

Université Toulouse III – Paul Sabatier  
Faculté des sciences pharmaceutiques

Année : 2017

2017 TOU3 2100

**THÈSE**  
**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement par  
Thomas Soeiro

**PERSISTANCE ET EFFICACITÉ DES ANTIDÉPRESSEURS CHEZ LES PERSONNES  
ATTEINTES DE DIABÈTE DE TYPE 2 : REVUE DE LA LITTÉRATURE ET ÉTUDE  
EXPLORATOIRE DANS LE SYSTÈME D'INFORMATION DU RÉGIME SOCIAL DES  
INDÉPENDANTS**

Le 8 décembre 2017

Directrice de thèse : Anne Roussin

**JURY**

Présidente : Anne Roussin

1<sup>re</sup> assesseure : Maëla Tanguy

2<sup>e</sup> assesseur : Bruno Guiard

**Personnel enseignant de la faculté des sciences pharmaceutiques de l'Université Paul  
Sabatier au 17 février 2017**

**Professeurs émérites**

|                  |                      |
|------------------|----------------------|
| M. BENOIST H.    | Immunologie          |
| M. BERNADOU J.   | Chimie thérapeutique |
| M. CAMPISTRON G. | Physiologie          |
| M. CHAVANT L.    | Mycologie            |
| Mme FOURASTÉ I.  | Pharmacognosie       |
| M. MOULIS C.     | Pharmacognosie       |
| M. ROUGE P.      | Biologie cellulaire  |
| M. SIÉ P.        | Hématologie          |

**Professeurs des universités**

**Hospitalo-universitaires**

|                        |                           |
|------------------------|---------------------------|
| M. CHATELUT E.         | Pharmacologie             |
| M. FAVRE G.            | Biochimie                 |
| M. HOUIN G.            | Pharmacologie             |
| M. PARINI A.           | Physiologie               |
| M. PASQUIER C. (Doyen) | Bactériologie – virologie |
| Mme ROQUES C.          | Bactériologie – virologie |
| Mme ROUSSIN A.         | Pharmacologie             |
| Mme SALLERIN B.        | Pharmacie clinique        |
| M. VALENTIN A.         | Parasitologie             |

**Universitaires**

|                           |                                 |
|---------------------------|---------------------------------|
| Mme AYYOUB M.             | Immunologie                     |
| Mme BARRE A.              | Biologie                        |
| Mme BAZIARD G.            | Chimie pharmaceutique           |
| Mme BENDERBOUS S.         | Mathématiques – biostatistiques |
| Mme BERNARDES-GÉNISSON V. | Chimie thérapeutique            |
| Mme COUDERC B.            | Biochimie                       |
| M. CUSSAC D. (Vice-Doyen) | Physiologie                     |
| Mme DOISNEAU-SIXOU S.     | Biochimie                       |
| M. FABRE N.               | Pharmacognosie                  |
| M. GAIRIN J-E.            | Pharmacologie                   |
| Mme GIROD-FULLANA S.      | Pharmacie galénique             |
| Mme MULLER-STAU MONT C.   | Toxicologie – sémiologie        |
| Mme NEPVEU F.             | Chimie analytique               |
| M. SALLES B.              | Toxicologie                     |
| M. SÉGUI B.               | Biologie cellulaire             |
| M. SOUCHARD J-P.          | Chimie analytique               |
| Mme TABOULET F.           | Droit pharmaceutique            |
| M. VERHAEGHE P.           | Chimie thérapeutique            |

## Maîtres de conférences

### Hospitalo-universitaires

|                        |                      |
|------------------------|----------------------|
| M. CESTAC P.           | Pharmacie clinique   |
| Mme DE MAS MANSAT V. * | Hématologie          |
| Mme GANDIA-MAILLY P. * | Pharmacologie        |
| Mme JUILLARD-CONDAT B. | Droit pharmaceutique |
| M. PUISSET F.          | Pharmacie clinique   |
| Mme ROUZAUD-LABORDE C. | Pharmacie clinique   |
| Mme SÉRONIE-VIVIEN S.  | Biochimie            |
| Mme THOMAS F. *        | Pharmacologie        |

### Universitaires

|                           |                           |
|---------------------------|---------------------------|
| Mme ARÉLLANO C. *         | Chimie thérapeutique      |
| Mme AUTHIER H.            | Parasitologie             |
| M. BERGÉ M. *             | Bactériologie – virologie |
| Mme BON C.                | Biophysique               |
| M. BOUAJILA J. *          | Chimie analytique         |
| Mme BOUTET E. *           | Toxicologie – sémiologie  |
| M. BROUILLET F.           | Pharmacie galénique       |
| Mme CABOU C.              | Physiologie               |
| Mme CAZALBOU S. *         | Pharmacie galénique       |
| Mme CHAPUY-REGAUD S.      | Bactériologie – virologie |
| Mme COLACIOS-VIATGE C.    | Immunologie               |
| Mme COSTE A. *            | Parasitologie             |
| M. DELCOURT N.            | Biochimie                 |
| Mme DERAËVE C.            | Chimie thérapeutique      |
| Mme ÉCHINARD-DOUIN V.     | Physiologie               |
| Mme EL GARAH F.           | Chimie pharmaceutique     |
| Mme EL HAGE S.            | Chimie pharmaceutique     |
| Mme FALLONE F.            | Toxicologie               |
| Mme FERNANDEZ-VIDAL A.    | Toxicologie               |
| Mme HALOVA-LAJOIE B.      | Chimie pharmaceutique     |
| Mme JOUANJUS E.           | Pharmacologie             |
| Mme LAJOIE-MAZENC I.      | Biochimie                 |
| Mme LEFEVRE L.            | Physiologie               |
| Mme LE LAMER A-C.         | Pharmacognosie            |
| M. LEMARIE A.             | Biochimie                 |
| M. MARTI G.               | Pharmacognosie            |
| Mme MIREY G. *            | Toxicologie               |
| Mme MONFERRAN S.          | Biochimie                 |
| M. OLICHON A.             | Biochimie                 |
| PEM. PERE D.              | Pharmacognosie            |
| Mme PORTHE G.             | Immunologie               |
| Mme REYBIER-VUATTOUX K. * | Chimie analytique         |
| M. SAINTE-MARIE Y.        | Physiologie               |
| M. STIGLIANI J-L.         | Chimie pharmaceutique     |
| M. SUDOR J. *             | Chimie analytique         |
| Mme TERRISSE A-D.         | Hématologie               |
| Mme TOURRETTE A.          | Pharmacie galénique       |
| Mme VANSTEELANDT M.       | Pharmacognosie            |
| Mme WHITE-KONING M. *     | Mathématiques             |

\* Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches

## Enseignants non titulaires

### Assistants hospitalo-universitaires

|                    |                      |
|--------------------|----------------------|
| Mme COOL C.        | Physiologie          |
| Mme FONTAN C.      | Biophysique          |
| Mme KELLER L.      | Biochimie            |
| Mme PALUDETTO M-N. | Chimie thérapeutique |
| M. PÉRES M.        | Immunologie          |
| Mme ROUCH L.       | Pharmacie clinique   |

## Remerciements

Cette thèse d'exercice conclut un travail entamé à l'occasion de mon stage de fin d'étude au RSI Midi-Pyrénées. Elle achève également mon cursus universitaire. Pour cela, je tiens à adresser mes remerciements aux personnes suivantes, pour leur participation à ce travail ou pour le rôle qu'elles ont joué en dehors :

### **Anne Roussin**

*Professeure des universités – praticienne hospitalier*

*Directrice de thèse – présidente du jury*

Je vous remercie de m'avoir guidé sur le chemin de la santé publique ! J'ai grandement apprécié vos conseils, votre encadrement et votre disponibilité à l'occasion de mes stages. Travailler avec vous m'a beaucoup appris.

### **Maëla Tanguy**

*Responsable statistiques et prévention du RSI Midi-Pyrénées et du RSI Languedoc-Roussillon*

*1<sup>re</sup> assesseuse*

Je te remercie pour ton encadrement pendant mon stage au RSI Midi-Pyrénées et tout particulièrement pour ta patience et pour l'ingéniosité que tu as déployée pour réaliser les requêtes nécessaires à cette étude ! Ce travail n'aurait pas été réalisable sans ton implication et ta connaissance pointue du système d'information du RSI.

### **Bruno Guiard**

*Maître de conférence des universités*

*2<sup>e</sup> assesseur*

Je vous remercie d'avoir accepté d'être membre de mon jury de thèse d'exercice et j'en suis très honoré. Vos travaux ont été une source d'inspiration pour ce travail.

### **Marie-Claude Cabanel**

*Directrice médicale régionale du RSI Midi-Pyrénées et du RSI Languedoc-Roussillon*

Je vous remercie d'avoir accepté de m'accueillir en stage au RSI Midi-Pyrénées et de m'avoir autorisé à poursuivre ce travail dans le cadre de ma thèse d'exercice.

## **L'équipe de la Pharmacie de Gascogne**

Merci pour les moments passés à vos côtés, les samedis, pendant les stages ou les vacances. À partir d'environ 9 h... Ce fut un excellent moyen de mettre ma formation en pratique, dans une équipe formidable en prime ! Merci Gaëlle d'avoir pensé à moi pour compléter cette équipe.

## **Ma famille**

Merci d'avoir construit un cadre propice à la réussite de mes études. Tellement propice que tout le monde s'y (re)met ! Bon courage et à bientôt pour vos soutenances respectives !

## **Manon**

Merci pour la complicité qui nous unit ! Félicitations d'avoir tenu le choc de la thèse !

## **La famille Brenière**

Merci de m'avoir accueilli à bras ouverts dans votre famille.

## **Mes amis qui m'ont accompagné ces dernières années...**

... en dehors des études. En particulier Jacob, merci pour ton amitié inconditionnelle depuis tout ce temps ! Tu as participé à ce travail à ta façon en m'accueillant chez toi pendant mon stage au RSI Midi-Pyrénées.

... pendant mes études. Surtout Julien, mon binôme de travaux pratiques, merci pour ta sérénité en toute circonstance, pour les nombreuses soirées chez toi et parfois ailleurs, pour les séances de révisions tardives et pour les joies du jardinage ! Et félicitations d'être interne !

... et bien sûr à l'escalade, de salle en salle et de falaise en falaise ! Merci pour les moments d'efforts, de partage et de découverte partagés. Parmi tous, merci notamment Rémi pour ton énergie épuisante, Sylvain pour tes ertemeleries, Yannick pour ton sens de l'humour inégalable, Didier pour ne pas m'avoir abandonné sur le parking de Sesquièrre malgré des heures de retard cumulées et Évelyne et Stéphane pour votre exemple de jeunesse éternelle !

# Table des matières

|                                                               |           |
|---------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Introduction.....</b>                                      | <b>13</b> |
| <b>Revue de la littérature.....</b>                           | <b>15</b> |
| 1 Diabète et troubles dépressifs.....                         | 16        |
| 1.1 Données épidémiologiques.....                             | 16        |
| 1.1.1 Études transversales.....                               | 16        |
| 1.1.2 Études longitudinales.....                              | 17        |
| 1.1.3 Études précliniques.....                                | 18        |
| 1.2 Mécanismes.....                                           | 19        |
| 1.2.1 Principales hypothèses.....                             | 19        |
| 1.2.2 Mécanismes psychosociaux.....                           | 19        |
| 1.2.3 Mécanismes comportementaux.....                         | 20        |
| 1.2.4 Mécanismes biologiques.....                             | 20        |
| 1.3 Conséquences potentielles.....                            | 22        |
| 2 Traitement des EDM.....                                     | 23        |
| 2.1 Arsenal thérapeutique.....                                | 23        |
| 2.2 Mécanismes d'action des antidépresseurs.....              | 24        |
| 2.2.1 Hypothèse monoaminergique et mécanismes adaptatifs..... | 24        |
| 2.2.2 ISRS.....                                               | 27        |
| 2.2.3 IRSN.....                                               | 27        |
| 2.2.4 IMAO et IMAO-A.....                                     | 27        |
| 2.2.5 Antidépresseurs tricycliques.....                       | 28        |
| 2.2.6 Antagonistes monoaminergiques.....                      | 28        |
| 2.3 Recommandations thérapeutiques.....                       | 28        |
| 2.3.1 Phase aiguë du traitement.....                          | 28        |
| 2.3.2 Phase de consolidation du traitement.....               | 30        |
| 2.3.3 Phase de maintenance du traitement.....                 | 30        |

|                                                                               |           |
|-------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.3.4 Arrêt du traitement.....                                                | 30        |
| 2.4 Persistance en situation réelle de soin.....                              | 30        |
| 3 Efficacité des antidépresseurs chez les personnes atteintes de diabète..... | 31        |
| 3.1 Études cliniques.....                                                     | 31        |
| 3.1.1 Avec un groupe de référence de personnes atteintes de diabète.....      | 31        |
| 3.1.2 Avec un groupe de référence de personnes sans diabète.....              | 32        |
| 3.2 Études précliniques.....                                                  | 33        |
| 3.3 Facteurs de confusion et facteurs modificateurs d'effet.....              | 35        |
| <b>Présentation de l'étude.....</b>                                           | <b>37</b> |
| 1 Justification.....                                                          | 38        |
| 2 Matériel et méthodes.....                                                   | 38        |
| 2.1 Schéma de l'étude.....                                                    | 38        |
| 2.2 Présentation du RSI.....                                                  | 39        |
| 2.3 Source de données.....                                                    | 39        |
| 2.4 Population d'étude.....                                                   | 39        |
| 2.5 Définition des critères d'évaluation.....                                 | 42        |
| 2.6 Définition des autres variables.....                                      | 44        |
| 2.7 Recueil des données.....                                                  | 45        |
| 2.8 Analyses statistiques.....                                                | 45        |
| 2.9 Aspects réglementaires.....                                               | 46        |
| 3 Résultats.....                                                              | 46        |
| 3.1 Description des personnes incluses.....                                   | 46        |
| 3.2 Description des remboursements d'antidépresseurs.....                     | 48        |
| 3.3 Comparaison de la persistance des antidépresseurs.....                    | 50        |
| 3.4 Description des évènements proxys d'inefficacité.....                     | 52        |
| 4 Discussion.....                                                             | 53        |
| 4.1 Persistance des antidépresseurs.....                                      | 53        |
| 4.2 Efficacité des antidépresseurs.....                                       | 55        |

**Conclusion et perspectives.....57**

**Annexes.....59**

1 Références..... 60

2 Script R..... 69

## Liste des abréviations

|         |                                                                               |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------|
| 5-HT    | Sérotonine                                                                    |
| ALD     | Affection de longue durée                                                     |
| ATC     | Anatomique thérapeutique chimique                                             |
| BDNF    | <i>Brain-derived neurotrophic factor</i>                                      |
| CIM-10  | Classification internationale des maladies, 10 <sup>e</sup> révision          |
| DT1     | Diabète de type 1                                                             |
| DT2     | Diabète de type 2                                                             |
| EDM     | Épisode dépressif majeur                                                      |
| H       | Histamine                                                                     |
| HR      | <i>Hazard ratio</i>                                                           |
| IC 95 % | Intervalle de confiance à 95 %                                                |
| IMAO    | Inhibiteur de la monoamine oxydase, non sélectif                              |
| IMAO-A  | Inhibiteur de la monamine oxydase type A                                      |
| MAO     | Monamine oxydase                                                              |
| MT      | Mélatonine                                                                    |
| NET     | <i>Norepinephrine transporter</i>                                             |
| ISRS    | Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine                          |
| IRSN    | Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline            |
| OCAPI   | Observatoire des caisses de l'assurance maladie des professions indépendantes |
| PMSI    | Programme de médicalisation des systèmes d'information                        |
| RR      | Risque relatif                                                                |
| RSI     | Régime social des indépendants                                                |
| SERT    | <i>Serotonin transporter</i>                                                  |
| TITAM   | Traitement des informations transmises à l'assurance maladie                  |

## Index des figures

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 1 : Graphique en forêt d'une méta-analyse d'études transversales sur la prévalence des troubles dépressifs chez les personnes atteintes de DT2 par rapport aux personnes sans DT2 (Ali et al. 2006).....                                                                                                                                                                           | 16 |
| Figure 2 : Graphique en forêt d'une méta-analyse d'études longitudinales sur les troubles dépressifs et le DT2 (Mezuk et al. 2008) A : DT2 incident en cas de trouble dépressif préexistant (RR = 1,60 ; IC 95 % = 1,37 – 1,88) B : trouble dépressif incident en cas de DT2 préexistant (RR = 1,15 ; IC 95 % = 1,02 – 1,30).....                                                         | 17 |
| Figure 3 : Facteurs de confusion pouvant expliquer l'association du diabète et des troubles dépressifs.....                                                                                                                                                                                                                                                                               | 18 |
| Figure 4 : Corrélation entre le DT2 induit par un régime riche en graisses et les troubles dépressifs (Zemdegs et al. 2016) Variables incluses dans le score z métabolique : poids corporel, glycémie, insulinémie, test de tolérance au glucose Variables incluses dans le score z émotionnel : test du champ ouvert, test de suspension caudale, test d'éclaboussure.....               | 19 |
| Figure 5 : Mécanismes biologiques communs intervenant dans la physiopathologie du DT2 et des troubles dépressifs (Moulton, Pickup, et Ismail 2015) HPA : axe hypothalamus – hypophyse – glandes surrénales.....                                                                                                                                                                           | 20 |
| Figure 6 : Mécanismes biologiques susceptibles de promouvoir le développement du DT2 en cas de troubles dépressifs (Champaneri et al. 2010) HPA : axe hypothalamus – hypophyse – glandes surrénales SNS : système nerveux orthosympathique.....                                                                                                                                           | 21 |
| Figure 7 : Score de santé selon la maladie chronique avec ou sans troubles dépressifs concomitants (Moussavi et al. 2007).....                                                                                                                                                                                                                                                            | 22 |
| Figure 8 : Cibles d'action des antidépresseurs sur un neurone sérotoninergique et sur un neurone noradrénergique (Goodman et al. 2011) NE : noradrénaline MAOIs : inhibiteurs de la monoamine oxydase SNRIs : inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline SSRIs : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine TCAs : antidépresseurs tricycliques..... | 26 |
| Figure 9 : Arbre décisionnel pour le traitement des EDM (www.vidal.fr 2017).....                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 29 |
| Figure 10 : Organigramme de l'étude (Bryan et al. 2010) HRSD <sub>17</sub> : Hamilton rating scale for depression.....                                                                                                                                                                                                                                                                    | 32 |
| Figure 11 : Facteur de confusion pouvant expliquer l'association du diabète et de l'inefficacité des antidépresseurs.....                                                                                                                                                                                                                                                                 | 35 |
| Figure 12 : Facteur de confusion pouvant expliquer l'association du diabète et de l'efficacité des antidépresseurs.....                                                                                                                                                                                                                                                                   | 36 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 13 : Facteurs modificateurs d'effet pouvant intervenir dans l'association du diabète et de l'inefficacité des antidépresseurs.....                                                                                                                                                                          | 36 |
| Figure 14 : Organigramme de l'étude<br>Trait vert : critère d'inclusion<br>Trait rouge : critères d'exclusion<br>Trait bleu : critères de classification.....                                                                                                                                                      | 41 |
| Figure 15 : Frise chronologique de l'étude<br>Exemple d'une personne incluse au début de la période d'inclusion et d'une personne incluse à la fin de la période d'inclusion.....                                                                                                                                  | 42 |
| Figure 16 : Définition du critère d'évaluation de la persistance<br>Exemple d'une personne persistante, d'une personne non persistante et d'une personne censurée.....                                                                                                                                             | 43 |
| Figure 17 : Chronologie du critère d'évaluation de la persistance et du critère d'évaluation de l'efficacité<br>Exemple d'une personne non censurée, d'une personne censurée pendant la période d'évaluation de la persistance et d'une personne censurée pendant la période d'évaluation de l'efficacité.....     | 44 |
| Figure 18 : Probabilité de persistance selon la méthode de Kaplan-Meier<br>Trait pointillé : groupe DT2<br>Trait plein : groupe de référence.....                                                                                                                                                                  | 50 |
| Figure 19 : Probabilité de persistance estimée à partir du modèle de Cox<br>Trait pointillé : personne du groupe DT2<br>Trait plein : personne du groupe de référence<br>Trait rouge : ISRS<br>Trait bleu : « autres antidépresseurs »<br>Trait vert : inhibiteurs non sélectifs de la recapture de la monoamine.. | 51 |
| Figure 20 : Définition de la compliance et de la persistance (Cramer et al. 2008).....                                                                                                                                                                                                                             | 54 |

## Index des tableaux

|                                                                                                                                  |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tableau 1 : Antidépresseurs indiqués dans les EDM en France en novembre 2017 (agence-prd.ansm.sante.fr 2017).....                | 24 |
| Tableau 2 : Persistance des antidépresseurs selon le pays.....                                                                   | 31 |
| Tableau 3 : Synthèse des études précliniques sur l'efficacité des antidépresseurs chez des modèles animaux de diabète.....       | 34 |
| Tableau 4 : Correspondance entre les variables d'intérêt et le codage utilisé dans OCAPL.....                                    | 45 |
| Tableau 5 : Description des personnes incluses.....                                                                              | 47 |
| Tableau 6 : Description des remboursements d'antidépresseurs de la date de référence à 180 jours après la date de référence..... | 49 |
| Tableau 7 : HR ajustés obtenus avec le modèle de Cox.....                                                                        | 51 |
| Tableau 8 : Description des évènements proxys d'inefficacité à partir de 180 jours après la date de référence.....               | 53 |

# Introduction

Les répercussions de l'évolution des modes de vie au cours des dernières décennies impactent la santé. Ainsi, certaines maladies, telles que le diabète et les troubles dépressifs, sont désormais très fréquentes (Andrade et al. 2003; Shaw, Sicree, et Zimmet 2010).

Le diabète est caractérisé par une hyperglycémie, causant à long terme des complications rétinienues, rénales, nerveuses et cardiovasculaires. Dans le cadre du DT1, la cause de l'hyperglycémie est une destruction des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans, responsables de la production d'insuline. Dans le cadre du DT2, la cause de l'hyperglycémie est une insulino-résistance qui conduit à une hyperinsulinémie réactionnelle puis à un épuisement pancréatique (American Diabetes Association 2014). Dans l'ensemble de ce document, le terme « diabète » fait systématiquement référence au diabète sucré, sans confusion possible avec le diabète insipide.

Les EDM sont des troubles dépressifs dont la caractéristique essentielle est une humeur dépressive ou une perte d'intérêt ou de plaisir pour presque toutes les activités persistant au moins deux semaines (American Psychiatric Association et American Psychiatric Association 2013). Le terme « majeur » n'est pas synonyme de gravité, mais indique que le trouble dépressif correspond aux critères diagnostiques.

Au 17<sup>e</sup> siècle, le médecin anglais Thomas Willis a été le premier à documenter l'association du diabète et des troubles dépressifs (Willis 1674). Désormais, cette association est un vaste sujet de recherche soulevant de multiples questions.

Le traitement des troubles dépressifs est un enjeu majeur, car son succès est susceptible d'améliorer la santé et la qualité de vie des personnes concernées. De plus, les antidépresseurs occupent une place centrale dans le traitement des EDM. Ainsi, ce travail porte sur la persistance et sur l'efficacité des antidépresseurs chez les personnes atteintes de DT2. Il est constitué d'une revue de la littérature et d'une étude exploratoire dans le système d'information du RSI.

# **Revue de la littérature**

# 1 Diabète et troubles dépressifs

## 1.1 Données épidémiologiques

### 1.1.1 Études transversales

La prévalence et l'incidence du DT2 augmentent, notamment en raison du vieillissement, de l'obésité et de la sédentarité de la population. La prévalence mondiale du DT1 et du DT2 devrait augmenter de 6,4 % en 2010 à 7,7 % en 2030, chez les personnes de 20 à 79 ans (Shaw, Sicree, et Zimmet 2010).

L'estimation de la fréquence mondiale des EDM se heurte à des difficultés en raison de la nécessité d'un outil diagnostique commun. La prévalence au cours de la vie des EDM varie de 3 % au Japon à 16,9 % aux États-Unis, la plupart des estimations se situant entre 8 % et 12 % (Andrade et al. 2003).

Compte tenu de leurs prévalences élevées, la concomitance du diabète et des troubles dépressifs est attendue. Toutefois, le risque de troubles dépressifs est plus élevée chez les personnes atteintes de DT1 ou de DT2 que chez les personnes sans diabète (Ali et al. 2006; Anderson et al. 2001; Gavard, Lustman, et Clouse 1993) (Figure 1).

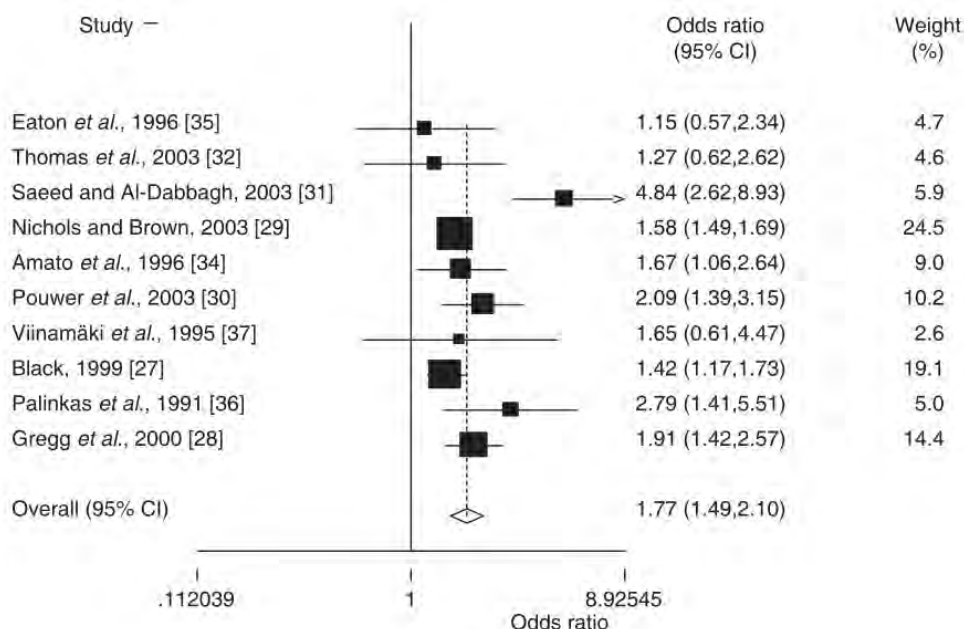


Figure 1 : Graphique en forêt d'une méta-analyse d'études transversales sur la prévalence des troubles dépressifs chez les personnes atteintes de DT2 par rapport aux personnes sans DT2 (Ali et al. 2006)

Ces études transversales sous soumises à des limites méthodologiques et à des biais. En particulier, elles ne permettent pas de conclure quant à la temporalité et à la causalité de l'association du diabète et des troubles dépressifs. En effet, cette association peut être due à une augmentation de l'incidence des troubles dépressifs chez les personnes atteintes de diabète, à une augmentation de l'incidence du DT2 chez les personnes atteintes de troubles dépressifs, ou les deux.

### 1.1.2 Études longitudinales

Compte tenu des limites des études transversales, des études longitudinales ont été conçues pour évaluer la temporalité de l'association entre les troubles dépressifs et le diabète. Ainsi, il semble exister une relation bidirectionnelle entre ces maladies, avec une augmentation du risque de DT2 incident en cas de troubles dépressifs préexistants et une augmentation du risque de troubles dépressifs incidents en cas de DT2 préexistant (Knol et al. 2006; Mezuk et al. 2008; Nouwen et al. 2010) (Figure 2).

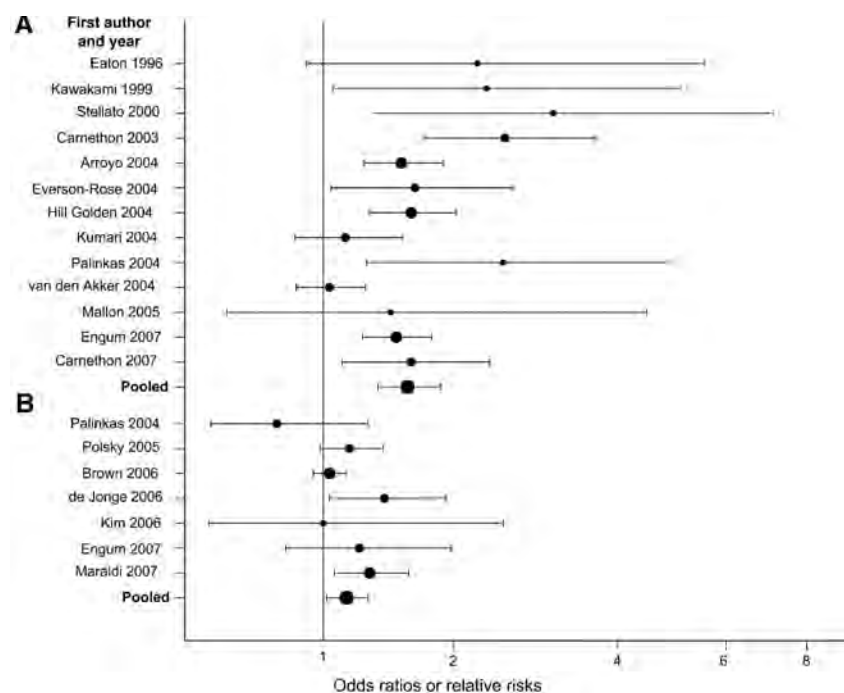


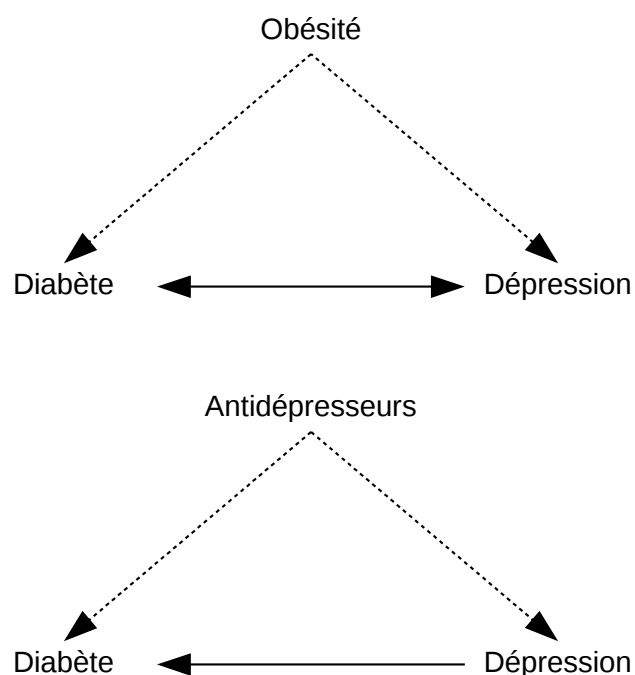
Figure 2 : Graphique en forêt d'une méta-analyse d'études longitudinales sur les troubles dépressifs et le DT2 (Mezuk et al. 2008)

A : DT2 incident en cas de trouble dépressif préexistant (RR = 1,60 ; IC 95 % = 1,37 – 1,88)

B : trouble dépressif incident en cas de DT2 préexistant (RR = 1,15 ; IC 95 % = 1,02 – 1,30)

Une limite importante de ces études longitudinales réside dans la difficulté à établir la chronologie du développement du diabète et des troubles dépressifs, en raison de leur caractère chronique, de leur développement qui peut être insidieux et de l'évolution intermittente des troubles dépressifs.

Ces données épidémiologiques sont à interpréter avec prudence en raison de l'absence d'ajustement sur des facteurs de confusion identifiés. En particulier, l'obésité constitue un facteur de confusion qui pourrait expliquer l'association du diabète et des troubles dépressifs, car c'est un facteur de risque du DT2 (Kahn, Hull, et Utzschneider 2006) et elle est associée aux troubles dépressifs (Luppino et al. 2010). Il en est de même pour les antidépresseurs, car ils semblent être un facteur de risque du DT2 (Barnard, Peveler, et Holt 2013) et ils constituent un traitement des troubles dépressifs (Figure 3).



*Figure 3 : Facteurs de confusion pouvant expliquer l'association du diabète et des troubles dépressifs*

### 1.1.3 Études précliniques

Les données épidémiologiques en faveur d'une augmentation du risque de troubles dépressifs incidents en cas de diabète préexistant sont confirmées par des études précliniques. Chez des souris, le DT2 induit par un régime riche en graisses et le DT1 induit par la streptozotocine entraînent des troubles dépressifs (Ho et al. 2012; Miyata, Hirano, et Kamei 2004; Zemdeg et al. 2016) (Figure 4).

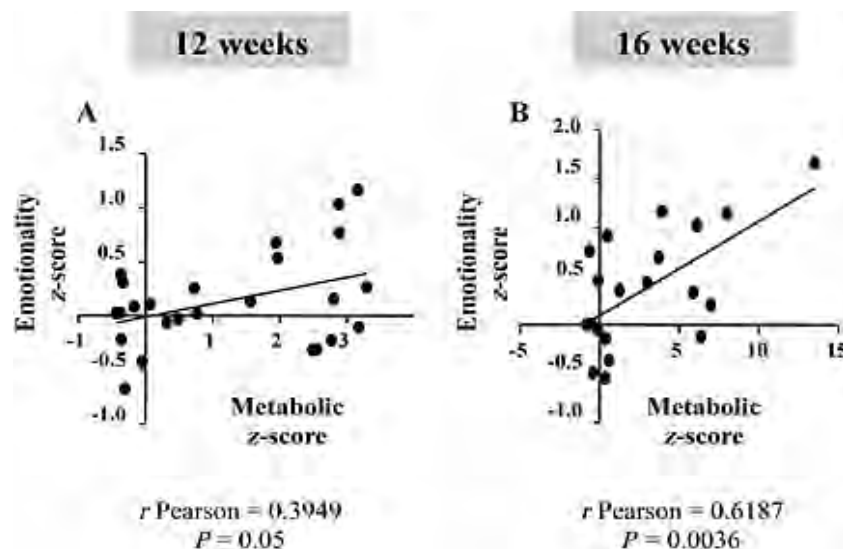


Figure 4 : Corrélation entre le DT2 induit par un régime riche en graisses et les troubles dépressifs (Zemdegs et al. 2016)

Variables incluses dans le score z métabolique : poids corporel, glycémie, insulïnémie, test de tolérance au glucose

Variables incluses dans le score z émotionnel : test du champ ouvert, test de suspension caudale, test d'éclaboussure

## 1.2 Mécanismes

### 1.2.1 Principales hypothèses

Les mécanismes responsables de l'association du diabète et des troubles dépressifs ne sont pas parfaitement élucidés. Les principales hypothèses suggèrent l'implication de mécanismes psychosociaux, comportementaux, biologiques et environnementaux (Champaneri et al. 2010; Holt, de Groot, et Golden 2014; Moulton, Pickup, et Ismail 2015). Ces hypothèses ne sont pas mutuellement exclusives.

### 1.2.2 Mécanismes psychosociaux

Les troubles dépressifs peuvent être considérés comme une réaction compréhensible et attendue face à l'annonce d'une maladie chronique exposant à des complications graves et nécessitant un traitement au long court. Cette hypothèse est confirmée par le fait que le risque de troubles dépressifs n'est pas augmenté pour les personnes atteintes de diabète non diagnostiqué et pour les personnes avec un métabolisme du glucose altéré par rapport aux personnes avec un métabolisme du glucose normal, mais qu'il est diminué par rapport aux personnes atteintes de DT2 diagnostiqué (Nouwen et al. 2011). Ce résultat peut être nuancé en supposant qu'un diabète

non diagnostiqué et un métabolisme du glucose altéré sont des troubles du métabolisme probablement moins graves et moins anciens qu'un diabète diagnostiqué. Ainsi, ils semblent moins susceptibles de déclencher les mécanismes biologiques pouvant entraîner des troubles dépressifs.

### 1.2.3 Mécanismes comportementaux

Les troubles dépressifs sont susceptibles d'entraîner un mode de vie pouvant conduire au développement d'un DT2. En particulier, les troubles dépressifs sont associés à une sédentarité (Roshanaei-Moghaddam, Katon, et Russo 2009) et à un régime alimentaire déséquilibré (Payne et al. 2012).

### 1.2.4 Mécanismes biologiques

En raison de l'existence de mécanismes biologiques communs intervenant dans la physiopathologie du DT2 et des troubles dépressifs, ces maladies semblent se développer en parallèle et être susceptibles de promouvoir leur développement mutuel (Holt, de Groot, et Golden 2014; Ismail 2010; Moulton, Pickup, et Ismail 2015) (Figure 5). Pour souligner l'importance des troubles métaboliques dans la physiopathologie des troubles dépressifs, la notion de « syndrome métabolique de type II » a été proposée (McIntyre et al. 2007).

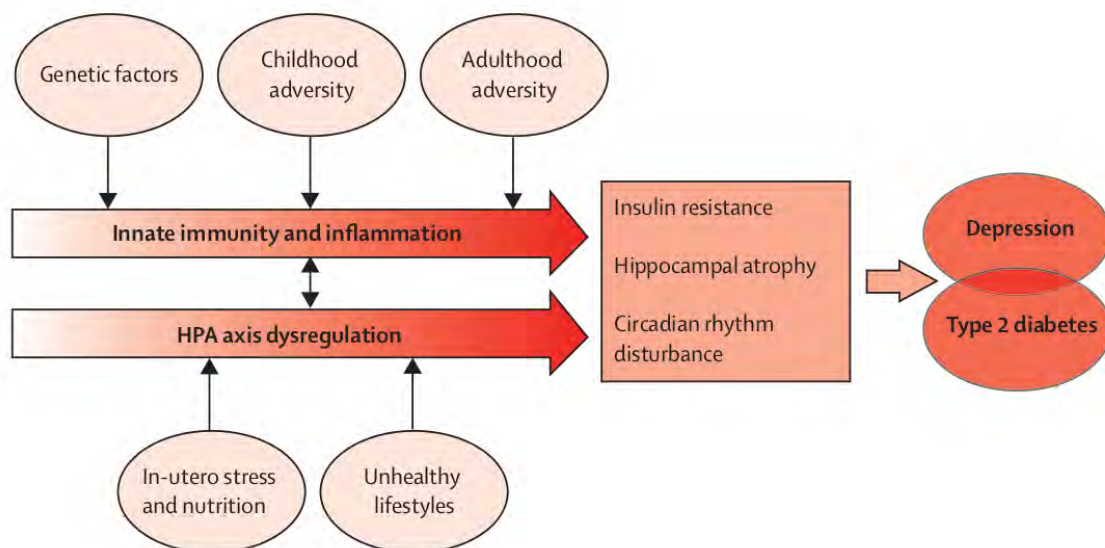
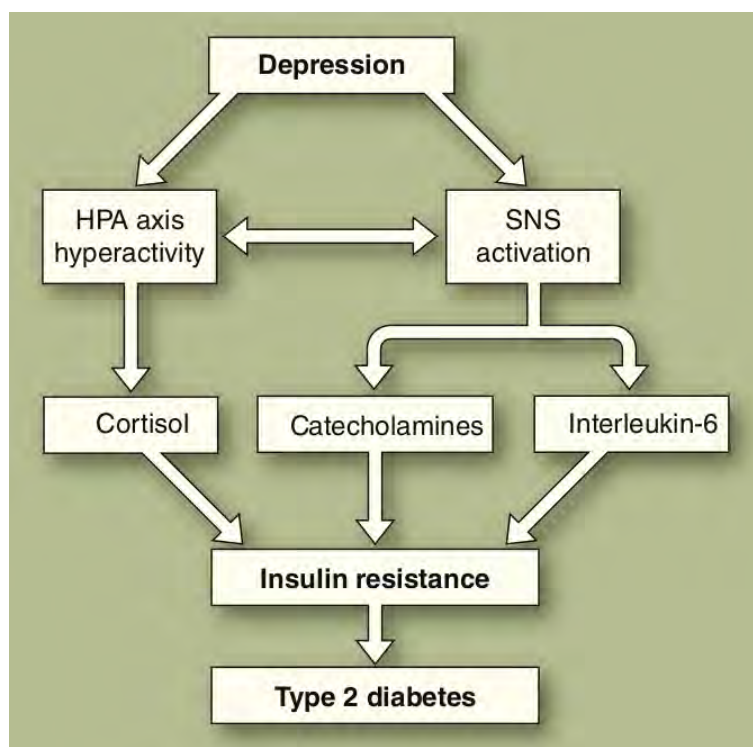


Figure 5 : Mécanismes biologiques communs intervenant dans la physiopathologie du DT2 et des troubles dépressifs (Moulton, Pickup, et Ismail 2015)  
HPA : axe hypothalamus – hypophyse – glandes surrénales

Le diabète est susceptible de promouvoir le développement des troubles dépressifs par l'intermédiaire d'une surexpression chronique de cytokines pro-inflammatoires impliquées dans le *sickness behavior* (Musselman et al. 2003) et d'une hyperglycémie interférant avec la production du BDNF (Krabbe et al. 2007). De plus, des observations chez des modèles animaux de DT1 et de DT2 font état d'une altération de la neurogenèse hippocampique (Ho, Sommers, et Lucki 2013; Wang et al. 2009) et d'une diminution des concentrations hippocampiques de sérotonine (Kino, Yamato, et Aomine 2004; Yamato et al. 2004; Zemdegs et al. 2016). D'autres observations précliniques suggèrent également un rôle de l'insulinorésistance centrale (Grillo et al. 2011; Kleinridders et al. 2015).

À l'inverse, les troubles dépressifs conduisent à une activation de l'axe hypothalamus – hypophyse – glandes surrénales, du système nerveux orthosympathique et de marqueurs pro-inflammatoires, susceptibles de promouvoir une insulinorésistance puis le développement du DT2 (Champaneri et al. 2010) (Figure 6).



*Figure 6 : Mécanismes biologiques susceptibles de promouvoir le développement du DT2 en cas de troubles dépressifs (Champaneri et al. 2010)*

*HPA : axe hypothalamus – hypophyse – glandes surrénales*

*SNS : système nerveux orthosympathique*

### 1.3 Conséquences potentielles

La concomitance d'un trouble dépressif avec une autre maladie chronique entraîne une dégradation de la santé plus importante qu'une maladie chronique seule ou que la concomitance de plusieurs maladies chroniques sans trouble dépressif. Cet effet additif est amplifié dans le cas de la concomitance du diabète et d'un trouble dépressif (Moussavi et al. 2007) (Figure 7).

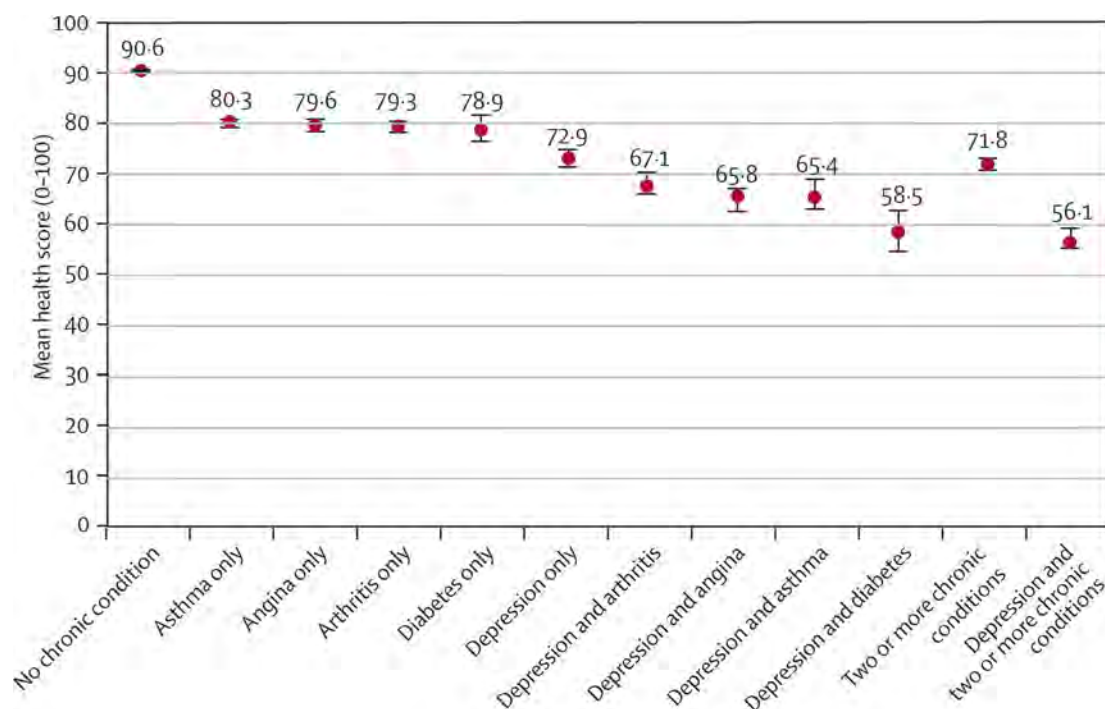


Figure 7 : Score de santé selon la maladie chronique avec ou sans troubles dépressifs concomitants (Moussavi et al. 2007)

La concomitance du diabète et des troubles dépressifs est associée à une mauvaise observance du traitement antidiabétique (Gonzalez et al. 2008), à une hyperglycémie (Lustman et al. 2000) et à des complications diabétiques, notamment des rétinopathies, des néphropathies, des neuropathies, des macroangiopathies et des troubles sexuels (de Groot et al. 2001). Elle est également associée à une chronicité et à une récurrence des EDM pendant des mois (Peyrot et Rubin 1999) ou des années (Lustman, Griffith, et Clouse 1988). Enfin, elle est associée à une diminution de la qualité de vie (Goldney et al. 2004), à des incapacités fonctionnelles (Egede 2004) et à une augmentation de la mortalité (Park, Katon, et Wolf 2013).

## 2 Traitement des EDM

### 2.1 Arsenal thérapeutique

L'arsenal thérapeutique disponible contre les troubles dépressifs comprend des traitements médicamenteux et des traitements non médicamenteux, tels que la psychothérapie, l'électroconvulsivothérapie, la stimulation magnétique transcrânienne et la lumbinothérapie (psychiatryonline.org 2010; www.has-sante.fr 2017; www.nice.org.uk 2009).

En France, certains antidépresseurs ont d'autres indications que les EDM (Tableau 1). Bien qu'ils soient classés parmi les antidépresseurs selon la classification ATC, l'oxitriptan et le bupropion ne sont pas indiqués dans les troubles dépressifs, mais respectivement dans le syndrome des myoclonies postanoxiques de Lance et Adams et dans l'aide au sevrage tabagique. Le millepertuis n'est pas indiqué dans les EDM, mais dans les symptômes dépressifs légers. Seule la fluoxétine est indiquée dans les EDM chez l'enfant et l'adolescent, en cas de non-réponse à la psychothérapie (agence-prd.ansm.sante.fr 2017).

Il existe des disparités entre les classifications pharmacologiques proposées par différents auteurs et la classification ATC. La classe des inhibiteurs non sélectifs de la recapture de la monoamine regroupe des antidépresseurs tricycliques, tels que l'imipramine, la clomipramine, la trimipramine, l'amitriptyline, la doxépine et la dosulépine, et des antidépresseurs non tricycliques structuellement et pharmacologiquement proches, tels que l'amoxapine et la maprotiline. La classe des « autres antidépresseurs » regroupe des IRSN, tels que la venlafaxine et la duloxétine, et des antidépresseurs avec des mécanismes variés, tels que la miansérine, la mirtazapine, la tianeptine, le milnacipran, l'agomélatine et la vortioxétine (Finkel et al. 2015; Goodman et al. 2011; Rang et al. 2016).

| Classe ATC                                                | Ddénomination commune internationale                                                                               | Indications                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Inhibiteurs non sélectifs de la recapture de la monoamine | Imipramine<br>Clomipramine<br>Trimipramine<br>Amitriptyline<br>Doxépine<br>Dosulépine<br>Amoxapine<br>Maprotiline  | EDM<br>États dépressifs apparaissant lors des schizophrénies<br>Douleurs neuropathiques de l'adulte<br>Énurésies nocturnes de l'enfant<br>Prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie<br>Troubles obsessionnels compulsifs                                                                 |
| ISRS                                                      | Fluoxétine<br>Citalopram<br>Paroxétine<br>Sertraline<br>Fluvoxamine<br>Escitalopram                                | EDM<br>Prévention des récurrences des EDM<br>Boulimie<br>États de stress post-traumatique<br>Prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie<br>Troubles d'anxiété généralisée<br>Troubles d'anxiété sociale<br>Troubles obsessionnels compulsifs<br>Troubles panique avec ou sans agoraphobie |
| IMAO                                                      | Iproniazide                                                                                                        | EDM                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| IMAO-A                                                    | Moclobemide                                                                                                        | EDM                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| « Autres antidépresseurs »                                | Miansérine<br>Mirtazapine<br>Tianeptine<br>Venlafaxine<br>Milnacipran<br>Duloxétine<br>Agomélatine<br>Vortioxétine | EDM<br>Prévention des récurrences des EDM<br>Douleurs neuropathiques<br>Troubles d'anxiété généralisée<br>Troubles d'anxiété sociale<br>Troubles panique avec ou sans agoraphobie                                                                                                                          |

Tableau 1 : Antidépresseurs indiqués dans les EDM en France en novembre 2017 (agence-prd.ansm.sante.fr 2017)

## 2.2 Mécanismes d'action des antidépresseurs

### 2.2.1 Hypothèse monoaminergique et mécanismes adaptatifs

La plupart des antidépresseurs potentialisent les neurotransmissions sérotoninergiques ou noradrénergiques (Figure 8). Cette observation a conduit à l'hypothèse monoaminergique, qui suggère que les troubles dépressifs sont dus à une carence en sérotonine et en noradrénaline à des sites clés du cerveau. Cette théorie est désormais considérée trop simpliste, car elle n'explique pas pourquoi les effets pharmacologiques des antidépresseurs sont immédiats, alors

que leurs effets thérapeutiques se produisent après plusieurs semaines (Finkel et al. 2015; Rang et al. 2016).

Des mécanismes plus tardifs semblent jouer un rôle important dans l'effet thérapeutique des antidépresseurs. Ainsi, l'augmentation de la signalisation par l'adénosine monophosphate cyclique conduit à l'expression du BDNF et du *Tyrosine receptor kinase B*. Les antidépresseurs stimulent également la neurogenèse hippocampique à partir de cellules progénitrices. Enfin, un traitement chronique avec certains antidépresseurs réduit l'expression de SERT et de NET, ce qui entraîne une diminution de la clairance synaptique de la sérotonine et une augmentation de la neurotransmission sérotoninergique (Goodman et al. 2011; Rang et al. 2016).

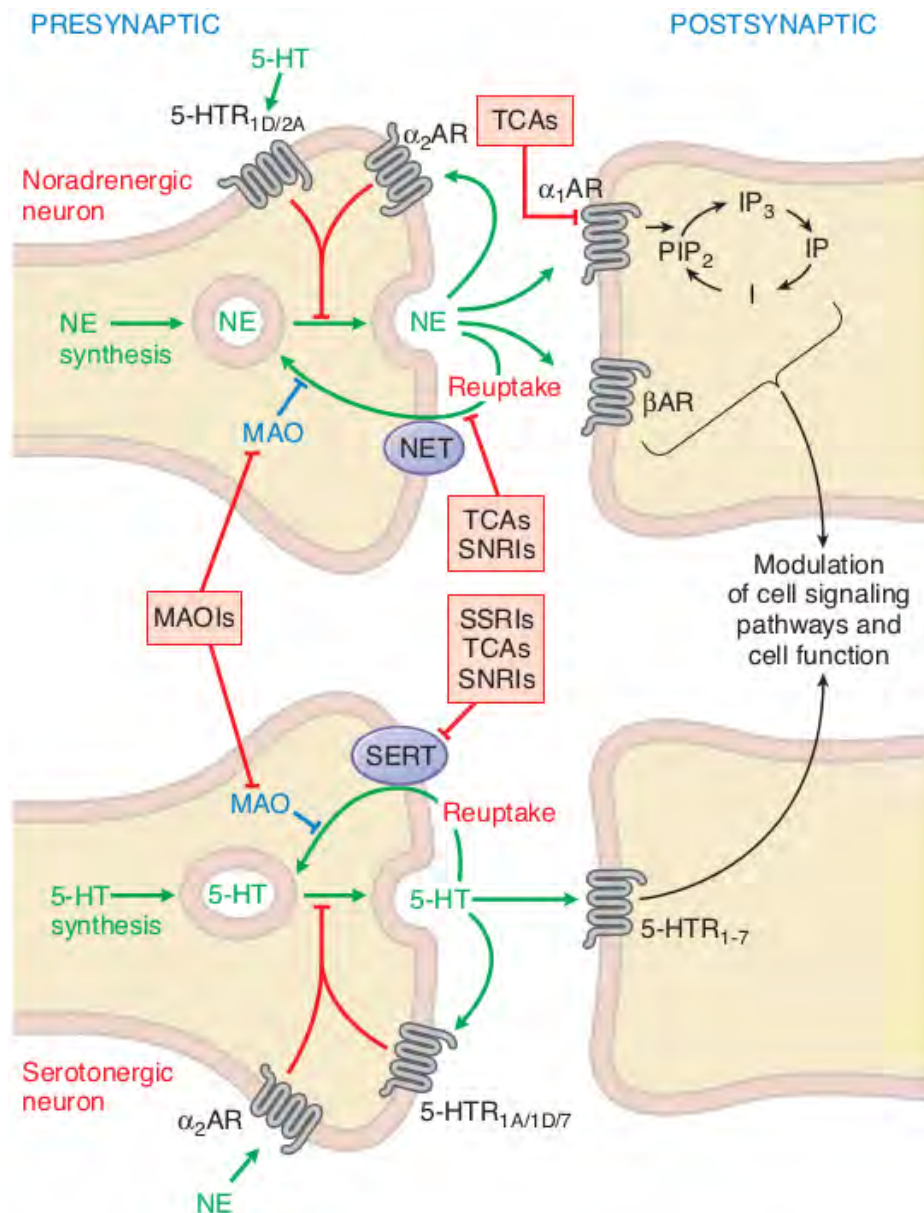


Figure 8 : Cibles d'action des antidépresseurs sur un neurone sérotoninergique et sur un neurone noradrénergique (Goodman et al. 2011)

NE : noradrénaline

MAOIs : inhibiteurs de la monoamine oxydase

SNRIs : inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

SSRIs : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

TCAs : antidépresseurs tricycliques

## **2.2.2 ISRS**

Le SERT assure la recapture de la sérotonine dans le neurone présynaptique. La recapture des neurotransmetteurs est le mécanisme principal permettant d'interrompre les neurotransmissions monoaminergiques. Les ISRS bloquent cette recapture et potentialisent les neurotransmissions sérotoninergiques. Bien que les constantes d'inhibition des ISRS soient plus faibles pour le SERT que pour le NET, avec d'importantes différences selon les médicaments et selon les auteurs, leur sélectivité n'est pas absolue. L'augmentation de la disponibilité synaptique de la sérotonine conduit à la stimulation de nombreux sous-types de récepteurs sérotoninergique postsynaptiques et également à la stimulation de récepteurs somatodendritiques et présynaptiques qui régulent l'activité des neurones sérotoninergiques (Finkel et al. 2015; Goodman et al. 2011; Rang et al. 2016) (Figure 8).

Les ISRS conduisent à une stimulation des autorécepteurs 5-HT-1A somatodendritiques dans les noyaux du raphé et des autorécepteurs 5-HT-1D terminaux. Cette stimulation réduit la synthèse et la libération de la sérotonine à des niveaux comparables à ceux précédant l'instauration du médicament. L'utilisation chronique d'un ISRS entraîne une régulation négative et une désensibilisation progressive de ces mécanismes. La régulation négative des récepteurs 5-HT-2A postsynaptiques peut contribuer à l'efficacité des antidépresseurs directement ou par l'intermédiaire des hétérorécepteurs sérotoninergiques des neurones noradrénergiques. D'autres récepteurs sérotoninergiques postsynaptiques restent sensibles aux concentrations synaptiques accrues en sérotonine et contribuent aux effets thérapeutiques des ISRS (Goodman et al. 2011; Rang et al. 2016) (Figure 8).

## **2.2.3 IRSN**

Le NET assure la recapture de la noradrénaline dans le neurone présynaptique. Les IRSN inhibent à la fois le SERT et le NET. Selon le médicament, la dose et l'affinité pour chaque cible, les IRSN potentialisent les neurotransmissions sérotoninergiques et noradrénergiques. De la même façon que les ISRS, l'inhibition initiale du SERT induit l'activation des autorécepteurs 5-HT-1A et 5-HT-1D qui exercent une rétroaction négative sur la neurotransmission sérotoninergique, jusqu'à ce que ces autorécepteurs soient désensibilisés. La sérotonine, dont la concentration synaptique est augmentée, peut interagir avec les récepteurs postsynaptiques (Goodman et al. 2011) (Figure 8).

## **2.2.4 IMAO et IMAO-A**

Les MAO assurent la désamination oxydative conduisant à l'inactivation des neurotransmetteurs en excès qui peuvent s'échapper des vésicules synaptiques lorsque le neurone est au repos, tels que la sérotonine et la noradrénaline. Leur inhibition permet aux

neurotransmetteurs de s'accumuler dans le neurone présynaptique. L'iproniazide inhibe la MAO-A et la MAO-B non sélectivement et irréversiblement. Le moclobemide inhibe la MAO-A sélectivement et réversiblement. L'inhibition du métabolisme des monoamines endogènes et exogènes, en particulier de la tyramine, entraîne d'importantes interactions médicamenteuses et alimentaires (Finkel et al. 2015; Goodman et al. 2011; Rang et al. 2016) (Figure 8).

### **2.2.5 Antidépresseurs tricycliques**

En plus d'inhiber le NET de manière sélective ou le SERT et le NET, les antidépresseurs tricycliques inhibent les récepteurs H-1, 5-HT-2,  $\alpha$ -1 et muscariniques. Il n'est pas établi si ces actions pharmacologiques supplémentaires contribuent à leurs effets thérapeutiques, mais elles sont notamment responsables de leurs effets indésirables sédatifs et antimuscariniques. Les antidépresseurs tricycliques sont également impliqués dans de nombreuses interactions médicamenteuses (Finkel et al. 2015; Goodman et al. 2011; Rang et al. 2016) (Figure 8).

### **2.2.6 Antagonistes monoaminergiques**

La mirtazapine potentialise les neurotransmissions sérotoninergiques et noradrénergiques en agissant comme antagoniste des récepteurs  $\alpha$ -2 présynaptiques. Une partie de son activité antidépressive peut être liée à l'antagonisme des récepteurs 5-HT-2. Elle est sédatrice en raison de son activité antihistaminique (Finkel et al. 2015; Rang et al. 2016).

La miansérine est un antagoniste des récepteurs  $\alpha$ -2, H-1, 5-HT-2A et  $\alpha$ -1 (Rang et al. 2016).

La vortioxétine est un inhibiteur de la recapture de la sérotonine, un agoniste des récepteurs 5-HT-1A et un antagoniste des récepteurs 5-HT-3 et 5-HT-7. Il n'est pas établi dans quelle mesure les activités autres que l'inhibition de la recapture de la sérotonine participent à son effet thérapeutique (Finkel et al. 2015; Rang et al. 2016).

L'agomélatine est un agoniste des récepteurs MT-1 et MT-2 et un antagoniste faible des récepteurs 5-HT-2C (Rang et al. 2016).

## **2.3 Recommandations thérapeutiques**

### **2.3.1 Phase aiguë du traitement**

La phase aiguë a pour objectif la rémission des symptômes de l'EDM. Un antidépresseur est recommandé comme traitement initial chez les personnes atteintes d'EDM, avec des nuances pour les EDM légers. Les recommandations considèrent qu'il n'existe pas de différence d'efficacité thérapeutique démontrée entre les antidépresseurs. Ainsi, le choix du médicament doit être

principalement conditionné par leurs effets indésirables et leurs propriétés pharmacologiques, en particulier la demie-vie, l'effet sur les cytochromes P450 et les interactions médicamenteuses. Pour cette raison, les ISRS, les IRSN et éventuellement les « autres antidépresseurs » n'étant pas des IRSN sont recommandés en première intention. Les inhibiteurs non sélectifs de la recapture de la monoamine, les IMAO et les IMAO-A ne sont recommandés qu'en deuxième ou troisième intention à cause des interactions alimentaires et médicamenteuses qu'ils entraînent (psychiatryonline.org 2010; www.has-sante.fr 2017) (Figure 9).

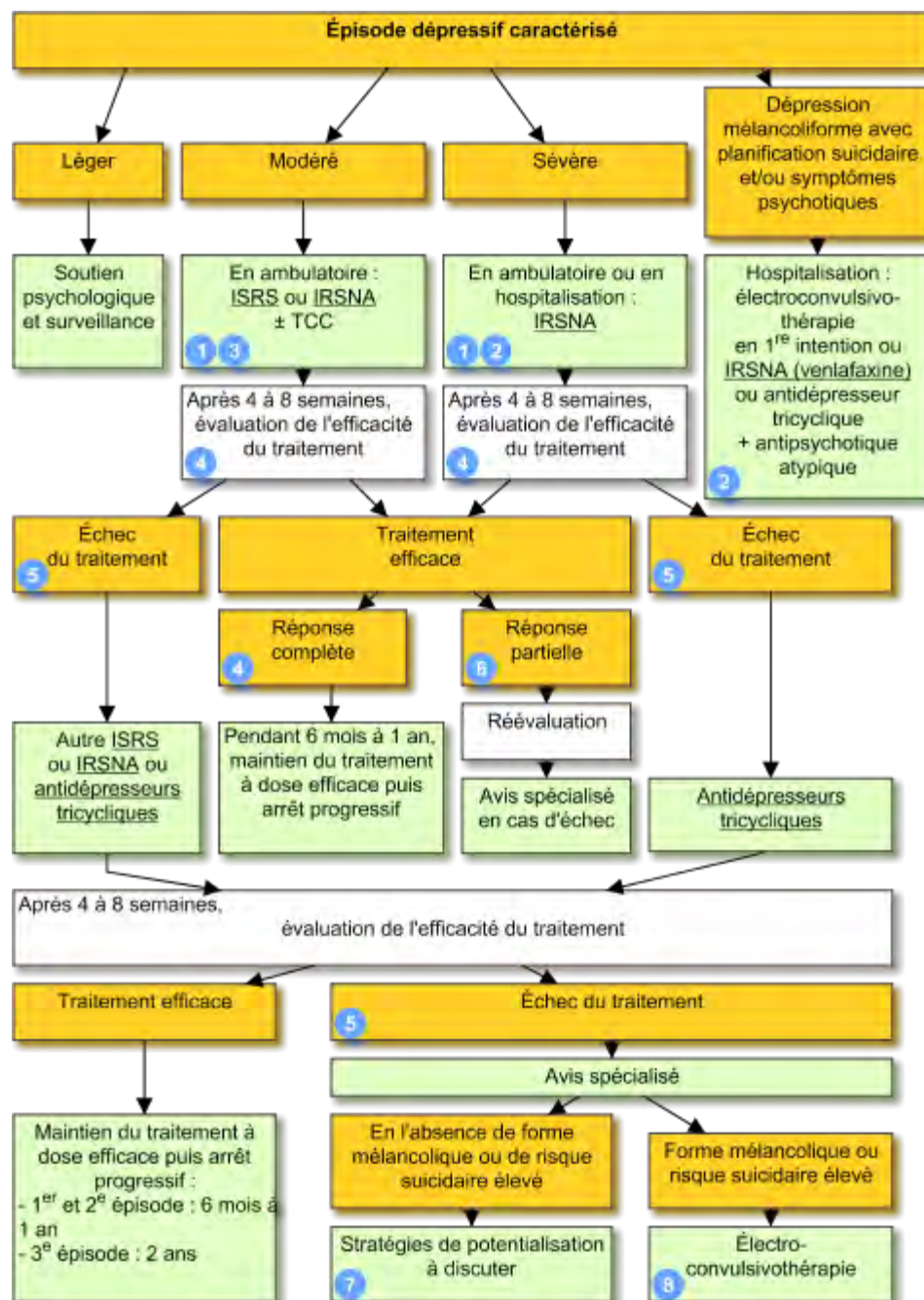


Figure 9 : Arbre décisionnel pour le traitement des EDM (www.vidal.fr 2017)

### **2.3.2 Phase de consolidation du traitement**

Une phase de consolidation, dont le but est de réduire le risque de rechute, fait suite à la phase aiguë du traitement. Les recommandations et la plupart des résumés des caractéristiques du produit préconisent de poursuivre le traitement pendant au moins 6 mois (agence-prd.ansm.sante.fr 2017; www.nice.org.uk 2009), 4 à 9 mois (psychiatryonline.org 2010), ou 6 mois à 1 an (www.has-sante.fr 2017) après l'obtention d'une rémission symptomatique.

### **2.3.3 Phase de maintenance du traitement**

Une phase de maintenance est recommandée pour les personnes qui ont déjà présenté au moins trois EDM ou qui présentent un EDM chronique, afin de réduire le risque de récurrence. Une phase de maintenance doit également être envisagée chez les personnes présentant des facteurs de risque de récurrence, tels que des symptômes résiduels, des risques psychosociaux, une survenue de l'EDM à un jeune âge et des antécédents familiaux de troubles de l'humeur. Un traitement permanent peut être nécessaire pour les personnes atteintes d'EDM chroniques ou récidivants et de troubles médicaux ou psychiatriques concomitants (psychiatryonline.org 2010; www.has-sante.fr 2017).

### **2.3.4 Arrêt du traitement**

Au terme d'un traitement bien conduit, il est recommandé de diminuer les posologies progressivement sur plusieurs semaines ou sur plusieurs mois, de façon à prévenir la survenue de rechutes ou de syndromes de sevrage (psychiatryonline.org 2010; www.has-sante.fr 2017).

## **2.4 Persistance en situation réelle de soin**

Compte tenu du délai nécessaire à l'obtention d'un effet thérapeutique et du risque de rechute ou de récurrence associé à un arrêt trop précoce, la persistance est un prérequis indispensable à l'efficacité des antidépresseurs. Cependant, d'après de nombreuses études dans des pays différents, ils sont interrompus prématurément en situation réelle de soin (Tableau 2).

| Pays       | Personnes persistant moins de 6 mois (%) | Référence                  |
|------------|------------------------------------------|----------------------------|
| Canada     | 45                                       | (Moride et al. 2002)       |
| Belgique   | 53                                       | (Demyttenaere et al. 2001) |
| Japon      | 56                                       | (Sawada et al. 2009)       |
| France     | 58                                       | (Gasquet et al. 2005)      |
| Écosse     | 60                                       | (Burton et al. 2012)       |
| Finlande   | 69                                       | (Sihvo et al. 2010)        |
| Angleterre | 81                                       | (Hunot et al. 2007)        |
| France     | 82                                       | (Tournier et al. 2011)     |
| France     | 83                                       | (Fagot et al. 2016)        |

*Tableau 2 : Persistance des antidépresseurs selon le pays*

## **3 Efficacité des antidépresseurs chez les personnes atteintes de diabète**

### **3.1 Études cliniques**

#### **3.1.1 Avec un groupe de référence de personnes atteintes de diabète**

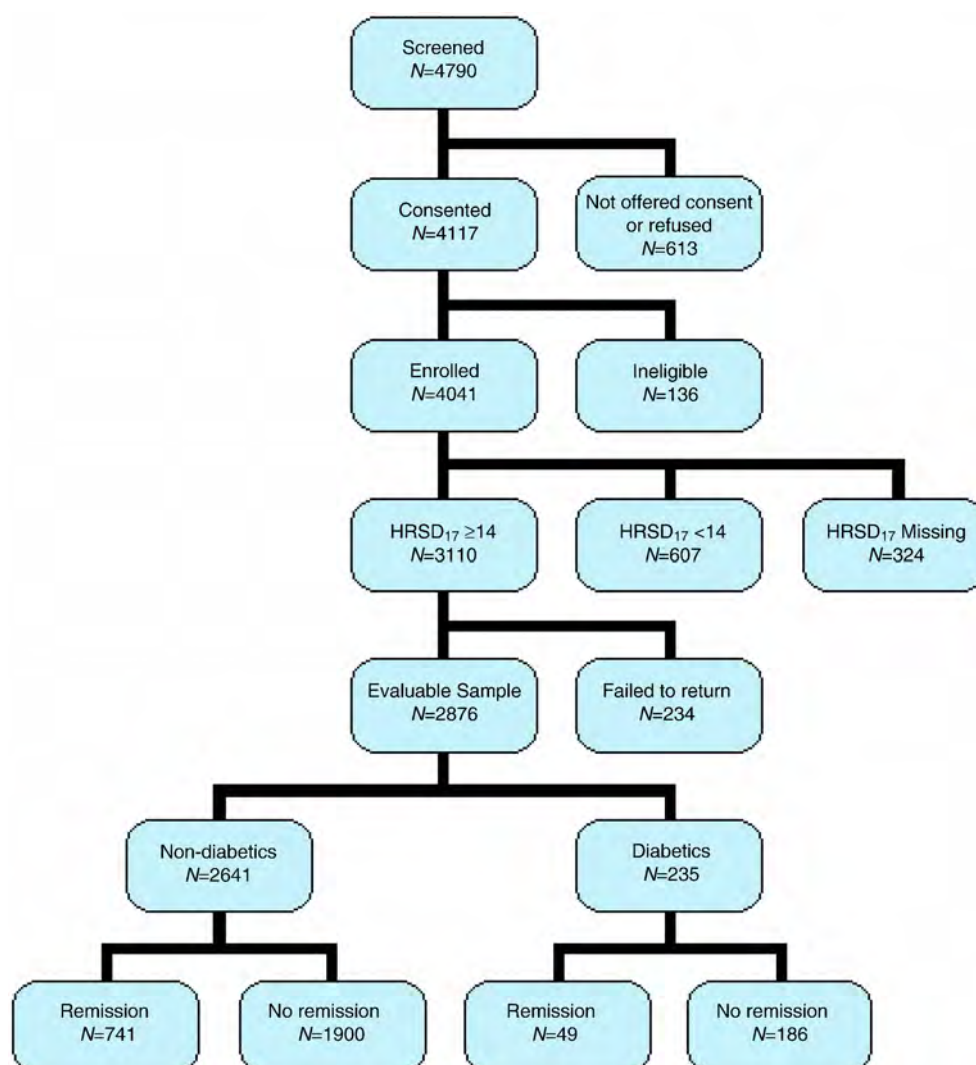
Les essais cliniques qui ont étudié l'efficacité des antidépresseurs chez les personnes atteintes de diabète avaient des objectifs variés. Les comparaisons ont porté sur des antidépresseurs entre eux ou sur un antidépresseur par rapport à un placebo et les critères d'évaluation faisaient intervenir les troubles dépressifs, mais aussi la glycémie (Baumeister, Hutter, et Bengel 2012; van der Feltz-Cornelis et al. 2010).

Les antidépresseurs semblent avoir un effet thérapeutique modéré sur la gravité des troubles dépressifs et sur la rémission à court terme par rapport à un placebo. Les auteurs qualifient leur résultat comme étant de faible qualité, c'est-à-dire que « d'autres recherches sont très susceptibles d'avoir un impact important sur notre confiance dans l'estimation de l'effet et sont susceptibles de modifier l'estimation » (Baumeister, Hutter, et Bengel 2012).

### 3.1.2 Avec un groupe de référence de personnes sans diabète

Dans les études précédentes, le groupe de référence n'était pas composé de personnes atteintes de troubles dépressifs sans diabète, car elles n'ont pas été conçues pour comparer l'impact du diabète sur l'efficacité du traitement des troubles dépressifs.

Une seule étude a mené cette comparaison dans un cadre contrôlé. Il y avait moins de rémission chez les personnes atteintes de DT2 que chez les personnes sans DT2, mais cette différence n'était plus significative après ajustement. L'influence de facteurs de confusion favorables ou défavorables ne peut pas être exclue, car aucun ajustement n'a été effectué sur les médicaments utilisés, l'obésité ou l'équilibre glycémique (Bryan et al. 2010) (Figure 10).



## **3.2 Études précliniques**

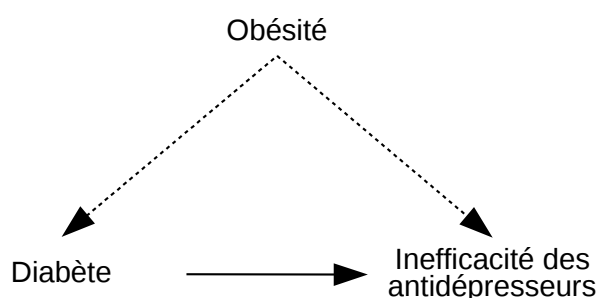
Plusieurs études précliniques chez des modèles animaux de diabète ont mis en évidence une abolition ou une diminution de l'efficacité de certains antidépresseurs dans des tests évaluant les troubles dépressifs. Ces données ont permis la proposition de plusieurs hypothèses sur les mécanismes de la perte d'efficacité des antidépresseurs (Tableau 3).

| Animal | Diabète                             | Test des troubles dépressifs                                                                  | Antidépresseur                            | Résultats                                                                                                                                                                           | Hypothèse sur l'inefficacité des antidépresseurs                                                                 | Référence                       |
|--------|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| Rats   | DT1 induit par la streptozotocine   | Test de la résignation apprise                                                                | Clomipramine<br>Désipramine<br>Imipramine | Absence d'efficacité chez les modèles animaux de diabète par rapport aux animaux de référence                                                                                       | Hypothyroïdisme entraînant un dysfonctionnement des récepteurs $\beta$                                           | (Massol et al. 1989)            |
| Souris | DT1 induit par la streptozotocine   | Test de suspension caudale                                                                    | Fluoxétine<br>Fluvoxamine<br>Désipramine  | Diminution de l'efficacité de la fluoxétine et de la désipramine et absence d'efficacité de la fluvoxamine chez les modèles animaux de diabète par rapport aux animaux de référence | Modification des concentrations centrales de sérotonine et de noradrénaline                                      | (Kamei et al. 2003)             |
| Souris | DT1 induit par la streptozotocine   | Test de suspension caudale                                                                    | Fluoxétine                                | Diminution de l'efficacité chez les modèles animaux de diabète par rapport aux animaux de référence                                                                                 | Dysfonctionnement des récepteurs 5-HT-1A                                                                         | (Miyata, Hirano, et Kamei 2004) |
| Souris | DT2 induit par un régime hyper gras | Test du champ ouvert<br>Test d'éclaboussure<br>Test d'alimentation supprimée par la nouveauté | Escitalopram                              | Absence d'efficacité chez les modèles animaux de diabète par rapport aux animaux de référence                                                                                       | Hypersensibilité des récepteurs 5HT-1A entraînant une diminution des concentrations hippocampiques de sérotonine | (Zemdegs et al. 2016)           |

*Tableau 3 : Synthèse des études précliniques sur l'efficacité des antidépresseurs chez des modèles animaux de diabète*

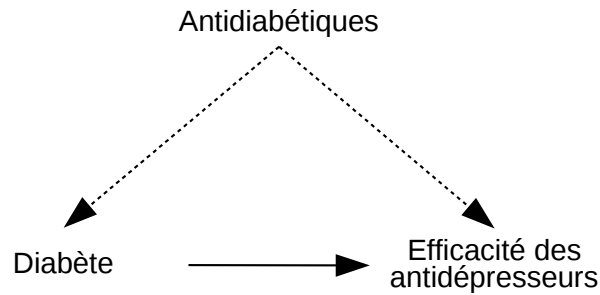
### 3.3 Facteurs de confusion et facteurs modificateurs d'effet

L'étude de l'efficacité des antidépresseurs chez les personnes atteintes de diabète est compliquée par l'existence de facteurs de confusion et de facteurs modificateurs d'effet. Ainsi, l'obésité constitue un facteur de confusion qui pourrait expliquer l'association du diabète et de l'inefficacité des antidépresseurs, car c'est un facteur de risque du DT2 (Kahn, Hull, et Utzschneider 2006) et elle semble occasionner une perte d'efficacité de certains antidépresseurs (Khan et al. 2007; Kloiber et al. 2007) (Figure 11).



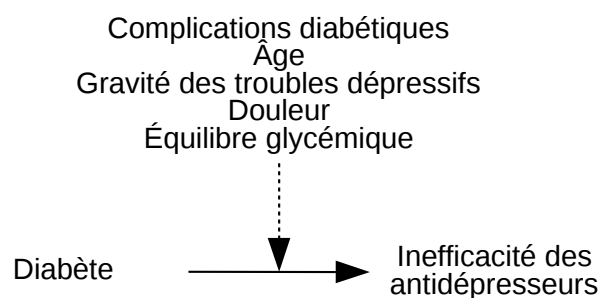
*Figure 11 : Facteur de confusion pouvant expliquer l'association du diabète et de l'inefficacité des antidépresseurs*

À l'inverse, les antidiabétiques constituent un facteur de confusion qui pourrait expliquer l'association du diabète et de l'efficacité des antidépresseurs, car ils constituent un traitement du diabète et certains semblent avoir un effet antidépresseur (Figure 12). C'est notamment le cas de l'insuline (Gupta, Kurhe, et Radhakrishnan 2014; Ho et al. 2012), de la rosiglitazone (Eissa Ahmed, Al-Rasheed, et Al-Rasheed 2009; Rasgon et al. 2010; Sharma, Elased, et Lucot 2012) et de la pioglitazone (Kemp et al. 2012; Sadaghiani et al. 2011). Toutefois, les thiazolidinediones ne sont plus commercialisées en France. Ces observations sont également en faveur de l'existence de mécanismes biologiques communs entre le diabète et les troubles dépressifs (McIntyre et al. 2006).



*Figure 12 : Facteur de confusion pouvant expliquer l'association du diabète et de l'efficacité des antidépresseurs*

Des facteurs modificateurs d'effet peuvent également intervenir dans l'association du diabète et de l'inefficacité des antidépresseurs (Figure 13). En particulier, les complications diabétiques, l'âge, la gravité des troubles dépressifs et la douleur sont associés à une inefficacité des antidépresseurs chez les personnes atteintes de DT2 (Anderson et al. 2010). De plus, l'existence de mécanismes physiopathologiques communs au diabète et aux troubles dépressifs mène à suspecter un effet de l'équilibre glycémique sur l'efficacité des antidépresseurs, mais aucune étude ne l'a prouvé.



*Figure 13 : Facteurs modificateurs d'effet pouvant intervenir dans l'association du diabète et de l'inefficacité des antidépresseurs*

# **Présentation de l'étude**

# 1 Justification

La concomitance du diabète et des troubles dépressifs soulève de multiples questions, en particulier quant au traitement des EDM chez les personnes atteintes de diabète. Quels que soient la direction et les mécanismes de cette association, des craintes émergent quant à une perte d'efficacité des antidépresseurs chez les personnes atteintes de diabète par rapport aux personnes sans diabète. Une perte d'efficacité serait susceptible de concerner un grand nombre de personnes et d'avoir des conséquences graves sur leur santé et sur leur qualité de vie. Ainsi, la question de recherche portait sur l'évaluation chez l'humain de la perte d'efficacité des antidépresseurs observée chez des modèles animaux de diabète.

La physiologie et le vécu psychologique sont distincts dans le DT1 et dans le DT2, donc les mécanismes régissant leur association avec les troubles dépressifs sont susceptibles d'être différents. De plus, la littérature sur le DT2 est plus abondante que sur le DT1, car c'est le diabète le plus fréquent et parce que la plupart des études sur cette question ont porté sur des adultes. Ainsi, cette étude est restreinte au DT2.

Malgré les recommandations, la persistance des antidépresseurs n'est pas optimale en situation réelle de soin. Ainsi, dans le cadre d'une étude pharmacoépidémiologique de leur efficacité, l'étude de la persistance est un prérequis, car la persistance doit intervenir comme une variable d'ajustement. À notre connaissance, aucune étude n'a porté sur la comparaison de la persistance chez les personnes atteintes de DT2 par rapport aux personnes sans DT2.

Ainsi, l'objectif principal était de comparer la persistance des antidépresseurs chez les personnes atteintes de DT2 par rapport à un groupe de référence. L'objectif secondaire était de mener une exploration de leur efficacité chez les personnes atteintes de DT2.

## 2 Matériel et méthodes

### 2.1 Schéma de l'étude

Le schéma d'étude était une cohorte historique dynamique de personnes nouvellement traitées par antidépresseur, avec un groupe DT2 et un groupe de référence, dans le système d'information du RSI.

L'étude portait sur les données du 01/01/2014 au 31/12/2016 des bénéficiaires de l'assurance maladie du RSI Midi-Pyrénées ou du RSI Languedoc-Roussillon.

## **2.2 Présentation du RSI**

Le RSI est le régime obligatoire de sécurité sociale des artisans, des commerçants et des libéraux. En 2016, il gérait l'assurance maladie de 4,6 millions de personnes et la retraite de 2 millions de personnes ([www.rsi.fr](http://www.rsi.fr) s. d.).

Le RSI effectue une mission de service public en gérant la protection sociale des chefs d'entreprise indépendants et de leurs ayants-droit. Il régit les droits et assure le recouvrement des cotisations, notamment pour l'assurance maladie ([www.rsi.fr](http://www.rsi.fr) s. d.).

Les bénéficiaires relèvent de la caisse dont dépend leur lieu de résidence. Le RSI déploie un réseau de 26 caisses régionales et de points d'accueil en France. Une caisse nationale fédère l'institution ([www.rsi.fr](http://www.rsi.fr) s. d.). Le RSI Midi-Pyrénées gère les artisans et les commerçants midi-pyrénéens.

L'application TITAM, accessible par les caisses régionales et la caisse nationale, contrôle automatiquement la liquidation des prestations d'assurance maladie. Le récapitulatif et le détail des actes et des prestations remboursés sont véhiculés quotidiennement par des flux de données. L'intégralité des informations utilisées pour la liquidation sont disponibles en consultation.

## **2.3 Source de données**

La source de données était le système d'information du RSI, appelé OCAP. Il contient les données médicoadministratives et les données de remboursements de soins de tous les bénéficiaires de l'assurance maladie du RSI, avec un historique de trois ans. Le RSI ne dispose pas des données actualisées du PMSI.

## **2.4 Population d'étude**

Le critère d'inclusion était un remboursement d'antidépresseur relevé chez un bénéficiaire de l'assurance maladie du RSI Midi-Pyrénées ou du RSI Languedoc-Roussillon (Figure 14, Tableau 4).

Les critères d'exclusion étaient des données administratives non optimales, un âge inférieur à 18 ans, un remboursement antérieur d'antidépresseur, un DT1 et un remboursement d'antipsychotique (Figure 14, Tableau 4). Seuls les antidépresseurs indiqués dans les EDM étaient considérés (Tableau 1, Tableau 4). L'exclusion des personnes ayant des données administratives non optimales permettait de simplifier le traitement des données. L'exclusion des personnes ayant un âge inférieur à 18 ans était due au fait que seule la fluoxétine est indiquée chez les enfants et que les recommandations ne sont pas les mêmes pour les enfants et pour les adultes ([psychiatryonline.org](http://psychiatryonline.org) 2010; [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) 2017; [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk) 2009). L'exclusion des bénéficiaires d'un remboursement antérieur d'antidépresseur autorisait l'étude de la persistance

dès l'instauration du traitement et la prise en compte des évènements proxys d'inefficacité précoces (Ray 2003). L'exclusion des personnes atteintes de DT1 visait à restreindre l'étude aux personnes atteintes de DT2. L'exclusion des bénéficiaires d'un remboursement d'antipsychotique avait pour but de sélectionner les personnes dont le traitement médicamenteux des troubles dépressifs ne fait intervenir que des antidépresseurs.

Les personnes incluses étaient classées soit dans le groupe DT2, soit dans le groupe de référence (Figure 14, Tableau 4). Le DT2 devait être préexistant à la date de référence, afin de respecter la temporalité dans la recherche d'un lien de causalité du DT2 sur l'efficacité des antidépresseurs. Les personnes développant un DT2 après la classification restaient dans le groupe de référence.

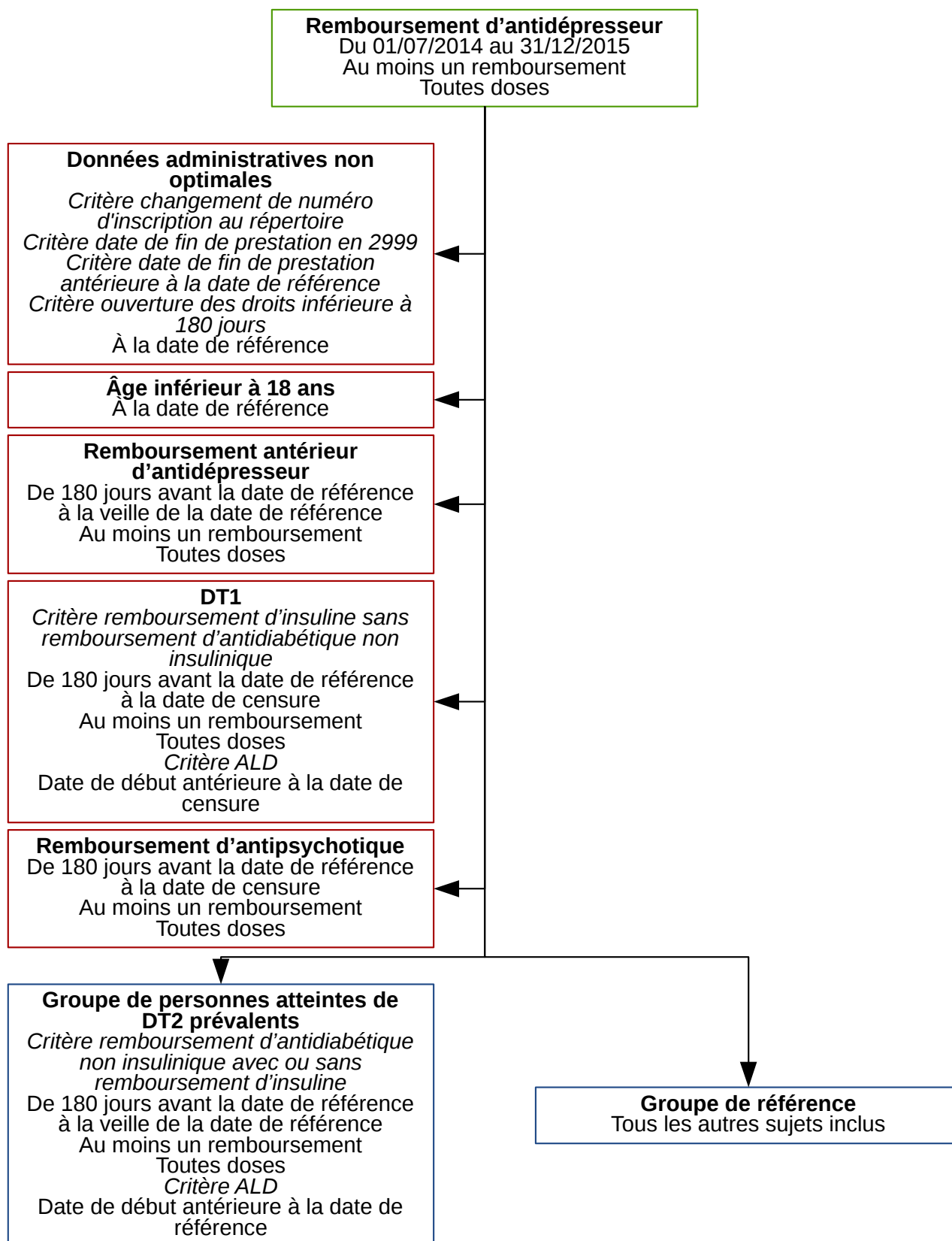


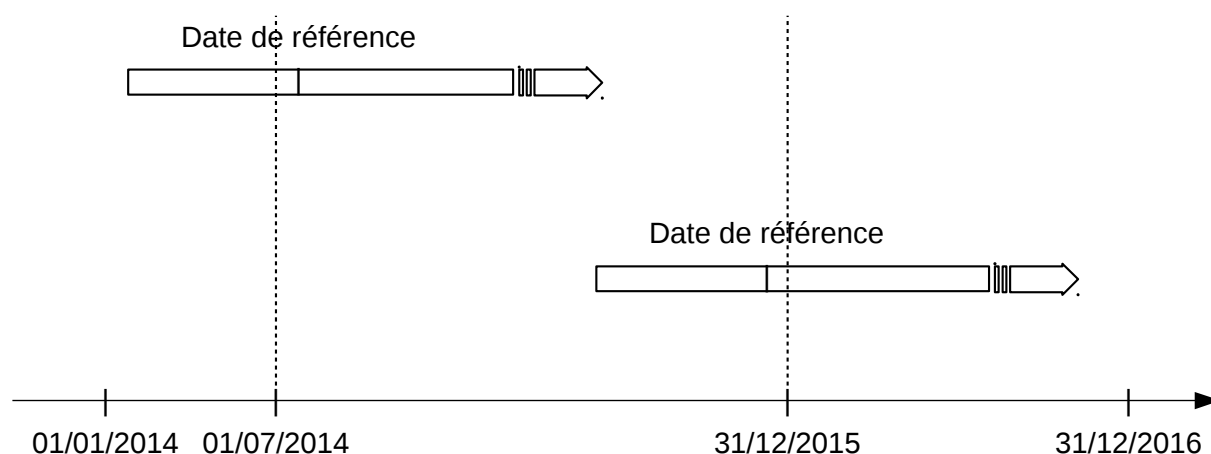
Figure 14 : Organigramme de l'étude

Trait vert : critère d'inclusion

Trait rouge : critères d'exclusion

Trait bleu : critères de classification

La période d'inclusion s'étendait du 01/07/2014 au 31/12/2015. La date de référence était la date du premier remboursement d'antidépresseur. La durée du suivi était de 360 jours. Les événements de censure étaient la fermeture des droits à l'assurance maladie du RSI, le décès et la fin du suivi. Ces dates garantissaient la présence d'un délai de 180 jours avant la date de référence et d'un délai de 360 jours après la date de référence (Figure 15).



*Figure 15 : Frise chronologique de l'étude*

*Exemple d'une personne incluse au début de la période d'inclusion et d'une personne incluse à la fin de la période d'inclusion*

L'inclusion a été effectuée par des requêtes dans OCAP1 avec SAS Enterprise Guide version 7.11.

## 2.5 Définition des critères d'évaluation

Pour l'objectif principal, le critère d'évaluation de la persistance des antidépresseurs était une durée de traitement supérieure ou égale à 180 jours, à partir de la date de référence, afin de refléter les recommandations. OCAP1 ne contenant ni la durée pour laquelle un traitement est délivré, ni la posologie, un remboursement était considéré équivalent à la délivrance de 28 jours de traitement. Une interruption de traitement était définie par l'absence de remboursement dans les 14 jours suivant la fin de la durée théorique des 28 jours du traitement précédent, soient 42 jours après le remboursement précédent (Figure 16, Figure 17). Un changement de médicament n'était pas considéré comme une interruption.

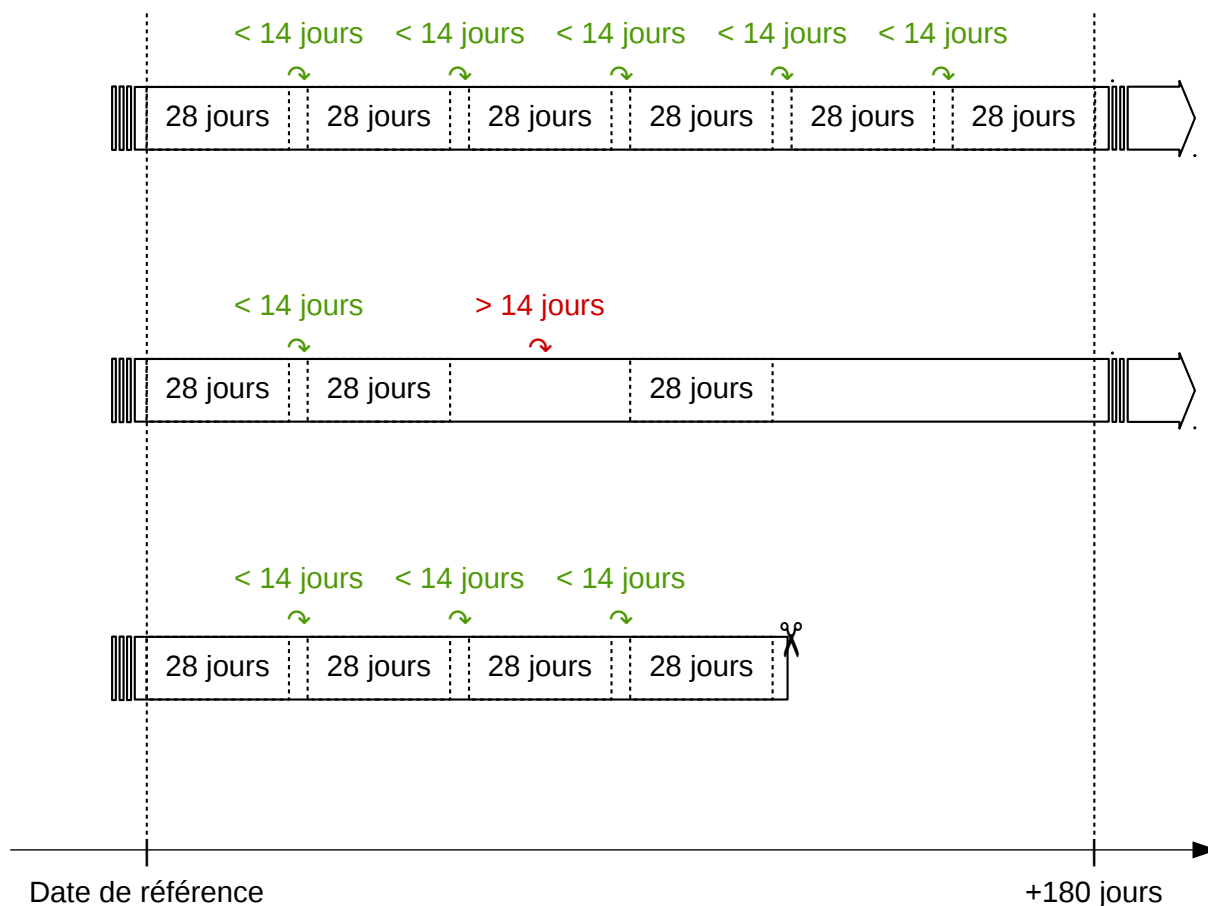
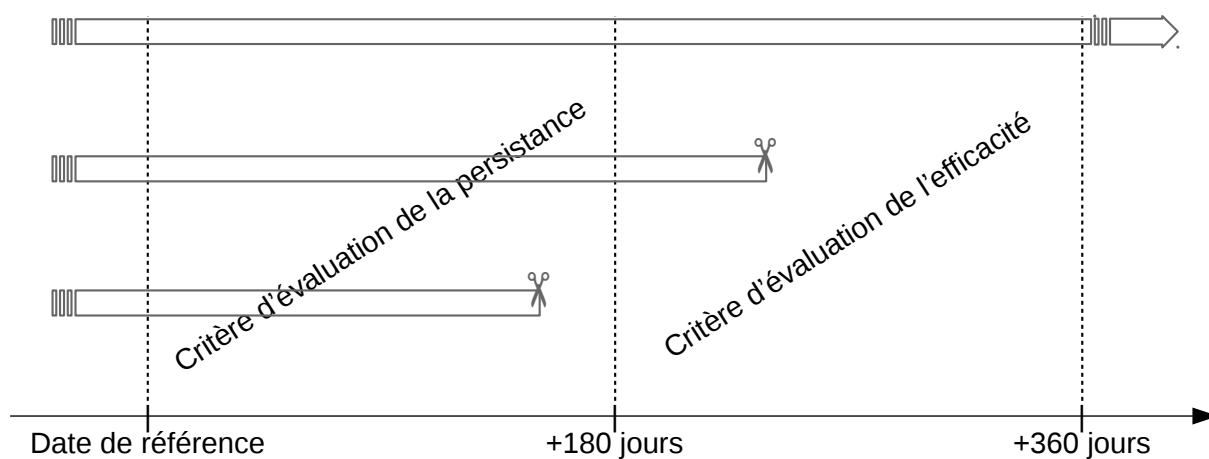


Figure 16 : Définition du critère d'évaluation de la persistance

Exemple d'une personne persistante, d'une personne non persistante et d'une personne censurée

Pour l'objectif secondaire, le critère d'évaluation de l'efficacité des antidépresseurs étaient la survenue d'un évènement proxy d'inefficacité, à partir de 180 jours après la date de référence (Figure 17, Tableau 4). Les proxys d'inefficacité étaient les arrêts de travail pour un trouble dépressif, les ALD pour un trouble dépressif, les hospitalisations en psychiatrie dans un établissement public ou les hospitalisations pour un trouble dépressif dans un établissement privé et les décès. La distinction entre les hospitalisations en psychiatrie dans un établissement public et les hospitalisations pour un trouble dépressif dans un établissement privé était due aux différences dans les données de liquidation disponibles dans OCAPAPI entre le secteur public et le secteur privé.



*Figure 17 : Chronologie du critère d'évaluation de la persistance et du critère d'évaluation de l'efficacité*

*Exemple d'une personne non censurée, d'une personne censurée pendant la période d'évaluation de la persistance et d'une personne censurée pendant la période d'évaluation de l'efficacité*

## 2.6 Définition des autres variables

Les variables extraites pour les statistiques descriptives et pour les ajustements étaient le sexe, l'âge, le groupe professionnel, le type de bénéficiaire, le département de résidence, les classes ATC d'antidépresseurs et les remboursements d'antidépresseurs (Tableau 4).

| Variable d'intérêt                                                    | Codage utilisé dans OCAPI                                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Antidépresseur                                                        | ATC N06A sauf N06AX01, N06AX12, N06AX25                                                                                        |
| Inhibiteurs non sélectifs de la recapture de la monoamine             | ATC N06AA                                                                                                                      |
| ISRS                                                                  | ATC N06AB                                                                                                                      |
| IMAO                                                                  | ATC N06AF                                                                                                                      |
| IMAO-A                                                                | ATC N06AG                                                                                                                      |
| « Autres antidépresseurs »                                            | ATC N06AX                                                                                                                      |
| Antipsychotique                                                       | ATC N05A                                                                                                                       |
| Insuline                                                              | ATC A10A                                                                                                                       |
| Antidiabétique non insulinique                                        | ATC A10B                                                                                                                       |
| DT1                                                                   | CIM-10 E10                                                                                                                     |
| DT2                                                                   | CIM-10 E11                                                                                                                     |
| Trouble dépressif                                                     | CIM-10 F32 à F39                                                                                                               |
| Hospitalisation en psychiatrie dans un établissement public           | Discipline médicotarifaire 230, 236, 237, 803, 808                                                                             |
| Hospitalisation pour un trouble dépressif dans un établissement privé | Groupe homogène de séjour 7062, 7063, 7084, 7085, 7086, 7087, 7088, 7099, 7100, 7101, 7102, 7103, 7123, 7124, 7125, 7126, 7127 |

*Tableau 4 : Correspondance entre les variables d'intérêt et le codage utilisé dans OCAPI*

## 2.7 Recueil des données

Le recueil des données concerne toutes les bénéficiaires de l'assurance maladie du RSI.

La validité des données concernant les actes et les prestations remboursés est vérifiée par l'application TITAM, à partir d'un ensemble de référentiels. Une validation manuelle d'échantillons aléatoires a été effectuée à chaque étape de la requête.

## 2.8 Analyses statistiques

Les personnes incluses et les remboursements d'antidépresseurs ont été décrits. Les variables qualitatives ont été décrites avec les effectifs et les pourcentages par modalités. Les comparaisons entre le groupe DT2 et le groupe de référence ont été effectuées par le test du  $\chi^2$  d'homogénéité ou le test exact de Fisher. Les variables quantitatives ont été décrites avec la moyenne, les extremums, les quartiles et les effectifs et les pourcentages par classes. Les

comparaisons entre le groupe DT2 et le groupe de référence ont été effectuées par le test de Student ou le test de Wilcoxon-Mann-Whitney.

Pour l'objectif principal, une analyse de survie a été conduite. Dans le cadre d'analyses univariées, des courbes de Kaplan-Meier ont été générées. Les comparaisons entre le groupe DT2 et le groupe de référence ont été effectuées par le test du *log-rank*. Dans le cadre d'analyses multivariées, un modèle de Cox a été construit pour estimer le HR de la persistance des antidépresseurs du groupe DT2 par rapport au groupe de référence. Les variables explicatives disponibles étaient le groupe DT2 ou de référence, la classe ATC d'antidépresseur, le sexe, l'âge, le groupe professionnel, le type de bénéficiaire et le département de résidence. L'âge a été traité comme une variable continue. Les hypothèses de log-linéarité et des risques proportionnels ont été vérifiées. La sélection du meilleur modèle de Cox a été réalisée selon une méthode pas à pas. Les interactions ont été recherchées. Dans le cadre d'analyses de sensibilité, une interruption de traitement était définie par l'absence de remboursement dans les 7 jours ou dans les 28 jours suivant la fin de la durée théorique des 28 jours du traitement précédent, soient respectivement 35 jours ou 56 jours après le remboursement précédent.

Pour l'objectif secondaire, les événements proxys d'inefficacité ont été décrits avec les effectifs et les pourcentages pour le groupe DT2 et pour le groupe de référence complets. Il en a été de même pour le groupe DT2 et pour le groupe de référence restreints aux personnes persistantes.

Pour tous les tests statistiques, le risque  $\alpha$  a été fixé à 5 %.

Les analyses statistiques ont été conduites avec R version 3.4.0.

## **2.9 Aspects réglementaires**

Le traitement automatisé d'OCAPI dispose d'un avis favorable de la Commission nationale de l'informatique et des libertés sous le numéro 342521 ([www.rsi.fr](http://www.rsi.fr) 2009).

# **3 Résultats**

## **3.1 Description des personnes incluses**

L'étude a inclus 9 802 des 374 117 bénéficiaires de l'assurance maladie du RSI Midi-Pyrénées ou du RSI Languedoc-Roussillon. Le rapport homme/femme était de 1,7 dans le groupe DT2 et de 0,9 dans le groupe de référence. Le groupe DT2 était en moyenne 12,6 ans plus âgé que le groupe de référence. Il n'y avait pas de différence de groupe professionnel, de type de bénéficiaire et de département de résidence entre le groupe DT2 et le groupe de référence (Tableau 5).

|                                 | Groupe DT2<br>n = 762 | Groupe de référence<br>n = 9 040 | p       |
|---------------------------------|-----------------------|----------------------------------|---------|
| Sexe, n (%)                     |                       |                                  | < 0,001 |
| Femme                           | 281 (36,9)            | 4 716 (52,2)                     |         |
| Homme                           | 481 (63,1)            | 4 324 (47,8)                     |         |
| Âge, années                     |                       |                                  |         |
| Minimum                         | 33,7                  | 18,1                             |         |
| 1 <sup>er</sup> quartile        | 62,4                  | 45,5                             |         |
| Médiane                         | 70,9                  | 55,8                             |         |
| Moyenne                         | 71                    | 58,4                             | < 0,001 |
| 3 <sup>e</sup> quartile         | 81,1                  | 71,6                             |         |
| Maximum                         | 100,8                 | 108,5                            |         |
| Âge en classes, n (%)           |                       |                                  | < 0,001 |
| ≤ 30 ans                        | 0 (0,0)               | 260 (2,9)                        |         |
| ] 30 – 40 ] ans                 | 3 (0,4)               | 971 (10,7)                       |         |
| ] 40 – 63 ] ans                 | 203 (26,6)            | 4 480 (49,6)                     |         |
| > 63 ans                        | 556 (73,0)            | 3 329 (36,8)                     |         |
| Groupe professionnel, n (%)     |                       |                                  | 0,081   |
| Artisan                         | 355 (46,6)            | 4 232 (46,8)                     |         |
| Commerçant                      | 395 (51,8)            | 4 736 (52,4)                     |         |
| Indéterminé                     | 12 (1,6)              | 72 (0,8)                         |         |
| Type de bénéficiaire, n (%)     |                       |                                  | 0,459   |
| Assuré                          | 667 (87,5)            | 7 994 (88,4)                     |         |
| Ayant droit                     | 95 (12,5)             | 1 046 (11,6)                     |         |
| Département de résidence, n (%) |                       |                                  | 0,070   |
| 9                               | 25 (3,3)              | 216 (2,4)                        |         |
| 11                              | 38 (5,0)              | 593 (6,6)                        |         |
| 12                              | 47 (6,2)              | 523 (5,8)                        |         |
| 30                              | 103 (13,5)            | 1 179 (13,0)                     |         |
| 31                              | 112 (14,7)            | 1 621 (17,9)                     |         |
| 32                              | 31 (4,1)              | 346 (3,8)                        |         |
| 34                              | 168 (22,0)            | 1 840 (20,4)                     |         |
| 46                              | 29 (3,8)              | 347 (3,8)                        |         |
| 48                              | 6 (0,8)               | 126 (1,4)                        |         |
| 65                              | 41 (5,4)              | 444 (4,9)                        |         |
| 66                              | 79 (10,4)             | 792 (8,8)                        |         |
| 81                              | 39 (5,1)              | 605 (6,7)                        |         |
| 82                              | 44 (5,8)              | 408 (4,5)                        |         |

Tableau 5 : Description des personnes incluses

## **3.2 Description des remboursements d'antidépresseurs**

Les personnes incluses ont bénéficié de 30 632 remboursements d'antidépresseurs de la date de référence à 180 jours après la date de référence. Les antidépresseurs les plus remboursés étaient les ISRS, les « autres antidépresseurs » et les inhibiteurs non sélectifs de la recapture de la monoamine. Les remboursements d'IMAO et d'IMAO-A étaient très minoritaires. Il n'y avait pas de différence de classe ATC d'antidépresseur par personnes, en moyenne et en classes, entre le groupe DT2 et le groupe de référence. Sans prise en compte de la persistance et sans ajustement, le groupe DT2 avait plus de remboursements d'antidépresseur par personnes, en moyenne et en classes, que le groupe de référence (Tableau 6).

|                                                               | Groupe DT2<br>n = 762 | Groupe de référence<br>n = 9 040 | p     |
|---------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------------------|-------|
| Classe ATC d'antidépresseur, n (%)                            |                       |                                  | 0,112 |
| Inhibiteurs non sélectifs de la recapture de la monoamine     | 114 (15,0)            | 1 344 (14,9)                     |       |
| ISRS                                                          | 512 (67,2)            | 6 419 (71,0)                     |       |
| IMAO                                                          | 0 (0,0)               | 1 (0,0)                          |       |
| IMAO-A                                                        | 0 (0,0)               | 4 (0,0)                          |       |
| « Autres antidépresseurs »                                    | 240 (31,5)            | 2 428 (26,9)                     |       |
| Classe ATC d'antidépresseur par personne, n                   |                       |                                  |       |
| Minimum                                                       | 1                     | 1                                |       |
| 1 <sup>er</sup> quartile                                      | 1                     | 1                                |       |
| Médiane                                                       | 1                     | 1                                |       |
| Moyenne                                                       | 1,1                   | 1,1                              | 0,370 |
| 3 <sup>e</sup> quartile                                       | 1                     | 1                                |       |
| Maximum                                                       | 4                     | 6                                |       |
| Classe ATC d'antidépresseur par personne en classes, n (%)    |                       |                                  | 0,351 |
| 1                                                             | 669 (87,8)            | 8 037 (88,9)                     |       |
| ≥ 2                                                           | 93 (12,2)             | 1 003 (11,1)                     |       |
| Remboursement d'antidépresseur par personne, n                |                       |                                  |       |
| Minimum                                                       | 1                     | 1                                |       |
| 1 <sup>er</sup> quartile                                      | 1                     | 1                                |       |
| Médiane                                                       | 2                     | 2                                |       |
| Moyenne                                                       | 3,3                   | 3,1                              | 0,028 |
| 3 <sup>e</sup> quartile                                       | 6                     | 5                                |       |
| Maximum                                                       | 21                    | 20                               |       |
| Remboursement d'antidépresseur par personne en classes, n (%) |                       |                                  | 0,049 |
| 1                                                             | 284 (37,3)            | 3 708 (41,0)                     |       |
| ] 1 – 5 ]                                                     | 286 (37,5)            | 3 358 (37,1)                     |       |
| ≥ 6                                                           | 192 (25,2)            | 1 974 (21,8)                     |       |

Tableau 6 : Description des remboursements d'antidépresseurs de la date de référence à 180 jours après la date de référence

### 3.3 Comparaison de la persistance des antidépresseurs

Dans le cadre des analyses univariées, la persistance était inférieure à 180 jours pour 622 (81,6 %) personnes du groupe DT2 et pour 7 636 (84,5 %) personnes du groupe de référence. La médiane de persistance était de 28 jours pour le groupe DT2 et pour le groupe de référence. Sans ajustement, le groupe DT2 persistait plus longtemps que le groupe de référence ( $p = 0,022$ ). La stabilité de la persistance puis sa nette diminution le 28<sup>e</sup> jour étaient dus au fait qu'un remboursement était considéré équivalent à la délivrance de 28 jours de traitement (Figure 18).

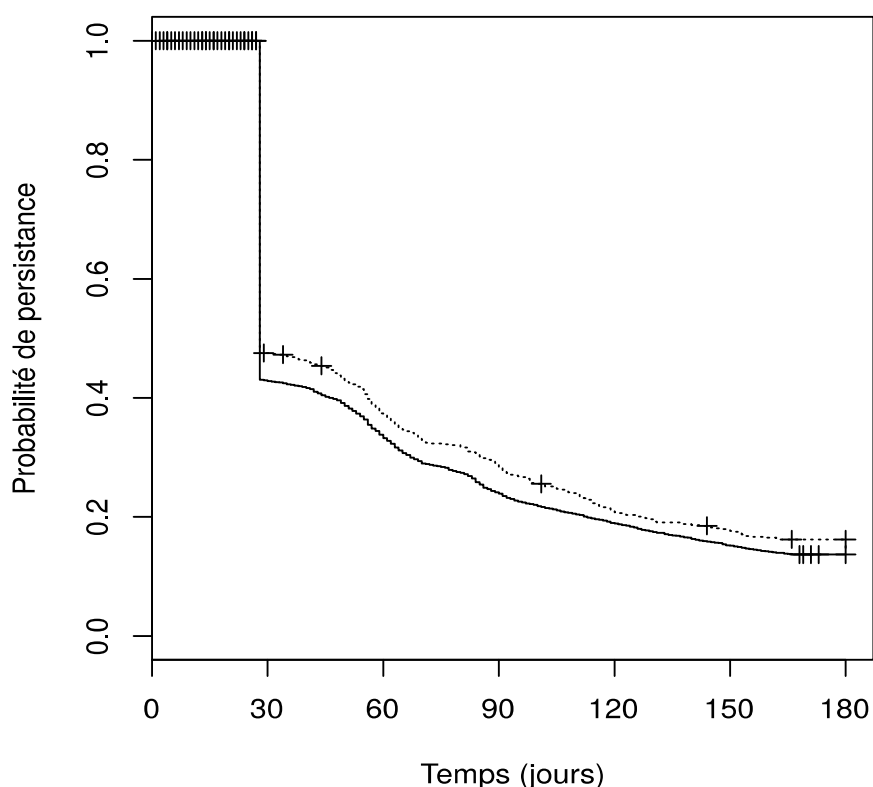


Figure 18 : Probabilité de persistance selon la méthode de Kaplan-Meier

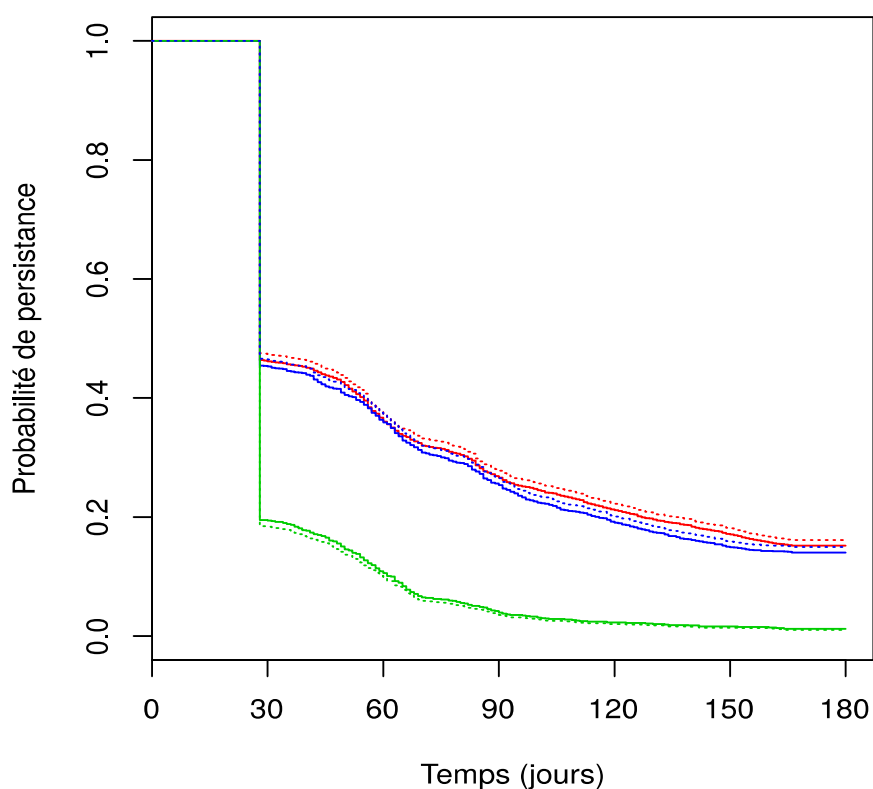
Trait pointillé : groupe DT2

Trait plein : groupe de référence

Dans le cadre des analyses multivariées, le modèle de Cox était ajusté sur le groupe DT2 ou de référence, le sexe et l'âge et stratifié sur la classe ATC d'antidépresseur. Toutes choses égales par ailleurs, il n'y avait plus de différence de persistance entre le groupe DT2 et le groupe de référence. Les hommes avaient environ 5 % de risque de moins que les femmes de ne pas persister 180 jours. Chaque année supplémentaire diminuait d'environ 1 % le risque de ne pas persister 180 jours (Tableau 7, Figure 19).

|           | HR ajusté | IC 95 %       | p       |
|-----------|-----------|---------------|---------|
| Groupe    |           |               |         |
| DT2       | 0,968     | 0,890 – 1,052 | 0,445   |
| Référence | Référence |               |         |
| Sexe      |           |               |         |
| Femme     | Référence |               |         |
| Homme     | 0,947     | 0,907 – 0,989 | 0,015   |
| Âge       | 0,995     | 0,994 – 0,996 | < 0,001 |

*Tableau 7 : HR ajustés obtenus avec le modèle de Cox*



*Figure 19 : Probabilité de persistance estimée à partir du modèle de Cox*

*Trait pointillé : personne du groupe DT2*

*Trait plein : personne du groupe de référence*

*Trait rouge : ISRS*

*Trait bleu : « autres antidépresseurs »*

*Trait vert : inhibiteurs non sélectifs de la recapture de la monoamine*

Dans le cadre des analyses de sensibilité, avec le délai d'interruption 7 de jours, la non-persistance augmentait à 680 (89,2 %) personnes du groupe DT2 et à 8 249 (91,3 %) personnes du groupe de référence. Sans ajustement, le groupe DT2 persistait plus longtemps que le groupe de référence ( $p = 0,048$ ). Toutes choses égales par ailleurs, il n'y avait plus de différence de persistance entre le groupe DT2 et le groupe de référence ( $HR = 0,987$  ;  $IC\ 95\ \% = 0,911 - 1,069$  ;  $p = 0,744$ ).

Avec le délai d'interruption de 28 jours, la non-persistance diminuait à 558 (73,2 %) personnes du groupe DT2 et à 6 829 (75,5 %) personnes du groupe de référence. Sans ajustement, il n'y avait plus de différence de persistance entre le groupe DT2 et le groupe de référence ( $p = 0,120$ ). Toutes choses égales par ailleurs, il n'y avait plus de différence de persistance entre le groupe DT2 et le groupe de référence ( $HR = 1,0$  ;  $IC\ 95\ \% = 0,915 - 1,092$  ;  $p = 0,995$ ).

### **3.4 Description des évènements proxys d'inefficacité**

Les arrêts de travail pour un trouble dépressif, les ALD pour un trouble dépressif et les hospitalisations en psychiatrie dans un établissement public ou les hospitalisations pour un trouble dépressif dans un établissement privé étaient rares. La proportion d'arrêts de travail pour un trouble dépressif était plus faible et la proportion de décès était plus élevée dans le groupe DT2 par rapport au groupe de référence (Tableau 8).

|                                                                                                                                             | Groupes complets |                     | Groupes restreints aux personnes persistantes |                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------|-----------------------------------------------|---------------------|
|                                                                                                                                             | Groupe DT2       | Groupe de référence | Groupe DT2                                    | Groupe de référence |
|                                                                                                                                             | n = 762          | n = 9 040           | n = 112                                       | n = 1 155           |
| Arrêt de travail pour un trouble dépressif, n (%)                                                                                           | 0 (0,0)          | 66 (0,7)            | 0 (0,0)                                       | 14 (1,2)            |
| ALD pour un trouble dépressif, n (%)                                                                                                        | 1 (0,1)          | 6 (0,1)             | 0 (0,0)                                       | 0 (0,0)             |
| Hospitalisation en psychiatrie dans un établissement public ou hospitalisation pour un trouble dépressif dans un établissement privé, n (%) | 0 (0,0)          | 7 (0,1)             | 0 (0,0)                                       | 0 (0,0)             |
| Décès, n (%)                                                                                                                                | 68 (8,9)         | 343 (3,8)           | 17 (15,2)                                     | 62 (5,4)            |

*Tableau 8 : Description des évènements proxys d'inefficacité à partir de 180 jours après la date de référence*

## 4 Discussion

### 4.1 Persistance des antidépresseurs

Le résultat le plus important est l'absence de différence de persistance entre le groupe DT2 et le groupe de référence. Les résultats de persistance concordent avec les études précédentes sur des systèmes d'information en France. En effet, ces dernières ont également identifié plus de 80 % de personnes non persistantes dans la population générale (Fagot et al. 2016; Tournier et al. 2011).

Par rapport à ces études, le critère d'évaluation se distingue par le choix d'un délai d'interruption de 14 jours au lieu de 28 jours (Fagot et al. 2016; Tournier et al. 2011). Puisqu'il est plus court, sa sensibilité est supérieure, ce qui permet de détecter plus efficacement les personnes non persistantes. Toutefois, il reste spécifique (Hansen et al. 2010), ce qui permet de minimiser le nombre de personnes considérée à tort comme non persistantes, par exemple en cas d'hospitalisation ou de stockage de médicaments obtenus lors de délivrances précédentes. Le gain de sensibilité est mis en évidence par les analyses de sensibilité, car, sans ajustements, un

délai d'interruption de 14 jours permettait d'identifier une différence de persistance entre le groupe DT2 et le groupe de référence, contrairement à un délai d'interruption de 28 jours.

La compliance est une autre variable indispensable à l'obtention de l'efficacité des antidépresseurs. Toutefois, le critère d'évaluation ne la prend pas en compte, car les personnes persistant 180 jours sont probablement compliantes. Cette hypothèse est confirmée par les résultats très proches obtenus avec un critère d'évaluation faisant intervenir seulement la persistance, seulement la compliance ou la persistance et la compliance combinées (Cantrell et al. 2006). Ainsi, l'utilisation d'un critère d'évaluation faisant intervenir seulement la persistance permet d'obtenir une estimation fiable de l'observance, tout en restant plus simple qu'un critère d'évaluation faisant intervenir la persistance et la compliance combinées (Figure 20).



Figure 20 : Définition de la compliance et de la persistance (Cramer et al. 2008)

La proportion de personnes non persistantes plus importante avec les inhibiteurs non sélectifs de la recapture de la monoamine a déjà été observée (Tournier et al. 2011). Cela peut être dû au fait qu'ils sont souvent utilisés dans d'autres indications que les EDM (Tableau 1), car ils ne sont pas recommandés en première intention dans les EDM (psychiatryonline.org 2010; www.has-sante.fr 2017; www.nice.org.uk 2009). Il n'est toutefois pas possible d'exclure qu'ils sont interrompus prématurément à cause de leur profil d'effets indésirables moins intéressant que celui des ISRS et des « autres antidépresseurs ».

L'augmentation de la persistance avec l'âge a également déjà été observée (Tournier et al. 2011). Ainsi, l'effet de l'âge semble expliquer les différences dans les analyses univariées entre les

remboursements d'antidépresseur par personne, en moyenne et en classes, et entre les courbes de Kaplan-Meier du groupe DT2 et du groupe de référence.

L'augmentation de la persistance chez les hommes par rapport aux femmes est contradictoire avec ce qui a déjà été observé (Tournier et al. 2011).

## **4.2 Efficacité des antidépresseurs**

La proportion d'arrêts de travail pour un trouble dépressif est plus élevée dans le groupe de référence et la proportion de décès est plus élevée dans le groupe DT2. Ces résultats ne sont pas interprétables, en raison de l'absence de variables d'ajustement indispensables pour permettre une analyse multivariée et en raison de la faible incidence des événements proxys d'inefficacité.

Cette étude a toutefois permis l'élaboration d'un protocole pour une étude pharmacoépidémiologique à partir d'un système d'information. De plus, elle peut permettre de calculer le nombre de sujets nécessaires pour une prochaine étude, en prenant en compte la prévalence du diabète chez les bénéficiaires d'un remboursement d'antidépresseur et l'incidence des événements proxys d'inefficacité.

Les principales limites pourraient être contournées par le recours à une population plus nombreuse et plus représentative de la population générale, à des données cliniques et à des proxys d'inefficacité plus robustes, en particulier les hospitalisations pour tentative de suicide et les décès par suicide.

Le recours à une population plus nombreuse et plus représentative de la population générale pourrait augmenter l'incidence des événements proxys d'inefficacité. En effet, la spécificité des bénéficiaires de l'assurance maladie du RSI peut entraîner la censure d'événements proxys d'inefficacité. Ainsi, un trouble dépressif entraînant un événement proxy d'inefficacité est susceptible d'engendrer une incapacité à maintenir un statut de travailleur indépendant et de causer un transfert vers un autre régime.

Des données cliniques permettraient de procéder à des ajustements entre le groupe DT2 et le groupe de référence. Dans le cadre d'une étude pharmacoépidémiologique, ces ajustements sont nécessaires pour tenter de prendre en compte des facteurs de confusion et des facteurs modificateur d'effets (Figure 11, Figure 12, Figure 13).

Les proxys d'inefficacité utilisés sont soumis à des biais. En particulier, la différence d'âge entre le groupe DT2 et le groupe de référence semble expliquer la proportion d'arrêts de travail plus élevée dans le groupe de référence, car ils ne concernent que les bénéficiaires actifs, alors qu'il y a probablement plus de retraités dans le groupe DT2. De plus, les complications diabétiques et les comorbidités semblent expliquer la proportion de décès plus élevée chez les personnes atteintes de DT2. Enfin, le caractère non systématique des demandes d'ALD pourraient entraîner

un biais en fonction des revenus, de la souscription à une complémentaire santé ou de l'alliance thérapeutique.

D'autres données disponibles à partir d'un système d'information, en particulier les changements de classe d'antidépresseur ou les prescriptions d'antipsychotique et les consultations psychiatriques, pourraient constituer des proxys d'inefficacité supplémentaires. Cependant, ils semblent être eux aussi soumis à des limites. Ainsi, il n'est pas possible d'affirmer que les changements de classe d'antidépresseur ou que les prescriptions d'antipsychotique sont liés à une non-réponse plutôt qu'à des effets indésirables ou à des symptômes psychotiques. De même, il n'est pas possible d'affirmer que les consultations psychiatriques sont liées à la gravité des troubles dépressifs plutôt qu'à une bonne alliance thérapeutique.

La non-persistance ne doit pas être considérée comme un proxy d'inefficacité, car beaucoup de personnes interrompent leur traitement parce qu'elles se sentent mieux (Demyttenaere et al. 2001; Maddox, Levi, et Thompson 1994). D'une part, cela peut être dû à un défaut de communication avec le médecin quant à la nécessité d'une phase de consolidation (Bull et al. 2002). D'autre part, cela peut être dû à la prescription d'antidépresseurs hors indication devant des symptômes spontanément résolutifs, mais diagnostiqués à tort comme étant des troubles dépressifs. En effet, les troubles dépressifs sont surdiagnostiqués en médecine générale (Mitchell, Vaze, et Rao 2009). De plus, en France, des antidépresseurs sont fréquemment prescrits à des personnes ne présentant pas de troubles dépressifs (Grolleau et al. 2008).

La comparaison pharmacoépidémiologique de l'efficacité des antidépresseurs chez les personnes atteintes de DT2 par rapport aux personnes sans DT2 nécessite de prendre en compte la persistance, mais aussi l'exposition, car cette dernière peut varier dans le temps. En effet, une personne peut être exposée à nouveau après une interruption temporaire de son traitement (Figure 16). De plus, la persistance ou l'exposition au-delà de 180 jours après la date de référence, c'est-à-dire pendant l'étude de l'efficacité, pourrait diminuer le risque de survenue d'évènements proxys d'inefficacité.

L'utilisation d'un système d'information à visée médicoadministrative présente des limites. En particulier, le remboursement d'un médicament ne garantit pas sa consommation. Toutefois, il est probable que les personnes persistant 180 jours consomment les antidépresseurs remboursés. De plus, l'absence d'indications pourrait introduire un biais, notamment parce que certains antidépresseurs sont indiqués dans les douleurs neuropathiques (Tableau 1). Cependant, cette méthode présente l'intérêt de donner accès à des données exhaustives et non soumises aux biais de participation et de mémorisation.

# **Conclusion et perspectives**

D'une part, cette revue de la littérature a permis de poser un cadre théorique justifiant la nécessité d'étudier l'efficacité des antidépresseurs chez les personnes atteintes de diabète par rapport aux personnes sans diabète.

Ainsi, il existe un faisceau d'arguments en faveur d'une association causale bidirectionnelle et multifactorielle entre le diabète et les troubles dépressifs, malgré les limites méthodologiques et les résultats parfois contradictoires des études sur le sujet. Des données précliniques et l'absence de données cliniques rassurantes font craindre une perte d'efficacité des antidépresseurs dans ce contexte. De plus, un défaut de persistance et des facteurs de confusion et des facteurs modificateurs d'effet potentiels ont été identifiés pour le rôle qu'ils pourraient jouer dans une étude d'efficacité.

D'autre part, cette étude a permis une première approche de cette vaste question de recherche.

En effet, à notre connaissance, il s'agit de la première comparaison de la persistance des antidépresseurs, un prérequis à leur efficacité, et de la première exploration pharmacoépidémiologique de leur efficacité chez les personnes atteintes de DT2 par rapport aux personnes sans DT2. La comparaison de la persistance n'a pas identifié de différence entre le groupe DT2 et le groupe de référence. L'exploration de l'efficacité a permis d'élaborer un protocole et de fournir des données pour le calcul du nombre de sujets nécessaires pour une prochaine étude.

Le recours à l'Échantillon généraliste de bénéficiaires, au PMSI et au Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès ou à la *Clinical practice research datalink* comme source de données permettraient de disposer d'une population plus nombreuse et plus représentative de la population générale, de données cliniques et de proxys d'inefficacité plus robustes. Ainsi, les principales limites ayant empêché la comparaison de l'efficacité des antidépresseurs chez les personnes atteintes de DT2 par rapport aux personnes sans DT2 pourraient être contournées.

# **Annexes**

# 1 Références

- agence-prd.ansm.sante.fr. 2017. « Répertoire des spécialités pharmaceutiques ». 10 novembre 2017. <http://agence-prd.ansm.sante.fr>.
- Ali, S., M. A. Stone, J. L. Peters, M. J. Davies, et K. Khunti. 2006. « The Prevalence of Co-Morbid Depression in Adults with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis: Review Article ». *Diabetic Medicine* 23 (11):1165-73. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01943.x>.
- American Diabetes Association. 2014. « Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus ». *Diabetes Care* 37 (Supplement\_1):S81-90. <https://doi.org/10.2337/dc14-S081>.
- American Psychiatric Association, et American Psychiatric Association, éd. 2013. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. 5th ed. Washington, D.C: American Psychiatric Association.
- Anderson, R. J., K. E. Freedland, R. E. Clouse, et P. J. Lustman. 2001. « The Prevalence of Comorbid Depression in Adults With Diabetes: A Meta-Analysis ». *Diabetes Care* 24 (6):1069-78. <https://doi.org/10.2337/diacare.24.6.1069>.
- Anderson, R. J., B. M. Gott, G. S. Sayuk, K. E. Freedland, et P. J. Lustman. 2010. « Antidepressant Pharmacotherapy in Adults With Type 2 Diabetes: Rates and Predictors of Initial Response ». *Diabetes Care* 33 (3):485-89. <https://doi.org/10.2337/dc09-1466>.
- Andrade, Laura, Jorge J. Caraveo-anduaga, Patricia Berglund, Rob V. Bijl, Ron De Graaf, Wilma Vollebergh, Eva Dragomirecka, et al. 2003. « The Epidemiology of Major Depressive Episodes: Results from the International Consortium of Psychiatric Epidemiology (ICPE) Surveys ». *International Journal of Methods in Psychiatric Research* 12 (1):3-21. <https://doi.org/10.1002/mpr.138>.
- Barnard, K., R. C. Peveler, et R. I. G. Holt. 2013. « Antidepressant Medication as a Risk Factor for Type 2 Diabetes and Impaired Glucose Regulation: Systematic Review ». *Diabetes Care* 36 (10):3337-45. <https://doi.org/10.2337/dc13-0560>.
- Baumeister, Harald, Nico Hutter, et Jürgen Bengel. 2012. « Psychological and Pharmacological Interventions for Depression in Patients with Diabetes Mellitus and Depression ». In *Cochrane Database of Systematic Reviews*, édité par The Cochrane Collaboration. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008381.pub2>.
- Bryan, Charlene, Thomas Songer, Maria Mori Brooks, A. John Rush, Michael E. Thase, Bradley Gaynes, G.K. Balasubramani, Madhukar H. Trivedi, Maurizio Fava, et Stephen R. Wisniewski. 2010. « The Impact of Diabetes on Depression Treatment Outcomes ».

*General Hospital Psychiatry* 32 (1):33-41.

<https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2009.07.009>.

Bull, Scott A., X. Henry Hu, Enid M. Hunkeler, Janelle Y. Lee, Eileen E. Ming, Leona E. Markson, et Bruce Fireman. 2002. « Discontinuation of Use and Switching of Antidepressants: Influence of Patient-Physician Communication ». *JAMA* 288 (11):1403.

<https://doi.org/10.1001/jama.288.11.1403>.

Burton, Christopher, Niall Anderson, Katie Wilde, et Colin R Simpson. 2012. « Factors Associated with Duration of New Antidepressant Treatment: Analysis of a Large Primary Care Database ». *British Journal of General Practice* 62 (595):104-12.

<https://doi.org/10.3399/bjgp12X625166>.

Cantrell, Christopher Ron, Michael T. Eaddy, Manan B. Shah, Timothy S. Regan, et Michael C. Sokol. 2006. « Methods for Evaluating Patient Adherence to Antidepressant Therapy: A Real-World Comparison of Adherence and Economic Outcomes ». *Medical Care* 44 (4):300-303.

<https://doi.org/10.1097/01.mlr.0000204287.82701.9b>.

Champaneri, Shivam, Gary S. Wand, Saurabh S. Malhotra, Sarah S. Casagrande, et Sherita Hill Golden. 2010. « Biological Basis of Depression in Adults with Diabetes ». *Current Diabetes Reports* 10 (6):396-405.

<https://doi.org/10.1007/s11892-010-0148-9>.

Cramer, Joyce A., Anuja Roy, Anita Burrell, Carol J. Fairchild, Mahesh J. Fuldeore, Daniel A. Ollendorf, et Peter K. Wong. 2008. « Medication Compliance and Persistence: Terminology and Definitions ». *Value in Health* 11 (1):44-47.

<https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2007.00213.x>.

Demyttenaere, K., P. Enzlin, W. Dewé, B. Boulanger, J. De Bie, W. De Troyer, et P. Mesters. 2001. « Compliance with Antidepressants in a Primary Care Setting, 1: Beyond Lack of Efficacy and Adverse Events ». *The Journal of Clinical Psychiatry* 62 Suppl 22:30-33.

Egede, L. E. 2004. « Diabetes, Major Depression, and Functional Disability Among U.S. Adults ». *Diabetes Care* 27 (2):421-28.

<https://doi.org/10.2337/diacare.27.2.421>.

Eissa Ahmed, Amany Ali, Nawal Mohammed Al-Rasheed, et Nouf Mohammed Al-Rasheed. 2009. « Antidepressant-like Effects of Rosiglitazone, a PPAR $\gamma$  Agonist, in the Rat Forced Swim and Mouse Tail Suspension Tests ». *Behavioural Pharmacology* 20 (7):635-42.

<https://doi.org/10.1097/FBP.0b013e328331b9bf>.

Fagot, Jean-Paul, Anne Cuercq, Solène Samson, et Anne Fagot-Campagna. 2016. « Cohort of One Million Patients Initiating Antidepressant Treatment in France: 12-Month Follow-Up ». *International Journal of Clinical Practice* 70 (9):744-51.

<https://doi.org/10.1111/ijcp.12850>.

Feltz-Cornelis, Christina M. van der, Jasper Nuyen, Corinne Stoop, Juliana Chan, Alan M.

Jacobson, Wayne Katon, Frank Snoek, et Norman Sartorius. 2010. « Effect of Interventions

for Major Depressive Disorder and Significant Depressive Symptoms in Patients with Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *General Hospital Psychiatry* 32 (4):380-95. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2010.03.011>.

Finkel, Richard, Karen Whalen, Richard Finkel, et Thomas A Panavelli. 2015. *Pharmacology*. Philadelphia: Wolters Kluwer.

Gasquet, I., L. Nègre-Pagès, A. Fourrier, G. Nachbaur, A. El-Hasnaoui, V. Kovess, et J.-P. Lépine. 2005. « Usage des psychotropes et troubles psychiatriques en France : résultats de l'étude épidémiologique ESEMeD/MHEDEA 2000/ (ESEMeD) en population générale ». *L'Encéphale* 31 (2):195-206. [https://doi.org/10.1016/S0013-7006\(05\)82386-3](https://doi.org/10.1016/S0013-7006(05)82386-3).

Gavard, J. A., P. J. Lustman, et R. E. Clouse. 1993. « Prevalence of Depression in Adults With Diabetes: An Epidemiological Evaluation ». *Diabetes Care* 16 (8):1167-78. <https://doi.org/10.2337/diacare.16.8.1167>.

Goldney, R. D., P. J. Phillips, L. J. Fisher, et D. H. Wilson. 2004. « Diabetes, Depression, and Quality of Life: A Population Study ». *Diabetes Care* 27 (5):1066-70. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.5.1066>.

Gonzalez, J. S., M. Peyrot, L. A. McCarl, E. M. Collins, L. Serpa, M. J. Mimiaga, et S. A. Safren. 2008. « Depression and Diabetes Treatment Nonadherence: A Meta-Analysis ». *Diabetes Care* 31 (12):2398-2403. <https://doi.org/10.2337/dc08-1341>.

Goodman, Louis S., Laurence L. Brunton, Bruce Chabner, et Björn C. Knollmann, éd. 2011. *Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics*. 12th ed. New York: McGraw-Hill.

Grillo, Claudia A., Gerardo G. Piroli, Kris F. Kaigler, Steven P. Wilson, Marlene A. Wilson, et Lawrence P. Reagan. 2011. « Downregulation of Hypothalamic Insulin Receptor Expression Elicits Depressive-like Behaviors in Rats ». *Behavioural Brain Research* 222 (1):230-35. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.03.052>.

Grolleau, A., A. Cougnard, B. Bégaud, et H. Verdoux. 2008. « Usage et congruence diagnostique des traitements à visée psychotrope : résultats de l'enquête santé mentale en population générale en France métropolitaine ». *L'Encéphale* 34 (4):352-59. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2007.07.011>.

Groot, Mary de, Ryan Anderson, Kenneth E. Freedland, Ray E. Clouse, et Patrick J. Lustman. 2001. « Association of Depression and Diabetes Complications: A Meta-Analysis ». *Psychosomatic Medicine* 63 (4):619-30. <https://doi.org/10.1097/00006842-200107000-00015>.

- Gupta, Deepali, Yeshwant Kurhe, et Mahesh Radhakrishnan. 2014. « Antidepressant Effects of Insulin in Streptozotocin Induced Diabetic Mice: Modulation of Brain Serotonin System ». *Physiology & Behavior* 129 (avril):73-78. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.02.036>.
- Hansen, Richard A., Stacie B. Dusetzina, Rosalie C. Dominik, et Bradley N. Gaynes. 2010. « Prescription Refill Records as a Screening Tool to Identify Antidepressant Non-Adherence ». *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 19 (1):33-37. <https://doi.org/10.1002/pds.1881>.
- Ho, Nancy, Darrick T. Balu, Monica R.F. Hilario, Julie A. Blendy, et Irwin Lucki. 2012. « Depressive Phenotypes Evoked by Experimental Diabetes Are Reversed by Insulin ». *Physiology & Behavior* 105 (3):702-8. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.09.003>.
- Ho, Nancy, Marilyn S. Sommers, et Irwin Lucki. 2013. « Effects of Diabetes on Hippocampal Neurogenesis: Links to Cognition and Depression ». *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 37 (8):1346-62. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.03.010>.
- Holt, Richard I. G., Mary de Groot, et Sherita Hill Golden. 2014. « Diabetes and Depression ». *Current Diabetes Reports* 14 (6). <https://doi.org/10.1007/s11892-014-0491-3>.
- Hunot, Vivien M., Rob Horne, Morven N. Leese, et Rachel C. Churchill. 2007. « A Cohort Study of Adherence to Antidepressants in Primary Care: The Influence of Antidepressant Concerns and Treatment Preferences ». *The Primary Care Companion to The Journal of Clinical Psychiatry* 09 (02):91-99. <https://doi.org/10.4088/PCC.v09n0202>.
- Ismail, Khalida. 2010. « Unraveling the Pathogenesis of the Depression-Diabetes Link ». In *Depression and Diabetes*, édité par Wayne Katon, Mario Maj, et Norman Sartorius, 29-61. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/9780470667309.ch2>.
- Kahn, Steven E., Rebecca L. Hull, et Kristina M. Utzschneider. 2006. « Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes ». *Nature* 444 (7121):840-46. <https://doi.org/10.1038/nature05482>.
- Kamei, Junzo, Shigeo Miyata, Kayo Morita, Akiyoshi Saitoh, et Hiroshi Takeda. 2003. « Effects of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors on Immobility Time in the Tail Suspension Test in Streptozotocin-Induced Diabetic Mice ». *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 75 (2):247-54. [https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(03\)00080-7](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(03)00080-7).
- Kemp, David E., Faramarz Ismail-Beigi, Stephen J. Ganocy, Carla Conroy, Keming Gao, Sarah Obral, Elizabeth Fein, Robert L. Findling, et Joseph R. Calabrese. 2012. « Use of Insulin Sensitizers for the Treatment of Major Depressive Disorder: A Pilot Study of Pioglitazone for Major Depression Accompanied by Abdominal Obesity ». *Journal of Affective Disorders* 136 (3):1164-73. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.06.033>.

- Khan, Arif, Kelly A. Schwartz, Russell L. Kolts, et Walter A. Brown. 2007. « BMI, Sex, and Antidepressant Response ». *Journal of Affective Disorders* 99 (1-3):101-6.  
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.08.027>.
- Kino, Mayuko, Takako Yamato, et Masahiro Aomine. 2004. « Simultaneous Measurement of Nitric Oxide, Blood Glucose, and Monoamines in the Hippocampus of Diabetic Rat: An in Vivo Microdialysis Study ». *Neurochemistry International* 44 (2):65-73.  
[https://doi.org/10.1016/S0197-0186\(03\)00125-6](https://doi.org/10.1016/S0197-0186(03)00125-6).
- Kleinridders, Andre, Weikang Cai, Laura Cappellucci, Armen Ghazarian, William R. Collins, Sara G. Vienberg, Emmanuel N. Pothos, et C. Ronald Kahn. 2015. « Insulin Resistance in Brain Alters Dopamine Turnover and Causes Behavioral Disorders ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 112 (11):3463-68.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.1500877112>.
- Kloiber, Stefan, Marcus Ising, Simone Reppermund, Sonja Horstmann, Tatjana Dose, Matthias Majer, Josef Zihl, et al. 2007. « Overweight and Obesity Affect Treatment Response in Major Depression ». *Biological Psychiatry* 62 (4):321-26.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.10.001>.
- Knol, M. J., J. W. R. Twisk, A. T. F. Beekman, R. J. Heine, F. J. Snoek, et F. Pouwer. 2006. « Depression as a Risk Factor for the Onset of Type 2 Diabetes Mellitus. A Meta-Analysis ». *Diabetologia* 49 (5):837-45. <https://doi.org/10.1007/s00125-006-0159-x>.
- Krabbe, K. S., A. R. Nielsen, R. Krogh-Madsen, P. Plomgaard, P. Rasmussen, C. Erikstrup, C. P. Fischer, et al. 2007. « Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) and Type 2 Diabetes ». *Diabetologia* 50 (2):431-38. <https://doi.org/10.1007/s00125-006-0537-4>.
- Luppino, Floriana S., Leonore M. de Wit, Paul F. Bouvy, Theo Stijnen, Pim Cuijpers, Brenda W. J. H. Penninx, et Frans G. Zitman. 2010. « Overweight, Obesity, and Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis of Longitudinal Studies ». *Archives of General Psychiatry* 67 (3):220. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.2>.
- Lustman, P. J., R. J. Anderson, K. E. Freedland, M. de Groot, R. M. Carney, et R. E. Clouse. 2000. « Depression and Poor Glycemic Control: A Meta-Analytic Review of the Literature ». *Diabetes Care* 23 (7):934-42. <https://doi.org/10.2337/diacare.23.7.934>.
- Lustman, P. J., L. S. Griffith, et R. E. Clouse. 1988. « Depression in Adults With Diabetes: Results of 5-Yr Follow-Up Study ». *Diabetes Care* 11 (8):605-12.  
<https://doi.org/10.2337/diacare.11.8.605>.
- Maddox, J.C., M. Levi, et C. Thompson. 1994. « The Compliance with Antidepressants in General Practice ». *Journal of Psychopharmacology* 8 (1):48-52.  
<https://doi.org/10.1177/026988119400800108>.

- Massol, Jacques, Patrick Martin, Jean-Paul Belon, Alain J. Puech, et Philippe Soubri . 1989. « Helpless behavior (escape deficits) in streptozotocin-diabetic rats: Resistance to antidepressant drugs ». *Psychoneuroendocrinology* 14 (janvier):145-53. [https://doi.org/10.1016/0306-4530\(89\)90064-4](https://doi.org/10.1016/0306-4530(89)90064-4).
- McIntyre, Roger S., Joanna K. Soczynska, Jakub Z. Konarski, Hanna O. Woldeyohannes, Candy W. Y. Law, Andrew Miranda, Don Fulgosi, et Sidney H. Kennedy. 2007. « Should Depressive Syndromes Be Reclassified as "Metabolic Syndrome Type II"? » *Annals of Clinical Psychiatry* 19 (4):257-64. <https://doi.org/10.1080/10401230701653377>.
- McIntyre, Roger S, Joanna K Soczynska, Gary F Lewis, Glenda M MacQueen, Jakub Z Konarski, et Sidney H Kennedy. 2006. « Managing Psychiatric Disorders with Antidiabetic Agents: Translational Research and Treatment Opportunities ». *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 7 (10):1305-21. <https://doi.org/10.1517/14656566.7.10.1305>.
- Mezuk, B., W. W. Eaton, S. Albrecht, et S. H. Golden. 2008. « Depression and Type 2 Diabetes Over the Lifespan: A Meta-Analysis ». *Diabetes Care* 31 (12):2383-90. <https://doi.org/10.2337/dc08-0985>.
- Mitchell, Alex J, Amol Vaze, et Sanjay Rao. 2009. « Clinical Diagnosis of Depression in Primary Care: A Meta-Analysis ». *The Lancet* 374 (9690):609-19. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60879-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60879-5).
- Miyata, Shigeo, Shoko Hirano, et Junzo Kamei. 2004. « Diabetes Attenuates the Antidepressant-Like Effect Mediated by the Activation of 5-HT<sub>1A</sub> Receptor in the Mouse Tail Suspension Test ». *Neuropsychopharmacology* 29 (3):461-69. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300354>.
- Moride, Yola, Guillaume Galbaud Du Fort, Johanne Monette, Thierry Ducruet, Jean-François Boivin, Md Nathalie Champoux, et Ralph Crott. 2002. « Suboptimal Duration of Antidepressant Treatments in the Older Ambulatory Population of Quebec: Association with Selected Physician Characteristics ». *Journal of the American Geriatrics Society* 50 (8):1365-71. <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2002.50357.x>.
- Moulton, Calum D, John C Pickup, et Khalida Ismail. 2015. « The Link between Depression and Diabetes: The Search for Shared Mechanisms ». *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 3 (6):461-71. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00134-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00134-5).
- Moussavi, Saba, Somnath Chatterji, Emese Verdes, Ajay Tandon, Vikram Patel, et Bedirhan Ustun. 2007. « Depression, Chronic Diseases, and Decrements in Health: Results from the World Health Surveys ». *The Lancet* 370 (9590):851-58. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61415-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61415-9).
- Musselman, Dominique L, Ephi Betan, Hannah Larsen, et Lawrence S Phillips. 2003. « Relationship of Depression to Diabetes Types 1 and 2: Epidemiology, Biology, and

Treatment ». *Biological Psychiatry* 54 (3):317-29. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(03\)00569-9](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00569-9).

- Nouwen, A., G. Nefs, I. Caramlau, M. Connock, K. Winkley, C. E. Lloyd, M. Peyrot, F. Pouwer, et for the European Depression in Diabetes (EDID) Research Consortium. 2011. « Prevalence of Depression in Individuals With Impaired Glucose Metabolism or Undiagnosed Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of the European Depression in Diabetes (EDID) Research Consortium ». *Diabetes Care* 34 (3):752-62. <https://doi.org/10.2337/dc10-1414>.
- Nouwen, A., K. Winkley, J. Twisk, C. E. Lloyd, M. Peyrot, K. Ismail, et F. Pouwer. 2010. « Type 2 Diabetes Mellitus as a Risk Factor for the Onset of Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *Diabetologia* 53 (12):2480-86. <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1874-x>.
- Park, Mijung, Wayne J. Katon, et Fredric M. Wolf. 2013. « Depression and Risk of Mortality in Individuals with Diabetes: A Meta-Analysis and Systematic Review ». *General Hospital Psychiatry* 35 (3):217-25. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2013.01.006>.
- Payne, Martha E., Susan E. Steck, Rebecca R. George, et David C. Steffens. 2012. « Fruit, Vegetable, and Antioxidant Intakes Are Lower in Older Adults with Depression ». *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics* 112 (12):2022-27. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2012.08.026>.
- Peyrot, M., et R. R. Rubin. 1999. « Persistence of Depressive Symptoms in Diabetic Adults ». *Diabetes Care* 22 (3):448-52. <https://doi.org/10.2337/diacare.22.3.448>.
- psychiatryonline.org. 2010. « Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder ». octobre 2010. [https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice\\_guidelines/guidelines/mdd.pdf](https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/mdd.pdf).
- Rang, H. P., M. Maureen Dale, James M. Ritter, Rod J. Flower, et Graeme Henderson. 2016. *Rang and Dale's Pharmacology*. Eighth edition. Edinburgh? Elsevier, Churchill Livingstone.
- Rasgon, Natalie L., Heather A. Kenna, Katherine E. Williams, Bevin Powers, Tonita Wroolie, et Alan F. Schatzberg. 2010. « Rosiglitazone Add-On in Treatment of Depressed Patients with Insulin Resistance: A Pilot Study ». *The Scientific World JOURNAL* 10:321-28. <https://doi.org/10.1100/tsw.2010.32>.
- Ray, W. A. 2003. « Evaluating Medication Effects Outside of Clinical Trials: New-User Designs ». *American Journal of Epidemiology* 158 (9):915-20. <https://doi.org/10.1093/aje/kwg231>.
- Roshanaei-Moghaddam, Babak, Wayne J. Katon, et Joan Russo. 2009. « The Longitudinal Effects of Depression on Physical Activity ». *General Hospital Psychiatry* 31 (4):306-15. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2009.04.002>.
- Sadaghiani, Mohammad Salehi, Mehrak Javadi-Paydar, Mohammad Hadi Gharedaghi, Yashar Yousefzadeh Fard, et Ahmad Reza Dehpour. 2011. « Antidepressant-like Effect of

Pioglitazone in the Forced Swimming Test in Mice: The Role of PPAR-Gamma Receptor and Nitric Oxide Pathway ». *Behavioural Brain Research* 224 (2):336-43.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.06.011>.

Sawada, Norifusa, Hiroyuki Uchida, Takefumi Suzuki, Koichiro Watanabe, Toshiaki Kikuchi, Takashi Handa, et Haruo Kashima. 2009. « Persistence and Compliance to Antidepressant Treatment in Patients with Depression: A Chart Review ». *BMC Psychiatry* 9 (1).  
<https://doi.org/10.1186/1471-244X-9-38>.

Sharma, Ajaykumar N, Khalid M Elased, et James B Lucot. 2012. « Rosiglitazone Treatment Reversed Depression- but Not Psychosis-like Behavior of *Db/Db* Diabetic Mice ». *Journal of Psychopharmacology* 26 (5):724-32. <https://doi.org/10.1177/0269881111434620>.

Shaw, J.E., R.A. Sicree, et P.Z. Zimmet. 2010. « Global Estimates of the Prevalence of Diabetes for 2010 and 2030 ». *Diabetes Research and Clinical Practice* 87 (1):4-14.  
<https://doi.org/10.1016/j.diabres.2009.10.007>.

Sihvo, Sinikka, Kristian Wahlbeck, Alison McCallum, Tiina Sevon, Martti Arffman, Jari Haukka, Ilmo Keskitalo, et Elina Hemminki. 2010. « Increase in the Duration of Antidepressant Treatment from 1994 to 2003: A Nationwide Population-Based Study from Finland ». *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 19 (11):1186-93. <https://doi.org/10.1002/pds.2017>.

Tournier, M., A. Cougnard, S. Boutouaba-Combe, et H. Verdoux. 2011. « Étude sur la durée des traitements antidépresseurs en France et ses déterminants à partir des bases de données de l'Assurance maladie ». *L'Encéphale* 37 (mai):S36-41.  
<https://doi.org/10.1016/j.encep.2010.06.007>.

Wang, Shao-hua, Zi-lin Sun, Yi-jing Guo, Yang Yuan, et Bing-quan Yang. 2009. « Diabetes Impairs Hippocampal Function via Advanced Glycation End Product Mediated New Neuron Generation in Animals with Diabetes-Related Depression ». *Toxicological Sciences* 111 (1):72-79. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfp126>.

Willis, Thomas. 1674. *Pharmaceutice rationalis. Sive diatriba de medicamentorum operationibus in humano corpore*.

www.has-sante.fr. 2017. « Épisode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge en soins de premier recours ». octobre 2017.  
[https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-10/depression\\_adulte\\_recommandations\\_version\\_mel.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-10/depression_adulte_recommandations_version_mel.pdf).

www.nice.org.uk. 2009. « Depression in adults: recognition and management ». 28 octobre 2009.  
<https://www.nice.org.uk/guidance/cg90/resources/depression-in-adults-recognition-and-management-pdf-975742636741>.

- www.rsi.fr. 2009. « Décision relative au traitement automatisé OCAP (Observatoire des caisses de l'assurance maladie des professions indépendantes) pour le remplacement de l'outil logiciel WebFOCUS par le logiciel SAS ». 5 novembre 2009. [https://www.rsi.fr/uploads/tx\\_rsrss/20091105\\_OCAPI-EvolutionSAS\\_acte-reglementaire-suite-avis-favorable.pdf](https://www.rsi.fr/uploads/tx_rsrss/20091105_OCAPI-EvolutionSAS_acte-reglementaire-suite-avis-favorable.pdf).
- . s. d. « A propos du RSI ». Consulté le 11 mai 2017. <https://www.rsi.fr/a-propos-du-rsi.html>.
- www.vidal.fr. 2017. « Dépression ». 19 octobre 2017. [https://www.vidal.fr/recommandations/1567/depression/prise\\_en\\_charge](https://www.vidal.fr/recommandations/1567/depression/prise_en_charge).
- Yamato, T., Y. Misumi, S. Yamasaki, M. Kino, et M. Aomine. 2004. « Diabetes Mellitus Decreases Hippocampal Release of Neurotransmitters: An in Vivo Microdialysis Study of Awake, Freely Moving Rats ». *Diabetes, Nutrition & Metabolism* 17 (3):128-36.
- Zemdegs, Juliane, Gaël Quesseveur, David Jarriault, Luc Pénicaud, Xavier Fioramonti, et Bruno P. Guiard. 2016. « High-Fat Diet-Induced Metabolic Disorders Impairs 5-HT Function and Anxiety-like Behavior in Mice: Correlation between Metabolic Disorders and Anxiety ». *British Journal of Pharmacology* 173 (13):2095-2110. <https://doi.org/10.1111/bph.13343>.

## 2 Script R

```
Sys.setlocale("LC_TIME", "en_US.UTF-8")

## [1] "en_US.UTF-8"

library(survival)

# Import des fichiers

population <-
  read.csv2("WORK_ouverture_et_fermeture_droits.csv")[c(
    "NOCMR",
    "MATASSUR",
    "RGBENDEP",
    "SEXEBEN",
    "date_de_reference",
    "DTFPRES",
    "age_a_dt_reference",
    "CDDPTRES",
    "groupe",
    "DTDECES",
    "CDGRPPRO",
    "CDTYPBEN"
  )]
remboursements <-
  read.csv2("consommation_pop_etude.csv")[c("NOCMR", "MATASSUR", "RGBENDEP", "DTDEBSOI", "CDATC")]
arrets <-
  read.csv2("WORK_obj_secondaire_theme_IJ.csv")[c("NOCMR", "MATASSUR", "RGBENDEP")]
affections <-
  read.csv2("WORK_obj_secondaire_theme_ALD_F32_a_F39.csv")[c("NOCMR", "MATASSUR", "RGBENDEP")]
hospitalisations <-
  read.csv2("WORK_obj_second_theme_hospit_publ.csv")[c("NOCMR", "MATASSUR", "RGBENDEP")]

# Recodage des variables

population <- within(population, {
  SEXEBEN <- factor(SEXEBEN, c(2, 1))
  date_de_reference <- as.Date(date_de_reference, "%d%b%Y")
  DTFPRES <- as.Date(DTFPRES, "%d%b%Y")
  CDDPTRES <-
    factor(CDDPTRES, c(34, 9, 11, 12, 30, 31, 32, 46, 48, 65, 66, 81, 82))
  DTDECES <- as.Date(DTDECES, "%d%b%Y")
  CDGRPPRO <- factor(CDGRPPRO, c(2, 1, 6))
  age.classe <- cut(age_a_dt_reference, c(0, 30, 40, 63, Inf))
})

remboursements <- within(remboursements, {
  DTDEBSOI <- as.Date(DTDEBSOI, "%d%b%Y")
  CDATC.4 <-
    factor(substring(CDATC, 1, 5),
      c("N06AB", "N06AA", "N06AF", "N06AG", "N06AX"))
})
```

```

# Détermination de la date d'interruption

remboursements <-
  with(remboursements, remboursements[order(NOCMR, MATASSUR, RGBENDEP, DTDEBSOI),])

remboursements <- within(remboursements, {
  date.interruption.35 <-
    ifelse(MATASSUR != c(MATASSUR[-1], 0) |
           RGBENDEP != c(RGBENDEP[-1], 0),
           DTDEBSOI,
           NA)
  date.interruption.35 <-
    ifelse(
      MATASSUR == c(0, MATASSUR[-nrow(remboursements)]) &
      RGBENDEP == c(0, RGBENDEP[-nrow(remboursements)]) &
      DTDEBSOI - c(as.Date("3000-01-01"), DTDEBSOI[-nrow(remboursements)]) > 35,
      c(as.Date("3000-01-01"), DTDEBSOI[-nrow(remboursements)]),
      date.interruption.35
    )
  date.interruption.35 <- as.Date(date.interruption.35, "1970-01-01")
  date.interruption.42 <-
    ifelse(MATASSUR != c(MATASSUR[-1], 0) |
           RGBENDEP != c(RGBENDEP[-1], 0),
           DTDEBSOI,
           NA)
  date.interruption.42 <-
    ifelse(
      MATASSUR == c(0, MATASSUR[-nrow(remboursements)]) &
      RGBENDEP == c(0, RGBENDEP[-nrow(remboursements)]) &
      DTDEBSOI - c(as.Date("3000-01-01"), DTDEBSOI[-nrow(remboursements)]) > 42,
      c(as.Date("3000-01-01"), DTDEBSOI[-nrow(remboursements)]),
      date.interruption.42
    )
  date.interruption.42 <- as.Date(date.interruption.42, "1970-01-01")
  date.interruption.56 <-
    ifelse(MATASSUR != c(MATASSUR[-1], 0) |
           RGBENDEP != c(RGBENDEP[-1], 0),
           DTDEBSOI,
           NA)
  date.interruption.56 <-
    ifelse(
      MATASSUR == c(0, MATASSUR[-nrow(remboursements)]) &
      RGBENDEP == c(0, RGBENDEP[-nrow(remboursements)]) &
      DTDEBSOI - c(as.Date("3000-01-01"), DTDEBSOI[-nrow(remboursements)]) > 56,
      c(as.Date("3000-01-01"), DTDEBSOI[-nrow(remboursements)]),
      date.interruption.56
    )
  date.interruption.56 <- as.Date(date.interruption.56, "1970-01-01")
})

# Croisement des fichiers

population <-

```

```

merge(
  population,
  aggregate(
    date.interruption.35 ~ NOCMR + MATASSUR + RGBENDEP,
    remboursements,
    min
  )
)
population <-
  merge(
    population,
    aggregate(
      date.interruption.42 ~ NOCMR + MATASSUR + RGBENDEP,
      remboursements,
      min
    )
  )
population <-
  merge(
    population,
    aggregate(
      date.interruption.56 ~ NOCMR + MATASSUR + RGBENDEP,
      remboursements,
      min
    )
  )
population <-
  merge(population, remboursements[c("NOCMR",
                                     "MATASSUR",
                                     "RGBENDEP",
                                     "CDATC.4",
                                     "date.interruption.42")])

remboursements <-
  merge(remboursements, population[c("NOCMR", "MATASSUR", "RGBENDEP", "groupe")])

# Détermination de la persistance

population <- within(population, {
  event.35 <-
    ifelse(
      pmin(
        date.interruption.35 + 35,
        DTFPRES,
        DTDECES,
        date_de_reference + 180,
        na.rm = TRUE
      ) == date.interruption.35 + 35,
      1,
      0
    )
  time.35 <-
    ifelse(
      event.35 == 1,
      date.interruption.35 - date_de_reference + 28,

```

```

    pmin(DTFPRES, DTDECES, date_de_reference + 180, na.rm = TRUE) - date_de_reference
  )
event.42 <-
  ifelse(
    pmin(
      date.interruption.42 + 42,
      DTFPRES,
      DTDECES,
      date_de_reference + 180,
      na.rm = TRUE
    ) == date.interruption.42 + 42,
    1,
    0
  )
time.42 <-
  ifelse(
    event.42 == 1,
    date.interruption.42 - date_de_reference + 28,
    pmin(DTFPRES, DTDECES, date_de_reference + 180, na.rm = TRUE) - date_de_reference
  )
event.56 <-
  ifelse(
    pmin(
      date.interruption.56 + 56,
      DTFPRES,
      DTDECES,
      date_de_reference + 180,
      na.rm = TRUE
    ) == date.interruption.56 + 56,
    1,
    0
  )
time.56 <-
  ifelse(
    event.56 == 1,
    date.interruption.56 - date_de_reference + 28,
    pmin(DTFPRES, DTDECES, date_de_reference + 180, na.rm = TRUE) - date_de_reference
  )
})

# Croisement des fichiers bis

arrets <-
  merge(arrets, population[c("NOCMR", "MATASSUR", "RGBENDEP", "groupe", "time.42")])
affections <-
  merge(affections, population[c("NOCMR", "MATASSUR", "RGBENDEP", "groupe", "time.42")])
hospitalisations <-
  merge(hospitalisations, population[c("NOCMR", "MATASSUR", "RGBENDEP", "groupe", "time.42")])

# Description des personnes inclues

addmargins(table(population$groupe))

###

```

```

##          DT2  Sum
## 9040  762 9802

# Description du sexe

with(population,
      list(
        table(SEXE BEN, groupe),
        prop.table(table(SEXE BEN, groupe), 2),
        chisq.test(SEXE BEN, groupe, FALSE)
      ))

## [[1]]
##          groupe
## SEXE BEN      DT2
##          2 4716  281
##          1 4324  481
##
## [[2]]
##          groupe
## SEXE BEN      DT2
##          2 0.5216814 0.3687664
##          1 0.4783186 0.6312336
##
## [[3]]
##
## Pearson's Chi-squared test
##
## data:  SEXE BEN and groupe
## X-squared = 65.756, df = 1, p-value = 5.103e-16

# Description de l'âge

with(population,
      list(
        tapply(age_a_dt_reference, groupe, summary),
        tapply(age_a_dt_reference, groupe, sd),
        hist(age_a_dt_reference),
        t.test(age_a_dt_reference ~ groupe, var.equal = TRUE)
      ))

## [[1]]
## [[1]][[1]]
##   Min. 1st Qu.  Median    Mean 3rd Qu.    Max.
##  18.06  45.50   55.77   58.40   71.55  108.47
##
## [[1]]$DT2
##   Min. 1st Qu.  Median    Mean 3rd Qu.    Max.
##  33.73  62.36   70.94   70.99   81.12  100.76
##
##
## [[2]]
##          DT2
## 17.15673 12.11586

```

```

##
## [[3]]
## $breaks
## [1] 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95
## [18] 100 105 110
##
## $counts
## [1] 25 48 187 397 577 930 1098 1178 999 769 768 644 609 681
## [15] 558 284 35 14 1
##
## $density
## [1] 0.000510100 0.000979392 0.003815548 0.008100388 0.011773108
## [6] 0.018975719 0.022403591 0.024035911 0.020383595 0.015690675
## [11] 0.015670271 0.013140175 0.012426036 0.013895123 0.011385432
## [16] 0.005794736 0.000714140 0.000285656 0.000020404
##
## $mids
## [1] 17.5 22.5 27.5 32.5 37.5 42.5 47.5 52.5 57.5 62.5 67.5
## [12] 72.5 77.5 82.5 87.5 92.5 97.5 102.5 107.5
##
## $xname
## [1] "age_a_dt_reference"
##
## $equidist
## [1] TRUE
##
## attr(,"class")
## [1] "histogram"
##
## [[4]]
##
## Two Sample t-test
##
## data: age_a_dt_reference by groupe
## t = -19.854, df = 9800, p-value < 2.2e-16
## alternative hypothesis: true difference in means is not equal to 0
## 95 percent confidence interval:
## -13.84043 -11.35307
## sample estimates:
## mean in group mean in group DT2
## 58.39557 70.99232

# Description de l'âge en classes

with(population,
  list(
    table(age.classe, groupe),
    prop.table(table(age.classe, groupe), 2),
    chisq.test(age.classe, groupe)
  ))

## [[1]]
## groupe
## age.classe DT2
## (0,30] 260 0

```

```
## (30,40] 971 3
## (40,63] 4480 203
## (63,Inf] 3329 556
##
## [[2]]
##      groupe
## age.classe      DT2
## (0,30] 0.028761062 0.000000000
## (30,40] 0.107411504 0.003937008
## (40,63] 0.495575221 0.266404199
## (63,Inf] 0.368252212 0.729658793
##
## [[3]]
##
## Pearson's Chi-squared test
##
## data: age.classe and groupe
## X-squared = 406.49, df = 3, p-value < 2.2e-16
```

```
# Description du groupe professionnel
```

```
with(population,
      list(
        table(CDGRPPRO, groupe),
        prop.table(table(CDGRPPRO, groupe), 2),
        chisq.test(CDGRPPRO, groupe, FALSE)
      ))
```

```
## [[1]]
##      groupe
## CDGRPPRO      DT2
##      2 4736 395
##      1 4232 355
##      6 72 12
##
## [[2]]
##      groupe
## CDGRPPRO      DT2
##      2 0.523893805 0.518372703
##      1 0.468141593 0.465879265
##      6 0.007964602 0.015748031
##
## [[3]]
##
## Pearson's Chi-squared test
##
## data: CDGRPPRO and groupe
## X-squared = 5.0167, df = 2, p-value = 0.0814
```

```
# Description du type de bénéficiaire
```

```
with(population,
      list(
        table(CDTYPBEN, groupe),
        prop.table(table(CDTYPBEN, groupe), 2),
```

```

    chisq.test(CDTYPBEN, groupe, FALSE)
  ))

## [[1]]
##      groupe
## CDTYPBEN    DT2
##      A 7994  667
##      Y 1046   95
##
## [[2]]
##      groupe
## CDTYPBEN    DT2
##      A 0.8842920 0.8753281
##      Y 0.1157080 0.1246719
##
## [[3]]
##
## Pearson's Chi-squared test
##
## data:  CDTYPBEN and groupe
## X-squared = 0.54901, df = 1, p-value = 0.4587

# Description du département de résidence

with(population,
  list(
    table(CDDPTRES, groupe),
    prop.table(table(CDDPTRES, groupe), 2),
    chisq.test(CDDPTRES, groupe, FALSE)
  ))

## [[1]]
##      groupe
## CDDPTRES    DT2
##      34 1840  168
##      9   216   25
##      11  593   38
##      12  523   47
##      30 1179  103
##      31 1621  112
##      32  346   31
##      46  347   29
##      48  126    6
##      65  444   41
##      66  792   79
##      81  605   39
##      82  408   44
##
## [[2]]
##      groupe
## CDDPTRES    DT2
##      34 0.203539823 0.220472441
##      9  0.023893805 0.032808399
##      11 0.065597345 0.049868766
##      12 0.057853982 0.061679790

```

```

##      30 0.130420354 0.135170604
##      31 0.179314159 0.146981627
##      32 0.038274336 0.040682415
##      46 0.038384956 0.038057743
##      48 0.013938053 0.007874016
##      65 0.049115044 0.053805774
##      66 0.087610619 0.103674541
##      81 0.066924779 0.051181102
##      82 0.045132743 0.057742782
##
## [[3]]
##
## Pearson's Chi-squared test
##
## data: CDDPTRES and groupe
## X-squared = 19.864, df = 12, p-value = 0.0697

# Description des remboursements

nrow(remboursements)

## [1] 30632

# Description des classes ATC d'antidépresseurs

with(remboursements[!duplicated(remboursements[c("NOCMR", "MATASSUR", "RGBENDEP", "CDATC"))],],
      list(
        table(CDATC.4, groupe),
        sweep(table(CDATC.4, groupe), 2, table(population$groupe), "/"),
        fisher.test(CDATC.4, groupe)
      ))

## [[1]]
##      groupe
## CDATC.4      DT2
## N06AB 6419 512
## N06AA 1344 114
## N06AF   1   0
## N06AG   4   0
## N06AX 2428 240
##
## [[2]]
##      groupe
## CDATC.4      DT2
## N06AB 0.7100663717 0.6719160105
## N06AA 0.1486725664 0.1496062992
## N06AF 0.0001106195 0.0000000000
## N06AG 0.0004424779 0.0000000000
## N06AX 0.2685840708 0.3149606299
##
## [[3]]
##
## Fisher's Exact Test for Count Data
##
## data: CDATC.4 and groupe

```

```

## p-value = 0.112
## alternative hypothesis: two.sided

# Description des classes ATC d'antidépresseurs par personne

with(
  aggregate(CDATC ~ NOCMR + MATASSUR + RGBENDEP + groupe, remboursements, function(x)
    NROW(unique(x))),
  list(
    tapply(CDATC, groupe, summary),
    tapply(CDATC, groupe, sd),
    hist(CDATC),
    wilcox.test(CDATC ~ groupe)
  )
)

## [[1]]
## [[1]][[1]]
##      Min. 1st Qu.  Median    Mean 3rd Qu.    Max.
##      1.000   1.000   1.000   1.128   1.000   6.000
##
## [[1]]$DT2
##      Min. 1st Qu.  Median    Mean 3rd Qu.    Max.
##      1.000   1.000   1.000   1.136   1.000   4.000
##
##
## [[2]]
##
##           DT2
## 0.3899068 0.3900972
##
## [[3]]
## $breaks
## [1] 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 6.0
##
## $counts
## [1] 8706  958    0  117    0  17    0    3    0    1
##
## $density
## [1] 1.77637217 0.19547031 0.00000000 0.02387268 0.00000000 0.00346868
## [7] 0.00000000 0.00061212 0.00000000 0.00020404
##
## $mids
## [1] 1.25 1.75 2.25 2.75 3.25 3.75 4.25 4.75 5.25 5.75
##
## $xname
## [1] "CDATC"
##
## $equidist
## [1] TRUE
##
## attr(,"class")
## [1] "histogram"
##
## [[4]]
##

```

```

## Wilcoxon rank sum test with continuity correction
##
## data: CDATC by groupe
## W = 3407500, p-value = 0.3695
## alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0

# Description des classes ATC d'antidépresseurs par personne en classes

with(
  aggregate(CDATC ~ NOCMR + MATASSUR + RGBENDEP + groupe, remboursements, function(x)
    cut(NROW(unique(x)), c(0, 1, Inf))),
  list(
    table(CDATC, groupe),
    prop.table(table(CDATC, groupe), 2),
    chisq.test(CDATC, groupe, FALSE)
  )
)

## [[1]]
##      groupe
## CDATC      DT2
## (0,1]   8037  669
## (1,Inf] 1003   93
##
## [[2]]
##      groupe
## CDATC      DT2
## (0,1]   0.8890487 0.8779528
## (1,Inf] 0.1109513 0.1220472
##
## [[3]]
##
## Pearson's Chi-squared test
##
## data: CDATC and groupe
## X-squared = 0.87123, df = 1, p-value = 0.3506

# Description des remboursements d'antidépresseurs par personne

with(
  aggregate(
    DTDEBSOI ~ NOCMR + MATASSUR + RGBENDEP + groupe,
    remboursements,
    NROW
  ),
  list(
    tapply(DTDEBSOI, groupe, summary),
    tapply(DTDEBSOI, groupe, sd),
    hist(DTDEBSOI),
    wilcox.test(DTDEBSOI ~ groupe)
  )
)

## [[1]]

```

```

## [[1]][[1]]
##      Min. 1st Qu.  Median    Mean 3rd Qu.    Max.
##      1.00   1.00   2.00   3.11   5.00   20.00
##
## [[1]]$DT2
##      Min. 1st Qu.  Median    Mean 3rd Qu.    Max.
##      1.000   1.000   2.000   3.303   6.000   21.000
##
##
## [[2]]
##              DT2
## 2.451510 2.556323
##
## [[3]]
## $breaks
## [1] 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21
##
## $counts
## [1] 5414 882 691 649 875 885 243 69 32 20 10 11 10 4
## [15] 2 1 1 0 2 1
##
## $density
## [1] 0.55233626 0.08998164 0.07049582 0.06621098 0.08926750 0.09028770
## [7] 0.02479086 0.00703938 0.00326464 0.00204040 0.00102020 0.00112222
## [13] 0.00102020 0.00040808 0.00020404 0.00010202 0.00010202 0.00000000
## [19] 0.00020404 0.00010202
##
## $mids
## [1] 1.5 2.5 3.5 4.5 5.5 6.5 7.5 8.5 9.5 10.5 11.5 12.5 13.5 14.5
## [15] 15.5 16.5 17.5 18.5 19.5 20.5
##
## $xname
## [1] "DTDEBSOI"
##
## $sequidist
## [1] TRUE
##
## attr("class")
## [1] "histogram"
##
## [[4]]
##
## Wilcoxon rank sum test with continuity correction
##
## data: DTDEBSOI by groupe
## W = 3285100, p-value = 0.02754
## alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0

# Description des remboursements d'antidépresseurs par personne en classes

with(
  aggregate(DTDEBSOI ~ NOCMR + MATASSUR + RGBENDEP + groupe, remboursements, function(x)
    cut(NROW(x), c(0, 1, 5, Inf))),
  list(
    table(DTDEBSOI, groupe),

```

```

    prop.table(table(DTDEBSOI, groupe), 2),
    chisq.test(DTDEBSOI, groupe, FALSE)
  )
)

## [[1]]
##      groupe
## DTDEBSOI      DT2
## (0,1]    3708  284
## (1,5]    3358  286
## (5,Inf]  1974  192
##
## [[2]]
##      groupe
## DTDEBSOI      DT2
## (0,1]    0.4101770 0.3727034
## (1,5]    0.3714602 0.3753281
## (5,Inf]  0.2183628 0.2519685
##
## [[3]]
##
## Pearson's Chi-squared test
##
## data:  DTDEBSOI and groupe
## X-squared = 6.0431, df = 2, p-value = 0.04873

# Comparaison de la persistance des antidépresseurs

with(population,
  list(
    table(event.35 == 1 & time.35 < 180, groupe),
    sweep(table(event.35 == 1 &
      time.35 < 180, groupe), 2, table(groupe), "/"),
    table(event.42 == 1 & time.42 < 180, groupe),
    sweep(table(event.42 == 1 &
      time.42 < 180, groupe), 2, table(groupe), "/"),
    table(event.56 == 1 & time.56 < 180, groupe),
    sweep(table(event.56 == 1 &
      time.56 < 180, groupe), 2, table(groupe), "/")
  ))

## [[1]]
##      groupe
##      DT2
## FALSE  791   82
## TRUE   8249  680
##
## [[2]]
##      groupe
##      DT2
## FALSE 0.0875000 0.1076115
## TRUE  0.9125000 0.8923885
##
## [[3]]

```

```

##      groupe
##      DT2
## FALSE 1404 140
## TRUE  7636 622
##
## [[4]]
##      groupe
##      DT2
## FALSE 0.1553097 0.1837270
## TRUE  0.8446903 0.8162730
##
## [[5]]
##      groupe
##      DT2
## FALSE 2211 204
## TRUE  6829 558
##
## [[6]]
##      groupe
##      DT2
## FALSE 0.2445796 0.2677165
## TRUE  0.7554204 0.7322835

# Courbes de Kaplan-Meier

survfit(Surv(time.42, event.42) ~ groupe, population)

## Call: survfit(formula = Surv(time.42, event.42) ~ groupe, data = population)
##
##           n events median 0.95LCL 0.95UCL
## groupe=   9040   7636     28     28     28
## groupe=DT2   762    622     28     28     40

survdiff(Surv(time.35, event.35) ~ groupe, population)

## Call:
## survdiff(formula = Surv(time.35, event.35) ~ groupe, data = population)
##
##           N Observed Expected (O-E)^2/E (O-E)^2/V
## groupe=   9040    8249    8210    0.188    3.92
## groupe=DT2   762     680     719    2.143    3.92
##
## Chisq= 3.9  on 1 degrees of freedom, p= 0.0476

survdiff(Surv(time.42, event.42) ~ groupe, population)

## Call:
## survdiff(formula = Surv(time.42, event.42) ~ groupe, data = population)
##
##           N Observed Expected (O-E)^2/E (O-E)^2/V
## groupe=   9040    7636    7591    0.267    5.23
## groupe=DT2   762     622     667    3.040    5.23
##
## Chisq= 5.2  on 1 degrees of freedom, p= 0.0222

```

```

survdif(Surv(time.56, event.56) ~ groupe, population)

## Call:
## survdif(formula = Surv(time.56, event.56) ~ groupe, data = population)
##
##              N Observed Expected (O-E)^2/E (O-E)^2/V
## groupe=      9040      6829      6800      0.127      2.42
## groupe=DT2   762       558       587      1.469      2.42
##
## Chisq= 2.4 on 1 degrees of freedom, p= 0.12

plot(
  survfit(Surv(time.42, event.42) ~ groupe, population),
  mark.time = TRUE,
  lty = c(1, 3),
  xlab = "Temps (jours)",
  ylab = "Probabilité de persistance",
  xaxp = c(0, 180, 6)
)

# Vérification de l'hypothèse de log-linéarité

coxph(
  Surv(time.42, event.42) ~ cut(
    age_a_dt_reference,
    quantile(age_a_dt_reference),
    include.lowest = TRUE
  ),
  population
)

## Call:
## coxph(formula = Surv(time.42, event.42) ~ cut(age_a_dt_reference,
##   quantile(age_a_dt_reference), include.lowest = TRUE), data = population)
##
##
##                                     coef
## cut(age_a_dt_reference, quantile(age_a_dt_reference), include.lowest = TRUE)(46.2,57.1] -0.0860
## cut(age_a_dt_reference, quantile(age_a_dt_reference), include.lowest = TRUE)(57.1,72.8] -0.0972
## cut(age_a_dt_reference, quantile(age_a_dt_reference), include.lowest = TRUE)(72.8,108] -0.2218
##
##                                     exp(coef)
## cut(age_a_dt_reference, quantile(age_a_dt_reference), include.lowest = TRUE)(46.2,57.1] 0.9176
## cut(age_a_dt_reference, quantile(age_a_dt_reference), include.lowest = TRUE)(57.1,72.8] 0.9074
## cut(age_a_dt_reference, quantile(age_a_dt_reference), include.lowest = TRUE)(72.8,108] 0.8011
##
##                                     se(coef)
## cut(age_a_dt_reference, quantile(age_a_dt_reference), include.lowest = TRUE)(46.2,57.1] 0.0308
## cut(age_a_dt_reference, quantile(age_a_dt_reference), include.lowest = TRUE)(57.1,72.8] 0.0308
## cut(age_a_dt_reference, quantile(age_a_dt_reference), include.lowest = TRUE)(72.8,108] 0.0313
##
##                                     z
## cut(age_a_dt_reference, quantile(age_a_dt_reference), include.lowest = TRUE)(46.2,57.1] -2.79
## cut(age_a_dt_reference, quantile(age_a_dt_reference), include.lowest = TRUE)(57.1,72.8] -3.15
## cut(age_a_dt_reference, quantile(age_a_dt_reference), include.lowest = TRUE)(72.8,108] -7.08
##
##                                     p
## cut(age_a_dt_reference, quantile(age_a_dt_reference), include.lowest = TRUE)(46.2,57.1] 0.0052
## cut(age_a_dt_reference, quantile(age_a_dt_reference), include.lowest = TRUE)(57.1,72.8] 0.0016
## cut(age_a_dt_reference, quantile(age_a_dt_reference), include.lowest = TRUE)(72.8,108] 1.5e-12

```

```
##
## Likelihood ratio test=51.2 on 3 df, p=4.49e-11
## n= 9802, number of events= 8258

# Sélection du modèle de Cox

step(
  coxph(
    Surv(time.42, event.42) ~ groupe + CDATC.4 + SEXEBEN + age_a_dt_reference + CDGRPPRO + CDTYPBEN
+ CDDPTRES,
    population
  ),
  list(upper = ~ . ^ 2, lower = ~ groupe)
)
```

```
##          Df    AIC
## - CDDPTRES      12 139769
## - CDGRPPRO       2 139779
## - CDTYPBEN       1 139780
## + SEXEBEN:CDTYPBEN      1 139781
## <none>              139782
## + CDATC.4:CDTYPBEN      2 139783
## + SEXEBEN:age_a_dt_reference  1 139784
## + groupe:SEXEBEN        1 139784
## + groupe:CDTYPBEN       1 139784
## + age_a_dt_reference:CDTYPBEN 1 139784
## + groupe:age_a_dt_reference  1 139784
## + groupe:CDGRPPRO       2 139784
## - SEXEBEN            1 139785
## + SEXEBEN:CDGRPPRO     2 139785
## + groupe:CDATC.4       2 139785
## + CDGRPPRO:CDTYPBEN    2 139786
## + age_a_dt_reference:CDGRPPRO 2 139786
## + CDATC.4:age_a_dt_reference  3 139787
## + CDATC.4:SEXEBEN       3 139788
## + CDATC.4:CDGRPPRO     4 139789
## + groupe:CDDPTRES     12 139793
## + CDATC.4:CDDPTRES    25 139795
## + SEXEBEN:CDDPTRES    12 139797
## + age_a_dt_reference:CDDPTRES 12 139798
## + CDTYPBEN:CDDPTRES    12 139798
## + CDGRPPRO:CDDPTRES   24 139802
## - age_a_dt_reference    1 139838
## - CDATC.4              4 140249
```

```
##
## Step:  AIC=139769
## Surv(time.42, event.42) ~ groupe + CDATC.4 + SEXEBEN + age_a_dt_reference +
##      CDGRPPRO + CDTYPBEN
```

```
##          Df    AIC
## - CDGRPPRO       2 139766
## - CDTYPBEN       1 139767
## + SEXEBEN:CDTYPBEN      1 139768
## <none>              139769
```

```

## + CDATC.4:CDTYPBEN          2 139770
## + SEXEBEN:age_a_dt_reference  1 139771
## + groupe:SEXEBEN             1 139771
## + groupe:CDTYPBEN            1 139771
## + age_a_dt_reference:CDTYPBEN 1 139771
## + groupe:age_a_dt_reference   1 139771
## + groupe:CDGRPPRO            2 139771
## - SEXEBEN                     1 139772
## + SEXEBEN:CDGRPPRO           2 139772
## + age_a_dt_reference:CDGRPPRO 2 139772
## + groupe:CDATC.4             2 139772
## + CDGRPPRO:CDTYPBEN          2 139772
## + CDATC.4:age_a_dt_reference  3 139774
## + CDATC.4:SEXEBEN             3 139775
## + CDATC.4:CDGRPPRO            4 139776
## + CDDPTRES                    12 139782
## - age_a_dt_reference          1 139828
## - CDATC.4                     4 140242

```

```
##
```

```
## Step: AIC=139765.5
```

```
## Surv(time.42, event.42) ~ groupe + CDATC.4 + SEXEBEN + age_a_dt_reference +
##      CDTYPBEN
```

|                                  | Df | AIC    |
|----------------------------------|----|--------|
| ## - CDTYPBEN                    | 1  | 139764 |
| ## + SEXEBEN:CDTYPBEN            | 1  | 139765 |
| ## <none>                        |    | 139766 |
| ## + CDATC.4:CDTYPBEN            | 2  | 139766 |
| ## + SEXEBEN:age_a_dt_reference  | 1  | 139767 |
| ## + groupe:SEXEBEN              | 1  | 139767 |
| ## + groupe:CDTYPBEN             | 1  | 139767 |
| ## + age_a_dt_reference:CDTYPBEN | 1  | 139767 |
| ## + groupe:age_a_dt_reference   | 1  | 139768 |
| ## + groupe:CDATC.4              | 2  | 139769 |
| ## - SEXEBEN                     | 1  | 139769 |
| ## + CDGRPPRO                    | 2  | 139769 |
| ## + CDATC.4:age_a_dt_reference  | 3  | 139770 |
| ## + CDATC.4:SEXEBEN             | 3  | 139771 |
| ## + CDDPTRES                    | 12 | 139779 |
| ## - age_a_dt_reference          | 1  | 139824 |
| ## - CDATC.4                     | 4  | 140239 |

```
##
```

```
## Step: AIC=139763.6
```

```
## Surv(time.42, event.42) ~ groupe + CDATC.4 + SEXEBEN + age_a_dt_reference
```

|                                 | Df | AIC    |
|---------------------------------|----|--------|
| ## <none>                       |    | 139764 |
| ## + SEXEBEN:age_a_dt_reference | 1  | 139765 |
| ## + groupe:SEXEBEN             | 1  | 139765 |
| ## + CDTYPBEN                   | 1  | 139766 |
| ## + groupe:age_a_dt_reference  | 1  | 139766 |
| ## + groupe:CDATC.4             | 2  | 139767 |
| ## + CDGRPPRO                   | 2  | 139767 |

```

## - SEXEBEN 1 139767
## + CDATC.4:age_a_dt_reference 3 139768
## + CDATC.4:SEXEBEN 3 139769
## + CDDPTRES 12 139777
## - age_a_dt_reference 1 139822
## - CDATC.4 4 140238

## Call:
## coxph(formula = Surv(time.42, event.42) ~ groupe + CDATC.4 +
## SEXEBEN + age_a_dt_reference, data = population)
##
##              coef exp(coef) se(coef)      z      p
## groupeDT2      -3.24e-02  9.68e-01  4.27e-02 -0.76  0.447
## CDATC.4N06AA      7.48e-01  2.11e+00  3.20e-02 23.38 < 2e-16
## CDATC.4N06AF     -9.78e+00  5.65e-05  1.65e+02 -0.06  0.953
## CDATC.4N06AG      3.76e-01  1.46e+00  5.00e-01  0.75  0.452
## CDATC.4N06AX      3.86e-02  1.04e+00  2.71e-02  1.42  0.154
## SEXEBEN1         -5.28e-02  9.49e-01  2.21e-02 -2.38  0.017
## age_a_dt_reference -5.16e-03  9.95e-01  6.64e-04 -7.77 7.9e-15
##
## Likelihood ratio test=551 on 7 df, p=0
## n= 9802, number of events= 8258

# Vérification de l'hypothèse des risques proportionnels

cox.zph(coxph(
  Surv(time.42, event.42) ~ groupe + CDATC.4 + SEXEBEN + age_a_dt_reference,
  population
))

##              rho      chisq      p
## groupeDT2      0.00916 6.91e-01 0.40574
## CDATC.4N06AA      0.03308 9.20e+00 0.00242
## CDATC.4N06AF      0.28012 1.77e-05 0.99664
## CDATC.4N06AG      0.01210 1.21e+00 0.27124
## CDATC.4N06AX      0.00827 5.66e-01 0.45201
## SEXEBEN1         0.01067 9.38e-01 0.33279
## age_a_dt_reference -0.02008 3.32e+00 0.06836
## GLOBAL          NA 1.50e+01 0.03619

# Modèle de Cox final

summary(coxph(
  Surv(time.35, event.35) ~ groupe + strata(CDATC.4) + SEXEBEN + age_a_dt_reference,
  population
))

## Call:
## coxph(formula = Surv(time.35, event.35) ~ groupe + strata(CDATC.4) +
## SEXEBEN + age_a_dt_reference, data = population)
##
## n= 9802, number of events= 8929
##
##              coef exp(coef) se(coef)      z Pr(>|z|)
## groupeDT2      -0.0133501  0.9867386  0.0409171 -0.326  0.74422

```

```

## SEXEBEN1          -0.0617775  0.9400920  0.0213177 -2.898  0.00376 **
## age_a_dt_reference -0.0052722  0.9947416  0.0006388 -8.254  < 2e-16 ***
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
##               exp(coef) exp(-coef) lower .95 upper .95
## groupeDT2      0.9867      1.013    0.9107    1.0691
## SEXEBEN1       0.9401      1.064    0.9016    0.9802
## age_a_dt_reference 0.9947      1.005    0.9935    0.9960
##
## Concordance= 0.534 (se = 0.01 )
## Rsquare= 0.008 (max possible= 1 )
## Likelihood ratio test= 78.35 on 3 df,  p=1.11e-16
## Wald test          = 78.14 on 3 df,  p=1.11e-16
## Score (logrank) test = 78.22 on 3 df,  p=1.11e-16

summary(coxph(
  Surv(time.42, event.42) ~ groupe + strata(CDATC.4) + SEXEBEN + age_a_dt_reference,
  population
))

## Call:
## coxph(formula = Surv(time.42, event.42) ~ groupe + strata(CDATC.4) +
##       SEXEBEN + age_a_dt_reference, data = population)
##
## n= 9802, number of events= 8258
##
##               coef exp(coef) se(coef)      z Pr(>|z|)
## groupeDT2      -0.0326402  0.9678867  0.0426976 -0.764  0.4446
## SEXEBEN1       -0.0540677  0.9473680  0.0221474 -2.441  0.0146 *
## age_a_dt_reference -0.0052420  0.9947717  0.0006643 -7.891  3e-15 ***
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
##               exp(coef) exp(-coef) lower .95 upper .95
## groupeDT2      0.9679      1.033    0.8902    1.0524
## SEXEBEN1       0.9474      1.056    0.9071    0.9894
## age_a_dt_reference 0.9948      1.005    0.9935    0.9961
##
## Concordance= 0.533 (se = 0.009 )
## Rsquare= 0.007 (max possible= 1 )
## Likelihood ratio test= 72.29 on 3 df,  p=1.332e-15
## Wald test          = 72.02 on 3 df,  p=1.554e-15
## Score (logrank) test = 72.1 on 3 df,  p=1.554e-15

summary(coxph(
  Surv(time.56, event.56) ~ groupe + strata(CDATC.4) + SEXEBEN + age_a_dt_reference,
  population
))

## Call:
## coxph(formula = Surv(time.56, event.56) ~ groupe + strata(CDATC.4) +
##       SEXEBEN + age_a_dt_reference, data = population)
##
## n= 9802, number of events= 7387

```

```
##
##               coef exp(coef) se(coef)      z Pr(>|z|)
## groupeDT2      -0.0003036  0.9996965  0.0451100 -0.007    0.995
## SEXEBEN1       -0.0324142  0.9681056  0.0234244 -1.384    0.166
## age_a_dt_reference -0.0058450  0.9941721  0.0007040 -8.303 <2e-16 ***
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
##               exp(coef) exp(-coef) lower .95 upper .95
## groupeDT2          0.9997      1.000    0.9151    1.0921
## SEXEBEN1           0.9681      1.033    0.9247    1.0136
## age_a_dt_reference  0.9942      1.006    0.9928    0.9955
##
## Concordance= 0.534 (se = 0.009 )
## Rsquare= 0.007 (max possible= 1 )
## Likelihood ratio test= 73.03 on 3 df, p=9.992e-16
## Wald test            = 72.64 on 3 df, p=1.11e-15
## Score (logrank) test = 72.74 on 3 df, p=1.11e-15

# Courbes de survie estimées

plot(
  survfit(
    coxph(
      Surv(time.42, event.42) ~ groupe + strata(CDATC.4) + SEXEBEN + age_a_dt_reference,
      population
    ),
    data.frame(
      groupe = c("", "DT2"),
      SEXEBEN = c("2", "2"),
      age_a_dt_reference = rep(mean(population$age_a_dt_reference), 2)
    )
  )[c(1, 2, 5)],
  col = 2:4,
  lty = c(1, 3),
  xlab = "Temps (jours)",
  ylab = "Probabilité de persistance",
  xaxp = c(0, 180, 6)
)

# Description de l'efficacité des antidépresseurs

with(population, table(time.42 >= 180, groupe))

##           groupe
##           DT2
## FALSE 7885  650
## TRUE  1155  112

# Description des arrêts de travail

with(arrets,
  list(
    table(groupe),
```

```

    table(groupe) / table(population$groupe),
    table(time.42 >= 180, groupe),
    table(time.42 >= 180, groupe) / table(population$time.42 >= 180, population$groupe)
  ))

## [[1]]
## groupe
##      DT2
##  64    0
##
## [[2]]
## groupe
##              DT2
## 0.007079646 0.000000000
##
## [[3]]
##      groupe
##              DT2
##  FALSE  50    0
##   TRUE  14    0
##
## [[4]]
##      groupe
##              DT2
##  FALSE 0.006341154 0.000000000
##   TRUE 0.012121212 0.000000000

# Description des ALD

with(affections,
     list(
       table(groupe),
       table(groupe) / table(population$groupe),
       table(time.42 >= 180, groupe)
     ))

## [[1]]
## groupe
##      DT2
##   6    1
##
## [[2]]
## groupe
##              DT2
## 0.0006637168 0.0013123360
##
## [[3]]
##      groupe
##              DT2
##  FALSE  6    1

# Description des hospitalisations

with(hospitalisations,

```

```

list(
  table(groupe),
  table(groupe) / table(population$groupe),
  table(time.42 >= 180, groupe)
))

## [[1]]
## groupe
##      DT2
##    7    0
##
## [[2]]
## groupe
##              DT2
## 0.0007743363 0.0000000000
##
## [[3]]
##      groupe
##      DT2
## FALSE 7    0

# Description des décès

with(population,
  list(
    table(DTDECES > date_de_reference + 180, groupe),
    table(DTDECES > date_de_reference + 180, groupe)["TRUE",] / table(groupe),
    table(DTDECES > date_de_reference + 180 & time.42 >= 180, groupe),
    table(DTDECES > date_de_reference + 180 &
      time.42 >= 180, groupe) / table(time.42 >= 180, groupe)
  ))

## [[1]]
##      groupe
##      DT2
## FALSE 235 49
## TRUE  343 68
##
## [[2]]
## groupe
##              DT2
## 0.03794248 0.08923885
##
## [[3]]
##      groupe
##      DT2
## FALSE 7885 650
## TRUE   62  17
##
## [[4]]
##      groupe
##              DT2
## FALSE 1.00000000 1.00000000
## TRUE  0.05367965 0.15178571

```

**Title:**

Persistence and effectiveness of antidepressants in people with type 2 diabetes: literature review and exploratory study in the information system of the Régime social des indépendants

**Abstract:**

There are converging arguments in favor of a causal association both bidirectional and multifactorial between diabetes and depressive disorders. Preclinical data and the lack of reassuring clinical data raise concerns about a loss of the effectiveness of antidepressants in this context. To our knowledge, this study is the first comparison of the persistence of antidepressants, a prerequisite for their effectiveness, and the first pharmacoepidemiological investigation of their effectiveness in people with type 2 diabetes compared to people without type 2 diabetes. The comparison of the persistence did not identify any difference. The exploration of the effectiveness allowed to elaborate a protocol and to provide data for the calculation of the number of subjects necessary for a next study. Thus, the main limitations that prevented the comparison of the effectiveness could be circumvented using another data source.

**Résumé en français :**

Il existe un faisceau d'arguments en faveur d'une association causale bidirectionnelle et multifactorielle entre le diabète et les troubles dépressifs. Des données précliniques et l'absence de données cliniques rassurantes font craindre une perte d'efficacité des antidépresseurs dans ce contexte. À notre connaissance, cette étude est la première comparaison de la persistance des antidépresseurs, un prérequis à leur efficacité, et la première exploration pharmacoépidémiologique de leur efficacité chez les personnes atteintes de diabète de type 2 par rapport aux personnes sans diabète de type 2. La comparaison de la persistance n'a pas identifié de différence. L'exploration de l'efficacité a permis d'élaborer un protocole et de fournir des données pour le calcul du nombre de sujets nécessaires pour une prochaine étude. Ainsi, les principales limites ayant empêché la comparaison de l'efficacité pourraient être contournées en utilisant une autre source de données.

---

**Titre et résumé en anglais :** voir au recto de la dernière page de la thèse

---

**Discipline administrative :** pharmacie

---

**Mots-clés :** diabète, trouble dépressif, antidépresseur, persistance, efficacité, cohorte, pharmacoépidémiologie

---

**Intitulé et adresse de l'unité de formation et de recherche :**

Faculté des sciences pharmaceutiques

35 chemin des Maraîchers

31400 Toulouse

---

**Directeur de thèse :** Anne Roussin