ETMIS 2012; Vol. 8 : N° 11

Étude sur l'usage des antipsychotiques

Volet III : Personnes âgées de 25 ans ou plus, principalement celles de 65 ans ou plus avec un diagnostic de démence

Mai 2012

Une production de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux

Rapport rédigé par
Élèna Morarescu

Avec la collaboration de
Nathalie Champoux

Le présent rapport a été adopté par le Comité scientifique transitoire du suivi et de l'usage optimal du médicament de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) lors de sa réunion du 6 septembre 2011.

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Ce document est accessible en ligne dans la section *Publications* de notre site *Web*.

Équipe de projet

Auteur
Élèna Morarescu, M.D., M. Sc., conseillère scientifique médicale

Collaborateurs
Christiane Beaulieu, analyste en informatique

Direction scientifique
Sylvie Bouchard, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., MBA
Nicole Déry, B. Pharm., M. Sc.
Alice Ndayegamiye, B. Sc., M. Sc., MBA

Conseiller scientifique
Nathalie Champoux, M.D., M. Sc.

Recherche documentaire
Élèna Morarescu

Soutien documentaire
Micheline Paquin, technicienne en documentation

Édition

Responsable
Diane Guilbault

Révision linguistique
Lucette Lévesque (CSPQ)

Traduction
Edith Skewes-Cox

Coordination
Véronique Baril

Mise en page
Ginette Petit

Vérification bibliographique
Micheline Paquin

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2012
Bibliothèque et Archives Canada, 2012
ISSN 1915-3082 INESSS (imprimé) ISBN 978-2-550-65008-9 (imprimé)
ISSN 1915-3104 INESSS (PDF) ISBN 978-2-550-65009-6 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2012

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Étude sur l'usage des antipsychotiques. Volet III : Personnes âgées de 25 ans ou plus, principalement celles de 65 ans ou plus avec un diagnostic de démence. Rapport rédigé par Élèna Morarescu. ETMIS 2011; 8(11): 1-70.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Lecteurs externes

La lecture externe est un des mécanismes importants utilisés par l'INESSS pour assurer la qualité de ses travaux. Les lecteurs externes valident les aspects méthodologiques de l'évaluation, de même que l'exactitude du contenu, en fonction de leur domaine d'expertise propre.

Pour ce rapport, les lecteurs externes sont :

D^re^ Nathalie Champoux, M.D., M. Sc., médecin de famille et professeure, Institut universitaire de gériatrie de Montréal

D^re^ Doris Clerc, M.D., CCMF, psychogériatre, Institut universitaire de gériatrie de Montréal

D^r^ Jean-François Côté, M.D., FRCPC, psychogériatre, Centre hospitalier de l'Université Laval

Autres contributions

Outre les lecteurs externes, l'Institut tient aussi à remercier les personnes suivantes qui ont contribué à la préparation de ce rapport en fournissant soutien, information et conseils clés :

D^r^ Guy Therrien, M.D., Ph. D., médecin de famille, Hôpital de Saint-Eustache

Déclaration d'intérêts

Aucun conflit à signaler.

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent document. Les conclusions et recommandations ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou des autres personnes consultées dans le cadre de ce dossier.

COMITÉ SCIENTIFIQUE TRANSITOIRE DU SUIVI ET DE L'USAGE OPTIMAL DU MÉDICAMENT

Membres

M^me^ Claudine Laurier
- Présidente
- Pharmacienne, Faculté de pharmacie, Université de Montréal

M. Régis Blais
- Pharmacien
- Professeur titulaire
- Administrateur délégué, Département d'administration de la santé, Université de Montréal

M^me^ Sylvie Bouchard
- Pharmacienne
- Directrice, Direction scientifique du suivi et de l'usage optimal du médicament, INESSS

M^me^ Nathalie Champoux
- Médecin de famille
- Professeure, Institut universitaire de gériatrie de Montréal

M^me^ Céline Dupont
- Pharmacienne
- Coordonnatrice du Programme de gestion thérapeutique des médicaments, Centre de santé McGill de l'Hôpital général de Montréal

D^r^ Maurice St-Laurent
- Gériatre, Département de gériatrie, Centre hospitalier de l'Université Laval (CHUL)

M^me^ Jeannine Tellier-Cormier
- Professeure en soins infirmiers à la retraite

TABLE DES MATIÈRES

MISE EN CONTEXTE i
RÉSUMÉ ii
SUMMARY iv
SIGLES ET ABRÉVIATIONS vi
INTRODUCTION 1
1 État des connaissances 3
1.1 L'usage des antipsychotiques 4
1.2 La schizophrénie 4
1.3 Les troubles mentaux organiques et non organiques 5
1.4 Les démences 6
1.5 Les troubles envahissants du développement 8
1.6 Les troubles du comportement perturbateur (TCP) 8
1.7 Les troubles de l'humeur 9
1.8 Les troubles anxieux tardifs, de la personnalité et autres troubles non psychotiques 10
2 OBJECTIFS 11
3 MÉTHODOLOGIE 12
3.1 Devis et sources des données 12
3.2 Population à l'étude 12
3.3 Définition des variables à l'étude 12
3.4 Analyse et traitement des données 17
4 RÉSULTATS 18
4.1 Description de la population à l'étude 18
4.2 Description de la prévalence de l'usage des antipsychotiques, en 2006 et 2009 18
4.3 Description de l'usage des antipsychotiques chez les patients de 65 ans ou plus, selon les groupes de psychopathologies, en 2009 23
4.4 Description de l'usage des antipsychotiques chez les patients de 65 ans ou plus avec un diagnostic de démence, en 2009 27
5 DISCUSSION 38
5.1 La prévalence de l'usage des antipsychotiques 38
5.2 L'usage des antipsychotiques chez les personnes de 65 ans ou plus, selon les groupes de psychopathologies 39
5.3 L'usage des antipsychotiques chez les personnes de 65 ans ou plus avec diagnostic de démence 40
5.4 L'usage des antipsychotiques à des doses élevées et à des doses associées à un risque élevé de mortalité et le suivi des aînés avec diagnostic de démence 42

CONCLUSION 45

ANNEXE A Nombre et proportion d'utilisateurs d'antipsychotiques selon les groupes de psychopathologies et les types de thérapies antipsychotiques, chez les 65 ans ou plus, en 2006 46

ANNEXE B Nombre, proportion (%) et prévalence (P %) des utilisateurs d'antipsychotiques de 65 ans ou plus avec diagnostic de démence, en 2006, selon les types de thérapies antipsychotiques 47

ANNEXE C Nombre et proportion (%) des utilisateurs d'antipsychotiques de 65 ans ou plus en 2009 avec diagnostic de démence selon la priorité des groupes de psychopathologies de façon mutuellement exclusive* 49

RÉFÉRENCES 51

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 Répartition de la population à l'étude (utilisateurs d'antipsychotiques et non-utilisateurs) selon les caractéristiques sociodémographiques et les années à l'étude 18

Tableau 2 Nombre d'utilisateurs et prévalence de l'usage des antipsychotiques selon les caractéristiques sociodémographiques et les années à l'étude 19

Tableau 3 Nombre d'utilisateurs et prévalence de l'usage des antipsychotiques selon les groupes d'âge, les types de thérapies antipsychotiques et les années à l'étude 20

Tableau 4 Nombre d'utilisateurs et prévalence de l'usage des antipsychotiques atypiques (APA) selon l'âge, le sexe et les années à l'étude 21

Tableau 5 Nombre d'utilisateurs et prévalence de l'usage des antipsychotiques typiques (APT) selon l'âge, le sexe et l'année à l'étude 22

Tableau 6 Nombre et proportion d'utilisateurs d'antipsychotiques selon les groupes de psychopathologies et les types de thérapies antipsychotiques, chez les 65 ans ou plus, en 2009 23

Tableau 7 Nombre et proportion d'utilisateurs d'antipsychotiques de 65 ans ou plus, selon les sous-groupes d'âge, le sexe et les groupes diagnostiques, en 2009 25

Tableau 8 Nombre, proportion (%) et prévalence (P%) d'utilisateurs d'antipsychotiques de 65 ans ou plus avec un diagnostic de démence selon les sous-groupes d'âge, le sexe et les types de thérapies antipsychotiques 28

Tableau 9 Nombre et proportion d'utilisateurs d'antipsychotiques de 65 ans ou plus avec un diagnostic de démence, selon l'antipsychotique utilisé et le type de thérapie 29

Tableau 10 Nombre et proportion de l'usage d'antipsychotiques chez les aînés avec diagnostic de démence, selon les doses faible, moyenne ou élevée pour l'halopéridol, l'olanzapine, la quétiapine et la rispéridone et selon la dose associée au risque élevé de mortalité 31

Tableau 11 Nombre et proportion des antipsychotiques utilisés à doses élevées chez les 65 ans ou plus avec diagnostic de démence en 2009, selon les sous-groupes d'âge et les types de thérapies, pour les quatre antipsychotiques les plus prescrits 33

Tableau 12 Nombre et proportion des antipsychotiques utilisés à des doses associées à un risque élevé de mortalité, chez les 65 ans ou plus avec diagnostic de démence, selon les sous-groupes d'âge et les types de thérapies, en 2009 35

Tableau 13 Nombre de visites médicales selon le type de thérapie antipsychotique et la spécialité du prescripteur, chez les patients de 65 ans ou plus avec diagnostic de démence, en 2006 et 2009 36

MISE EN CONTEXTE

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS), anciennement le Conseil du médicament, a été sollicité pour documenter, dans la population québécoise, l'usage des antipsychotiques (AP) en ciblant plus particulièrement la prise concomitante de plusieurs AP. Cette demande fait suite à deux rapports d'investigation du coroner à propos de patients atteints de schizophrénie, qui avaient été traités avec une polythérapie AP.

Pour répondre à cette demande, l'Institut a entrepris de mener une étude divisée en trois volets. Le premier volet a abordé l'usage général des AP en concomitance [Conseil du médicament, 2009]. Le volet II a traité de l'usage plus spécifique des AP chez les enfants, les adolescents et les jeunes adultes de 24 ans ou moins [Conseil du médicament, 2011]. Le volet III porte sur l'usage des AP chez les adultes de 25 ans ou plus, avec une attention particulière à l'usage des AP chez les 65 ans ou plus, spécialement ceux ayant reçu un diagnostic de démence.

RÉSUMÉ

Introduction

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) reprend les préoccupations du Conseil du médicament relativement au suivi de l'usage des médicaments et il dresse un portrait de l'usage des AP chez les personnes de 25 ans ou plus, en portant une attention particulière à ceux de 65 ans ou plus ayant reçu un diagnostic de démence.

Objectifs

La présente étude avait comme objectif de déterminer la prévalence et les proportions de l'usage de tous les types de thérapies AP chez les 25 ans ou plus, de décrire l'usage des AP chez les 65 ans ou plus selon les groupes de psychopathologies, avec une analyse plus soutenue chez ceux avec un diagnostic de démence.

Méthodologie

Une étude descriptive rétrospective et transversale a été menée chez les personnes de 25 ans ou plus inscrites pour au moins 360 jours, au cours des années 2006 et 2009, au régime public d'assurance médicaments (RPAM) administré par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ).

Les données relatives aux médicaments délivrés aux personnes assurées et les données sociodémographiques et médicales (services médicaux et codes diagnostiques associés) concernant ces personnes proviennent des fichiers informatisés de la RAMQ. Une analyse descriptive des personnes assurées par le RPAM et des utilisateurs d'AP a été effectuée selon le groupe d'âge, le sexe, la catégorie d'assurés et le type de thérapie (monothérapie ou polythérapie), la durée de la thérapie et selon des groupes de psychopathologies, analysés de façon non exclusive. Pour les aînés avec diagnostic de démence, une analyse descriptive a été réalisée selon leur usage d'AP, le type de thérapie, la durée, les doses utilisées et le suivi fait par les prescripteurs.

Résultats

En 2009, par rapport à 2006, la prévalence de l'usage d'AP a augmenté de 7,5 % chez les 25 ans ou plus. La thérapie AP courte durée a connu une croissance semblable (de 10 %) dans les deux groupes d'âge (25-64 ans et 65 ans ou plus) alors que la polythérapie longue durée restait stable. La monothérapie longue durée a quant à elle augmenté deux fois plus (13,5 %) chez les 25-64 ans que chez les aînés (6,0 %). La prévalence de l'usage d'AP atypiques était trois fois plus élevée que celle des AP typiques en 2009 et, selon les groupes de psychopathologies, l'usage le plus élevé de la thérapie AP chez les 65 ans ou plus était observé dans le groupe de patients souffrant de troubles anxieux, de la personnalité et autres troubles non psychotiques.

Chez les aînés avec diagnostic de démence, la prévalence de l'usage d'AP a augmenté de 13,3 % (de 1,5 % en 2006 à 1,7 % en 2009); la rispéridone était l'AP le plus utilisé (46,7 % des utilisateurs), suivie par la quétiapine (37,7 % des cas). Les doses élevées étaient administrées à 8,3 % des patients; 95 % des doses élevées étaient prescrites en thérapie de longue durée et elles dépassaient de beaucoup l'écart supérieur des doses recommandées; des doses associées à un risque élevé de mortalité étaient observées dans 25,2 % des cas. La moyenne des visites

médicales (toutes spécialités confondues) par patient variait de 9,7 pour la thérapie courte durée à 7,1 pour la longue durée en 2009; par contre, 22 % des patients en 2006 et 13 % en 2009 n'ont pas consulté dans les 365 jours suivant leur ordonnance d'AP.

Conclusion

La prévalence de l'usage d'AP a connu une croissance de 2006 à 2009; elle était beaucoup plus élevée et elle a augmenté davantage chez les 25 à 64 ans que chez les aînés. Cette hausse est associée surtout à l'usage de la monothérapie AP longue durée, alors que la polythérapie longue durée restait stable dans les deux groupes d'âge. Malgré le manque d'indication officielle sur l'usage des AP en gériatrie, et surtout des atypiques, ces médicaments sont prescrits au Québec pour traiter plusieurs psychopathologies. La prévalence d'usage des AP chez les aînés avec un diagnostic de démence a augmenté aussi, malgré les avis envoyés par Santé Canada aux professionnels de la santé concernant le risque accru de mortalité et d'événements vasculaires cérébraux associés à l'usage des AP atypiques. L'usage à long terme des doses élevées et des doses associées à un risque élevé de mortalité observé chez ces patients, sans l'appui de données probantes, est préoccupant et souligne la nécessité d'établir des lignes directrices concernant l'usage des AP chez les aînés, et surtout chez ceux avec diagnostic de démence.

SUMMARY

STUDY OF ANTIPSYCHOTIC USE. PART 3: ADULTS AGED 25 OR OLDER, PRIMARILY THOSE 65 OR OLDER DIAGNOSED WITH DEMENTIA

Introduction

The National Institute for Health and Clinical Excellence (INESSS) has taken over the mandate of the Conseil du médicament with regard to monitoring drug use and has documented the use of antipsychotics among adults aged 25 or older, paying special attention to those aged 65 or older who have received a diagnosis of dementia.

Objectives

The aims of this study are to determine the prevalence and proportion of use of all types of antipsychotic therapies among adults aged 25 or older and to describe the use of antipsychotics by psychopathology group among those aged 65 or older, with a more detailed analysis of those diagnosed with dementia.

Methods

A retrospective cross-sectional descriptive study was carried out with individuals aged 25 or older who had ongoing coverage for at least 360 days during the years 2006 and 2009, under the Public Prescription Drug Insurance Plan administered by the Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ).

Information regarding the drugs administered to insured individuals as well as socio-demographic and medical information (medical services and associated diagnostic codes) for these individuals was obtained from RAMQ computer files. A descriptive analysis of individuals insured by the Public Prescription Drug Insurance Plan and antipsychotic users was conducted according to age group, gender, category of insured person and type of therapy (monotherapy or combination therapy), the duration of therapy and by psychopathology group, using a non-mutually-exclusive analysis. In the case of seniors diagnosed with dementia, a descriptive analysis was conducted according to their antipsychotic use, the type of therapy, the duration, the doses used and the monitoring done by the prescribing physicians.

Results

In 2009, in comparison to 2006, the prevalence of antipsychotic use increased 7.5 % among adults aged 25 or older. Short-term antipsychotic therapy experienced similar growth (10 %) in both age groups (25-64 year-olds and 65 or older), while the use of long-term combination therapy remained stable. As for long-term monotherapy, it increased twice as much (13.5 %) among 25-64 year-olds as it did among seniors (6.0 %). The prevalence of atypical (second-generation) antipsychotic use was three times higher than that of typical (first-generation) antipsychotic use in 2009 and, by psychopathology group, the highest use of antipsychotic therapy among adults aged 65 or older was observed in the group of patients suffering from anxiety, personality and other non-psychotic disorders.

Among seniors diagnosed with dementia, the prevalence of antipsychotic use increased by 13.3 % (from 1.5 % in 2006 to 1.7 % in 2009); risperidone was the most popular antipsychotic (46.7 % of all users), followed by quetiapine (37.7 % of cases). High doses were administered to 8.3 % of the patients: 95% of these high doses were prescribed in long-term therapy and significantly exceeded the upper limit of the recommended dose, while doses associated with a high risk of mortality were observed in 25.2 % of cases. The average number of health care visits per patient (in all areas of medicine) varied from 9.7 for short-term therapy to 7.1 for long-term in 2009; however, 22 % of patients in 2006 and 13 % in 2009 did not consult a health care professional during the 365 days following their prescription for antipsychotics.

Conclusion

The prevalence of antipsychotic use grew from 2006 to 2009; it was much higher and grew at a faster rate among adults aged 25 to 64 than among seniors. This increase is associated primarily with the use of long-term antipsychotic monotherapy, while the numbers pertaining to long-term combination therapy remained stable in both age groups. Despite a lack of official indication as to the use of antipsychotics, specifically atypical (second-generation) antipsychotics, in geriatrics, these drugs are being prescribed in Québec to treat several psychopathologies. The prevalence of antipsychotic use among seniors diagnosed with dementia has also increased, despite the advisories issued by Health Canada to health care professionals concerning the increased risk of mortality and cerebrovascular events associated with the use of atypical (second-generation) antipsychotics. The long-term use of high doses and doses associated with a high risk of mortality observed among these patients, without this use being supported by clinical evidence, gives cause for concern and highlights the need to establish guidelines for antipsychotic use among seniors, especially those diagnosed with dementia.

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

AD	Adhérent (personne de 64 ans et moins et personne à sa charge non admissible à un régime collectif privé d'assurance médicaments)
AIP	Association Internationale de Psychogériatrie
AP	Antipsychotique
APA	Antipsychotique atypique
APT	Antipsychotique typique
AVC	Accident vasculaire cérébral
CATIE-AD	Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness - Alzheimer Disease
CCSMPA	Coalition canadienne pour la santé mentale des personnes âgées
CLSC	Centre local de services communautaires
CIM-9	Classification internationale des maladies, 9^{e} édition
DSM-IV	Manuel diagnostic et statistique des troubles mentaux
EVC	Événements vasculaires cérébraux
FDA	Food and Drug Administration
HTA	Hypertension artérielle
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
ISQ	Institut de la statistique du Québec
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NIMH	National Institute of Mental Health
PA	Personne âgée de 65 ans ou plus
PAFDR	Prestataire d'une aide financière de dernier recours
RAMQ	Régie d'assurance maladie du Québec
RDI	Randomisé à double insu
RPAM	Régime public d'assurance médicaments
RSS	Région socio sanitaire de résidence
TC	Trouble des conduites
TCP	Trouble du comportement perturbateur
TDAH	Trouble de déficit d'attention avec hyperactivité
TED	Trouble envahissant du développement
TH	Trouble de l'humeur
TOC	Trouble obsessionnel compulsif
TOP	Trouble oppositionnel avec provocation

INTRODUCTION

La nouvelle génération d'antipsychotiques (AP), les antipsychotiques atypiques (APA), est arrivée dans les années 1990. Ces médicaments (rispéridone, olanzapine, quétiapine) ont d'abord été approuvés par Santé Canada pour le traitement de la schizophrénie et de la phase maniaque du trouble bipolaire. Seule la rispéridone a été approuvée « dans les cas de démence grave, pour le traitement symptomatique à court terme des comportements inappropriés liés à l'agressivité et/ou à la psychose » [Valiyeva *et al.*, 2008].

Or, les APA sont largement utilisés en dehors de ces indications officielles. Les indications non conformes aux directives de l'étiquette (*off-label*) des APA observées dans la littérature sont multiples, chez les adultes comme chez les aînés [Maher *et al.*, 2011; Kamble *et al.*, 2010; Leslie *et al.*, 2009; Jano *et al.*, 2008; Valiyeva *et al.*, 2008].

L'usage des AP chez les personnes âgées varie selon différents facteurs comme le milieu de vie des aînés et l'endroit à l'étude. Les personnes qui vivent dans la communauté reçoivent moins d'AP que celles qui vivent dans une résidence de personnes âgées ou dans un centre de soins de longue durée. La prévalence de l'usage d'AP chez les aînés vivant dans la communauté était de 7,3 % aux États-Unis [Lakey *et al.*, 2006] et elle variait parmi 9 pays européens, de 3,0 % au Danemark à 12,4 % en Finlande [Alanen *et al.*, 2008]. Dans les centres de soins de longue durée, la proportion de l'usage d'AP observée était plus élevée et elle variait, aux États-Unis, de 23,5 % chez les aînés avec diagnostic de démence [Kamble *et al.*, 2010] à 26 % chez les aînés avec plusieurs psychopathologies [Stevenson *et al.*, 2010], de 15 % à 37 % au Québec [Champoux *et al.*, 2005] ou de 12 % à 29,8 % en Ontario [Conn *et al.*, 1999].

Plusieurs études ont observé que la prévalence de l'usage des AP a augmenté chez les aînés au cours des dernières années. Par exemple, au Manitoba, cette prévalence de l'usage a augmenté de 32 % en 11 ans (de 4,1 % en 1996 à 6,0 % en 2006) [Alessi-Severini *et al.*, 2008], alors qu'en Ontario elle a progressé de 34,8 % en 10 ans, passant de 2,2 % en 1993 à 3,0 % en 2002, toujours dans ce groupe d'âge [Rapoport *et al.*, 2005].

L'usage des APA (rispéridone, olanzapine, quétiapine) chez les aînés avec diagnostic de démence a été la cible d'avertissements par Santé Canada. Ces avertissements ont été envoyés aux professionnels de la santé en raison d'un risque observé, contre placébo, de mortalité de toute cause et d'événements vasculaires cérébraux (EVC) tels que les accidents vasculaires cérébraux (AVC) et les accidents ischémiques transitoires. En conséquence, une mise en garde a été ajoutée à la monographie de ces médicaments au Canada [Santé Canada, 2005; Santé Canada et Eli Lilly Canada Inc, 2004; Santé Canada et Janssen-Ortho Inc., 2002] et aux États-Unis, par la FDA (Food and Drug Administration) [FDA, 2008; Jeste *et al.*, 2008; Wagner *et al.*, 2006; FDA, 2005; FDA, 2004; FDA, 2003]. Certaines observations révèlent cependant qu'en Ontario l'usage des APA chez les aînés avec diagnostic de démence n'a pas diminué depuis; il a plutôt augmenté de 20 % de 2002 à 2007 [Valiyeva *et al.*, 2008].

D'autres publications ont aussi souligné le risque fatal ou grave d'EVC associé à l'usage des AP chez les personnes de 65 ans ou plus, avec ou sans démence [Trifiro, 2011; Mehta *et al.*, 2010a; Rossom *et al.*, 2010; Sacchetti *et al.*, 2010a; Sacchetti *et al.*, 2010b; Kleijer *et al.*, 2009; Liperoti *et al.*, 2009; Gill *et al.*, 2007; Gill *et al.*, 2005; Layton *et al.*, 2005; Schneider *et al.*, 2005; Wang *et al.*, 2005].

Pour toutes ces raisons, l'INESSS reprend les préoccupations du Conseil du médicament concernant le suivi de l'usage des médicaments et dresse un portrait de l'usage des AP en monothérapie et en polythérapie et selon les groupes diagnostiques chez les personnes de 25 ans ou plus, avec une attention particulière à ceux de 65 ans ou plus ayant un diagnostic de démence.

1 ÉTAT DES CONNAISSANCES

Dans un monde parfait, l'usage de toute médication serait appuyé par des données de recherche solides. Les médecins ont la responsabilité primaire de déterminer quand l'ordonnance est appropriée pour le patient, particulièrement dans les cas où aucun système régulateur n'impose une norme d'usage des médicaments [Dresser et Frader, 2009; Ansani *et al.*, 2006].

Pour un usage optimal, comprendre les bénéfices et les risques associés à l'usage d'AP est essentiel. Selon les lignes directrices canadiennes et américaines, l'usage des AP chez les adultes avec schizophrénie ou un trouble bipolaire en phase maniaque doit viser les symptômes de la maladie elle-même et les comorbidités psychiatriques, maximiser la qualité de vie et maintenir la stabilité de la maladie [Addington *et al.*, 2005; Lehman *et al.*, 2004]. Leur usage non conforme, commun dans des psychopathologies variées, plus ou moins étudié, avec des bénéfices et des effets indésirables variés, demande une réévaluation serrée des doses minimales efficaces et des durées limitées, surtout pour les patients avec des comorbidités et de la comédication [Maher *et al.*, 2011; Kreyenbuhl *et al.*, 2010; Meyer, 2010; Mortimer *et al.*, 2010; Naber et Lambert, 2009; Meeks et Jeste, 2008; Jones *et al.*, 2006; Miller *et al.*, 2004]. De par le monde, l'usage non conforme d'AP varie selon l'âge des patients et les endroits à l'étude. Ainsi, pour les utilisateurs d'AP vivant en communauté, l'usage variait de 60 % chez les vétérans américains (49 ± 14 ans), pour des troubles de stress post-traumatiques, anxieux ou d'adaptation, la dépression mineure et majeure, etc. [Leslie *et al.*, 2009] à 66,5 % chez les personnes de 30 à 70 ans en Autriche [Weiss *et al.*, 2000]. Pour les personnes hospitalisées en psychiatrie, l'usage non conforme peut varier de 22 % en Australie [Tiller *et al.*, 2008] à 50 % en Italie [Barbui *et al.*, 2004]. L'usage non conforme des AP, combiné à des données récentes de sécurité et d'efficacité, soulève beaucoup de questions [Kamble *et al.*, 2010; Haw et Stubbs, 2007; Radley *et al.*, 2006; Garattini et Bertele, 2005].

Les lignes directrices du consensus d'experts américains portant sur l'usage des AP chez la personne âgée soulignent qu'en l'absence de syndromes psychiatriques majeurs il ne faut pas prescrire des AP pour traiter les troubles de panique, les troubles anxieux généralisés, la dépression majeure non psychotique, les hypochondries, la douleur neuropathique, les nausées graves, le mal des transports, l'irritabilité, l'hostilité et les troubles du sommeil [Alexopoulos *et al.*, 2004]. L'usage des AP en première intention a été préféré dans le traitement de plusieurs troubles comme la démence agitée avec idées délirantes et troubles du comportement, le delirium, la schizophrénie, la dépression majeure psychotique (en association avec un antidépresseur), la manie psychotique et non psychotique (en association avec un stabilisateur de l'humeur) et la maladie de Parkinson. Leur usage en deuxième intention a été préféré dans les cas de démence agitée sans delirium et la dépression majeure agitée et non psychotique. Les doses utilisées en gériatrie et la durée des traitements selon les pathologies ont fait l'objet de recommandations par ce consensus d'experts. Par contre, les auteurs ont souligné, comme c'est souvent le cas, que les lignes directrices ne peuvent pas remplacer le jugement clinique [Alexopoulos *et al.*, 2005; 2004].

1.1 L'usage des antipsychotiques

Selon Santé Canada, les indications d'usage des APA chez les personnes adultes, basées sur des preuves scientifiques, sont la schizophrénie et la phase maniaque du trouble bipolaire. Seule la rispéridone a reçu un avis de conformité pour les troubles psychotiques et de comportement associés à la démence grave, et ce, pour de courtes périodes et à de petites doses, chez les aînés [Valiyeva *et al.*, 2008].

Les AP sont communément utilisés pour des conditions non conformes comme, notamment, l'agitation de la démence, les troubles anxieux ou de l'humeur, les troubles obsessifs compulsifs ou de stress post-traumatique, les troubles de la personnalité, les tics, les TDAH, l'insomnie, et ce, tant chez les adultes que chez les aînés. Les études récentes portant sur leur efficacité dans ces conditions non conformes donnent des résultats pouvant varier de non efficaces à peu, modérément et hautement efficaces. Les effets indésirables observés varient beaucoup aussi, en fonction de la psychopathologie traitée et du groupe d'âge des patients [Maher *et al.*, 2011; Saxena et Lawley, 2009; Alexopoulos *et al.*, 2008; Broadway et Mintzer, 2007; Rainer *et al.*, 2007; Madhusoodanan *et al.*, 2006; Verhey *et al.*, 2006; Sable et Jeste, 2002]. Les AP, et spécialement les APA, sont souvent utilisés de façon non optimale (doses élevées, polythérapie AP) dans le traitement de ces troubles. Les risques d'effets indésirables graves et fatals peuvent ainsi rapidement surpasser les bénéfices [Kamble *et al.*, 2009; Leucht *et al.*, 2009; Alanen *et al.*, 2008; Kamble *et al.*, 2008; Lovheim *et al.*, 2008; Gill *et al.*, 2007; Ballard et Waite, 2006; Schneider *et al.*, 2006b].

Chez les personnes de 65 ans ou plus comme chez les adultes, on observe les effets indésirables reconnus des APA : prise de poids, hyperglycémie, hypertension artérielle, dyslipidémie et maladies cardiovasculaires. De surcroît, chez les aînés, une diminution des activités de la vie quotidienne [Cabrera *et al.*, 2010], une augmentation du risque de chute et de fracture de la hanche [Vitry *et al.*, 2010; Pouwels *et al.*, 2009; Woolcott *et al.*, 2009], une proportion plus élevée de syndromes extrapyramidaux aigus et chroniques [Uchida *et al.*, 2009a] et une augmentation du risque d'hospitalisation [Aparasu *et al.*, 2008] ont été observés. Ces différences s'expliquent, du moins partiellement, par les changements pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des médicaments qui sont associés à l'âge, par les caractéristiques spécifiques de liaison aux protéines plasmatiques de chaque agent AP [Gareri *et al.*, 2006] et par la perméabilité accrue de la barrière hémato-encéphalique liée à l'âge. La sensibilité accrue qui en découle explique l'importance d'utiliser des doses efficaces d'AP les plus faibles possible pour ces patients âgés [Uchida *et al.*, 2009b].

1.2 La schizophrénie

L'usage des AP dans les cas de schizophrénie de l'adulte représente une des indications approuvées par Santé Canada. Il est à noter que la schizophrénie à début tardif (qui apparaît après l'âge de 40 ans) et celle à début très tardif (après 60 ans) sont des sous-types de la schizophrénie [Vahia *et al.*, 2010; Howard *et al.*, 2000]. Chez les aînés, l'usage des AP en schizophrénie est soutenu par des études incluant de petits nombres de patients. Certains chercheurs recommandent leur usage malgré des effets indésirables multiples [Scott *et al.*, 2011;

Kohen et Manu, 2010; Madhusoodanan *et al.*, 2006]. Les fonctions cognitives des patients atteints de ces formes de schizophrénie tardive sont relativement bien préservées au commencement de la maladie par rapport à la schizophrénie qui apparaît chez l'adolescent ou le jeune adulte. Par contre, la schizophrénie tardive est associée à un plus grand nombre de psychopathologies et présente un risque plus élevé de démence, plus tard dans l'évolution de la maladie. La schizophrénie représente un problème grave de santé, avec une espérance de vie de 15 à 30 ans de moins par rapport à la population en général [Scott *et al.*, 2011; Korner *et al.*, 2009; Rajji *et al.*, 2009; Saravane *et al.*, 2009; Arcand et Hébert, 2007; Folsom *et al.*, 2006].

Seulement 15 % de tous les cas de schizophrénie sont diagnostiqués chez les patients âgés de 40 ans et plus, 7 % après 50 ans et 3 % après 60 ans. Les femmes sont beaucoup plus touchées que les hommes, et la thérapie AP représente la première ligne de traitement [Howard *et al.*, 2000; Harris et Jeste, 1988], même si peu d'études appuient son efficacité dans ces cas [Sable et Jeste, 2002]. Des effets indésirables fatals, comme l'augmentation de la mortalité cardiovasculaire, ont été observés chez ceux qui commençaient une thérapie AP après 55 ans pour cette indication [Kelly *et al.*, 2010] ou chez ceux souffrant de maladies associées à la thérapie AP comme l'obésité, le diabète de type 2, l'HTA et l'hyperlipidémie [Henderson *et al.*, 2005]; de plus, un risque élevé de mort cardiaque subite associé au dosage a été observé, les doses élevées doublant ce risque [Ray *et al.*, 2009].

Si l'usage de la monothérapie AP est recommandé dans les cas de schizophrénie de l'adulte par les lignes directrices canadiennes et américaines [Addington *et al.*, 2005; Lehman *et al.*, 2004], l'usage de la bithérapie AP dans les cas résistants à la monothérapie n'a été étudié que dans cette population. Quelques combinaisons de deux AP ont été appuyées par de petites études randomisées contrôlées ou par des études cliniques ouvertes dans des cas de schizophrénie résistante à la monothérapie [Suzuki *et al.*, 2008; Honer *et al.*, 2006; Josiassen *et al.*, 2005; Shriqui, 2005]. L'usage de la polythérapie AP doit être limité en raison des effets indésirables multiples qui surpassent les bénéfices [Suzuki *et al.*, 2008; Barbui *et al.*, 2006]. De plus, les personnes souffrant de schizophrénie tardive sous monothérapie AP présentent une sensibilité plus importante aux effets indésirables [Folsom *et al.*, 2006]. Aucune étude, à notre connaissance, n'appuie l'usage de la polythérapie AP chez les aînés avec diagnostic de schizophrénie.

1.3 Les troubles mentaux organiques et non organiques

Les lignes directrices nationales de la Coalition canadienne pour la santé mentale des personnes âgées recommandent l'usage de la thérapie AP dans le traitement de l'agitation et des symptômes psychotiques associés aux troubles cérébraux organiques. L'usage doit se faire en monothérapie de préférence, avec une dose minimale efficace et interruption progressive dès que possible, avec une surveillance étroite pour déceler l'efficacité de la thérapie et l'apparition des effets indésirables [CCSMPA, 2006; Lalonde *et al.*, 2001].

Les troubles liés à l'usage des substances psychoactives sont rares chez les aînés. Par contre, leur usage antérieur chronique (surtout celui de la cocaïne ou d'autres stimulants) peut générer plus tard dans la vie des troubles neurologiques et psychiatriques consécutifs à une possible dégénérescence neuronale. Les anomalies observées au cortex frontal et temporal ou dans d'autres régions du cerveau peuvent entraîner des troubles neurocomportementaux, un déficit de l'attention, une instabilité émotionnelle, de l'impulsivité, de l'agressivité, de la dépression et des troubles du mouvement persistants qui peuvent nécessiter l'usage des AP [Blazer et Wu, 2009b; Kouimtsidis et Padhi, 2007; Majewska, 1996]. Les troubles associés à l'usage d'alcool sont

beaucoup plus fréquents chez les aînés que les autres troubles liés à l'usage de substances psychoactives et ils peuvent toucher environ 14 % des hommes et 3 % des femmes de ce groupe d'âge. Le dépistage et la prise en charge de ces troubles s'imposent [Blazer et Wu, 2009a].

Les troubles associés à l'usage de la médication psychoactive prescrite (sédatifs, tranquillisants, stimulants, opioïdes) ont été observés chez au moins 25 % des personnes âgées avec multiples comorbidités avec ou sans handicaps fonctionnels, proportion qui risque d'augmenter avec la croissance du poids démographique des aînés. On doit adopter une approche bio-psycho-sociale appropriée, complète et particulière à chaque personne âgée [Simoni-Wastila et Yang, 2006].

1.4 Les démences

Les démences sont des pathologies neuropsychiatriques chroniques. Il y a des causes de démence irréversible comme les maladies dégénératives du système nerveux central (la maladie d'Alzheimer, de Parkinson, de Huntington, de Pick, etc.); la maladie idiopathique corticale (avec la démence à corps de Lewy); les troubles vasculaires cérébraux; les traumatismes et l'anoxie. La dépression, les désordres métaboliques, les médicaments, les infections, l'hydrocéphalie à pression normale et autres sont des causes parfois réversibles. Les comorbidités médicales et mentales (surtout les troubles de l'humeur et les troubles anxieux) sont observées fréquemment dans les cas de démence [Nabalamba et Patten, 2010; Arcand et Hébert, 2007].

La prévalence de la démence varie parmi les personnes de 65 ans ou plus à travers le monde, selon les méthodes diagnostiques utilisées, les endroits où les groupes d'âge à l'étude. Par exemple, aux États-Unis, en 1998, elle se situait entre 5 % et 15 % [Losonczy *et al.*, 1998], et en Suisse entre 1,2 % et 9,6 % en 2007 [Wancata *et al.*, 2007]. Au Canada, la prévalence de la maladie d'Alzheimer était de 1,5 % en 2008, soit 480 618 personnes, avec une augmentation nette avec l'âge [Société Alzheimer du Canada, 2010]. Ainsi, dans le groupe d'âge de 65 à 74 ans, la prévalence de la démence était de 2,8 % chez les femmes et de 1,9 % chez les hommes, tandis que chez les 85 ans ou plus, la prévalence observée était beaucoup plus élevée, soit 37,1 % chez les femmes et 28,7 % chez les hommes pour un ratio femmes/hommes de 1,38 [Lindsay et Anderson, 2003].

Plusieurs études ont observé l'association de la démence avec le sexe féminin [Kamble *et al.*, 2009; Millan-Calenti *et al.*, 2009; Alessi-Severini *et al.*, 2008; Jano *et al.*, 2008]. Les facteurs de risque observés sont l'âge, le bas niveau d'éducation [Millan-Calenti *et al.*, 2009], la ménopause [Craig et Murphy, 2009], l'hormonothérapie de remplacement, surtout chez celles avec des déficits cognitifs avant la thérapie [Resnick *et al.*, 2009] ou dans les cas où la thérapie était prescrite après 65 ans [Whitmer *et al.*, 2011; Petitti *et al.*, 2008], l'obésité [Ryan, 2007], le syndrome métabolique [Yaffe *et al.*, 2009] ou la dépression [Goveas *et al.*, 2011; Colenda *et al.*, 2010; McDougall *et al.*, 2007; Ostbye *et al.*, 2005].

Presque tous les patients avec diagnostic de démence présentent, à un moment donné, des troubles psychotiques ou de comportement, particulièrement dans la phase modérée ou grave de l'évolution de la maladie. Les AP sont largement utilisés en première ligne pour traiter ces troubles, malgré leur efficacité modeste et leur taux élevé d'effets indésirables [Burke et Tariot, 2009; Pelland et Trudel, 2009; Katz *et al.*, 2007; Tariot *et al.*, 2004].

Des études randomisées et à double insu ont été publiées concernant l'efficacité des AP dans les cas d'agitation, d'agressivité ou de délire paranoïaque chez les aînés souffrant de démence. Elles appuient peu leur usage en raison des effets indésirables graves et fatals qui contrebalancent leur efficacité sans améliorer la qualité de vie et la fonctionnalité ou sans réduire les besoins de

soins des patients [Zheng *et al.*, 2009; Meeks et Jeste, 2008; Sultzer *et al.*, 2008; Zhong *et al.*, 2007; Schneider *et al.*, 2006b; Lee *et al.*, 2004]. Une revue systématique recommande même d'éviter leur usage [Gentile, 2010]. Toutefois, le manque de traitements plus efficaces pour traiter la souffrance éprouvée par les personnes démentes fait en sorte que les AP, et surtout les APA, sont largement utilisés pour cette population [Chahine *et al.*, 2010; Kamble *et al.*, 2010; Douglas et Smeeth, 2008; Jano *et al.*, 2008; Broadway et Mintzer, 2007; Gill *et al.*, 2007; Schneider *et al.*, 2005; Alexopoulos *et al.*, 2004; Herrmann *et al.*, 2004]

Certaines preuves scientifiques récentes indiquent que l'usage des deux générations d'AP augmente le risque de mortalité toutes causes confondues et d'EVC (accidents vasculaires cérébraux et ischémiques transitoires) chez les aînés avec diagnostic de démence, surtout dans les 7 ou 30 premiers jours de thérapie AP, risque qui se maintient jusqu'au troisième mois d'usage [Rossom *et al.*, 2010; Sacchetti *et al.*, 2010b; Kleijer *et al.*, 2009]. Selon d'autres chercheurs, le risque se maintient jusqu'à six mois [Gill *et al.*, 2007] ou même 12 mois [Leon *et al.*, 2010; Mehta *et al.*, 2010b; Kales *et al.*, 2007].

Ce risque élevé de mortalité a été associé de façon significative à la dose d'usage des AP. Ainsi, ces doses étaient égales ou supérieures à 1 mg/jour pour l'halopéridol, 2,5 mg/jour pour l'olanzapine et 1 mg/jour pour la rispéridone. Par contre, l'usage de la quétiapine à des doses égales ou supérieures à 50 mg/jour n'a pas été associé à un risque élevé de mortalité [Rossom *et al.*, 2010]. En conséquence, il faut commencer la thérapie à une dose faible, l'augmenter lentement, la dose thérapeutique pouvant être plus faible que celle utilisée chez l'adulte [Uchida *et al.*, 2009a; Uchida *et al.*, 2009b; Wollmer et Muller-Spahn, 2009].

Les troubles neurocomportementaux dans les cas de démence sont souvent les symptômes les plus persistants chez ces patients [Wetzels *et al.*, 2010]. Selon les lignes directrices américaines, la durée de la thérapie AP varie selon l'intensité de ces troubles. Pour les troubles graves, la durée recommandée est de 6 à 8 mois. Par contre, la durée doit être la plus courte possible, mais doit tenir compte des risques de rechute [Goldberg, 2007; Rabins *et al.*, 2007]. L'étude CATIE-AD a observé une diminution significative des fonctions cognitives après 12 mois de thérapie APA par rapport au placébo [Vigen *et al*., 2011]. Le suivi est très important pour la sécurité à long terme des aînés, et la fréquence des visites de suivi est modulée selon la complexité de chaque cas. Dans la période aiguë, le suivi doit être plus étroit [Alexopoulos *et al.*, 2005].

Aux États-Unis, les avis de la Food and Drug Administration (FDA) portant sur le risque de mortalité et d'EVC liés à l'usage d'APA ont été suivis d'une diminution significative de leur usage : de 19 % en 2004 à 9 % en 2008 chez les aînés avec diagnostic de démence [Dorsey *et al.*, 2010]. Il en est de même en Allemagne [Wittmann *et al.*, 2010] et en Italie [Trifiro *et al.*, 2010]. Par contre, en Ontario, malgré trois avis de Santé Canada sur les effets indésirables sérieux associés à l'usage des APA chez ce groupe de patients, le pourcentage d'ordonnances de ces produits a augmenté de 20 % en 2007 par rapport à septembre 2002, le mois précédant le premier avis [Valiyeva *et al.*, 2008].

Les lignes directrices du National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) indiquent que les AP doivent être considérés dans le traitement des patients avec un diagnostic de démence de tout type, ayant des symptômes cognitifs graves ou non, qui causent une souffrance significative ou qui représentent une menace pour le patient lui-même ou pour son entourage. Et, selon l'Institut, la délivrance excessive d'ordonnances d'AP à ces personnes souligne l'importance de recommandations particulières concernant ce groupe de patients [NICE et SCIE, 2006].

Les lignes directrices de l'Association Internationale de Psychogériatrie (AIP) de 2010 soulignent

l'importance de l'usage des interventions non pharmacologiques avant le début d'une thérapie AP. On mentionne à cet égard : la recherche d'un environnement stable et non stressant; la psychothérapie individuelle, familiale et de groupe; la thérapie comportementale; la musicothérapie; l'aromathérapie; la zoothérapie; les massages; la stimulation multi sensorielle et la luminothérapie. Lorsque l'usage d'AP est nécessaire, une analyse individuelle des avantages et des risques doit être faite avant toute ordonnance. Il faut discuter avec le patient ou sa famille des effets indésirables possibles; il faut envisager l'usage à des doses minimales efficaces, pour des périodes de temps courtes, et interrompre le traitement quand cela est possible. Le suivi doit être régulier et il doit inclure l'évaluation des comorbidités et de la comédication [IPA, 2010].

1.5 Les troubles envahissants du développement

Les troubles envahissants du développement (TED) incluent les troubles autistiques, le syndrome de Rett, les troubles de désintégration de l'enfance, le syndrome d'Asperger et les troubles envahissants non spécifiques [Merrick *et al.*, 2004]. Les TED sont des troubles neurobiologiques qui se poursuivent toute la vie, qui ont une évolution grave et qui entraînent un handicap important. Les TED sont souvent négligés chez les personnes âgées. Ils peuvent facilement passer inaperçus à cause de la présence fréquente de comorbidités psychiatriques avec symptomatologie commune [Van Niekerk *et al.*, 2011; James *et al.*, 2006]. En France, la thérapie médicamenteuse est surtout réservée aux adultes, tandis qu'aux États-Unis elle est suivie par 50 % des cas de tous âges [Baghdadli *et al.*, 2002; Tsai, 1999].

La pharmacothérapie des TED est représentée majoritairement par les AP (dans 85 % des cas), et l'association de plusieurs molécules (anxiolytiques, sédatifs, antiépileptiques) est considérée dans 75 % des cas, mais avec des effets indésirables observés chez 50 % des personnes traitées [Baghdadli *et al.*, 2005; Aman et Gharabawi, 2004]. Les comorbidités psychiatriques observées dans ces troubles, comme le retard mental, les troubles de l'humeur, l'épilepsie, les troubles de comportement avec hyperactivité et déficit d'attention (TDAH), les troubles anxieux, les troubles obsessionnels compulsifs et les tics représentent des facteurs de risque de résistance à la monothérapie AP et à l'usage de la polythérapie AP. Les études sont limitées concernant ce groupe de population, malgré le fait que les psychotropes soient largement utilisés (y compris les AP) et que la présence d'effets indésirables soit fréquente [Baghdadli *et al.*, 2002; Tsai, 1999]. Le retard mental et les conditions neurologiques graves.

Les troubles mentaux avec retard mental ont été longtemps ignorés chez les aînés. Les psychopathologies comme le TDAH, les troubles de l'humeur et de la personnalité, les TED, les tics et les troubles mentaux associés à des conditions médicales somatiques coexistent souvent avec le retard mental. Les diagnostics de la psychopathologie primaire et des comorbidités sont importants sur le plan thérapeutique et pour l'accès aux services de santé [Alexander *et al.*, 2010; Aureli *et al.*, 2010; Bakken *et al.*, 2010; Bhattacharyya *et al.*, 2010]. Les troubles du comportement et les troubles psychotiques sont fréquents, et la thérapie AP est souvent utilisée dans ces cas [Amore *et al.*, 2011; Scheifes *et al.*, 2011; De Kuijper *et al.*, 2010]. Certains auteurs proposent que les effets indésirables, comme la réponse à la thérapie AP, soient mis en évidence avec des échelles psychiatriques spécifiques [Fodstad *et al.*, 2010; Matson et Mahan, 2010].

1.6 Les troubles du comportement perturbateur (TCP)

Les TDAH (qui font partie des TCP) peuvent persister même chez les personnes âgées, avec un impact cognitif négatif et constant tout au long de leur vie. Cette persistance est associée à la

présence importante de comorbidités psychiatriques, à un déficit cognitif, à un dysfonctionnement familial et à un handicap fonctionnel [Biederman *et al.*, 2011; Biederman *et al.*, 2010; Biederman *et al.*, 2009; Karam *et al.*, 2009; Kooij *et al.*, 2005; Eakin *et al.*, 2004].

Les comorbidités des TDAH comme les troubles des conduites (TC) et les troubles oppositionnels avec provocation (TOP) peuvent être observés jusque dans 50 % des cas, et ils ont une importante implication clinique et sociale. De façon indépendante, les TOP sont associés à la dépression majeure, aux troubles bipolaires, aux troubles anxieux multiples, aux troubles liés à l'usage de substances psychoactives et ils augmentent le risque de TC et de troubles de la personnalité antisociale. Le risque élevé de TC est aussi associé, de façon indépendante, à l'usage de substances psychoactives et de tabac ainsi qu'aux troubles bipolaires [Karam *et al.*, 2009; Biederman *et al.*, 2008; Faraone *et al.*, 2007; Harpold *et al.*, 2007]. Les associations des psychopathologies (comme le TDAH + TC ou TOP, ou l'association triple TDAH + trouble obsessionnel compulsif (TOC) + tic) augmentent la probabilité d'usage de la monothérapie AP et le risque d'usage de la polythérapie de psychotropes comprenant les AP [Connor *et al.*, 2010; USF et MDTMP, 2009]. Une plus grande compréhension de la complexité de cette maladie, avec toutes ses comorbidités psychiatriques possibles chez les personnes adultes et âgées, est nécessaire pour une meilleure approche thérapeutique [Biederman *et al.*, 2009; Karam *et al.*, 2009; Harpold *et al.*, 2007].

1.7 Les troubles de l'humeur

Les troubles de l'humeur (TH) augmentent avec l'âge et ils sont probablement les psychopathologies les plus fréquentes chez les aînés [Blazer, 2003]. La prévalence de la dépression majeure et mineure chez les aînés canadiens était en 2005 de 2,6 % et 4,0 % respectivement [Ostbye *et al.*, 2005].

Partout dans le monde, la dépression tardive cause une diminution importante de l'état de santé comparativement aux principales maladies chroniques comme l'angine, l'arthrite, l'asthme ou le diabète [Moussavi *et al.*, 2007]. Elle peut conduire à l'apparition de troubles cognitifs [Byrne et Pachana, 2010], impliquer un risque suicidaire tardif et augmenter la probabilité de comorbidités médicales et de handicap fonctionnel [Covinsky *et al.*, 2010; Alexopoulos et Bruce, 2009]. La dépression tardive peut augmenter de 2 à 3 fois le risque d'événements cardiaques [Rudisch et Nemeroff, 2003]. Elle est commune après un AVC [Hackett *et al.*, 2005; Whyte *et al.*, 2004] ou elle peut le précéder de 10 à 15 ans [Robinson, 2003], ce qui démontre une relation bidirectionnelle claire avec les maladies vasculaires [Thomas *et al.*, 2004]. De plus, elle est associée à une adhésion diminuée aux traitements des autres conditions médicales et à une diminution de la qualité de vie [Gunnell *et al.*, 2003]

Les troubles bipolaires qui commencent chez les personnes âgées se manifestent par des épisodes maniaques moins graves que chez les adultes. Le risque de démence et d'AVC est plus élevé, et la thérapie AP fait généralement partie du plan thérapeutique [Monczor, 2010; Schouws *et al.*, 2010; Vasudev et Thomas, 2010; Oostervink *et al.*, 2009]. Si l'usage de la monothérapie AP est reconnu comme une thérapie optimale chez les adultes présentant des TH avec des symptômes psychotiques ou maniaques [Lam *et al.*, 2009; Patten *et al.*, 2009; USF et MDTMP, 2009], l'usage d'AP chez les aînés dépressifs a été moins étudié. Dans certaines études, on a observé que l'association d'un antidépresseur et d'un APA n'a pas donné plus de bénéfices que l'antidépresseur seul. Le syndrome métabolique, facteur de risque important des maladies cardiovasculaires, a été associé à la dépression [Blank *et al.*, 2010]. La thérapie AP dans les cas de dépression psychotique ou de manie peut augmenter encore plus le risque de syndrome

métabolique, de même que la mortalité et la morbidité cardiovasculaire. C'est pourquoi l'amorce d'une thérapie AP chez les aînés atteints de dépression doit être précédée d'une évaluation rigoureuse du rapport risques/avantages [Broadway et Mintzer, 2007].

1.8 Les troubles anxieux tardifs, de la personnalité et autres troubles non psychotiques

Les troubles anxieux tardifs, comme diagnostic principal, sont moins observés chez les aînés. Par contre, lorsqu'ils sont présents, ils peuvent induire une dysfonction cognitive envahissante et représenter un défi thérapeutique pour les cliniciens [Allgulander, 2010]. Les comorbidités fréquemment observées sont notamment la dépression, le suicide, la démence, l'abus de substances psychoactives et l'insomnie [Schuurmans et van Balkom, 2011; Davidson *et al.*, 2010; Ravindran *et al.*, 2009; Salzman, 2004; Lenze, 2003; Lenze *et al.*, 2003].

Les troubles de la personnalité observés chez les personnes âgées peuvent se compliquer de troubles psychotiques. Le traitement AP, souvent indispensable, est très commun pour assurer la maîtrise de ces troubles [Gareri *et al.*, 2003].

L'usage des AP dans les cas de troubles anxieux, de troubles de la personnalité et les autres troubles psychiatriques non psychotiques peut être associé à la recherche d'un effet anxiolytique ou tranquillisant plutôt qu'antipsychotique. Une revue de la documentation scientifique réalisée jusqu'en juillet 2010 a permis de trouver 11 études randomisées et contrôlées englobant 4 144 participants et évaluant l'efficacité de la quétiapine, de la rispéridone et de l'olanzapine dans le traitement de troubles anxieux généralisés dans la population en général. Les auteurs concluent que seule la quétiapine en monothérapie paraît efficace. Les bénéfices doivent cependant être contrebalancés par les effets indésirables des AP, ces derniers pouvant être importants [Boonstra *et al.*, 2011; Davidson *et al.*, 2010; Depping *et al.*, 2010; Weiss *et al.*, 2000].

En résumé, l'efficacité des AP dans la population adulte est bien démontrée pour le traitement des troubles psychotiques schizophréniques, de la dépression psychotique et de la manie. Chez les personnes âgées, leur efficacité a cependant été peu étudiée. Les lignes directrices américaines et celle de l'International Psychogeriatric Association de 2010, sur l'usage des AP dans les cas de troubles neurocomportementaux de la démence, recommandent l'usage des plus petites doses efficaces possible, pour des durées les plus courtes possible [IPA,2010; Alexopoulos et al., 2005]. Par contre, les preuves scientifiques récentes portant sur la thérapie AP dans les cas de démence montrent une efficacité tantôt limitée, tantôt modérée sur certains symptômes [Paleacu et al., 2008; Sultzer et al., 2008; Zhong et al., 2007; Ballard et Waite, 2006; De Deyn et Buitelaar, 2006; Schneider et al., 2006a; Tariot et al., 2006; De Deyn et al., 1999], sans amélioration de la qualité de vie [Sultzer et al., 2008] et elles indiquent que cette thérapie est associée à des effets indésirables graves ou fatals [Maher et al., 2011; Mehta et al., 2010b; Rossom et al., 2010; Sacchetti et al., 2010a; Sacchetti et al., 2010b; Ballard et Waite, 2006]. Quand il n'y a pas de thérapie alternative pour la maîtrise de ces cas, les cliniciens doivent faire une évaluation minutieuse et personnalisée en début de thérapie. Le suivi doit être serré et le sevrage doit commencer dès que les symptômes sont maîtrisés. À notre connaissance, aucune étude n'appuie l'usage d'une combinaison d'AP chez les aînés.

La responsabilité de prescrire les AP devrait s'accompagner d'une responsabilité de suivi des patients de façon interdisciplinaire (psychiatres, médecins de famille, cardiologues, endocrinologues, pharmaciens, infirmières, diététistes) [Saravane et al., 2009].

2 OBJECTIFS

La présente étude a les objectifs suivants :

- Déterminer et comparer, pour chacune des années à l'étude, soit 2006 et 2009, les prévalences de l'usage des AP (APT et APA) par les personnes de 65 ans ou plus par rapport aux adultes québécois de 25 à 64 ans, assurés par le régime public d'assurance médicaments (RPAM) du Québec, selon le groupe d'âge, le sexe, la catégorie d'assurés et selon le nombre d'AP utilisés en concomitance, sous forme de bithérapie, de trithérapie et de tétrathérapie AP ou plus, par rapport à tout autre type de thérapie AP ;
- Décrire les diagnostics de maladies psychiatriques dans le traitement desquelles la polythérapie AP longue durée a été utilisée par rapport aux autres types de thérapies AP chez les utilisateurs d'AP de 65 ans ou plus pour 2006 et 2009 ;
- Pour les utilisateurs d'AP en 2009 âgés de 65 ans ou plus avec un diagnostic de démence :
  - déterminer la prévalence de l'usage d'AP selon les groupes d'âge, le sexe et l'usage d'AP en polythérapie par rapport aux autres types de thérapies AP ;
  - déterminer le nombre et le pourcentage de patients utilisant chacun des agents AP en monothérapie par rapport à la polythérapie, décrire les médicaments utilisés et le nombre de visites selon la spécialité médicale du prescripteur ;
  - déterminer le nombre et le pourcentage d'utilisateurs de la thérapie AP (toutes durées confondues) qui recevaient des doses quotidiennes faibles, moyennes et élevées, selon les lignes directrices du consensus d'experts sur le traitement de la démence et ses troubles de comportement (adaptées aux besoins de l'étude); déterminer le nombre et le pourcentage des doses quotidiennes à risque élevé de mortalité ou d'effets indésirables graves.

3 MÉTHODOLOGIE

3.1 Devis et sources des données

Afin d'atteindre ces objectifs, une étude descriptive rétrospective et transversale a été menée à partir de quatre fichiers des banques de données administrées par la RAMQ.

Les données sur les caractéristiques sociodémographiques des personnes proviennent du fichier d'admissibilité des personnes assurées par le régime public d''assurance médicaments (RPAM). L'information sur les médicaments et les prescripteurs provient du fichier des services pharmaceutiques facturés par les pharmaciens à la RAMQ dans le cadre de la portion publique du régime général d'assurance médicaments et du fichier des dispensateurs. Quant aux renseignements sur les services médicaux reçus, y inclus le code diagnostique tel qu'il est défini par la Classification internationale des maladies, 9^{e} édition (CIM-9), et le code des actes médicaux, ils proviennent du fichier des services médicaux contenant les demandes de paiement des médecins payés à l'acte et du fichier des dispensateurs. L'information tirée de ces quatre sources de données est jumelée à l'aide de l'identifiant unique du bénéficiaire, qui a été brouillé.

3.2 Population à l'étude

La population à l'étude est constituée de tous les adultes de 25 ans ou plus assurés par le RPAM. Ces personnes comprennent les prestataires d'une aide financière de dernier recours (PAFDR), les personnes âgées de 65 ans ou plus (PA) et les adhérents (AD).

Plus précisément, la population à l'étude est composée de toutes les personnes inscrites au RPAM pour au moins 360 jours entre le 1er janvier et le 31 décembre de chacune des années étudiées (un total de cinq jours par année sans que ces personnes soient assurées au régime est toléré). L'âge de chaque personne à l'étude est calculé au 1er janvier de 2006 et 2009.

3.3 Définition des variables à l'étude

Les informations nécessaires à la création des variables de l'étude proviennent des sources de données énumérées précédemment.

Périodes à l'étude

Pour atteindre les objectifs de l'étude, deux années sont évaluées, soit 2006 et 2009.

Caractéristiques des personnes

Utilisateurs d'antipsychotiques : personnes assurées ayant reçu au moins une ordonnance d'antipsychotique au cours de l'année à l'étude. La date de la première ordonnance d'AP facturée au cours de l'année à l'étude est utilisée à titre de référence **(date index)**.

Âge, sexe, catégorie d'assurés et région socio sanitaire de résidence (RSS) : pour les utilisateurs et les non-utilisateurs d'AP, l'information sur ces variables est obtenue au 1er janvier de chaque année à l'étude. Si les renseignements sur le type de couverture et la RSS ne sont pas disponibles à cette date, le premier statut rencontré de façon prospective (en premier) ou rétrospective (en deuxième) est utilisé.

Différents groupes d'âge sont créés : 25-64, 65 ans ou plus (pour certains tableaux, sous-groupes : 65-74, 75-84 et 85 ans ou plus).

Caractéristiques des traitements des utilisateurs d'AP

Antipsychotiques à l'étude : les antipsychotiques qui sont considérés sont ceux inscrits à la liste de médicaments de la RAMQ, dans chaque année à l'étude, dans la sous-classe AHFS 28:16.08, la sous-classe 28 : 24.92 (pour méthotriméprazine en 2006) et selon leur dénomination commune :

- **Les antipsychotiques atypiques (APA) :** la clozapine, l'olanzapine, la quétiapine, la rispéridone; de plus pour l'année 2009, la palipéridone et la ziprasidone s'ajoutent à la liste;
- **Les antipsychotiques typiques (APT) :** la chlorpromazine, le flupenthixol, la fluphénazine, l'halopéridol, la loxapine, la méthotriméprazine, la péricyazine, la perphénazine, le pimozide, la pipothiazine, la prochlorpérazine, la thiopropérazine, le thiotixène, la trifluopérazine, la thioridazine et le zuclopenthixol. Le dropéridol sera exclu en raison de son usage clinique comme antiémétique et sédatif. De plus, la prochlorpromazine en monothérapie est exclue lorsque associée à un diagnostic de tumeur (l'usage comme antiémétique et non comme antipsychotique est fortement soupçonné).
- **Durée de traitement** : la durée de traitement associée à une ordonnance correspond au nombre de jours inscrits sur la demande de paiement remplie par le pharmacien et transmise à la RAMQ. Pour permettre un certain jeu relativement à l'observance du traitement, les durées de traitement ont été multipliées par 1,25 pour un maximum de 8 jours supplémentaires. Le traitement AP est considéré comme étant de **courte durée** lorsqu'il est de moins de 60 jours consécutifs, et de **longue durée** lorsqu'il compte 60 jours ou plus. Dès qu'une personne consomme un AP pendant au moins 60 jours consécutifs, celle-ci entre dans la catégorie longue durée (classements mutuellement exclusifs).
- **Doses quotidiennes faibles, moyennes et élevées prescrites pour les personnes avec diagnostic de démence :** dans le tableau qui suit sont énumérées les doses d'AP recommandées par les lignes directrices du consensus d'experts américains pour la thérapie de l'agitation et des troubles de comportement chez les personnes de 65 ans ou plus avec diagnostic de démence [Alexopoulos *et al.*, 2005], ainsi que les doses à risque élevé de mortalité selon les preuves scientifiques récentes tirées de la littérature [Rossom *et al.*, 2010; Uchida *et al.*, 2009a; Uchida *et al.*, 2009b; Wollmer et Muller-Spahn, 2009].

ANTIPSYCHOTIQUE	DOSE FAIBLE*	DOSE MOYENNE*	DOSE ÉLEVÉE*	*DOSE À RISQUE ÉLEVÉ DE MORTALITÉ***
HALOPÉRIDOL	0,5-1,0	> 1,0 - 2,0	> 2,0	>1,0
OLANZAPINE	2,5-5,0	> 5,0 - 10,0	> 10,0	>2,5
QUÉTIAPINE	25-50	> 50 - 400	> 400	***
RISPÉRIDONE	0,25-1,0	> 1,0 – 2,5	>2,5	>1,0

***** Selon les lignes directrices du consensus d'experts pour le traitement des troubles de comportement et de l'agitation associés à la démence, Alexopoulos et ses collègues [2005] ; pour les besoins de notre étude, les intervalles de doses chevauchantes ont été révisés par nos experts.

****** Les doses d'AP associées à un risque élevé de mortalité selon les preuves scientifiques les plus récentes [Rossom *et al.*, 2010; Uchida *et al.*, 2009a; Uchida *et al.*, 2009b; Wollmer et Muller-Spahn, 2009].

*** Pour la quétiapine, une dose de plus de 50 mg/jour n'a pas été associée à une augmentation de la mortalité [Rossom *et al.*, 2010].

Dans un premier temps, nous avons analysé pour toutes les personnes avec diagnostic de démence et sous thérapie AP, courte durée et longue durée ensemble, les doses utilisées (faibles, moyennes et élevées) selon les lignes directrices du consensus d'experts américains [Alexopoulos *et al.*, 2005], modifiées par nos experts pour les doses chevauchantes. Dès qu'une personne a reçu une dose quotidienne élevée, même si elle a reçu des doses quotidiennes moyennes ou faibles, elle a été considérée dans le groupe des doses élevées. Dès que la personne a reçu une dose quotidienne moyenne ou faible dans l'année à l'étude, elle a été considérée dans le groupe des doses moyennes. Si la personne a reçu seulement des doses quotidiennes faibles, elle a été considérée dans le groupe des doses faibles, formant ainsi des groupes mutuellement exclusifs pour les doses.

Dans un deuxième temps, pour les deux groupes de thérapies, nous avons analysé les doses associées à un risque élevé de mortalité selon les preuves scientifiques récentes [Rossom *et al.*, 2010; Uchida *et al.*, 2009a; Uchida *et al.*, 2009b; Wollmer et Muller-Spahn, 2009].

- Nombre de visites médicales selon le type de thérapie, la spécialité du prescripteur, chez les personnes de 65 ans ou plus avec diagnostic de démence : pour chaque utilisateur d'AP souffrant de démence, nous avons calculé le nombre total de visites survenues durant chaque année à l'étude, en suivant sa date index de 365 jours (la date de sa première ordonnance d'AP). Les visites correspondent aux visites médicales effectuées en clinique médicale, à domicile ou dans les centres hospitaliers (urgences, hôpital de jour ou cliniques externes) et les CLSC.

Définitions relatives aux utilisateurs d'AP

- **Utilisateur d'AP :** personne assurée ayant reçu au moins une ordonnance d'AP à l'étude au cours de 2006 ou 2009.
- **Utilisateurs d'AP selon la durée et la concomitance du traitement** : afin de catégoriser les utilisateurs d'AP selon la durée de leur traitement, un calendrier d'usage de chaque AP a été constitué. En se basant sur la date d'acquisition de chaque ordonnance et sur la durée du traitement, on a déterminé le nombre de jours pendant lesquels la personne a eu un AP en sa possession.

Nous avons défini la polythérapie longue durée comme une période de concomitance, de superposition des traitements avec deux AP ou plus, pour au moins 60 jours consécutifs dans chaque année à l'étude. Nous avons choisi le seuil de 60 jours pour différencier les utilisateurs de la thérapie longue durée des autres types d'usages, comme une concomitance temporaire à l'occasion d'un changement de thérapie. Cette méthode est basée sur la méthode utilisée par plusieurs chercheurs, dans des études descriptives menées sur des données administratives comme les nôtres [Morrato *et al.*, 2007; Valuck *et al.*, 2007; Kreyenbuhl *et al.*, 2006; Ganguly *et al.*, 2004].

Pour éviter la sous-estimation de la consommation d'AP longue durée en début et en fin d'année, nous avons aussi analysé les 59 jours précédant et suivant l'année à l'étude, pour ceux qui ont eu une consommation d'AP dans les 59 premiers jours et les 59 derniers jours de chaque année à l'étude.

Sur la base de ces règles, les utilisateurs ont été classés dans cinq groupes mutuellement exclusifs : trois de polythérapie longue durée, un groupe de monothérapie longue durée et un autre groupe avec les thérapies AP courte durée.

Groupes de la thérapie AP

- **Le groupe 4 AP (tétrathérapie) longue durée** : a été constitué en premier. Il comprend les utilisateurs qui ont reçu 4 AP ou plus, en concomitance, pour une période d'au moins 60 jours consécutifs, au moins une fois au cours de 2006 et 2009. Ce groupe pourra contenir (dans chaque année à l'étude) des utilisateurs aux périodes d'usage concomitant et de longue durée de 3 AP, de 2 AP ou d'autres types de thérapies. Et selon certaines études, la morbidité et la mortalité des utilisateurs est directement proportionnelle au nombre d'AP utilisés en concomitance [Correll *et al.*, 2007; Joukamaa *et al.*, 2006; Centorrino *et al.*, 2004; Waddington *et al.*, 1998].
- **Le groupe 3 AP (trithérapie) longue durée :** les personnes qui n'étaient pas comprises dans le groupe précédent ont ensuite été incluses dans le groupe 3 AP si elles avaient reçu 3 AP, en concomitance, pour une période d'au moins 60 jours consécutifs, au moins une fois au cours de 2006 et 2009. Ce groupe pourra aussi contenir des utilisateurs aux périodes d'usage concomitant et de longue durée de 2 AP ou d'autres types de thérapies AP.
- **Le groupe 2 AP (bithérapie) longue durée :** les personnes qui n'étaient pas comprises dans les groupes précédents ont ensuite été incluses dans le groupe 2 AP si elles avaient reçu 2 AP, en concomitance, pour une période d'au moins 60 jours consécutifs, au moins une fois au cours de 2006 et 2009. Ce groupe pourra aussi contenir des utilisateurs aux périodes d'usage d'autres types de thérapies AP.
- **Le groupe 1 AP (monothérapie) longue durée** : les personnes qui n'étaient pas comprises dans les groupes précédents et qui avaient reçu un seul AP pour une période d'au moins 60 jours consécutifs, au moins une fois au cours de 2006 et 2009.
- **Le groupe de la thérapie AP courte durée** : les personnes qui n'étaient pas comprises dans les groupes précédents et qui avaient reçu un AP ou plus (en concomitance ou non), pour une période de moins de 60 jours, au moins une fois dans chacune des années à l'étude. Ces utilisateurs ont été analysés ensemble.
- **Diagnostics associés à l'usage des antipsychotiques** : les diagnostics ont été recensés à partir de la facturation pour un service médical, avec un des codes étudiés. Les diagnostics à l'étude et les codes associés proviennent du répertoire des codes de diagnostics de la RAMQ, qui sont utilisés au Québec à des fins de facturation des services médicaux. Le CIM-9 sert de base à la codification dans ce répertoire. Pour chaque utilisateur d'AP, le diagnostic à la date index ou avant a été considéré et analysé. On a reculé jusqu'à 1997 pour voir si un ou plusieurs diagnostics inclus dans les sept groupes de pathologies étaient présents : 1 : schizophrénie; 2 : troubles mentaux organiques et non organiques; 3 : retard mental et conditions neurologiques graves; 4 : troubles envahissants du développement et comportement perturbateur; 5 : troubles de l'humeur; 6 : démence; et 7 : troubles anxieux, de la personnalité et autres troubles non psychotiques. Cette classification des codes CIM-9 des pathologies psychiatriques est retenue pour l'étude. Pour mieux cibler les diagnostics de pathologies psychiatriques pour lesquels les AP sont utilisés, on a choisi aussi le DSM-IV pour les sous-codes autres et sans précision. Les patients peuvent appartenir à plus d'un groupe de psychopathologie.
  - Groupe 1 : personnes ayant un diagnostic de schizophrénie
    Ce groupe de pathologie a été formé par tous les utilisateurs qui ont eu au moins un service médical associé à un diagnostic de psychose schizophrénique (codes CIM-9 295.x).

- Groupe 2 : personnes ayant un trouble mental organique ou non organique
  Ce groupe a été formé par les utilisateurs qui ont eu au moins un service médical associé aux codes diagnostiques suivants : les psychoses alcooliques (codes 291.x sauf 291.2); les troubles mentaux organiques induits par des substances psychoactives, y inclus les psychoses (codes 292.x sauf 292.8); les états psychotiques organiques transitoires (codes 293.x); autres états psychotiques organiques chroniques (codes 294.x sauf 294.1); les troubles délirants (codes 297.x sauf 297.2); les psychoses non organiques (codes 298.x); l'intoxication et la dépendance alcoolique (codes 303.x); la pharmacodépendance (codes 304.x); l'abus de drogues par une personne non dépendante (codes 305.x); les troubles délirants non spécifiques (code 780.0); et les hallucinations (code 780.1).
- Groupe 3 : personnes ayant des conditions neurologiques diverses ou un retard mental
  Ce groupe a été formé par les personnes qui ont reçu au moins un service médical associé aux codes diagnostiques suivants : les affections héréditaires et dégénératives du système nerveux central (codes 330 sauf 330.1; codes 332.x à 337.x); les troubles tics (code 307.2); les troubles spécifiques du développement (codes 315.x); le retard mental (codes 317-319); les convulsions (code 780.3); les symptômes relatifs aux systèmes nerveux et ostéomusculaire : les mouvements involontaires anormaux (code 781.0).
- Groupe 4 : personnes ayant un trouble envahissant du développement ou un trouble de comportement perturbateur
  Ce groupe a été formé par les personnes qui ont eu au moins un service médical associé aux codes diagnostiques suivants : les troubles autistiques et les troubles envahissants du développement non spécifiés (codes 299.x); les troubles de conduite : en groupe, solitaire-agressif, indifférencié (codes 312.x); les troubles d'identité (les buts à long terme, des choix de carrière, des modèles d'amitié, l'orientation et le comportement sexuel, les valeurs morales et les loyautés de groupe : code 313.8); les troubles de comportement perturbateurs : hyperactivité avec déficit de l'attention (codes 314.x).
- Groupe 5 : personnes ayant un trouble de l'humeur et autres troubles affectifs
  Ce groupe a été formé par les personnes qui ont eu au moins un service médical associé aux codes diagnostiques suivants : les troubles unipolaires, bipolaires et les psychoses affectives (codes 296.x); les troubles névrotiques dépressifs, dysthymiques (300.4); la personnalité dysthymique ou cyclothymique (codes 301.1); les états réactionnels aigus à une situation très éprouvante (codes 308.x); les troubles de l'adaptation (codes 309.x); les troubles névrotiques non classés ailleurs ou troubles dépressifs non spécifiés (codes 311.x).
- Groupe 6 : personnes ayant un diagnostic de démence
  Ce groupe a été formé par les personnes qui ont eu au moins un service médical associé aux codes diagnostiques suivants : les démences dégénératives primaires de type Alzheimer, dans le présenium et dans la sénescence par infarctus multiples, non compliquée ou compliquée avec delirium, idées délirantes, dépression (codes 290.x); la démence associée à l'alcoolisme (code 291.2); la démence induite par des substances psychoactives prescrites ou non (292.8); la démence associée à des affections comme la maladie de Huntington, dégénérescence hépato-lenticulaire, épilepsie, lipidose cérébrale, paralysie générale, polyarthrite noueuse, sclérose en plaques (codes 294.1); les troubles mentaux spécifiques non psychotiques consécutifs à une atteinte cérébrale organique (codes 310.x); les lipidoses cérébrales avec démence (code 330.1); autres dégénérescences cérébrales : la maladie de Pick, la dégénérescence cérébrale simple ou associée à

l'hydrocéphalie communicante, occlusive et acquise, le syndrome parkinsonien (maladie de Parkinson, syndrome parkinsonien secondaire dû à des médicaments) (codes 331.x).

Nous avons analysé pour 2009 les psychopathologies associées à la démence. Pour ce faire, nous avons retenu les psychopathologies apparues après la première date de diagnostic de la démence en avançant jusqu'à la date de première dose d'AP prise par le patient, en 2009.

- Groupe 7 : personnes ayant des troubles anxieux, de la personnalité et autres troubles psychiatriques
  Ce groupe a été formé par les personnes qui ont reçu au moins un service médical associé aux codes diagnostiques suivants : les troubles anxieux (états névrotiques anxieux et phobiques, troubles somatoformes et dissociatifs), les troubles de la personnalité et autres troubles non psychotiques (les codes 300.x sauf 300.4; 301.x sauf 301.1; 302.x; 307.x sauf le code 307.2); les facteurs psychologiques influant sur des affections somatiques (codes 316.x).

3.4 Analyse et traitement des données

Une analyse descriptive des personnes assurées par le RPAM a été effectuée selon les groupes d'âge, le sexe et les catégories d'assurés, dans chaque cohorte annuelle à l'étude. De plus, les utilisateurs d'AP ont été répartis selon la classe utilisée (APT ou APA), le type de thérapie (monothérapie ou polythérapie), la durée de la thérapie (de longue ou de courte durée), selon les combinaisons d'AP, le groupe d'âge et le sexe. Les utilisateurs de la bithérapie, de la trithérapie et de la tétrathérapie AP et plus, de 65 ans ou plus, ont été répartis selon les groupes d'âge et le sexe. Dans chaque groupe de polythérapie AP de longue durée, une description des diagnostics de maladie psychiatrique a été faite.

Les personnes chez qui la démence a été diagnostiquée ont été réparties selon le nombre d'AP utilisés dans chaque année à l'étude, selon la durée de la thérapie, selon l'usage des doses faibles, moyennes ou élevées et selon les doses associées à un risque de mortalité élevé, suivant les plus récentes preuves cliniques. Le nombre de visites chez le médecin traitant (médecin de famille, psychiatre, gériatre et autres spécialités) a été calculé pour chaque année à l'étude.

La prévalence de l'usage d'AP a été calculée en établissant le rapport entre le nombre d'utilisateurs et le nombre total de personnes assurées par le RPAM, pour chaque année à l'étude x 100. Elle est présentée sous forme de P (%).

Un analyste en informatique de la Direction scientifique du suivi et de l'usage optimal des médicaments de l'INESSS a traité les données provenant des fichiers informatisés de la RAMQ à l'aide de requêtes *Search Query Language* (SQL).

4 RÉSULTATS

4.1 Description de la population à l'étude

Le tableau qui suit illustre la population à l'étude selon l'âge, le sexe et la catégorie d'assurés pour 2006 et 2009.

Tableau 1 Répartition de la population à l'étude (utilisateurs d'antipsychotiques et non-utilisateurs) selon les caractéristiques sociodémographiques et les années à l'étude

CARACTÉRISTIQUES		2006		2009	
		N	%	N	%
25 À 64 ANS	Femme	685 632	31,2	725 848	30,7
	Homme	614 391	28,0	661 618	28,0
	Total	**1 300 023**	**59,2**	**1 387 466**	**58,7**
65 ANS OU PLUS	Femme	522 066	23,8	560 580	23,7
	Homme	374 606	17,1	415 362	17,6
	Total	**896 672**	**40,8**	**975 942**	**41,3**
CATÉGORIE D'ASSURÉS	Adhérent	990 566	45,1	1 083 618	45,8
	PAFDR	309 457	14,1	303 848	12,9
	Personne âgée	896 672	40,8	975 942	41,3
TOTAL		**2 196 695**	**100,0**	**2 363 408**	**100,0**

N : nombre de personnes assurées

% : proportion des personnes assurées par le RPAM du Québec, pour 360 / 365 jours, par année d'étude

Le nombre de personnes assurées par le RPAM pour 360 jours par année a augmenté de 7,6 % de 2006 à 2009. Les personnes de 25 à 64 ans constituent un groupe plus nombreux que les personnes de 65 ans ou plus. Cependant, leur proportion a diminué, alors que celle des personnes de 65 ans ou plus a augmenté de 2006 à 2009. La proportion de femmes assurées était plus grande que celle des hommes dans les deux groupes d'âge et dans les deux années à l'étude. Par ailleurs, la proportion des adhérents a augmenté, tandis que la proportion des PAFDR a diminué de 2006 à 2009.

4.2 Description de la prévalence de l'usage des antipsychotiques, en 2006 et 2009

Les tableaux suivants présentent la prévalence de l'usage de l'ensemble des AP et de ses deux générations séparément, les APA et APT, selon les années à l'étude, les catégories d'assurés, les groupes d'âge, le sexe et le type d'usage.

Tableau 2 Nombre d'utilisateurs et prévalence de l'usage des antipsychotiques selon les caractéristiques sociodémographiques et les années à l'étude

CARACTÉRISTIQUES		2006		2009	
		N	P %	N	P %
25 À 64 ANS	Femme	38 251	5,6	43 852	6,0
	Homme	36 397	5,9	42 961	6,5
	Total	**74 648**	**5,7**	**86 813**	**6,3**
65 ANS OU PLUS	Femme	27 159	5,2	31 184	5,6
	Homme	13 715	3,7	16 553	4,0
	Total	**40 874**	**4,6**	**47 737**	**4,9**
CATÉGORIE D'ASSURÉS	Adhérent	22 569	2,3	28 079	2,6
	PAFDR	52 079	16,8	58 734	19,3
	Personne âgée	40 874	4,6	47 737	4,9
TOTAL		**115 522**	**5,3**	**134 550**	**5,7**

N : nombre de personnes assurées et sous thérapie AP.

P % : prévalence des personnes assurées par le RPAM du Québec, pour 360 / 365 jours, par année d'étude.

PAFDR : prestataire d'une aide financière de dernier recours.

La prévalence de l'usage des AP a augmenté de 7,5 % de 2006 à 2009, passant de 5,3 % à 5,7 %.

Concernant les groupes d'âge, cette prévalence a été plus élevée chez les 25 à 64 ans que chez les 65 ans ou plus. Par ailleurs, alors que la prévalence de l'usage est légèrement plus élevée chez les hommes que chez les femmes du groupe des 25 à 64 ans, elle est plus élevée chez les femmes de 65 ans ou plus que chez les hommes du même groupe d'âge. La prévalence de l'usage a augmenté de 10,5 % chez les 25-64 ans et de 6,5 % chez les 65 ans ou plus en 2009 par rapport à 2006.

Dans les catégories d'assurés, la prévalence de l'usage des AP observée était beaucoup plus élevée chez les PAFDR que dans les autres catégories : plus de sept fois plus élevée que chez les adhérents et presque quatre fois de plus que chez les aînés. Cette prévalence élevée observée chez les PAFDR influe sur la prévalence générale de l'usage d'AP.

Tableau 3 Nombre d'utilisateurs et prévalence de l'usage des antipsychotiques selon les groupes d'âge, les types de thérapies antipsychotiques et les années à l'étude

TYPE D'USAGE DES AP				2006		2009	
				N	P %	N	P %
25 À 64 ANS	Courte durée			13 472	1,0	15 184	1,1
	Longue durée	Monothérapie		48 240	3,7	57 697	4,2
		Polythérapie	Bithérapie	11 463	0,9	12 416	0,9
			Trithérapie	1 376	0,1	1 419	0,1
			Tétrathérapie	97	0,0	97	0,0
		Total polythérapie		**12 936**	**1,0**	**13 932**	**1,0**
	Total longue durée			**61 176**	**4,7**	**71 629**	**5,2**
TOTAL 25 À 64 ANS				**74 648**	**5,7**	**86 813**	**6,3**
65 ANS OU PLUS	Courte durée			9 189	1,0	10 589	1,1
	Longue durée	Monothérapie		29 374	3,3	34 306	3,5
		Polythérapie	Bithérapie	2 142	0,2	2 660	0,3
			Trithérapie	156	0,0	173	0,0
			Tétrathérapie	13	0,0	9	0,0
		Total polythérapie		**2 311**	**0,3**	**2 842**	**0,3**
	Total longue durée			**31 685**	**3,5**	**37 148**	**3,8**
TOTAL 65 ANS OU PLUS				**40 874**	**4,6**	**47 737**	**4,9**
TOTAL				**115 522**	**5,3**	**134 550**	**5,7**

N : nombre de personnes assurées et sous thérapie AP.

P % : prévalence des personnes assurées par le RPAM du Québec, pour 360 / 365 jours, par année d'étude.

Quant au type de thérapie AP, celle de longue durée se rencontre plus souvent que la thérapie de courte durée. Chez les 25 à 64 ans, les utilisateurs de la thérapie AP longue durée représentent environ 82 % du total des utilisateurs des thérapies AP, alors que chez les 65 ans ou plus ils représentent environ 78 %. La prévalence a augmenté davantage chez les 25 à 64 ans avec 10,6 % que chez les 65 ans ou plus avec 8,6 %.

Bien que la prévalence de l'usage de la polythérapie AP longue durée reste stable dans les deux groupes d'âge, les proportions de l'usage étaient très élevées pour le groupe de 25-64 ans, passant de 17,3 % des cas en 2006 à de 16 % en 2009. Par contre, les proportions de l'usage de la polythérapie AP longue durée chez les 65 ans ou plus étaient plus petites mais en augmentation, variant de 5,7 % en 2006 à 6,0 % en 2009.

La bithérapie AP longue durée a été la forme de combinaison la plus prescrite dans les deux groupes d'âge, tandis que la trithérapie et la tétrathérapie AP étaient prescrites beaucoup moins souvent. Malgré cela, en 2009, il y avait plus de 1 500 patients de 25 à 64 ans et plus de 180 patients de 65 ans ou plus qui ont reçu une des combinaisons de trois ou quatre AP, en concomitance, pour 60 jours ou plus.

Tableau 4 Nombre d'utilisateurs et prévalence de l'usage des antipsychotiques atypiques (APA) selon l'âge, le sexe et les années à l'étude

CARACTÉRISTIQUES		2006		2009	
		N	P %	N	P %
25 À 64 ANS	Femme	30 556	4,5	37 273	5,1
	Homme	30 270	4,9	37 568	5,7
	Total	**60 826**	**4,7**	**74 841**	**5,4**
65 ANS OU PLUS	Femme	20 405	3,9	24 575	4,4
	Homme	9 934	2,7	12 400	3,0
	Total	**30 339**	**3,4**	**36 975**	**3,8**
TOTAL		**91 165**	**4,2**	**111 816**	**4,7**

N : nombre de personnes assurées, sous thérapie des APA.

P % : prévalence des personnes assurées par le RPAM du Québec, pour 360 / 365 jours, par année d'étude.

Le nombre d'utilisateurs d'APA a augmenté de plus de 20 000 de 2006 à 2009.

La prévalence générale de l'utilisation d'APA, qui était de 4,7 % en 2009, représente une augmentation de 11,9 % par rapport à 2006. Cette hausse a été observée tant chez les hommes que chez les femmes, ainsi que dans les deux groupes d'âge, avec des ampleurs similaires.

En comparant les groupes d'âge pour les deux années à l'étude, la prévalence de l'usage des APA était plus élevée chez les 25 à 64 ans et, selon le sexe, elle était plus élevée chez les femmes de 65 ans ou plus.

L'usage des APA a augmenté de 2006 à 2009, surtout chez les 25 à 64 ans. Ainsi, pour ce groupe d'âge, la proportion d'utilisateurs d'APA par rapport au nombre total d'utilisateurs d'AP a augmenté de plus de 5 % (passant de 81,5 % à 86,2 %), tandis que pour les 65 ans ou plus, cette augmentation était de plus de 3 % (passant de 74,2 % à 77,5 %).

La proportion des utilisateurs d'APA représentait 83,1 % du total des utilisateurs d'AP de 25 ans ou plus en 2009. Cette proportion était plus élevée qu'en 2006 alors qu'elle était de 78,9 %.

Tableau 5 Nombre d'utilisateurs et prévalence de l'usage des antipsychotiques typiques (APT) selon l'âge, le sexe et l'année à l'étude

CARACTÉRISTIQUES		2006		2009	
		N	P %	N	P %
25 À 64 ANS	Femme	12 751	1,9	11 301	1,6
	Homme	12 582	2,0	11 554	1,7
	Total	**25 333**	**1,9**	**22 855**	**1,6**
65 ANS OU PLUS	Femme	8 512	1,6	8 509	1,5
	Homme	4 806	1,3	5 226	1,3
	Total	**13 318**	**1,5**	**13 735**	**1,4**
TOTAL		**38 651**	**1,8**	**36 590**	**1,5**

N : nombre de personnes assurées, sous thérapie avec un APT.

P % : prévalence des personnes assurées par le RPAM du Québec, pour 360 / 365 jours, par année d'étude.

Tandis que le nombre d'utilisateurs des APA a augmenté de 2006 à 2009, celui des APT a quant à lui diminué. La prévalence générale de l'usage d'APT, qui passait de 1,8 % à 1,5 % en 3 ans, représente une prévalence moindre que celle de l'usage d'APA pour les mêmes années. La baisse de la prévalence de l'usage d'APT a été observée dans les deux groupes d'âge, mais elle était plus accentuée dans le groupe des 25 à 64 ans; la prévalence de l'usage était sensiblement égale entre les sexes pour le groupe 25 à 64 ans, alors qu'elle était légèrement plus élevée chez les femmes de 65 ans ou plus.

Les proportions de l'usage des APT ont diminué de 2006 à 2009, surtout chez les 25 à 64 ans. Ainsi, pour ce groupe d'âge, la proportion d'utilisateurs d'APT par rapport au nombre total d'utilisateurs d'AP a diminué de 7,6 % (passant de 33,4 % à 27,9 %), tandis que, pour les 65 ans ou plus, cette diminution était de 3,8 % (passant de 32,6 % à 28,8 %).

4.3 Description de l'usage des antipsychotiques chez les patients de 65 ans ou plus, selon les groupes de psychopathologies, en 2009

Un tableau semblable pour l'année 2006 se trouve à l'annexe A.

Tableau 6 Nombre et proportion d'utilisateurs d'antipsychotiques selon les groupes de psychopathologies et les types de thérapies antipsychotiques, chez les 65 ans ou plus, en 2009

GROUPE DE PSYCHOPATHOLOGIES	2009 N = 47 737												PRÉSENCE DE COMORBIDITÉS PSYCHIATRIQUES* %
	THÉRAPIE AP COURTE DURÉE		THÉRAPIE AP LONGUE DURÉE								TOTAL UTILISATEURS AP		
			MONOTHÉRAPIE AP		POLYTHÉRAPIE AP								
					BITHÉRAPIE		TRI/TÉTRATHÉRAPIE		TOTAL POLYTHÉRAPIE				
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Schizophrénie (1)	292	0,6	5 822	12,2	1 584	3,3	149	0,3	1 733	**3,6**	**7 847**	**16,4**	**95,3**
Trouble mental organique ou non organique (2)	2 227	4,7	15 777	33,0	1 641	3,4	122	0,3	1 763	**3,7**	**19 767**	**41,4**	**95,1**
Conditions neurologiques diverses ou retard mental (3)	1 084	2,3	6 484	13,6	732	1,5	44	0,1	776	1,6	**8 344**	**17,5**	**94,1**
Trouble envahissant du développement et comportement perturbateur (4)	91	0,2	856	1,8	142	0,3	18	0,0	160	0,3	**1 107**	**2,3**	**98,8**
Troubles de l'humeur et autres troubles affectifs (5)	3 743	7,8	20 596	43,1	1 849	3,9	123	0,3	1 972	**4,1**	**26 311**	**55,1**	**94,8**
Démence (6)	1 748	3,7	14 080	29,5	909	1,9	57	0,1	966	2,0	**16 794**	**35,2**	**89,2**
Troubles anxieux, de la personnalité et autres troubles psychiatriques (7)	5 715	12,0	24 264	50,8	2 015	4,2	138	0,3	2 153	**4,5**	**32 132**	**67,3**	**88,4**
Moyenne de groupe de psychopathologies / patient	**1,4**		**2,6**		**3,3**		**3,6**		**3,4**		**2,4**		

N : nombre de patients exclusifs pour les types de thérapies (de longue ou de courte durée, monothérapie ou polythérapie : cela signifie que, si un patient suit une tétrathérapie AP longue durée, il est compté seulement dans ce groupe, même s'il a eu des périodes de tri, bi ou monothérapie AP); par contre, les patients ont été comptés de façon non exclusive pour les groupes de psychopathologies. Cela signifie qu'un patient n'est compté qu'une seule fois à l'intérieur d'un groupe de psychopathologies (même s'il présentait plusieurs diagnostics du même groupe de psychopathologies), mais qu'il a été compté autant de fois qu'il présentait un diagnostic appartenant à un autre groupe de psychopathologies.

% : proportion calculée sur le nombre total d'utilisateurs d'AP, de 47 737, en 2009; Présence de comorbidités psychiatriques.

* : proportion de patients d'un groupe de psychopathologies qui ont présenté au moins un autre diagnostic psychiatrique dans un autre groupe de psychopathologies (diagnostic associé ou comorbidité).

Pour tous les types de thérapies des utilisateurs d'AP, les groupes de psychopathologies les plus fréquemment observés sont ceux des troubles anxieux, de la personnalité et autres troubles non psychotiques, suivis par les troubles de l'humeur et autres troubles affectifs ainsi que les troubles mentaux organiques ou non organiques. Ces groupes se trouvent respectivement chez 67,3 %, 55,1 % et 41,4 % du total des utilisateurs d'AP de 65 ans ou plus.

L'analyse non exclusive des groupes de psychopathologies nous a montré que la proportion la plus élevée d'usage de la polythérapie AP longue durée a été observée chez des patients souffrant des troubles anxieux, de la personnalité et autres troubles non psychotiques, suivis par les troubles de l'humeur et autres troubles affectifs et les troubles mentaux organiques et non organiques.

Les patients sous polythérapie AP présentaient une moyenne plus élevée de groupes de psychopathologies que ceux qui recevaient une monothérapie ou une thérapie de courte durée.

La dernière colonne de notre tableau présente les proportions très élevées de comorbidités pour chaque groupe de psychopathologies. La proportion la plus élevée de comorbidités a été observée dans le groupe 4, TED et comportement perturbateur (TCP).

Pour les prochaines sections, à l'exception du nombre d'utilisateurs d'AP et des visites médicales par spécialité, nous n'aborderons que les résultats pour l'année 2009, et ce, afin d'alléger le texte. Un tableau semblable au tableau 8 pour l'année 2006 se trouve à l'annexe B. De plus, pour les tableaux 7, 8, 11 et 12, des sous-groupes d'âge ont été formés pour faciliter l'analyse.

Tableau 7 Nombre et proportion d'utilisateurs d'antipsychotiques de 65 ans ou plus, selon les sous-groupes d'âge, le sexe et les groupes diagnostiques, en 2009

CARACTÉRISTIQUES		2009							
		SCHIZOPHRÉNIE (1)		TROUBLE MENTAL ORGANIQUE OU NON ORGANIQUE (2)		CONDITIONS NEUROLOGIQUES DIVERSES OU RETARD MENTAL (3)		TED ET TDAH (4)	
		N	%	N	%	N	%	N	%
ÂGE (ANS)	65-74	5 121	23,9	8 787	41,0	3 733	17,4	617	2,9
	75-84	2 282	12,7	7 345	41,0	3 287	18,4	351	2,0
	≥ 85	444	5,3	3 635	43,2	1 324	15,7	139	1,7
SEXE	Femme	5 303	17,0	13 122	42,1	5 207	16,7	691	2,2
	Homme	2 544	15,4	6 645	40,1	3 137	19,0	416	2,5
TOTAL		**7 847**	**16,4**	**19 767**	**41,4**	**8 344**	**17,5**	**1 107**	**2,3**

CARACTÉRISTIQUES		TROUBLE DE L'HUMEUR ET AUTRES TROUBLES AFFECTIFS (5)		DÉMENCE (6)		TROUBLES ANXIEUX, DE LA PERSONNALITÉ ET AUTRES TROUBLES (7)		TOTAL	
		N	%	N	%	N	%	N GROUPES PSYCHOPATHOLOGIES*	N PATIENTS
ÂGE (ANS)	65-74	13 449	62,8	4 006	18,7	15 272	71,3	**50 368**	**21 421**
	75-84	9 475	52,9	7 676	42,9	11 896	66,4	**41 961**	**17 905**
	≥ 85	3 387	40,3	5 112	60,8	4 964	59,0	**18 866**	**8 411**
SEXE	Femme	18 323	58,8	11 574	37,1	22 072	70,8	**75 601**	**31 184**
	Homme	7 988	48,3	5 220	31,5	10 060	60,8	**35 594**	**16 553**
TOTAL		**26 311**	**55,1**	**16 794**	**35,2**	**32 132**	**67,3**	**111 195**	**47 737**

% : Proportion calculée sur le nombre d'utilisateurs d'AP de ce sous-groupe d'âge.

* : Un patient est compté une seule fois dans un groupe, même s'il présente plus d'une psychopathologie dans ce groupe. Par contre, il peut être compté dans d'autres groupes s'il présente un diagnostic dans ces autres groupes.

En 2009, pour quatre des sept groupes de psychopathologies, la proportion de l'usage d'AP diminue avec l'âge croissant des individus. Trois groupes font exception : celui de la démence (groupe 6) et celui des troubles mentaux organiques et non organiques (groupe 2) chez qui les proportions augmentent avec l'âge; quant au groupe 3, soit celui des conditions neurologiques diverses ou du retard mental, cette proportion augmente puis diminue à un pourcentage plus faible qu'initialement. Dans tous les groupes de psychopathologies, on trouve plus de femmes que d'hommes.

4.4 Description de l'usage des antipsychotiques chez les patients de 65 ans ou plus avec un diagnostic de démence, en 2009

Tableau 8 **Nombre, proportion (%) et prévalence (P%) d'utilisateurs d'antipsychotiques de 65 ans ou plus avec un diagnostic de démence selon les sous-groupes d'âge, le sexe et les types de thérapies antipsychotiques**

		2009										
GROUPE D'ÂGE	**SEXE**	**THÉRAPIE AP COURTE DURÉE**		**THÉRAPIE AP LONGUE DURÉE**						**TOTAL THÉRAPIE AP**		**PRÉVALENCE**
				MONOTHÉRAPIE		**POLYTHÉRAPIE**		**TOTAL LONGUE DURÉE**				
		N	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**% ***	**P %†**
65-74 ANS	F	239	1,4	1 894	11,3	304	1,8	2 198	13,1	**2 437**	14,5	**0,8**
	H	182	1,1	1 232	7,3	155	0,9	1 387	8,3	**1 569**	9,3	**0,6**
	Total	**421**	**2,5**	**3 126**	**18,6**	**459**	**2,7**	**3 585**	**21,3**	**4 006**	**23,9**	**0,7**
75-84 ANS	F	489	2,9	4 389	26,1	251	1,5	4 640	27,6	**5 129**	30,5	**2,6**
	H	292	1,7	2 150	12,8	105	0,6	2 255	13,4	**2 547**	15,2	**1,9**
	Total	**781**	**4,7**	**6 539**	**38,9**	**356**	**2,1**	**6 895**	**41,1**	**7 676**	**45,7**	**2,3**
≥ 85 ANS	F	412	2,5	3 477	20,7	119	0,7	3 596	21,4	**4 008**	23,9	**5,9**
	H	134	0,8	938	5,6	32	0,2	970	5,8	**1 104**	6,6	**4,0**
	Total	**546**	**3,3**	**4 415**	**26,3**	**151**	**0,9**	**4 566**	**27,2**	**5 112**	**30,4**	**5,3**
TOTAL	F	1 140	6,8	9 760	58,1	674	4,0	10 434	62,1	**11 574**	68,9	**2,1**
	H	608	3,6	4 320	25,7	292	1,7	4 612	27,5	**5 220**	31,1	**1,3**
	Total	**1 748**	**10,4**	**14 080**	**83,8**	**966**	**5,8**	**15 046**	**89,6**	**16 794**	**100,0**	**1,7**

* : Proportion calculée sur le nombre total des patients avec diagnostic de démence en 2009, soit de 16 794.

† : Prévalence des utilisateurs avec un diagnostic de démence calculée par rapport à la cohorte des personnes de 65 ans ou plus, assurées pour 360 / 365 jours en 2009.

Parmi les types de thérapies AP, la monothérapie AP longue durée a été de loin la plus souvent prescrite, suivie par la thérapie de courte durée puis la polythérapie longue durée. Il reste tout de même 966 aînés avec un diagnostic de démence (primaire ou secondaire), qui ont reçu ce dernier type de thérapie.

La prévalence d'utilisateurs d'AP de 65 ans ou plus avec diagnostic de démence a augmenté de 13,3 %, passant de 1,5 % en 2006 (annexe B) à 1,7 % en 2009. Selon les sous-groupes d'âge, la prévalence de l'usage des AP augmente avec l'âge; la valeur la plus élevée se trouve dans le groupe des 85 ans ou plus. Selon le sexe, chez les femmes, on observe l'usage le plus élevé dans tous les groupes d'âge.

Tableau 9 Nombre et proportion d'utilisateurs d'antipsychotiques de 65 ans ou plus avec un diagnostic de démence, selon l'antipsychotique utilisé et le type de thérapie

ANTIPSYCHOTIQUE	2009											
	THÉRAPIE AP COURTE DURÉE N = 1 748		THÉRAPIE AP LONGUE DURÉE2								TOTAL UTILISATEURS DES AP AVEC DIAGNOSTIC DE DÉMENCE N = 16 794	
			MONOTHÉRAPIE AP N = 14 080		POLYTHÉRAPIE AP							
					BITHÉRAPIE AP N = 909		TRI/TÉTRATHÉRAPIE AP N = 57		TOTAL POLYTHÉRAPIE AP N = 966			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
ATYPIQUE												
rispéridone	729	4,3	6 610	39,4	473	2,8	33	0,2	506	3,0	**7 845**	**46,7**
quétiapine	586	3,5	5 093	30,3	613	3,7	41	0,2	654	3,9	**6 333**	**37,7**
olanzapine	203	1,2	2 859	17,0	372	2,2	32	0,2	404	2,4	**3 466**	**20,6**
Autre APA *	1	0,0	75	0,4	36	0,2	6	0,0	42	0,3	**118**	**0,7**
TYPIQUE												
halopéridol	171	1,0	665	4,0	161	1,0	18	0,1	179	1,1	**1 015**	**6,0**
méthotriméprazine	21	0,1	206	1,2	95	0,6	15	0,1	110	0,7	**337**	**2,0**
loxapine	6	0,0	45	0,3	34	0,2	11	0,1	45	0,3	**96**	**0,6**
Autres APT †	31	0,2	232	1,4	124	0,7	24	0,1	148	0,9	**411**	**2,4**

% : proportion calculée par type de thérapie AP et par rapport au nombre total de 16 794 utilisateurs d'AP. Les patients peuvent avoir acquis plusieurs médicaments dans l'année à l'étude : ils sont donc comptabilisés autant de fois qu'il y a de médicaments différents.

* : clozapine, palipéridone, ziprasidone.

† : chlorpromazine, flupenthixol, fluphénazine, loxapine, méthotriméprazine, perphénazine, pimozide, pipotiazine, thiothixène, trifluopérazine, zuclopenthixol.

Les APA sont utilisés dans une proportion beaucoup plus élevée que les APT. L'APT le plus utilisé est l'halopéridol, par 6 % des utilisateurs, alors que l'APA le plus utilisé est la rispéridone par 46,7 % d'entre eux. Selon le type de thérapie, la rispéridone est le produit le plus utilisé en thérapie courte durée et en monothérapie longue durée. Toutefois, l'agent le plus utilisé en polythérapie longue durée est la quétiapine. Chez les utilisateurs d'AP, l'usage de la quétiapine a augmenté de 7,5 % par rapport à 2006 tandis que celui de la rispéridone et de l'olanzapine a diminué de 9,4 % et 2,6 %, respectivement. L'usage d'halopéridol est resté stable dans les deux années à l'étude.

Tableau 10 Nombre et proportion de l'usage d'antipsychotiques chez les aînés avec diagnostic de démence, selon les doses faible, moyenne ou élevée pour l'halopéridol, l'olanzapine, la quétiapine et la rispéridone et selon la dose associée au risque élevé de mortalité

		2009									
THÉRAPIE AP		**HALOPÉRIDOL**		**OLANZAPINE**		**QUÉTIAPINE**		**RISPÉRIDONE**		**TOTAL PATIENTS**	
		N *	**%**	**N ***	**%**	**N ***	**%**	**N ***	**%**	**N †**	**%**
DOSE QUOTIDIENNE ‡	FAIBLE	403	2,4	2 108	12,6	3 703	22,0	6 410	38,2	10 767	67,1
	MOYENNE	214	1,3	815	4,9	2 381	14,2	1 067	6,4	3 959	24,6
	ÉLEVÉE	**313**	**1,9**	**543**	**3,2**	**249**	**1,5**	**349**	**2,1**	**1 337**	**8,3**
	TOTAL	930	5,5	3 466	20,6	6 333	37,7	7 826	46,6	16 063	100,0
DOSE ASSOCIÉE À UN RISQUE ÉLEVÉ DE MORTALITÉ §		**527**	**3,1**	**2 350**	**14,0**			**1 416**	**8,4**	**4 056**	**25,2**

* : un utilisateur peut avoir acquis plusieurs de ces médicaments à différentes doses, cela expliquant un total de patients exposés plus grand (soit de 18 555) que le nombre total des aînés avec diagnostic de démence, soit de 16 767.

† : nombre de patients sous thérapie avec un ou plusieurs des quatre AP les plus prescrits dans l'étude; les proportions sont calculées sur 16 063 utilisateurs de ces quatre AP (soit 95,6 % du total des utilisateurs d'AP) avec un diagnostic de démence.

‡ : doses quotidiennes recommandées par les lignes directrices du consensus d'experts américains [Alexopoulos *et al.*, 2005] adaptées pour les besoins de l'étude par nos experts, pour éviter le chevauchement des doses; dose en mg/jour dans la section méthodologie; les types de doses (faible, moyenne et élevée) sont analysés de façon exclusive par agent et de façon non exclusive pour les quatre agents AP (exemple : un patient peut avoir une dose élevée d'halopéridol et une dose moyenne de rispéridone, donc il est compté deux fois);

§ : dose quotidienne associée à un risque élevé de mortalité selon les données récentes [Rossom *et al.*, 2010]; dès qu'un patient a reçu une ordonnance indiquant une telle dose, il est comptabilisé dans cette catégorie.

Parmi les quatre AP à l'étude, l'agent le plus utilisé à des doses élevées ou à des doses associées à un risque élevé de mortalité était l'olanzapine, tandis que la quétiapine à dose quotidienne élevée était utilisée dans la plus petite proportion en 2009. L'AP le plus prescrit dans cette population (toutes doses confondues) était la rispéridone.

Pour les quatre AP analysés, l'usage d'une dose quotidienne faible se trouve en plus grande proportion comparativement aux doses moyenne et élevée. La thérapie à dose élevée (avec un AP ou plus) est néanmoins observée chez 8,3 % des individus de 65 ans ou plus avec diagnostic de démence recevant ces AP, ce qui correspond à 1 337 individus en 2009.

Une proportion 25,2 %, soit 4 056 patients avec diagnostic de démence, reçoivent un des trois AP à une dose associée à un risque élevé de mortalité (la quétiapine prescrite à une dose de plus de 50 mg/jour n'a pas été associée au risque élevé de mortalité dans l'étude de Rossom et ses collaborateurs).

Tableau 11 Nombre et proportion des antipsychotiques utilisés à doses élevées chez les 65 ans ou plus avec diagnostic de démence en 2009, selon les sous-groupes d'âge et les types de thérapies, pour les quatre antipsychotiques les plus prescrits

DOSE QUOTIDIENNE ÉLEVÉE		2009 = 1 337 PATIENTS *							
		HALOPÉRIDOL		OLANZAPINE		QUÉTIAPINE		RISPÉRIDONE	
		N	%	N	%	N	%	N	%
UTILISATEURS AVEC DOSE ÉLEVÉE		313		543		249		349	
PAR GROUPE D'ÂGE	65-74 ANS	103	7,7	286	21,4	154	11,5	195	14,6
	75-84 ANS	131	9,8	194	14,5	85	6,4	123	9,2
	≥ 85 ANS	79	5,9	63	4,7	10	0,7	31	2,3
TOTAL		**313**	**23,4**	**543**	**40,6**	**249**	**18,6**	**349**	**26,1**
PAR TYPE DE THÉRAPIE †	COURTE DURÉE	45	3,4	15	1,1	2	0,1	11	0,8
	LONGUE DURÉE	268	20,0	528	39,5	247	18,5	338	25,2
TOTAL		**313**	**23,4**	**543**	**40,6**	**249**	**18,6**	**349**	**26,1**
ÂGE MOYEN (ANNÉE)		78,2		74,7		72,9		74,0	
MOYENNE DES DOSES ÉLEVÉES (MG/JOUR) ‡		8,5		18,1		666,7		4,1	
Doses recommandées par le consensus d'experts américains 2005		5 - 7		7,5 - 15		100-400		1,0-3,5	
Doses recommandées par l'Association Internationale de psychogériatrie 2010		0,5 - 2		5 - 10		25 -150		0,5 – 2,0	

N : Un utilisateur peut avoir reçu plusieurs AP dans l'année à l'étude.

% : Proportion des utilisateurs avec une dose élevée calculée sur le nombre de personnes avec diagnostic de démence, sous thérapie à doses quotidiennes élevées, soit 1337

* : Nombre de patients avec une ou plusieurs expositions aux AP

† : Utilisateurs d'AP étudiés de façon exclusive selon le type de thérapie

‡ : Doses calculées pour la durée d'exposition à une dose quotidienne élevée; un patient peut suivre une thérapie avec un ou plusieurs AP à des doses élevées

L'halopéridol était l'AP le plus utilisé en dose quotidienne élevée parmi tous les autres agents utilisés en courte durée, alors qu'en thérapie longue durée l'olanzapine a été la plus utilisée.

Les 1 337 personnes âgées de 65 ans ou plus avec diagnostic de démence, qui avaient 1454 expositions à des doses élevées, représentaient 8,3 % du total des 16 794 patients avec diagnostic de démence sous thérapie AP. Le nombre d'individus recevant une dose élevée diminuait avec l'augmentation de l'âge. Les patients recevant de l'halopéridol avaient l'âge moyen le plus élevé. Lorsqu'un patient était exposé à une dose quotidienne élevée, cette dose moyenne (en mg / jour) de chaque AP étudié dépassait la dose supérieure de l'écart final recommandé par les lignes directrices du consensus d'experts américains de 2005 [Alexopoulos *et al.*, 2005], et de beaucoup plus la limite supérieure de l'intervalle de doses recommandé par l'Association internationale de psychogériatrie de 2010 [IPA, 2010].

Tableau 12 Nombre et proportion des antipsychotiques utilisés à des doses associées à un risque élevé de mortalité, chez les 65 ans ou plus avec diagnostic de démence, selon les sous-groupes d'âge et les types de thérapies, en 2009

DOSE À RISQUE DE MORTALITÉ ÉLEVÉE		2009 = 4 056 PATIENTS *					
		HALOPÉRIDOL		OLANZAPINE		RISPÉRIDONE	
		N	%	N	%	N	%
UTILISATEURS AVEC DOSE À RISQUE		527		2 350		1 416	
PAR GROUPE D'ÂGE	65-74 ANS	160	3,9	859	21,2	508	12,5
	75-84 ANS	224	5,5	1029	25,4	622	15,3
	≥ 85 ANS	143	3,5	462	11,4	286	7,1
TOTAL		**527**	**13,0**	**2350**	**57,9**	**1416**	**34,9**
PAR TYPE DE THÉRAPIE †	COURTE DURÉE	83	2,0	106	2,6	72	1,8
	LONGUE DURÉE	444	10,9	2244	55,3	1344	33,1
TOTAL		**527**	**13,0**	**2350**	**57,9**	**1416**	**34,9**
ÂGE MOYEN (ANNÉE)		79,0		77,5		77,8	
MOYENNES DES DOSES À RISQUE (MG/JOUR)		6,4		8,9		2,4	
Doses recommandées par le consensus d'experts américains 2005		5 - 7		7,5 - 15		1,0 – 3,5	
Doses recommandées par l'Association internationale de psychogériatrie 2010		0,5 - 2		5 - 10		0,5 – 2,0	

* : nombre de patients sous thérapie AP, avec une ou plusieurs expositions aux agents AP.

N : un utilisateur peut avoir reçu plusieurs AP dans l'année à l'étude.

% : proportions calculées sur le nombre total de 4 056 patients sous thérapie AP à des doses quotidiennes associées à un risque élevé de mortalité.

† : utilisateurs d'AP étudiés selon les types de thérapies : longue durée et courte durée, de façon exclusive.

D'après la présente étude, en 2009, il y avait 25,2 % des aînés avec diagnostic de démence sous thérapie AP, soit 4 056 patients qui recevaient un ou plusieurs des trois agents suivants : halopéridol, olanzapine et rispéridone. Ces 4 056 patients ont eu 4 293 expositions aux AP à des doses quotidiennes associées à un risque élevé de mortalité, selon les dernières données scientifiques. Le nombre d'individus recevant ce type de dose augmentait jusqu'à 84 ans et diminuait par la suite. La grande majorité recevait une thérapie AP longue durée, et l'âge moyen de ces patients était assez élevé. Seule la dose moyenne d'olanzapine se trouvait dans l'intervalle des doses recommandées récemment pour ce type de patients par l'Association internationale de psychogériatrie (IPA), de 2010 [IPA, 2010]. Par contre, toutes les doses moyennes se trouvaient dans l'intervalle des doses recommandé par les lignes directrices du consensus d'experts américains de 2005 pour les troubles neurocomportementaux des patients avec diagnostic de démence [Alexopoulos *et al.*, 2005].

Tableau 13 Nombre de visites médicales selon le type de thérapie antipsychotique et la spécialité du prescripteur, chez les patients de 65 ans ou plus avec diagnostic de démence, en 2006 et 2009

TYPES DE THÉRAPIES AP		2006		2009	
		VISITES*	PATIENTS	VISITES	PATIENTS
COURTE DURÉE	MÉDECIN DE FAMILLE	4 191	1 021	7 900	1 420
	GÉRIATRIE	166	86	188	102
	PSYCHIATRIE	573	151	750	165
	AUTRES †	5 920	1 041	8 106	1 232
	AUCUNE VISITE		**220**		**153**
TOTAL COURTE DURÉE		**10 850**		**16 944**	
MIN-MAX VISITES		**0 - 160**		**0 - 164**	
PATIENTS			**1 479**		**1 748**
VISITE / PATIENT ‡		**7,3**		**9,7**	
JOURS ENTRE VISITES ‡		**49,8**		**37,7**	
LONGUE DURÉE	MÉDECIN DE FAMILLE	26 680	7 362	61 260	11 356
	GÉRIATRIE	1 023	556	1 268	658
	PSYCHIATRIE	8 141	1 960	9 674	2 364
	AUTRES	26 471	6 740	35 190	8 479
	AUCUNE VISITE		**2 840**		**2 105**
TOTAL LONGUE DURÉE		**62 315**		**107 392**	
MIN-MAX VISITES		**0 - 162**		**0 - 161**	
PATIENTS			12 345		15 046
VISITE / PATIENT ‡		**5,0**		**7,1**	
JOURS ENTRE VISITES ‡		**72,3**		**51,1**	

* : calculées de façon distincte, selon les dates de visite; un patient peut avoir consulté en 24 heures plus d'un spécialiste, médecin de famille inclus; par contre, si le patient présentait plus d'une visite pour la même spécialité en 24 heures, seulement une visite par spécialité a été comptabilisée.

† : en ordre de fréquence (les trois premières spécialités les plus fréquentes, sur un total de 32 analysées), les visites pour les utilisateurs d'AP (courte et longue durée) avec diagnostic de démence étaient les visites en radiologie, ultrasonographie et cardiologie.

‡ : nombre moyen.

Des trois spécialités médicales ciblées comme ayant la plus forte probabilité de délivrer des ordonnances et d'assurer le suivi médical des utilisateurs d'AP de 65 ans ou plus avec diagnostic de démence, les médecins de famille arrivent au premier rang. Pour les deux années à l'étude, les utilisateurs d'AP ont effectué de nombreuses visites chez d'autres spécialistes. On ne peut cependant déterminer la raison précise de toutes ces consultations.

Le nombre annuel moyen de visites par patient a été plus élevé pour les individus recevant une thérapie AP de courte durée que pour ceux recevant une thérapie de longue durée, et cela se vérifie pour toutes les spécialités médicales étudiées et dans les deux années à l'étude. L'intervalle moyen entre les visites a diminué entre 2006 et 2009.

Le nombre de patients non suivis dans les 365 jours après une ordonnance d'AP est très élevé, soit 22 % en 2006, et 13 % en 2009 du nombre total des utilisateurs d'AP avec diagnostic de démence. Ces patients étaient surtout sous thérapie longue durée. Le nombre de patients non suivis a par contre diminué entre 2006 et 2009. On voit également que le nombre de consultations médicales varie énormément d'un utilisateur d'AP à un autre, ce qui peut représenter jusqu'à une consultation aux deux à trois jours sur une base annuelle.

5 DISCUSSION

5.1 La prévalence de l'usage des antipsychotiques

Au Québec, en 2009, la population de 25 à 64 ans assurée par le RPAM représentait 17,7 % de la population totale de 7 828 357 individus; la population des 65 ans ou plus représentait 14,9 % et constituait le groupe d'âge dont la croissance était la plus forte, tout comme la population gériatrique canadienne (qui représentait 14,1 % de la population du pays en 2010) [ISQ, 2010; StatCan, 2010].

Dans la présente étude, la prévalence générale de l'usage des AP chez les 25 ans ou plus a augmenté de 7,5 % en trois ans, passant de 5,3 % en 2006 à 5,7 % en 2009. Si on compare le Québec au Manitoba pour l'année 2006, la prévalence de l'usage des AP de cette dernière province était plus basse, de seulement 2,0 % pour tous groupes d'âge confondus [Alessi-Severini *et al.*, 2008]. Les auteurs ont également eu recours à des données administratives, comme dans la présente étude, sauf que leurs données portaient sur plus de 90 % de la population, y compris les assurés des régimes public et privé, ainsi que les personnes de tous les groupes d'âge. Dans la présente étude, les données administratives utilisées portent sur seulement 28,8 % de la population du Québec, assurée par le RPAM pour 360/365 jours en 2006. Nos données incluent notamment tous les PAFDR, soit des personnes socio-économiquement défavorisées chez qui on observe la prévalence de l'usage des AP la plus élevée.

Dans l'étude manitobaine, pour l'année 2006, la prévalence de l'usage des AP chez les aînés était plus élevée que celle observée dans notre étude. Chez les hommes, elle était de 4,3 % comparativement à 3,7 % dans notre étude, tandis que chez les femmes elle était de 6 % comparativement à 5,2 % dans notre étude [Alessi-Severini *et al.*, 2008]. Dans les deux études, la prévalence de l'usage des AP était plus élevée chez les femmes que chez les hommes, résultats qui concordent aussi avec une étude australienne menée de 2002 à 2007 sur l'usage des AP chez les 60 ans ou plus vivant dans la communauté [Hollingworth *et al.*, 2010].

Les APA sont de loin les AP les plus utilisés, comme on peut le constater dans notre étude. Cet usage a de plus augmenté dans l'intervalle de 2006 à 2009, tandis que l'usage des APT, faible déjà, a diminué. Cette situation a aussi été observée dans l'étude manitobaine [Alessi-Severini *et al.*, 2008], ainsi qu'ailleurs dans le monde : aux États-Unis, en Australie, en Allemagne, en France, en Belgique et en Angleterre [Hollingworth *et al.*, 2010; Meyer, 2010; Mortimer *et al.*, 2010; Leucht *et al.*, 2009; Bret *et al.*, 2007; Hanssens *et al.*, 2006; Lewis *et al.*, 2006; Aparasu *et al.*, 2005; Motsinger *et al.*, 2003]. L'augmentation de l'usage des APA a été observée ici dans les deux groupes d'âge. Cela peut être associé au profil d'innocuité différent des APA par rapport aux APT, message transmis par l'industrie pharmaceutique et réfuté par des études récentes [Meltzer, 2009; Naber et Lambert, 2009; Stroup *et al.*, 2009; Owens, 2008; Swartz *et al.*, 2008; Keefe *et al.*, 2007; Hugenholtz *et al.*, 2006; Jones *et al.*, 2006].

Entre 2006 et 2009, l'augmentation de la prévalence de l'usage des AP est plus marquée chez les 25 à 64 ans que chez les 65 ans ou plus, particulièrement pour la monothérapie AP longue durée. Selon certains chercheurs, les causes de cette augmentation de l'usage des AP (et surtout des APA) peuvent être l'augmentation de la thérapie conforme des troubles psychotiques chez les adultes et des troubles neurocomportementaux chez les aînés avec diagnostic de démence [Hollingworth *et al.*, 2010]. Mais elle peut aussi être liée à leur usage non conforme dans la thérapie des symptômes psychiatriques non psychotiques ou des troubles de comportement

variés non associés à la démence, dans des psychopathologies diverses comme les troubles anxieux, de la personnalité, de stress post-traumatique, d'adaptation, la dépression mineure et majeure non psychotique, etc. [Alexander *et al.*, 2011; Maher *et al.*, 2011; Kamble *et al.*, 2010; Leslie *et al.*, 2009; Jeste *et al.*, 2005; Weiss *et al.*, 2000].

5.2 L'usage des antipsychotiques chez les personnes de 65 ans ou plus, selon les groupes de psychopathologies

Malgré le fait que l'usage des AP est plus fréquent chez les 25 à 64 ans, avec une proportion très élevée d'usage de la polythérapie AP, les analyses selon les groupes de psychopathologies, les types de thérapies et les doses des AP ont été concentrées chez la population plus âgée.

Par contre, une analyse de l'usage des AP a été effectuée chez la population âgée de 65 ans ou plus afin d'explorer les psychopathologies associées à cet usage. Il en ressort que le groupe de psychopathologies le plus souvent rencontré chez les utilisateurs d'AP est le groupe des troubles anxieux, des troubles de la personnalité et autres troubles psychiatriques non psychotiques pour lesquels un diagnostic avait été établi chez 67,3 % des utilisateurs. Dans ce groupe, l'usage d'AP a augmenté de 5 % entre 2006 à 2009. La proportion élevée des comorbidités observée, de 88,4 %, peut expliquer, au moins en partie, l'usage plus courant de la polythérapie AP longue durée.

Ces résultats ont une portée limitée étant donné qu'on ne peut pas savoir dans quel groupe de psychopathologies se trouve le diagnostic principal qui pourrait expliquer l'usage de la polythérapie prescrite à un individu, ni dans lequel ou lesquels de ces groupes se trouvent ses diagnostics associés.

De plus, ces données sont doublement préoccupantes en raison du manque de preuves scientifiques appuyant l'usage non conforme des AP dans ce groupe de psychopathologies et étant donné l'usage de la polythérapie AP chez les aînés. Certains experts recommandent cet usage en monothérapie seulement dans les cas d'association à un syndrome psychiatrique majeur [Alexopoulos *et al.*, 2004]. Les troubles anxieux gériatriques, bien que peu étudiés, ont été reconnus comme un facteur de risque de démence et des troubles cognitifs non associés à la démence. Ils représentent un facteur de risque d'usage des AP [Gallacher *et al.*, 2009; Krasucki *et al.*, 1998].

Au moins un diagnostic du groupe des troubles de l'humeur et autres troubles affectifs, deuxième groupe quant à la fréquence d'usage, était observé chez 55,1 % des utilisateurs d'AP de 65 ans ou plus, une augmentation de 4,3 % par rapport à 2006, la proportion d'usage diminuant avec l'âge. La présence de comorbidités psychiatriques dans une proportion très élevée, soit de 95,0 %, peut expliquer, au moins en partie, la prescription de la polythérapie AP longue durée. Si l'usage de la monothérapie AP comme méthode d'augmentation de la thérapie avec un antidépresseur est peu étudié chez les aînés avec dépression [Blank *et al.*, 2010; Broadway et Mintzer, 2007], aucune étude, à notre connaissance, n'appuie l'usage de la polythérapie AP dans cette population.

Le troisième groupe de psychopathologies quant à la fréquence d'usage d'AP était celui des troubles mentaux organiques ou non organiques, avec une proportion d'usage de 41,4 %. Selon l'âge, l'usage se maintient stable jusqu'à 84 ans, suivi d'une légère augmentation chez les 85 ans ou plus. L'usage de la monothérapie AP peut être associé aux troubles psychiatriques graves de ce groupe de psychopathologies. D'autres études ont aussi observé l'usage de la monothérapie AP dans le traitement des troubles psychiatriques psychotiques ou non psychotiques consécutifs à des conditions neurologiques graves ou à des conditions cérébrales d'origine somatique.

Particulièrement chez les personnes âgées, les troubles cognitifs, les troubles délirants et les troubles de comportement se manifestent fréquemment et ils résultent souvent de causes multiples (organiques et non organiques [Hafner et Singler, 2010; Hewer et Stark, 2010; Olesen *et al.*, 2010; Thomas *et al.*, 2010; Blazer et Wu, 2009b; Kouimtsidis et Padhi, 2007; Ondus *et al.*, 1999; Asukai, 1994; Haugland, 1989]).

Le groupe des utilisateurs d'AP de 65 ans ou plus souffrant de **schizophrénie** représentait seulement 16,4 % du total des utilisateurs des AP, et cet usage était stable par rapport à 2006. Le nombre et la proportion d'utilisateurs des AP avec schizophrénie diminuaient beaucoup avec l'âge, confirmant ainsi une espérance de vie plus courte que dans la population en général [Saravane *et al.*, 2009]. De plus, les comorbidités psychiatriques, qui sont plutôt la règle de la maladie que l'exception, peuvent représenter une autre cause de cette diminution [Altamura *et al.*, 2011]. De fait, les comorbidités étaient présentes chez 95,3 % des patients de notre étude, ce qui peut expliquer l'usage fréquent de la polythérapie AP observé chez 22 % de nos patients.

Les troubles envahissants du développement et les troubles de comportement perturbateur se manifestent rarement chez les utilisateurs d'AP de ce groupe d'âge, et ce, pour tous les types de thérapies AP. Par contre, le groupe avec conditions neurologiques graves ou retard mental réunit 17,5 % des utilisateurs d'AP de 65 ans ou plus, avec un usage de la polythérapie dans 1,6 % des cas. Les études ont souligné le besoin de stratégies novatrices pour les soins à donner en communauté à ces personnes [Henderson *et al.*, 2009; Leehey, 2009; Sohler *et al.*, 2009; Forsgren *et al.*, 2005]. L'usage des AP dans la thérapie des psychopathologies de ce groupe a été peu étudié chez les aînés [Glazer, 1997].

L'usage de la monothérapie APA (olanzapine, quétiapine, aripiprazone et rispéridone) dans la population gériatrique est basé surtout sur des études menées chez les adultes. L'usage de la thérapie AP à des doses gériatriques dans les cas de schizophrénie tardive et dans les psychopathologies spécifiques de la personne âgée souligne le besoin d'études bien menées, randomisées et contrôlées [Scott *et al.*, 2011]. La réponse à la thérapie AP peut être conditionnée par la présence de comorbidités psychiatriques et somatiques multiples, et surtout par la polymédication caractéristique à ce groupe d'âge [Kohen et Manu, 2010; Rado et Janicak, 2010; Buckley *et al.*, 2009]. La thérapie AP des comorbidités psychiatriques dans ce groupe d'âge doit aussi faire l'objet de recherche [Jeste *et al.*, 1996].

5.3 L'usage des antipsychotiques chez les personnes de 65 ans ou plus avec diagnostic de démence

Les utilisateurs d'AP de 65 ans ou plus avec un diagnostic de démence représentaient 35,2 % du nombre total d'utilisateurs d'AP de ce groupe d'âge en 2009 (tableau 5). La prévalence de l'usage d'AP chez les Québécois de 65 ans ou plus avec diagnostic de démence a augmenté de 13,3 % de 2006 à 2009, malgré les avis de Santé Canada concernant des renseignements importants en matière d'innocuité. De plus, leur usage augmente avec l'âge; par ailleurs, les femmes de 65 ans ou plus avec diagnostic de démence utilisaient davantage les AP que les hommes du même groupe d'âge. Les comorbidités psychiatriques ont été observées dans notre étude chez presque 90 % des patients avec diagnostic de démence, et les troubles mentaux les plus souvent observés étaient les troubles anxieux et de l'humeur (voir annexe C). Ce fait a aussi été observé dans une étude canadienne menée en 2005 [Nabalamba et Patten, 2010].

L'usage de la monothérapie AP longue durée chez ces patients peut être associé aux troubles neurocomportementaux observés de façon commune (jusqu'à 95 % des cas, selon les études) et

épisodique dans l'évolution de leur maladie [Ballard *et al.*, 2011; Youn *et al.*, 2011; Ballard *et al.*, 2009a], mais aussi à la présence d'autres comorbidités psychiatriques [Kamble *et al.*, 2010; Leslie *et al.*, 2009].

Plusieurs chercheurs ont observé que l'usage de la monothérapie AP pour traiter les symptômes neurocomportementaux de la démence d'Alzheimer sur une période de 6 à 12 semaines a démontré des bénéfices modestes. Par contre, ces avantages ont été contrebalancés par des effets indésirables sérieux, y inclus l'augmentation du risque de mortalité de 1,5 à 1,8 fois. De plus ces bénéfices ne sont pas clairs à long terme, alors que le risque de mortalité reste élevé [Ballard *et al.*, 2011; Ballard *et al.*, 2009b; Ballard *et al.*, 2008; Katz *et al.*, 2007; Schneider *et al.*, 2005].

Chez les personnes âgées, seule la rispéridone a obtenu un avis de conformité, en 1993, pour la thérapie des troubles neurocomportementaux associés à la démence. Or, dans notre étude, beaucoup d'agents AP sont utilisés chez les aînés avec diagnostic de démence. Les résultats de l'étude CATIE-AD, *Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness - Alzheimer Disease*, étude indépendante financée par l'Institut national de santé mentale (NIMH), n'ont pas démontré les avantages des APA par rapport au placébo chez les patients souffrant de la maladie d'Alzheimer compliquée de troubles psychotiques et de comportement [Bustin, 2009]. Et plus récemment, selon la même étude, il a été observé à 12 mois de thérapie que les utilisateurs des APA (olanzapine, rispéridone et quétiapine) avec diagnostic de démence présentaient une aggravation de leurs fonctions cognitives par rapport à ceux qui avaient pris le placébo [Vigen *et al.*, 2011].

L'usage inévitable des AP se justifie par le fait que les cliniciens, bien qu'ils soient confrontés à la rareté des études démontrant les traitements pharmacologique et non pharmacologique efficaces, doivent soulager les symptômes des aînés atteints de démence. Par exemple, Sultzer a observé que la rispéridone et l'olanzapine étaient plus efficaces que le placébo sur des symptômes comme l'agitation, les idées paranoïdes et la colère chez les patients avec diagnostic de démence, mais que la qualité de vie, la fonctionnalité et les besoins en matière de soins des patients n'étaient pas améliorés [Sultzer *et al.*, 2008]. D'autres études ont aussi observé que l'olanzapine, la rispéridone et la quétiapine n'ont pas montré de bénéfices, mais que leur administration a plutôt entraîné une détérioration de l'état cognitif, du fonctionnement de la personne dans ses activités quotidiennes ou de sa qualité de vie par rapport aux patients sous placébo [Vigen *et al.*, 2011; Bustin, 2009]. D'autres chercheurs recommandent même d'éviter l'usage des AP chez ces patients vulnérables [Gentile, 2010].

Les recommandations actuelles suggèrent de soupeser les risques et les bénéfices non seulement en début de thérapie, mais régulièrement au cours de l'usage des AP chez ces patients [Ballard *et al.*, 2009a; Valiyeva *et al.*, 2008; Haw et Stubbs, 2007; Katz *et al.*, 2007; De Deyn et Buitelaar, 2006; Brodaty *et al.*, 2005; De Deyn *et al.*, 2004]. Santé Canada a envoyé en 2002, 2004 et 2005 des lettres de mise en garde à tous les professionnels de la santé relativement aux risques élevés de mortalité toutes causes confondues et d'événements vasculaires cérébraux (EVC : accidents vasculaires cérébraux et attaques ischémiques transitoires) possiblement associés à l'usage d'AP chez les aînés avec diagnostic de démence [Santé Canada, 2005; Santé Canada et Eli Lilly Canada Inc, 2004; Santé Canada et Janssen-Ortho Inc., 2002]. Ces faits sont basés sur les observations de plusieurs études [Chahine *et al.*, 2010; Mehta *et al.*, 2010a; Mehta *et al.*, 2010b; Rossom *et al.*, 2010; Sacchetti *et al.*, 2010b; Uchida *et al.*, 2009a; Uchida *et al.*, 2009b; Wollmer et Muller-Spahn, 2009; Barnett *et al.*, 2007; Gill *et al.*, 2007].

5.4 L'usage des antipsychotiques à des doses élevées et à des doses associées à un risque élevé de mortalité et le suivi des aînés avec diagnostic de démence

L'halopéridol était l'APT le plus utilisé chez les aînés avec diagnostic de démence, tandis que la rispéridone était l'APA le plus utilisé. Étant donné leur usage fréquent, le risque de réactions extrapyramidales, spécialement la dyskinésie et la dystonie tardive, est très élevé, d'autant plus que la majorité (soit 95 %) des patients recevait ces AP pour 60 jours ou plus [Leon *et al.*, 2010; Mehta *et al.*, 2010b; Kamble *et al.*, 2009; Uchida *et al.*, 2009a; Gill *et al.*, 2007; Kales *et al.*, 2007; Pierre, 2005; Tariot *et al.*, 2004; Jeste, 2000]. Les autres APA peuvent aussi entraîner des effets indésirables graves ou fatals [Kohen et Manu, 2010; Rossom *et al.*, 2010; Mathys *et al.*, 2009; Zheng *et al.*, 2009; Schneider *et al.*, 2006b].

La proportion de l'usage de la quétiapine a augmenté de 7,5 % de 2006 à 2009, tandis que celle de la rispéridone et de l'olanzapine a diminué. Ce changement du mode de prescription est probablement attribuable aux avertissements de Santé Canada. L'usage fréquent de la quétiapine à des doses faibles peut être associé, dans notre étude, à son usage comme sédatif, même si cela n'est pas sans risque [Dolder et McKinsey, 2010]. Un changement relatif aux ordonnances d'APA a aussi été observé aux États-Unis [Kim *et al.*, 2011], en Allemagne [Wittmann *et al.*, 2010] et en Italie [Chiabrando *et al.*, 2010].

Les moyennes des doses élevées des quatre AP les plus prescrits dépassaient la limite supérieure de l'écart recommandé par les lignes directrices américaines du consensus d'experts [Alexopoulos *et al.*, 2005] et de l'Association internationale de psychogériatrie 2010 [IPA, 2010]. Selon des données récentes de recherche, le risque observé d'effets indésirables graves et fatals dépend de la dose d'AP utilisée, ce risque étant beaucoup plus important avec l'utilisation de doses élevées qu'avec l'utilisation de doses plus faibles [Trifiro, 2011; Mehta *et al.*, 2010a; Mehta *et al.*, 2010b; Rossom *et al.*, 2010; Sacchetti *et al.*, 2010a; Sacchetti *et al.*, 2010b; Burke et Tariot, 2009; Kleijer *et al.*, 2009; Schneider *et al.*, 2005].

Après les mises en garde, Rainer a démontré que de petites doses de rispéridone et de quétiapine sont efficaces, bien tolérées et sans événements cérébraux vasculaires ou mortalité pendant 8 semaines [Rainer *et al.*, 2007]. Par ailleurs, Verhey a démontré la même chose avec l'olanzapine et l'halopéridol pris pendant 5 semaines [Verhey *et al.*, 2006]. L'étude CATIE-AD a aussi observé une certaine efficacité quant à la réduction de certains symptômes cliniques de la démence en administrant de petites doses d'olanzapine et de rispéridone [Sultzer *et al.*, 2008].

Dans la présente étude, 95 % de la thérapie est de longue durée. On sait que **la durée de la thérapie AP** chez les aînés avec diagnostic de démence est associée à des risques majeurs, dont le risque élevé d'EVC qui apparaît dès le début de la thérapie (dans la première semaine) et qui se maintient jusqu'à 90 jours ou même plus, jusqu'à 180 jours [Trifiro, 2011; Mehta *et al.*, 2010b; Sacchetti *et al.*, 2010a; Sacchetti *et al.*, 2010b; Kleijer *et al.*, 2009; Gill *et al.*, 2007; Gill *et al.*, 2005; Schneider *et al.*, 2005]. Des auteurs recommandent, si leur usage ne peut pas être évité, que la durée de la thérapie soit la plus courte possible [Goldberg, 2007; Rabins *et al.*, 2007]. Le patient doit faire l'objet d'un suivi étroit et la thérapie doit être interrompue dès que possible [Mehta *et al.*, 2010b; Sacchetti *et al.*, 2010a; Sacchetti *et al.*, 2010b; Kleijer *et al.*, 2009; Schetz *et al.*, 2007].

Dans la présente étude, l'usage de doses associées à un risque élevé de mortalité a été observé dans 25,2 % des cas, soit 4 056 patients de 65 ans ou plus atteints de démence. De plus, ces doses d'AP ont été utilisées dans 95 % des cas sous forme de thérapie AP longue durée. Ces

doses moyennes se trouvent à l'intérieur de l'intervalle des doses maximales recommandées par les lignes directrices d'Alexopoulos et ses collaborateurs [2005]. Par contre, les doses de rispéridone, et surtout celles d'halopéridol, dépassaient les limites supérieures de l'intervalle recommandée par l'Association internationale de psychogériatrie [IPA, 2010]. La Coalition canadienne pour la santé mentale des personnes âgées [CCSMPA, 2006], tout comme les lignes directrices de NICE [NICE et SCIE, 2006], recommandent l'usage des AP lorsque les symptômes sont graves, mais suggèrent de tenter le sevrage après trois mois de stabilité, tout en évaluant le risque de réapparition des symptômes.

L'usage des AP à des doses élevées ou à des doses associées à un risque élevé de mortalité doit être interprété avec prudence. En effet, cet usage peut être lié à des cas graves de démence, mais aussi à des psychopathologies chroniques graves associées à la démence.

Dans la présente étude, les médecins de famille sont beaucoup plus engagés dans le suivi des aînés avec diagnostic de démence que les gériatres et les psychiatres. Le nombre moyen annuel de visites par patient était plus élevé chez les patients sous thérapie courte durée que chez ceux sous thérapie longue durée. De plus, le nombre moyen de visites par patient a augmenté entre 2006 et 2009. L'intervalle moyen entre les visites est de plus d'un mois pour la courte durée et de presque deux mois pour la longue durée en 2009, alors qu'une diminution de cet intervalle a été observée par rapport à 2006.

Étant donné que la présente étude est faite à partir de données administratives, on ne peut conclure à une amélioration du suivi puisque nous ne connaissions pas la raison précise de ces consultations. De plus, on ne peut expliquer l'écart très grand relativement au nombre de visites (0-160 environ) pour les deux types de thérapies et pour les deux années à l'étude. En 2009, 9 % des aînés avec diagnostic de démence sous thérapie AP courte durée et 14 % sous thérapie longue durée n'ont pas fait une visite après avoir reçu leur ordonnance d'AP. Cette proportion est pourtant plus faible que celle observée en 2006. Cela peut s'expliquer par la pénurie marquée de médecins de famille. Par contre, les patients avec un nombre très élevé de visites (tous les 2 à 3 jours) nous laissent croire qu'ils sont très malades, et la présence élevée des comorbidités psychiatriques contribue à cette sévérité. L'intervention de nombreux psychiatres auprès de ces patients laisse croire à la présence de comorbidités psychiatriques graves.

Forces et limites de l'étude

La principale force de notre étude réside dans la taille importante de la population étudiée, qui reflète l'usage des AP sur le territoire québécois. Toutefois, cette population est restreinte aux personnes assurées par le RPAM. En incluant tous les PAFDR, elle surreprésente les personnes socio-économiquement défavorisées.

Les codes diagnostiques du CIM-9 sont vétustes par rapport à la classification actuelle du CIM-10, et l'utilisation de ces codes peut faire sous-évaluer la réalité étant donné la facturation d'un seul diagnostic par visite médicale. Ces codes étaient présents chez 88,9 % des utilisateurs d'AP, ce qui peut signifier un manque d'information sur l'intention thérapeutique de l'usage des AP. De plus, pour protéger le patient, le médecin peut utiliser des diagnostics moins stigmatisants. Par exemple, les diagnostics de troubles anxieux traités avec des AP peuvent, en réalité, recouvrir des troubles mentaux plus sérieux qui nécessitent la thérapie AP.

Nous avons recherché les codes diagnostiques de psychopathologies chez les utilisateurs d'AP. Mais en clinique, on trouve d'autres conditions pour lesquelles ils sont utilisés. Par exemple, ils sont prescrits : comme antiémétiques consécutivement à la radiothérapie ou à la chimiothérapie anticancéreuse; comme sédatifs ou tranquillisants pour des insomnies de causes variées; dans les cas de prurit avec une composante psychogène importante, d'insuffisance rénale avec urémie, de cholestase, etc.; pour des troubles digestifs chez des patients en phase terminale; en postanesthésie et en postopératoire; dans les cas de hoquet incoercible; pour le torticolis spasmodique et d'autres utilisations non indiquées sur l'étiquette de ces médicaments. Toutes ces conditions peuvent agir comme facteurs de confusion de l'usage des AP dans notre étude.

La méthodologie utilisée pour la recherche de codes de facturation dans les banques de données administratives ne nous permet pas de différencier le diagnostic principal des autres diagnostics. Cette différenciation aurait permis une analyse plus fine, et possiblement des recommandations mieux adaptées.

La population que nous avons étudiée étant limitée aux personnes assurées par le RPAM, les prévalences d'usage d'AP rapportées pourraient donc ne pas s'appliquer à la population du Québec en général ou à celle ayant souscrit une assurance privée, bien que celle-ci soit probablement peu nombreuse chez les 65 ans ou plus. De plus, les données utilisées concernant l'usage d'AP sont des données de facturation; elles ne garantissent donc pas que les médicaments aient réellement été consommés par le patient. L'absence de renseignements cliniques sur les patients sous thérapie AP empêche toute analyse relative à la gravité de la maladie, qui ne peut donc qu'être estimée par l'évaluation sommaire des diagnostics de maladies psychiatriques et des comorbidités.

CONCLUSION

La prévalence générale de l'usage d'AP (APA et APT) a augmenté de 7,5 % de 2006 à 2009, passant de 5,3 % à 5,7 % dans la population à l'étude de 25 ans ou plus. La prévalence de l'usage était plus élevée et elle a augmenté davantage chez les 25-64 ans que chez les aînés. Cette hausse est liée surtout à l'usage de la monothérapie AP longue durée, alors que l'usage de la polythérapie AP longue durée est resté stable dans les deux groupes d'âge. La prévalence de l'usage des APA a augmenté de 2006 à 2009, tandis que la prévalence de l'usage des APT a diminué.

Parmi les personnes de 65 ans ou plus couvertes par le RPAM, un diagnostic portant sur le groupe des troubles anxieux, de la personnalité et autres troubles non psychotiques a été établi le plus souvent chez les personnes consommant des AP. Une forte présence de comorbidités psychiatriques chez ces patients peut expliquer, en partie, l'usage fréquent de la polythérapie AP longue durée. Le besoin d'un algorithme d'usage de la thérapie AP chez les aînés avec diagnostic de démence et des comorbidités psychiatriques pourrait faire l'objet de travaux complémentaires.

La prévalence de l'usage des AP chez les aînés avec diagnostic de démence a augmenté 13,3 % de 2006 à 2009, malgré les avis envoyés par Santé Canada aux professionnels de la santé. Leur usage dans cette population vulnérable, faute d'une autre thérapie plus efficace, doit être étudié. Lorsque cela est jugé nécessaire en clinique, les bénéfices modestes contrebalancés par des effets indésirables sérieux, y compris le risque élevé de mortalité et d'AVC, doivent être évalués avant et régulièrement en cours de thérapie. La mise en place de programmes de formation destinés aux médecins, aux infirmières et aux pharmaciens, concernant la révision périodique multidisciplinaire de la médication, doit être un des objectifs visant la prise en charge optimale de la démence.

L'usage de doses élevées à long terme et de doses associées à un risque élevé de mortalité observé chez les aînés avec diagnostic de démence, sans l'appui de données probantes, est préoccupant et souligne la nécessité d'établir des lignes directrices concernant l'usage des AP par les patients de ce groupe.

Étant donné le vieillissement de la population et la prévalence grandissante de la démence dans notre société, il faudrait évaluer la possibilité de concevoir un guide de pratique clinique adapté à la situation québécoise. Nos observations mettent en évidence le besoin de lignes directrices et d'options de thérapies pharmacologiques et non pharmacologiques efficaces pour les patients qui présentent des troubles mentaux majeurs avec des comorbidités psychiatriques. De plus, il semble y avoir également un besoin concernant un algorithme de l'usage de la polythérapie AP chez les schizophrènes avec des comorbidités psychiatriques. Ce besoin a aussi été souligné par d'autres chercheurs, justement pour guider les cliniciens [Pandurangi et Dalkilic, 2008].

ANNEXE A

Nombre et proportion d'utilisateurs d'antipsychotiques selon les groupes de psychopathologies et les types de thérapies antipsychotiques, chez les 65 ans ou plus, en 2006

GROUPE DE PSYCHOPATHOLOGIES	2006												
	THÉRAPIE AP COURTE DURÉE		THÉRAPIE AP LONGUE DURÉE								TOTAL DES UTILISATEURS AP		PRÉSENCE DES COMORBIDITÉS PSYCHIATRIQUES * %
			MONOTHÉRAPIE		POLYTHÉRAPIE AP								
					BITHÉRAPIE		TRI/ TÉTRATHÉRAPIE		TOTAL POLYTHÉRAPIE				
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	%
Schizophrénie (1)	297	0,7	4 766	11,7	1 244	3,0	139	0,3	1 383	3,4	**6 446**	**15,8**	**92,7**
Trouble mental organique ou non organique (2)	1 888	4,6	12 798	31,3	1 252	3,1	92	0,2	1 344	3,3	**16 030**	**39,2**	**94,7**
Conditions neurologiques graves ou retard mental (3)	936	2,3	5 077	12,4	507	1,2	39	0,1	546	1,3	**6 559**	**16,0**	**92,2**
Trouble envahissant du développement et comportement perturbateur (4)	67	0,2	625	1,5	83	0,2	7	0,0	90	0,2	**782**	**1,9**	**98,3**
Troubles de l'humeur et autres troubles affectifs (5)	3 038	7,4	16 257	39,8	1 385	3,4	98	0,2	1 483	3,6	**20 778**	**50,8**	**93,5**
Démence (6)	1 479	3,6	11 639	28,5	675	1,7	31	0,1	706	1,7	**13 824**	**33,8**	**87,2**
Troubles anxieux, de personnalité et autres troubles psychiatriques	4 675	11,4	19 166	46,9	1 499	3,7	114	0,3	1 613	3,9	**25 454**	**62,3**	**86,7**
MOYENNE DE GROUPE DE PSYCHOPATHOLOGIES / PATIENT	**1,3**		**2,4**		**3,1**		**3,1**		**3,1**		**2,2**		

N : nombre de patients exclusifs pour les types de thérapies (de longue ou de courte durée, monothérapie ou polythérapie). Cela signifie que si un patient suit une tétrathérapie AP longue durée, il est compté seulement dans ce groupe, même s'il a eu des périodes de tri, bi ou monothérapie AP). Par contre, les patients ont été comptés de façon non exclusive pour les groupes de psychopathologies. Cela signifie qu'un patient n'est compté qu'une seule fois à l'intérieur d'un groupe de psychopathologies (même s'il présentait plusieurs diagnostics du même groupe de psychopathologies), mais qu'il a été compté autant de fois qu'il présentait un diagnostic appartenant à un autre groupe de psychopathologies.

% : proportion calculée sur le nombre total d'utilisateurs d'AP, de 40 874, en 2006; Présence de comorbidités psychiatriques.

* : proportion de patients d'un groupe de psychopathologies qui ont présenté au moins un autre diagnostic psychiatrique dans un autre groupe de psychopathologies (diagnostic associé ou comorbidité).

ANNEXE B

Nombre, proportion (%) et prévalence (P %) des utilisateurs d'antipsychotiques de 65 ans ou plus avec diagnostic de démence, en 2006, selon les types de thérapies antipsychotiques

		2006										
GROUPE D'ÂGE	**SEXE**	**THÉRAPIE AP COURTE DURÉE**		**THÉRAPIE AP LONGUE DURÉE**						**TOTAL**		**P (%)**
				MONOTHÉRAPIE AP		**POLYTHÉRAPIE AP**		**TOTAL LONGUE DURÉE**				
		N	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**% ***	**% †**
65-74	F	174	1,3	1 639	11,9	207	1,5	1 846	13,4	**2 020**	14,6	**0,7**
	H	160	1,2	1 071	7,7	112	0,8	1 183	8,6	**1 343**	9,7	**0,6**
	Total	**334**	**2,4**	**2 710**	**19,6**	**319**	**2,3**	**3 029**	**21,9**	**3 363**	**24,3**	**0,7**
75-84	F	434	3,1	3 818	27,6	210	1,5	4 028	29,1	**4 462**	32,3	**2,3**
	H	275	2,0	1 696	12,3	76	0,5	1 772	12,8	**2 047**	14,8	**1,7**
	Total	**709**	**5,1**	**5 514**	**39,9**	**286**	**2,1**	**5 800**	**42,0**	**6 509**	**47,1**	**2,1**
≥ 85	F	319	2,3	2 674	19,3	81	0,6	2 755	19,9	**3 074**	22,2	**5,4**
	H	117	0,8	741	5,4	20	0,1	761	5,5	**878**	6,4	**4,0**
	Total	**436**	**3,2**	**3 415**	**24,7**	**101**	**0,7**	**3 516**	**25,4**	**3 952**	**28,6**	**5,0**
TOTAL	F	927	6,7	8 131	58,8	498	3,6	8 629	62,4	**9 556**	69,1	**1,8**
	H	552	4,0	3 508	25,4	208	1,5	3 716	26,9	**4 268**	30,9	**1,1**
	Total	**1 479**	**10,7**	**11 639**	**84,2**	**706**	**5,1**	**12 345**	**89,3**	**13 824**	**100,0**	**1,5**

* : Proportion calculée sur le nombre total de patients avec diagnostic de démence en 2006, soit de 13 824

† : Prévalence des utilisateurs avec un diagnostic de démence calculée par rapport à la cohorte des personnes de 65 ans ou plus, assurées pour 360 / 365 jours en 2006

Selon les types de thérapies AP, la monothérapie AP longue durée a été de loin la plus souvent prescrite, suivie par la thérapie de courte durée puis la polythérapie longue durée. Il reste tout de même 706 patients avec diagnostic de démence, âgés de 65 ans ou plus, qui ont reçu ce dernier type de thérapie. Selon les sous-groupes d'âge, la prévalence de l'usage des AP augmente avec l'âge, et la valeur la plus élevée se trouve dans le groupe des 85 ans ou plus. Selon le sexe, on observe chez les femmes l'usage le plus fréquent, dans tous les groupes d'âge.

ANNEXE C

Nombre et proportion (%) des utilisateurs d'antipsychotiques de 65 ans ou plus en 2009 avec diagnostic de démence selon la priorité des groupes de psychopathologies de façon mutuellement exclusive*

GROUPE DE PSYCHOPATHOLOGIES		2009													
		THÉRAPIE AP COURTE DURÉE		THÉRAPIE AP LONGUE DURÉE										TOTAL PATIENTS SOUS THÉRAPIE AP	
				MONOTHÉRAPIE AP		POLYTHÉRAPIE AP									
						BITHÉRAPIE AP		TRITHÉRAPIE AP		TÉTRATHÉRAPIE AP		TOTAL POLYTHÉRAPIE AP			
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
DÉMENCE		1 748	10,4	14 080	83,8	909	5,4	53	0,3	4	0,0	966	5,8	**16 794**	**100,0**
AUCUN AUTRE TROUBLE ASSOCIÉ À LA DÉMENCE		292	1,7	1 492	8,9	36	0,2	2	0,0	0	0,0	38	0,2	**1 822**	**10,8**
DIAGNOSTICS ASSOCIÉS À LA DÉMENCE	Schizophrénie (1)	30	0,2	698	4,2	90	0,5	8	0,0	1	0,0	99	0,6	**827**	**4,9**
	Trouble mental organique ou non organique (2)	308	1,8	3 061	18,2	184	1,1	9	0,1	2	0,0	195	1,2	**3 564**	**21,2**
	Trouble envahissant du développement (3)	5	0,0	23	0,1	7	0,0	0	0,0	0	0,0	7	0,0	**35**	**0,2**
	Retard mental et des conditions neurologiques (4)	123	0,7	1 183	7,0	114	0,7	6	0,0	0	0,0	120	0,7	**1 426**	**8,5**
	Trouble du comportement perturbateur (5)	16	0,1	239	1,4	21	0,1	5	0,0	0	0,0	26	0,2	**281**	**1,7**
	Trouble de l'humeur et autres troubles affectifs (6)	161	1,0	1 450	8,6	105	0,6	7	0,0	2	0,0	114	0,7	**1 725**	**10,3**
	Troubles anxieux, de la personnalité et autres troubles psychiatriques (7)	169	1,0	1 671	9,9	134	0,8	11	0,1	2	0,0	147	0,9	**1 987**	**11,8**
Total		**812**	**4,8**	**8 325**	**49,6**	**655**	**3,9**	**46**	**0,3**	**7**	**0,0**	**708**	**4,2**	**9 845**	**58,6**

* Les sept groupes de psychopathologies ont été analysés selon leur probabilité d'usage de la thérapie AP.

En 2009, 1 822 patients n'avaient qu'un seul diagnostic, celui de la démence. Les troubles les plus souvent associés à la démence étaient les troubles mentaux organiques ou non organiques (groupe 2), les troubles anxieux (groupe 7) suivis des troubles de l'humeur (groupe 6). La monothérapie AP longue durée était la plus utilisée dans cette population, suivie par la thérapie AP courte durée et, en dernière place, la polythérapie AP longue durée.

RÉFÉRENCES

Addington D, Bouchard RH, Goldberg J, Honer B, Malla A, Norman R, et al. Clinical practice guidelines: Treatment of schizophrenia. Can J Psychiatry 2005;50(Suppl 1):1s-56s.

Alanen HM, Finne-Soveri H, Fialova D, Topinkova E, Jonsson PV, Soerbye LW, et al. Use of antipsychotic medications in older home-care patients. Report from nine European countries. Aging Clin Exp Res 2008;20(3):260-5.

Alessi-Severini S, Biscontri RG, Collins DM, Kozyrskyj A, Sareen J, Enns MW. Utilization and costs of antipsychotic agents: A Canadian population-based study, 1996-2006. Psychiatr Serv 2008;59(5):547-53.

Alexander GC, Gallagher SA, Mascola A, Moloney RM, Stafford RS. Increasing off-label use of antipsychotic medications in the United States, 1995-2008. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2011;20(2):177-84.

Alexander RT, Green FN, O'Mahony B, Gunaratna IJ, Gangadharan SK, Hoare S. Personality disorders in offenders with intellectual disability: A comparison of clinical, forensic and outcome variables and implications for service provision. J Intellect Disabil Res 2010;54(7):650-8.

Alexopoulos GS et Bruce ML. A model for intervention research in late-life depression. Int J Geriatr Psychiatry 2009;24(12):1325-34.

Alexopoulos GS, Canuso CM, Gharabawi GM, Bossie CA, Greenspan A, Turkoz I, Reynolds C 3rd. Placebo-controlled study of relapse prevention with risperidone augmentation in older patients with resistant depression. Am J Geriatr Psychiatry 2008;16(1):21-30.

Alexopoulos GS, Jeste DV, Chung H, Carpenter D, Ross R, Docherty JP. The expert consensus guideline series. Treatment of dementia and its behavioral disturbances. Introduction: Methods, commentary, and summary. Postgrad Med 2005;Spec No:6-22.

Alexopoulos GS, Streim J, Carpenter D, Docherty JP. Using antipsychotic agents in older patients. J Clin Psychiatry 2004;65(Suppl 2):5-102.

Allgulander C. Novel approaches to treatment of generalized anxiety disorder. Curr Opin Psychiatry 2010;23(1):37-42.

Altamura AC, Serati M, Albano A, Paoli RA, Glick ID, Dell'Osso B. An epidemiologic and clinical overview of medical and psychopathological comorbidities in major psychoses. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2011;261(7):489-508.

Aman MG et Gharabawi GM. Treatment of behavior disorders in mental retardation: Report on transitioning to atypical antipsychotics, with an emphasis on risperidone. J Clin Psychiatry 2004;65(9):1197-210.

Amore M, Bertelli M, Villani D, Tamborini S, Rossi M. Olanzapine vs. risperidone in treating aggressive behaviours in adults with intellectual disability: A single blind study. J Intellect Disabil Res 2011;55(2):210-8.

Ansani N, Branch R, Fedutes-Henderson B, Smitherman T, Weber RJ, Skledar S, et al. United States medical practice summary: Innovative off-label medication use. Am J Med Qual 2006;21(4):246-54.

Aparasu RR, Jano E, Johnson ML, Chen H. Hospitalization risk associated with typical and atypical antipsychotic use in community-dwelling elderly patients. Am J Geriatr Pharmacother 2008;6(4):198-204.

Aparasu RR, Bhatara V, Gupta S. U.S. national trends in the use of antipsychotics during office visits, 1998-2002. Ann Clin Psychiatry 2005;17(3):147-52.

Arcand M et Hébert R. Précis pratique de gériatrie. 3e éd. St-Hyacinthe, Qc : Edisem; 2007.

Asukai N. [Mental disorder as a risk factor of suicide; a clinical study of failed suicides]. Seishin Shinkeigaku Zasshi 1994;96(6):415-43 (article en japonais dont le résumé est disponible en anglais).

Aureli A, Del Beato T, Sebastiani P, Marimpietri A, Melillo CV, Sechi E, Di Loreto S. Attention-deficit hyperactivity disorder and intellectual disability: A study of association with brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms. Int J Immunopathol Pharmacol 2010;23(3):873-80.

Baghdadli A, Gonnier V, Valancogne F, Aussilloux C. Étude descriptive de l'utilisation de psychotropes chez les personnes autistes de 20 à 35 ans en institution du Languedoc-Roussillon. Encéphale 2005;31(3):302-8.

Baghdadli A, Gonnier V, Aussilloux C. Revue des traitements psychopharmacologiques de l'autisme chez l'adolescent et l'adulte. Encéphale 2002;28(3 Pt 1):248-54.

Bakken TL, Helverschou SB, Eilertsen DE, Heggelund T, Myrbakk E, Martinsen H. Psychiatric disorders in adolescents and adults with autism and intellectual disability: A representative study in one county in Norway. Res Dev Disabil 2010;31(6):1669-77.

Ballard C et Waite J. The effectiveness of atypical antipsychotics for the treatment of aggression and psychosis in Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst Rev 2006;(1):CD003476.

Ballard C, Creese B, Corbett A, Aarsland D. Atypical antipsychotics for the treatment of behavioral and psychological symptoms in dementia, with a particular focus on longer term outcomes and mortality. Expert Opin Drug Saf 2011;10(1):35-43.

Ballard C, Corbett A, Chitramohan R, Aarsland D. Management of agitation and aggression associated with Alzheimer's disease: Controversies and possible solutions. Curr Opin Psychiatry 2009a;22(6):532-40.

Ballard C, Hanney ML, Theodoulou M, Douglas S, McShane R, Kossakowski K, et al. The dementia antipsychotic withdrawal trial (DART-AD): Long-term follow-up of a randomised placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2009b;8(2):151-7.

Ballard C, Day S, Sharp S, Wing G, Sorensen S. Neuropsychiatric symptoms in dementia: Importance and treatment considerations. Int Rev Psychiatry 2008;20(4):396-404.

Barbui C, Nose M, Mazzi MA, Thornicroft G, Schene A, Becker T, et al. Persistence with polypharmacy and excessive dosing in patients with schizophrenia treated in four European countries. Int Clin Psychopharmacol 2006;21(6):355-62.

Barbui C, Ciuna A, Nose M, Patten SB, Stegagno M, Burti L, et al. Off-label and non-classical prescriptions of antipsychotic agents in ordinary in-patient practice. Acta Psychiatr Scand 2004;109(4):275-8.

Barnett MJ, Wehring H, Perry PJ. Comparison of risk of cerebrovascular events in an elderly VA population with dementia between antipsychotic and nonantipsychotic users. J Clin Psychopharmacol 2007;27(6):595-601.

Bhattacharyya R, Sanyal D, Roy K, Bhattacharyya S. Correlation between physical anomaly and behavioral abnormalities in Down syndrome. J Pediatr Neurosci 2010;5(2):105-10.

Biederman J, Fried R, Petty CR, Wozniak J, Doyle AE, Henin A, et al. Cognitive development in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: A controlled study in medication-naive adults across the adult life cycle. J Clin Psychiatry 2011;72(1):11-6.

Biederman J, Petty CR, Evans M, Small J, Faraone SV. How persistent is ADHD? A controlled 10-year follow-up study of boys with ADHD. Psychiatry Res 2010;177(3):299-304.

Biederman J, Petty CR, Ball SW, Fried R, Doyle AE, Cohen D, et al. Are cognitive deficits in attention deficit/hyperactivity disorder related to the course of the disorder? A prospective controlled follow-up study of grown up boys with persistent and remitting course. Psychiatry Res 2009;170(2-3):177-82.

Biederman J, Petty CR, Dolan C, Hughes S, Mick E, Monuteaux MC, Faraone SV. The long-term longitudinal course of oppositional defiant disorder and conduct disorder in ADHD boys: Findings from a controlled 10-year prospective longitudinal follow-up study. Psychol Med 2008;38(7):1027-36.

Blank K, Szarek BL, Goethe JW. Metabolic abnormalities in adult and geriatric major depression with and without comorbid dementia. J Clin Hypertens (Greenwich) 2010;12(6):456-61.

Blazer DG. Depression in late life: Review and commentary. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2003;58(3):249-65.

Blazer DG et Wu LT. The epidemiology of at-risk and binge drinking among middle-aged and elderly community adults: National Survey on Drug Use and Health. Am J Psychiatry 2009a;166(10):1162-9.

Blazer DG et Wu LT. The epidemiology of substance use and disorders among middle aged and elderly community adults: National Survey on Drug Use and Health. Am J Geriatr Psychiatry 2009b;17(3):237-45.

Boonstra G, Grobbee DE, Hak E, Kahn RS, Burger H. Initiation of antipsychotic treatment by general practitioners. A case-control study. J Eval Clin Pract 2011;17(1):12-7.

Bret MC, Bret P, Pariente A, Fourier-Réglat A. The use of atypical antipsychotics in French psychiatric hospitals. Pharm World Sci 2007;29(5):551-6.

Broadway J et Mintzer J. The many faces of psychosis in the elderly. Curr Opin Psychiatry 2007;20(6):551-8.

Brodaty H, Ames D, Snowdon J, Woodward M, Kirwan J, Clarnette R, et al. Risperidone for psychosis of Alzheimer's disease and mixed dementia: Results of a double-blind, placebo-controlled trial. Int J Geriatr Psychiatry 2005;20(12):1153-7.

Buckley PF, Miller BJ, Lehrer DS, Castle DJ. Psychiatric comorbidities and schizophrenia. Schizophr Bull 2009;35(2):383-402.

Burke AD et Tariot PN. Atypical antipsychotics in the elderly: A review of therapeutic trends and clinical outcomes. Expert Opin Pharmacother 2009;10(15):2407-14.

Bustin J. [Atypical antipsychotics and CATIE-AD. Is this a turning point?]. Vertex 2009;20(84):136-43 (article en espagnol dont le résumé est disponible en anglais).

Byrne GJ et Pachana NA. Anxiety and depression in the elderly: Do we know any more? Curr Opin Psychiatry 2010;23(6):504-9.

Cabrera MA, Dellaroza MS, Trelha CS, Paccola LB, da Cruz Domiciano Perdigao S, de Barros Pinto ME, et al. Psychoactive drugs as risk factors for functional decline among noninstitutionalized dependent elderly people. J Am Med Dir Assoc 2010;11(7):519-22.

Centorrino F, Goren JL, Hennen J, Salvatore P, Kelleher JP, Baldessarini RJ. Multiple versus single antipsychotic agents for hospitalized psychiatric patients: Case-control study of risks versus benefits. Am J Psychiatry 2004;161(4):700-6.

Chahine LM, Acar D, Chemali Z. The elderly safety imperative and antipsychotic usage. Harv Rev Psychiatry 2010;18(3):158-72.

Champoux N, Monette J, Monette M, Galbaud du Fort G, Wolfson C, Le Cruguel JP. Use of neuroleptics: Study of institutionalized elderly people in Montréal, Qué. Can Fam Physician 2005;51(5):696-7.

Chiabrando G, Bianchi S, Poluzzi E, Montanaro N, Scanavacca P. Profile of atypical-antipsychotics use in patients affected by dementia in the University Hospital of Ferrara. Eur J Clin Pharmacol 2010;66(7):661-9.

Coalition canadienne pour la santé mentale des personnes âgées (CCSMPA). Lignes directrices nationales. La santé mentale de la personne âgée. Évaluation et prise en charge des problèmes de santé mentale en établissements de soins de longue durée (particulièrement les troubles de l'humeur et du comportement). Toronto, ON : CCSMPA; 2006.

Colenda CC, Legault C, Rapp SR, DeBon MW, Hogan P, Wallace R, et al. Psychiatric disorders and cognitive dysfunction among older, postmenopausal women: Results from the Women's Health Initiative Memory Study. Am J Geriatr Psychiatry 2010;18(2):177-86.

Conn DK, Ferguson I, Mandelman K, Ward C. Psychotropic drug utilization in long-term-care facilities for the elderly in Ontario, Canada. Int Psychogeriatr 1999;11(3):223-33.

Connor DF, Steeber J, McBurnett K. A review of attention-deficit/hyperactivity disorder complicated by symptoms of oppositional defiant disorder or conduct disorder. J Dev Behav Pediatr 2010;31(5):427-40.

Conseil du médicament. Étude sur l'usage concomitant des antipsychotiques. Volet II. Québec, Qc : Conseil du médicament; 2011. Disponible à : http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/CDM/Etudes/CdM-Etude-AP-volet2-201101.pdf.

Conseil du médicament. Étude sur l'usage concomitant des antipsychotiques. Volet I. Québec, Qc : Conseil du médicament; 2009. Disponible à : http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/CDM/Etudes/CdM-Etude-AP-volet1-200905.pdf.

Correll CU, Frederickson AM, Kane JM, Manu P. Does antipsychotic polypharmacy increase the risk for metabolic syndrome? Schizophr Res 2007;89(1-3):91-100.

Covinsky KE, Yaffe K, Lindquist K, Cherkasova E, Yelin E, Blazer DG. Depressive symptoms in middle age and the development of later-life functional limitations: The long-term effect of depressive symptoms. J Am Geriatr Soc 2010;58(3):551-6.

Craig MC et Murphy DG. Alzheimer's disease in women. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2009;23(1):53-61.

Davidson JR, Feltner DE, Dugar A. Management of generalized anxiety disorder in primary care: Identifying the challenges and unmet needs. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2010;12(2):09r00772.

De Deyn PP et Buitelaar J. Risperidone in the management of agitation and aggression associated with psychiatric disorders. Eur Psychiatry 2006;21(1):21-8.

De Deyn PP, Carrasco MM, Deberdt W, Jeandel C, Hay DP, Feldman PD, et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of psychosis with or without associated behavioral disturbances in patients with Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry 2004;19(2):115-26.

De Deyn PP, Rabheru K, Rasmussen A, Bocksberger JP, Dautzenberg PL, Eriksson S, Lawlor BA. A randomized trial of risperidone, placebo, and haloperidol for behavioral symptoms of dementia. Neurology 1999;53(5):946-55.

De Kuijper G, Hoekstra P, Visser F, Scholte FA, Penning C, Evenhuis H. Use of antipsychotic drugs in individuals with intellectual disability (ID) in the Netherlands: Prevalence and reasons for prescription. J Intellect Disabil Res 2010;54(7):659-67.

Depping AM, Komossa K, Kissling W, Leucht S. Second-generation antipsychotics for anxiety disorders. Cochrane Database Syst Rev 2010;(12):CD008120.

Dolder CR et McKinsey J. Quetiapine for sleep in patients with dementia. Consult Pharm 2010;25(10):676-9.

Dorsey ER, Rabbani A, Gallagher SA, Conti RM, Alexander GC. Impact of FDA black box advisory on antipsychotic medication use. Arch Intern Med 2010;170(1):96-103.

Douglas IJ et Smeeth L. Exposure to antipsychotics and risk of stroke: Self controlled case series study. BMJ 2008;337:a1227.

Dresser R et Frader J. Off-label prescribing: A call for heightened professional and government oversight. J Law Med Ethics 2009;37(3):476-86, 396.

Eakin L, Minde K, Hechtman L, Ochs E, Krane E, Bouffard R, et al. The marital and family functioning of adults with ADHD and their spouses. J Atten Disord 2004;8(1):1-10.

Faraone SV, Wilens TE, Petty C, Antshel K, Spencer T, Biederman J. Substance use among ADHD adults: Implications of late onset and subthreshold diagnoses. Am J Addict 2007;16(Suppl 1):24-32.

Fodstad JC, Bamburg JW, Matson JL, Mahan S, Hess JA, Neal D, Holloway J. Tardive dyskinesia and intellectual disability: An examination of demographics and topography in adults with dual diagnosis and atypical antipsychotic use. Res Dev Disabil 2010;31(3):750-9.

Folsom DP, Lebowitz BD, Lindamer LA, Palmer BW, Patterson TL, Jeste DV. Schizophrenia in late life: Emerging issues. Dialogues Clin Neurosci 2006;8(1):45-52.

Food and Drug Administration (FDA). Antipsychotics, conventional and atypical. Rockville, MD : FDA; 2008. Disponible à : http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm110212.htm?utm_campaign=Google2&utm_source=fdaSearch&utm_medium=website&utm_term=Antipsychotics, conventional and atypical&utm_content=1.

Food and Drug Administration (FDA). Atypical antipsychotic drugs. Rockville, MD : FDA; 2005. Disponible à : http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm150688.htm?utm_campaign=Google2&utm_source=fdaSearch&utm_medium=website&utm_term=Atypical antipsychotic drugs&utm_content=3.

Food and Drug Administration (FDA). Information for healthcare professionals: Olanzapine/fluoxetine (marketed as Symbyax). Rockville, MD : FDA; 2004. Disponible à : http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm085288.htm.

Food and Drug Administration (FDA) et Janssen Pharmaceutica Inc. Risperdal (risperidone) Dear Healthcare Professional Letter Apr 2003. Rockville, MD : FDA; 2003. Disponible à : http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm168933.htm.

Forsgren L, Hauser WA, Olafsson E, Sander JW, Sillanpaa M, Tomson T. Mortality of epilepsy in developed countries: A review. Epilepsia 2005;46(Suppl 11):18-27.

Gallacher J, Bayer A, Fish M, Pickering J, Pedro S, Dunstan F, et al. Does anxiety affect risk of dementia? Findings from the Caerphilly Prospective Study. Psychosom Med 2009;71(6):659-66.

Ganguly R, Kotzan JA, Miller LS, Kennedy K, Martin BC. Prevalence, trends, and factors associated with antipsychotic polypharmacy among Medicaid-eligible schizophrenia patients, 1998-2000. J Clin Psychiatry 2004;65(10):1377-88.

Garattini S et Bertele V. The impact of European regulatory policies on psychotropic drug prescribing patterns. Int Rev Psychiatry 2005;17(3):199-204.

Gareri P, De Fazio P, De Fazio S, Marigliano N, Ferreri Ibbadu G, De Sarro G. Adverse effects of atypical antipsychotics in the elderly: A review. Drugs Aging 2006;23(12):937-56.

Gareri P, De Fazio P, Stilo M, Ferreri G, De Sarro G. Conventional and atypical antipsychotics in the elderly: A review. Clin Drug Investig 2003;23(5):287-322.

Gentile S. Second-generation antipsychotics in dementia: Beyond safety concerns. A clinical, systematic review of efficacy data from randomised controlled trials. Psychopharmacology (Berl) 2010;212(2):119-29.

Gill SS, Bronskill SE, Normand SL, Anderson GM, Sykora K, Lam K, et al. Antipsychotic drug use and mortality in older adults with dementia. Ann Intern Med 2007;146(11):775-86.

Gill SS, Rochon PA, Herrmann N, Lee PE, Sykora K, Gunraj N, et al. Atypical antipsychotic drugs and risk of ischaemic stroke: Population based retrospective cohort study. BMJ 2005;330(7489):445.

Glazer WM. Olanzapine and the new generation of antipsychotic agents: Patterns of use. J Clin Psychiatry 1997;58(Suppl 10):18-21.

Goldberg RJ. Practical guide to the care of the psychiatric patient. 3^{e} éd. Philadelphie, PA : Mosby/Elsevier; 2007.

Goveas JS, Espeland MA, Woods NF, Wassertheil-Smoller S, Kotchen JM. Depressive symptoms and incidence of mild cognitive impairment and probable dementia in elderly women: The Women's Health Initiative Memory Study. J Am Geriatr Soc 2011;59(1):57-66.

Gunnell D, Middleton N, Whitley E, Dorling D, Frankel S. Influence of cohort effects on patterns of suicide in England and Wales, 1950-1999. Br J Psychiatry 2003;182:164-70.

Hackett ML, Yapa C, Parag V, Anderson CS. Frequency of depression after stroke: A systematic review of observational studies. Stroke 2005;36(6):1330-40.

Hafner M et Singler K. [Definition and epidemiology of delirium in the elderly]. Ther Umsch 2010;67(2):57-61 (article en allemand dont le résumé est disponible en anglais).

Hanssens L, De Hert M, Wampers M, Reginster JY, Peuskens J. Pharmacological treatment of ambulatory schizophrenic patients in Belgium. Clin Pract Epidemiol Ment Health 2006;2:11.

Harpold T, Biederman J, Gignac M, Hammerness P, Surman C, Potter A, Mick E. Is oppositional defiant disorder a meaningful diagnosis in adults? Results from a large sample of adults with ADHD. J Nerv Ment Dis 2007;195(7):601-5.

Harris MJ et Jeste DV. Late-onset schizophrenia: An overview. Schizophr Bull 1988;14(1):39-55.

Haugland S. Alcoholism and other drug dependencies. Prim Care 1989;16(2):411-29.

Haw C et Stubbs J. Off-label use of antipsychotics: Are we mad? Expert Opin Drug Saf 2007;6(5):533-45.

Henderson CM, Rosasco M, Robinson LM, Meccarello J, Janicki MP, Turk MA, Davidson PW. Functional impairment severity is associated with health status among older persons with intellectual disability and cerebral palsy. J Intellect Disabil Res 2009;53(11):887-97.

Henderson DC, Nguyen DD, Copeland PM, Hayden DL, Borba CP, Louie PM, et al. Clozapine, diabetes mellitus, hyperlipidemia, and cardiovascular risks and mortality: Results of a 10-year naturalistic study. J Clin Psychiatry 2005;66(9):1116-21.

Herrmann N, Mamdani M, Lanctot KL. Atypical antipsychotics and risk of cerebrovascular accidents. Am J Psychiatry 2004;161(6):1113-5.

Hewer W et Stark HW. [Psychiatric disorders in elderly patients caused by disturbed calcium metabolism]. Fortschr Neurol Psychiatr 2010;78(3):161-7 (article en allemand dont le résumé est disponible en anglais).

Hollingworth SA, Siskind DJ, Nissen LM, Robinson M, Hall WD. Patterns of antipsychotic medication use in Australia 2002-2007. Aust N Z J Psychiatry 2010;44(4):372-7.

Honer WG, Thornton AE, Chen EY, Chan RC, Wong JO, Bergmann A, et al. Clozapine alone versus clozapine and risperidone with refractory schizophrenia. N Engl J Med 2006;354(5):472-82.

Howard R, Rabins PV, Seeman MV, Jeste DV. Late-onset schizophrenia and very-late-onset schizophrenia-like psychosis: An international consensus. The International Late-Onset Schizophrenia Group. Am J Psychiatry 2000;157(2):172-8.

Hugenholtz GW, Heerdink ER, Stolker JJ, Meijer WE, Egberts AC, Nolen WA. Haloperidol dose when used as active comparator in randomized controlled trials with atypical antipsychotics in schizophrenia: Comparison with officially recommended doses. J Clin Psychiatry 2006;67(6):897-903.

Institut de la statistique du Québec (ISQ). Population par année d'âge et par sexe, Québec, 1er juillet 2010 [site Web]. Québec, Qc : ISQ; 2010. Disponible à : http://www.stat.gouv.qc.ca/donstat/societe/demographie/struc_poplt/201_2010.htm.

International Psychogeriatric Association (IPA). Complete guide to behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD). Northfield, IL : IPA; 2010. Disponible à : https://groups.its-services.org.uk/download/attachments/35686715/IPA_Complete+Guide+to+BPSD_2010+edition.pdf.

James IA, Mukaetova-Ladinska E, Reichelt FK, Briel R, Scully A. Diagnosing Aspergers syndrome in the elderly: A series of case presentations. Int J Geriatr Psychiatry 2006;21(10):951-60.

Jano E, Johnson M, Chen H, Aparasu RR. Determinants of atypical antipsychotic use among antipsychotic users in community-dwelling elderly, 1996-2004. Curr Med Res Opin 2008;24(3):709-16.

Jeste DV. Tardive dyskinesia in older patients. J Clin Psychiatry 2000;61(Suppl 4):27-32.

Jeste DV, Blazer D, Casey D, Meeks T, Salzman C, Schneider L, et al. ACNP White Paper: Update on use of antipsychotic drugs in elderly persons with dementia. Neuropsychopharmacology 2008;33(5):957-70.

Jeste DV, Dolder CR, Nayak GV, Salzman C. Atypical antipsychotics in elderly patients with dementia or schizophrenia: Review of recent literature. Harv Rev Psychiatry 2005;13(6):340-51.

Jeste DV, Gladsjo JA, Lindamer LA, Lacro JP. Medical comorbidity in schizophrenia. Schizophr Bull 1996;22(3):413-30.

Jones PB, Barnes TR, Davies L, Dunn G, Lloyd H, Hayhurst KP, et al. Randomized controlled trial of the effect on quality of life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). Arch Gen Psychiatry 2006;63(10):1079-87.

Josiassen RC, Joseph A, Kohegyi E, Stokes S, Dadvand M, Paing WW, Shaughnessy RA. Clozapine augmented with risperidone in the treatment of schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Am J Psychiatry 2005;162(1):130-6.

Joukamaa M, Heliovaara M, Knekt P, Aromaa A, Raitasalo R, Lehtinen V. Schizophrenia, neuroleptic medication and mortality. Br J Psychiatry 2006;188:122-7.

Kales HC, Valenstein M, Kim HM, McCarthy JF, Ganoczy D, Cunningham F, Blow FC. Mortality risk in patients with dementia treated with antipsychotics versus other psychiatric medications. Am J Psychiatry 2007;164(10):1568-76.

Kamble P, Sherer J, Chen H, Aparasu R. Off-label use of second-generation antipsychotic agents among elderly nursing home residents. Psychiatr Serv 2010;61(2):130-6.

Kamble P, Chen H, Sherer JT, Aparasu RR. Use of antipsychotics among elderly nursing home residents with dementia in the US: An analysis of National Survey Data. Drugs Aging 2009;26(6):483-92.

Kamble P, Chen H, Sherer J, Aparasu RR. Antipsychotic drug use among elderly nursing home residents in the United States. Am J Geriatr Pharmacother 2008;6(4):187-97.

Karam RG, Bau CH, Salgado CA, Kalil KL, Victor MM, Sousa NO, et al. Late-onset ADHD in adults: Milder, but still dysfunctional. J Psychiatr Res 2009;43(7):697-701.

Katz I, de Deyn PP, Mintzer J, Greenspan A, Zhu Y, Brodaty H. The efficacy and safety of risperidone in the treatment of psychosis of Alzheimer's disease and mixed dementia: A meta-analysis of 4 placebo-controlled clinical trials. Int J Geriatr Psychiatry 2007;22(5):475-84.

Keefe RS, Bilder RM, Davis SM, Harvey PD, Palmer BW, Gold JM, et al. Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial. Arch Gen Psychiatry 2007;64(6):633-47.

Kelly DL, McMahon RP, Liu F, Love RC, Wehring HJ, Shim JC, et al. Cardiovascular disease mortality in patients with chronic schizophrenia treated with clozapine: A retrospective cohort study. J Clin Psychiatry 2010;71(3):304-11.

Kim HM, Chiang C, Kales HC. After the black box warning: Predictors of psychotropic treatment choices for older patients with dementia. Psychiatr Serv 2011;62(10):1207-14.

Kleijer BC, van Marum RJ, Egberts AC, Jansen PA, Knol W, Heerdink ER. Risk of cerebrovascular events in elderly users of antipsychotics. J Psychopharmacol 2009;23(8):909-14.

Kohen I et Manu P. Rapidly worsening hypertriglyceridemia during treatment with risperidone. Am J Ther 2010;17(2):216-8.

Kooij JJ, Buitelaar JK, van den Oord EJ, Furer JW, Rijnders CA, Hodiamont PP. Internal and external validity of attention-deficit hyperactivity disorder in a population-based sample of adults. Psychol Med 2005;35(6):817-27.

Korner A, Lopez AG, Lauritzen L, Andersen PK, Kessing LV. Late and very-late first-contact schizophrenia and the risk of dementia—A nationwide register based study. Int J Geriatr Psychiatry 2009;24(1):61-7.

Kouimtsidis C et Padhi A. A case of late-onset dependence on cocaine and crack. Addiction 2007;102(4):666-7.

Krasucki C, Howard R, Mann A. The relationship between anxiety disorders and age. Int J Geriatr Psychiatry 1998;13(2):79-99.

Kreyenbuhl J, Buchanan RW, Dickerson FB, Dixon LB. The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT): Updated treatment recommendations 2009. Schizophr Bull 2010;36(1):94-103.

Kreyenbuhl J, Valenstein M, McCarthy JF, Ganoczy D, Blow FC. Long-term combination antipsychotic treatment in VA patients with schizophrenia. Schizophr Res 2006;84(1):90-9.

Lakey SL, Gray SL, Sales AE, Sullivan J, Hedrick SC. Psychotropic use in community residential care facilities: A prospective cohort study. Am J Geriatr Pharmacother 2006;4(3):227-35.

Lalonde P, Aubut J, Grunberg F. Psychoses et dépression; Antipsychotiques. Dans : Psychiatrie clinique, une approche bio-psycho-sociale. Tome II, Spécialités, traitements, sciences fondamentales et sujets d'intérêt. Montréal, Qc : Gaëtan Morin; 2001 : 1102-80.

Lam RW, Kennedy SH, Grigoriadis S, McIntyre RS, Milev R, Ramasubbu R, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacotherapy. J Affect Disord 2009;117(Suppl 1):S26-43.

Layton D, Harris S, Wilton LV, Shakir SA. Comparison of incidence rates of cerebrovascular accidents and transient ischaemic attacks in observational cohort studies of patients prescribed risperidone, quetiapine or olanzapine in general practice in England including patients with dementia. J Psychopharmacol 2005;19(5):473-82.

Lee PE, Gill SS, Freedman M, Bronskill SE, Hillmer MP, Rochon PA. Atypical antipsychotic drugs in the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia: Systematic review. BMJ 2004;329(7457):75.

Leehey MA. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome: Clinical phenotype, diagnosis, and treatment. J Investig Med 2009;57(8):830-6.

Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, Kreyenbuhl J. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. Am J Psychiatry 2004;161(2 Suppl):1-56.

Lenze EJ. Comorbidity of depression and anxiety in the elderly. Curr Psychiatry Rep 2003;5(1):62-7.

Lenze EJ, Mulsant BH, Dew MA, Shear MK, Houck P, Pollock BG, Reynolds CF 3rd. Good treatment outcomes in late-life depression with comorbid anxiety. J Affect Disord 2003;77(3):247-54.

Leon C, Gerretsen P, Uchida H, Suzuki T, Rajji T, Mamo DC. Sensitivity to antipsychotic drugs in older adults. Curr Psychiatry Rep 2010;12(1):28-33.

Leslie DL, Mohamed S, Rosenheck RA. Off-label use of antipsychotic medications in the department of Veterans Affairs health care system. Psychiatr Serv 2009;60(9):1175-81.

Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: A meta-analysis. Lancet 2009;373(9657):31-41.

Lewis SW, Davies L, Jones PB, Barnes TR, Murray RM, Kerwin R, et al. Randomised controlled trials of conventional antipsychotic versus new atypical drugs, and new atypical drugs versus clozapine, in people with schizophrenia responding poorly to, or intolerant of, current drug treatment. Health Technol Assess 2006;10(17):iii-iv, ix-xi, 1-165.

Lindsay J et Anderson L. Démence et maladie d'Alzheimer. Rapport de surveillance de la santé des femmes. Ottawa, ON : Agence de santé publique du Canada; 2003. Disponible à : http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/whsr-rssf/pdf/WHSR_Chap_19_f.pdf.

Liperoti R, Onder G, Landi F, Lapane KL, Mor V, Bernabei R, Gambassi G. All-cause mortality associated with atypical and conventional antipsychotics among nursing home residents with dementia: A retrospective cohort study. J Clin Psychiatry 2009;70(10):1340-7.

Losonczy KG, White LR, Brock DB. Prevalence and correlates of dementia: Survey of the last days of life. Public Health Rep 1998;113(3):273-80.

Lovheim H, Karlsson S, Gustafson Y. The use of central nervous system drugs and analgesics among very old people with and without dementia. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2008;17(9):912-8.

Madhusoodanan S, Sinha A, Sajatovic M, Gupta S, Brenner R. The role of atypical antipsychotic agents in the treatment of schizophrenia and schizoaffective disorders in the elderly. Curr Drug Saf 2006;1(3):227-41.

Maher AR, Maglione M, Bagley S, Suttorp M, Hu JH, Ewing B, et al. Efficacy and comparative effectiveness of atypical antipsychotic medications for off-label uses in adults: A systematic review and meta-analysis. JAMA 2011;306(12):1359-69.

Majewska MD. Cocaine addiction as a neurological disorder: Implications for treatment. NIDA Res Monogr 1996;163:1-26.

Mathys M, Blaszczyk A, Busti A. Incidence of abnormal metabolic parameters and weight gain induced by atypical antipsychotics in elderly patients with dementia. Consult Pharm 2009;24(3):201-9.

Matson JL et Mahan S. Antipsychotic drug side effects for persons with intellectual disability. Res Dev Disabil 2010;31(6):1570-6.

McDougall FA, Kvaal K, Matthews FE, Paykel E, Jones PB, Dewey ME, Brayne C. Prevalence of depression in older people in England and Wales: The MRC CFA Study. Psychol Med 2007;37(12):1787-95.

Meeks TW et Jeste DV. Beyond the black box: What is the role for antipsychotics in dementia? Curr Psychiatr 2008;7(6):50-65.

Mehta S, Chen H, Johnson ML, Aparasu RR. Risk of falls and fractures in older adults using antipsychotic agents: A propensity-matched retrospective cohort study. Drugs Aging 2010a;27(10):815-29.

Mehta S, Johnson ML, Chen H, Aparasu RR. Risk of cerebrovascular adverse events in older adults using antipsychotic agents: A propensity-matched retrospective cohort study. J Clin Psychiatry 2010b;71(6):689-98.

Meltzer HY. Atypical antipsychotic drugs have their merits. Lancet 2009;373(9668):1007-8.

Merrick J, Kandel I, Morad M. Trends in autism. Int J Adolesc Med Health 2004;16(1):75-8.

Meyer JM. Antipsychotics and metabolics in the post-CATIE era. Curr Top Behav Neurosci 2010;4:23-42.

Millan-Calenti JC, Tubio J, Pita-Fernandez S, Gonzalez-Abraldes I, Lorenzo T, Maseda A. Prevalence of cognitive impairment: Effects of level of education, age, sex and associated factors. Dement Geriatr Cogn Disord 2009;28(5):455-60.

Miller AL, Hall CS, Buchanan RW, Buckley PF, Chiles JA, Conley RR, et al. The Texas Medication Algorithm Project antipsychotic algorithm for schizophrenia: 2003 update. J Clin Psychiatry 2004;65(4):500-8.

Monczor M. [Bipolar disorder in the elderly]. Vertex 2010;21(92):275-83 (article en espagnol dont le résumé est disponible en anglais).

Morrato EH, Dodd S, Oderda G, Haxby DG, Allen R, Valuck RJ. Prevalence, utilization patterns, and predictors of antipsychotic polypharmacy: Experience in a multistate Medicaid population, 1998-2003. Clin Ther 2007;29(1):183-95.

Mortimer AM, Singh P, Shepherd CJ, Puthiryackal J. Clozapine for treatment-resistant schizophrenia: National Institute of Clinical Excellence (NICE) guidance in the real world. Clin Schizophr Relat Psychoses 2010;4(1):49-55.

Motsinger CD, Perron GA, Lacy TJ. Use of atypical antipsychotic drugs in patients with dementia. Am Fam Physician 2003;67(11):2335-40.

Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, Tandon A, Patel V, Ustun B. Depression, chronic diseases, and decrements in health: Results from the World Health Surveys. Lancet 2007;370(9590):851-8.

Nabalamba A et Patten SB. Prevalence of mental disorders in a Canadian household population with dementia. Can J Neurol Sci 2010;37(2):186-94.

Naber D et Lambert M. The CATIE and CUtLASS studies in schizophrenia: Results and implications for clinicians. CNS Drugs 2009;23(8):649-59.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) et Social Care Institute for Excellence (SCIE). Dementia: Supporting people with dementia and their carers in health and social care. NICE clinical guideline 42. Londres, Angleterre : NICE, SCIE; 2006. Disponible à : http://guidance.nice.org.uk/CG42/NICEGuidance/pdf/English.

Olesen PJ, Gustafson DR, Simoni M, Pantoni L, Ostling S, Guo X, Skoog I. Temporal lobe atrophy and white matter lesions are related to major depression over 5 years in the elderly. Neuropsychopharmacology 2010;35(13):2638-45.

Ondus KA, Hujer ME, Mann AE, Mion LC. Substance abuse and the hospitalized elderly. Orthop Nurs 1999;18(4):27-34.

Oostervink F, Boomsma MM, Nolen WA. Bipolar disorder in the elderly; different effects of age and of age of onset. J Affect Disord 2009;116(3):176-83.

Ostbye T, Kristjansson B, Hill G, Newman SC, Brouwer RN, McDowell I. Prevalence and predictors of depression in elderly Canadians: The Canadian Study of Health and Aging. Chronic Dis Can 2005;26(4):93-9.

Owens DC. What CATIE did: Some thoughts on implications deep and wide. Psychiatr Serv 2008;59(5):530-3.

Paleacu D, Barak Y, Mirecky I, Mazeh D. Quetiapine treatment for behavioural and psychological symptoms of dementia in Alzheimer's disease patients: A 6-week, double-blind, placebo-controlled study. Int J Geriatr Psychiatry 2008;23(4):393-400.

Pandurangi AK et Dalkilic A. Polypharmacy with second-generation antipsychotics: A review of evidence. J Psychiatr Pract 2008;14(6):345-67.

Patten SB, Kennedy SH, Lam RW, O'Donovan C, Filteau MJ, Parikh SV, Ravindran AV. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. I. Classification, burden and principles of management. J Affect Disord 2009;117(Suppl 1):S5-14.

Pelland C et Trudel J-F. Efficacité et innocuité des antipsychotiques atypiques dans le traitement du delirium : revue systématique et synthèse critique. Psychol Neuropsychiatr Vieil 2009;7(2):109-19.

Petitti DB, Crooks VC, Chiu V, Buckwalter JG, Chui HC. Incidence of dementia in long-term hormone users. Am J Epidemiol 2008;167(6):692-700.

Pierre JM. Extrapyramidal symptoms with atypical antipsychotics: Incidence, prevention and management. Drug Saf 2005;28(3):191-208.

Pouwels S, van Staa TP, Egberts AC, Leufkens HG, Cooper C, de Vries F. Antipsychotic use and the risk of hip/femur fracture: A population-based case-control study. Osteoporos Int 2009;20(9):1499-506.

Rabins PV, Blacker D, Rovner BW, Rummans T, Schneider LS, Tariot PN, et al. American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias. Second edition. Am J Psychiatry 2007;164(12 Suppl):5-56.

Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label prescribing among office-based physicians. Arch Intern Med 2006;166(9):1021-6.

Rado J et Janicak PG. Aripiprazole for late-life schizophrenia. Clin Interv Aging 2010;5:253-8.

Rainer M, Haushofer M, Pfolz H, Struhal C, Wick W. Quetiapine versus risperidone in elderly patients with behavioural and psychological symptoms of dementia: Efficacy, safety and cognitive function. Eur Psychiatry 2007;22(6):395-403.

Rajji TK, Ismail Z, Mulsant BH. Age at onset and cognition in schizophrenia: Meta-analysis. Br J Psychiatry 2009;195(4):286-93.

Rapoport M, Mamdani M, Shulman KI, Herrmann N, Rochon PA. Antipsychotic use in the elderly: Shifting trends and increasing costs. Int J Geriatr Psychiatry 2005;20(8):749-53.

Ravindran AV, Lam RW, Filteau MJ, Lesperance F, Kennedy SH, Parikh SV, Patten SB. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. V. Complementary and alternative medicine treatments. J Affect Disord 2009;117 (Suppl 1):S54-64.

Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. N Engl J Med 2009;360(3):225-35.

Resnick SM, Espeland MA, Jaramillo SA, Hirsch C, Stefanick ML, Murray AM, et al. Postmenopausal hormone therapy and regional brain volumes: The WHIMS-MRI Study. Neurology 2009;72(2):135-42.

Robinson RG. Poststroke depression: Prevalence, diagnosis, treatment, and disease progression. Biol Psychiatry 2003;54(3):376-87.

Rossom RC, Rector TS, Lederle FA, Dysken MW. Are all commonly prescribed antipsychotics associated with greater mortality in elderly male veterans with dementia? J Am Geriatr Soc 2010;58(6):1027-34.

Rudisch B et Nemeroff CB. Epidemiology of comorbid coronary artery disease and depression. Biol Psychiatry 2003;54(3):227-40.

Ryan D. Obesity in women: A life cycle of medical risk. Int J Obes (Lond) 2007;31(Suppl 2):S3-7; discussion S31-2.

Sable JA et Jeste DV. Antipsychotic treatment for late-life schizophrenia. Curr Psychiatry Rep 2002;4(4):299-306.

Sacchetti E, Turrina C, Cesana B, Mazzaglia G. Timing of stroke in elderly people exposed to typical and atypical antipsychotics: A replication cohort study after the paper of Kleijer, et al. J Psychopharmacol 2010a;24(7):1131-2.

Sacchetti E, Turrina C, Valsecchi P. Cerebrovascular accidents in elderly people treated with antipsychotic drugs: A systematic review. Drug Saf 2010b;33(4):273-88.

Salzman C. Late-life anxiety disorders. Psychopharmacol Bull 2004;38(Suppl 1):25-30.

Santé Canada. Hausse de la mortalité associée à l'utilisation d'antipsychotiques atypiques chez les patients âgés atteints de démence. Renseignements importants en matière d'innocuité approuvés par Santé Canada concernant les antipsychotiques atypiques et la démence. Ottawa, ON : Santé Canada; 2005. Disponible à : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2005/atyp-antipsycho_hpc-cps-fra.php.

Santé Canada et Eli Lilly Canada Inc. ZYPREXA* (olanzapine) et effets cérébrovasculaires indésirables au cours des études contrôlées par placebo sur la démence chez les patients âgés. Renseignements importants concernant l'innocuité d'un médicament. Ottawa, ON : Santé Canada; 2004. Disponible à : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2004/zyprexa_hpc-cps-fra.php.

Santé Canada et Janssen-Ortho Inc. RISPERDAL * (rispéridone) et manifestations indésirables cérébrovasculaires dans des essais contrôlés par placebo sur la démence. Renseignements importants concernant l'innocuité d'un médicament. Ottawa, ON : Santé Canada; 2002. Disponible à : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2002/risperdal_hpc-cps-fra.php.

Saravane D, Feve B, Frances Y, Corruble E, Lancon C, Chanson P, et al. Élaboration de recommandations pour le suivi somatique des patients atteints de pathologie mentale sévère. Encéphale 2009;35(4):330-9.

Saxena S et Lawley D. Delirium in the elderly: A clinical review. Postgrad Med J 2009;85(1006):405-13.

Scheifes A, Stolker JJ, Egberts AC, Nijman HL, Heerdink ER. Representation of people with intellectual disabilities in randomised controlled trials on antipsychotic treatment for behavioural problems. J Intellect Disabil Res 2011;55(7):650-64.

Schetz JA, Perez E, Liu R, Chen S, Lee I, Simpkins JW. A prototypical Sigma-1 receptor antagonist protects against brain ischemia. Brain Res 2007;1181:1-9.

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 2006a;14(3):191-210.

Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, Davis SM, Hsiao JK, Ismail MS, et al. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. N Engl J Med 2006b;355(15):1525-38.

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):1934-43.

Schouws SN, Stek ML, Comijs HC, Beekman AT. Risk factors for cognitive impairment in elderly bipolar patients. J Affect Disord 2010;125(1-3):330-5.

Schuurmans J et van Balkom A. Late-life anxiety disorders: A review. Curr Psychiatry Rep 2011;13(4):267-73.

Scott J, Greenwald BS, Kramer E, Shuwall M. Atypical (second generation) antipsychotic treatment response in very late-onset schizophrenia-like psychosis. Int Psychogeriatr 2011;23(5):742-48.

Shriqui CL. Polypharmacie en psychiatrie : nouvelles tendances, vieilles mœurs. Inf Psychiatr 2005;81(2):101-9.

Simoni-Wastila L et Yang HK. Psychoactive drug abuse in older adults. Am J Geriatr Pharmacother 2006;4(4):380-94.

Société Alzheimer du Canada. Raz-de-marée : impact de la maladie d'Alzheimer et des affections connexes au Canada. Toronto, ON : Société Alzheimer du Canada; 2010. Disponible à : http://www.alzheimer.ca/fr/Get-involved/Raise-your-voice/~/media/Files/national/Advocacy/ASC_Rising%20Tide%20Full%20Report%20%20FR.ashx.

Sohler N, Lubetkin E, Levy J, Soghomonian C, Rimmerman A. Factors associated with obesity and coronary heart disease in people with intellectual disabilities. Soc Work Health Care 2009;48(1):76-89.

Statistique Canada (StatCan). Canadiens en contexte – Vieillissement de la population [site Web]. Ottawa, ON : StatCan; 2010. Disponible à : http://www4.rhdcc.gc.ca/.3ndic.1t.4r@-fra.jsp?iid=33.

Stevenson DG, Decker SL, Dwyer LL, Huskamp HA, Grabowski DC, Metzger ED, Mitchell SL. Antipsychotic and benzodiazepine use among nursing home residents: Findings from the 2004 National Nursing Home Survey. Am J Geriatr Psychiatry 2010;18(12):1078-92.

Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, Davis SM, Swartz MS, Keefe RS, et al. Results of phase 3 of the CATIE schizophrenia trial. Schizophr Res 2009;107(1):1-12.

Sultzer DL, Davis SM, Tariot PN, Dagerman KS, Lebowitz BD, Lyketsos CG, et al. Clinical symptom responses to atypical antipsychotic medications in Alzheimer's disease: Phase 1 outcomes from the CATIE-AD effectiveness trial. Am J Psychiatry 2008;165(7):844-54.

Suzuki T, Uchida H, Watanabe K, Nakajima S, Nomura K, Takeuchi H, et al. Effectiveness of antipsychotic polypharmacy for patients with treatment refractory schizophrenia: An open-

label trial of olanzapine plus risperidone for those who failed to respond to a sequential treatment with olanzapine, quetiapine and risperidone. Hum Psychopharmacol 2008;23(6):455-63.

Swartz MS, Stroup TS, McEvoy JP, Davis SM, Rosenheck RA, Keefe RS, et al. What CATIE found: Results from the schizophrenia trial. Psychiatr Serv 2008;59(5):500-6.

Tariot PN, Schneider L, Katz IR, Mintzer JE, Street J, Copenhaver M, Williams-Hughes C. Quetiapine treatment of psychosis associated with dementia: A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. Am J Geriatr Psychiatry 2006;14(9):767-76.

Tariot PN, Profenno LA, Ismail MS. Efficacy of atypical antipsychotics in elderly patients with dementia. J Clin Psychiatry 2004;65(Suppl 11):11-5.

Thomas AJ, Kalaria RN, O'Brien JT. Depression and vascular disease: What is the relationship? J Affect Disord 2004;79(1-3):81-95.

Thomas C, Driessen M, Arolt V. [Diagnostic work-up and treatment of acute psycho-organic syndrome]. Nervenarzt 2010;81(5):613-28 (article en allemand dont le résumé est disponible en anglais).

Tiller J, Ames D, Brodaty H, Byrne G, Chawla S, Halliday G, et al. Antipsychotic use in the elderly: What doctors say they do, and what they do. Australas J Ageing 2008;27(3):134-42.

Trifiro G. Antipsychotic drug use and community-acquired pneumonia. Curr Infect Dis Rep 2011;13(3):262-8.

Trifiro G, Sini G, Sturkenboom MC, Vanacore N, Mazzaglia G, Caputi AP, 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):22-8.

Tsai LY. Psychopharmacology in autism. Psychosom Med 1999;61(5):651-65.

Uchida H, Kapur S, Mulsant BH, Graff-Guerrero A, Pollock BG, Mamo DC. Sensitivity of older patients to antipsychotic motor side effects: A PET study examining potential mechanisms. Am J Geriatr Psychiatry 2009a;17(3):255-63.

Uchida H, Mamo DC, Mulsant BH, Pollock BG, Kapur S. Increased antipsychotic sensitivity in elderly patients: Evidence and mechanisms. J Clin Psychiatry 2009b;70(3):397-405.

University of South Florida (USF) et Medicaid Drug Therapy Management Program for Behavioral Health (MDTMP). Florida Best Practice Medication Child / Adolescent Guidelines University of South Florida. Tampa, FL : USF; 2009. Disponible à : http://flmedicaidbh.fmhi.usf.edu/recommended_child_guidelines.htm.

Vahia IV, Palmer BW, Depp C, Fellows I, Golshan S, Kraemer HC, Jeste DV. Is late-onset schizophrenia a subtype of schizophrenia? Acta Psychiatr Scand 2010;122(5):414-26.

Valiyeva E, Herrmann N, Rochon PA, Gill SS, Anderson GM. Effect of regulatory warnings on antipsychotic prescription rates among elderly patients with dementia: A population-based time-series analysis. CMAJ 2008;179(5):438-46.

Valuck RJ, Morrato EH, Dodd S, Oderda G, Haxby DG, Allen R. How expensive is antipsychotic polypharmacy? Experience from five US state Medicaid programs. Curr Med Res Opin 2007;23(10):2567-76.

Van Niekerk ME, Groen W, Vissers CT, van Driel-de Jong D, Kan CC, Oude Voshaar RC. Diagnosing autism spectrum disorders in elderly people. Int Psychogeriatr 2011;23(5):700-10.

Vasudev A et Thomas A. 'Bipolar disorder' in the elderly: What's in a name? Maturitas 2010;66(3):231-5.

Verhey FR, Verkaaik M, Lousberg R. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of agitation in elderly patients with dementia: Results of a randomized controlled double-blind trial. Dement Geriatr Cogn Disord 2006;21(1):1-8.

Vigen CL, Mack WJ, Keefe RS, Sano M, Sultzer DL, Stroup TS, et al. Cognitive effects of atypical antipsychotic medications in patients with Alzheimer's disease: Outcomes from CATIE-AD. Am J Psychiatry 2011;168(8):831-9.

Vitry AI, Hoile AP, Gilbert AL, Esterman A, Luszcz MA. The risk of falls and fractures associated with persistent use of psychotropic medications in elderly people. Arch Gerontol Geriatr 2010;50(3):e1-4.

Waddington JL, Youssef HA, Kinsella A. Mortality in schizophrenia. Antipsychotic polypharmacy and absence of adjunctive anticholinergics over the course of a 10-year prospective study. Br J Psychiatry 1998;173:325-9.

Wagner AK, Chan KA, Dashevsky I, Raebel MA, Andrade SE, Lafata JE, et al. FDA drug prescribing warnings: Is the black box half empty or half full? Pharmacoepidemiol Drug Saf 2006;15(6):369-86.

Wancata J, Borjesson-Hanson A, Ostling S, Sjogren K, Skoog I. Diagnostic criteria influence dementia prevalence. Am J Geriatr Psychiatry 2007;15(12):1034-45.

Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, Fischer MA, Mogun H, Solomon DH, Brookhart MA. Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. N Engl J Med 2005;353(22):2335-41.

Weiss E, Hummer M, Koller D, Pharmd, Ulmer H, Fleischhacker WW. Off-label use of antipsychotic drugs. J Clin Psychopharmacol 2000;20(6):695-8.

Wetzels RB, Zuidema SU, de Jonghe JF, Verhey FR, Koopmans RT. Course of neuropsychiatric symptoms in residents with dementia in nursing homes over 2-year period. Am J Geriatr Psychiatry 2010;18(12):1054-65.

Whitmer RA, Quesenberry CP, Zhou J, Yaffe K. Timing of hormone therapy and dementia: The critical window theory revisited. Ann Neurol 2011;69(1):163-9.

Whyte EM, Mulsant BH, Vanderbilt J, Dodge HH, Ganguli M. Depression after stroke: A prospective epidemiological study. J Am Geriatr Soc 2004;52(5):774-8.

Wittmann M, Hausner H, Hajak G, Haen E. [Antipsychotic treatment of dementia after publication of new risks]. Psychiatr Prax 2010;37(2):68-70 (article en allemand dont le résumé est disponible en anglais).

Wollmer MA et Muller-Spahn F. [Psychopharmacotherapy of the elderly]. Ther Umsch 2009;66(6):459-65 (article en allemand dont le résumé est disponible en anglais).

Woolcott JC, Richardson KJ, Wiens MO, Patel B, Marin J, Khan KM, Marra CA. Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. Arch Intern Med 2009;169(21):1952-60.

Yaffe K, Weston AL, Blackwell T, Krueger KA. The metabolic syndrome and development of cognitive impairment among older women. Arch Neurol 2009;66(3):324-8.

Youn JC, Lee DY, Jhoo JH, Kim KW, Choo IH, Woo JI. Prevalence of neuropsychiatric syndromes in Alzheimer's disease (AD). Arch Gerontol Geriatr 2011;52(3):258-63.

Zheng L, Mack WJ, Dagerman KS, Hsiao JK, Lebowitz BD, Lyketsos CG, et al. Metabolic changes associated with second-generation antipsychotic use in Alzheimer's disease patients: The CATIE-AD study. Am J Psychiatry 2009;166(5):583-90.

Zhong KX, Tariot PN, Mintzer J, Minkwitz MC, Devine NA. Quetiapine to treat agitation in dementia: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. Curr Alzheimer Res 2007;4(1):81-93.

100 %

Le présent document a été imprimé sur du papier contenant 100 % de fibres postconsommation, certifié Choix environnemental, recyclé et fabriqué à partir d'énergie biogaz et par un procédé sans chlore.