

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉ DE MÉDECINE

ANNÉE 2021

2021 TOU3 1624

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Agathe PERICAUD

Le 04 octobre 2021

**LES FACTEURS ASSOCIÉS A LA PRESCRIPTION DES ANTIDÉPRESSEURS
CHEZ LES PERSONNES ATTEINTES D'UN TROUBLE NEUROCOGNITIF
MAJEUR EN INSTITUTION : RÉSULTATS DE LA COHORTE RightTimePlaceCare**

Directeur de thèse : Pr Christophe ARBUS

JURY

Monsieur le Professeur Antoine YRONDI	Président
Madame le Docteur Adélaïde DE MAULEON	Assesseur
Madame le Docteur Sarah HUGOT	Assesseur
Monsieur le Professeur Christophe ARBUS	Assesseur

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : D. CARRIE

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne	M. CAVAINAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. BLANCHER Antoine (C.E)	Immunologie (option Biologique)	M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. BRASSAT David	Neurologie	M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul	M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-Entérologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique	M. PAGES Jean-Christophe	Biologie cellulaire
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale	Mme PASQUET Martène	Pédiatrie
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. CHAIX Yves	Pédiatrie	Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. SIZUN Jacques	Pédiatrie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie	Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie		
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique		
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie		
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie	P.U. Médecine générale	
M. GAME Xavier	Urologie	M. MESTHÉ Pierre	
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation		
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	Professeur Associé Médecine générale	
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique	M. ABITTEBOUL Yves	
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition	M. POUTRAIN Jean-Christophe	
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'Urgence		
M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale	Professeur Associé en Bactériologie-Hygiène	
M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	Mme MALAUDAUD Sandra	
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie		
M. MALAUDAUD Bernard	Urologie		
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique		
M. MARCHOU Bruno	Maladies Infectieuses		
M. MAS Emmanuel	Pédiatrie		
M. MAZIERES Julien	Pneumologie		
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique		
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie		
Mme MOYAL Elisabeth (C.E)	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie		
M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie		
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique		
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie		
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PAUL Carle (C.E)	Dermatologie		
M. PAYOUX Pierre	Biophysique		
M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie		
M. PERON Jean-Marie	Hépatogastro-Entérologie		
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie		
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie		
M. RECHER Christian(C.E)	Hématologie		
M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie		
M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile		
M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie		
M. SANS Nicolas	Radiologie		
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques		
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie		
M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale		
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépatogastro-Entérologie		
P.U. Médecine générale			
M. OUSTRIC Stéphane (C.E)			
Professeur Associé de Médecine Générale			
Mme IRI-DELAHAYE Motoko			

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN
37, allées Jules Guesde – 31062 Toulouse Cedex

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL
133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE cedex

M.C.U. - P.H.

M.C.U. - P.H

M. APOIL Pol André	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie
Mme BELLIERES-FABRE Julie	Néphrologie
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
M. CUROT Jonathan	Neurologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDI Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MASSIP Clémence	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
Mme PERROT Aurore	Hématologie
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie

M.C.A. Médecine Générale

Mme FREYENS Anne
M. CHICOULAA Bruno
Mme PUECH MarieLe

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme BREHIN Camille	Pneumologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme CORRE Jill	Hématologie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
M. GUERBY Paul	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et médecine nucléaire
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
Mme SIEGFRIED Aurore	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
Mme VIJA Lavinia	Biophysique et médecine nucléaire
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie d'adultes

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel
M. ESCOURROU Emile

M.C.A. Médecine Générale

M. BIREBENT Jordan
Mme BOURGEOIS Odile
Mme BOUSSIER Nathalie
Mme LATROUS Leila

Remerciements

Au Professeur Antoine YRONDI,

Vous nous faites l'honneur de présider ce jury. Je vous remercie de votre confiance, votre disponibilité et de votre soutien dans les différents travaux que j'ai réalisés durant mon internat, que vous soyez à Toulouse ou au Canada.

Au Docteur Adélaïde DE MAULEON,

Vous nous faites l'honneur de siéger à ce jury. Je suis reconnaissante d'avoir pu travailler à vos côtés et vous remercie pour votre bienveillance. Votre capacité à allier rigueur professionnelle, connaissances théoriques et humanité m'a toujours servi d'exemple.

Au Docteur Sarah HUGOT,

Vous nous faites l'honneur de siéger à ce jury et nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail. Je vous remercie pour votre gentillesse, votre disponibilité et votre écoute attentive. L'apport de votre expérience clinique m'apporte énormément pour ma pratique.

Au Professeur Christophe ARBUS,

Vous nous avez fait l'honneur de diriger ce travail de thèse. Je vous remercie pour votre engagement dans la formation des internes, votre disponibilité et votre bienveillance auprès de nous. Je vous remercie tout particulièrement de m'avoir fait découvrir la gériopsychiatrie et d'accepter d'y investir un temps certain pour nous former. Je vous remercie d'avoir accepté de m'accompagner dans ce travail de thèse et de me soutenir dans mes différents projets.

A mes maîtres de stage,

Au Dr BOURCIER,

Bien que mes premiers jours d'internat aient été un peu mouvementés, tu as toujours été prévenant. Je te remercie de m'avoir sensibilisé à la pharmacologie, de m'avoir proposé de participer à un groupe de psychoéducation et de m'avoir rappelé l'importance du bien être personnel.

Au Dr SAPTELEI,

Je te remercie pour ton accueil et ta bonne humeur. Je te remercie de m'avoir fait découvrir les plaisirs du Lot.

Au Dr TIRET, Au Dr METAIS,

Je vous remercie pour les connaissances que vous m'avez apportées. Bernard, je te remercie pour ta gentillesse, ton humour et j'espère continuer à te voir aux congrès !

Au Dr PIERRE,

Je te remercie de m'avoir motivé à écrire un poster scientifique et de m'avoir soutenu dans ce projet. Je te remercie pour la bonne ambiance que tu as su installer dans le service et pour les fous rires que nous avons pu avoir.

Au Pr SOTO, Au Dr DE MAULEON, Au Dr BAZIARD,

Je vous remercie pour l'accueil que vous m'avez fait durant le stage de gériatrie et vous suis reconnaissante pour tout ce que vous m'avez appris, notamment d'avoir une vision globale du patient. Vous m'avez donné envie de travailler avec les sujets atteints de troubles neurocognitifs et j'espère que nous pourrons continuer à travailler ensemble, malgré les kilomètres qui nous sépareront. Adélaïde et Marion, je vous remercie pour votre bienveillance et votre soutien que ce soit aussi bien au niveau professionnel que personnel.

Au Dr GARRIDO,

Je te remercie de m'avoir fait découvrir la pédopsychiatrie et de m'avoir initié à la psychanalyse lacanienne. Je te remercie de m'avoir poussé en dehors de ma zone de confort.

Au Dr Ludivine FRANQUITTO,

Je te remercie de m'avoir fait découvrir la psychiatrie périnatale et de m'avoir fait confiance. J'ai énormément appris dans ton service, même si ce ne fut que pour un mois.

Au Dr ROUCH, Au Dr TAIB,

Virginie, je te remercie pour tout l'apport théorique que tu m'as apporté. De la mentalisation à la théorie de l'attachement en passant par les projets de soins des patients. Je te remercie de ta gentillesse, de ta disponibilité et de m'avoir transmis le plaisir de pratiquer la psychothérapie.

Simon, je te remercie pour tout l'aide et le soutien que tu m'as apportés durant mon internat. Pour les connaissances que tu m'as transmises et les conseils cliniques avisés que tu m'as apportés pour débloquer certaines situations lors de mon stage à l'UF3 mais aussi pour avoir été là durant les moments difficiles. Tu as toujours répondu présent quand j'avais besoin d'aide et je t'en remercie. Merci pour le temps que tu investis dans la formation de l'interne et tout particulièrement pour le temps que tu as investis dans cette thèse. Cela a toujours été un plaisir de partager des moments avec toi, qu'ils soient studieux ou plus festifs.

Aux équipes paramédicales,

Je remercie les équipes paramédicales des différents stages où j'ai été de m'avoir apporté leur sens clinique et montré leur approche avec les usagers. Je vous remercie pour les moments agréables que nous avons pu passer ensemble que ce soit durant les stages ou pendant les gardes.

A mes proches,

A mes parents,

Je vous remercie mille fois pour votre soutien. Des pique-niques en P1 à la relecture de ma thèse, j'ai toujours pu compter sur vous bien que la médecine ne vous soit pas franchement familière.

A mes sœurs et mon frère,

Je vous remercie d'avoir accepté les concessions lors de mes années de concours et d'avoir toujours été là pour me changer les idées dans les moments difficiles.

A mes amis de longue date,

Alizée, Audrey, Clément, Hermance, Lorraine, Maëva, Marie, Mathilde, Moog, Xavier ... A tous ces moments de rigolades passés ensemble, à ces soirées et ces plans foireux. J'espère qu'il y en aura encore bien d'autres !

A mes amis de l'externat,

Audrey, Amory, Claire, Emmeline, Eva, Guillaume, Guy, Lisa, Maelle, Maëva, Margot, Marion, Marie, Morgane. Une sacrée équipe ... toujours partante pour des week-ends BU mais aussi et surtout pour des projets de tente à thème, des soirées, des vacances au bout du monde.

A mes amis de l'internat,

Antoine, Ben, Clément, Gaël, Jacques, Isa et Flavie. Un grand merci à vous de me pousser à me dépasser dans mon travail et à me soutenir dans toutes les situations. Les soirées jeux de société, les brunchs et les vacances avec vous sont des souvenirs inoubliables.

A Marine, pour ces moments passés ensemble qui sont toujours agréables et drôles. Ta sensibilité et ton investissement pour les patients m'impressionnent énormément.

A mes co-internes, pour tous ces bons moments passés avec vous.

A Louis, Racan, Charlotte, Loïc, Jacques, Marie, Soumiya, Ines, Marine, Maximilien, Gabriella.

Aux membres de la coordipsy, avec qui j'ai pris plaisir à discuter de la formation des internes et ... à boire des bières !

A Emmeline, pour ton soutien durant les années d'externat, ton mental d'acier et ta simplicité.

A Audrey, pour ton humour et ta capacité à t'adapter à toutes les situations saugrenues qui t'arrivent.

A Maëva, pour ta gentillesse pure et sans limite.

A Lorraine, pour ton excentricité, ton sens de l'attention et ta douceur.

A Marie, pour ton ouverture d'esprit et ton absence de jugement, pour cette capacité d'autodérision dont tu as le secret.

A Gaël, pour toutes les relectures que tu as faites, pour tes réflexions claires et pertinentes que tu as eu, pour la figure d'attachement que tu es devenu.

A Jacques, pour ta curiosité qui m'a conduit à découvrir de nouvelles choses, pour ton humour et ta gentillesse.

A Louis, pour ton réconfort et ta capacité à toujours savoir répondre à mes questions. Je te remercie d'avoir été là dès le premier jour de mon internat et j'espère que tu le seras encore longtemps !

A Jeanne, pour toutes ces années d'amitié ! Ton humour, ta gentillesse et ta tolérance font mon bonheur.

Et bien sûr, à Jean, pour ta capacité à me faire rire lorsque je boude, pour ton écoute et ta bienveillance, pour ton soutien sans faille et ta prévenance. Je suis tellement reconnaissante de t'avoir rencontré et je suis impatiente de poursuivre cette aventure avec toi.

Table des matières

Remerciements	VIII
Table des matières	XIV
Préambule.....	XV
Introduction	1
Méthode.....	4
Schéma d'étude.....	4
Population de l'étude	4
Recueil des données.....	4
Critères de jugement.....	5
Analyses statistiques.....	6
Résultats	8
Données manquantes	8
Description de la population.....	8
Comparaison des groupes.....	8
Description des prescriptions.....	13
Discussion	17
Conclusion.....	26
Bibliographie.....	27
Annexe	35

Préambule

Les données de notre étude proviennent d'une grande cohorte européenne nommée RightTimePlaceCare. Cette cohorte contient 1757 individus atteints d'un trouble neurocognitif majeur, issus de huit pays européens (Allemagne, Angleterre, Espagne, Estonie, Finlande, France, Pays Bas, Suède). Elle comporte des sujets vivant au domicile et des sujets récemment institutionnalisés. Les objectifs principaux de l'étude étaient d'analyser les facteurs influençant la mise en institution d'un individu et d'étudier les caractéristiques des sujets atteints d'un trouble neurocognitif majeur et de leur aidant principal. Dans cette étude prospective longitudinale, les sujets étaient observés à $t=0$ et à $t=3$ mois. Les données ont été recueillies de novembre 2010 à décembre 2011.

La Professeure Maria Soto est l'une des investigatrices de cet essai et cheffe du service « maladie d'Alzheimer et pathologies apparentées », au gérontopôle du CHU de Toulouse. J'ai eu la chance de la rencontrer lorsque j'ai travaillé dans son service durant l'un de mes semestres d'internat. Alors que j'abordais avec elle le sujet des thèses, elle m'a très gentiment fourni les données issues de cette cohorte pour que je puisse les exploiter.

Avec l'aide du Professeur Christophe Arbus j'ai réfléchi à un sujet de thèse. Pendant mon internat j'ai été confrontée à la complexité de la psychiatrie de la personne âgée. La fréquence des troubles de l'humeur, la nécessité d'une prise en charge rapide afin d'éviter la perte d'autonomie du sujet mais aussi la iatrogénie des psychotropes dans cette population fragile sont des problématiques que l'on rencontre au quotidien dans notre pratique clinique et je trouve intéressant de travailler sur ces aspects. Ainsi, j'ai décidé d'étudier les facteurs associés à la prescription des antidépresseurs chez les patients atteints de trouble neurocognitif majeur récemment institutionnalisés, issus de la cohorte européenne RightTimePlaceCare.

Introduction

Les antidépresseurs (ATD) sont couramment prescrits dans le monde, notamment chez le sujet âgé. Ils sont largement utilisés chez les sujets atteints de troubles neurocognitifs majeurs (TNCM) pour la prise en charge des syndromes neuropsychiatriques (SNP) bien qu'aucun n'ait d'autorisation de mise sur le marché pour cette indication. Les TNCM sont fréquents et touchent plus de 50 millions d'individus dans le monde (International AD. World Alzheimer Report, 2019). Avec l'avancée en âge de la population, il est estimé que le taux soit triplé en 2050 (Prince, 2013). Les TNCM ont un impact majeur sur la santé et la longévité des personnes malades ainsi que sur leurs aidants (Patnode et al, 2020). Bien souvent, les troubles neurocognitifs apparaissent par la manifestation d'un symptôme psycho-comportemental (Fernández et al, 2010). Quatre-vingt-dix pourcents des personnes avec une maladie neuro évolutive développent au moins un SNP au cours de leur maladie (Kales et al, 2015). La fréquence des SNP explique la prescription importante de psychotropes dans cette population. La symptomatologie dépressive est l'un des SNP les plus fréquents et survient à tous les stades de la maladie (Fernández et al 2010, Verkaik et al 2007). Plus de la moitié des patients atteints d'une maladie d'Alzheimer ont des symptômes dépressifs associés et 20 à 30 % ont un épisode dépressif caractérisé (EDC) (Lee et Lyketsos 2003, Leong 2014, Starkstein et al 2005, Lyketsos et al 2011). Cette estimation pourrait être plus élevée dans les démences vasculaires, les démences fronto-temporales ou les démences à corps de Lewy (Ford et Ameida, 2017). Ces symptômes ont un impact majeur et altèrent le pronostic du TNCM. L'épisode dépressif est fréquemment associé à d'autres troubles du comportement perturbateurs (Arbus et al, 2008). Il accélère la perte d'autonomie fonctionnelle du sujet (Starkstein et al 2005, Siarkos et al 2015), altère sa qualité de vie (Henskens et al 2019), augmente la rapidité de son déclin cognitif (Cooper et al 2015, Lanctôt et al 2017) et l'entrée en institution (Gaugler et al, 2009) ainsi que sa mortalité (Peters et al, 2015) mais augmente aussi la détresse de l'aidant et le risque de dépression chez ce dernier (Cheng, 2017) ainsi que l'épuisement chez le soignant (Wetzels et al, 2011). L'EDC a aussi des conséquences économiques avec des coûts financiers importants (Herrmann et al, 2006). La prévalence élevée de l'EDC dans les TNCM ainsi que son impact sur la vie du patient et de ses proches explique l'importance de sa prise en charge et pourquoi les ATD sont autant prescrits dans cette population. L'efficacité des ATD dans l'EDC des personnes atteintes de TNCM reste néanmoins discutée (Ford et Ameida 2017, Siarkos et al

2015, Dudas et al 2018, Nelson et Devanand 2011, Henry et al 2011). Bien que les traitements non pharmacologiques soient à privilégier en première intention (Gitlin et al, 2012), les traitements psychotropes restent nécessaires dans certaines situations.

De récentes études ont démontré une efficacité des ATD dans d'autres symptômes psycho-comportementaux que les symptômes dépressifs notamment dans l'agitation et l'agressivité, dans les symptômes d'allure psychotiques tels que les idées délirantes mais aussi dans l'anxiété, l'irritabilité et la labilité émotionnelle (Seitz et al 2011, Schneider et al 2016, Leonpacher et al 2016). Du fait de la nécessaire limitation de l'utilisation des antipsychotiques de par leurs effets indésirables et leur possible manque d'efficacité chez ces patients, d'autres options thérapeutiques ont été proposées dans ces indications, notamment les ATD. Ces dernières années il a été observé une modification des prescriptions avec une augmentation des prescriptions d'ATD, remplaçant progressivement les autres médicaments psychotropes (Lopez et al, 2003).

Les ATD sont fréquemment utilisés en Établissement d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes (EHPAD) bien que leur intérêt soit continuellement en discussion. En effet, les sujets vivant en EHPAD sont fragiles. Ils présentent des pathologies multiples et sévères et ont une sensibilité importante aux effets adverses médicamenteux. Les ATD présentent de nombreux effets indésirables et risques d'interaction médicamenteuse via leur action inhibitrice sur l'activité des cytochromes. Les cliniciens continuent cependant de prescrire de manière empirique ces psychotropes dans cette population à risque et ce, malgré l'absence d'efficacité réellement prouvée des ATD.

A la lumière de récentes données sur la sécurité et l'efficacité des ATD, il reste important d'examiner la nature, l'étendue et les modèles de l'utilisation de ces molécules chez les sujets âgés institutionnalisés atteints d'un TNCM. Bien que les ATD soient largement prescrits dans cette population, nous avons peu de connaissances sur le profil des patients pouvant en bénéficier. Afin d'optimiser nos connaissances et donc la prescription, il serait pertinent de connaître les taux de prescription et les facteurs associés, modifiables ou non, à la prescription des ATD. Il existe des recommandations d'experts pour le traitement de l'EDC dans les troubles

neurocognitifs (Kales et al 2015, Lanctôt et al 2017, Sink et al 2005, Ballard et Corbett 2010) mais des différences importantes sont observées entre ces recommandations et la pratique clinique. Il existe, à l'heure actuelle, peu d'études conduites en vie réelle sur les facteurs associés à la prescription des ATD chez les patients institutionnalisés présentant des TNCM. Par ailleurs, du fait des différences observées entre les recommandations et la pratique clinique, il serait intéressant de pouvoir comparer les prescriptions entre différents pays. Aujourd'hui, bien que plusieurs études décrivent l'utilisation des ATD dans chaque pays européen, les études comparatives à travers l'Europe sont rares.

Ainsi, nous présentons ici les résultats d'une étude européenne dont l'objectif principal est de déterminer les facteurs associés à la prescription des antidépresseurs chez les patients atteints d'un trouble neurocognitif majeur récemment institutionnalisés. Nous faisons l'hypothèse que les patients institutionnalisés sous ATD ont des caractéristiques socio-démographiques et cliniques différentes des patients sans ATD. Nos objectifs secondaires sont de déterminer la prévalence de la prescription des antidépresseurs dans notre échantillon et d'étudier les différences d'utilisation des antidépresseurs dans huit pays européens. Il s'agit d'une étude descriptive offrant un panorama comparatif de la prescription des ATD à travers l'Europe.

Méthode

Schéma d'étude

Notre étude est une étude observationnelle sur les données à l'inclusion de la cohorte longitudinale conduite dans huit pays européens (Allemagne, Angleterre, Espagne, Estonie, Finlande, France, Pays-Bas et Suède) issue du projet européen RightTimePlaceCare (RTPC) (Verbeek et al, 2012). Les participants ont été inclus entre novembre 2010 et décembre 2011.

Population de l'étude

Les participants comprenaient des patients atteints d'un TNCM et leurs aidants informels (AI).

Les patients étaient inclus dans la cohorte s'ils étaient âgés de 65 ans ou plus, récemment admis en EHPAD (c'est-à-dire s'ils vivaient depuis au moins un mois et depuis moins de trois mois en établissement), s'ils avaient un diagnostic de TNCM posé par un médecin expert (psychiatre, neurologue, gériatre ou médecin généraliste, selon les procédures diagnostiques spécifiques de chaque pays), un score du Mini-Mental State Examination (MMSE) inférieur ou égal à 24 et la présence d'un AI clairement identifié. Les patients âgés de moins de 65 ans ou avec un diagnostic principal psychiatrique ou un syndrome de Korsakoff étaient exclus.

L'AI inclus dans ce groupe était la personne considérée la plus proche du patient (époux/épouse, enfant, petits-enfants, autre membre de la famille, ou amis/amies) et la plus impliquée dans les décisions relatives aux soins du sujet en EHPAD. Pour être éligible, l'AI devait rendre visite au patient au moins deux fois par mois. Le nombre était limité à un AI par patient.

Recueil des données

Les données ont été recueillies lors d'un entretien en présentiel. Dans le but de standardiser et de faciliter ce recueil, le centre référent de travail de cette étude (Maastricht University, Pays-

Bas) avait réalisé un guide de procédure standardisé. Les enquêteurs étaient formés au même protocole.

Les comités locaux d'éthique de tous les pays participants ont approuvé le protocole de l'étude (en France : comité de Protection des Personnes Sud-Ouest et Outre-mer Toulouse 09 202 07). Les procédures de recueil de consentement et d'autorisation de recherche spécifique à chaque pays ont été suivies. Les patients et leurs AI ont été recrutés sur la base du volontariat et leur consentement éclairé a été recueilli auprès de leur représentant légal, et si possible auprès du sujet malade lui-même, selon les règles et les recommandations propres à chaque pays. En France, si le patient ne possédait pas toutes ses capacités de discernement pour comprendre l'objectif de l'étude, sa participation au projet était proposée à son représentant légal et/ou à sa personne de confiance. En l'absence de personne de confiance, un membre de la famille ou à défaut une personne avec laquelle le patient entretenait des liens étroits et stables, pouvait être désignée.

Critères de jugement

L'objectif principal de notre étude était de déterminer les facteurs associés à la prescription des antidépresseurs chez les patients atteints d'un trouble neurocognitif majeur récemment institutionnalisés. Pour répondre à notre objectif, l'utilisation d'un traitement antidépresseur a été notre variable de classement. Les variables étudiées étaient les caractéristiques sociodémographiques, cliniques et pharmacologiques des patients ainsi que certaines caractéristiques cliniques des aidants principaux.

Dans les caractéristiques sociodémographiques du patient, l'âge, le sexe et le pays ont été récupérées. Les comorbidités ont été recueillies, par l'index de comorbidités de Charlson (Charlson et al, 1987), de même que la fréquence et l'intensité de la douleur et l'incidence des chutes depuis l'admission en institution. Le diagnostic de TNCM et la durée d'évolution du trouble ont été analysés. L'évaluation globale des fonctions cognitives a été faite au moyen de l'échelle du MMSE (Folstein et al, 1975). La dépendance a été évaluée grâce à l'échelle de Katz des activités de base de la vie quotidienne (Katz et al, 1963). Les SNP ont été mesurés à l'aide du score total et du score individuel de chaque item de l'inventaire neuropsychiatrique

questionnaire (NPI-Q) (Kaufert et al, 2000). Les aidants formels tels que les équipes infirmières des EHPAD, sont considérés comme les « proches » permettant de fournir les informations nécessaires sur les symptômes neuropsychiatriques. L'existence d'une dépression est évaluée en utilisant l'échelle Cornell (CSDD) qui est une échelle spécifique de la dépression dans le trouble neurocognitif (Alexopoulos et al, 1988). Nous avons utilisé cette variable dichotomique avec un cut-off de 12 points, déjà défini et validé dans la littérature. La qualité de vie du patient est analysée par l'échelle QoL-AD (Quality of Life in Alzheimer's Disease) (Logsdon et al, 2002). L'utilisation de moyens de contention physique (barrières de lit, chaises ou tables verrouillées, fauteuils profonds ou basculés, ceinture de contention) et l'isolement ont aussi été évalués. Les autres traitements psychotropes ont été recueillis ainsi que les traitements spécifiques du trouble neurocognitif (Mémantine et/ou traitements anticholinestérasiques) et les traitements non psychotropes. Tous les traitements ont été recueillis d'après le dossier médical du patient.

Concernant l'AI, le fardeau de l'aidant a été mesuré à l'aide de l'échelle du Burden Inventory de Zarit (Zarit et al, 1980) et sa qualité de vie avec l'échelle EQ-5D (Euroqol) (EuroQol Group, 1990).

Analyses statistiques

Les données obtenues ont été analysées en utilisant la prescription ou non d'ATD comme variable de classement. La normalité de la distribution des données dans notre échantillon a été évalué au moyen du test de Shapiro-Wilk. Dès lors que celle-ci n'était pas assurée ($p < 0.05$), des tests statistiques non paramétriques étaient utilisés dans nos analyses. Les variables quantitatives continues qui suivaient une distribution normale ont été analysées avec un t-test de Student, alors que celles n'ayant pas une distribution normale ont été analysées avec un test U de Wilcoxon. Les fréquences au sein de la population ont été analysées avec un test χ^2 . Un test r de Spearman a été utilisé pour rechercher les corrélations entre les données quantitatives. Un $p < 0.05$ était considéré comme statistiquement significatif. Les résultats sont exprimés avec leur moyenne et leur intervalle de confiance (IC) à 95 %. Les données ont été analysées à l'aide du logiciel Jamovi (The jamovi project, 2021).

Pour les variables où il manquait moins de 10% des données, nous avons fait l'analyse sans prendre en compte les données manquantes. Les variables où il manquait plus de 10% des données ont été exclus de notre analyse.

Résultats

Données manquantes

L'échantillon comprenait 791 participants mais il existait des données manquantes sur notre variable d'intérêt principale (prescription d'ATD) chez 23 individus qui ont donc été exclus. La population étudiée était donc de 768 individus.

Nous avons exclu de notre analyse finale les critères de jugement suivants (car plus de 10 % de données manquantes) : le statut cognitif d'après le MMSE, la qualité de vie du patient d'après QoL AD, l'ancienneté des symptômes. Les données manquantes sont représentées dans le tableau 1 (disponible en annexe).

Description de la population

La population étudiée comprenait 768 personnes âgées institutionnalisées ayant un TNCM dont la majorité était des femmes ($n = 569$; 74,1%). L'âge moyen était de 84 ans (IC 95 % [72,6-93,5]). 28,3% des sujets avaient d'au moins un ATD. La majorité des personnes avait une maladie d'Alzheimer ($n = 332$; 43,3%). Les caractéristiques médicales et sociodémographiques des patients sont représentées dans le tableau 2 (disponible en annexe).

Comparaison des groupes

Le groupe de patients qui avait des ATD ne différait pas du groupe sans ATD en ce qui concerne l'âge, le sexe, le type de TNCM, le nombre de comorbidités, de chutes et le niveau d'autonomie fonctionnelle. Le groupe sous ATD présentait, de manière générale, plus de symptômes neuropsychiatriques que le groupe sans ATD ($p = 0,003$). Plus spécifiquement, ils avaient significativement plus d'EDC ($p = 0,006$), d'anxiété ($p = 0,005$), d'apathie ($p = 0,010$) et d'irritabilité ($p = 0,004$) que le groupe de patients sans ATD. Cependant, ils ne présentaient pas de différence statistiquement significative en ce qui concerne la présence de troubles du

sommeil et de l'appétit, d'éléments psychotiques ou d'une agitation. Ils n'étaient pas plus contentonnés et mis en isolement que le groupe sans ATD. Les sujets sous ATD avaient des douleurs plus intenses ($p = 0,026$) et plus fréquentes ($p = 0,044$) que les sujets sans ATD (figure 1). Il était observé un épuisement de l'aidant principal plus important chez les patients sous ATD ($p = 0,022$) mais pas de différence dans la qualité de vie de l'aidant. Les patients sous ATD avaient plus souvent une prescription d'anxiolytiques ou d'hypnotiques que les patients sans ATD (respectivement $p < 0,001$ et $p = 0,023$) mais aussi plus de traitements non psychotropes ($p = 0,001$). Les résultats sont représentés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Caractéristiques de la population étudiée selon l'utilisation d'ATD

Critères de jugement	Avec ATD	Sans ATD	p-value
Caractéristiques sociodémographiques			
Age moyen [IC 95%]	83,50 [82,70-84,30]	84,20 [83,70-84,80]	0,133
% sexe féminin (N)	76,5% (166)	73,1% (403)	0,339
Population par pays, en % (N)***			<0,001
Suède	15,7% (34)	9,1% (50)	
Finlande	11,1% (24)	17,4% (96)	
Pays Bas	14,3% (31)	14,3% (79)	
Estonie	2,8% (6)	17,6% (97)	
Allemagne	12,9% (28)	16,2% (89)	
France	10,1% (22)	4,9% (27)	
Espagne	18,9% (41)	12,7% (69)	
Angleterre	14,3% (31)	8,0% (44)	
Traitement			
Nombre moyen de traitements psychotropes [IC 95%]***	2,74 [2,57-2,92]	1,37 [1,27-1,47]	<0,001
% de psychotropes et de traitements spécifiques du TNCM			
Anxiolytique***	38,0%	25,0%	<0,001
Antipsychotique	39,0%	38,0%	0,764
Hypnotique*	27,0%	19,0%	0,023
Thymorégulateur	3,0%	3,0%	0,717
Lithium	0,0%	0,0%	1,000
Spécifiques du TNCM	58,0%	61,0%	0,215
Nombre moyen de traitement non psychotrope [IC 95%]*	5,77 [5,37-6,18]	5,00 [4,73-5,27]	0,001

Suite tableau 3 : Caractéristiques de la population étudiée selon l'utilisation d'ATD

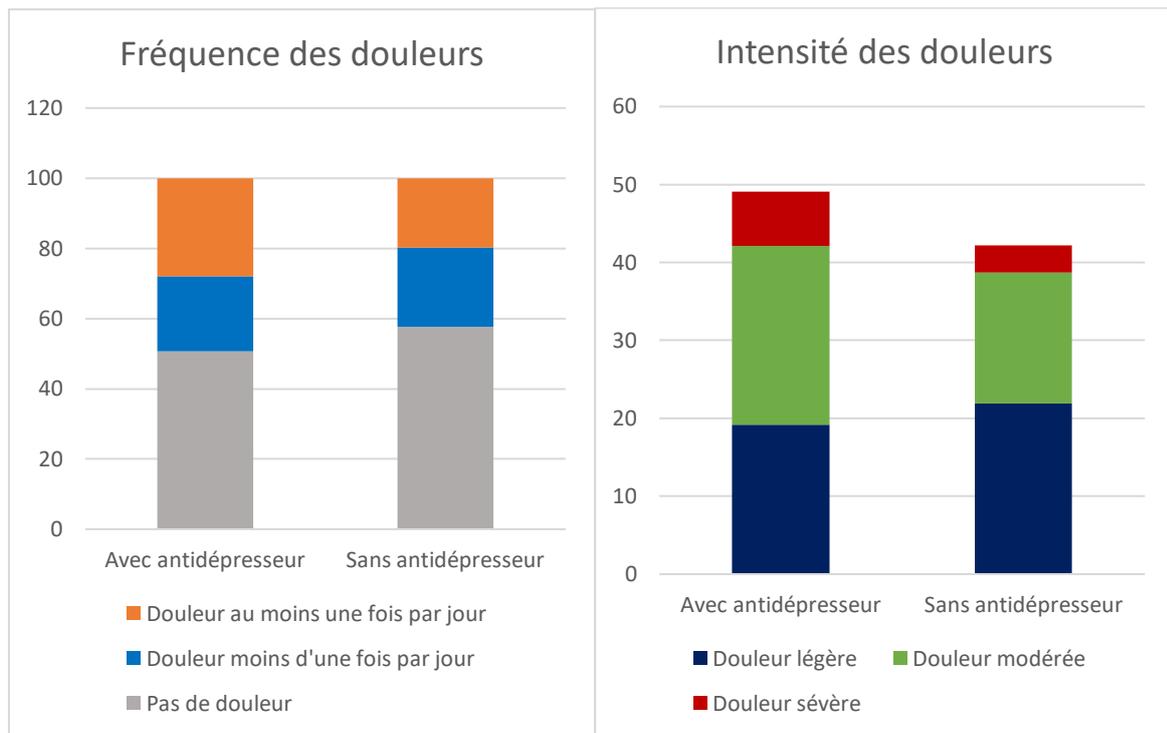
Caractéristiques cliniques			
Type TNCM			0,092
Maladie d'Alzheimer	46,1% (100)	42,2% (232)	
Mixte : MA + vasculaire	7,4% (16)	4,9% (27)	
Démence Fronto-Temporale	2,3% (5)	0,7% (4)	
Démence vasculaire	16,1% (35)	22% (121)	
Démence à Corps de Lewy	1,8% (4)	3,6% (20)	
Autres	6,0% (13)	4,4% (24)	
Non spécifié	20,3% (44)	22,2% (122)	
Score moyen index Charlson [IC 95%]	2,44 [2,21-2,68]	2,43 [2,31-2,56]	0,659
SPCD			
NPI-Q moyen [IC 95%]**	8,14 [7,31-8,98]	6,73 [6,26-7,21]	0,003
Présence NPI-Q items en % (N)			
Idées délirantes	31,5% (68)	28,5% (157)	0,414
Hallucinations	17,1% (37)	17,2% (95)	0,971
Agitation	50,7% (109)	44,9% (247)	0,149
Anxiété**	51,4% (111)	40,3% (222)	0,005
Euphorie	11,6% (25)	10,0% (55)	0,516
Apathie*	47,0% (101)	36,8% (203)	0,010
Désinhibition	25,0% (54)	26,0% (143)	0,786
Irritabilité**	50,0% (107)	38,5% (212)	0,004
CMA	34,4% (74)	29,1% (160)	0,151
Trouble du sommeil	42,3% (88)	37,6% (204)	0,240
Trouble de l'appétit	28,8% (62)	28,2% (155)	0,857
Score moyen Echelle Cornell**	7,06 [6,29-7,83]	5,80 [5,38-6,22]	0,006
% de chute (N)	32,6% (70)	26,4% (145)	0,089

Suite tableau 3 : Caractéristiques de la population étudiée selon l'utilisation d'ATD

Fréquence de la douleur en % (N)*			0,044
Pas de douleur	50,7 % (109)	57,7% (317)	
Douleur moins d'une fois par jour	21,4% (46)	22,6% (124)	
Douleur au moins une fois par jour	27,9% (60)	19,7% (108)	
Intensité de la douleur en % (N)*			0,026
Pas de douleur	50,9% (109)	57,8% (317)	
Douleur Légère	19,2% (41)	21,9% (120)	
Douleur modérée	22,9% (49)	16,8% (92)	
Douleur sévère	7,0% (15)	3,5% (19)	
Autonomie fonctionnelle, score ADL moyen [IC 95%]	2,37 [2,13-2,59]	2,14 [1,99-2,28]	0,085
Contentions et isolement			
% de contention (N)	29,4% (62)	32,8% (179)	0,682
% d'isolement (N)	3,8% (8)	3,9% (21)	0,980
Fardeau de l'aidant			
Épuisement de l'aidant, score ZARIT moyen [IC 95%]*	27,15 [25,00-29,29]	24,12 [22,86-25,38]	0,022
Qualité de vie de l'aidant, score Eq5D moyen [IC 95%]	0,760 [0,726-0,794]	0,793 [0,772-0,813]	0,133

* : $p < 0.05$; ** : $p < 0.01$; *** : $p < 0.001$; N = nombre de sujets ; IC 95% = intervalle de confiance à 95 % ; TNCM = trouble neurocognitif majeur ; CMA = comportement moteur aberrant

Figure 1 : Douleur selon la prescription ou non d'antidépresseur



Description des prescriptions

Parmi la population étudiée, 28,3% avaient une prescription d'au moins un ATD, dont plus de la moitié par inhibiteur de la recapture de la sérotonine (IRS) (n = 136; 57,4 %) (tableau 4). Parmi les ATD, le Citalopram et la Mirtazapine étaient les plus prescrits (respectivement n = 88 soit 37% et n = 54 soit 22,8%) (Figure 2). Parmi les sujets sous ATD, la quasi-totalité avait une monothérapie d'ATD (n = 198), 18 sujets avaient une bithérapie et uniquement un sujet avait trois antidépresseurs. Aucun sujet n'avait plus de trois ATD. 60 personnes, présentant un EDC, n'étaient pas sous traitement antidépresseurs (7,8%).

Dans plus de 19% des cas, les ATD étaient associés à d'autres psychotropes dont majoritairement aux antipsychotiques et aux anxiolytiques. 72% de la population étudiée était traitée par au moins un psychotrope et plus d'un tiers (n = 283 ; 36,8%) avaient une polymédication de psychotropes. Aucun sujet n'avait un traitement par Lithium.

Figure 2 : Répartition de la prescription des antidépresseurs selon le médicament

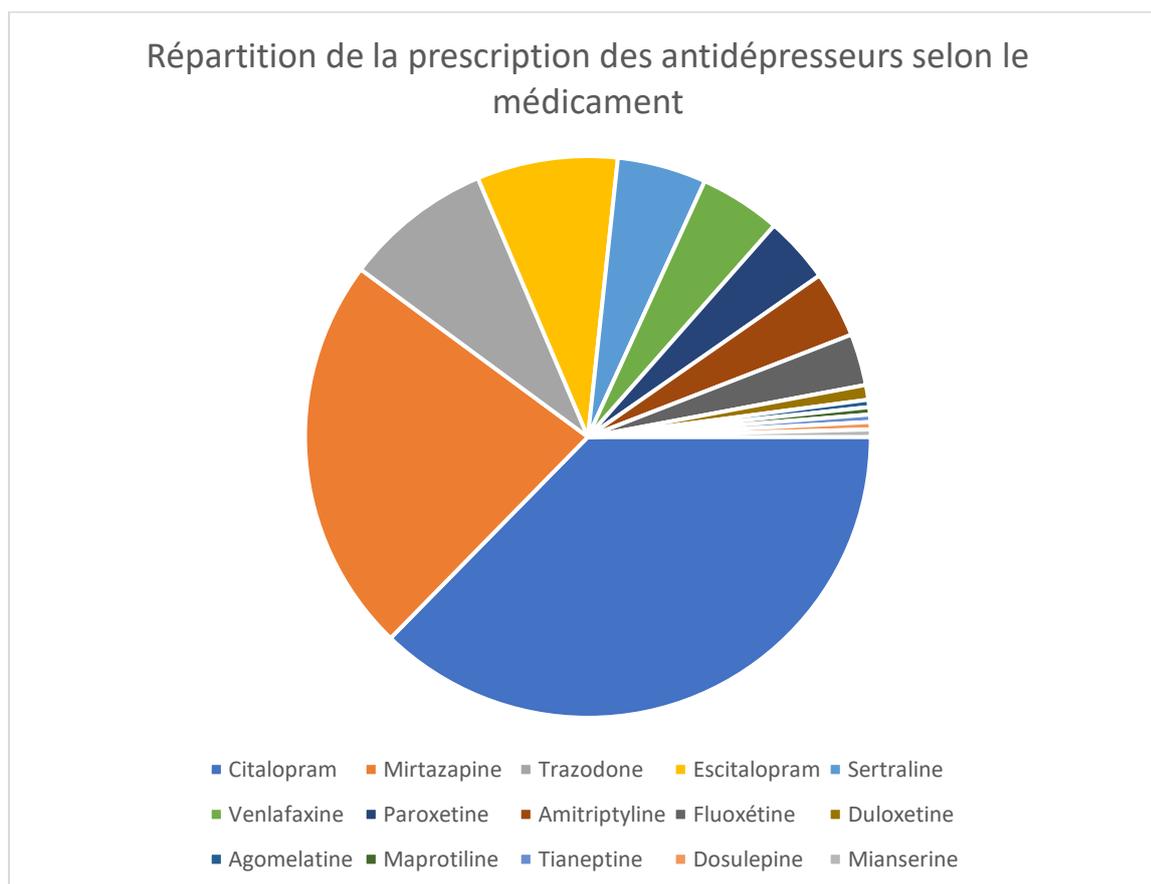


Tableau 4 : Prescription des antidépresseurs dans la population étudiée

Variables	Nombre de sujet (%)
Nombre ATD	217
1	198 (91,2%)
2	18 (8,3%)
≥ 3	1 (0,5%)
Classe ATD	
IRS	136 (57,4%)
NaSSA	55 (23,2%)
IRSNa	13 (5,5%)
Tricycliques	9 (3,8%)
IMAO	2 (0,8%)
Autres (Trazodone, Tianeptine, Agomelatine)	22 (9,3%)

NaSSA : antidépresseur noradrénergique et sérotoninergique spécifique ; IRSNa : inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ; IMAO : inhibiteur des monoamine oxydase

La prévalence de la prescription d'ATD chez les patients institutionnalisés variait, selon les pays étudiés, de 44,9% en France à 5,8% en Estonie (figure 3). Pour tous les pays, la classe d'ATD la plus prescrite était les IRS. Les prescriptions d'ATD tendaient toutes vers un même profil de prescription où les deux ATD les plus prescrits étaient le Citalopram et la Mirtazapine. En Espagne et en Angleterre, la prescription de Trazodone était plus fréquente que dans les autres pays. Les données sur l'utilisation des ATD dans chaque pays sont représentées dans la figure 4.

La prescription de polymédication d'ATD est aussi très variable selon les pays (figure 3). Dans certains pays, les prescriptions ne sont que des monothérapies comme en Finlande, aux Pays Bas ou en Estonie et dans certains pays, comme en Espagne, jusqu'à presque un quart (24,2%) des prescriptions étaient en bi-tri thérapie.

Figure 3 : Prescription des antidépresseurs selon le pays

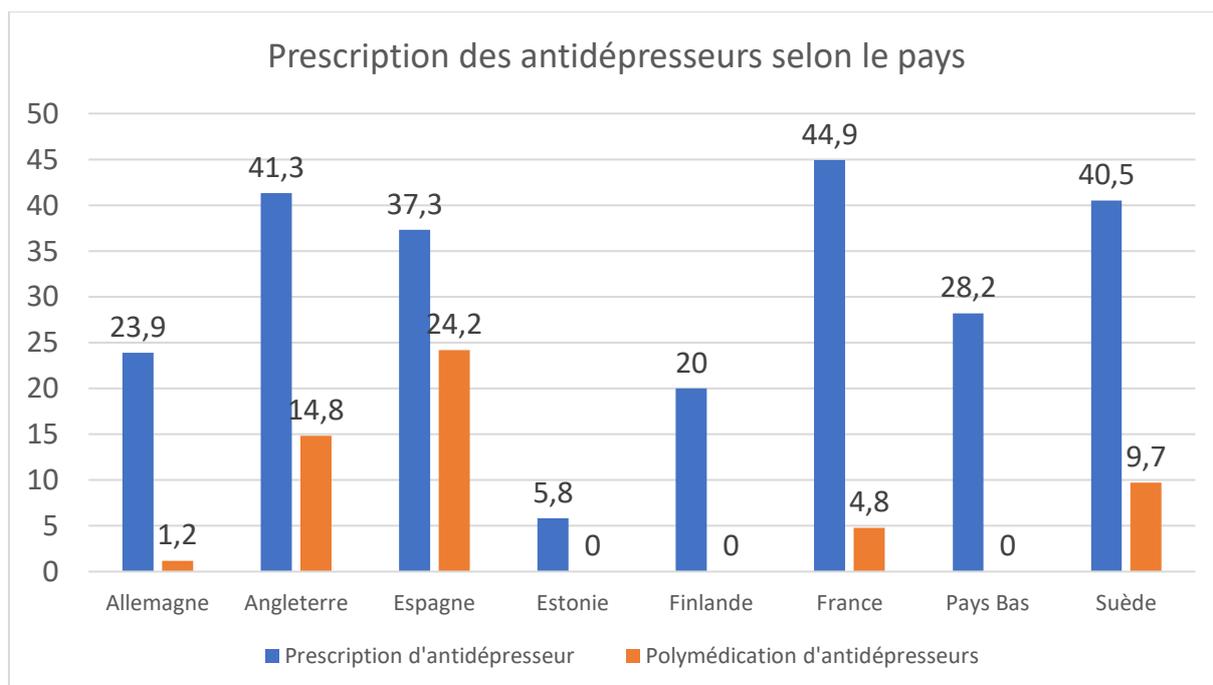
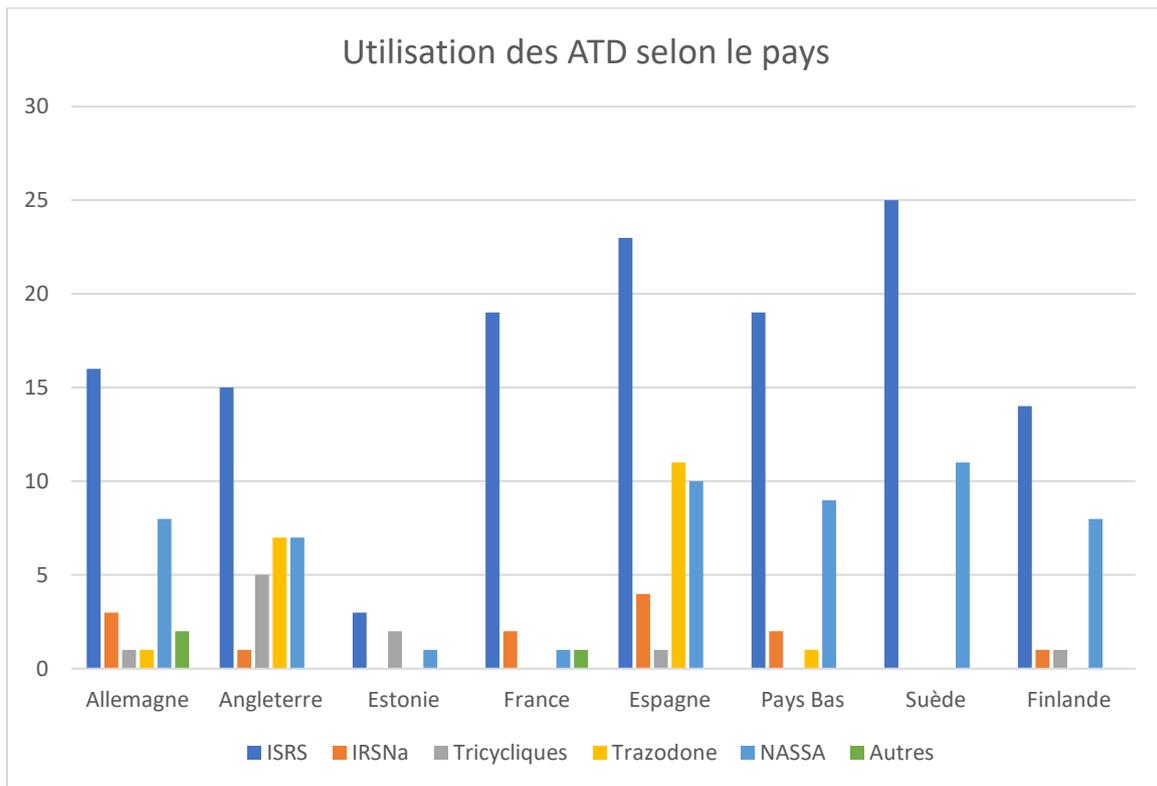


Figure 4 : Utilisation des ATD selon le pays



Discussion

Les sujets âgés, atteints de TNCM récemment institutionnalisés, sous ATD différaient des sujets sans ATD par plusieurs caractéristiques. Ils étaient plus douloureux, déprimés, anxieux, apathiques et irritables que les sujets sans ATD. Ils avaient davantage d'anxiolytiques et d'hypnotiques que ceux sans ATD ainsi que de traitements non psychotropes. L'épuisement de l'aidant principal était plus important que chez les sujets sans ATD. Plus d'un quart des sujets âgés institutionnalisés atteints d'un TNCM avaient au moins un ATD dans notre étude (28,3 %). La prescription variait énormément entre les pays européens, allant de 5,8% en Estonie à 44,9% en France.

La prévalence de prescription d'ATD, chez les sujets âgés atteints d'un TNCM vivant en institution, était de 28,3% dans notre étude. Des prévalences similaires ont été observées dans d'autres études (Smeets et al, 2018). Le recueil de données que nous avons analysé date de 2011. La prévalence, dans notre étude, peut être plus basse que dans les revues plus récentes car il y a une tendance à l'augmentation de prescription d'ATD au cours du temps (Vasudev et al, 2015). Cependant, et malgré la date de l'étude, cette prévalence varie beaucoup entre les revues allant de 19% (Margallo-Lana et al, 2001) à 40% (Bergh et al, 2012). Bien qu'il y ait des recommandations internationales sur la prise en charge des SNP, il existe, en conditions réelles, une disparité dans la prescription des ATD, pour une même population. Cela suggère que le clinicien se base davantage sur son expérience que sur les recommandations internationales. L'augmentation de la prescription des ATD s'explique par l'arrivée des ISR de meilleure tolérance que les tricycliques et par le changement des prescriptions avec une diminution des prescriptions en benzodiazépines et en antipsychotiques, remplacés par les ATD. La prévalence de prescription d'ATD retrouvée dans notre étude peut aussi différer de celle d'autres revues qui analysent des populations vivant à domicile. En effet, il existe d'importantes différences de prescription entre les sujets vivant en institution et ceux vivant au domicile, les personnes institutionnalisées étant davantage sujettes aux psychotropes (Jacquin-Piques et al, 2016). La différence dans les taux de prescription des psychotropes entre ces populations peut s'expliquer par le fait que les usagers vivant en institution ont plus fréquemment des SNP, qui sont d'ailleurs plus sévères. Ceci s'explique, d'une part, par le fait

que les SNP sont des facteurs prédictifs majeurs d'institutionnalisation (Yaffe et al, 2002) et d'autre part, par le fait que, le changement de lieu de vie avec la perte de ses repères, lors d'une institutionnalisation, peut engendrer des SNP (trouble de l'adaptation voire EDC, anxiété, angoisse).

Les prescriptions de notre étude sont en accord avec les recommandations concernant le choix de la classe médicamenteuse, les IRS étant prescrits en majorité. La Paroxétine, les tricycliques et les IMAO étaient très peu prescrits (respectivement 4%, 3,8% et 0,8%). La Paroxétine et les tricycliques ne sont pas indiqués chez la personne âgée du fait de leurs effets atropiniques connus et délétères chez le sujet âgé. Les médicaments à fort potentiel atropinique sont cités comme potentiellement inappropriés chez les sujets âgés selon les critères de Beers, Laroche et EU(7)-PIM liste. Le Citalopram, l'un des IRS les plus sélectifs et l'un des mieux toléré, est l'ATD le plus prescrit. Par contre, la prévalence de prescription d'ATD était plus faible que celle d'antipsychotiques (38,4%). Malgré la connaissance actuelle sur les effets indésirables graves des antipsychotiques et le manque d'efficacité probable de ces derniers, ils restent encore très prescrits en condition réelle. Aucun sujet n'était sous Lithium. Ce résultat est étonnant car l'association antidépresseur/Lithium est une stratégie reconnue dans les épisodes dépressifs pharmaco-résistants pour potentialiser l'effet des ATD (Charpeaud et al, 2017), en alternative à une bithérapie d'antidépresseurs. Il est possible que les cliniciens n'aient pas voulu introduire ce thymorégulateur devant les effets indésirables possibles chez le sujet âgé (notamment le risque de confusion et d'altération de la filtration glomérulaire).

Dans l'étude, les patients sous ATD avaient un risque plus élevé d'avoir une co-prescription avec un anxiolytique ou un hypnotique que les sujets sans ATD. Ces associations se retrouvent dans d'autres études (Arbus et al, 2010) et peuvent s'expliquer par la coexistence fréquente des symptômes dépressifs, anxieux et des troubles du sommeil.

Dans notre étude, la population sous ATD avait plus de traitements non psychotropes que celle sans ATD, malgré un nombre de comorbidités comparable. Ce résultat est étonnant car la prescription d'un ATD entraîne des risques d'interactions médicamenteuses et d'effets indésirables qui laisseraient croire que les prescripteurs seraient plus précautionneux quant à

prescrire d'autres médicaments, d'autant plus que la population institutionnalisée est fragile et sensible aux effets adverses des médicaments. Une étude danoise, qui compare une population de patients déments en EHPAD (n=17 080) et à domicile (n=17 473), montre qu'avoir une polymédication de traitements non psychotropes amène à un risque plus important de polymédication de traitements psychotropes (Nørgaard et al, 2017). L'auteur suggère qu'être exposé de manière inappropriée à un traitement entraîne un plus fort risque de recevoir des psychotropes.

Les patients sous ATD, dans notre étude, avaient plus de symptômes dépressifs et d'EDC que les patients sans ATD. Ce résultat n'est pas surprenant puisque la présence d'un EDC est une indication à la prescription de ce traitement. Cependant, dans notre étude, nous ne savons pas depuis combien de temps les patients sont sous ATD. Dans l'hypothèse que les patients aient été sous ATD depuis longtemps et que le traitement ait été efficace, nous n'aurions pas du retrouver de différence. Cela pose la question de l'efficacité des ATD chez le sujet âgé. Il est important d'avoir une sémiologie fine en ce qui concerne les symptômes dépressifs chez le sujet âgé car la symptomatologie dépressive est trans nosographique et l'efficacité des ATD ne semble pas identique dans les différentes pathologies. Les ATD, dans l'EDC du sujet âgé, ont montré une efficacité supérieure au placebo (Wilson et al, 2001). Les EDC d'origine vasculaire semblent, eux, moins bien répondre aux ATD (Alexopoulos, 2019). De même, l'efficacité des ATD sur les symptômes dépressifs chez les patients ayant un TNCM reste controversée. Une étude Cochrane a analysé 8 études qui comparaient l'efficacité des ATD à celle d'un placebo dans un contexte d'EDC avec un TNCM comorbide chez 614 personnes (Dudas et al, 2018). Une seule étude randomisée a montré une efficacité supérieure des ATD. Il est possible que l'hétérogénéité des résultats soit due à des physiopathologies différentes des EDC (vasculaire, neurocognitif, psychiatrique ...) (Orgeta et al, 2017). Une étude a analysé l'efficacité des ATD selon des sous-groupes d'EDC (sous-groupe « symptômes psychologiques », « affectifs », « sévères », « somatiques ») dans l'hypothèse que certains symptômes répondaient mieux aux ATD que d'autres (Zuidersma et al, 2019). L'échantillon comprenait 326 individus (111 personnes dans le groupe placebo, 107 personnes sous Sertraline, 108 personnes sous Mirtazapine) atteints d'une maladie d'Alzheimer et d'un EDC depuis au moins un mois (CSDD \geq 8). Zuidersma *et al* n'ont pas montré plus d'efficacité des ATD comparé au placebo, quel que soit le sous-groupe d'EDC. Dans une étude longitudinale norvégienne (Selbaek et al, 2008), comprenant 633 individus institutionnalisés atteints de TNCM, il est observé l'évolution

naturelle des SNP et la prescription de psychotropes sur un an. Il n'a pas été retrouvé, dans cet échantillon, de différence concernant les SNP (psychose, agitation, dépression) entre les patients prenant des psychotropes et ceux n'en prenant pas. Cette étude laisse à penser que les psychotropes n'apportent pas une efficacité notable dans cette population. Cependant, d'autres résultats tendent à montrer le contraire. Une étude norvégienne randomisée en double aveugle a analysé, dans un échantillon de personnes institutionnalisées atteintes de TNCM, l'évolution des SNP entre un groupe de 63 personnes ayant arrêté leur traitement ATD et 65 personnes l'ayant poursuivi (Bergh et al, 2012). Il a été observé une augmentation des symptômes dépressifs et des symptômes affectifs dans le groupe ayant arrêté l'ATD comparé au groupe l'ayant poursuivi ainsi que l'absence de différence de tolérance entre les deux groupes. Cette étude suggère l'efficacité des ATD et leur bonne tolérance.

Dans notre étude, certains patients atteints d'un EDC n'étaient pas sous ATD. Ceci peut être expliqué par une difficulté du clinicien à diagnostiquer un EDC chez le sujet âgé. Les études épidémiologiques tendent à montrer que l'EDC du sujet âgé n'est pas toujours bien identifié, avec près de 50 % des sujets qui ne seraient pas diagnostiqués (Mitchell et al, 2010). L'EDC chez le sujet âgé est subtile car la tristesse de l'humeur n'est pas au premier plan, souvent remplacée par des plaintes somatiques, une perte d'intérêt et de plaisir dans les activités. Malgré l'impact majeur des symptômes dépressifs dans cette population fragile, la prise en charge de l'EDC de la personne âgée est souvent inadaptée. Grand nombre de sujets ne sont pas traités par antidépresseur (Barry et al, 2012), et ces personnes non traitées ont un mauvais pronostic d'évolution de leur maladie psychiatrique (Cole et al, 1999).

Dans notre étude, les patients sous ATD ne sont pas plus agités que ceux sans ATD. Ce résultat est étonnant puisque plusieurs études ont montré une efficacité des ATD dans l'agitation chez le sujet présentant un TNCM (Sink et al 2005, Ballard et Corbett 2010). Une cohorte de 186 personnes atteintes d'une probable maladie d'Alzheimer (94 personnes sous Citalopram et 92 personnes sous placebo) a été étudiée pendant trois semaines (Porsteinsson et al, 2014). Les patients avec un EDC ou une psychose nécessitant un antipsychotique ont été exclus. Le Citalopram a été monté à 30 mg par jour maximum. Les groupes étaient similaires sauf concernant le statut cognitif. Le groupe sous placebo avait un MMSE plus bas que le groupe sous Citalopram. Il a été observé une amélioration de l'agitation (d'après l'échelle ADCS-

CGIS) chez 40 % des patients sous Citalopram et chez 26% des patients sous placebo (Odd Ratio 2,13 IC à 95% [1,23-3,69], $p=0,007$). Cependant, la population de notre étude a été recrutée entre 2010 et 2011, avant la parution de l'étude randomisée sur Citalopram. Il serait intéressant de réévaluer la prescription d'ATD dans notre cohorte ce jour, pour voir s'il existe des différences de prescription. Dans une autre étude (Viscogliosi et al, 2017), 75 résidents institutionnalisés, avec une maladie d'Alzheimer, ont été observés pendant 6 mois. 25 personnes étaient sous Citalopram (à une posologie de 30 +/- 5,8 mg), 25 personnes sous Quetiapine (à 94 +/- 40,4 mg) et 25 sous Olanzapine (5,2 +/- 1,6 mg). Il n'a pas été observé de différence d'efficacité entre les trois psychotropes concernant l'agitation (d'après le NPI agitation et le mADCS-CGIS). Par contre il a été observé une meilleure tolérance dans le groupe sous Citalopram avec moins de chute, moins d'hypotension artérielle, moins d'hospitalisation quelque soit la cause. Bien qu'il soit nécessaire de répliquer ces résultats et d'évaluer l'effet du Citalopram sur le long terme, la prescription d'ATD peut être une alternative intéressante aux antipsychotiques chez les sujets agités atteints d'un TNCM. Dans une autre étude randomisée, Schneider *et al* ont montré que le Citalopram avait une meilleure réponse chez les personnes qui vivaient au domicile plutôt que chez ceux qui vivaient en EHPAD (Schneider et al, 2016). L'auteur suggère que, la moins bonne réponse aux ATD chez les sujets vivant en EHPAD, soit due à la gravité plus importante de la pathologie cognitive chez ces patients.

Dans notre étude, la prescription d'ATD était associée à d'avantage de symptomatologie anxieuse. Nous ne connaissons pas les indications de prescription des ATD dans l'étude mais il est possible qu'ils aient, aussi, été prescrits dans ce contexte. Le Citalopram semble être efficace sur l'anxiété des patients avec un TNCM (Leonpacher et al, 2016).

Dans notre étude, le groupe sous ATD contient plus de sujets apathiques que dans le groupe sans traitement antidépresseur. Cela peut être expliqué par la difficulté à différencier l'apathie de la tristesse (Lyketsos et al 2010, Siarkos et al 2015). En effet, les symptômes dépressifs dans les TNCM sont peu spécifiques et se chevauchent avec d'autres SNP tel que l'apathie qui s'exprime par une diminution de l'intérêt, un ralentissement psycho moteur, une asthénie, une hypersomnie et un manque d'insight (Lee et Lyketsos, 2003). Cependant, la physiopathologie de l'EDC est différente de celle de l'apathie. Les voies dopaminergiques sont plus impliquées dans les syndromes apathiques, notamment par atteinte des voies mésolimbiques (Benoit et

Robert, 2007). Cette hypothèse conduit à se poser la question de l'intérêt d'un traitement par des agents dopaminergiques (inhibiteurs de l'acetylcholinestérase, Methylphénidate) dans l'apathie (Lanctôt et al, 2017) et explique l'efficacité partielle des ATD sur ce symptôme.

Dans notre étude, la prescription d'ATD n'était pas associée à un risque plus élevé de troubles psychotiques. Pourtant, il semblerait que les ATD aient une efficacité similaire aux antipsychotiques dans les troubles psychotiques dans un contexte de TNCM. Cette efficacité des ATD nous aurait fait croire qu'ils seraient d'avantage prescrits dans cette situation. Pollock *et al* ont comparé l'efficacité du Citalopram et de la Risperidone chez 103 patients (Pollock et al, 2007). Les patients avec un TNCM d'origine vasculaire ou un antécédent psychiatrique ont été exclus de l'étude. Les patients sous Citalopram (n=53) avaient une dose journalière maximale de 31,1 mg (dose moyenne de 29,4 mg), le groupe sous Risperidone (n=50) avaient une dose maximale de 1,36 mg (dose moyenne 1,25mg). La Risperidone n'a pas montré plus d'efficacité que le Citalopram pour traiter les symptômes psychotiques. L'ATD était mieux toléré que l'antipsychotique sur le plan sédatif. Les symptômes extrapyramidaux apparaissaient dans les mêmes proportions dans les deux groupes. Bien que ces psychotropes n'aient pas été comparé au placebo dans cette étude, cela laisse à penser que les ATD pourraient être une alternative intéressante aux antipsychotiques qui restent encore les plus prescrits pour les symptômes psychotiques malgré leur mauvaise tolérance et le risque de mortalité augmenté (Seitz et al, 2011). L'efficacité des IRS sur les éléments psychotiques ou sur les comportements agressifs dans les TNCM peut s'expliquer par l'altération du système sérotoninergique dans ces troubles du comportement perturbateur (Lanctôt et al, 2002).

Il n'a pas été observé de différence entre les deux groupes selon le type de TNCM. Ce résultat était prévisible car les SNP peuvent être présents, quel que soit le type de TNCM. Toutefois, il a été observé dans la littérature quelques différences entre les TNCM. Les personnes atteintes d'une maladie d'Alzheimer semblent être d'avantage apathiques et anxieuses, celles atteintes d'un TNC vasculaire semblent être d'avantage agitées et déprimées (Lanctôt et al, 2002) alors que celles ayant une démence à corps de Lewy sont fréquemment hallucinées et celles avec une démence fronto-temporale peuvent être désinhibées (Kales et al, 2015). Cependant, ces différents profils cliniques retrouvés dans la littérature ne semblent pas conduire à des

différences de prescription. Il est possible que ces différences n'aient pas été retrouvées dans notre étude par manque de puissance (faible nombre d'individus dans certains TNCM).

Nous n'avons pas pu étudier la prescription d'ATD selon le stade de la maladie neuro-évolutive car il y avait trop de données manquantes à ce sujet. Cependant, les études tendent à montrer que l'EDC peut exister à tous les stades de la maladie (Verkaik et al, 2007). L'expression des symptômes dépressifs peut changer au cours de l'évolution du TNCM et peuvent être fluctuants dans le temps mais il semblerait qu'ils soient préférentiellement présents aux stades précoces du TNCM (Kales et al 2005, Arbus et al 2011). Il y a plusieurs explications possibles à cette diminution de prévalence de l'EDC au cours de la maladie. Le fléchissement thymique peut être réactionnel à l'annonce diagnostique du trouble ou à la perception, par le patient, de ses troubles cognitifs et de sa perte d'autonomie fonctionnelle. Les symptômes dépressifs peuvent aussi être des prodromes du TNCM et ainsi annoncer le début du trouble. Il se pourrait aussi que les symptômes dépressifs ne soient pas moins fréquents au stade avancé de la maladie mais uniquement que le patient n'ait plus la capacité d'exprimer son mal être. Ainsi, les symptômes dépressifs seraient bien présents mais non exprimés du fait du trouble du langage du patient. Il faut rajouter, que le sujet atteint d'un TNCM ne perçoit pas sa tristesse aux stades sévères de la maladie (à moins que l'EDC soit sévère) (Starkstein et al, 2005).

Les patients sous ATD avaient plus de douleur et des douleurs plus intenses que ceux sans ATD. Le résultat obtenu dans notre étude était attendu. Tout d'abord, les ATD ont une indication à visée antalgique (Zis et al, 2017). De plus, les plaintes douloureuses sont souvent associées à un EDC ou un trouble anxieux (comme comorbidité ou comme étiologie à la douleur).

Il n'a pas été retrouvé de différence dans le nombre de chute depuis l'admission entre les deux groupes. Ce résultat est étonnant car le risque de chute est un effet indésirable connu des ATD (Woolcott et al 2009, Seppala et al 2018) et nous nous serions attendus à avoir plus de chutes dans le groupe avec ATD.

Il n'a pas été observé de différence entre les groupes concernant l'autonomie fonctionnelle. Pourtant il existe une corrélation positive entre la présence d'un EDC et la perte d'autonomie

(Noël et al, 2004) qui nous laisserait penser à un lien entre la prescription d'ATD et l'autonomie fonctionnelle. Une étude comprenant 670 personnes atteintes d'une maladie d'Alzheimer (dont 177 avec un EDC, 177 avec des symptômes dépressifs et 316 euthymiques) a montré que l'autonomie fonctionnelle était plus altérée chez les patients ayant une comorbidité dépressive que chez les patients euthymiques (Starkstein et al, 2005). Des résultats similaires ont été observés dans une autre étude (Lyketsos et al, 1997).

Dans notre étude, la prescription d'ATD était liée positivement au fardeau de l'aidant. Les TNCM ont des conséquences lourdes pour le sujet malade mais aussi pour son entourage. Voir son proche s'altérer sur le plan physique, psychique et cognitif et ce, de manière inexorable, rend ce trouble bien souvent difficile à accepter pour l'entourage. S'ajoute à cela, la perte de sa figure d'attachement pour l'aidant principal. Cette situation complexe peut conduire, selon le style d'attachement de l'aidant, à l'impression que l'aide à apporter soit au-dessus de ses capacités, à un épuisement psychique, un sentiment de fardeau, une anxiété et un EDC (Guedeney et Guedeney, 2016). Les SNP sollicitent une énergie psychique, une mobilisation des affects qui peuvent dépasser les capacités de résilience et d'adaptation de l'aidant. La perception de l'état de santé du malade peut être ébranlée et l'aide à fournir peut être perçue comme insurmontable. Le sentiment de fardeau chez l'aidant est primordial à prendre en compte car cela va impacter la prise en charge du sujet notamment la prescription de psychotropes.

Il existe des différences dans la prescription d'ATD entre les pays européens dans notre étude. Ces résultats sont concordants avec des résultats de la littérature. Une étude a comparé la prescription de psychotropes entre différents pays européens (Norvège, Allemagne, Suède, Pays Bas, France, Royaume Unis, Finlande, Autriche, Espagne, Irlande, Belgique, Italie) (Janus et al, 2016). Elle comprenait 3109 personnes atteintes d'un TNCM ou non. L'étude a montré une prévalence de prescription d'ATD de 40% allant de 19% à 68% selon les pays. Les pays où il y avait le plus de prescription de psychotropes, quelle que soit l'existence ou non d'un TNCM, étaient la Belgique, la Suède et la France. Dans la population de patients avec un TNCM, les pays où il y avait le plus de prescriptions étaient la Belgique, l'Irlande et la Norvège. L'auteur suggère que ces différences peuvent s'expliquer par des organisations de soins différentes entre les pays étudiés (accessibilité aux soins, incitation financière, volonté

d'amélioration des pratiques d'utilisation des psychotropes ...), des différences dans les infrastructures des EHPAD et dans la formation des équipes soignantes et des facteurs culturels, géographiques et ethniques entre les pays. Cette hétérogénéité dans la prescription est aussi le reflet d'un manque de consensus précis, de traitements et de stratégies efficaces pour traiter les SNP chez les patients avec un TNCM. Des différences de prescription d'antipsychotiques ont aussi été observées dans la cohorte RightTimePlaceCare, en fonction des pays (De Mauléon et al, 2014).

Cette étude a permis de mettre en lumière le profil de patients atteints d'un TNCM institutionnalisés sous ATD ainsi que l'étendu des prescriptions en ATD dans huit pays européens. Elle a aussi permis de montrer de grandes différences de prescription entre les pays et des disparités entre les recommandations internationales et les prescriptions en conditions réelles.

Notre étude présente des limites. Tout d'abord, c'est une étude transversale empêchant de conclure à un lien de causalité entre les facteurs associés et la prescription d'ATD. De plus, il n'y a pas d'information sur l'indication de prescription des ATD ne permettant pas de différencier les prescriptions appropriées des inappropriées. Cependant, cela permet de bien refléter les conditions réelles de prescription des ATD. Une autre limite est que nous n'avons pas les antécédents des patients notamment les antécédents psychiatriques de trouble de l'humeur ni les comorbidités associées. Nous n'avons pas non plus d'information concernant la durée de prescription des ATD. De plus, il n'a pas été possible d'analyser le stade de la maladie neuro-évolutive, les données manquantes étant trop importantes concernant le MMSE et ceci est d'autant plus problématique que cette donnée était un critère d'inclusion pour la cohorte. Nous n'avons pas pris en compte les facteurs externes au patient (la formation de l'équipe soignante de l'EHPAD, dotation du personnel, l'état psychique du soignant (épuisement, anxiété, sentiment d'impuissance et d'impasse face aux SNP du patient...)). Pourtant une association a été retrouvée entre ces facteurs et la prescription de psychotropes dans d'autres études. Les résultats sont à prendre avec précaution, les participants pourraient ne pas être représentatifs des autres EHPAD européens. De plus, la cohorte date de 2010-2011. Les prescriptions et les facteurs associés aux prescriptions d'ATD ont possiblement évolués.

Conclusion

Cette étude a permis de mettre en lumière le profil des patients avec un TNCM institutionnalisés sous ATD ainsi que l'étendu des prescriptions de ces psychotropes. Plus d'un quart des sujets âgés institutionnalisés atteints d'un TNCM avaient au moins un ATD prescrit dans notre étude (28,3 %) mais cette prévalence variait considérablement d'un pays européen à l'autre. Les différences de prescription entre les pays et des disparités entre les recommandations internationales et les prescriptions en conditions réelles laisse à penser qu'il serait intéressant d'avoir des stratégies thérapeutiques précises concernant la prise en charge des SNP afin d'éviter les prescriptions inappropriées des psychotropes d'autant plus qu'ils ont des effets indésirables graves. Ceci pourrait permettre, dans le futur, de pouvoir optimiser les prescriptions dans cette population. Il est nécessaire de réaliser des études complémentaires, notamment longitudinales pour pouvoir mettre avant un lien causal entre la prescription d'ATD et les facteurs associés à cette prescription.

Vu pour être imprimé
Le Doyen de la Faculté
De Médecine Rangueil

03.05.2021

E. SERREANO

Vu

Professeur Antoine YRONDI
Professeur des Universités - Chef de Service
Service Universitaire de Psychiatrie et Psychologie médicale
CHU TOULOUSE - 300, rue de Grande Brèze
TSA 76034 - 31039 TOULOUSE Cedex 9
N° FILLES : 01 562 307 7 / N° RPPS : 1010004143

Bibliographie

1. Alexopoulos GS, Abrams RC, Young RC, Shamoian CA. Cornell Scale for Depression in Dementia. *Biol Psychiatry*. 1 févr 1988;23(3):271-84.
2. Alexopoulos GS. Mechanisms and treatment of late-life depression. *Transl Psychiatry*. 05 2019;9(1):188.
3. Arbus C, Gardette V, Cantet CE, Andrieu S, Nourhashémi F, Schmitt L, et al. Incidence and predictive factors of depressive symptoms in Alzheimer's disease: the REAL.FR study. *J Nutr Health Aging*. août 2011;15(8):609-17.
4. Arbus C, Gardette V, Bui E, Cantet C, Andrieu S, Nourhashémi F, et al. Antidepressant use in Alzheimer's disease patients: results of the REAL.FR cohort. *Int Psychogeriatr*. févr 2010;22(1):120-8.
5. Arbus C, Soto ME, Andrieu S, Nourhashémi F, Camus V, Schmitt L, et al. The prevalence of clinically significant depressive symptoms in Alzheimer's disease: relationship with other psychological and behavioural symptoms. *Int J Geriatr Psychiatry*. nov 2008;23(11):1209-11.
6. Ballard C, Corbett A. Management of neuropsychiatric symptoms in people with dementia. *CNS Drugs*. sept 2010;24(9):729-39.
7. Barry LC, Abou JJ, Simen AA, Gill TM. Under-treatment of depression in older persons. *J Affect Disord*. févr 2012;136(3):789-96.
8. Benoit M, Robert P. [Clinical and neurophysiological aspects of depression and apathy]. *Encephale*. nov 2007;33(Pt 3):853-5.
9. Bergh S, Selbæk G, Engedal K. Discontinuation of antidepressants in people with dementia and neuropsychiatric symptoms (DESEP study): double blind, randomised, parallel group, placebo controlled trial. *BMJ*. 9 mars 2012;344:e1566.
10. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic*

Dis. 1987;40(5):373-83.

11. Charpeaud T, Genty J-B, Destouches S, Yroni A, Lancrenon S, Alaïli N, et al. [French Society for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology and Fondation FondaMental task force: Formal Consensus for the management of treatment-resistant depression]. *Encephale*. sept 2017;43(4S):S1-24.
12. Cheng S-T. Dementia Caregiver Burden: a Research Update and Critical Analysis. *Curr Psychiatry Rep*. 10 août 2017;19(9):64.
13. Cole MG, Bellavance F, Mansour A. Prognosis of depression in elderly community and primary care populations: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. août 1999;156(8):1182-9.
14. Cooper C, Sommerlad A, Lyketsos CG, Livingston G. Modifiable predictors of dementia in mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. avr 2015;172(4):323-34.
15. de Mauleon A, Sourdet S, Renom-Guiteras A, Gillette-Guyonnet S, Leino-Kilpi H, Karlsson S, et al. Associated factors with antipsychotic use in long-term institutional care in eight European countries: Results from the RightTimePlaceCare study. *J Am Med Dir Assoc*. 2014;15(11):812-8.
16. Dudas R, Malouf R, McCleery J, Dening T. Antidepressants for treating depression in dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 31 2018;8:CD003944.
17. EuroQol Group. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*. déc 1990;16(3):199-208.
18. Fernández M, Gobartt AL, Balañá M, COOPERA Study Group. Behavioural symptoms in patients with Alzheimer's disease and their association with cognitive impairment. *BMC Neurol*. 28 sept 2010;10:87.
19. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. « Mini-mental state ». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. nov 1975;12(3):189-98.
20. Ford AH, Almeida OP. Management of Depression in Patients with Dementia: Is

- Pharmacological Treatment Justified? *Drugs Aging*. 2017;34(2):89-95.
21. Gaugler JE, Yu F, Krichbaum K, Wyman JF. Predictors of nursing home admission for persons with dementia. *Med Care*. févr 2009;47(2):191-8.
 22. Gitlin LN, Kales HC, Lyketsos CG. Nonpharmacologic management of behavioral symptoms in dementia. *JAMA*. 21 nov 2012;308(19):2020-9.
 23. Guedeney Nicole, Guedeney Antoine. *L'attachement : approche théorique*. 4eme édition. Elsevier Masson; 2016. (Les âges de la vie).
 24. Henry G, Williamson D, Tampi RR. Efficacy and tolerability of antidepressants in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia, a literature review of evidence. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. mai 2011;26(3):169-83.
 25. Henskens M, Nauta IM, Vrijkotte S, Drost KT, Milders MV, Scherder EJA. Mood and behavioral problems are important predictors of quality of life of nursing home residents with moderate to severe dementia: A cross-sectional study. *PLoS ONE*. 2019;14(12):e0223704.
 26. Herrmann N, Lanctôt KL, Sambrook R, Lesnikova N, Hébert R, McCracken P, et al. The contribution of neuropsychiatric symptoms to the cost of dementia care. *Int J Geriatr Psychiatry*. oct 2006;21(10):972-6.
 27. International AD. *World Alzheimer Report 2019: Attitudes to dementia | Alzheimer's Disease International* [Internet]. 2019 [cité 27 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.alz.co.uk/research/world-report-2019>
 28. Jacquin-Piques A, Sacco G, Tavassoli N, Rouaud O, Bejot Y, Giroud M, et al. Psychotropic Drug Prescription in Patients with Dementia: Nursing Home Residents Versus Patients Living at Home. *J Alzheimers Dis*. 2016;49(3):671-80.
 29. jamovi. The jamovi project [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://www.jamovi.org>
 30. Janus SIM, van Manen JG, IJzerman MJ, Zuidema SU. Psychotropic drug prescriptions in Western European nursing homes. *Int Psychogeriatr*. 2016;28(11):1775-90.
 31. Kales HC, Gitlin LN, Lyketsos CG. Assessment and management of behavioral and

- psychological symptoms of dementia. *BMJ*. 2 mars 2015;350:h369.
32. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of illness in the aged. The index of ADL : A standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA*. 21 sept 1963;185:914-9.
 33. Kaufer DI, Cummings JL, Ketchel P, Smith V, MacMillan A, Shelley T, et al. Validation of the NPI-Q, a brief clinical form of the Neuropsychiatric Inventory. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2000;12(2):233-9.
 34. Lanctôt KL, Amatniek J, Ancoli-Israel S, Arnold SE, Ballard C, Cohen-Mansfield J, et al. Neuropsychiatric signs and symptoms of Alzheimer's disease: New treatment paradigms. *Alzheimers Dement (N Y)*. sept 2017;3(3):440-9.
 35. Lanctôt KL, Herrmann N, Eryavec G, van Reekum R, Reed K, Naranjo CA. Central serotonergic activity is related to the aggressive behaviors of Alzheimer's disease. *Neuropsychopharmacology*. oct 2002;27(4):646-54.
 36. Lee HB, Lyketsos CG. Depression in Alzheimer's disease: heterogeneity and related issues. *Biol Psychiatry*. 1 août 2003;54(3):353-62.
 37. Leong C. Antidepressants for depression in patients with dementia: a review of the literature. *Consult Pharm*. avr 2014;29(4):254-63.
 38. Leonpacher AK, Peters ME, Drye LT, Makino KM, Newell JA, Devanand DP, et al. Effects of Citalopram on Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Dementia: Evidence From the CitAD Study. *Am J Psychiatry*. 1 mai 2016;173(5):473-80.
 39. Logsdon RG, Gibbons LE, McCurry SM, Teri L. Assessing quality of life in older adults with cognitive impairment. *Psychosom Med*. juin 2002;64(3):510-9.
 40. Lopez OL, Becker JT, Sweet RA, Klunk W, Kaufer DI, Saxton J, et al. Patterns of change in the treatment of psychiatric symptoms in patients with probable Alzheimer's disease from 1983 to 2000. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2003;15(1):67-73.
 41. Lyketsos CG, Steele C, Baker L, Galik E, Kopunek S, Steinberg M, et al. Major and minor depression in Alzheimer's disease: prevalence and impact. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1997;9(4):556-61.

42. Lyketsos CG, Carrillo MC, Ryan JM, Khachaturian AS, Trzepacz P, Amatniek J, et al. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* sept 2011;7(5):532-9.
43. Margallo-Lana M, Swann A, O'Brien J, Fairbairn A, Reichelt K, Potkins D, et al. Prevalence and pharmacological management of behavioural and psychological symptoms amongst dementia sufferers living in care environments. *Int J Geriatr Psychiatry.* janv 2001;16(1):39-44.
44. Mitchell AJ, Rao S, Vaze A. Do primary care physicians have particular difficulty identifying late-life depression? A meta-analysis stratified by age. *Psychother Psychosom.* 2010;79(5):285-94.
45. Nelson JC, Devanand DP. A systematic review and meta-analysis of placebo-controlled antidepressant studies in people with depression and dementia. *J Am Geriatr Soc.* avr 2011;59(4):577-85.
46. Noël PH, Williams JW, Unützer J, Worchel J, Lee S, Cornell J, et al. Depression and comorbid illness in elderly primary care patients: impact on multiple domains of health status and well-being. *Ann Fam Med.* déc 2004;2(6):555-62.
47. Nørgaard A, Jensen-Dahm C, Gasse C, Hansen ES, Waldemar G. Psychotropic Polypharmacy in Patients with Dementia: Prevalence and Predictors. *J Alzheimers Dis.* 2017;56(2):707-16.
48. Orgeta V, Tabet N, Nilforooshan R, Howard R. Efficacy of Antidepressants for Depression in Alzheimer's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis.* 2017;58(3):725-33.
49. Patnode CD, Perdue LA, Rossom RC, Rushkin MC, Redmond N, Thomas RG, et al. Screening for Cognitive Impairment in Older Adults: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 25 2020;323(8):764-85.
50. Peters ME, Schwartz S, Han D, Rabins PV, Steinberg M, Tschanz JT, et al. Neuropsychiatric symptoms as predictors of progression to severe Alzheimer's dementia and death: the Cache County Dementia Progression Study. *Am J Psychiatry.* mai

2015;172(5):460-5.

51. Pollock BG, Mulsant BH, Rosen J, Mazumdar S, Blakesley RE, Houck PR, et al. A double-blind comparison of citalopram and risperidone for the treatment of behavioral and psychotic symptoms associated with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*. nov 2007;15(11):942-52.
52. Porsteinsson AP, Drye LT, Pollock BG, Devanand DP, Frangakis C, Ismail Z, et al. Effect of citalopram on agitation in Alzheimer disease: the CitAD randomized clinical trial. *JAMA*. 19 févr 2014;311(7):682-91.
53. Prince MJ. The Global Impact of Dementia 2013-2050 [Internet]. 2013 [cité 27 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.alz.co.uk/research/G8-policy-brief>
54. Schneider LS, Frangakis C, Drye LT, Devanand DP, Marano CM, Mintzer J, et al. Heterogeneity of Treatment Response to Citalopram for Patients With Alzheimer's Disease With Aggression or Agitation: The CitAD Randomized Clinical Trial. *Am J Psychiatry*. 1 mai 2016;173(5):465-72.
55. Seitz DP, Adunuri N, Gill SS, Gruneir A, Herrmann N, Rochon P. Antidepressants for agitation and psychosis in dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 16 févr 2011;(2):CD008191.
56. Selbaek G, Kirkevold Ø, Engedal K. The course of psychiatric and behavioral symptoms and the use of psychotropic medication in patients with dementia in Norwegian nursing homes--a 12-month follow-up study. *Am J Geriatr Psychiatry*. juill 2008;16(7):528-36.
57. Seppala LJ, Wermelink AMAT, de Vries M, Ploegmakers KJ, van de Glind EMM, Daams JG, et al. Fall-Risk-Increasing Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis: II. Psychotropics. *J Am Med Dir Assoc*. 2018;19(4):371.e11-371.e17.
58. Siarkos KT, Katirtzoglou EA, Politis AM. A Review of Pharmacological Treatments for Depression in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2015;48(1):15-34.
59. Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence. *JAMA*. 2 févr 2005;293(5):596-608.
60. Smeets CHW, Gerritsen DL, Zuidema SU, Teerenstra S, van der Spek K, Smalbrugge

- M, et al. Psychotropic drug prescription for nursing home residents with dementia: prevalence and associations with non-resident-related factors. *Aging Ment Health*. 2018;22(9):1239-46.
61. Starkstein SE, Jorge R, Mizrahi R, Robinson RG. The construct of minor and major depression in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*. nov 2005;162(11):2086-93.
 62. Vasudev A, Shariff SZ, Liu K, Burhan AM, Herrmann N, Leonard S, et al. Trends in Psychotropic Dispensing Among Older Adults with Dementia Living in Long-Term Care Facilities: 2004-2013. *Am J Geriatr Psychiatry*. déc 2015;23(12):1259-69.
 63. Verbeek H, Meyer G, Leino-Kilpi H, Zabalegui A, Hallberg IR, Saks K, et al. A European study investigating patterns of transition from home care towards institutional dementia care: the protocol of a RightTimePlaceCare study. *BMC Public Health*. 23 janv 2012;12:68.
 64. Verkaik R, Nuyen J, Schellevis F, Francke A. The relationship between severity of Alzheimer's disease and prevalence of comorbid depressive symptoms and depression: a systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry*. nov 2007;22(11):1063-86.
 65. Viscogliosi G, Chiriac IM, Ettore E. Efficacy and Safety of Citalopram Compared to Atypical Antipsychotics on Agitation in Nursing Home Residents With Alzheimer Dementia. *J Am Med Dir Assoc*. 1 sept 2017;18(9):799-802.
 66. Wetzels RB, Zuidema SU, de Jonghe JFM, Verhey FRJ, Koopmans RTCM. Prescribing pattern of psychotropic drugs in nursing home residents with dementia. *Int Psychogeriatr*. oct 2011;23(8):1249-59.
 67. Wilson K, Mottram P, Sivanranthan A, Nightingale A. Antidepressant versus placebo for depressed elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(2):CD000561.
 68. Woolcott JC, Richardson KJ, Wiens MO, Patel B, Marin J, Khan KM, et al. Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Arch Intern Med*. 23 nov 2009;169(21):1952-60.
 69. Yaffe K, Fox P, Newcomer R, Sands L, Lindquist K, Dane K, et al. Patient and caregiver characteristics and nursing home placement in patients with dementia. *JAMA*. 24 avr

2002;287(16):2090-7.

70. Zarit SH, Reever KE, Bach-Peterson J. Relatives of the impaired elderly: correlates of feelings of burden. *Gerontologist*. déc 1980;20(6):649-55.
71. Zis P, Daskalaki A, Bountouni I, Sykioti P, Varrassi G, Paladini A. Depression and chronic pain in the elderly: links and management challenges. *Clin Interv Aging*. 2017;12:709-20.
72. Zuidersma M, Chua K-C, Hellier J, Voshaar RO, Banerjee S, HTA-SADD Investigator Group. Sertraline and Mirtazapine Versus Placebo in Subgroups of Depression in Dementia: Findings From the HTA-SADD Randomized Controlled Trial. *Am J Geriatr Psychiatry*. sept 2019;27(9):920-31.

Annexe

Tableau 1 : Données manquantes ; Nombre de données totales N = 768

Critères de jugement	Pourcentage de données manquantes (Nombre de sujets)
Caractéristiques sociodémographiques	
Age	0% (0)
Sexe	0% (0)
Pays	0% (0)
Traitement	
Nombre traitements psychotropes	0% (0)
Classe médicamenteuse	0% (0)
Antidépresseur	0% (0)
Anxiolytique	0% (0)
Antipsychotique	0% (0)
Hypnotique	0% (0)
Thymorégulateur	0% (0)
Spécifiques démence	0% (0)
Nombre traitements non psychotropes	0,26% (2)
Caractéristiques cliniques	
Type trouble neurocognitif majeur	0,13% (1)
Ancienneté des symptômes	29,43% (226)
Index Charlson	0% (0)
Statut cognitif MMSE	22,27% (171)
Symptômes neuropsychiatriques	
NPI-Q total	0,13% (1)
Présence NPI-Q items	
Idées délirantes	0,13% (1)
Hallucinations	0,13% (1)
Agitation	0,39% (3)
Dépression	0,26% (2)
Anxiété	0,13% (1)
Euphorie	0,13% (1)
Apathie	0,26% (2)
Désinhibition	0,13% (1)
Irritabilité	0,52% (4)
Comportements moteurs aberrants (CMA)	0,39% (3)
Trouble du sommeil	2,34% (18)
Trouble de l'appétit	0,39% (3)
Cornell CSDD	7,81% (60)
Qualité de vie QoL AD	38,93% (299)
Chute	0,52% (4)
Douleur	0,52% (4)
Autonomie fonctionnelle ADL total Katz	0,52% (4)
Contentions et isolement	
Contention	1,56% (12)
Isolement	2,08% (16)
Fardeau de l'aidant	
Fardeau de l'aidant ZARIT total	1,17% (9)
Qualité de vie de l'aidant eq5D	0,52% (4)

Tableau 2 : Caractéristiques de la population étudiée (n=768)

Critères de jugement	Résultats
Caractéristiques sociodémographiques	
Age moyen [IC 95%]	84,00 [72,60-93,50]
% de femmes (N)	74,1% (569)
Population par pays, en % (N)	
Suède	10,9% (84)
Finlande	15,6% (120)
Pays Bas	14,3% (110)
Estonie	13,4% (103)
Allemagne	15,2% (117)
France	6,4% (49)
Espagne	14,3% (110)
Angleterre	9,8% (75)
Traitement	
Nombre moyen de traitement psychotrope [IC 95%]	1,76 [0,00-4,00]
% de psychotrope, par classe médicamenteuse (N)	
Antidépresseur	28,3% (217)
Anxiolytique	28,5% (219)
Antipsychotique	38,4% (295)
Hypnotique	21,4% (164)
Thymorégulateur	3,1% (24)
Lithium	0% (0)
Traitements spécifiques du TNCM	39,7% (305)
Nombre moyen de traitement non psychotrope [IC 95%]	5,20 [1,00-11,00]
Caractéristiques cliniques	
Type TNCM en % (N)	
Maladie d'Alzheimer (MA)	43,3% (332)
Mixte : MA + vasculaire	5,6% (43)
Démence Fronto-Temporale	1,2% (9)
Démence vasculaire	20,3% (156)
Démence à Corps de Lewy	3,1% (24)
Non spécifié	21,6% (166)
Autres	4,8% (37)
Index Charlson [IC 95%]	2,44 [1,00-5,00]
SPCD	
NPI-Q moyen [IC 95%]	7,13 [0,00-18,00]
% des idées délirantes (N)	29,3% (225)
% des hallucinations (N)	17,2% (132)
% d'agitation (N)	46,4% (356)
% de dépression (N)	48,8% (374)
% d'anxiété (N)	43,4% (333)
% d'euphorie (N)	10,4% (80)
% d'apathie (N)	39,7% (304)
% de désinhibition (N)	25,7% (197)
% d'irritabilité (N)	41,8% (319)
% de CMA (N)	30,6% (234)
% de trouble du sommeil (N)	38,9% (292)
% de trouble de l'appétit (N)	28,4% (217)
Score moyen de l'échelle Cornell [IC 95%]	6,16 [0,00-16,00]
% de chute (N)	28,1% (215)

Suite tableau 2 : Caractéristiques de la population étudiée (n=768)

Fréquence de la douleur en % (N)	
Pas de douleur	55,8% (426)
Douleur moins d'une fois par jour	22,3% (170)
Douleur au moins une fois par jour	22,0% (168)
Intensité de la douleur en % (N)	
Pas de douleur	55,9% (426)
Douleur légère	21,1% (161)
Douleur modérée	18,5% (141)
Douleur sévère	4,5% (34)
Autonomie fonctionnelle ADL moyen [IC 95%]	2,20 [0,00-5,00]
Contentions et isolement	
% de contention (N)	31,8% (241)
% d'isolement (N)	3,9% (29)
Fardeau de l'aidant	
ZARIT moyen [IC 95%]	25,00 [4,00-55,10]
Qualité de vie de l'aidant score moyen échelle Eq5D [IC 95%]	0,78 [0,19-1,00]

N = nombre de sujets ; IC 95% = intervalle de confiance à 95 % ; TNCM = trouble neurocognitif majeur ; CMA = comportement moteur aberrant

**FACTORS ASSOCIATED WITH THE PRESCRIPTION OF ANTIDEPRESSANTS IN
NURSING HOME RESIDENTS WITH DEMENTIA : RESULTS OF THE
RightTimePlaceCare COHORT**

Introduction: Antidepressants are widely used in nursing home residents with dementia when they present neuropsychiatric symptoms. Their prescription continues to increase, replacing other psychotropic drugs which are less well tolerated. However, their effectiveness remains controversial. The objective of our study is to determine the factors associated with the prescription of antidepressants in elderly with dementia, from the RTPC cohort.

Method: Observational study on data including the RTPC longitudinal cohort conducted in eight European countries comprising 768 individuals.

Results: More than a quarter of the subjects had at least one antidepressant in our study (28.3%). Prescribing varied significantly between European countries. Subjects on antidepressants were more depressed, more anxious, more listless and more irritable than subjects without antidepressants. They had more prescriptions for anxiolytics and hypnotics, more non-psychotropic treatments. Primary caregiver burden was greater than in subjects without antidepressants.

Conclusion: This study shed light on the profile of institutionalized patients with a dementia disorder under ATD as well as the extent of prescriptions for these psychotropic drugs and the disparities that exist between European countries.

Keywords : antidepressant ; dementia ; nursing home ; RightTimePlaceCare

**LES FACTEURS ASSOCIÉS A LA PRESCRIPTION DES ANTIDÉPRESSEURS
CHEZ LES PERSONNES ATTEINTES D'UN TROUBLE NEUROCOGNITIF
MAJEUR EN INSTITUTION : RÉSULTATS DE LA COHORTE RightTimePlaceCare**

Directeur de thèse : Pr Christophe ARBUS

Lieu et date de soutenance : Faculté de médecine Toulouse Purpan, 04 octobre 2021

Introduction : Les antidépresseurs sont largement utilisés chez les sujets âgés institutionnalisés atteints de trouble neurocognitif majeur lorsqu'ils présentent des symptômes psycho-comportementaux. Leur prescription ne cesse d'augmenter, remplaçant des psychotropes moins bien tolérés. Néanmoins, leur efficacité reste controversée. L'objectif de notre étude est de déterminer les facteurs associés à la prescription d'antidépresseurs chez les sujets atteints d'un trouble neurocognitif majeur récemment institutionnalisés, provenant de la cohorte RTPC.

Méthode : Etude observationnelle sur des données à l'inclusion de la cohorte longitudinale RTPC conduite dans huit pays européens comprenant 768 individus.

Résultats : Plus d'un quart des sujets avaient au moins un antidépresseur dans notre étude (28,3 %). La prescription variait significativement entre les pays européens. Les sujets sous antidépresseurs étaient plus déprimés, plus anxieux, plus apathiques et plus irritables que les sujets sans antidépresseurs. Ils avaient plus de prescriptions d'anxiolytiques et d'hypnotiques, plus de traitements non psychotropes. L'épuisement de l'aidant principal était plus important que chez les sujets sans antidépresseurs.

Conclusion : Cette étude a permis de mettre en lumière le profil des patients institutionnalisés avec un trouble neurocognitif sous ATD ainsi que l'étendu des prescriptions de ces psychotropes et les disparités qui existent entre des pays européens.

Mots clés : antidepressant ; dementia ; nursing home ; RightTimePlaceCare

Discipline administrative : Psychiatrie

Faculté de Médecine Rangueil, 133 route de Narbonne, 31062 TOULOUSE Cedex 04 - France