour les APs chez les personnes âgées démentes. Le 22 juin 2005, Santé Canada a émis une troisième mise en garde concernant l'ensemble des APs atypiques et l'augmentation du risque de mortalité chez personnes âgées démentes [106]. Dans le Tableau 1 sont présentées les informations contenues dans chacune des trois mises en garde.

Aux États-Unis, des mises en garde similaires ont également été diffusées pour la rispéridone (avril 2003), pour les APs atypiques (avril 2005) [19, 107], de même que pour les APs conventionnels par la FDA concernant le risque de mortalité (juin 2008) suite à la publication d'études rapportant un risque de mortalité comparable entre APs atypiques et conventionnels [21-23].

Tableau 1 : Informations contenues dans les mises en garde canadiennes sur les antipsychotiques chez les personnes âgées atteintes de démence

Première mise en garde

Date	11 octobre 2002
Médicament	Risperdal® (rispéridone)
Intervention	Lettre envoyée aux professionnels de la santé envoyée par Janssen-Ortho suivant une discussion avec Santé Canada
Sujet	Risperdal® (rispéridone) et événements cérébrovasculaires dans des essais cliniques chez les patients déments
Événements indésirables	Accident cérébrovasculaire et ischémie cérébrale transitoire incluant les décès
Évidence scientifique	Revue de quatre essais cliniques randomisés montrant un risque absolu de 2% d'événements cérébrovasculaires avec l'utilisation du Risperdal®
Conseils aux professionnels	Effectuer un rapport bénéfices/risques de l'utilisation du Risperdal® chez les patients âgés atteints de démence en prenant en considération les facteurs prédictifs de risque d'événements cérébrovasculaires pour chaque patient individuellement

Deuxième mise en garde

Date	10 mars 2004
Médicament	Zyprexa® (olanzapine)
Intervention	Lettre envoyée aux professionnels de la santé par Eli Lilly suivant une discussion avec Santé Canada
Sujet	Zyprexa® (olanzapine) et événements cérébrovasculaires dans les essais cliniques impliquant des patients âgés déments
Événements indésirables	Accident cérébrovasculaire et ischémie cérébrale transitoire incluant les décès
Évidences scientifiques	Revue de cinq essais cliniques randomisés montrant une hausse de 0.9% du risque absolu d'événements cardiovasculaires avec l'utilisation de Zyprexa® L'efficacité du Zyprexa® est n'est pas démontrée chez les patients atteints de psychoses reliées à la démence dans les essais cliniques.
Conseils aux professionnels	Les données sont insuffisantes pour établir si le risque d'événements cérébrovasculaires est associé avec le Zyprexa® ou tous les APs. Réévaluation du rapport bénéfices/risques de l'utilisation du Zyprexa® dans la population de personnes âgées atteintes de démence

Troisième mise en garde

Date	22 juin 2005
Médicament	APs atypiques
Intervention	Lettre envoyée aux professionnels de la santé par Santé Canada
Sujet	Augmentation de la mortalité associée avec l'utilisation des APs atypiques parmi les patients âgés déments
Événement indésirable	Décès toutes causes confondues
Évidences scientifiques	Méta-analyse des résultats de 13 essais cliniques sur la rispéridone (six essais), quiétiapine (deux essais) et olanzapine (cinq essais) montrant une augmentation du risque absolu de la mortalité, toutes causes confondues, avec la rispéridone (0.9%), quiétiapine (2.3%) et olanzapine (2.0%) parmi les patients âgés atteints de démence. La plupart des décès sont dus à des événements cardiovasculaires ou des infections.
Conseils aux professionnels	Les APs atypiques sont approuvés pour le traitement de la schizophrénie, mais seul la rispéridone est approuvée à court terme pour la gestion des symptômes psychologiques et comportementaux associés à la démence

2.8 Méthodes d'évaluation des interventions de minimisation de risque

Dans la littérature, on recense différentes méthodes d'évaluation de l'efficacité des interventions de minimisation de risque médicamenteux. Les études de cohorte rétrospective avec séries chronologiques, les études de cohorte rétrospective avec analyses pré- et post-intervention, les études de cohorte rétrospective avec analyses descriptives, les essais randomisés et les enquêtes par questionnaires font partie des méthodes les plus fréquemment utilisées. Les études de cohorte rétrospective avec séries chronologiques segmentées sont détaillées ci-dessous.

Les études de cohorte rétrospective avec séries chronologiques segmentées semblent être les plus utilisées pour évaluer l'effet des interventions de communication, telles que les mises en garde [25, 108, 109]. Une série chronologique ou série temporelle est définie comme étant une suite d'observations en fonction du temps [110]. La première étape de ces analyses est l'inspection visuelle des points de la série chronologique qui permet de caractériser l'effet d'une intervention sur certaines composantes clés telles que le délai d'apparition de l'effet (immédiat ou retardé), tendance de l'effet (abrupt ou graduel), et la durée de l'effet (permanent ou temporaire) [111]. Ensuite, l'analyse par série chronologique segmentée permet de quantifier l'impact de l'intervention ainsi que d'isoler l'effet de plusieurs interventions consécutives. Dans ce type d'analyse, sont évaluées deux principales composantes à partir de la comparaison des différents segments (souvent délimités par des interventions, par exemple les mises en garde): rupture de niveau ou rupture de pente. Pour arriver à détecter ces points de ruptures, il faut d'abord éliminer

l'effet de tendance (en anglais "*trend*") qui représente l'évolution à moyen terme du phénomène étudié et qui induit une forte autocorrélation entre les points d'observation de la série [110]. Les modèles de régression linéaire avec composante d'autorégression permettent de contrôler pour cette autocorrélation. Les modèles de régression linéaire pour les analyses par séries chronologiques segmentées sont fréquemment utilisés; plusieurs études publiées dans la littérature ont utilisé ces modèles pour évaluer l'impact des mises en garde [25, 112, 113]. Par ailleurs, ce modèle suppose une relation linéaire dans le temps pour les pentes avant et après l'intervention ce qui peut limiter la capacité du modèle à détecter l'effet d'une intervention. Les modèles ARIMA (Autoregressive Integrated Moving Average) sont également souvent employés dans les analyses par séries chronologiques segmentées [24, 112, 113], car en plus de contrôler pour l'autocorrélation entre les données, ils permettent de corriger pour la présence d'effet saisonnier.

La performance des analyses par séries chronologiques segmentées pour la détection de l'effet d'une intervention est supérieure pour les interventions ponctuelles (ex : l'implantation d'un co-paiement dans un régime d'assurance) que pour celles qui sont implantées graduellement [114]. L'effet de l'intervention peut alors se présenter avec un décalage temporel, ce qui complique la modélisation et la détection d'un lien causal. Cette méthodologie est également associée à certaines limites dont la difficulté d'isoler l'effet d'une intervention parmi toutes celles qui ont été implantées dans un court laps de temps. De plus, l'absence de données individuelles peut également induire des biais de confusion. Par exemple, il est connu que l'état de

santé et les caractéristiques des patients sont des éléments qui influencent le plus la prescription de médicaments par les professionnels de la santé [115]. Il est donc difficile de déterminer si un changement du taux d'ordonnance est lié à une intervention ou à des changements dans les caractéristiques de la population. Les pratiques de prescription peuvent être également influencées par des facteurs externes tels que des interventions implantées ailleurs, ou de nouvelles données publiées dans la littérature ou dans les guides de pratiques cliniques [115-118]. En résumé, l'effet d'une mise en garde n'est pas nécessairement immédiat et il est difficile d'exclure les facteurs externes dans l'évaluation de son efficacité.

2.9 Études sur l'effet des interventions de communication sur l'utilisation des antipsychotiques

2.9.1 Description des études publiées sur l'effet des mises en garde sur les antipsychotiques

Dans le Tableau 2 sont résumées les caractéristiques des études visant à évaluer l'effet des mises en garde sur l'utilisation d'APs chez les patients atteints de démence. La majorité de ces études ont été menées à partir de banques de données administratives de soins de santé, dont deux qui étaient des bases de données de facturations de soins médicaux [112, 119]. Ces études sont détaillées dans la section ci-dessous.

L'étude de Trifiro *et al.*, menée en Italie et publiée en 2010, portait sur les utilisateurs d'APs dans la population générale avec des sous-groupes pour les personnes âgées et les personnes âgées atteintes de démence. Les tendances

observées ont été décrites à l'aide d'une série chronologique simple et a montré que les mises en garde émises par les autorités réglementaires italiennes sur les APs avaient entraîné une augmentation de la prévalence mensuelle d'utilisation d'APs conventionnels et une diminution d'utilisation d'APs atypiques chez les patients âgés déments vivant à domicile. De telles tendances n'ont pu être observées ni dans la population générale ni dans la population de personnes âgées de 65 ans et plus [119]. La comparaison des différents sous-groupes de population suggère ainsi que les mises en garde ont eu un certain effet, mais aucune évaluation n'a été réalisée pour vérifier si le changement était statistiquement significatif. La seconde étude par Chiabrando *et al.*, menée en Italie également et publiée en 2010, portait sur les patients sans tenir compte de l'âge. Les APs atypiques uniquement étaient considérés et l'étude a montré que les mises en garde sur les APs avaient résulté en une augmentation de l'utilisation de quétiapine, qui est le seul AP approuvé en Italie pour les troubles psychologiques et comportementaux chez les sujets déments. En parallèle, a été observé une diminution de l'utilisation de la rispéridone et d'olanzapine en termes du nombre d'utilisateurs incidents, mais également de quantité de médicaments délivrés mesurés en «*Defined Daily Dose*» (DDD) [120]. Tout comme l'étude de Trifiro *et al.*, les auteurs ont utilisé une série chronologique simple ce qui n'a pu permettre de quantifier l'effet de la mise en garde. L'étude menée en Espagne par Sanfélix-Gimeno *et al.*, publiée en 2009, a également utilisé les DDD pour mesurer l'effet des mises en garde sur l'olanzapine et la rispéridone. Il s'agissait de données d'ordonnances qui ne prenaient pas en compte l'âge et le sexe des patients. Pendant les 12 mois précédant la première mise en garde et les 12 mois

suivant l'implantation d'un processus de distribution contrôlée, les DDD ont diminué de 22% pour la rispéridone et de 33% pour l'olanzapine [121]. Cet effet n'a été visible que pour les faibles doses de rispéridone et d'olanzapine, utilisées comme marqueurs pour identifier les patients déments. En plus de n'étudier que l'effet de deux APs atypiques (rispéridone et olanzapine), cette étude ne comportait aucun détail sur les caractéristiques des patients. L'utilisation des DDD comporte des limitations importantes dans un contexte gériatrique où les personnes âgées requièrent de fréquents ajustements de dose en raison des diminutions des fonctions hépatiques et rénales associées à un âge avancé [122]. De plus, un modèle de série chronologique segmenté a été réalisé et les valeurs des interceptes et des pentes du modèle de régression segmenté ont été rapportées, mais aucune évaluation de l'effet absolu ou relatif des mises en garde n'a été effectuée.

Les résultats des études menées en Europe doivent toutefois être interprétés avec précaution. Il est probable que les résultats obtenus dans ces études ne soient pas extrapolables au contexte canadien. En effet, le cadre réglementaire de l'approbation des médicaments est différent de même que le contenu et les dates de diffusion des mises en garde par les autorités. En Italie, une mise en garde a été diffusée en mai 2004 recommandant de cesser l'utilisation hors-indication des APs atypiques [120]. En Espagne, deux mises en garde concernant l'innocuité des APs atypiques ont été diffusées en mars et mai 2004. Puis, en février 2005, un programme de distribution contrôlée consistant en une demande d'autorisation préalable pour prescrire des APs atypiques dans la population de personnes âgées de 75 ans et plus a été implantée

[121]. Parallèlement aux interventions de communication des risques des pays européens qui diffèrent du contexte canadien, l'attitude des professionnels de la santé face à ces interventions peut varier d'un pays à l'autre ce qui peut se refléter dans la pratique médicale.

L'étude de Dorsey *et al.*, menée aux États-Unis et publiée en 2010, portait également sur des données d'ordonnances uniquement sans considérer les individus. Les auteurs ont employé l'analyse par série chronologique segmentée et ont montré que, pour la période de janvier 2003 à mars 2005, la prescription d'APs atypiques a augmenté pour atteindre un taux annuel de 34% dans la population générale et de 16% chez les patients déments âgés de 65 ans et plus. Dans l'année suivant la mise en garde de 2005, la prescription d'APs atypiques a diminué de 2.4% pour la population générale, mais ce résultat n'était pas statistiquement significatif. Pour les patients âgés déments, le déclin était statistique significatif avec 18.4% de diminution dans l'année suivant la mise en garde [112]. Les auteurs ont également évalué l'effet de la mise en garde sur les APs conventionnels et n'ont pas observé de changement dans les tendances de prescription. L'effet semblerait plus important pour les renouvellements que pour les nouvelles ordonnances (i.e. initiations de traitement). En effet, avant la mise en garde de 2005, les nouveaux traitements d'APs diminuaient à un taux annuel de -22.6% (IC 95% : -38.7% – -6.4%) alors qu'ensuite, la diminution était de -13.5% (IC 95% : -27.8% – 0%). Pour les renouvellements d'APs, le taux annuel de délivrance augmentait avant la mise en garde de 2005, de 37.3% (IC 95% : 16.1% – 58.4%) alors que la mise en garde a

entraîné une diminution de -21.5% (IC 95% : -28.5% – -14.5%). Il semble donc que la première mise en garde sur la rispéridone en avril 2003 ait eu un impact plus hâtif sur les taux d'initiation de traitement par APs alors qu'il a fallu attendre la mise en garde sur tous les APs atypiques en avril 2005 pour que l'effet soit visible sur les renouvellements d'APs. Un avantage de l'étude de Dorsey *et al.* est l'utilisation d'une analyse de régression joinpoint (en anglais «*Joinpoint regression analysis*») qui permet la sélection d'un point de coupure par le modèle plutôt qu'a priori par l'investigateur. Le mois d'avril 2005 avait été identifié comme point de cassure par le modèle, ce qui correspond au mois de diffusion de la mise en garde par la FDA renforçant donc ainsi la plausibilité de l'impact de la mise en garde. L'étude n'a cependant pas pu isoler l'effet des mises en garde sur les agents spécifiques de la classe des APs atypiques, ces derniers ayant été regroupés en une seule catégorie. De plus, les analyses portaient sur le nombre absolu de délivrances sans ajustement pour la variation du nombre de patients déments au cours de la période à l'étude.

L'étude de Tami *et al.* portait spécifiquement sur la population de personnes âgées démentes. Cette étude n'a toutefois pas effectué la distinction entre les différents agents APs regroupant les APs en conventionnels et atypiques. Les résultats complets de l'étude ne sont pas disponibles, mais les auteurs rapportent qu'à partir de 2003, un déclin de l'utilisation des APs atypiques est observé dans la population de personnes âgées démentes et que la mise en garde de 2005 a accéléré ce déclin [113].

L'étude de Desai *et al.*, la plus récente publiée, portait également sur les personnes âgées atteintes de démence. La méthode qui a été utilisée consiste en des séries chronologiques du nombre de visites médicales avec mention pour un AP. La distinction pour les APs atypiques a été effectuée. Les taux d'utilisation d'APs ont ensuite été calculés en divisant le nombre annuel de visites médicales avec une mention pour un AP par le nombre annuel total de visites médicales chez les patients âgés déments. Les auteurs rapportent une diminution des visites médicales mentionnant un AP passant de 12,5% pour la période avant les mises en garde (2003 et 2004) à 11,5% pour la période après les mises en garde (2006 à 2008) [123].

L'étude de Valiyeva *et al.*, menée en Ontario et publiée en 2008, est la première à avoir évalué l'impact des trois mises en garde canadiennes. La population à l'étude était les personnes âgées atteintes de démence. Les auteurs ont utilisé une analyse par série chronologique segmentée. Dans cette étude a été quantifié l'effet de chacune des trois interventions sur les taux de délivrance des deux classes d'APs, conventionnels et atypiques, mais également des trois principaux agents atypiques, rispéridone, olanzapine et quétiapine. Les auteurs ont rapporté que chacune des mises en garde était associée à une diminution des taux de délivrance d'APs atypiques de 5.0% après la première mise en garde, 4.9% après la deuxième, et de 3.2% après la troisième mise en garde [24]. Les auteurs ont également identifié des effets significatifs des deux premières interventions sur les agents mentionnés spécifiquement dans la mise en garde, rispéridone et olanzapine, ce qui renforce l'association entre les mises en garde et les changements dans les taux de délivrance

d'APs. Le taux de délivrance a été obtenu à partir du nombre de patients âgés déments utilisateurs d'APs comme numérateur, et le nombre total de personnes âgées dans la province comme dénominateur. Par conséquent, aucun ajustement pour la variation dans le temps du nombre de patients déments au cours de la période à l'étude n'a pu être effectué.

L'étude de Kales *et al.*, menée aux États-Unis et publiée en 2011, semble être la seule à avoir considéré la variation du nombre de patients âgés déments au cours de la période à l'étude. L'étude de Kales *et al.* comportait une méthodologie similaire à celle de Valiyeva *et al.* pour l'analyse par série chronologique segmentée. Par ailleurs, contrairement à l'étude de Valiyeva *et al.* où les données étaient évaluées mensuellement, Kales *et al.* ont regroupé les données dans des intervalles de trois mois et ont défini la variable dépendante principale comme étant le nombre de patients ayant reçu au moins une délivrance d'AP pendant l'intervalle de trois mois sur le nombre de patients déments dans la cohorte au cours de ce même intervalle. De plus, la période de l'étude a été divisée en trois segments: période avant les mises en garde, période suivant la première mise en garde (rispéridone en avril 2003), et période suivant la mise en garde de 2005 «*black-box warning*». Les résultats de l'étude de Kales *et al.* montrent que l'utilisation des APs a diminué de 27% suite à la mise en garde de 2005 alors que le déclin n'était pas statistiquement significatif pour la première mise en garde [25]. Après la mise en garde de 2005, l'utilisation des trois agents spécifiques atypiques a diminué. Un impact significatif de la première mise en garde a pu être observé pour l'olanzapine et, pour la mise en garde de 2005,

l'impact était statistiquement significatif pour la quétiapine en plus de l'olanzapine. Les mises en garde n'ont cependant pas eu d'effet significatif sur l'utilisation de rispéridone. Un avantage de l'étude de Kales *et al.* est que l'utilisation des autres psychotropes (antidépresseurs, anticonvulsivants et anxiolytiques/hypnotiques) a été évaluée pour déterminer la présence d'un effet compensatoire. Seule l'utilisation des anticonvulsivants a augmenté légèrement suite à la mise en garde de 2005. Trois analyses de sensibilité ont également été effectuées en stratifiant selon les groupes d'âges (80 ans et plus vs moins de 80 ans), les types de démence (Alzheimer vs autres types), et la comorbidité évaluée par un score de comorbidité (score du Charlson index plus grand que 1 versus 1 ou moins). Les auteurs rapportent que l'utilisation générale des APs est moins importante chez les patients âgés de 80 ans et plus et avec un score de Charlson plus grand que 1, mais que l'utilisation des APs dans ces deux sous-groupes est similaire durant toute la période à l'étude. Pour ce qui est de la sous-analyse par type de démence, l'utilisation des APs a augmenté plus rapidement dans la période avant les mises en garde et a diminué plus rapidement après la mise en garde de 2005 chez les patients atteints d'Alzheimer comparativement aux autres types de démence. En résumé, par rapport aux autres études publiées sur l'effet des mises en garde sur l'utilisation des APs, celle de Kales *et al.* semble apporter plusieurs contributions. Cependant, elle est limitée à l'effet des recommandations sur les taux de prescription dans certains sous-groupes, mais ne décrit pas l'effet des interventions sur les caractéristiques des patients traités, notamment en ce qui concerne la présence d'antécédents et de facteurs de risque cérébrovasculaires ou cardiovasculaires.

Tableau 2 : Résumé des études sur l'impact des mises en garde sur l'utilisation des antipsychotiques

Auteurs (Année)	Pays	Population	Période	Analyses	Conclusion
Valiyeva <i>et al.</i> (2008)[24]	Canada	Déments 66+	1 ^{er} mai 2000 au 28 février 2007	Séries chronologiques segmentées (modèles ARIMA) sur les taux de prescription mensuels d'APs (tous, atypiques, conventionnels, rispéridone, olanzapine et quétiapine)	Diminution significative des taux de prescription d'APs atypiques après chacune des trois mises en garde et effet visible sur les agents atypiques spécifiques
Dorsey <i>et al.</i> (2010) [112]	États- Unis	2 groupes : 1) Population générale 2) Déments 65+	Janvier 2003 à décembre 2008	Séries chronologiques segmentées (modèle General Least Square et ARIMA) sur l'utilisation mensuelle d'APs atypiques	Diminution de l'utilisation d'APs atypiques après la mise en garde de 2005 de façon plus prononcée chez les patients atteints de démence
Tami <i>et al.</i> (2010) [113]	États- Unis	Déments 65+	2003 à 2008	Séries chronologiques segmentées (modèle General Least Square et ARIMA) sur les taux de prescription mensuels des conventionnels et des atypiques	Déclin de l'utilisation d'APs atypiques à partir de 2003 et accélération du déclin après la mise en garde de 2005 de la FDA
Kales <i>et al.</i> (2011) [25]	États- Unis	Déments 65+	1 ^{er} avril 1999 au 30 septembre 2007	Séries chronologiques segmentées (modèles linéaires avec correction pour l'autocorrélation) sur taux d'utilisation d'APs à chaque trois mois (tous, atypiques, conventionnels, rispéridone, olanzapine et quétiapine)	Déclin significatif de l'utilisation des APs atypiques à partir de 2003 et accélération du déclin à partir de la mise en garde de 2005 et effet visible pour olanzapine et quétiapine mais pas pour rispéridone

Desai <i>et al.</i> (2012) [123]	États-Unis	Déments 65+	2003 à 2008	Séries chronologiques du nombre de visites avec mention pour un AP	Suite à la mise en garde de 2005, une légère diminution dans l'utilisation des APs atypiques sans évidence d'une substitution pour d'autres agents psychotropes a été observée.
Sanfelix-Gimeno <i>et al.</i> (2009) [121]	Espagne	Individus 65+	2000 à 2006	Séries chronologiques segmentées (modèles ARIMA) pour les Defined Daily Dose (DDD) en milliers calculées mensuellement pour rispéridone et olanzapine	Diminution des prescriptions de la rispéridone et de l'olanzapine parmi les patients ayant une faible dose (proxy pour identifier les patients déments) après la mise en garde des autorités réglementaires espagnoles
Trifiro <i>et al.</i> (2010) [119]	Italie	3 groupes : 1) Population générale 2) Individus 65+ 3) Déments 65+	Janvier 2000 à novembre 2005	Séries chronologiques avec prévalence mensuelles et annuelles des APs atypiques et conventionnels	Augmentation de la tendance d'utilisation des agents conventionnels et diminution de l'utilisation des agents atypiques chez les patients déments vivant en communauté après la mise en garde sur les atypiques des autorités réglementaires italiennes
Chiabrando <i>et al.</i> (2010) [120]	Italie	Déments	Mai 2003 à avril 2006	Séries chronologiques du nombre mensuel d'utilisateurs incidents et de la dose quotidienne moyenne pour rispéridone, olanzapine et quétiapine	Augmentation de l'utilisation de quétiapine au détriment de l'olanzapine et de la rispéridone et stabilisation de l'utilisation des trois agents atypiques suite à la mise en garde de 2004 des autorités italiennes

Cette revue de littérature narrative a permis de mieux cerner la préoccupation majeure que constitue le nombre grandissant de patients atteints de démence et ses répercussions sur le système de santé. Plusieurs faits saillants, décrits dans ci-dessous, ont ainsi pu être identifiés concernant la pharmacothérapie des symptômes comportementaux associés à la démence et l'effet des mises en garde sur l'innocuité des APs. À partir des limites des études publiées, des lacunes ont pu être identifiées, lesquelles seront en partie comblées par les travaux de recherche effectués dans le cadre de ce mémoire.

Parmi les études ayant évalué l'effet des mises en garde sur les taux d'utilisation d'APs, celles de Valiyeva *et al.*, menée à partir des banques de données de l'Ontario publiée en 2008, et de Kales *et al.*, réalisée à partir des banques de données du *Veteran Affairs* aux États-Unis publiée en 2011, semblent être les plus approfondies. Valiyeva *et al.* ont observé une diminution significative du taux de prescription d'APs atypiques après chacune des mises en garde, mais l'augmentation du nombre de patients déments au cours de la période à l'étude n'a pas été prise en compte. L'étude de Kales *et al.* a identifié des sous-groupes pour lesquels l'effet des mises en garde était plus prononcé, tels que patients très âgés et ceux avec des comorbidités.

Cependant, ni l'une ni l'autre de ces études n'a évalué l'impact des mises en garde sur les caractéristiques des patients traités, notamment en ce qui concerne les antécédents cérébrovasculaires de même que sur les profils d'utilisation en termes de doses quotidiennes moyennes et de durées de traitement.

Chapitre 3. Objectifs et Hypothèses de recherche

3.1 Objectif principal

L'objectif principal de ce mémoire était d'évaluer, en conditions réelles, les profils d'utilisation d'APs dans la population de personnes âgées démentes vivant à domicile et de déterminer l'effet des interventions de communication de risque sur les profils observés.

3.2 Objectifs spécifiques

Les objectifs spécifiques de l'étude se répartissent en trois catégories :

- **Objectif 1 : Évolution du taux de délivrance d'antipsychotiques**
 - 1a. Décrire le taux de délivrance d'APs en fonction du temps et évaluer l'effet des mises en garde;
 - 1b. Décrire les taux d'initiation de traitement par APs en fonction du temps et évaluer l'effet des mises en garde;
- **Objectif 2 : Profils de comorbidité chez les utilisateurs d'antipsychotiques**
 2. Décrire les caractéristiques des patients qui débutent un traitement par AP (notamment par rapport aux antécédents cérébrovasculaires et facteurs de risque cérébrovasculaires) et déterminer l'effet des mises en garde sur les caractéristiques des patients traités;
- **Objectif 3 : Profils d'utilisation d'antipsychotiques**
 3. Décrire les profils d'utilisation d'APs en termes de dose quotidienne prescrite et de durée de traitement, et évaluer si les mises en garde ont entraîné un changement dans les profils d'utilisation.

3.3 Hypothèses de recherche

Hypothèse 1: À l'instar des études de Valiyeva *et al.* et de Kales *et al.*, les trois mises en garde sur la rispéridone, l'olanzapine et la quétiapine devraient être associées à une diminution du taux de délivrance d'APs dans la population âgée démente vivant en communauté. Un effet propre à chacun des agents spécifiés dans les deux premières mises en garde, rispéridone et olanzapine, devrait également être observé et un effet plus prononcé devrait être observé suite à la dernière mise en garde sur les APs atypiques, car celle-ci concerne l'ensemble des produits de la classe.

Hypothèse 2: Selon les mises en garde, hormis la rispéridone, les APs ne devraient pas être prescrits aux personnes âgées atteintes de démence. Pour la rispéridone, on recommande néanmoins aux professionnels de la santé d'évaluer les bénéfices et les risques pour chaque patient individuellement, particulièrement ceux ayant des facteurs de risque cérébrovasculaire. Par conséquent, suite aux mises en garde, les patients déments qui initient un traitement AP devraient avoir un profil de risque d'événement cérébrovasculaire moindre que les utilisateurs qui initient un traitement avant la diffusion des mises en garde.

Hypothèse 3: En l'absence d'alternatives thérapeutiques, les mises en garde peuvent avoir induit des changements de pratiques de prescription se traduisant en une diminution des doses quotidiennes prescrites et/ou des durées de traitement.

Chapitre 4. Méthodologie

4.1 Plan d'étude

Une étude de cohorte rétrospective a été menée chez les patients âgés atteints de démence identifiés parmi les membres du régime public d'assurance médicaments du Québec entre le 1^{er} janvier 2000 et le 31 décembre 2009. La délivrance d'inhibiteur de cholinestérase (ChI), soit le donépézil (ARICEPT®), la rivastigmine (EXELON®) ou la galantamine (REMINYL®), identifiée dans les banques de données des services pharmaceutiques de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ), fut utilisée comme marqueur de démence pour identifier la population source. La cohorte de nouveaux utilisateurs d'APs fut identifiée par la délivrance d'un AP dans cette population source. La date d'entrée dans la cohorte d'utilisateurs d'APs correspondait à la date d'initiation du traitement par AP. Un même patient ne pouvait entrer qu'une seule fois dans la cohorte, une nouvelle utilisation d'AP ayant été définie comme la première délivrance de l'AP suivant la délivrance du ChI.

4.2 Population cible

La population cible était celle des sujets âgés atteints de démence vivant à domicile et traités par AP. Hormis l'objectif 1a qui portait sur le taux de délivrance sur l'ensemble des patients, la population cible pour répondre aux autres objectifs était celle des patients qui débutaient un nouveau traitement par AP. L'ensemble des APs remboursés par la RAMQ a été considéré (la liste des produits se retrouve à l'Annexe 1).

4.3 Population source

La population source était constituée de 37 138 personnes âgées atteintes de démence et vivant en communauté, membres du régime public d'assurance médicaments de la RAMQ, et qui ont débuté un traitement par inhibiteur de cholinestérase (ChI) pendant la période à l'étude. Cette population source avait été acquise dans le cadre d'un autre projet portant sur les profils d'utilisation des ChIs chez les personnes âgées. *Moride et al. Impact économique de l'utilisation sous-optimale des anticholinestérases dans la population âgée démente. Subvention du FRSQ/Conseil du Médicament.* Le programme public d'assurance-médicament couvre la quasi-totalité (environ 98%) des personnes âgées de 65 et plus qui résident au Québec. L'effectif a été sélectionné aléatoirement et correspond à environ 55% des nouveaux utilisateurs de ChIs. Pour des raisons de confidentialité, la RAMQ ne fournit pas aux chercheurs la totalité des patients qui rencontrent les critères d'admissibilité pour une étude. L'algorithme consiste à échantillonner aléatoirement 75% des 10 000 premiers sujets, 50% des 70 000 suivants, et 25% des sujets restants, pour un total de 125 000 sujets au maximum.

Pour être inclus dans la population source, les sujets devaient être âgés de 66 ans et plus et être membres du régime public d'assurance médicaments et d'assurance maladie pendant au moins un an avant la date de début de leur traitement par ChI. Ce critère avait pour objectif d'avoir une période minimale d'une année de couverture des ordonnances et des services médicaux pour l'évaluation des antécédents médicaux des sujets inclus dans l'étude.

4.4 Population à l'étude

4.4.1 Critères d'admissibilité

Tous les patients déments sous ChI ayant débuté un AP étaient admissibles pour l'étude de cohorte. Les sujets qui avaient reçu une délivrance d'AP avant le début de leur traitement par ChI étaient exclus, car seul un an de recul était disponible et il n'aurait pas été possible de déterminer la date de début du traitement AP. Un total de 5 602 patients ayant une reçu une délivrance d'AP avant la délivrance de ChI ont ainsi été exclus.

4.4.2 Suivi des membres de la cohorte

Les patients inclus dans la cohorte ont été suivis à partir de la date d'entrée dans la cohorte (début du traitement AP) et ont été censurés au premier des événements suivants: i) fin de la période à l'étude (31 décembre 2009), ii) décès, iii) hospitalisation ou institutionnalisation (déterminée à partir du code de lieu de service dans la banque de données des services médicaux de la RAMQ, iv) arrêt de la couverture par le régime public d'assurance médicaments.

4.5 Description des sources de données

L'étude a été réalisée à partir de trois banques de données de la RAMQ: i) banque de données des bénéficiaires, ii) banque des services pharmaceutiques et iii) banque des services médicaux.

4.5.1 Banque de données des bénéficiaires de la RAMQ

Cette banque comprend des renseignements sur les personnes couvertes par le régime d'assurance médicaments. Les variables suivantes ont été retenues pour

l'étude : le groupe d'âge du bénéficiaire (66 à 69 ans, 70 à 74 ans, 75 à 79 ans, 80 à 84 ans et 85 ans et plus), le sexe, la date d'adhésion au régime général d'assurance médicaments et l'année de décès, s'il y a lieu. Ces données ont été utilisées pour vérifier les critères d'admissibilité et de censure des sujets.

4.5.2 Banque des services pharmaceutiques de la RAMQ

Cette banque couvre approximativement 98% des résidents du Québec âgés de 65 ans et plus. Pour chaque médicament délivré, elle comprend le nom du médicament (dénomination commune et classe de l'«American Hospital Formulary Service» (AHFS)), le nombre d'unités délivrées, la dose par unité, la durée prescrite, ainsi que la date de délivrance. À partir de la dose par unité, du nombre d'unités, et de la durée prescrite, il est possible de calculer la dose quotidienne prescrite. Seuls les médicaments inclus dans la liste des médicaments de la RAMQ et délivrés en communauté sont inclus dans la banque. Les médicaments acquis en vente libre, à l'hôpital, ou payés directement par le patient sont exclus. Les médicaments acquis dans les Centres Hospitaliers de Soins de Longue Durée (CHSLD) ne sont pas répertoriés, mais ceux acquis dans certaines résidences pour personnes âgées peuvent l'être dépendamment du statut de l'établissement.

4.5.3 Banque des services médicaux de la RAMQ

Cette banque renseigne les services rémunérés à l'acte dans le cadre du programme de services médicaux universel où tous les résidents du Québec sont couverts sans égard de l'âge ou du revenu. Cette banque comprend, pour chaque service médical rendu, le type du service ou de la procédure (codé selon la Classification canadienne des actes diagnostiques, thérapeutiques et chirurgicaux), la date, le lieu (cabinet

privé, unité d'urgence, hôpital, unité de soins de longue durée ou institution) de même que les diagnostics codés selon l'«*International Classification of Disease*» 9^{ème} édition (ICD-9).

4.5.4 Croisement des banques de données

L'information incluse dans les banques décrites ci-dessus a été croisée à partir du numéro d'assurance maladie du patient qui demeure inchangé dans le temps. Seul un identifiant brouillé est fourni aux chercheurs, pour des raisons de confidentialité. Le croisement des banques de données de la RAMQ a été réalisé avec succès dans de nombreuses études pharmacoépidémiologiques.

4.6 Définition des variables

Les variables ont été définies selon les objectifs spécifiques de l'étude décrits au Chapitre 3.

4.6.1 Variables dépendantes

- **Objectif 1 : Évolution du taux de délivrance d'antipsychotiques**

Le taux global de délivrance d'APs (utilisateurs incidents et prévalents) était la variable d'intérêt principale pour répondre à l'objectif 1a et a été défini comme étant le nombre de patients ayant reçu au moins une délivrance pour un AP au cours d'un mois donné divisé par le nombre de patients déments présents dans la population source pendant le même mois. Il s'agit donc d'une prévalence de délivrance mensuelle d'APs; aucune distinction n'ayant été effectuée entre les nouveaux et les anciens utilisateurs. Le taux de délivrance d'APs a ensuite été stratifié selon six catégories:

- APs (tous produits confondus)
- APs conventionnels
- APs atypiques
- Risperidone
- Olanzapine
- Quétiapine

En Annexe 1, se trouve la liste détaillée des dénominations communes incluses dans chacune de ces catégories.

Parallèlement au taux global de délivrance d'APs défini ci-dessus, le taux mensuel d'initiation de traitements par AP a été calculé. Il a été défini comme étant la proportion de personnes âgées démentes dans la population source ayant reçu un nouveau traitement AP pendant un mois donné. Le taux d'initiation a également été stratifié selon les six catégories de produits précédemment décrites.

• **Objectif 2 : Profils de comorbidité chez les utilisateurs d'antipsychotiques**

La variable dépendante était la présence d'antécédents d'événement cérébrovasculaire, et consistait en une variable dichotomique (0 : absence d'antécédent et 1 : présence d'antécédent). La variable a été évaluée dans l'année précédant l'initiation du traitement par AP.

Antécédents d'événements cérébrovasculaires : Les antécédents d'événements cérébrovasculaires ont été évalués à partir de la présence de Codes ICD-9 431X à 437X dans la banque des services médicaux RAMQ.

- **Objectif 3 : Profils d'utilisation des antipsychotiques**

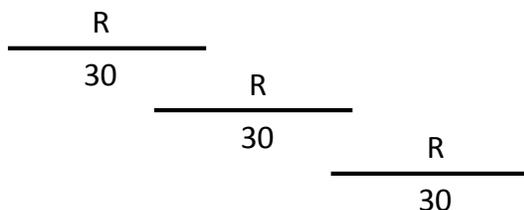
Les profils d'utilisation ont été définis à partir de la dose quotidienne prescrite lors de l'initiation du traitement, ainsi que la durée de traitement pendant la première année de traitement.

Dose quotidienne prescrite : La dose quotidienne prescrite a été évaluée pour la rispéridone, l'olanzapine et la quétiapine, qui sont les trois agents APs atypiques principalement utilisés dans cette population. La dose quotidienne prescrite a été calculée à partir de la durée prescrite, la quantité d'unités délivrées, et de la dose par unité, lesquelles sont renseignées dans la banque des services pharmaceutiques de la RAMQ. L'Annexe 3 présente les informations détaillées concernant les doses et les modes d'administration des trois principaux agents atypiques.

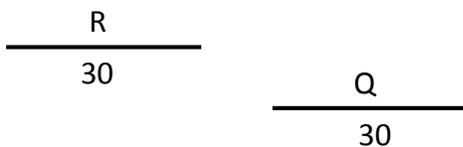
Durée de traitement : La durée d'utilisation pendant la première année de traitement a été déterminée à partir de la date de délivrance et de la durée prescrite de chaque ordonnance. La durée du traitement correspondait au nombre de jours avec une prescription active peu importe la classe et le type de produit. Lorsqu'un seul produit a été délivré pendant toute la période, la durée totale de traitement correspondait à la somme des durées prescrites. Lorsque plus d'un produit a été délivré, la durée totale était la somme des durées prescrites, sauf en cas de chevauchement des périodes de traitements. En ce cas, si un deuxième produit a été délivré avant la date de fin de l'ordonnance du produit précédent, on considérait qu'il y avait eu un changement de produit qui était effectif à la date de délivrance du deuxième produit. D'autre part, si deux produits étaient délivrés à la même date, on considérait qu'il y avait utilisation

concomitante et la durée la plus longue était retenue. Ces règles de décision sont illustrées dans les cas de figure suivants :

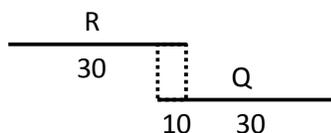
Cas 1 : Le patient est sous monothérapie avec la rispéridone avec des ordonnances de 30 jours chacune. Le renouvellement de chaque ordonnance survient quelques jours avant la fin de l'ordonnance précédente. L'hypothèse est que le patient termine chacune des ordonnances avant de débiter la suivante. Le nombre de jours avec ordonnance active est donc de 90.



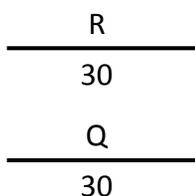
Cas 2 : Le patient a reçu de la rispéridone et il change ensuite pour de la quétiapine sans période de chevauchement. Le nombre de jours avec ordonnance active est de 60.



Cas 3 : Le patient débute le traitement avec de la rispéridone et il change ensuite pour de la quétiapine 10 jours avant la fin de la première ordonnance. L'hypothèse est que le patient arrête la rispéridone au moment de la délivrance de la quétiapine. Par conséquent, on déduit la période de chevauchement de la somme des durées prescrites. Le nombre de jours avec prescription active est donc de 50.



Cas 4 : Le patient reçoit deux APs différents le même jour. Dans ce cas, la durée de la prescription n'est considérée qu'une seule fois. Le nombre de jours avec ordonnance active est donc de 30 jours.



4.6.2 Variables indépendantes

Exposition aux interventions de communication de risque :

Pour l'analyse des taux de délivrance d'APs, une première variable T représentant le nombre de mois depuis le début de la période à l'étude a été définie. Ensuite, trois variables indépendantes, W1, W2 et W3, correspondant respectivement aux trois mises en garde sur la rispéridone, l'olanzapine et tous les APs atypiques ont été créées. Ces variables ont été définies de la façon suivante : chacune des variables était égale à 0 avant la mise en garde d'intérêt et égale à 1 le mois de la mise en garde et les mois subséquents. Le mois de la mise en garde était ainsi considéré comme faisant partie de la période d'exposition. Trois autres variables continues, TW1, TW2 et TW3, ont également été créées et prenaient la valeur 0 avant la mise en garde et correspondaient au nombre de mois après l'intervention concernée par la suite. Ces variables ont été utilisées dans les analyses de séries chronologiques

décrites plus loin dans ce mémoire. Le Tableau 3 illustre la matrice des expositions aux interventions de communication de risque.

Tableau 3 : Matrice d'exposition aux variables indépendantes pour les modèles de séries chronologiques

Mois	T	W1	TW1	W2	TW2	W3	TW3
Janvier 2001	1	0	0	0	0	0	0
...
Septembre 2002	21	0	0	0	0	0	0
Octobre 2002	22	1	1	0	0	0	0
Novembre 2002	23	1	2	0	0	0	0
...
Février 2004	38	1	17	0	0	0	0
Mars 2004	39	1	18	1	1	0	0
Avril 2004	40	1	19	1	2	0	0
...
Mai 2005	53	1	32	1	15	0	0
Juin 2005	54	1	33	1	16	1	1
Juillet 2005	55	1	34	1	17	1	2
...
Décembre 2009	108	1	87	1	70	1	55

Exposition à la mise en garde de 2005 :

Pour les analyses sur les profils de comorbidité (objectif 2) et les profils d'utilisation (objectif 3) chez les nouveaux utilisateurs d'APs, la variable indépendante principale était la mise en garde de 2005. Bien que deux mises en garde sur les risques d'événement cérébrovasculaire associés avec la rispéridone et l'olanzapine ont été diffusées en octobre 2002 et mars 2004, la mise en garde de 2005 sur tous les APs atypiques a été retenue comme variable indépendante principale, car selon les données de la littérature, il s'agit de celle ayant eu le plus d'impact sur l'utilisation d'APs. Par ailleurs, il a été documenté que pour avoir un impact sur les pratiques de prescriptions des professionnels de la santé, plusieurs interventions de minimisation de risque sont souvent nécessaires. De plus, les interventions doivent

spécifier de quel médicament et de quels effets il s'agit afin d'assurer une publicisation adéquate [124, 125].

Ainsi, les sujets âgés déments qui ont reçu un nouveau traitement par AP après la date de la mise en garde sur tous les APs atypiques (22 juin 2005) étaient considérés comme exposés et ceux dont le début du traitement était antérieur à cette date étaient considérés comme non-exposés. L'exposition à la mise en garde de 2005 était donc une variable dichotomique.

4.6.3 Covariables

Les covariables comprenaient les antécédents cardiovasculaires et les facteurs de risque cardiovasculaire. De façon similaire à la variable dépendante principale (antécédent d'événement cérébrovasculaire), les covariables ont été évaluées dans l'année précédant la date de début du traitement AP. Les variables ont été mesurées à partir des ordonnances et des services médicaux reçus. Toutes ces variables ont été définies à partir de variables dichotomiques (0 : absence de l'antécédent ou facteur de risque; et 1 : présence de l'antécédent ou facteur de risque).

- ***Antécédents cardiovasculaires :***

Les antécédents de maladies cardiovasculaires comprenaient les pathologies suivantes : infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque chronique, maladie des artères coronariennes, maladie des artères périphériques et arythmies. Les algorithmes suivants ont été utilisés pour identifier chacun de ces antécédents à partir des banques de données des services médicaux et services pharmaceutiques de la RAMQ :

Infarctus du myocarde: Codes ICD-9 : 410X – 412X dans la banque des services médicaux.

Insuffisance cardiaque chronique: Codes ICD-9 : 398.9, 402.0, 402.1, 402.9, 428.0, 428.1 ou 428.9 dans la banque des services médicaux, ou délivrance de furosémide, furosémide et digoxine, inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), spironolactone ou bêta-bloqueurs dans la banque des services pharmaceutiques.

Maladie des artères coronariennes: Codes ICD-9 : 410X – 414X ou délivrance de nitrate.

Maladie des artères périphériques: Codes ICD-9 : 440X – 447X ou délivrance de pentoxifylline.

Arythmies: Codes ICD-9 : 427X ou délivrance d'un anti-arythmique ou d'un anticoagulant.

• ***Facteurs de risque cardiovasculaire :***

Étaient considérés comme facteurs de risque cardiovasculaire la dyslipidémie, et le diabète [126]. Les codes diagnostics et médicaments suivants ont été utilisés pour identifier ces conditions:

Dyslipidémie: Codes ICD-9 : 272X ou délivrance d'un hypolipémiant ou d'un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase (statine).

Diabète : Codes ICD-9 : 250X ou délivrance d'insuline ou d'un agent hypoglycémiant.

Les antécédents cardiovasculaires et facteurs de risque cardiovasculaires ont ensuite été regroupés en une variable trichotomique selon les catégories suivantes: 0 : aucun antécédent ou facteur de risque cardiovasculaire, 1 : un antécédent ou facteur de risque cardiovasculaire et 2 : deux antécédents ou facteurs de risque cardiovasculaires ou plus. Chacun des antécédents et facteurs de risque a été détaillé à l'Annexe 2.

Les autres covariables considérées comme facteurs de confusion potentiels incluaient le groupe d'âge, le sexe, les antécédents de dépression, et la délivrance d'anxiolytiques. Ces variables ont été citées dans la littérature comme étant associées à l'utilisation d'APs [79]. La définition de chacune de ces variables se retrouve ci-dessous :

Groupe d'âge : L'âge à la date d'entrée dans la population source de sujets déments, soit la date de la première délivrance pour un ChI, a été considéré. Cette variable se retrouve dans la banque de données des bénéficiaires de la RAMQ. La variable âge comprend cinq catégories : 66 à 69 ans, 70 à 74 ans, 75 à 79 ans, 80 à 84 ans et 85 ans et plus. Il est vrai que l'âge au moment de l'initiation du traitement par ChI peut ne pas correspondre à l'âge au début du traitement par AP, surtout lorsqu'il y avait un long délai entre les deux dates. La RAMQ, pour des raisons de confidentialité, ne fournit pas aux chercheurs la date de naissance. Par conséquent, il n'a pas été possible de calculer l'âge exact à la date d'initiation du traitement par

AP. Seul le groupe d'âge au moment de l'initiation du traitement par ChI était disponible. L'impact de ce biais d'information potentiel sur les résultats est discuté au Chapitre 6, dans la section sur les limites de l'étude.

Dépression : La dépression fut identifiée à partir de la présence de codes ICD-9 (296.2, 296.3, 298.0, 300.0, 300.1, 300.3, 300.4, 309.1, 311.9) dans la banque de données des services médicaux, et de la délivrance d'un antidépresseur dans la banque de données des services pharmaceutiques dans l'année précédant la date index (date de début du traitement par AP). La délivrance d'un antidépresseur était requise, car la fiabilité du code diagnostic de dépression dans les demandes de remboursement des médecins peut être questionnable. En revanche, la présence d'un antidépresseur seul, sans code diagnostic, pourrait être liée à un diagnostic autre que la dépression (ex. : fibromyalgie).

Délivrance d'anxiolytique : Au moins une délivrance d'anxiolytique (benzodiazépines et divers anxiolytiques, sédatifs et hypnotiques) dans l'année précédant la date index.

4.7 Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été définies en fonction des trois objectifs spécifiques de l'étude.

4.7.1 Analyse des taux de délivrance d'antipsychotiques

Deux variables dépendantes ont été considérées pour cette phase de l'analyse: taux global de délivrance d'APs (i.e. nouveaux et anciens traitements), et taux d'initiation de traitement par AP (utilisateurs incidents seulement). Les taux de délivrance d'APs dans la population de personnes âgées démentes ont été calculés pour chaque mois de la période à l'étude. Une représentation graphique des taux a d'abord été effectuée afin d'observer les changements au cours du temps. Ensuite, des modèles de séries chronologiques segmentées ont été réalisés pour déterminer l'effet de chaque mise en garde sur les taux observés. Pour ces analyses, les variables indépendantes correspondaient à la matrice d'exposition décrite au Tableau 3.

Division de la période à l'étude en segments :

L'analyse par séries chronologiques segmentées a été rendue possible en séparant la période à l'étude en différents segments délimités par les mois des trois mises en garde (octobre 2002, mars 2004 et janvier 2005). Les quatre segments sont répartis de la façon suivante :

- Segment 1 : Période avant les mises en garde
(janvier 2001 à septembre 2002)
- Segment 2 : Période après la mise en garde sur la rispéridone
(octobre 2002 à février 2004)
- Segment 3 : Période après la mise en garde sur l'olanzapine
(mars 2004 à mai 2005)
- Segment 4 : Période après la mise en garde sur les atypiques
(juin 2005 à décembre 2009)

Chacun des segments comprend 21, 17, 15, et 55 mois respectivement pour un total de 108 mois sur l'ensemble de la période à l'étude. Deux recommandations

générales sont proposées dans la littérature concernant les modèles de séries chronologiques segmentées [111] :

- 1) Un minimum de 12 points d'observation (i.e. mois) avant et après les interventions est requis afin de prendre en compte dans le modèle l'effet saisonnier éventuel de l'utilisation d'APs;
- 2) Un minimum de 100 observations par point d'observation (i.e. mois) de la série est requis afin d'atteindre un niveau acceptable de variation entre les points.

Équation du modèle :

Un modèle de régression linéaire «*Ordinary Least Square*» (OLS) en employant la procédure AUTOREG du logiciel statistique SAS a été utilisé afin de réaliser l'analyse par séries chronologiques segmentées et s'exprime par l'équation suivante :

$$Y_t = b_0 + b_1 * T + b_2 * W1 + b_3 * TW1 + b_4 * W2 + b_5 * TW2 + b_6 * W3 + b_7 * TW3 + e_t$$

où :

Y_t : taux de délivrance d'APs à un temps t

b_0 : valeur de l'intercepte

$b_1 * T$, $b_3 * TW1$, $b_5 * TW2$ et $b_7 * TW3$: valeurs des pentes des segments

$b_2 * W1$, $b_4 * W2$ et $b_6 * W3$: valeurs des interceptes des mises en garde

e_t : erreur

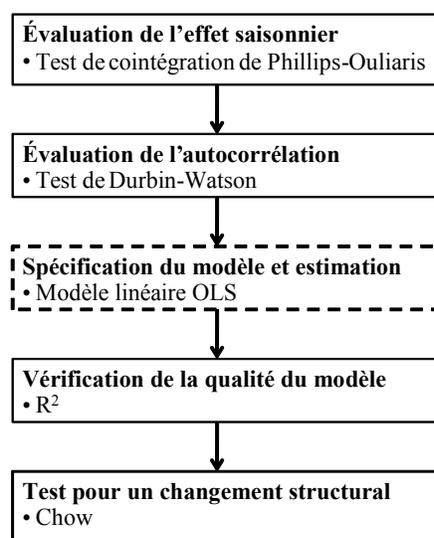
Étapes de la régression linéaire :

Une représentation visuelle des résidus a d'abord été réalisée afin d'identifier les composantes de l'effet saisonnier. Les délivrances de médicaments peuvent comporter des fluctuations saisonnières comme il a été démontré dans le cas des

antidépresseurs où une augmentation de l'utilisation est observée à l'automne et à l'hiver [127]. Il ne s'agit pas d'une augmentation réelle de l'utilisation, car ce phénomène est observé à tous les ans. Le test de Philippe-Ouliaris a ainsi été effectué afin de détecter un possible effet saisonnier sur les différents modèles. L'autocorrélation est une caractéristique qui se retrouve fréquemment dans les séries chronologiques, c'est-à-dire que la valeur des variables dépendantes ou des covariables à un mois donné sont corrélées avec celle du mois précédent. Des ordres d'autocorrélation peuvent être spécifiés dans les modèles pour vérifier pour quel(s) mois précédent(s), la corrélation est présente. Par conséquent, la présence d'autocorrélation a été vérifiée par le test de Durbin-Watson avec une procédure «*backstep*» en spécifiant un ordre 13, c'est-à-dire que l'autocorrélation a été évaluée pour les 13 mois précédent comme cela a été suggéré dans le cas de données mensuelles [128]. Pour tous les modèles, une autocorrélation d'ordre 1 était présente, c'est-à-dire que les valeurs pour un mois donné étaient fortement corrélées avec celles du mois précédent. Cette autocorrélation a été prise en compte dans le modèle final. Enfin, la qualité du modèle final a été vérifiée par un test de R^2 . La statistique R^2 évalue la proportion de la variance du taux de délivrance d'APs qui est expliquée par les variables indépendantes incluses dans le modèle. Par exemple, une statistique R^2 de 0.76 indique que 76% de la variance de la variable dépendante est expliquée par les variables indépendantes. Cette statistique varie entre 0 et 1; plus le modèle est bien ajusté plus la valeur de la statistique s'approche de 1.

Par ailleurs, dans certains modèles de séries chronologiques, un changement structural représenté par une rupture de niveau peut être visible. Il est ainsi possible, plutôt que de spécifier à l'avance la date (ou le mois) de la mise en garde, de demander au logiciel statistique d'identifier par lui-même un point de cassure dans les tendances observées. Cela a été rendu possible par la réalisation d'un test de Chow qui évalue la présence d'un changement structural dans le modèle. Dans la Figure 1 sont résumées les principales étapes de l'élaboration des modèles de séries chronologiques segmentées.

Figure 1 : Étapes de la modélisation des séries chronologiques segmentées



Évaluation de l'effet des mises en garde :

L'effet d'une mise en garde n'étant pas immédiat, nous avons choisi d'évaluer son effet 12 mois après le mois de sa diffusion comme cela a été fait dans la littérature [24]. Pour ce faire, l'effet absolu de la mise en garde est calculé en faisant la différence entre la valeur du taux de délivrance d'APs 12 mois après la mise en

garde et la valeur du taux prédit si la mise en garde n'avait pas eu lieu. Le taux prédit est déterminé à partir de la pente du modèle de régression correspondant à la période antérieure à la mise en garde. L'effet relatif est calculé comme étant l'effet absolu divisé par le taux de délivrance d'APs si la mise en garde n'avait pas eu lieu [129].

Effet absolu : $Y_t(\text{avec mise en garde}) - Y_t(\text{sans la mise en garde})$

Effet relatif : $Y_t(\text{avec mise en garde}) - Y_t(\text{sans la mise en garde}) / Y_t(\text{sans la mise en garde})$

Les intervalles de confiance à 95% (IC 95%) autour de l'effet absolu sont basés sur les variances des pentes prédites et observées [24]. Les intervalles de confiance autour de l'effet relatif ont été calculés en utilisant la méthode delta multivariée pour l'estimation de la variance [129]. En Annexe 4 sont présentées de façon détaillée les formules mathématiques utilisées pour le calcul des intervalles de confiance des effets absolus et relatifs.

4.7.2 Analyse des profils de comorbidité chez les nouveaux utilisateurs d'antipsychotiques

Afin de déterminer l'effet des mises en garde sur les caractéristiques des patients traités, une série chronologique pour caractériser l'évolution de la proportion de patients traités par APs qui ont des antécédents d'événements cérébrovasculaires a d'abord été réalisée. La même procédure a été effectuée pour les autres covariables (antécédents d'événements cérébrovasculaires, facteurs de risque cardiovasculaire, dépression et délivrance d'anxiolytiques). Cette représentation graphique de l'évolution des proportions à chaque mois de la période à l'étude a permis de dégager les tendances au cours du temps. Seules des constatations visuelles ont pu être

effectuées, car les critères d'utilisation des modèles par séries chronologiques segmentées n'ont pu être rencontrés, faute d'effectifs. Par exemple, au cours d'un mois donné, le nombre de nouveaux utilisateurs d'AP ayant un antécédent cérébrovasculaire variait entre 0 et 29. Il aurait été possible de combiner les mois en des périodes plus longues afin d'augmenter les effectifs (ex. en trimestre), mais cela aurait compromis l'autre critère des séries chronologiques, i.e. d'avoir au moins 12 points avant et après chacune des mises en garde.

Par conséquent, un modèle d'analyse avant et après l'intervention de 2005 a été utilisé pour comparer le profil de comorbidité des patients ayant initié un traitement par AP. Des analyses bivariées avec la variable dépendante, antécédents d'événements cérébrovasculaires, et chacune des covariables ont d'abord été effectuées. Comme les variables étaient toutes dichotomiques ou trichotomiques (antécédents cardiovasculaires regroupés en une variable : 0, 1, ≥ 2), des tests de Chi-carré ont été effectués pour les analyses bivariées afin de déterminer s'il y avait une différence significative de proportions avant et après l'intervention de 2005. Un seuil de significativité statistique de 0.20 a été sélectionné pour que la variable soit considérée dans le modèle de régression logistique multivarié. Par conséquent, toutes les variables dont la différence de proportion avant et après l'intervention de 2005 était associée à une valeur p de 0.20 ou moins ont été retenues dans le modèle multivarié. Le seuil de significativité statistique du modèle multivarié a été fixé à 0.05 et la qualité d'ajustement des modèles a été évaluée par la statistique R^2 (i.e. pourcentage de la variance expliquée par les variables incluses dans le modèle).

4.7.3 *Évaluation des profils d'utilisation d'antipsychotiques*

Pour ces analyses, les variables dépendantes suivantes étaient considérées: 1) Moyenne de dose quotidienne prescrite lors de l'initiation du traitement et, 2) Moyenne de durée d'utilisation d'AP pendant la première année du traitement (peu importe les changements de produits au cours du traitement). Des analyses par séries chronologiques segmentées n'ont pu être réalisées, car même en regroupant les points d'observation en trimestre, le nombre d'observations par point ne rencontrait pas le nombre minimum requis pour les modèles de séries chronologiques segmentées [111]. Par conséquent, les points d'observation ont été regroupés en deux périodes: avant et après la mise en garde de 2005. La même stratégie d'analyse décrite dans la section précédente a été utilisée, mais en l'adaptant pour les variables continues. Des analyses bivariées ont d'abord été réalisées à partir de tests t de Student pour déterminer les différences de moyennes entre toute la période avant la mise en garde de 2005 et celle après 2005. Puis, des modèles de régression linéaire multiples ont été réalisés pour évaluer l'effet de l'exposition à la mise en garde de 2005 en contrôlant pour les covariables décrites ci-dessus.

Dans la régression linéaire multiple, l'interprétation de l'association entre la variable dépendante et les variables explicatives s'effectue adéquatement à la condition que les variables explicatives ne soient pas associées de façon linéaire. En effet, un problème de multicollinéarité peut être présent dans un modèle lorsque les variables indépendantes sont corrélées entre elles. Ceci induirait un estimé du modèle avec une grande variance, affectant ainsi l'interprétation du modèle.

Toutes les analyses ont été réalisées avec le logiciel statistique SAS® version 9.2 (SAS Institute Inc. NC, USA).

4.8 Calcul de puissance statistique

Dans la banque de données transmise par la RAMQ, 10 969 patients déments ont initié un traitement par AP pendant la période à l'étude. Parmi eux, 6 815 ont débuté le traitement après la mise en garde de 2005, et 4 154 avaient débuté avant. Les études publiées dans la littérature rapportent une prévalence d'événement cérébrovasculaire dans la population âgée entre 5 et 8% [130, 131]. Dans notre base de données, la prévalence annuelle la moins élevée d'antécédents d'événement cérébrovasculaire parmi les nouveaux utilisateurs d'APs était de 6.7% (prévalence retrouvée en 2003). L'étude serait donc en mesure de détecter un risque relatif de l'effet de l'intervention (avant-après) de 0.8 avec une puissance statistique de 80% et une erreur de type I de 0.05.

4.9 Considérations éthiques

Comme il a été mentionné dans la section 4.5 «Description des banques de données», les banques de données utilisées pour la présente étude ont été acquises pour une étude antérieure portant sur l'utilisation médicamenteuse dans la population âgée démente, financée par le FRSQ/Conseil du Médicament, et pour laquelle l'approbation du Comité d'éthique du CHUM a été obtenue (voir Annexe 5). La présente étude a nécessité le croisement de trois banques de données fournies par la RAMQ à partir du numéro d'assurance maladie. Aucun renseignement personnel sur les sujets à l'étude n'est transmis par la RAMQ aux chercheurs. Seuls

des identifiants encryptés par la RAMQ sont fournis. Selon les règles d'application de la Protection des renseignements personnels, le groupe d'âge est transmis plutôt que la date de naissance, et la date de décès ne peut être obtenue sans l'autorisation préalable de la Commission d'accès à l'information.

Chapitre 5. Résultats

Dans ce chapitre, les résultats sont rapportés dans trois sections principales. La section 5.1 concerne le premier objectif de l'étude, qui était d'évaluer l'effet des mises en garde sur le taux de délivrance d'APs. La section 5.2 comprend l'article dans lequel sont résumés les principaux résultats correspondant aux deuxième et troisième objectifs visant à décrire les profils de comorbidité des utilisateurs d'APs et profils d'utilisation (C. Craig, C. Tannenbaum, T. Ducruet, Y Moride. *Patterns of antipsychotic use among community-dwelling elderly patients with dementia: Impact of safety warnings. Soumis à The American Journal of Geriatric Psychiatry*). Enfin, la section 5.3 inclut les résultats complémentaires qui ne figurent pas dans l'article soumis.

5.1 Taux de délivrance d'antipsychotiques chez les personnes âgées démentes vivant à domicile

Les caractéristiques de la population source des 37 138 sujets âgés de 66 ans et plus atteints de démence sont présentées au Tableau 4. Parmi eux, 54.9% étaient âgés de 80 ans et plus et 65.9% étaient de sexe féminin. Le donépézil était le ChI qui était majoritairement utilisé en début de traitement représentant 70.2% des délivrances, la rivastigmine et la galantamine suivaient avec 17.9% et 11.9% des délivrances, respectivement. Des 37 138 sujets âgés déments, 10 969 (29.5%) ont initié un traitement par AP durant la période à l'étude.

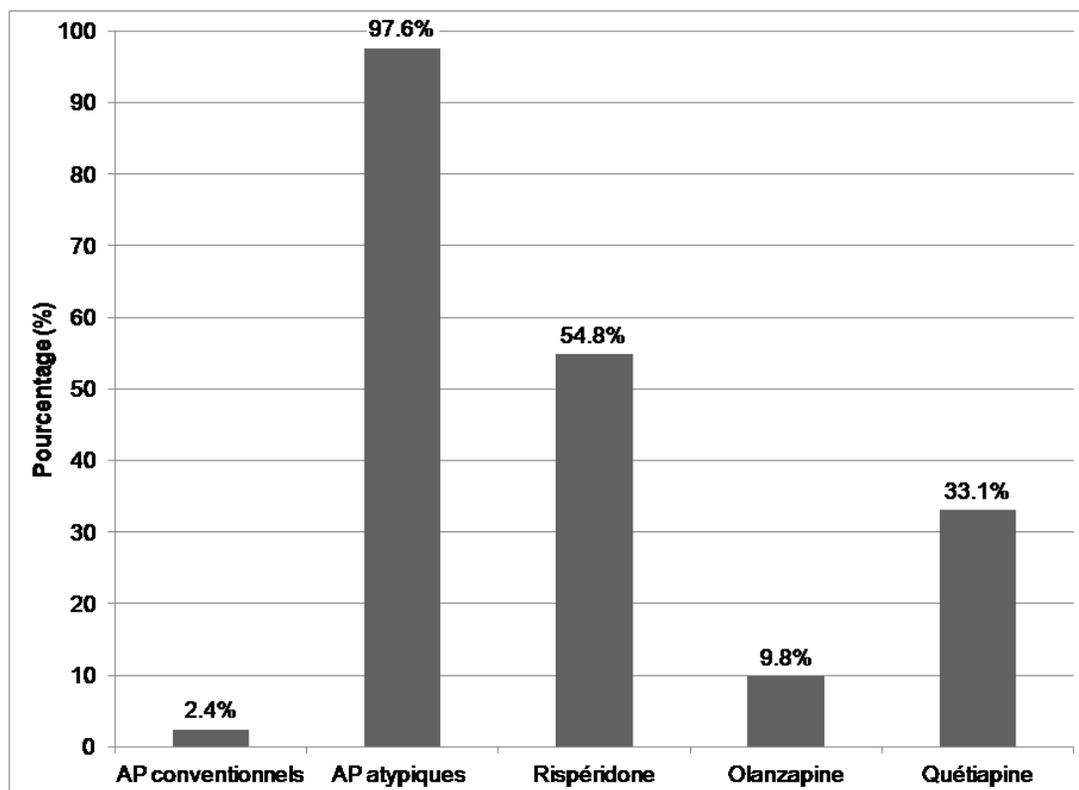
Tableau 4 : Caractéristiques de la population source de personnes âgées démentes vivant à domicile

Caractéristiques	Nombre (%)
Effectifs	37,138
Groupe d'âge	
66-69	2,141 (5.8)
70-74	4,965 (13.4)
75-79	9,620 (25.9)
80-84	10,666 (28.7)
85+	9,746 (26.2)
Sexe	
Féminin	24,471 (65.9)
Masculin	12,667 (34.1)
Inhibiteur de cholinestérase prescrit en début de traitement	
Donépézil	26,080 (70.2)
Galantamine	4,417 (11.9)
Rivastigmine	6,629 (17.9)
Nouveaux utilisateurs d'antipsychotiques*	10,969 (29.5)

*Nombre de patients avec au moins un nouveau traitement par antipsychotique durant la période à l'étude (2000-2009)

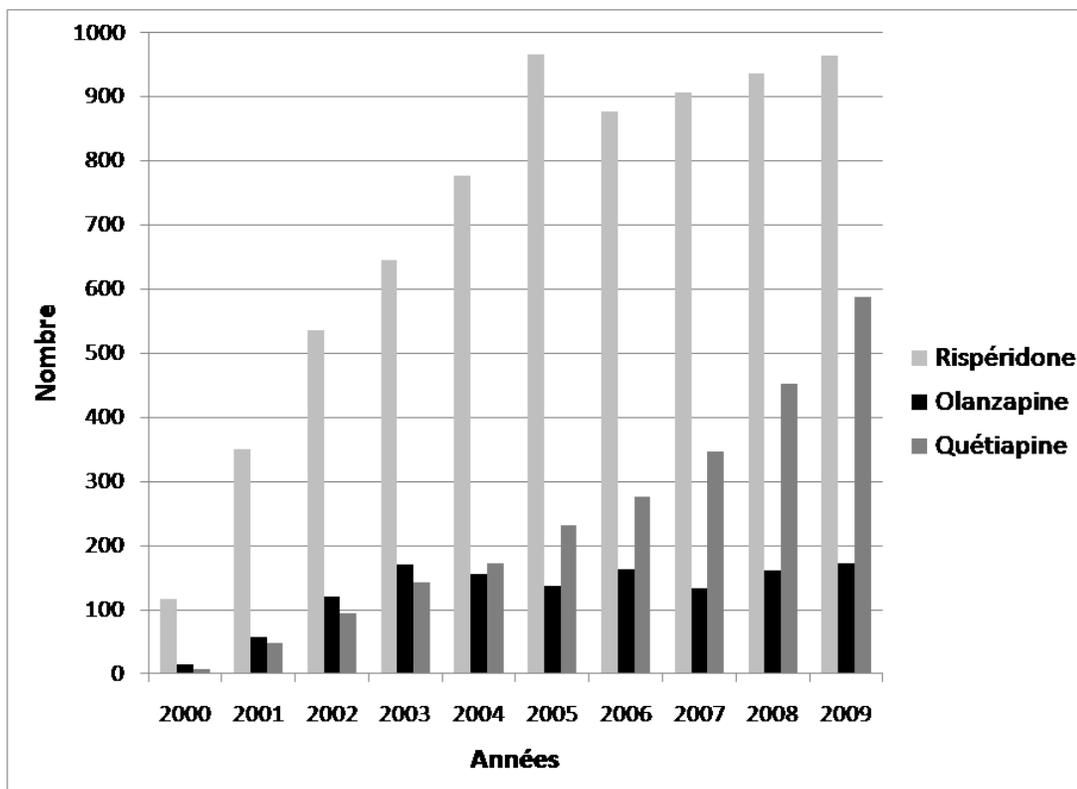
À la Figure 2 est présentée la distribution des 256 132 délivrances d'APs par classe et par produit en considérant toute la période à l'étude, peu importe s'il s'agit d'un nouveau traitement ou d'un renouvellement. Dans ces analyses, un patient donné peut avoir eu plusieurs ordonnances. Les produits de la classe des APs atypiques sont les plus utilisés avec 97.6% des délivrances tandis que les produits de la classe des APs conventionnels ne comptent que pour 2.4% des délivrances. Parmi les agents atypiques, la rispéridone est la plus utilisée avec 54.8% des délivrances, la quétiapine et l'olanzapine viennent ensuite avec 33.1% et 9.8%, respectivement.

Figure 2 : Distribution des antipsychotiques par classe et par produit, délivrées aux personnes âgées démentes vivant à domicile (2000-2009) (n= 256 132 délivrances)



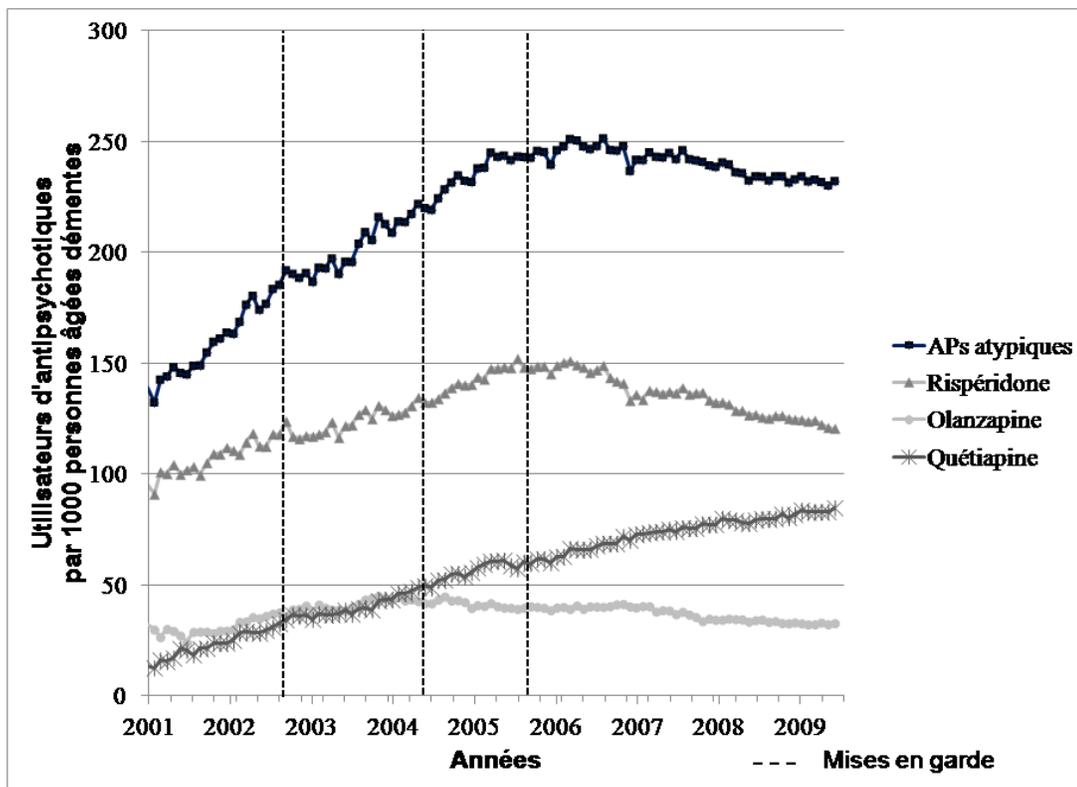
À la Figure 3 est présentée la distribution des produits au moment de l'initiation d'un traitement par AP atypique. On remarque que la rispéridone et la quétiapine comme traitement de première ligne augmente au cours de la période à l'étude alors celle de l'olanzapine demeure stable.

Figure 3 : Distribution des produits délivrés lors de l'initiation d'un traitement par antipsychotique chez les personnes âgées démentes vivant à domicile (2000-2009) (n=10 969 patients)



Le taux de délivrance d'APs selon les différentes catégories définies à la section 4.6.1 ont été représentés graphiquement en fonction de chacun des mois pour la période du 1^{er} janvier 2001 au 31 décembre 2009 (Figure 4). Les résultats préliminaires ont montré la présence de fluctuations importantes (bruit de fond) pour la première année de l'étude (2000) en raison du trop faible nombre d'individus présents dans la cohorte durant la première année. Par conséquent, il a été décidé d'exclure des analyses les taux de délivrance d'APs pour l'année 2000 afin d'augmenter la puissance statistique des modèles de séries chronologiques, qui sont présentés ci-dessous.

Figure 4 : Nombre d'utilisateurs d'antipsychotiques par 1000 personnes âgées démentes (exprimé en classe et produits) pour la période du 1^{er} janvier 2001 au 31 décembre 2009



Dans la Figure 4, les mises en garde sur les APs sont représentées par les trois lignes verticales pointillées. Étant donné leur faible utilisation, les taux de délivrance des APs conventionnels ne sont pas présentés. De plus, la courbe pour la catégorie regroupant tous les APs a également été exclue, car elle suit la même tendance que celle des APs atypiques, ces derniers représentant 97.5% du nombre de délivrances. Suite à la mise en garde de 2005 sur tous les APs atypiques, on constate une diminution du taux mensuel de délivrance d'APs atypiques de même que de rispéridone. Une diminution aussi prononcée n'est pas visible pour l'olanzapine alors que le taux mensuel de délivrance augmente tout au long de la période à l'étude pour la quétiapine.

Au Tableau 5 sont présentées les valeurs des pentes et des interceptes des modèles d'autorégression pour les AP atypiques. Les résultats des autres modèles sont présentés à l'Annexe 6. Selon les valeurs des paramètres du modèle d'autorégression, on constate une augmentation du taux de délivrance d'APs atypiques pendant la période précédant la première mise en garde. Même si cette mise en garde ne semble pas avoir induit un changement de niveau ou avoir eu un effet immédiat significatif, on remarque néanmoins une pente négative qui est statistiquement significative ($p=0.004$). Après la deuxième mise en garde, aucun impact immédiat n'était décelable, mais une augmentation du taux de délivrance a pu être observée par rapport au taux prédit par la pente de la courbe qui précédait cette mise en garde. Enfin, suite à la troisième mise en garde, il n'y avait toujours pas d'effet immédiat, mais une diminution significative du taux observé par rapport au taux prédit par la pente qui précédait cette mise en garde a été observée ($p<0.001$).

Tableau 5 : Valeurs des paramètres du modèle d'autorégression pour la classe des antipsychotiques atypiques

Paramètres	Valeurs	Erreur-type	Test t	Valeur p
Intercepte (b_0)	0.1320	0.0025	53.60	<0.001
Pente avant W1 (b_1)	0.0025	0.0002	13.80	<0.001
Changement de niveau après W1 (b_2)	0.0012	0.0026	0.45	0.65
Pente après W1 (b_3)	-0.0009	0.0003	-2.98	0.004
Changement de niveau après W2 (b_4)	-0.0005	0.0028	-0.17	0.86
Pente après W2 (b_5)	0.0006	0.0004	1.71	0.09
Changement de niveau après W3 (b_6)	0.0042	0.0024	1.75	0.08
Pente après W3 (b_7)	-0.0024	0.0003	-8.73	<0.001

W1 : mise en garde sur la rispéridone (2002), W2 : mise en garde sur l'olanzapine (2004), W3 : mise en garde sur les atypiques (2005)

Les effets absolu et relatif de chacune des mises en garde sur les taux de délivrance d'APs pour les utilisateurs incidents et prévalents sont présentés au Tableau 6.

Tableau 6 : Effets des mises en garde sur le taux mensuel de délivrance d'antipsychotiques chez les sujets âgés déments vivant à domicile

Temps; variables	Effet absolu à 12 mois suivant la mise en garde (IC 95%)	Effet relatif à 12 mois suivant la mise en garde (%) (IC 95%)
Mise en garde 2002 (W1)		
Antipsychotiques (tous produits)	-0.0105 (-0.017 – -0.004)	-4.72 (-7.62 – -1.83)
Antipsychotiques atypiques	-0.0121 (-0.018 – -0.006)	-5.57 (- 8.38 – - 2.76)
Risperidone	-0.0080 (-0.013 – -0.003)	-5.96 (-9.24 – -2.50)
Olanzapine	-0.0042 (-0.007 – -0.002)	-9.50 (-14.78 – -4.22)
Quétiapine	0.0012 (-0.002 – 0.004)	2.83 (-4.51 – 10.17)
Antipsychotiques conventionnels	0.0030 (0.001 – 0.005)	45.15 (12.93 – 77.37)
Mise en garde 2004 (W2)		
Antipsychotiques (tous produits)	0.0078 (0 – 0.016)	3.32 (-0.33 – 6.98)
Antipsychotiques atypiques	0.0055 (-0.002 – 0.013)	2.39 (-1.13 – 5.90)
Risperidone	0.0049 (-0.001 – 0.011)	3.53 (-0.99 – 8.06)
Olanzapine	0.0091 (0.006 – 0.012)	18.69 (11.06 – 26.33)
Quétiapine	-0.0080 (-0.012 – -0.004)	-16.08 (-22.48 – -9.68)
Antipsychotiques conventionnels	0.0021 (0 – 0.004)	34.83 (-6.60 – 76.26)
Mise en garde 2005 (W3)		
Antipsychotiques (tous produits)	-0.0247 (-0.034 – -0.016)	-8.97 (-11.99 – -5.96)
Antipsychotiques atypiques	-0.0241 (-0.033 – -0.015)	-8.96 (-11.91 – -6.02)
Risperidone	-0.0178 (-0.024 – -0.011)	-10.93 (-14.55 – -7.32)
Olanzapine	-0.0076 (-0.011 – -0.004)	-10.36 (-14.61 – - 6.11)
Quétiapine	0.0011 (-0.003 – 0.005)	2.85 (-7.81 – 13.51)
Antipsychotiques conventionnels	0.0002 (-0.002 – 0.002)	28.46 (-22.55 – 28.24)

W1 : mise en garde sur la rispéridone (2002), W2 : mise en garde sur l'olanzapine (2004), W3 : mise en garde sur tous les antipsychotiques atypiques (2005)

Les taux de délivrance d'APs conventionnels étaient peu élevés en raison de leur faible utilisation rendant ainsi ininterprétables les résultats. L'effet relatif et absolu de chaque mise en garde sur la délivrance d'APs atypiques est décrit ci-dessous.

Mise en garde de 2002: La mise en garde de 2002 a résulté en une diminution significative du taux mensuel de délivrance d'APs atypiques. Les analyses par produit ont montré une diminution, suite à la première mise en garde, du taux de délivrance de rispéridone (-5.96%, IC 95% : -9.24% – -2.50%) et d'olanzapine (-9.50%, IC 95% : -14.78% – -4.22%) alors qu'il n'y avait pas d'effet pour la quétiapine (2.83%, IC 95% : -4.51% – 10.17%).

Mise en garde de 2004: La seconde mise en garde sur l'olanzapine en 2004 ne semble pas avoir résulté en une diminution du taux de délivrance d'olanzapine. En revanche ont été observées une augmentation du taux de délivrance d'olanzapine (18.69%, IC 95% : 11.06% – 26.33%) et une diminution du taux de délivrance de quétiapine (-16.08%, IC 95% : -22.48% – -9.68%). Aucun effet statistiquement significatif n'a été retrouvé pour le taux de délivrance de la rispéridone et pour la classe des APs atypiques (3.53%, IC 95% : -0.99% – 8.06%).

Mise en garde de 2005: La troisième mise en garde sur tous les APs atypiques a entraîné une diminution significative du taux de délivrance de la classe (-8.96%, IC 95% : -11.91% – -6.02%). Pour les produits individuels, a été observée une diminution de taux de délivrance pour la rispéridone (-10.93%, IC 95% : -14.55% – -7.32%) et l'olanzapine (-10.36%, IC 95% : -14.61% – -6.11%). Cependant, l'effet n'était pas statistiquement significatif pour la quétiapine (2.85%, IC 95% : -7.81% – 13.51%).

La représentation visuelle des taux de délivrance de la classe des APs atypiques et de chaque produit individuel au moment de l'initiation d'un traitement par AP pour la période du 1^{er} janvier 2001 au 31 décembre 2009 est présentée dans l'article à la

section 5.2. Pour cette variable, les fluctuations importantes de la série chronologique compromettent la réalisation d'un modèle de séries chronologiques segmentées et les limites sont exposées dans la discussion du mémoire (Chapitre 6). La catégorie des APs atypiques est la seule qui respectait la condition requise de 100 observations par point de la série (i.e mois). Les résultats des autres modèles de séries chronologiques segmentées sont disponibles en Annexe 7, sachant que les résultats doivent être interprétés avec précaution, car ils ne rencontrent pas les règles d'utilisation.

Au Tableau 7 sont ainsi présentées les valeurs des pentes et des interceptes des modèles d'autorégression pour les AP atypiques. On constate une diminution du taux d'initiation de traitement avec des APs atypiques suite à la première mise en garde sur la rispéridone en 2002 ($p=0.046$). Les autres mises en garde ne semblent pas avoir eu d'effet statistiquement significatif sur le taux délivrance des APs atypiques chez les utilisateurs incidents.

Tableau 7 : Valeurs des paramètres du modèle d'autorégression pour la classe des antipsychotiques atypiques (taux d'initiation des traitements par antipsychotiques)

Paramètres	Valeurs	Erreur-type	Test t	Valeur p
Intercepte (b_0)	0.0117	0.000543	21.64	<.001
Pente avant W1 (b_1)	0.0000613	0.0000432	1.42	0.16
Changement de niveau après W1 (b_2)	-0.001115	0.000791	-1.41	0.16
Pente après W1 (b_3)	-0.000148	0.0000734	-2.02	0.046
Changement de niveau après W2 (b_4)	0.000200	0.000857	0.23	0.82
Pente après W2 (b_5)	0.000119	0.0000930	1.28	0.20
Changement de niveau après W3 (b_6)	-0.001071	0.000674	-1.59	0.12
Pente après W3 (b_7)	-0.000065	0.0000724	-0.90	0.37

W1 : mise en garde sur la rispéridone (2002), W2 : mise en garde sur l'olanzapine (2004), W3 : mise en garde sur les atypiques (2005)

Au Tableau 8 sont présentés les effets absolus et relatifs évalués 12 mois après chacune des trois mises en garde sur le taux d'initiation de traitement par AP. Cependant, les résultats correspondant aux APs conventionnels et produits individuels (rispéridone, olanzapine et quétiapine) sont difficilement interprétables faute d'effectifs. Suite à la mise en garde de 2002, une diminution significative du taux d'initiation traitement avec des APs atypiques est observée (-22.00%, IC 95% : -34.55% – -9.45%). Les résultats ne sont pas statistiquement significatifs pour la mise en garde de 2004 (18.82%, IC 95% : -14.73% – 52.37%) ni celle de 2005 (-16.65%, IC 95% : -37.74% – 4.44%).

Tableau 8: Effet des mises en garde sur le taux d'initiation de traitement par antipsychotique chez les sujets âgés atteints de démence vivant à domicile

Temps; variables	Effet absolu à 12 mois suivant la mise en garde (IC 95%)	Effet relatif à 12 suivant la mise en garde (%) (IC 95%)
Mise en garde 2002 (W1)		
Antipsychotiques (tous produits)	-0.0033 (-0.005 – -0.001)	-22.82 (-34.97 – -10.67)
Antipsychotiques atypiques	-0.0030 (-0.005 – -0.001)	-22.00 (-34.55 – -9.45)
Rispéridone	-0.0019 (-0.004 – 0)	-21.17 (-38,27 – -4.07)
Olanzapine	-0.0005 (-0.001 – 0)	-19.91 (-44.62 – -4.79)
Quétiapine	-0.0006 (-0.001 – 0)	-27.65 (-56.85 – 1.55)
Antipsychotiques conventionnels	-0.0002 (-0.001 – 0)	-42.67 (-80.65 – -4.68)
Mise en garde 2004 (W2)		
Antipsychotiques (tous produits)	0.0014 (-0.001 – 0.004)	13.66 (-16.95 – 44.28)
Antipsychotiques atypiques	0.0018 (-0.001 – 0.004)	18.82 (-14.73 – 52.37)
Rispéridone	0.0031 (0.001 – 0.005)	61.88 (-11.49 – 135.24)
Olanzapine	-0.0016 (-0.003 – -0.001)	-61.14 (-79.69 – -42.60)
Quétiapine	0.0003 (-0.001 – 0.001)	15.89 (-56.40 – 88.18)
Antipsychotiques conventionnels	-0.0004 (-0.001 – 0)	-59.56 (-92.86 – -26.26)
Mise en garde 2005 (W3)		
Antipsychotiques (tous produits)	-0.0020 (-0.005 – 0.001)	-16.85 (-37.79 – 4.09)
Antipsychotiques atypiques	-0.0019 (-0.005 – 0.001)	-16.65 (-37.74 – 4.44)
Rispéridone	-0.0021 (-0.005 – 0)	-24.57 (-46.84 – -2.31)
Olanzapine	0.0008 (0 – 0.002)	323.86 (-1402.19 – 2049.92)
Quétiapine	-0.0006 (-0.002 – 0.001)	-23.48 (-58.64 – 11.67)
Antipsychotiques conventionnels	-0.0001 (-0.001 – 0)	-26.29 (-163.81 – 111.23)

W1 : mise en garde sur la rispéridone (2002), W2 : mise en garde sur l'olanzapine (2004), W3 : mise en garde sur les atypiques (2005)

5.2 Article soumis: Patterns of antipsychotic use among community-dwelling elderly patients with dementia: Impact of safety warnings

Camille Craig BSc.^{1,2}, Cara Tannenbaum MD, MSc^{1,3}, Thierry Ducruet MSc², Yola Moride PhD^{1,2*}

- 1 Faculty of Pharmacy, University of Montreal, Quebec, Canada
- 2 Pharmacoepidemiology Unit, Research Center, University of Montreal Hospital Center (CRCHUM), Montreal, Quebec, Canada
- 3 Institut universitaire de gériatrie de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

Funding sources: This study was funded by the Fonds de la Recherche en Santé du Québec (FRSQ) and the Réseau Québécois de Recherche sur l'Usage des Médicaments (RQRUM).

Soumis pour publication au Journal of the American Geriatrics Society (JAGS) le 1^{er} novembre 2011.

Resoumis pour publication à The American Journal of Geriatric Psychiatry le 15 novembre 2011.

ABSTRACT:

Background: Safety warnings were issued on cerebrovascular effects and death associated with the use of risperidone (2002), olanzapine (2004) and all atypical antipsychotics (APs) (2005) in the elderly population with dementia. These warnings led to a decrease in the prescription rate of APs, but their effect on patterns of usage remains poorly examined.

Objective: We conducted a population-based study to assess the association between safety warnings and history of cerebrovascular disease among patients with dementia newly treated with APs as well as treatment dosage and duration of AP use.

Methods: A retrospective cohort of 10,969 community-dwelling elderly with dementia who were new users of APs between 1st January 2000 and 31st December 2009 was assembled through the Quebec drug claims database (RAMQ). The association between safety warnings and rate of initiation of AP treatment was evaluated through interrupted time series analysis. Effects of the 2005 warning on cerebrovascular history in treated patients and usage patterns were assessed (dosage, duration), respectively through multivariate logistic regression and multiple linear regression analysis.

Results: The proportion of AP treatments initiated with risperidone decreased over time, usage of quetiapine increased, and use of olanzapine remained stable. A reduction in treatment initiation with atypical APs was only statistically significant after the first warning of 2002 ($p=0.046$). Controlling for covariates, the cerebrovascular risk profile of treated patients did not change after the 2005 warning

(OR=1.01, 95%CI: 0.86 - 1.17). A decrease in mean prescribed daily dose for risperidone was observed after the 2005 warning (-0.04 mg, $p<.001$) while an increase was observed for olanzapine (0.39 mg, $p=0.009$) and quetiapine (2.38mg, $p=0.06$). No change in treatment duration was observed ($p=0.20$).

Conclusion: Although safety warnings led to a decrease in the use of atypical APs, these products are still widely used off-label in the elderly population with dementia. In addition, channeling of prescription towards patients with lower cerebrovascular risk profiles or changes in prescribing practices were not apparent. Safety warnings did not appear to be an effective risk minimisation tool in this population.

KEY WORDS: Atypical antipsychotics, dementia, elderly, risk minimisation intervention, pharmacoepidemiology

:

INTRODUCTION

Dementia is a major public health issue in developed countries with the expansion of the ageing population [1, 2]. Cholinesterase inhibitors (donepezil, galantamine and rivastigmine) are generally prescribed to manage cognitive decline in patients with moderate to severe dementia. Memantine, an antagonist of NMDA receptor, is also indicated for severe dementia cases. Approximately 50 to 80% of patients with dementia experience some behavioural and psychological symptoms of dementia (BPSD) [3], which include agitation, psychosis and mood disorders [4]. Antipsychotics (APs) are commonly prescribed for the management of these conditions with a prevalence of use of approximately 15% among US veterans with dementia [5]. Atypical APs are the most frequently prescribed, accounting for 82.5% of AP prescriptions in elderly patients in Canada in 2002 [6]. Concerns about the safety of atypical APs emerged following the publication of randomized controlled trials (RCTs) conducted in elderly patients with dementia, in which an increased risk of cerebrovascular events associated with the use of risperidone and olanzapine was reported [7, 8]. Three safety warnings were then issued by Health Canada regarding the use of APs in the elderly population with dementia: the first two addressed the increased risk of cerebrovascular events associated with the use of risperidone and olanzapine (October 2002 and March 2004, respectively) [9, 10], and the third focused on the increased mortality associated with atypical APs (June 2005) [11]. Through a meta-analysis, the relative risk of mortality was estimated at 1.54 (95% confidence interval (CI): 1.06 to 2.23) [12]. In 2008, the US Food and Drug Administration (FDA) extended the black box warning to conventional APs [13-15].

Despite the warnings issued by several regulatory authorities, APs remain frequently prescribed for the management of BPSD [16].

In Canada, only risperidone is approved for the short term management of BPSD. The optimal dosage in this population should be 0.5 mg twice daily, and health care professionals are advised to assess the benefits and risks of the treatment [17]. This is not the case in the US where any AP use in elderly patients with dementia is considered to be off-label [18].

The study published in 2008 by Valiyeva *et al.* showed that, in Ontario, each of the three warnings was associated with a relative decrease in atypical AP dispensing [19]. According to a recent study, it was found that AP use decreased especially in patients older than 80 years and with several comorbidities, although the impact of the warnings in this sub-population was not statistically significant [5]. It has been shown in the literature that several warnings are often necessary to influence the prescribing practices of health professionals [20].

We hypothesized that, following the latest warning, new users of APs would be expected to have a lower cerebrovascular history profile than patients who initiated AP treatment prior to the warnings. Another hypothesis is that, for those patients who initiate an AP treatment, warnings would have influenced prescribing practices through a reduction in prescribed daily dosage and/or treatment duration.

Our study aimed at assessing the association between the safety warnings and the characteristics of new users, especially with respect to cerebrovascular history. A secondary objective was to evaluate the association between warnings and prescribing practices, namely prescribed daily dosage at treatment initiation and treatment duration.

METHODS

Study design

A retrospective cohort study was conducted among community-dwelling elderly with dementia covered by the Quebec public drug program and who initiated an AP treatment. The public drug program of Quebec covers the great majority of elderly residents of the province (approximately 98%). The source population of elderly with dementia was ascertained through a random sample of drug plan members from 1st January 2000 to 31st December 2009 who received at least two cholinesterase inhibitor (ChI) dispensings in a given year. From the cohort of elderly with dementia, only 11 subjects were receiving memantine in the study period which explains why we did not consider memantine as a selection criterion. AP use was defined as absence of AP dispensing in the 12 months prior to the current AP dispensing. Date of entry in the cohort was the date of first AP dispensing during the study period. Inclusion criteria consisted of being at least 66 years of age at cohort entry, and to have at least one year of prescription history. Patients were followed until death, hospitalization, institutionalization, or end of the study period (31st December 2009), whichever came first.

Data sources

Data sources for the study consisted of three RAMQ databases: the beneficiary database, the prescription database, and the medical services database. The beneficiary database includes information on age group (66-69, 70-74, 75-79, 80-84, 85+), gender, and dates of coverage in public drug program. The RAMQ prescription database includes information on all dispensings of drugs included in the provincial formulary of reimbursed medications. Only drugs acquired in an outpatient setting are recorded. For each dispensing, the following information is recorded: drug name, number of units dispensed, dosage per unit, prescribed duration, and date of dispensing. The medical services database includes all services rendered by physicians that are billed on a fee-for-service. All services rendered in an inpatient or outpatient settings, including emergency departments, are recorded. The RAMQ medical services database includes the following information: type of service or procedure, date, location and diagnostic code (ICD-9). Linkage between these databases is possible through the Health Insurance Number, which is a unique patient identifier that remains unchanged over time.

Study outcomes

The effect of safety warnings was assessed using three main study outcomes: rate of AP treatment initiation, characteristics of users, and patterns of AP use. Rate of AP treatment initiation was defined as the proportion of elderly in the source population who initiated an AP treatment during each month of the study period. Products dispensed at treatment initiation were categorized into AP classes (conventional and

atypical), and rate was assessed specifically for three atypical agents (risperidone, olanzapine, quetiapine).

The main characteristic of AP users which could potentially increase the risk of having a cerebrovascular event was a history of previous cerebrovascular disease. Cerebrovascular disease was assessed through the presence of diagnostic codes recorded in physician billing claims (ICD-9 431 – 437) in the RAMQ medical services database during the 12 months prior to the date of AP treatment initiation.

Patterns of AP use consisted of prescribed daily dosage at treatment initiation and actual treatment duration over the first year of treatment. We decided to limit the maximal period for duration of AP prescription to one year following the first prescription since AP (risperidone) are recommended only for short term management of BPSD. Prescribed daily dosage was derived from the number of units dispensed, dosage per unit, and prescribed duration. Actual duration of AP use during the first year of treatment was obtained using dates of dispensing and prescribed duration. Duration was expressed as the number of days of active prescriptions and was assessed through the sum of prescribed durations of individual dispensings over a one-year period. For this analysis, patients with less than a one year follow-up were excluded. When the same AP was prescribed throughout treatment, total duration was the sum of individual prescribed durations. When there was a switch in AP product, total duration was the sum of individual treatment durations minus overlapping periods, if present.

Independent variable

To assess the association between safety warnings and patterns of AP use, the main independent variable was the 2005 safety warning on atypical APs; all AP treatment initiation that preceded the date of the warning (January 2000 – June 2005) were considered to be unexposed, while those subsequent to this date were considered to be exposed to the warning.

Covariates

Covariates included age group (66-69, 70-74, 75-79, 80-84, and 85 and older), gender, as well as depression (ICD-9 codes: 296.2, 296.3, 298.0, 300.0, 300.1, 300.3, 300.4, 309.1, 311.9 and dispensing of antidepressants), and dispensing of anxiolytics which are known to be associated with AP use and could potentially act as potential confounder in the association between the regulatory warnings and patterns of AP use [21].

Other covariates included cardiovascular history and risk factors which were ascertained through the RAMQ medical services database and the RAMQ drug claims database. Cardiovascular history included: myocardial infarction (ICD-9 codes: 410 – 412), chronic heart failure (ICD-9 codes: 398.9, 402.0, 402.1, 402.9, 428.0, 428.1 or 428.9 or a dispensing of furosemide, furosemide and digoxin, angiotensin converting enzyme inhibitor, spironolactone or beta-blockers), coronary artery disease (ICD-9 codes: 410 – 414 or dispensing of nitrate), peripheral artery disease (ICD-9 codes: 440 – 447 or dispensing of pentoxifylline) and arrhythmia (ICD-9 codes: 427 or dispensing of antiarrhythmics and anticoagulants). Other risk

factors included history of dyslipidemia (ICD-9 codes: 272 or dispensing of lipid lowering agents including statins) and diabetes (ICD-9 codes: 250 or dispensing of insulin or hypoglycaemic agents) which are both primary cardiovascular risk factor [22]. Cardiovascular history and risk factors were summarized into a trichotomic variable: no history of cardiovascular disease or risk factor, presence of one cardiovascular history or risk factor, and presence of two or more cardiovascular history or risk factors.

Data analysis

Interrupted time series analysis with autoregressive models was used to characterize changes in AP treatment initiation over time. We divided the study period into four sub-periods: i) period before the first warning (January 2001 to September 2002); ii) period between the first and second warning (October 2002 to February 2004), iii) period between the second and third warnings (March 2004 to May 2005), iv) period after the third warning (June 2005 to December 2009). Three dummy variables were created and were equal to 0 before the first, second and third warning respectively and to 1 after the warning. Three other variables were created equal to 0 before the first, second and third warning respectively and equal to the number of months after the warning after. This led to a linear regression model with intercept and slope terms for the period before the first warning, as well as for each of the three warnings, which allowed us to estimate the effect of each warning separately. Autocorrelation between the data points was tested using the Durbin-Watson statistic. The effect of each warning was measured 12 months after the month of issue of the warning. Bivariate analyses were conducted using chi-square tests to

compare the proportion of AP users who had cerebrovascular history before and after the 2005 warning. The association between the warning and the presence of cerebrovascular history among patients who initiated an AP treatment was assessed through multivariate logistic regression analysis controlling for the above-listed covariates. Mean prescribed daily dose and total treatment duration during the two periods were compared through Student t-test, and multiple linear regression modeling was used to adjust for covariates. All analyses were conducted with SAS software® version 9.2 (SAS Institute Inc. NC, USA). Statistical level of significance was set at 0.05.

RESULTS

From 1st January 2000 to 31st December 2009, 37,138 subjects were included in the source population of older adults with dementia. Of them, 10,969 (29.5%) initiated an AP treatment during the study period and were included in the cohort of AP users. The baseline characteristics and medical history of AP users are shown in Table 1 for the entire study period, as well as for the period before and after the 2005 warning. Of the AP users, 50.1% were age 80 years or older, and women accounted for 66.0%.

Monthly trends in the rate of AP treatment initiation are presented in Figure 1. Dispensing rates decreased over time for risperidone as well as for the whole class of atypical APs, while that of quetiapine increased over the study period. No time trend in olanzapine use was observed. Wide fluctuations between the data points can be

observed in Figure 1 primarily because the number of new users of individual AP products at each month of the study period is low (<100). For this reason, interrupted time series analysis was conducted only for the class of atypical APs: A significant decrease in the rate of treatment initiation was observed following the first warning on risperidone in 2002 ($p=0.046$) by comparing the two slopes for the period before and after the warning while no significant change was observed after the warning on olanzapine in 2004 ($p=0.20$) and the warning on atypical APs in 2005 ($p=0.37$).

According to Table 1, patients treated with APs after the 2005 warning were older ($p<.001$) and no difference in gender distribution was observed. The proportion of patients with a history of cerebrovascular event was similar for the two time periods, 6.9% before the 2005 warning and 7.4% after the 2005 warning ($p=0.28$). The distribution of the number of patients with cardiovascular history or risk factors was statistically significant across the two periods, tending toward more risk factors among patients who initiated an AP treatment after the 2005 warning ($p<.001$). No difference was observed over time for history of depression while dispensing of anxiolytics was less frequent for the period after the warning (47.76% compared to 43.87%, $p<.001$). Results from multivariate logistic regression analysis showed that the 2005 safety warning was not associated with a change in the proportion of patients with a history of cerebrovascular event (OR: 1.01, 95%CI: 0.86 - 1.17) after controlling for covariates.

As shown in Table 2, prescribed daily dosage of risperidone was lower after the warning than before (mean of 0.49 mg compared to 0.44 mg, $p<.001$), while that of olanzapine increased slightly (3.44 mg compared to 3.78 mg, $p=0.009$) and remained stable for quetiapine (31.55 mg compared to 32.82 mg, $p=0.40$). Results from the multiple linear regression analysis revealed a statistically significant association between the 2005 warning and a decrease in mean prescribed daily dose for risperidone ($p<.001$) while an increase was observed for olanzapine ($p=0.009$). Association with dosage of quetiapine did not reach statistical significance ($p=0.06$). There was no period difference in mean number of days of active prescriptions (mean of 220.3 days compared to 224.2 days, $p=0.19$) and no association was found with the 2005 warning through multiple linear regression analysis ($p=0.20$).

DISCUSSION

In this community-dwelling population of elderly individuals with dementia, there was a decrease over time in the rate of AP treatment initiation with atypical APs; however this decrease was only statistically significant after the 2002 warning and APs continue to be widely prescribed to these patients. There was a reduction in the proportion of new treatments initiated with risperidone and an increase in those initiated with quetiapine. These results suggest the presence of a switch in product preference by physicians at treatment initiation, which corresponds to an increase in off-label use. It is, nevertheless, interesting to note that quetiapine is the only atypical AP which was not addressed in a specific safety warning but its use in the

elderly remains off-label. Furthermore, quetiapine is also prescribed for the management of sleep disturbances, which may explain an increase in its use [23].

Results showed that the characteristics of patients who initiated an AP treatment after the 2005 warning differed from those who initiated treatment prior to the warning. Surprisingly, they appeared to have an increased prevalence of cardiovascular risk factors such as chronic heart failure, arrhythmia, dyslipidemia and diabetes. This is the case for the variable history of chronic heart failure which the prevalence observed is to consider with precaution. The definition used allowed us to control for the under representation of certain diagnostic codes in the database and it constitutes a proxy who can overestimate the comorbidity by the inclusion of a wide number of medication.

The continued usage of APs despite the safety warnings may be due to an absence of treatment alternatives for BPSD, especially for patients with cerebrovascular risk factors. Although non-pharmacological therapy is the first-line treatment recommended in the literature to manage BPSD, there is no evidence of effective alternative pharmacotherapy. However, following the warnings, usage may have been modified towards lower dosage or treatment duration as a risk minimization intervention. Our results indicate that the 2005 warning was associated with a small reduction in the mean prescribed daily dosage of risperidone over the study period but the clinical relevance of this change is questionable. APs for the management of BPSD are considered to be off-label, except for risperidone in Canada.

Consequently, there is no recommendation regarding the initial dosage for olanzapine and quetiapine [24, 25]. Conversely, the Canadian monograph of risperidone does mention an initial recommended dose of 0.25 mg twice daily, which corresponds to the mean daily dosage that was observed in our study [17]. The optimal dosage for risperidone in the management of BPSD is 0.5 mg twice daily and we observed a dosage of 0.5 mg of risperidone daily which is half of the optimal dosage. However, studies in the literature report that initial dosage for olanzapine should be 5 mg daily and for frail patients, the initial dose should start at 2.5 mg daily and increased progressively if necessary [26]. For quetiapine, an initial dose of 25 mg daily with a gradual increase to the targeted dose of 100 to 150 mg daily is proposed [27]. In our study, we observed a mean daily dose of 3.6 mg daily for olanzapine and 32.5 mg daily for quetiapine which is under the optimal dosage. Consequently, further lowering of the dose for BPSD treatment did not appear to be an option for physicians to minimize the risk as it may compromise effectiveness. Decrease in treatment duration was not associated with either of the warnings. A possible explanation is that AP is generally prescribed for a punctual period as situation of BPSD arise. This could have limited our capacity to detect a change in duration.

Other studies have addressed the effect of regulatory warnings on AP use using prescription rate as an evaluation criterion. Such studies included all AP dispensings in a specific time interval without consideration of previous use. Our study was restricted to incident users only, which constitutes a strength of our study;

prescription profiles being considerably different for new users compared to long-term users. The study of incident use allowed us to investigate the effect of the warnings on the risk-benefit assessment made by physicians when deciding to initiate an AP treatment.

Our study had some limitations. Inpatients and nursing homes patients who represent a large part of the population of elderly with dementia are not included. It is probable that elderly with dementia who are institutionalized have more severe dementia and are being prescribed APs. Also, even if ChI dispensing is a valid proxy for dementia, not all patients with dementia are treated with ChIs. This could limit the generalizability of our findings if patients who are not treated with ChI have distinct characteristics influencing AP use. In fact, ChI is reimbursed for the treatment of moderate to severe dementia and is continued only if it shows evidence of effectiveness in a given patient. Also, no information on the type of dementia was available. Elderly with dementia without a cholinergic deficit are not included in our study. In addition, there is some evidence in the literature showing that cerebrovascular risks factors are associated with the development of vascular dementia [28]. Stratification of the results by type of dementia, Alzheimer's disease and vascular dementia, would allow us to examine differences in patterns of AP usage in relation to cerebrovascular risk factors.

CONCLUSION

Despite three safety warnings on AP use in the elderly population with dementia, atypical APs continue to be used in this frail population. Warnings did not appear to be associated with prescription channelling of APs towards patients with lower cerebrovascular risk profiles. Nor were major changes in prescribing practices regarding daily dosage or treatment duration observed following the warnings. Further communication targeted to physicians may be warranted to highlight the fact that only risperidone is approved for use in Canada and assessment of cerebrovascular risk factors should be conducted prior to initiating treatment.

Aknowledgements :

We are grateful to the members of the Department of Statistical Services at the *Régie de l'assurance maladie du Québec* (RAMQ) for providing us with the necessary data for this study.

REFERENCES

1. World Health Organization. Neurological disorders : public health challenges. Chapter 3. Neurological disorders: a public health approach. 2006. pp 43-54. [On-line]. http://www.who.int/mental_health/neurology/chapter_3_a_neuro_disorders_public_h_challenges.pdf. Accessed November 1, 2011.
2. Alzheimer's Disease International (ADI), World Alzheimer Report. 2009. [On-line]. <http://www.alz.co.uk/research/files/WorldAlzheimerReport.pdf>. Accessed November 1, 2011.
3. Lyketsos CG, Lopez O, Jones B et al. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study. JAMA 2002; 288: 1475-1483.
4. Cohen-Mansfield J. Nonpharmacologic interventions for inappropriate behaviors in dementia: a review, summary, and critique. Am J Geriatr Psychiatry 2001; 9: 361-381.
5. Kales HC, Zivin HM, Valenstein M et al. Trends in antipsychotic use in dementia 1999-2007. Arch Gen Psychiatry 2011; 68: 190-197.
6. Rapoport M, Mamdani M, Shulman KI et al. Antipsychotic use in the elderly: shifting trends and increasing costs. Int J Geriatr Psychiatry 2005; 20: 749-753.
7. Woollorton, E. Risperidone (Risperdal): increased rate of cerebrovascular events in dementia trials. CMAJ 2002; 167: 1269-1270.
8. Woollorton, E. Olanzapine (Zyprexa): increased incidence of cerebrovascular events in dementia trials. CMAJ 2004; 170: 1395.
9. Health Canada. Important Drug Safety Information: RISPERDAL* (risperidone) and Cerebrovascular Adverse Events in Placebo-controlled Dementia Trials - Janssen-Ortho Inc. 2002. [On-line]. http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/medeff/advisories-avis/prof/_2002/risperdal_hpc-cps-eng.php. Accessed November 1, 2011.

10. Health Canada. Important Drug Safety Information: ZYPREXA (olanzapine) and Cerebrovascular Adverse Events in Placebo-Controlled Elderly Dementia Trials - Eli Lilly Canada Inc. 2004. [On-line]. http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2004/zyprexa_hpc-cps-eng.php. Accessed November 1, 2011.
11. Health Canada. Health Canada advises consumers about important safety information on atypical antipsychotic drugs and dementia. 2005. [On-line]. http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2005/2005_63-eng.php. Accessed November 1, 2011.
12. Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS et al. Efficacy and Adverse Effects of Atypical Antipsychotics for Dementia: Meta-analysis of Randomized, Placebo-Controlled Trials. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14: 191-210.
13. Schneeweiss S, Setoguchi S, Brookhart A et al. Risk of death associated with the use of conventional versus atypical antipsychotic drugs among elderly patients. *CMAJ* 2007; 176: 627-632.
14. Trifiro G, Verhamme KM, Ziere G et al. All-cause mortality associated with atypical and typical antipsychotics in demented outpatients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16: 538-544.
15. Food and Drug Administration (FDA). FDA Requests Boxed Warnings on Older Class of Antipsychotic Drugs. 2008. [On-line]. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2008/ucm116912.htm>. Accessed November 1, 2011.
16. Salzman C, Jeste DV, Meyer RE et al. Elderly patients with dementia-related symptoms of severe agitation and aggression: consensus statement on treatment options, clinical trials methodology, and policy. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 889-898.
17. Janssen-Ortho Inc. Risperdal Monograph. 2008. [On-line]. http://www.janssen-ortho.com/JOI/pdf_files/Risperdal_tablets_F.pdf. Accessed November 1, 2011.
18. Katz LY. Concerns about health care warnings and their impact on prescribing behaviour. *CMAJ* 2008; 179: 405-406.

19. Valiyeva E, Herrmann N, Rochon PA et al. Effect of regulatory warnings on antipsychotic prescription rates among elderly patients with dementia: a population-based time-series analysis. *CMAJ* 2008; 179: 438-446.
20. Wilkinson JJ, Force RW and Cady PS. Impact of safety warnings on drug utilization: marketplace life span of cisapride and troglitazone. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 978-986.
21. Nobili A, Pasina L, Trevisan S et al. Use and misuse of antipsychotic drugs in patients with dementia in Alzheimer special care units. *International Clinical Psychopharmacology* 2009; 24: 97-104.
22. Cacabelos R, Fernandez-Novoa L, Lombardi V et al. Cerebrovascular risk factors in Alzheimer's disease: brain hemodynamics and pharmacogenomic implications. *Neurol Res* 2003; 25: 567-580.
23. Dolder CR, McKinsey J. Quetiapine for sleep in patients with dementia. *Consult Pharm* 2010; 25: 676-679.
24. Eli Lilly Canada Inc. Zyprexa Monograph. 2009. [On-line]. <http://www.lilly.ca/servlets/sfs?s=SWmx0v70IEZGY8LQ&&t=/Default/gateway&i=1233164768976&l=2&application=menu&elementID=1246635267998>. Accessed November 1, 2011.
25. AstraZeneca Canada Inc. Seroquel Monograph. 2010. [On-line]. http://www.astrazeneca.ca/documents/ProductPortfolio/SEROQUEL_PM_fr.pdf. Accessed November 1, 2011.
26. Maguire GA, Impact of Antipsychotics on Geriatric Patients: Efficacy, Dosing, and Compliance. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2000; 2 (5): 165-172.
27. Tariot PN, et al. Long-Term use of quetiapine in elderly patients with psychotic disorders. *Clin Ther* 2000; 22 (9): 1068-84.
28. Ritchie K, Lovestone S. The dementias. *Lancet* 2002; 360: 1759-1766.

TABLE 1: Characteristics of elderly patients with dementia who are new users of antipsychotics

Variables	N (%) (n=10,969)	Before 2005 warning N (%) (n=4,154)	After 2005 warning N (%) (n=6,815)	p-value
<i>Baseline characteristics</i>				
<i>Age group</i>				
66-69	770 (7.0)	333 (8.0)	437 (6.4)	<.001
70-74	1,673 (15.3)	681 (16.4)	992 (14.6)	
75-79	3,029 (27.6)	1,116 (26.8)	1,913 (28.1)	
80-84	2,991 (27.3)	1,103 (26.6)	1,888 (27.7)	
85+	2,506 (22.9)	921 (22.2)	1,585 (23.3)	
<i>Gender</i>				
Male	3,729 (34.0)	1,410 (33.9)	2,319 (34.0)	0.93
Female	7,240 (66.0)	2,744 (66.1)	4,496 (66.0)	
<i>Medical History</i>				
Cerebrovascular event	790 (7.2)	285 (6.9)	505 (7.4)	0.28
Myocardial infarction	362 (3.3)	148 (3.6)	214 (3.1)	0.23
Chronic heart failure	5,670 (51.7)	2,001 (48.2)	3,669 (53.8)	<.001
Coronary artery disease	2,544 (23.2)	969 (23.3)	1,575 (23.1)	0.79
Peripheral artery disease	405 (3.7)	160 (3.9)	245 (3.6)	0.49
Arrhythmia	1,164 (10.6)	344 (8.3)	820 (12.0)	<.001
Dyslipidemia	3,732 (34.0)	1,022 (24.6)	2,710 (39.8)	<.001
Diabetes	1,658 (15.1)	547 (13.2)	1,111 (16.3)	<.001
<i>Cardiovascular events*</i>				
None	3,298 (30.1)	1,444 (34.8)	1,854 (27.2)	<.001
One	3,145 (28.7)	1,236 (29.8)	1,909 (28.0)	
Two or more	4,526 (41.3)	1,474 (35.5)	3,052 (44.78)	
Depression	858 (7.8)	340 (8.2)	518 (7.6)	0.27
Anxiolytic dispensing	4974 (45.4)	1,984 (47.8)	2,990 (43.9)	<.001

* Including myocardial infarction, chronic heart failure, coronary artery disease, peripheral artery disease, arrhythmia, dyslipidemia and diabetes

FIGURE 1: Rate of initiation of antipsychotic treatment among community-dwelling elderly patients with dementia (2001-2009)

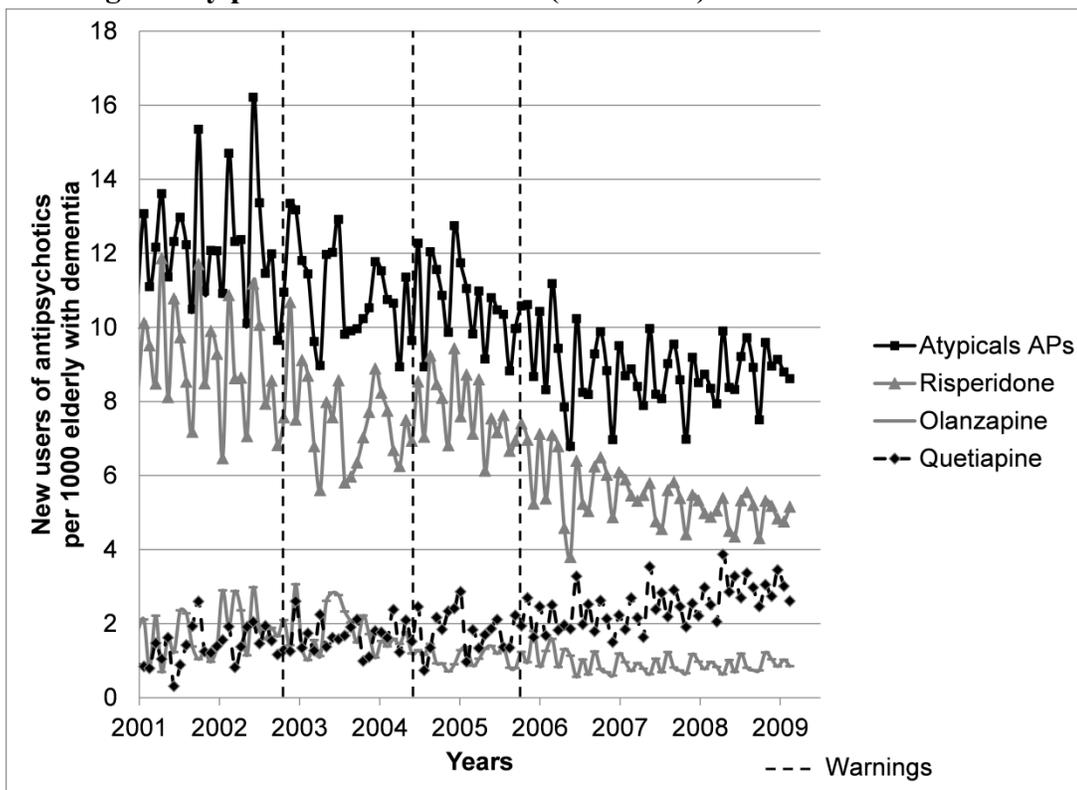


TABLE 2: Characteristics of antipsychotic treatments for the period before and after the 2005 warning

Variables	Total (n=10,969)	Before 2005 warning (n=4,154)	After 2005 warning (n=6,815)†	p-value
Mean prescribed daily dose in mg (\pm SEM*)				
Risperidone (n=7,076)	0.46 (0.004)	0.49 (0.007)	0.44 (0.005)	<.001
Olanzapine (n=1,288)	3.63 (0.073)	3.44 (0.097)	3.78 (0.107)	0.009
Quetiapine (n=2,362)	32.51 (0.545)	31.55 (0.947)	32.82 (0.654)	0.40
Mean number of days of active prescription (\pm SEM*)	222.40 (1.43)	220.26 (2.10)	224.17 (1.95)	0.19

*SEM: standard error of the mean

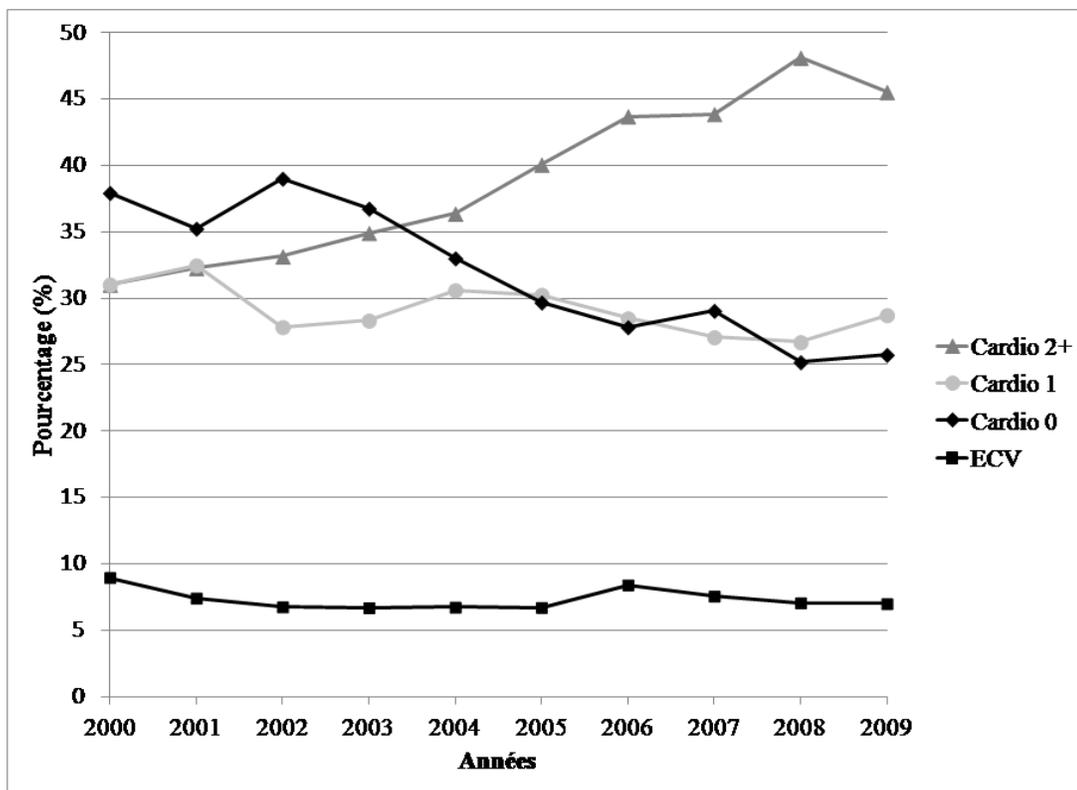
†except for the calculation of the mean number of days of active prescription, n=5,047 after the 2005 warning (exclusion of year 2009)

5.3 Analyses complémentaires sur les profils de facteurs de risque cérébrovasculaire et cardiovasculaire des patients âgés déments qui débutent un traitement par antipsychotique et les profils d'utilisation

5.3.1 Profils d'antécédents cérébrovasculaires chez les patients traités par antipsychotiques

Dans les Figures 5 et 6 sont présentées les tendances au cours de la période à l'étude des proportions de nouveaux utilisateurs d'APs qui ont des antécédents d'événements cérébrovasculaires ou des antécédents d'événements ou facteurs de risque cardiovasculaires. Les proportions de nouveaux utilisateurs avec antécédents de dépression ou délivrance d'anxiolytique sont présentées à la Figure 7.

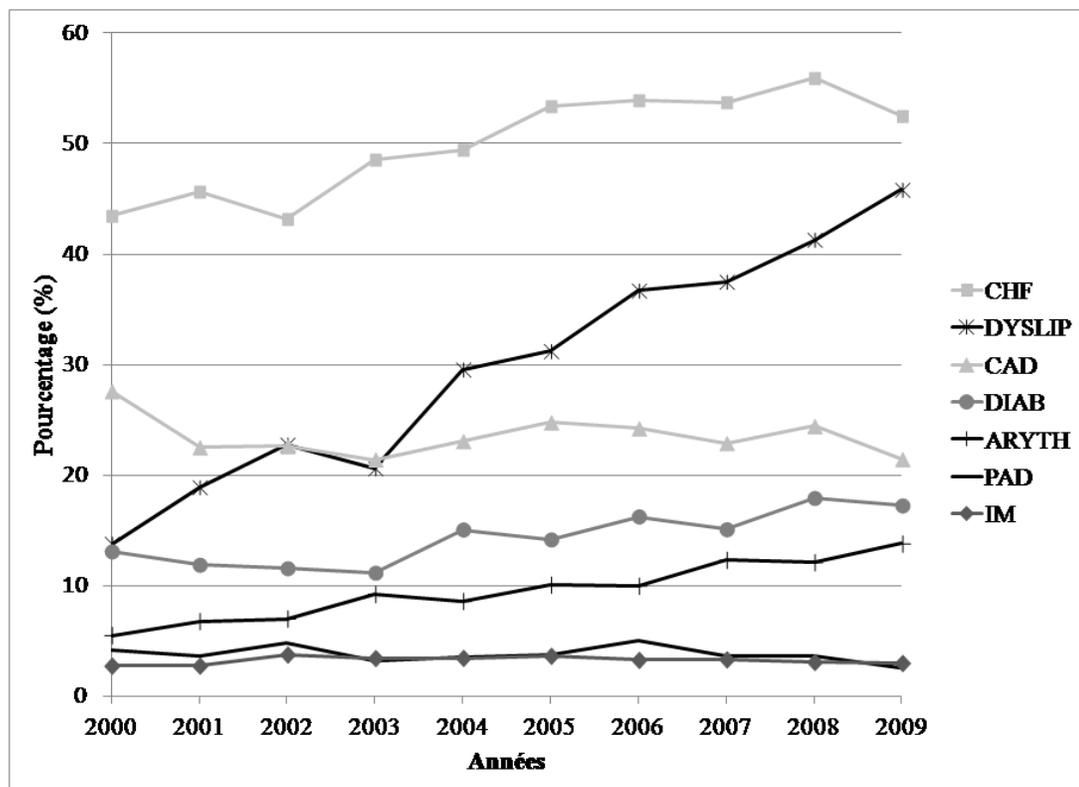
Figure 5 : Proportion de personnes âgées atteintes de démence traitées par APs qui ont un antécédent d'événement cérébrovasculaire ou des antécédents et facteurs de risque cardiovasculaires (0, 1, ≥ 2) (2000-2009)



ECV= Antécédents cérébrovasculaires

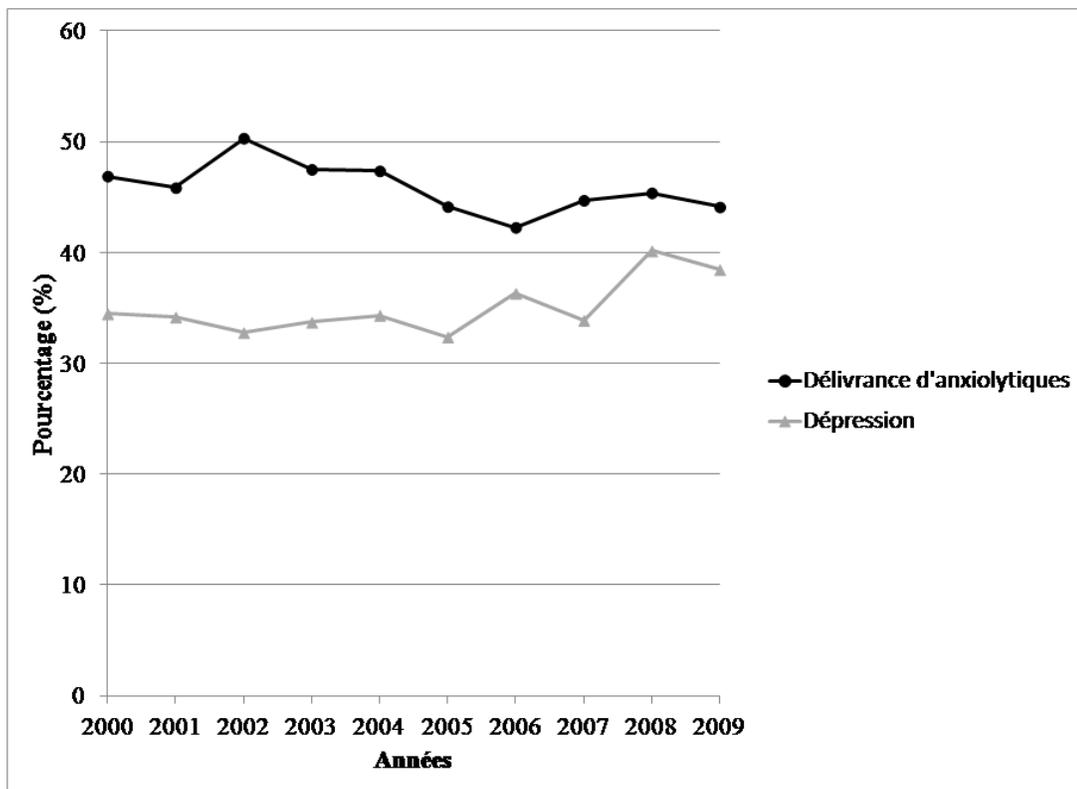
À la Figure 5 sont présentées les proportions de nouveaux utilisateurs qui ont un antécédent d'événement cérébrovasculaire, variable d'intérêt principal, ainsi que les distributions des antécédents d'événements ou facteurs de risque cardiovasculaire catégorisés en trois niveaux (aucun événement ou facteur de risque cardiovasculaire, un événement ou facteur de risque, et deux événements ou facteurs de risque cardiovasculaire ou plus). Aucun changement au cours du temps dans la proportion de patients avec antécédents d'événements cérébrovasculaires (ECV) n'a pu être observé. Les proportions varient entre 6.7% à 9.0% chez les nouveaux utilisateurs d'AP au cours de la période à l'étude, la plus basse prévalence étant observée pour l'année 2003. Une légère augmentation de la prévalence d'antécédents d'événements cérébrovasculaires semble avoir eu lieu en 2006 (8.4%), mais sa significativité statistique n'a pu être déterminée faute de pouvoir utiliser un modèle de séries chronologiques. La proportion de nouveaux utilisateurs d'APs qui ont deux antécédents d'événements ou facteurs de risque cardiovasculaire ou plus augmente au cours de la période, passant de 31% en 2000 à 45% en 2009. À la Figure 6 est présentée l'évolution des pathologies cardiovasculaires spécifiques. On constate une augmentation de la dyslipidémie qui passe de 14% en 2000 à 46% en 2009 et de l'insuffisance cardiaque chronique qui passe de 43% en 2000 à 52% en 2009. Une telle augmentation n'est pas dénotée pour les autres variables (infarctus du myocarde, maladie des artères coronariennes, maladies des artères périphériques, arythmie et diabète).

Figure 6: Proportion de personnes âgées atteintes de démence traitées par antipsychotiques qui ont des antécédents ou facteurs de risque cardiovasculaires (2000-2009)



CHF : insuffisance cardiaque chronique, DYSLIP : dyslipidémie, CAD : maladie des artères coronariennes, DIAB : diabète, ARYTH : arythmie, PAD : maladie des artères périphériques, IM : infarctus du myocarde

Figure 7 : Proportion de personnes âgées atteintes de démence traitées par antipsychotiques qui ont un antécédent de dépression ou ayant reçu un anxiolytique (2000-2009)



La Figure 7, ci-dessus, présente la proportion de patients avec dépression ou ayant reçu au moins une délivrance d’anxiolytiques dans l’année précédant le début de leur traitement par AP. La proportion de patients ayant un antécédent ou une dépression concomitante augmente légèrement durant la période à l’étude alors que celle de l’utilisation d’anxiolytiques demeure stable. Les résultats des Figures 5, 6 et 7 soulignent que des variations dans les profils de comorbidité peuvent introduire un biais de confusion dans les analyses qui visent à évaluer l’effet des mises en garde. Par conséquent, il est important de les prendre en compte dans des modèles multivariés.

Les résultats des modèles de régression logistique multivariés sont présentés dans les tableaux 9 et 10. Le Tableau 9 présente le modèle multivarié qui inclut les événements ou facteurs de risque cardiovasculaire, regroupés en une variable à trois catégories (0, 1, ≥ 2), tandis qu'au Tableau 10 figurent les conditions et facteurs de risque cardiovasculaire individuels.

Tableau 9 : Association entre la mise en garde de 2005 et les antécédents d'événements cérébrovasculaires (en contrôlant pour événements cardiovasculaires (0, 1, ≥ 2))

Variabiles	OR brut (IC 95%)	OR ajusté (IC 95%)
Exposition à la mise en garde de 2005	1.09 (0.94 – 1.26)	1.01 (0.86 – 1.17)
Groupe d'âge		
66-69	<i>référence</i>	<i>référence</i>
70-74	1.11 (0.77 – 1.61)	1.08 (0.74 – 1.56)
75-79	1.24 (0.88 – 1.75)	1.18 (0.84 – 1.67)
80-84	1.54 (1.10 – 2.16)	1.46 (1.04 – 2.05)
85+	1.50 (1.07 – 2.12)	1.47 (1.04 – 2.08)
Sexe		
Féminin	<i>référence</i>	<i>référence</i>
Masculin	1.54 (1.33 – 1.78)	1.55 (1.34 – 1.81)
<i>Antécédents médicaux</i>		
Événements cardiovasculaires		
Aucun	<i>référence</i>	<i>référence</i>
Un	1.79 (1.42 – 2.24)	1.74 (1.39 – 2.19)
Deux ou plus	2.90 (2.37 – 3.56)	2.70 (2.20 – 3.32)
Dépression†	1.14 (0.88 – 1.47)	
Délivrance d'anxiolytiques	1.36 (1.17 – 1.57)	1.34 (1.16 – 1.56)

† valeur $p > 0.20$ aux analyses bivariées, variables non retenues dans le modèle multivarié

Tableau 10 : Association entre la mise en garde de 2005 et les antécédents d'événements cérébrovasculaires (en contrôlant pour chaque antécédent et facteur de risque cardiovasculaire)

Variables	OR brut (IC 95%)	OR ajusté (IC 95%)
Exposition à la mise en garde de 2005	1.09 (0.94 – 1.26)	1.05 (0.90 – 1.22)
Groupe d'âge		
66-69	<i>Référence</i>	<i>Référence</i>
70-74	1.11 (0.77 – 1.61)	1.05 (0.72 – 1.53)
75-79	1.24 (0.88 – 1.75)	1.14 (0.80 – 1.61)
80-84	1.54 (1.10 – 2.16)	1.34 (0.95 – 1.88)
85+	1.50 (1.07 – 2.12)	1.30 (0.92 – 1.84)
Sexe		
Féminin	<i>Référence</i>	<i>Référence</i>
Masculin	1.54 (1.33 – 1.78)	1.50 (1.29 – 1.74)
<i>Antécédents médicaux</i>		
Infarctus du myocarde	2.52 (1.88 – 3.38)	1.41 (1.02 – 1.93)
Insuffisance cardiaque chronique	1.90 (1.64 – 2.22)	1.47 (1.25 – 1.73)
Maladie des artères coronariennes	2.06 (1.77 – 2.40)	1.43 (1.20 – 1.70)
Maladie des artères périphériques	2.86 (2.18 – 3.74)	2.17 (1.64 – 2.86)
Arythmie	2.18 (1.81 – 2.63)	1.61 (1.32 – 1.97)
Dyslipidémie†	1.39 (1.20 – 1.61)	
Diabète†	1.21 (1.00 – 1.46)	
Dépression†	1.14 (0.88 – 1.47)	
Délivrance d'anxiolytiques	1.36 (1.17 – 1.57)	1.30 (1.12 – 1.51)

† valeur $p > 0.20$ aux analyses bivariées, variables non retenues dans le modèle multivarié

Selon le Tableau 9, il ne semble pas y avoir d'association entre la mise en garde de 2005 et la probabilité d'avoir un antécédent d'événement cérébrovasculaire chez les patients qui débutent un traitement par APs (OR = 1.01, IC 95% : 0.86 – 1.17). Selon le Tableau 10, lorsque les antécédents et facteurs de risque cardiovasculaires sont considérés individuellement, l'association entre la mise en garde de 2005 et les antécédents d'événements cérébrovasculaires n'est pas statistiquement significative non plus (OR= 1.05, IC 95% : 0.90 – 1.22).

5.3.2 Profils d'utilisation d'antipsychotiques chez les patients déments vivant à domicile

La moyenne de dose quotidienne prescrite lors de l'initiation du traitement ainsi que la durée d'utilisation moyenne en fonction du temps sont présentées pour chacun des produits individuels dans les Figures 8 à 11.

Figure 8 : Moyenne de dose quotidienne prescrite de rispéridone lors de l'initiation du traitement, par année

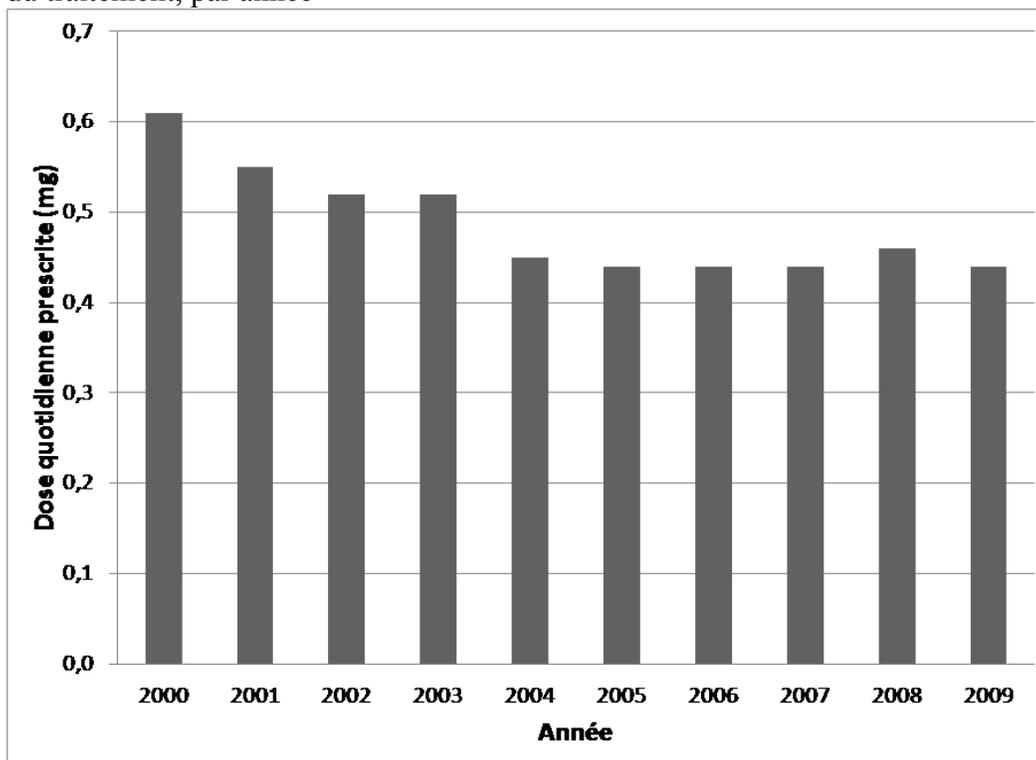


Figure 9 : Moyenne de dose quotidienne prescrite d'olanzapine lors de l'initiation du traitement, par année

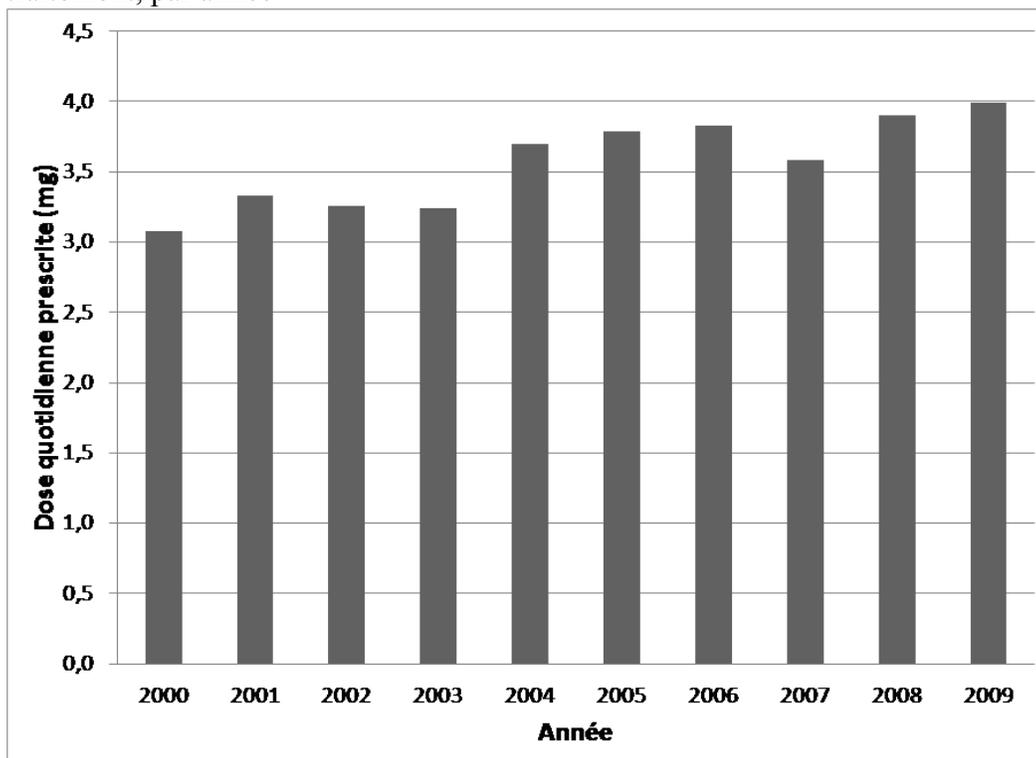
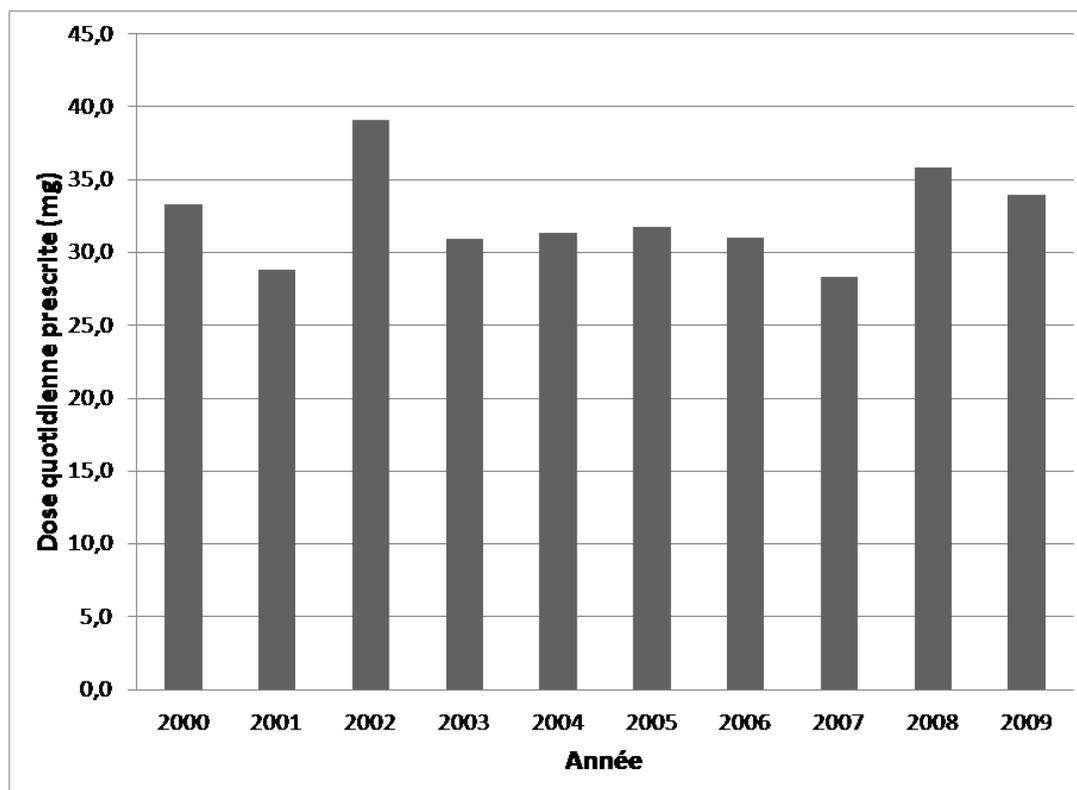


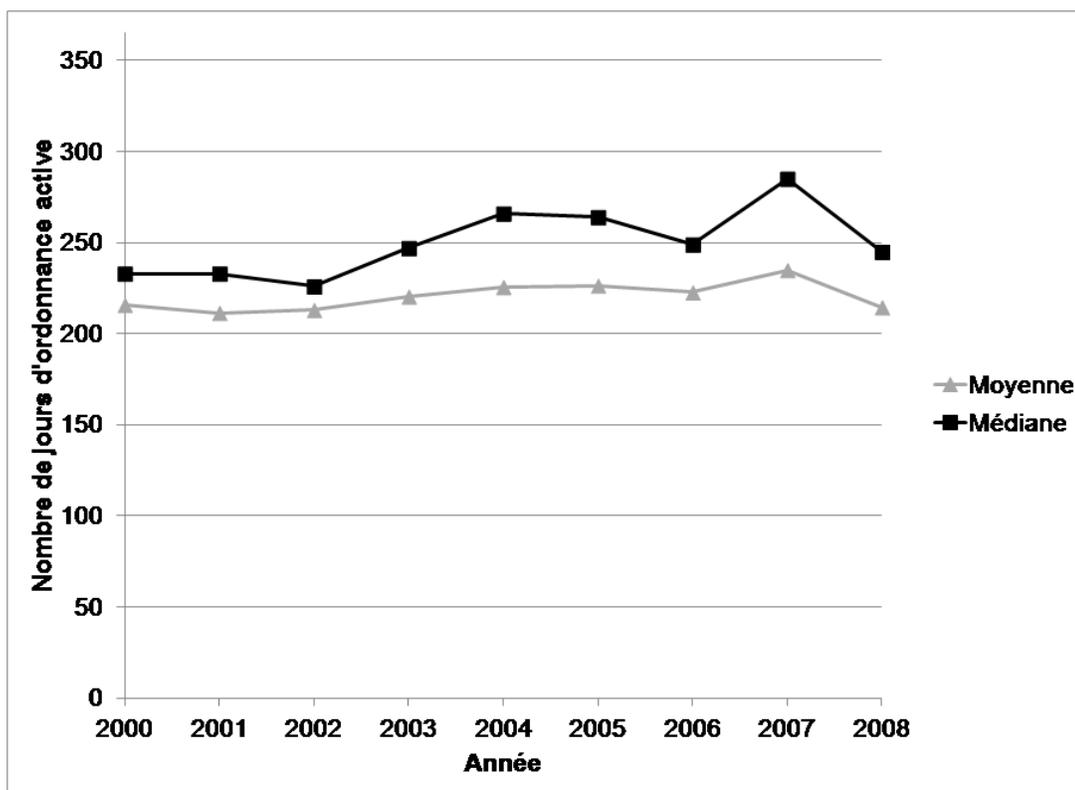
Figure 10 : Moyenne de dose quotidienne prescrite de quétiapine lors de l'initiation du traitement, par année



À l'analyse de ces trois figures, on constate une diminution de la dose quotidienne de rispéridone, une augmentation de la dose d'olanzapine alors qu'aucun changement n'est apparent pour la quétiapine. De ces résultats, on remarque également que la publication des mises en garde de 2005 n'a pas entraîné de changement visible dans ces tendances.

À la Figure 11 on retrouve la moyenne et la médiane du nombre de jours avec une ordonnance active pendant la première année de traitement par AP. Aucune tendance particulière ne peut se dégager au cours de la période à l'étude, sauf en 2007 où il semble y avoir une augmentation. Une telle augmentation ne semble cependant pas coïncider avec un événement externe connu.

Figure 11 : Nombre de jours avec une ordonnance active pendant la première année de traitement par antipsychotique



Les résultats des analyses bivariées et multivariées pour les variables des doses quotidiennes moyennes ainsi que les durées de traitement sont présentés dans l'article à la section 5.2.

En résumé, concernant le premier objectif qui visait à évaluer l'effet des mises en garde sur les taux de délivrance d'APs, il a été démontré que la mise en garde de 2002 sur la rispéridone et celle de 2005 sur les APs atypiques ont entraîné une diminution statistiquement significative des taux de délivrance des APs atypiques, l'effet le plus important survenant suite à la mise en garde de 2005. Un effet spécifique de la première mise en garde sur la rispéridone a pu être démontré avec

une diminution des taux de délivrance de cet agent suivant la mise en garde de 2002 et l'effet de cette mise en garde s'est également traduit en une diminution des taux de délivrance d'olanzapine alors qu'aucun effet n'était visible pour la quétiapine. L'effet de la deuxième mise en garde sur l'olanzapine est contraire à l'hypothèse de départ: une augmentation du taux de délivrance d'olanzapine est observée alors qu'une diminution était attendue. L'effet de cette mise en garde sur les taux de délivrance de rispéridone n'était pas significatif alors qu'une diminution a été observée pour les taux de délivrance de la quétiapine. Lorsque le choix du produit lors de l'initiation de traitement par APs a été considéré, une diminution significative des APs atypiques a pu être observée suite à la première mise en garde sur la rispéridone en 2002. Des résultats pour les autres modèles sur les agents APs spécifiques (rispéridone, olanzapine et quétiapine) n'ont pu être dégagés, les intervalles de confiance étant très larges, cela étant dû au non respect de la condition requise de 100 observations par point pour la tenue de modèles de séries chronologiques segmentées.

Concernant le deuxième objectif qui visait à évaluer l'effet de la mise en garde de 2005 sur les profils de facteurs de risque des patients qui initient un traitement par AP, aucune association entre la mise en garde de 2005 et le fait d'avoir un antécédent d'événement cérébrovasculaire n'a pu être observée. Les nouveaux utilisateurs d'APs avaient davantage d'antécédents d'événements ou facteurs de risque cardiovasculaires pour la période après la mise en garde de 2005. En ce qui a trait aux profils d'utilisation, une diminution des doses quotidiennes moyennes pour la rispéridone a pu être observée suite à la mise en garde de 2005, une augmentation

a été observée pour l'olanzapine alors qu'aucun changement n'a été dénoté pour la quétiapine. La mise en garde de 2005 n'a pas entraîné de changement dans la durée de traitement évaluée en nombre de jours avec ordonnance active.

Chapitre 6. Discussion

La population de personnes âgées atteintes de démence est une population fragilisée, et par conséquent, à risque d'effets indésirables médicamenteux. Tel que démontré dans la recension des écrits présentée au Chapitre 2 du présent mémoire, la plupart des études menées à ce jour chez les patients déments utilisateurs d'APs ont été réalisées dans des populations institutionnalisées; peu d'études ayant été menées chez les patients vivant à domicile [132]. Or, selon la littérature, il s'avère qu'au Canada presque la moitié des patients atteints de démence vivent à domicile (48.6%) [133]. Ceci nous apparaît donc comme un important déficit de connaissances (en anglais «*knowledge gap*»).

Depuis 2005, date à laquelle la gestion du risque thérapeutique fut intégrée dans la réglementation relative à l'approbation des médicaments de certains pays ou juridictions, l'efficacité des interventions de communication ou autres interventions de minimisation de risque doit être évaluée. Tel que démontré au Chapitre 2, les méthodes d'évaluation sont hétérogènes, et pour l'heure, les données ne sont pas suffisamment probantes pour déterminer *a priori* quelles sont les interventions les plus efficaces pour minimiser les risques. Dans la littérature, les études portant sur l'impact des mises en garde sur les APs se sont intéressées uniquement aux taux de prescription ou de délivrance comme mesure d'efficacité. À notre connaissance, aucune n'a tenté d'approfondir les connaissances sur des aspects plus spécifiques de la pratique médicale, notamment le choix du produit au moment de l'initiation du traitement par APs et le choix en fonction du profil de facteurs de risque du patient.

Pour amorcer la discussion des résultats du mémoire, le taux global de délivrance d'APs et le taux d'initiation de traitements observés dans notre étude réalisée au Québec sont comparés aux résultats des études publiées dans la littérature en accordant une attention particulière aux forces et limites des séries chronologiques. Puis, l'impact des mises en garde sur des aspects spécifiques de la pratique médicale sera discuté à partir des résultats obtenus sur l'association entre la mise en garde de 2005 et les antécédents cérébrovasculaires chez les patients traités par APs de même que les profils d'utilisation d'APs (dose et durée). Enfin, seront discutées les forces et limites générales de l'étude, dont les principaux biais.

Dans cette étude, une diminution statistiquement significative du taux de délivrance de la classe des APs atypiques a été observée après la première mise en garde sur la rispéridone et la troisième mise en garde sur tous les APs atypiques; une diminution statistiquement significative n'ayant pas été observée suite à la deuxième mise en garde sur l'olanzapine. Ces résultats semblent cohérents avec ceux de la littérature où une diminution avait été observée pour les taux de prescription d'APs atypiques après chacune des mises en garde [24]. Le fait que la diminution n'était pas statistiquement significative après la deuxième mise en garde sur l'olanzapine peut s'expliquer par la difficulté d'isoler l'effet d'une intervention seule lorsqu'elle est précédée ou suivie par d'autres mises en garde [111]. Par ailleurs, les mises en garde n'induisent généralement pas d'effets instantanés mais plutôt graduels au cours du temps. Par conséquent, il aurait pu y avoir des chevauchements entre les effets des diverses mises en garde.

L'analyse par produit spécifique a révélé des résultats différents de ceux publiés dans la littérature. Le taux de délivrance de chacun des produits de la classe des APs atypiques a augmenté au cours du temps, et seule la croissance du taux de rispéridone semble ralentir suite à la dernière mise en garde de 2005. Ces résultats diffèrent de ceux obtenus dans l'étude ontarienne de Valiyeva *et al.* dans laquelle seuls les taux de délivrance de quétiapine avaient diminué tandis qu'il n'y avait pas de changement statistiquement significatif de taux pour la rispéridone et l'olanzapine. De plus, contrairement à l'étude de Valiyeva *et al.*, nous avons observé une augmentation du taux de délivrance d'olanzapine alors que la deuxième mise en garde portait spécifiquement sur ce produit et que, par conséquent, une diminution était attendue [24]. Le taux de délivrance de quétiapine a augmenté pendant la période à l'étude et aucun changement dans cette croissance n'a pu être observé suite aux mises en garde. De ces résultats, on peut conclure que globalement au Québec, au cours du temps, a été observée une augmentation du taux de délivrance de tous les produits de la classe des AP atypiques et que, seule la mise en garde 2005 a semblé avoir un effet sur la rispéridone uniquement. La différence entre les résultats obtenus en Ontario et au Québec est difficile à interpréter puisque les praticiens ont reçu les mêmes mises en garde et les conditions de remboursement des APs par le programme d'assurance médicaments public sont similaires. De plus, les méthodes d'analyse semblent similaires entre les deux études, excluant ainsi la possibilité d'obtention de résultats différents en fonction des analyses. Par conséquent, une explication plausible pourrait être la présence de facteurs externes dans l'une ou l'autre des provinces, qui aurait pu entraîner une telle différence. Ces facteurs

externes pourraient, par exemple, consister en des interventions de communication de risque locales. Nous n'avons cependant pas été en mesure de vérifier une telle hypothèse. Une autre hypothèse est une plus faible puissance statistique dans notre étude par rapport à celle de l'étude ontarienne. Les effectifs de notre étude variaient entre 2 200 pour le mois de janvier 2001 pour atteindre 16 495 au mois de décembre 2009, tandis qu'en Ontario l'effectif était de 16 066 en mai 2000 et de 30 029 en février 2007.

Le taux d'initiation de traitement par APs a diminué suite à la première mise en garde de 2002 sur la rispéridone. Ceci indique que les médecins semblent plus prudents avant d'initier un traitement par APs dans cette population, tandis qu'ils n'arrêteront pas forcément le traitement chez les utilisateurs prévalents. Toutefois, les modèles de séries chronologiques des taux d'initiation d'APs comportaient plusieurs limites : hormis les APs atypiques, le nombre minimum de 100 observations par point (mois) de la série n'était pas respecté pour la rispéridone, l'olanzapine et la quétiapine. Par conséquent, l'étude n'avait pas la puissance statistique nécessaire pour détecter un effet significatif pour les produits individuels. C'est ce qui explique que les intervalles de confiance pour le calcul des effets absolus et relatifs à 12 mois suivant les mises en garde étaient très larges. De plus, en regroupant les points de la série chronologique en trimestres, la deuxième condition requise de 12 points entre les interventions n'était plus respectée et il n'aurait pas été possible d'évaluer l'effet de chacune des mises en garde seule. Néanmoins, une inspection visuelle des séries chronologiques nous permet de constater une diminution du taux d'initiation de traitement avec de la rispéridone et

une augmentation avec la quétiapine. En raison du manque d'effectifs décrit ci-dessus, il n'a cependant pas été possible de faire une inférence statistique quant à l'effet des mises en garde sur les tendances observées. L'augmentation du taux d'initiation de traitement avec la quétiapine peut s'expliquer, d'une part par le fait que ce soit le seul produit qui n'a pas fait l'objet de mise en garde spécifique, et d'autre part en raison de son effet bénéfique sur l'insomnie et l'anxiété, souvent présentes chez les patients atteints de démence, pouvant ainsi privilégier ce produit auprès des prescripteurs. Par ailleurs, la quétiapine n'est pas indiquée pour le traitement de l'insomnie et de l'anxiété et son utilisation comporte des effets indésirables tels le gain pondéral, l'hépatotoxicité et l'akathisie [134].

Suite à la publication d'études évaluant l'impact des mises en garde de Santé Canada sur les APs, la littérature a fait état de polémique sur l'efficacité de ces interventions [124]. En effet, aucune information sur l'efficacité et l'innocuité des traitements alternatifs n'a été proposée aux professionnels de la santé et aucun mécanisme n'est actuellement en place pour évaluer l'impact de ces interventions [124]. Cette constatation confirme l'importance de prendre en compte la réalité de la pratique médicale dans l'élaboration des interventions de minimisation de risque.

En ce qui a trait aux caractéristiques des nouveaux utilisateurs d'APs, dont la présence d'antécédents cérébrovasculaires ou cardiovasculaires, aucun changement n'a été observé au cours du temps. Au contraire, les patients qui ont initié des traitements après 2005 semblaient plus à risque d'effet indésirable puisqu'ils avaient davantage d'antécédents d'insuffisance cardiaque chronique, d'arythmie, de

dyslipidémie, de diabète et d'ordonnances d'anxiolytiques. Ces résultats sont toutefois à considérer avec précaution, car les antécédents médicaux ont été définis par la combinaison de codes diagnostics ICD-9 et de médicaments. Cette méthode a l'avantage de pallier à la sous-représentation des codes diagnostics dans les données de facturation des médecins et est avantageuse par rapport à un score de comorbidité général (ex : score de Charlson ou Chronic Disease Score) par l'obtention de résultats pour des conditions, ou facteurs de risque, spécifiques. En revanche, les médicaments délivrés, comme marqueurs de la présence d'une maladie, peuvent parfois avoir l'effet de surestimer la comorbidité. L'insuffisance cardiaque chronique en est un bon exemple. En effet, l'importante proportion (53.8%) de nouveaux utilisateurs d'APs ayant un antécédent d'insuffisance cardiaque chronique après la mise en garde de 2005 pourrait s'expliquer par le mode de détection de cette condition qui incluait un large éventail de médicaments (diurétiques, IECA et bêta-bloquants) qui sont fréquemment prescrits dans la population âgée. De plus, une importante augmentation de la prévalence de dyslipidémie, dont la définition englobait le code ICD-9 272X ou la délivrance d'un hypolipémiant (AHF : 24:06:00) ou la délivrance d'un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase (AHF : 24:06:08), a été observée durant la période à l'étude. Dans la banque de données de la RAMQ, le codage pour la classe AHF 24:06:08 a débuté en 2003 seulement, ce qui pourrait expliquer en partie l'augmentation des fréquences observées pour cette condition. Par conséquent, des changements de pratique pour le codage des diagnostics ou délivrances médicamenteuses au cours des dix années couvertes par l'étude (2000-2009) pourraient avoir biaisé les résultats sur les prévalences

d'antécédents observés au cours de la période à l'étude. Cependant, il est peu probable que ces changements de pratique aient induit une augmentation graduelle de la prévalence des diverses maladies chroniques. Une telle augmentation est probablement attribuable au vieillissement de la population source de patients déments au cours du suivi, qui n'a pas été possible de contrôler en raison de la structure des données sur l'âge fournies par la RAMQ (détaillé plus bas dans ce chapitre). Il aurait été souhaitable de vérifier cette hypothèse en déterminant les changements au cours du temps de l'âge et des antécédents cardiovasculaires chez les patients déments qui n'ont pas utilisé d'APs. Ceci constitue une des limites de ce mémoire.

Les modèles de régression multivariés n'ont révélé aucune association statistiquement significative entre la mise en garde de 2005 et la présence d'antécédents d'événement cérébrovasculaire chez les patients qui débutent un traitement par APs, même en contrôlant pour l'âge, le sexe et les antécédents d'événements et facteurs de risque cardiovasculaires. Le fait que les APs continuent d'être utilisés dans la population de personnes âgées atteintes de démence ayant des antécédents d'événement cérébrovasculaire ou antécédents cardiovasculaires pourrait s'expliquer en partie par l'absence d'alternative thérapeutique offerte aux professionnels de la santé pour la gestion des symptômes psychologiques et comportementaux dans cette population.

Les analyses multivariées des doses quotidiennes moyennes initiales ont montré une diminution statistiquement significative pour la rispéridone, une augmentation pour

l'olanzapine alors qu'aucun changement n'a été dénoté pour la quétiapine suite la mise en garde de 2005. Aucun changement dans la durée de traitement au cours de la première année de traitement n'a pu être observé. Il faut toutefois interpréter ces résultats avec précaution, car la très faible diminution observée pour la rispéridone (-0.04 mg), même si statistiquement significative, n'est probablement pas pertinente sur le plan clinique. La monographie de la rispéridone, qui est le seul AP indiqué au Canada pour la gestion des symptômes psychologiques et comportementaux de la démence, recommande une dose initiale de 0.25 mg deux fois par jour ce qui équivaut à une dose quotidienne de 0.50 [18]. Pour l'olanzapine qui n'est pas indiquée chez les patients âgés atteints de démence, les données de la littérature rapportent que la dose de départ devrait être de 5mg/jour et que, pour les patients déjà fragilisés, la dose recommandée de départ est de 2,5mg/jour en augmentant de façon graduelle si nécessaire [135]. Quant à la quétiapine, la littérature rapporte qu'une dose de départ de 25mg/jour avec une augmentation graduelle jusqu'à une dose cible de 100 à 150 mg serait raisonnable [136]. Les doses quotidiennes moyennes prescrites dans notre étude se retrouvent en deçà des doses optimales rapportées dans les études pour la gestion des symptômes psychologiques et comportementaux tout en dénotant une utilisation des doses de départ plus faibles pour les patients âgés atteints de démence. En effet, dans un contexte gériatrique, les patients ont souvent un petit poids ce qui nécessite l'emploi de plus petites doses. Lorsque des doses plus élevées d'APs sont utilisées, des effets extrapyramidaux, de la rigidité et des chutes sont fréquemment observés. Puisque les doses utilisées chez les patients déments sont déjà considérées comme étant faibles, une diminution suite

aux mises en garde peut ainsi ne pas être une option pour les professionnels de la santé. De plus, les monographies de l'olanzapine et de la quétiapine mentionnent que ces produits ne sont pas indiqués dans la population de personnes âgées démentes. Il s'avère ainsi difficile de comparer les APs atypiques entre eux en termes d'équivalence de dose étant donné qu'il n'existe pas de recommandation de dose dans la monographie de produit pour l'olanzapine et la quétiapine. Des études ont déjà été réalisées sur les équivalences de dose de chlorpromazine, un AP conventionnel, mais il s'agissait d'études randomisées avec des doses fixes chez des patients schizophrènes [137]. Il est donc difficile d'extrapoler les équivalences de doses pour le traitement des symptômes psychologiques et comportementaux des patients atteints de démence, les doses employées dans cette population étant plus faibles que celles prescrites aux patients schizophrènes. De plus, l'étude ne permettait pas de faire la distinction avec les APs prescrits en PRN qui représentent une large part des prescriptions chez les personnes âgées atteintes de démence. Enfin, le nombre moyen de jours de prescriptions actives d'APs était de 222 jours soit un peu plus de sept mois et aucune différence n'a pu être démontrée pour la période avant et après la mise en garde de 2005. Sachant que les troubles psychologiques et comportementaux évoluent dans le temps et que l'utilisation des APs à court terme est suggérée, un suivi étroit des patients par les cliniciens est recommandé. Notre étude ne comportait pas d'information sur la fréquence des visites d'évaluation et de suivi des patients âgés atteints de démence ce qui constitue une limite.

L'étude comportait des avantages et des limites, décrits ici. Parmi les avantages on cite les banques de données de la RAMQ comme outil de recherche. Le croisement des fichiers des services pharmaceutiques et des services médicaux à l'aide du numéro banalisé de l'individu (i.e. identifiant brouillé) permet d'effectuer un suivi dans le temps pour chacun des membres et donc de recueillir des données longitudinales. L'étude menée à partir de ces banques inclut un grand nombre de sujets, ce qui offre la possibilité d'obtenir des résultats qui représentent les conditions réelles d'utilisation des APs. Ceci constitue un avantage majeur par rapport aux essais cliniques, ces derniers portant souvent une population exempte de comorbidité.

La sélection des membres de la population source de patients déments a été effectuée à partir de la première délivrance d'un ChI et les utilisateurs d'APs ont été sélectionnés sur la base de la première ordonnance d'AP. Il était donc certain que le diagnostic de démence a précédé la prescription d'APs. Le critère d'inclusion dans la population source était la délivrance d'un premier ChI, médicament dont l'indication première est de pallier à la détérioration des fonctions cognitives. Les ChIs peuvent également être prescrits chez les patients atteints de déficit cognitif léger [138]. Par ailleurs, les critères de sélection appliqués dans notre étude ne permettent pas d'inclure cette population particulière. En effet, les ChIs font partie de la liste des médicaments d'exception et sont obtenus sur la base du diagnostic clinique, d'un score du patient au Mini Mental State Examination (MMSE) entre 10 et 26 et d'un rapport du niveau du patient dans cinq domaines d'évaluation (cognition, émotion, comportement, autonomie et interaction sociale) [139]. Ainsi, la méthode de

sélection des sujets est très sensible, c'est-à-dire que les patients ayant une délivrance pour un ChI sont réellement atteints de démence.

Les biais d'information ne constituent pas une préoccupation majeure dans notre étude. En effet, les informations sont celles disponibles dans les différentes bases de données de la RAMQ et recueillies de façon identique, avec la même définition, pour tous les individus, et entre les périodes de temps. Tout biais d'information est donc fort probablement non-différentiel, c'est-à-dire que les informations recueillies pour les groupes exposés aux APs à différents points dans le temps ont la même validité intrinsèque. Tel que décrit précédemment, une exception pourrait être la mesure des antécédents de dyslipidémie, en raison du changement de catégorie et de codage dans la banque de données des services pharmaceutiques de la RAMQ. Concernant la deuxième phase d'analyse, un biais d'information pourrait être présent si, suite à la mise en garde, les médecins rapportaient davantage les antécédents d'événements cérébrovasculaires dans les données de facturation correspondant aux patients traités par APs. Ce biais d'information différentiel aurait donc pu masquer une diminution réelle de la proportion d'antécédents d'événement cérébrovasculaire chez les nouveaux utilisateurs d'APs suite à la mise en garde de 2005.

Les banques de données administratives comportent toutefois certaines limites. La présence d'un médicament dans la banque d'ordonnances ne signifie pas que le patient a consommé le médicament aux bonnes doses et aux bons moments. Il faut donc présumer que le médicament qui a été délivré a été consommé et ce, tel que

prescrit. Les APs peuvent être prescrits et consommés au besoin lors d'une crise d'agitation ce qui aurait pour effet de surestimer les doses quotidiennes moyennes. Certaines données de la base de la RAMQ comme la durée et la quantité de traitement ne sont pas vérifiées de façon routinière, il faut donc supposer que les données disponibles ont une bonne concordance avec la réalité. Dans notre étude, une faible proportion de patients ayant débuté un traitement par APs n'ont reçu qu'une seule ordonnance (12.8%). Par conséquent, tout patient ayant reçu plus d'une ordonnance a fort probablement été exposé. L'objectif de l'étude étant surtout d'évaluer les changements de pratique de prescription suite aux mises en garde, ce biais ne compromet pas de façon importante la validité de l'étude.

Dans les séries chronologiques, un biais de confusion peut être présent lorsqu'une ou des covariable(s) associée(s) à la prescription d'APs varie en fonction du temps, indépendamment de la mise en garde. Les facteurs de confusion qui ont été considérés étaient les suivants: âge, sexe, variables en lien avec les antécédents de maladies cérébrovasculaires et cardiovasculaires, qui ont fait l'objet des mises en garde. Cependant, une limite importante de l'étude est que l'âge considéré pour les analyses est celle des individus à leur date d'entrée dans la population source de personnes âgées démentes, soit la date de délivrance du premier ChI. L'âge ne représente donc pas l'âge à la date d'initiation du traitement par AP. Un effet du vieillissement de la cohorte au cours du temps, qui n'a pas été possible de mesurer, peut donc avoir entraîné un biais de confusion. L'étude s'étendant sur une longue période, il se peut également que les caractéristiques des patients ne soient pas homogènes dans le temps. Par ailleurs, les caractéristiques des patients ont été

mesurées dans l'année précédant la délivrance de l'AP ce qui limite les variations au cours du temps. De plus, la sévérité de la démence est le principal facteur influençant la délivrance d'un CHI et une démence plus sévère peut être associée à davantage de symptômes psychologiques et comportementaux menant à la délivrance d'APs. Il est donc possible que les patients atteints d'une démence plus sévère soient également ceux ayant plus de comorbidité. Enfin, une autre limite de l'étude est que les démences ont été considérées de façon générale sans faire la distinction entre les différents types de démence notamment la maladie d'Alzheimer et la démence vasculaire. Les profils de caractéristiques ainsi que les profils d'utilisation d'APs pourraient différer entre les patients atteints de différents types de démence.

Les séries chronologiques comportent des limites, bien décrites dans la littérature, dont les plus importantes sont: i) l'absence d'un groupe de comparaison parallèle, ii) le biais écologique, iii) les facteurs externes. Il aurait été pertinent de définir un groupe de comparaison tel que les personnes âgées atteintes de démence utilisatrices d'APs et résidant dans une région où aucune intervention de minimisation de risque sur les APs a été diffusée. En ce cas, les deux groupes à l'étude auraient été très similaires et l'intervention le seul point qui diffère entre les deux groupes. Ceci n'était toutefois pas possible à reproduire dans le cadre de cette étude puisque les mises en garde ont été diffusées à l'échelle nationale. Il est également reconnu que ce plan d'étude peut entraîner un biais écologique qui ne permet pas d'établir une relation de causalité entre l'effet de la mise en garde et les données individuelles des patients, car les données ont été regroupées pour obtenir des taux de délivrance

[140]. De plus, il est impossible de déterminer l'influence des facteurs externes, tels que les mises en garde diffusées par les autorités réglementaires des autres pays et la publication d'articles sur les risques liés à l'utilisation des antipsychotiques, qui peuvent avoir masqué l'effet des mises en garde à l'étude [24]. En effet, les mises en garde, émises par les autorités réglementaires des autres pays, n'ont pas été diffusées aux mêmes moments que les mises en garde canadiennes et cela peut avoir nui à la détection de l'effet de ces dernières. Tel qu'il a déjà été mentionné, l'effet d'une mise en garde n'est pas immédiat et la diffusion de mise en garde dans d'autres pays pourraient avoir changé la tendance, influençant ainsi la capacité du modèle de séries chronologiques segmentées à détecter l'effet (la diminution ayant alors été enclenchée avant la date de la mise en garde canadienne). Aussi, l'effet des mises en garde auraient pu être masqué si, parallèlement, des interventions de communication visant à encourager l'utilisation des APs chez ces patients avaient été entreprises. Cela ne semble pas être le cas pour les APs où leur risque d'événement cérébrovasculaire et de mortalité est bien documenté dans la littérature et, à notre connaissance, il n'y a pas eu de nouveaux guides de pratique clinique pendant le suivi qui auraient pu promouvoir l'usage de ces produits. L'absence d'alternative thérapeutique pour la gestion des troubles comportementaux et psychologiques de la démence semble être, encore une fois, l'explication la plus plausible.

Enfin, tel que spécifié dans la section 4.3 *Population source*, la population à l'étude, composée de 37 138 patients âgés de 66 ans et plus atteints de démence vivant à domicile, correspond à 55% des 65 220 individus qui répondaient aux critères d'inclusion dans la population source. Les 37 138 individus ont été sélectionnés de

façon aléatoire et 98% de la population totale de gens de 65 ans et plus sont couvertes par le régime d'assurance-médicaments de la RAMQ. Par conséquent, l'échantillon obtenu pour l'étude est très représentatif de la population cible, ce qui confère à l'étude une bonne validité externe. En revanche, un questionnement existe quant à la possibilité d'extrapoler les résultats de cette étude à l'ensemble des patients atteints de démence. En effet, selon la littérature seulement 16.5% des patients déments vivant en centres gériatriques au Québec sont traités par ChIs [141]. Ce chiffre pourrait être moindre chez les patients atteints de démence vivant à domicile.

Chapitre 7. Conclusions et perspectives

Avec le nombre grandissant de personnes âgées atteintes de démence, l'utilisation d'APs dans cette population déjà fragilisée comporte des risques importants et constitue une préoccupation majeure pour les systèmes de santé des pays développés. En effet, malgré le fait que la plupart des APs ne sont pas indiqués dans cette population, on observe une augmentation de leur utilisation bien qu'il n'y ait peu d'évidence scientifique supportant leur efficacité dans la gestion des troubles psychologiques et comportementaux de la démence. Les interventions de minimisation de risque, telles que les mises en garde, font partie intégrante de la gestion du risque thérapeutique. Or, à ce jour, on ne dispose que de peu de données sur l'efficacité des interventions disponibles. Les travaux réalisés dans le cadre de ce mémoire ont montré que les mises en garde sur l'innocuité des APs ont un effet limité sur les pratiques de prescription d'APs dans la population de personnes âgées démentes. Bien qu'une diminution des taux de délivrance des APs ait pu être observée suite à la diffusion des mises en garde, les APs continuent d'être fréquemment prescrits dans cette population. Santé Canada recommande toutefois aux professionnels de la santé d'évaluer individuellement les bénéfices et les risques de ces produits. Un effet des mises en garde n'a toutefois pas été observé sur les profils de facteurs de risque des nouveaux utilisateurs d'APs. Par conséquent, on peut conclure que les mises en garde n'ont pas eu d'effet probant sur les pratiques de prescription. Les personnes âgées atteintes de démence sont à haut risque de subir des effets indésirables et, étant donné l'utilisation importante des APs dans cette population, il s'agit là d'un réel problème de santé publique. Par conséquent,

d'autres interventions de minimisation des risques seraient nécessaires mais, en l'absence d'alternatives thérapeutiques, il faudra prendre en considération leur recevabilité dans la pratique réelle. Bien que le jugement clinique est toujours le premier motivateur de la prescription d'APs, il serait souhaitable que les prescripteurs soient mieux outillés lorsque vient le temps d'évaluer les bénéfices et les risques des APs chez les personnes âgées atteintes de démence. Les mises en garde réglementaires devraient supporter le travail des cliniciens en apportant des directives précises en termes de doses, de durées de traitement et de combinaisons thérapeutiques afin de diminuer le risque d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses dans la population de personnes âgées atteintes de démence.

En terminant, ce mémoire a permis de mieux caractériser l'utilisation des APs dans la population de personnes âgées démentes vivant à domicile et d'évaluer l'impact des interventions de communication de risque. Dans les projets futurs, il serait pertinent d'obtenir les informations sur les types de démence, maladie d'Alzheimer et démence vasculaire. Il est probable que les profils de caractéristiques des individus atteints de divers types de démence diffèrent, influençant par le fait même l'utilisation des APs. Cette étude nous permet de conclure que les mises en garde n'ont pas eu d'influence sur les pratiques de prescription de ces produits, dans cette population fragilisée où il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques.

Bibliographie

1. World Health Organization (WHO). *Neurological Disorders: Public Health Challenges*. Chapter 3: Neurological disorders: a public health approach (Dementia, Epilepsy, Headache disorders, Multiple sclerosis, Neuroinfections) 2006 [En ligne] http://www.who.int/mental_health/neurology/chapter_3_a_neuro_disorders_public_h_challenges.pdf (consulté le 5 août 2011).
2. Alzheimer's Disease International (ADI). *World Alzheimer Report 2010: The global economic impact of dementia*. 2010 [En ligne] <http://www.alz.co.uk/research/files/WorldAlzheimerReport2010ExecutiveSummary.pdf> (consulté le 5 août 2011).
3. Bernier P, *La pandémie oubliée : Prise en charge de la démence au bureau*. le clinicien, 2010. mars 2010: p. 39-42.
4. Wimo A, Winblad B, Jonsson L, *The worldwide societal costs of dementia: Estimates for 2009*. *Alzheimers Dement*, 2010. 6(2): p. 98-103.
5. Herrmann N, Tam DY, Balshaw R, et al, *The relation between disease severity and cost of caring for patients with Alzheimer disease in Canada*. *Can J Psychiatry*, 2010. 55(12): p. 768-75.
6. Lawlor BA, *Behavioral and psychological symptoms in dementia: the role of atypical antipsychotics*. *J Clin Psychiatry*, 2004. 65 Suppl 11: p. 5-10.
7. Lyketsos CG, Lopez O, Jones B, et al, *Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study*. *JAMA*, 2002. 288(12): p. 1475-83.
8. Seitz D, Purandare NConn D, *Prevalence of psychiatric disorders among older adults in long-term care homes: a systematic review*. *Int Psychogeriatr*, 2010: p. 1-15.
9. Yaffe K, Fox P, Newcomer R, et al, *Patient and caregiver characteristics and nursing home placement in patients with dementia*. *JAMA*, 2002. 287(16): p. 2090-7.
10. Lyketsos CG, Sheppard JM, Rabins PV, *Dementia in elderly persons in a general hospital*. *Am J Psychiatry*, 2000. 157(5): p. 704-7.
11. Shin IS, Carter M, Masterman D, et al, *Neuropsychiatric symptoms and quality of life in Alzheimer disease*. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2005. 13(6): p. 469-74.

12. Miranda-Castillo C, Woods B, Orrell M, *People with dementia living alone: what are their needs and what kind of support are they receiving?* Int Psychogeriatr, 2010. 22(4): p. 607-17.
13. Guthrie B, Clark SA, McCowan C, *The burden of psychotropic drug prescribing in people with dementia: a population database study.* Age Ageing, 2010. 39(5): p. 637-642.
14. Rapoport M, Mamdani M, Shulman KI, et al, *Antipsychotic use in the elderly: shifting trends and increasing costs.* Int J Geriatr Psychiatry, 2005. 20(8): p. 749-53.
15. Stafford RS, *Regulating off-label drug use--rethinking the role of the FDA.* N Engl J Med, 2008. 358(14): p. 1427-9.
16. Santé Canada. *Important Drug Safety Information: RISPERDAL* (risperidone) and Cerebrovascular Adverse Events in Placebo-controlled Dementia Trials - Janssen-Ortho Inc.* 2002 [En ligne] http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2002/risperdal_hpc-cps-eng.php (consulté le 15 juin 2010).
17. Santé Canada. *Important Drug Safety Information: ZYPREXA (olanzapine) and Cerebrovascular Adverse Events in Placebo-Controlled Elderly Dementia Trials - Eli Lilly Canada Inc.* 2004 [En ligne] http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2004/zyprexa_hpc-cps-eng.php (consulté le 15 juin 2010).
18. Janssen-Ortho Inc. *Risperdal Monography.* 2008 [En ligne] http://www.janssen-ortho.com/JOI/pdf_files/Risperdal_tablets_F.pdf (consulté le 1er novembre 2011).
19. Food and Drug Administration (FDA). *Public Health Advisory: Deaths with Antipsychotics in Elderly Patients with Behavioral Disturbances.* 2005 [En ligne] <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PublicHealthAdvisories/ucm053171.htm> (consulté le 15 juin 2010).
20. Santé Canada. *Renseignements importants en matière d'innocuité concernant les antipsychotiques atypiques et la démence.* 2005 [En ligne] http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2005/atyp-antipsycho_hpc-cps-fra.php (consulté le 15 juin 2010).
21. Food and Drug Administration (FDA). *FDA Requests Boxed Warnings on Older Class of Antipsychotic Drugs.* 2008 [En ligne] <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2008/ucm116912.htm> (consulté le 15 juin 2010).
22. Schneeweiss S, Setoguchi S, Brookhart A, et al, *Risk of death associated with the use of conventional versus atypical antipsychotic drugs among elderly patients.* CMAJ, 2007. 176(5): p. 627-32.

23. Trifiro G, Verhamme KM, Ziere G, et al, *All-cause mortality associated with atypical and typical antipsychotics in demented outpatients*. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2007. 16(5): p. 538-44.
24. Valiyeva E, Herrmann N, Rochon PA, et al, *Effect of regulatory warnings on antipsychotic prescription rates among elderly patients with dementia: a population-based time-series analysis*. *CMAJ*, 2008. 179(5): p. 438-46.
25. Kales HC, Zivin K, Kim HM, et al, *Trends in antipsychotic use in dementia 1999-2007*. *Arch Gen Psychiatry*, 2011. 68(2): p. 190-7.
26. Alzheimer's Disease International (ADI). *World Alzheimer Report*. 2009 [En ligne] <http://www.alz.co.uk/research/files/WorldAlzheimerReport.pdf> (consulté le 1er novembre 2011).
27. Ferri CP, Prince M, Brayne C, et al, *Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study*. *Lancet*, 2005. 366(9503): p. 2112-7.
28. Canadian Study of Health and Aging Working Group, *Canadian study of health and aging: study methods and prevalence of dementia*. *CMAJ*, 1994. 150(6): p. 899-913.
29. Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, et al, *Prevalence of dementia in the United States: the aging, demographics, and memory study*. *Neuroepidemiology*, 2007. 29(1-2): p. 125-32.
30. Aguero-Torres H, Fratiglioni L, Winblad B, *Natural history of Alzheimer's disease and other dementias: review of the literature in the light of the findings from the Kungsholmen Project*. *Int J Geriatr Psychiatry*, 1998. 13(11): p. 755-66.
31. Santacruz KS, Swagerty D, *Early diagnosis of dementia*. *Am Fam Physician*, 2001. 63(4): p. 703-13, 717-8.
32. Strain LA, Blandford AA, Mitchell LA, et al, *Cognitively impaired older adults: risk profiles for institutionalization*. *Int Psychogeriatr*, 2003. 15(4): p. 351-66.
33. Damian AM, Jacobson SA, Hentz JG, et al, *The Montreal Cognitive Assessment and the mini-mental state examination as screening instruments for cognitive impairment: item analyses and threshold scores*. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2011. 31(2): p. 126-31.
34. Terry RD, *Alzheimer's disease and the aging brain*. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2006. 19(3): p. 125-8.

35. Aalten P, Verhey FR, Boziki M, et al, *Neuropsychiatric syndromes in dementia. Results from the European Alzheimer Disease Consortium: part I*. Dement Geriatr Cogn Disord, 2007. 24(6): p. 457-63.
36. Mintzer J, Targum SD, *Psychosis in elderly patients: classification and pharmacotherapy*. J Geriatr Psychiatry Neurol, 2003. 16(4): p. 199-206.
37. Jeste DV, Finkel SI, *Psychosis of Alzheimer's disease and related dementias. Diagnostic criteria for a distinct syndrome*. Am J Geriatr Psychiatry, 2000. 8(1): p. 29-34.
38. Lyketsos CG, Lee HB, *Diagnosis and treatment of depression in Alzheimer's disease. A practical update for the clinician*. Dement Geriatr Cogn Disord, 2004. 17(1-2): p. 55-64.
39. Ballard C, Howard R, *Neuroleptic drugs in dementia: benefits and harm*. Nat Rev Neurosci, 2006. 7(6): p. 492-500.
40. Bains J, Birks JS, Denning TR, *The efficacy of antidepressants in the treatment of depression in dementia*. Cochrane Database Syst Rev, 2002(4): p. CD003944.
41. Herrmann N, Lanctot KL, *Pharmacologic management of neuropsychiatric symptoms of Alzheimer disease*. Can J Psychiatry, 2007. 52(10): p. 630-46.
42. Finkel SI, *Behavioral and psychologic symptoms of dementia*. Clin Geriatr Med, 2003. 19(4): p. 799-824.
43. Stern YP, Mayeux RM, Sano MP, et al, *Predictors of disease course in patients with probable Alzheimer's disease*. Neurology, 1987. 37(10): p. 1649-1653.
44. Andrieu S, Reynish E, Nourhashemi F, et al, *Predictive factors of acute hospitalization in 134 patients with Alzheimer's disease: a one year prospective study*. Int J Geriatr Psychiatry, 2002. 17(5): p. 422-6.
45. Lawlor B, *Managing behavioural and psychological symptoms in dementia*. Br J Psychiatry, 2002. 181: p. 463-5.
46. Cummings JL, Mackell J, Kaufer D, *Behavioral effects of current Alzheimer's disease treatments: a descriptive review*. Alzheimers Dement, 2008. 4(1): p. 49-60.
47. Fernandez M, Gobartt AL, Balana M, *Behavioural symptoms in patients with Alzheimer's disease and their association with cognitive impairment*. BMC Neurol, 2010. 10: p. 87.

48. Daiello LA, Daiello L, *Current issues in dementia pharmacotherapy*. American Journal of Managed Care, 2007. 13 Suppl 8: p. S198-202.
49. Lle, et al, Greenberg SM, et al, *Current pharmacotherapy for Alzheimer's disease*. Annual Review of Medicine, 2006. 57: p. 513-33.
50. Winblad B, Jones RW, Wirth Y, et al, *Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomised clinical trials*. Dement Geriatr Cogn Disord, 2007. 24(1): p. 20-7.
51. Hogan DB, Bailey P, Carswell A, et al, *Management of mild to moderate Alzheimer's disease and dementia*. Alzheimers Dement, 2007. 3(4): p. 355-84.
52. Aupperle P, *Management of aggression, agitation, and psychosis in dementia: focus on atypical antipsychotics*. Am J Alzheimers Dis Other Demen, 2006. 21(2): p. 101-8.
53. American Psychiatric Association, *American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's Disease and other dementias. Second Edition*. American Journal of Psychiatry, 2007. 164: p. 4-56.
54. Zhou QP, Jung L, Richards KC, *The Management of Sleep and Circadian Disturbance in Patients with Dementia*. Curr Neurol Neurosci Rep, 2012.
55. Evans JG, Wilcock G, Birks J, *Evidence-based pharmacotherapy of Alzheimer's disease*. Int J Neuropsychopharmacol, 2004. 7(3): p. 351-69.
56. Massoud F, Dorais M, Charbonneau C, et al, *Drug utilization review of cholinesterase inhibitors in Quebec*. Canadian Journal of Neurological Sciences, 2008. 35(4): p. 508-509.
57. Cohen-Mansfield J, *Nonpharmacologic interventions for inappropriate behaviors in dementia: a review, summary, and critique*. Am J Geriatr Psychiatry, 2001. 9(4): p. 361-81.
58. Burns A, Byrne J, Ballard C, et al, *Sensory stimulation in dementia*. BMJ, 2002. 325(7376): p. 1312-3.
59. 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(5): p. 957-70.
60. Livingston G, Johnston K, Katona C, et al, *Systematic review of psychological approaches to the management of neuropsychiatric symptoms of dementia*. Am J Psychiatry, 2005. 162(11): p. 1996-2021.

61. Seitz DP, Adunuri N, Gill SS, et al, *Antidepressants for agitation and psychosis in dementia*. Cochrane Database Syst Rev, 2011. 2: p. CD008191.
62. Byers AL, Yaffe K, *Depression and risk of developing dementia*. Nat Rev Neurol, 2011. 7(6): p. 323-331.
63. Pitkala KH, Laurila JV, Strandberg TE, et al, *Behavioral symptoms and the administration of psychotropic drugs to aged patients with dementia in nursing homes and in acute geriatric wards*. Int Psychogeriatr, 2004. 16(1): p. 61-74.
64. Lanctot KL, Herrmann N, Mazzotta P, *Role of serotonin in the behavioral and psychological symptoms of dementia*. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2001. 13(1): p. 5-21.
65. The 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.
66. van Walraven C, Mamdani MM, Wells PS, et al, *Inhibition of serotonin reuptake by antidepressants and upper gastrointestinal bleeding in elderly patients: retrospective cohort study*. BMJ, 2001. 323(7314): p. 655-8.
67. Fabian TJ, Amico JA, Kroboth PD, et al, *Paroxetine-induced hyponatremia in older adults: a 12-week prospective study*. Arch Intern Med, 2004. 164(3): p. 327-32.
68. Richards JB, Papaioannou A, Adachi JD, et al, *Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fracture*. Arch Intern Med, 2007. 167(2): p. 188-94.
69. Sink KM, Holden KF, Yaffe K, *Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence*. JAMA, 2005. 293(5): p. 596-608.
70. Mamdani M, Rapoport M, Shulman KI, et al, *Mental health-related drug utilization among older adults: prevalence, trends, and costs*. Am J Geriatr Psychiatry, 2005. 13(10): p. 892-900.
71. Kerwin RW, *The new atypical antipsychotics. A lack of extrapyramidal side-effects and new routes in schizophrenia research*. Br J Psychiatry, 1994. 164(2): p. 141-8.
72. Haddad PM, Sharma SG, *Adverse effects of atypical antipsychotics : differential risk and clinical implications*. CNS Drugs, 2007. 21(11): p. 911-36.

73. Eli Lilly Canada Inc. *Monographie Zyprexa*. 2009 [En ligne] <http://www.lilly.ca/servlets/sfs?s=SWmx0v70IEZGYY8LQ&&t=/Default/gateway&i=1233164768976&l=2&application=menu&elementID=1246635267998> (consulté le 23 mai 2011).
74. AstraZeneca Canada Inc. *Monographie Seroquel*. 2010 [En ligne] http://www.astrazeneca.ca/documents/ProductPortfolio/SEROQUEL_PM_fr.pdf (consulté le 23 mai 2011).
75. Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, *Current management of sleep disturbances in dementia*. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2002. 2(2): p. 169-77.
76. Programme de Gestion Thérapeutique des Médicaments (PGMT). *Analyse descriptive des antipsychotiques atypiques dans les centre hospitalier universitaires du Québec*. 2009 [En ligne] http://www.pgtm.qc.ca/documentation/FSW/Antipsychotiques_atypiques_AD_20090226.pdf (consulté le 22 mars 2012).
77. Eggermont LH, de Vries K, Scherder EJ, *Psychotropic medication use and cognition in institutionalized older adults with mild to moderate dementia*. *Int Psychogeriatr*, 2009. 21(2): p. 286-94.
78. Kamble P, Chen H, Sherer JT, et al, *Use of antipsychotics among elderly nursing home residents with dementia in the US: an analysis of National Survey Data*. *Drugs Aging*, 2009. 26(6): p. 483-92.
79. Nobili A, Pasina L, Trevisan S, et al, *Use and misuse of antipsychotic drugs in patients with dementia in Alzheimer special care units*. *International Clinical Psychopharmacology*, 2009. 24 (2): p. 97-104.
80. Kim H, Whall AL, *Factors associated with psychotropic drug usage among nursing home residents with dementia*. *Nurs Res*, 2006. 55(4): p. 252-8.
81. Nijk RM, Zuidema SU, Koopmans RT, et al, *Prevalence and correlates of psychotropic drug use in Dutch nursing-home patients with dementia*. *International Psychogeriatrics*, 2009. 21(3): p. 485-93.
82. Schneider LS, Dagerman K, Insel PS, *Efficacy and Adverse Effects of Atypical Antipsychotics for Dementia: Meta-analysis of Randomized, Placebo-Controlled Trials*. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2006. 14: p. 191-210.
83. Ballard C, Waite J, Birks J, *Atypical antipsychotics for aggression and psychosis in Alzheimer's disease (Review)*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008(4).
84. Street JS, Clark WS, Gannon KS, et al, *Olanzapine treatment of psychotic and behavioral symptoms in patients with Alzheimer disease in nursing care facilities:*

- a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. The HGEU Study Group. Arch Gen Psychiatry, 2000. 57(10): p. 968-76.*
85. Brodaty H, Ames D, Snowdon J, et al, *A randomized placebo-controlled trial of risperidone for the treatment of aggression, agitation, and psychosis of dementia. J Clin Psychiatry, 2003. 64(2): p. 134-43.*
 86. Schneider LS, Tariot PN, Lyketsos CG, et al, *National Institute of Mental Health Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE): Alzheimer disease trial methodology. Am J Geriatr Psychiatry, 2001. 9(4): p. 346-60.*
 87. Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, et al, *Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. N Engl J Med, 2006. 355(15): p. 1525-38.*
 88. Trifirò G, Spina E, Gambassi G, *Use of antipsychotics in elderly patients with dementia: Do atypical and conventional agents have a similar safety profile? Pharmacological Research, 2009. 59(1): p. 1-12.*
 89. Mittal V, Kurup L, Williamson D, et al, *Review: Risk of cerebrovascular adverse events and death in elderly patients with dementia when treated with antipsychotic medications: A literature review of evidence. Am J Alzheimers Dis Other Demen, 2011. 26(1): p. 10-28.*
 90. Gill SS, Bronskill SE, Normand SL, et al, *Antipsychotic drug use and mortality in older adults with dementia. Ann Intern Med, 2007. 146(11): p. 775-86.*
 91. Barnett MJ, Perry PJ, Alexander B, et al, *Risk of mortality associated with antipsychotic and other neuropsychiatric drugs in pneumonia patients. J Clin Psychopharmacol, 2006. 26(2): p. 182-7.*
 92. Herrmann N, Mamdani M, Lanctot KL, *Atypical antipsychotics and risk of cerebrovascular accidents. Am J Psychiatry, 2004. 161(6): p. 1113-5.*
 93. Gill SS, Rochon PA, Herrmann N, et al, *Atypical antipsychotic drugs and risk of ischaemic stroke: population based retrospective cohort study. BMJ, 2005. 330(7489): p. 445.*
 94. Sacchetti E, Turrina C, Valsecchi P, *Cerebrovascular accidents in elderly people treated with antipsychotic drugs: a systematic review. Drug Saf, 2010. 33(4): p. 273-88.*
 95. Thomassen R, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR, *Antipsychotic medication and venous thrombosis. Br J Psychiatry, 2001. 179: p. 63-6.*

96. Herrmann N, Lanctot KL, *Do atypical antipsychotics cause stroke?* CNS Drugs, 2005. 19(2): p. 91-103.
97. van Noord C, Eijgelsheim M, Stricker BH, *Drug- and non-drug-associated QT interval prolongation.* Br J Clin Pharmacol, 2010. 70(1): p. 16-23.
98. Setoguchi S, Wang PS, Alan Brookhart M, et al, *Potential causes of higher mortality in elderly users of conventional and atypical antipsychotic medications.* J Am Geriatr Soc, 2008. 56(9): p. 1644-50.
99. Gau JT, Acharya U, Khan S, et al, *Pharmacotherapy and the risk for community-acquired pneumonia.* BMC Geriatr, 2010. 10: p. 45.
100. Star K, Bate A, Meyboom RH, et al, *Pneumonia following antipsychotic prescriptions in electronic health records: a patient safety concern?* Br J Gen Pract, 2010. 60(579): p. e385-94.
101. Trifiro G, Gambassi G, Sen EF, et al, *Association of community-acquired pneumonia with antipsychotic drug use in elderly patients: a nested case-control study.* Ann Intern Med, 2010. 152(7): p. 418-25, W139-40.
102. Knol W, van Marum RJ, Jansen PA, et al, *Antipsychotic drug use and risk of pneumonia in elderly people.* J Am Geriatr Soc, 2008. 56(4): p. 661-6.
103. Trifiro G, *Antipsychotic Drug Use and Community-Acquired Pneumonia.* Curr Infect Dis Rep, 2011.
104. Lipscombe LL, Levesque LE, Gruneir A, et al, *Antipsychotic drugs and the risk of hyperglycemia in older adults without diabetes: a population-based observational study.* Am J Geriatr Psychiatry, 2011. 19(12): p. 1026-33.
105. European Medicines Agency (EMA). *Guideline on Risk Management Systems for Medicinal Products for Human Use.* 2005 [En ligne] <http://web.invima.gov.co/portal/documents/BVSalud/IVC/anexo5emeagrmsmp.pdf> (consulté le 14 juin 2011).
106. Santé Canada. *Avis important concernant l'innocuité des médicaments antipsychotiques atypiques pour les personnes atteintes de démence.* 2005 [En ligne] http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_2005/2005_63-fra.php (consulté le 22 janvier 2010).
107. Food and Drug Administration (FDA). *Risperdal (risperidone) Dear Healthcare Professional Letter.* 2003 [En ligne] <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm168933.htm> (consulté le 10 juillet 2010).

108. Linden S, Knox C, Winterstein AG, *Abstracts of the 27th International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management. Chicago, Illinois, USA. August 14-17, 2011.* *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2011. 20(S1): p. S134.
109. de Bie S, et al, *Abstracts of the 27th International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management. Chicago, Illinois, USA. August 14-17, 2011.* *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2011. 20(S1): p. S205.
110. Rainer von Sachs, Van Bellegem S, *Séries chronologiques.* 2005 [En ligne] http://www.math.univ-montp2.fr/~ribereau/matos/STAT2414_syllabus4ed.pdf (consulté le 5 août 2011).
111. Wagner AK, Soumerai SB, Zhang F, et al, *Segmented regression analysis of interrupted time series studies in medication use research.* *J Clin Pharm Ther*, 2002. 27(4): p. 299-309.
112. Dorsey ER, Rabbani A, Gallagher SA, et al, *Impact of FDA black box advisory on antipsychotic medication use.* *Arch Intern Med*, 2010. 170(1): p. 96-103.
113. Tami M, *Did the US FDA Black Box Advisory Reduce Use of Antipsychotics for Dementia?* *Pharmacoepidemiology & Drug Safety*, 2010. 19(Supplement S1): p. S231-232.
114. Tamblyn R, Laprise R, Hanley JA, et al, *Adverse events associated with prescription drug cost-sharing among poor and elderly persons.* *JAMA*, 2001. 285(4): p. 421-9.
115. Abrahamowicz M, Beauchamp ME, Ionescu-Ittu R, et al, *Reducing the Variance of the Prescribing Preference-based Instrumental Variable Estimates of the Treatment Effect.* *Am J Epidemiol*, 2011. 174(4): p. 494-502.
116. Woollorton E, *Risperidone (Risperdal): increased rate of cerebrovascular events in dementia trials.* *CMAJ*, 2002. 167(11): p. 1269-70.
117. Woollorton E, *Olanzapine (Zyprexa): increased incidence of cerebrovascular events in dementia trials.* *CMAJ*, 2004. 170(9): p. 1395.
118. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P, *Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials.* *JAMA*, 2005. 294(15): p. 1934-43.
119. Trifiro G, Sini G, Sturkenboom MC, et al, *Prescribing pattern of antipsychotic drugs in the Italian general population 2000-2005: a focus on elderly with dementia.* *Int Clin Psychopharmacol*, 2010. 25(1): p. 22-8.

120. Chiabrando G, Bianchi S, Poluzzi E, et al, *Profile of atypical-antipsychotics use in patients affected by dementia in the University Hospital of Ferrara*. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2010. 66(7): p. 661-9.
121. Sanfelix-Gimeno G, Cervera-Casino P, Peiro S, et al, *Effectiveness of safety warnings in atypical antipsychotic drugs: an interrupted time-series analysis in Spain*. *Drug Saf*, 2009. 32(11): p. 1075-87.
122. Slabaugh SL, Maio V, Templin M, et al, *Prevalence and risk of polypharmacy among the elderly in an outpatient setting: a retrospective cohort study in the Emilia-Romagna region, Italy*. *Drugs Aging*, 2010. 27(12): p. 1019-28.
123. Desai VC, Heaton PC, Kelton CM, *Impact of the Food and Drug Administration's antipsychotic black box warning on psychotropic drug prescribing in elderly patients with dementia in outpatient and office-based settings*. *Alzheimers Dement*, 2012.
124. Katz LY, *Concerns about health care warnings and their impact on prescribing behaviour*. *CMAJ*, 2008. 179(5): p. 405-6.
125. Wilkinson JJ, Force RW, Cady PS, *Impact of safety warnings on drug utilization: marketplace life span of cisapride and troglitazone*. *Pharmacotherapy*, 2004. 24(8): p. 978-86.
126. Cacabelos R, Fernandez-Novoa L, Lombardi V, et al, *Cerebrovascular risk factors in Alzheimer's disease: brain hemodynamics and pharmacogenomic implications*. *Neurol Res*, 2003. 25(6): p. 567-80.
127. Gardarsdottir H, Egberts TC, van Dijk L, et al, *Seasonal patterns of initiating antidepressant therapy in general practice in the Netherlands during 2002-2007*. *J Affect Disord*, 2010. 122(3): p. 208-12.
128. SAS Institute Inc., *Chapter 8: The AUTOREG Procedure in SAS/ETS(R) 9.2 User's Guide*. 2008 [En ligne] <http://www.okstate.edu/sas/v8/saspdf/ets/chap8.pdf> (consulté le 5 août 2011).
129. Zhang F, Wagner AK, Soumerai SB, et al, *Methods for estimating confidence intervals in interrupted time series analyses of health interventions*. *J Clin Epidemiol*, 2009. 62(2): p. 143-8.
130. Bots ML, Looman SJ, Koudstaal PJ, et al, *Prevalence of stroke in the general population. The Rotterdam Study*. *Stroke*, 1996. 27(9): p. 1499-501.
131. Jin YP, Di Legge S, Ostbye T, et al, *The reciprocal risks of stroke and cognitive impairment in an elderly population*. *Alzheimers Dement*, 2006. 2(3): p. 171-8.

132. Eaker ED, Vierkant RA, Mickel SF, *Predictors of nursing home admission and/or death in incident Alzheimer's disease and other dementia cases compared to controls: a population-based study*. J Clin Epidemiol, 2002. 55(5): p. 462-8.
133. Fédération québécoises des Sociétés Alzheimer. *Compte-rendu de la Commission Clair*. 2000 [En ligne] <http://www.alzheimerquebec.ca/indexFr.asp?numero=39> (consulté le 9 novembre 2011).
134. McKean A, Monasterio E, *Off-Label Use of Atypical Antipsychotics: Cause for Concern?* CNS Drugs, 2012. 26(5): p.383-90.
135. Maguire GA, *Impact of Antipsychotics on Geriatric Patients: Efficacy, Dosing, and Compliance*. Prim Care Companion J Clin Psychiatry, 2000. 2(5): p. 165-172.
136. Tariot PN, Salzman C, Yeung PP, et al, *Long-Term use of quetiapine in elderly patients with psychotic disorders*. Clin Ther, 2000. 22(9): p. 1068-84.
137. Woods SW, *Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics*. J Clin Psychiatry, 2003. 64(6): p. 663-7.
138. Raschetti R, Albanese E, Vanacore N, et al, *Cholinesterase inhibitors in mild cognitive impairment: a systematic review of randomised trials*. PLoS Med, 2007. 4(11): p. e338.
139. Charbonneau C, Massoud F, Dorais M, et al, *A retrospective study of cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease: cerebrovascular disease as a predictor of patient outcomes*. Curr Med Res Opin, 2008. 24(12): p. 3287-94.
140. Rothman K, Greenland S, Lash T, *Modern Epidemiology, Third Edition*. 2008, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 758.
141. Lee J, Monette J, Sourial N, et al, *The use of a cholinesterase inhibitor review committee in long-term care*. J Am Med Dir Assoc, 2007. 8(4): p. 243-7.

Annexes

Annexe 1 : Antipsychotiques remboursés par la RAMQ regroupés en catégories

<i>Antipsychotiques</i>	<i>Codes utilisés</i>
Antipsychotiques (tous)	Classe AHF 28:16:08
Conventionnels	
chlorpromazine (chlorhydrate)	01924
flupenthixol (décanoate)	41863
flupenthixol (dichlorhydrate)	43202
fluphénazine (chlorhydrate)	04056
fluphénazine (décanoate)	34284
halopéridol	04394
halopéridol (décanoate)	43826
loxapine (succinate)	34219
loxapine (chlorhydrate)	40745
méthotriméprazine	06045
péricyazine	07150
perphénazine	07176
pimozide	33465
pipotiazine (palmitate)	41707
prochlorpérazine	08125
prochlorpérazine (mésylate)	45458
prochlorpérazine (maléate)	45528
thioridazine (chlorhydrate)	09594
trifluopérazine (chlorhydrate)	09802
zuclopenthixol (acétate)	47136
zuclopenthixol (décanoate)	47137
zuclopenthixol (dichlorhydrate)	47138
Atypiques	
clozapine	45580
olanzapine	47197
quétiapine (fumarate)	47267
rispéridone	47052
rispéridone (tartrate)	47278
ziprasidone	47717
Rispéridone	
rispéridone	47052
rispéridone (tartrate)	47278
Olanzapine	
olanzapine	47197
Quétiapine	
quetiapine (fumarate)	47267

Annexe 2 : Définitions des variables liées aux caractéristiques socio-démographiques et à la comorbidité des nouveaux utilisateurs d'antipsychotiques

Variables	Définitions
<i>Variables sociodémographiques</i>	
Âge	[65-70[[70-75[[75-80[[80-85[[85+
Sexe	Féminin Masculin
<i>Antécédents médicaux</i>	
Événements cérébrovasculaires	ICD-9 : 431X-437X
Infarctus du myocarde	ICD-9: 410X – 412X
Insuffisance cardiaque chronique	ICD-9: 398.9, 402.0, 402.1, 402.9, 428.0, 428.1 ou 428.9 Ou une délivrance de furosémide (dénom: 04173), furosémide et digoxine (dénom : 04173 et 02847), IECA (classe AHF : 24:32:04), spironolactone (dénom : 09100 ou 46572) ou bêta-bloquants (classe AHF : 24:24:00)
Maladie des artères périphériques	ICD-9: 410X – 414X Ou délivrance de nitrates (classe AHF : 24:12:00 ou 24:12:08)
Maladie des artères coronariennes	ICD-9 : 440X - 447X Ou délivrance de pentoxifylline (dénom : 44346)
Arythmies	ICD-9: 427X (arythmies) Ou délivrance d'antiarythmiques (classe AHF : 24:04:00 ou 24:04:04) ou d'anticoagulants (classe AHF : 20:12:04)
Dyslipidémie	ICD-9 : 272X Ou délivrance d'un hypolipémiant (classe AHF : 24:06:00) ou d'un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase (statine) (classe AHF : 24:06:08)
Diabète	ICD-9: 250X Ou délivrance d'insuline ou d'agents hypoglycémiants (classe AHF : 68:20 ou 68:22)
Dépression	ICD-9: 296.2, 296.3, 298.0, 300.0, 300.1, 300.3, 300.4, 309.1, 311.9 ou délivrance d'antidépresseurs (classe AHF : 28:16:04)
Délivrance d'anxiolytiques	Délivrance d'anxiolytiques (benzodiazépines et divers anxiolytiques, sédatifs et hypnotiques) (classe AHF : 28:24:08 ou 28:24:92)

Annexe 3 : Modes d'administration et doses des trois principaux agents atypiques

Noms	Formulations	Teneurs
Risperdal®	Comprimés de rispéridone Tartrate de rispéridone en solution orale	0.25, 0.5, 1, 2, 3 et 4 mg 1mg/ml
Risperdal M-tab®	Comprimés de rispéridone à dissolution orale	0.5, 1, 2, 3 et 4 mg
Zyprexa ®	Comprimés d'olanzapine	2.5 mg, 5 mg, 7.5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg
Zyprexa Zydis®	Comprimés d'olanzapine à dissolution orale	5 mg, 10 mg, 15 mg et 20 mg
Zyprexa® Intramusculaire	Tartrate d'olanzapine pour injection	10 mg/fiole
Seroquel®	Comprimés de fumarate de quétiapine à libération immédiate	25, 100, 200 ou 300 mg

Annexe 4 : Formules pour le calcul des intervalles de confiance pour les effets absolus et relatifs des mises en garde sur les taux de délivrance d'antipsychotiques

Les méthodes pour le calcul des intervalles de confiance sont tirées de l'article de Zhang *et al.* [117].

Intervalle de confiance pour l'effet absolu :

Effet absolu $\pm 1.96 \times$ Erreur type de l'effet absolu

Où :

Effet absolu = $Y_{\text{with}} - Y_{\text{without}}$

$Y_{\text{with}} - Y_{\text{without}}$ = taux de délivrance d'antipsychotique avec la mise en garde - taux de délivrance d'antipsychotique sans la mise en garde

Intervalle de confiance pour l'effet relatif :

$$E[(\hat{Y}_{\text{with}} - \hat{Y}_{\text{without}}) / \hat{Y}_{\text{without}}] \approx \frac{E(\hat{Y}_{\text{with}})}{E(\hat{Y}_{\text{without}})} - 1$$

$$\begin{aligned} \text{VAR}[(\hat{Y}_{\text{with}} - \hat{Y}_{\text{without}}) / \hat{Y}_{\text{without}}] &= \text{VAR}(\hat{Y}_{\text{with}} / \hat{Y}_{\text{without}}) \\ &\approx \left(\frac{E(\hat{Y}_{\text{with}})}{E(\hat{Y}_{\text{without}})} \right)^2 \times \left(\frac{\text{VAR}(\hat{Y}_{\text{with}})}{E^2(\hat{Y}_{\text{with}})} + \frac{\text{VAR}(\hat{Y}_{\text{without}})}{E^2(\hat{Y}_{\text{without}})} \right. \\ &\quad \left. - 2 \frac{\text{COV}(\hat{Y}_{\text{with}}, \hat{Y}_{\text{without}})}{E(\hat{Y}_{\text{with}})E(\hat{Y}_{\text{without}})} \right). \end{aligned}$$

Où :

Y_{with} = taux de délivrance d'antipsychotique avec la mise en garde

Y_{without} = taux de délivrance d'antipsychotique sans la mise en garde

Annexe 5 : Certificat d'éthique

Université 
de Montréal

Département de kinésiologie

Madame Yola Moride
Professeure agrégée
Faculté de pharmacie
Pavillon Jean-Coutu
Bureau 2254

CERTIFICAT N°: CÉRSS-2009-878-P

COMITÉ D'ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE DES SCIENCES DE LA SANTÉ
- CÉRSS -
CERTIFICAT D'ÉTHIQUE

En vertu des documents qui lui ont été soumis, le Comité d'éthique de la recherche des sciences de la santé de l'Université de Montréal a procédé à l'évaluation éthique du projet suivant :

Titre de l'étude : Conséquences pharmaco-économiques de l'utilisation sous-optimale des inhibiteurs de cholinestérase (ChI) dans le traitement de la maladie d'Alzheimer au Québec.

Nom de la chercheuse principale : Madame Yola Moride

Nom des co-chercheurs : Marie-Jeanne Kergoat, Cara Tannenbaum, Sylvie Perreault, Jacques LeLorier, Jean Lachaine, Bernard Motulsky, Catherine Garnier.

Organisme subventionnaire : FRSQ

Programme : *Recherche sur l'utilisation optimale des médicaments*

Le Comité d'éthique déclare le projet conforme aux normes déontologiques en vigueur à l'Université de Montréal. Un certificat d'éthique est émis pour une durée d'une année dont les modalités d'applications sont les suivantes :

Date d'émission du certificat : 2 septembre 2009

Date de fin de validité du certificat : 1^{er} septembre 2010

À l'échéance du certificat d'éthique, un suivi déontologique sera effectué, conformément aux normes de fonctionnement du *Plan d'action ministériel en éthique de la recherche et en intégrité scientifique*. Il est aussi à souligner que vous devrez faire part au CÉRSS de toute nouvelle information (changement dans les connaissances scientifiques...), observation (événement négatif, incident...) ou de tout changement au protocole expérimental, qui pourrait modifier le fondement éthique sur lequel repose votre projet de recherche.

Veillez agréer, Madame, l'expression de mes salutations distinguées.

Date : 2 septembre 2009

Marie-France Daniel
Présidente
Comité d'éthique de la recherche des sciences de la santé
CEPSUM, 2100 Édouard-Montpetit, bureau 7211

Annexe 6 : Valeurs des modèles d'autorégression pour les taux de délivrance d'antipsychotiques (utilisateurs incidents et prévalents)

A) Antipsychotiques (tous)

Paramètres	Valeurs	Erreur-type	Test t	Valeurs p
Intercepte (b_0)	0.1476	0.0024	61.51	<.001
Pente avant W1 (b_1)	0.0022	0.0002	12.43	<.001
Changement de niveau après W1 (b_2)	0.0014	0.0027	0.54	0.59
Pente après W1 (b_3)	-0.0009	0.0003	-2.95	0.004
Changement de niveau après W2 (b_4)	0.0000	0.0029	0.01	0.99
Pente après W2 (b_5)	0.0008	0.0004	2.29	0.024
Changement de niveau après W3 (b_6)	0.0048	0.0025	1.97	0.05
Pente après W3 (b_7)	-0.0024	0.0003	-8.54	<.001

W1 : mise en garde sur la rispéridone (2002), W2 : mise en garde sur l'olanzapine (2004),
W3 : mise en garde sur les atypiques (2005)

B) Antipsychotiques conventionnels

Paramètres	Valeurs	Erreur-type	Test t	Valeur p
Intercepte (b_0)	0.0205	0.0007	31.36	<.001
Pente avant W1 (b_1)	-0.0004	0.0000	-8.35	<.001
Changement de niveau après W1 (b_2)	0.0006	0.0007	0.79	0.43
Pente après W1 (b_3)	0.0002	0.0001	2.29	0.024
Changement de niveau après W2 (b_4)	-0.0005	0.0008	-0.67	0.50
Pente après W2 (b_5)	0.0002	0.0001	1.91	0.06
Changement de niveau après W3 (b_6)	0.0001	0.0007	0.11	0.91
Pente après W3 (b_7)	0.0000	0.0001	0.55	0.58

W1 : mise en garde sur la rispéridone (2002), W2 : mise en garde sur l'olanzapine (2004),
W3 : mise en garde sur les atypiques (2005)

C) Risperidone

Paramètres	Valeurs	Erreur-type	Test t	Valeur p
Intercepte (b ₀)	0.0956	0.0014	66.31	<.001
Pente avant W1 (b ₁)	0.0010	0.0001	8.59	<.001
Changement de niveau après W1 (b ₂)	0.0007	0.0022	0.33	0.74
Pente après W1 (b ₃)	-0.0005	0.0002	-2.40	0.018
Changement de niveau après W2 (b ₄)	-0.0018	0.0024	-0.76	0.45
Pente après W2 (b ₅)	0.0009	0.0003	3.34	0.001
Changement de niveau après W3 (b ₆)	0.0065	0.0018	3.66	<.001
Pente après W3 (b ₇)	-0.0020	0.0002	-10.16	<.001

W1 : mise en garde sur la rispéridone (2002), W2 : mise en garde sur l'olanzapine (2004),
W3 : mise en garde sur les atypiques (2005)

D) Olanzapine

Paramètres	Valeurs	Erreur-type	Test t	Valeur p
Intercepte (b ₀)	0.0127	0.0010	13.19	<.001
Pente avant W1 (b ₁)	0.0009	0.0001	12.50	<.001
Changement de niveau après W1 (b ₂)	0.0013	0.0012	1.08	0.28
Pente après W1 (b ₃)	-0.0004	0.0001	-3.20	0.002
Changement de niveau après W2 (b ₄)	0.0020	0.0012	1.62	0.11
Pente après W2 (b ₅)	0.0005	0.0002	3.24	0.002
Changement de niveau après W3 (b ₆)	-0.0008	0.0011	-0.76	0.45
Pente après W3 (b ₇)	-0.0005	0.0001	-4.38	<.001

W1 : mise en garde sur la rispéridone (2002), W2 : mise en garde sur l'olanzapine (2004),
W3 : mise en garde sur les atypiques (2005)

E) Quétiapine

Paramètres	Valeurs	Erreur -type	Test t	Valeur p
Intercepte (b ₀)	0.0275	0.0015	18.48	<.001
Pente avant W1 (b ₁)	0.0004	0.0001	3.51	<.001
Changement de niveau après W1 (b ₂)	-0.0000	0.0013	-0.01	0.99
Pente après W1 (b ₃)	0.0001	0.0002	0.38	0.71
Changement de niveau après W2 (b ₄)	0.0011	0.0013	0.80	0.43
Pente après W2 (b ₅)	-0.0007	0.0002	-2.77	0.007
Changement de niveau après W3 (b ₆)	-0.0001	0.0012	-0.07	0.95
Pente après W3 (b ₇)	0.0000	0.0002	0.15	0.88

W1 : mise en garde sur la rispéridone (2002), W2 : mise en garde sur l'olanzapine (2004),
W3 : mise en garde sur les atypiques (2005)

Annexe 7 : Valeurs des modèles d'autorégression les taux de délivrance d'antipsychotiques (utilisateurs incidents)

A) Antipsychotiques (tous)

Paramètres	Valeurs	Erreur type	Test t	Valeur p
Intercepte (b_0)	0.0120	0.000552	21.81	<.001
Pente avant W1 (b_1)	0.0000695	0.0000439	1.58	0.12
Changement de niveau après W1 (b_2)	-0.001502	0.000804	-1.87	0.06
Pente après W1 (b_3)	-0.000137	0.0000747	-1.84	0.07
Changement de niveau après W2 (b_4)	0.0000735	0.000871	0.08	0.93
Pente après W2 (b_5)	0.0000991	0.0000946	1.05	0.30
Changement de niveau après W3 (b_6)	-0.001153	0.000686	-1.68	0.10
Pente après W3 (b_7)	-0.000064	0.0000736	-0.87	0.39

W1 : mise en garde sur la rispéridone (2002), W2 : mise en garde sur l'olanzapine (2004),
W3 : mise en garde sur les atypiques (2005)

B) Antipsychotiques conventionnels

Paramètres	Valeurs	Erreur type	Test t	Valeur p
Intercepte (b_0)	0.000292	0.0000860	3.40	0.001
Pente avant W1 (b_1)	8.2204E-6	6.8524E-6	1.20	0.23
Changement de niveau après W1 (b_2)	-0.000387	0.000125	-3.09	0.003
Pente après W1 (b_3)	0.0000110	0.0000116	0.95	0.35
Changement de niveau après W2 (b_4)	-0.000127	0.000136	-0.93	0.35
Pente après W2 (b_5)	-0.000020	0.0000148	-1.37	0.17
Changement de niveau après W3 (b_6)	-0.000082	0.000107	-0.76	0.45
Pente après W3 (b_7)	1.2386E-6	0.0000115	0.11	0.91

W1 : mise en garde sur la rispéridone (2002), W2 : mise en garde sur l'olanzapine (2004),
W3 : mise en garde sur les atypiques (2005)

C) Risperidone

Paramètres	Valeurs	Erreur-type	Test t	Valeur p
Intercepte (b ₀)	0.009422	0.000475	19.82	<.001
Pente avant W1 (b ₁)	-0.000013	0.0000379	-0.35	0.72
Changement de niveau après W1 (b ₂)	-0.000471	0.000693	-0.68	0.50
Pente après W1 (b ₃)	-0.000110	0.0000643	-1.71	0.09
Changement de niveau après W2 (b ₄)	0.000917	0.000751	1.22	0.22
Pente après W2 (b ₅)	0.000166	0.0000815	2.04	0.044
Changement de niveau après W3 (b ₆)	-0.000915	0.000591	-1.55	0.13
Pente après W3 (b ₇)	-0.000094	0.0000634	-1.48	0.14

W1 : mise en garde sur la rispéridone (2002), W2 : mise en garde sur l'olanzapine (2004),
W3 : mise en garde sur les atypiques (2005)

D) Olanzapine

Paramètres	Valeurs	Erreur type	Test t	Valeur p
Intercepte (b ₀)	0.001378	0.000196	7.05	<.001
Pente avant W1 (b ₁)	0.0000355	0.0000156	2.28	0.025
Changement de niveau après W1 (b ₂)	-0.000470	0.000285	-1.65	0.10
Pente après W1 (b ₃)	-3.461E-6	0.0000265	-0.13	0.90
Changement de niveau après W2 (b ₄)	-0.000522	0.000309	-1.69	0.09
Pente après W2 (b ₅)	-0.000083	0.0000335	-2.47	0.015
Changement de niveau après W3 (b ₆)	0.000250	0.000243	1.03	0.31
Pente après W3 (b ₇)	0.0000442	0.0000261	1.69	0.09

W1 : mise en garde sur la rispéridone (2002), W2 : mise en garde sur l'olanzapine (2004),
W3 : mise en garde sur les atypiques (2005)

E) Quétiapine

Paramètres	Valeurs	Erreur type	Test t	Valeur p
Intercepte (b ₀)	0.000939	0.000220	4.26	<.001
Pente avant W1 (b ₁)	0.0000392	0.0000176	2.23	0.028
Changement de niveau après W1 (b ₂)	-0.000173	0.000321	-0.54	0.59
Pente après W1 (b ₃)	-0.000035	0.0000298	-1.17	0.24
Changement de niveau après W2 (b ₄)	-0.000195	0.000348	-0.56	0.58
Pente après W2 (b ₅)	0.0000360	0.0000378	0.95	0.34
Changement de niveau après W3 (b ₆)	-0.000407	0.000274	-1.48	0.14
Pente après W3 (b ₇)	-0.000016	0.0000294	-0.53	0.60

W1 : mise en garde sur la rispéridone (2002), W2 : mise en garde sur l'olanzapine (2004),
W3 : mise en garde sur les atypiques (2005)

