



HAL
open science

**Étude de l'association entre adhésion au traitement
antidépresseur et utilisation de benzodiazépines chez les
sujets adultes, à partir d'une base de données de
l'assurance maladie française**

Claire Brotons

► **To cite this version:**

Claire Brotons. Étude de l'association entre adhésion au traitement antidépresseur et utilisation de benzodiazépines chez les sujets adultes, à partir d'une base de données de l'assurance maladie française. Médecine humaine et pathologie. 2013. dumas-00959269

HAL Id: dumas-00959269

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00959269>

Submitted on 14 Mar 2014

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

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

Université Bordeaux 2
U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2013

N°3063

Thèse Pour l'Obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et Soutenue Publiquement
Le 9 octobre 2013

Par Claire Brotons
Née le 13 Juillet 1984 à Bordeaux

**Etude de l'association entre adhésion au traitement antidépresseur et
utilisation de benzodiazépines chez les sujets adultes,
à partir d'une base de données de l'assurance maladie française**

Thèse dirigée par le Dr Marie Tournier

Jury

Pr Roger Salamon, PU-PH

Dr Driss Berdaï, PH

Dr Annie Fourrier-Réglat, MCU-PH

Dr Olivier Scemama

Dr Marie Tournier, MCU-PH

Président

Assesseur

Assesseur

Rapporteur

Directrice

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier le Dr Marie Tournier d'avoir accepté de diriger cette thèse ; je la remercie en particulier de son immanquable disponibilité et son implication dans mon encadrement tout au long de ce travail, de ses conseils avisés et de sa gentillesse, sans oublier ses encouragements délivrés dans les étapes les plus difficiles.

Au Pr Roger Salamon, j'adresse mes sincères remerciements de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider cette thèse. Je le remercie ainsi que le Pr Geneviève Chêne de m'avoir permis de bénéficier au sein de l'ISPED d'un apprentissage de très grande qualité de l'Epidémiologie et des Biostatistiques, et de m'avoir inculqué la rigueur et l'exigence nécessaires dans la mise en pratique de ces disciplines.

Mes remerciements vont également à l'équipe de Pharmacoépidémiologie du CHU de Bordeaux pour m'avoir apporté de sérieuses connaissances et aiguisé mon intérêt dans cette discipline, ainsi que pour leur gentillesse; je remercie particulièrement le Dr Annie Fourier-Réglat de m'avoir fait l'honneur d'accepter de me juger sur ce travail après m'avoir appris le savoir-faire.

Je tiens également à remercier le Dr Driss Berdaï de ses constants encouragements, sa bienveillance, ses sages conseils, ainsi que de m'avoir fait l'honneur de faire partie de ce jury de soutenance. Notre rencontre a été pour moi un élément déterminant dans mes orientations professionnelles.

Je remercie également le Dr Olivier Scemama de sa gentillesse, son écoute et d'avoir accepté de donner de son temps pour être le rapporteur de cette thèse ; sans oublier les membres du Service Evaluation Economique et Santé Publique de la HAS qui m'ont écoutée et conseillée dans cette dernière ligne droite.

J'adresse également mes remerciements à chaque équipe rencontrée au cours de chaque stage qui a contribué à mon apprentissage au cours de cet internat, pour leur accueil chaleureux.

Je n'oublierai pas de remercier Elodie Pambrun de son aide en statistiques au cours de ce travail et de sa gentillesse.

A ma famille, je la remercie de tout cœur de sa présence et de ses encouragements, des bons moments partagés, simples et indispensables, de la joie apportée par les petits nouveaux, Enzo, Séréna, Mathis et Evan. Je remercie tout particulièrement mes parents de leur immense et infaillible soutien, à chaque instant de ce long parcours parfois difficile, et de leur grande bienveillance. A mes grands-parents, j'adresse une pensée toute particulière pour leur éternel optimisme à mon égard.

A mon cher Sébastien, je le remercie de son soutien de tous les instants, son écoute, sa compréhension et sa patience dans les moments les plus intenses de ce travail, sans oublier son sens de la relativité, et d'avoir ponctué cette année d'inoubliables moments et de précieuses découvertes.

A mes amis de toujours, Romain, Allissia, Annabelle, Clémence, Muriel, Aude, Angélique, Virginie, et les autres, je les remercie de leur présence constante malgré la distance, de leurs bons mots réconfortants et de leurs encouragements. A Cécile, je la remercie en particulier de ses toujours très sages conseils, de son cynisme souvent bienvenu ainsi que de cette amitié constante.

A mes amies thésardes ou masteriennes, Amélie, Camille, Aurélie, je les remercie de leur gentillesse, leur écoute et leurs conseils et des grands moments de détente parmi les moments d'émotion de cette dernière année en particulier.

Mes pensées vont également à Joseph, Hà, Thuy, Mai, Stefania et Angeline, dont les présences m'ont beaucoup manqué cette année après une riche et inoubliable année dans le bureau des masters de Pharmacoépidémiologie.

Table des matières

Liste des tableaux	8
Liste des abréviations	9
1 Introduction	10
2 Revue de la littérature	11
2.1 Les troubles dépressifs	11
2.1.1 Définition des troubles dépressifs	11
2.1.2 Prévalence des troubles dépressifs majeurs	12
2.2 Traitements antidépresseurs dans les troubles dépressifs	12
2.2.1 Prévalence de l'utilisation des antidépresseurs	12
2.2.2 Efficacité des antidépresseurs	13
2.2.3 Durée de prescription des antidépresseurs	14
2.2.4 Utilisation des antidépresseurs en vie réelle	14
2.3 Prescriptions d'anxiolytiques et d'hypnotiques dans les troubles dépressifs.....	15
2.3.1 Indications des anxiolytiques et hypnotiques dans la dépression	15
2.3.2 Prévalence de la prescription d'anxiolytiques et d'hypnotiques dans la dépression.....	16
2.3.3 Rapport bénéfice-risque de la prescription d'anxiolytiques et d'hypnotiques dans la dépression.....	16
2.3.3.1 Effets secondaires des benzodiazépines	16
2.3.3.2 Mode d'utilisation des benzodiazépines.....	17
2.3.3.3 Efficacité de la coprescription de benzodiazépines.....	17
2.4 Hypothèse de l'impact de la prescription de benzodiazépines sur l'utilisation des antidépresseurs	18
3 Objectifs	19
3.1 Objectif principal.....	19
3.2 Objectifs secondaires.....	19
4 Méthodes	20
4.1 Schéma d'étude	20
4.2 Source de données	20
4.2.1 L'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires	20

4.2.2	Données contenues dans l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires sur la période d'étude	21
4.2.3	Extraction de l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires et données disponibles.....	22
4.3	Population à l'étude : modalités d'inclusion et de suivi.....	23
4.3.1	Critères d'inclusion et d'exclusion.....	23
4.3.2	Identification et suivi des sujets	24
4.3.3	Définition du premier épisode de traitement antidépresseur.....	24
4.3.3.1	Définition de l'utilisation des antidépresseurs	24
4.3.3.2	Définition d'un épisode de traitement antidépresseur.....	25
4.3.3.3	Identification du premier épisode de traitement antidépresseur.....	25
4.4	Définition des critères d'évaluation	26
4.4.1	Adhésion au traitement antidépresseur à six mois : critère principal.....	26
4.4.2	Durée du traitement antidépresseur : critère secondaire	27
4.5	Définition des variables indépendantes	27
4.5.1	Utilisation des benzodiazépines	27
4.5.1.1	Utilisation concomitante de benzodiazépines	27
4.5.1.2	Moment d'introduction des benzodiazépines.....	27
4.5.1.3	Nombre de délivrances de benzodiazépines.....	28
4.5.2	Covariables.....	28
4.6	Plan d'analyse statistique	29
4.6.1	Analyse descriptive	29
4.6.2	Analyse de l'association entre l'adhésion au traitement antidépresseur à six mois et l'utilisation des benzodiazépines	29
4.6.2.1	Pour une utilisation concomitante des benzodiazépines	29
4.6.2.2	Selon le moment d'introduction des benzodiazépines	30
4.6.3	Analyse de l'association entre la durée du traitement antidépresseur et l'utilisation concomitante des benzodiazépines	30
4.6.4	Analyse de sensibilité : association entre l'adhésion au traitement antidépresseur et l'utilisation d'anxiolytiques ou d'hypnotiques.....	31
5	Résultats	32
5.1	Description de la population incluse	32
5.2	Modalités d'utilisation des antidépresseurs.....	32

5.3	Modalités d'utilisation des benzodiazépines.....	33
5.3.1	Utilisation concomitante de benzodiazépines	33
5.3.2	Moment d'introduction des benzodiazépines.....	35
5.3.3	Nombre de délivrances de benzodiazépines.....	37
5.4	Etude de l'association entre l'adhésion au traitement antidépresseur à six mois et l'utilisation concomitante des benzodiazépines	38
5.4.1	Résultats de l'analyse univariable	38
5.4.2	Résultats de l'analyse multivariable.....	40
5.5	Etude de l'association entre l'adhésion au traitement antidépresseur à six mois et le moment d'introduction des benzodiazépines	42
5.5.1	Résultats de l'analyse univariable	42
5.5.2	Résultats de l'analyse multivariable.....	42
5.6	Etude de l'association entre la durée du traitement antidépresseur et l'utilisation concomitante de benzodiazépines	45
5.6.1	Résultats de l'analyse univariable	45
5.6.2	Résultats de l'analyse multivariable.....	47
5.7	Analyse de sensibilité : étude de l'association entre l'adhésion au traitement antidépresseur à six mois et l'utilisation concomitante d'anxiolytiques ou d'hypnotiques .	49
6	Discussion	51
6.1	Discussion des principaux résultats de l'étude.....	51
6.1.1	Utilisation des benzodiazépines	51
6.1.2	Association entre l'adhésion au traitement antidépresseur à six mois et l'utilisation de benzodiazépines	52
6.1.3	Association entre la durée du traitement antidépresseur et l'utilisation de benzodiazépines	53
6.2	Discussion des choix méthodologiques.....	54
6.2.1	Avantages	54
6.2.2	Limites.....	55
6.2.3	Biais.....	56
7	Conclusion.....	58
8	Bibliographie.....	59
	Annexes.....	63
	Annexe 1 : Critères diagnostiques d'un épisode dépressif majeur, DSM-IV-TR.....	63

Annexe 2 : Analyse de sensibilité : étude de l'association entre l'adhésion au traitement antidépresseur à six mois et l'utilisation concomitante d'anxiolytiques et d'hypnotiques .. 64

Liste des tableaux

Tableau 1. Comparaison des caractéristiques des sujets inclus en fonction de l'utilisation concomitante des benzodiazépines au cours du traitement antidépresseur	34
Tableau 2. Comparaison des caractéristiques générales des sujets inclus et utilisateurs de benzodiazépines ou non en fonction du moment d'introduction des benzodiazépines au cours du premier épisode de traitement antidépresseur	36
Tableau 3. Résultats de l'analyse univariante entre l'adhésion au traitement antidépresseur sur six mois de remboursement et les caractéristiques des sujets ainsi que l'utilisation des benzodiazépines	39
Tableau 4. Résultats de l'analyse multivariante des facteurs associés à l'adhésion au traitement antidépresseur sur six mois de remboursement en fonction de l'utilisation concomitante de benzodiazépines	41
Tableau 5. Résultats de l'analyse multivariante des facteurs associés à l'adhésion au traitement antidépresseur sur six mois de remboursement dont le moment d'introduction des benzodiazépines	44
Tableau 6. Résultats de l'analyse univariante entre la conformité de la durée de traitement antidépresseur aux recommandations et les caractéristiques des sujets dont l'utilisation concomitante de benzodiazépines	46
Tableau 7. Résultats de l'analyse multivariante des facteurs associés à une durée de traitement antidépresseur conforme aux recommandations en fonction de l'utilisation globale de benzodiazépines	48
Tableau 8. Résultats de l'analyse multivariante des facteurs associés à l'adhésion au traitement antidépresseur sur six mois de remboursement en fonction de l'utilisation globale des anxiolytiques/hypnotiques, chez les hommes bénéficiaires de la CMU-C	64
Tableau 9. Résultats de l'analyse multivariante des facteurs associés à l'adhésion au traitement antidépresseur sur six mois de remboursement en fonction de l'utilisation globale des anxiolytiques/hypnotiques, chez les hommes non bénéficiaires de la CMU-C	65
Tableau 10. Résultats de l'analyse multivariante des facteurs associés à l'adhésion au traitement antidépresseur sur six mois de remboursement en fonction de l'utilisation globale des anxiolytiques/hypnotiques, chez les femmes bénéficiaires de la CMU-C	66
Tableau 11. Résultats de l'analyse multivariante des facteurs associés à l'adhésion au traitement antidépresseur sur six mois de remboursement en fonction de l'utilisation globale des anxiolytiques/hypnotiques, chez les femmes non bénéficiaires de la CMU-C	67

Liste des abréviations

AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
ALD	Affection de Longue Durée
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ATC	Anatomical Therapeutical Chemical classification
ATD	Antidépresseur
BZD	Benzodiazépine
CIP	Club InterPharmaceutique
CMU-C	Couverture Maladie Universelle Complémentaire
CNAM-TS	Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Sociaux
DALYs	Disability-Adjusted Life Years
DSM IV	Diagnostic and Statistical manual of Mental disorders (quatrième version)
EDM	Episode Dépressif Majeur
EGB	Echantillon Généraliste des Bénéficiaires
ESEMED	European Study of the Epidemiology of Mental Disorders
IC	Intervalle de confiance
IMAO	Inhibiteurs de la MonoAmine Oxydase
INPES	Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé
ISPOR	International Society for PharmacoEconomics and Outcomes Research
ISRS	Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine
IRSNa	Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline
MGEN	Mutuelle Générale de l'Education Nationale
MPR	Medication Possession Ratio
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OPEPS	Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
MSA	Mutualité Sociale Agricole
RC	Rapport de cote
RIM-PSY	Résumé d'Information Médicale en Psychiatrie
RSI	Régime Social des Indépendants
SNIIRAM	Système d'Informations Inter-Régimes de l'Assurance Maladie
WHO	World Health Organisation

1 Introduction

La prise en charge de la dépression constitue aujourd'hui un enjeu majeur de santé publique, compte tenu de la prévalence de la maladie, de ses conséquences individuelles et de son coût. La résolution de la dépression passe par l'association d'une psychothérapie et d'un traitement antidépresseur bien conduit. Les traitements antidépresseurs doivent être pris de manière continue et prolongée pour obtenir une efficacité satisfaisante. Cependant, une mauvaise observance au traitement est fréquente. Au cours de ce traitement antidépresseur, des benzodiazépines sont régulièrement prescrites afin de lutter contre les symptômes anxieux ou les troubles du sommeil accompagnant la dépression. Les conséquences de cette association ont néanmoins peu été évaluées sur le plan de l'efficacité, de la tolérance et de son impact sur l'utilisation des antidépresseurs, malgré la connaissance des nombreux effets indésirables associés à la prise de benzodiazépines. De plus, il s'avère que ces benzodiazépines ne sont pas toujours interrompues malgré la résolution de l'épisode dépressif, exposant les patients à ces effets indésirables sur le long terme.

Dans une première partie de ce travail, nous avons effectué une brève revue de la littérature sur les troubles dépressifs et l'utilisation des antidépresseurs, puis nous avons détaillé les études ayant évalué l'intérêt et l'impact de l'utilisation des anxiolytiques ou des hypnotiques, dont les benzodiazépines, au cours du traitement antidépresseur, sur la résolution de la dépression. Dans un second temps, après avoir détaillé les objectifs et les méthodes utilisées, nous avons présenté et discuté les résultats de notre étude réalisée à partir d'une base de données de l'assurance maladie française et destinée à évaluer l'association entre l'utilisation des benzodiazépines et l'adhésion au traitement antidépresseur, ainsi que sa durée.

2 Revue de la littérature

2.1 Les troubles dépressifs

2.1.1 Définition des troubles dépressifs

Les antidépresseurs ont pour principale indication thérapeutique l'épisode dépressif majeur (EDM) tel que défini dans la quatrième version du Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV), survenant au cours d'un trouble dépressif unipolaire (1). L'EDM correspond à la présence quotidienne ou presque quotidienne, sur une période d'au moins deux semaines, d'au moins cinq symptômes différents, marquant un changement par rapport à l'état antérieur (annexe 1). Parmi ces symptômes, doivent être impérativement retrouvées, une humeur dépressive, c'est à dire triste ou vide, et/ou une perte d'intérêt et de plaisir, l'anhédonie. Les autres symptômes nécessaires à la justification du diagnostic doivent appartenir à la liste suivante :

- modification du poids ou de l'appétit,
- insomnie ou hypersomnie,
- agitation ou ralentissement psychomoteur,
- fatigue ou perte d'énergie,
- idées de dévalorisation,
- idées de culpabilité excessive ou inappropriée,
- troubles de la concentration, incapacité à prendre des décisions,
- pensées de mort ou idéations suicidaires voire tentative de suicide.

Ainsi, ces symptômes doivent être suffisamment intenses, nombreux et durables pour pouvoir poser le diagnostic d'EDM.

Un trouble dépressif majeur est un diagnostic longitudinal, sur la vie entière, caractérisé par la présence d'au moins un EDM sans antécédent d'épisode maniaque, mixte ou hypomaniaque (1). Il se distingue des troubles bipolaires, dans lesquels le rôle thérapeutique des antidépresseurs est actuellement très controversé.

2.1.2 Prévalence des troubles dépressifs majeurs

Les troubles dépressifs représentent un problème majeur de Santé Publique, du fait de leur prévalence, de leurs conséquences médicales dont la rechute et la chronicité, sociales et économiques. Ils correspondent notamment à un coût économique considérable, principalement lié aux coûts indirects. En effet, aux coûts directs des traitements médicamenteux ou non médicamenteux, sont ajoutés les coûts indirects de mortalité prématurée par suicide, de morbidité, ainsi qu'une perte de productivité en ce qui concerne les travailleurs (2,3).

A l'échelle mondiale, le nombre de sujets affectés par un trouble dépressif majeur est estimé à 350 millions et cette pathologie constitue la première cause de handicap dans le monde (4). En termes de poids de la maladie, le rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) plaçait les troubles dépressifs au troisième rang mondial, ceux-ci engendrant 4,3 % des DALYs (*disability-adjusted life years*) totaux, qui comprennent à la fois les jours de vie perdus suite à un décès prématuré et les jours de vie avec handicap (5).

En France, selon les données de l'édition 2010 du Baromètre Santé de l'Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé (INPES), la prévalence des troubles dépressifs majeurs observés au cours des 12 derniers mois, s'élevait à 7,5 % en 2010, pour la population âgée de 15 à 85 ans, restant stable par rapport à 2005 où elle était de 7,8 % (6).

2.2 Traitements antidépresseurs dans les troubles dépressifs

2.2.1 Prévalence de l'utilisation des antidépresseurs

D'après l'enquête ESEMED (European Study of the Epidemiology of Mental Disorders), étude déclarative en population générale sur la consommation de psychotropes durant les douze derniers mois, réalisée en 2001-2003, la prévalence de la consommation d'antidépresseurs en France était supérieure à la prévalence moyenne de consommation d'antidépresseurs de six pays européens (Allemagne, Belgique, Espagne, France, Italie, Pays-Bas) avec 6 % contre 3,5 % (7). Selon les données de l'édition 2010 du Baromètre Santé, 6 % des français avaient consommé des antidépresseurs au cours de l'année (8).

Historiquement représentée par les antidépresseurs tricycliques et les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), la famille thérapeutique des antidépresseurs s'est élargie avec l'apparition des antidépresseurs de seconde génération, dont les inhibiteurs sélectifs de la

recapture de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa). Depuis 1990, suite à l'apparition de ces nouvelles classes thérapeutiques, les antidépresseurs ont connu une forte croissance sur le marché du médicament. Le nombre de sujets traités par antidépresseurs est ainsi passé de 2,8 % en 1994, d'après une étude menée sur un échantillon constitué à partir du panel SOFRES (Société française d'enquêtes par sondages) incluant 20 000 foyers français, à 5 % en 2003 retrouvés dans l'étude ESEMED (7,9,10). En effet, ces nouvelles classes thérapeutiques entraînent moins d'effets secondaires que les antidépresseurs préexistants, ce qui facilite leur prescription par les médecins généralistes (11). De plus, alors qu'ils n'étaient prescrits que dans le traitement des épisodes dépressifs, les antidépresseurs de types ISRS ou IRSNa ont connu une extension de leurs indications avec l'obtention, pour un certain nombre, d'une autorisation de mise sur le marché dans les troubles anxieux, les troubles obsessionnels compulsifs, et les troubles du comportement alimentaire entre autre (9).

2.2.2 Efficacité des antidépresseurs

Les traitements antidépresseurs constituent le principal traitement efficace des troubles dépressifs. L'efficacité de ces traitements antidépresseurs dans le traitement de l'EDM a été démontrée dans de nombreux essais cliniques randomisés contre placebo, en termes de résolution de l'épisode, et de diminution des symptômes dépressifs (12,13). Ils sont recommandés dans les guides de bonne pratique internationaux pour le traitement des troubles dépressifs (14). Ces traitements ont également montré leur intérêt malgré la présence d'idéation suicidaire (9). En effet, alors que le suicide constitue la complication la plus redoutée de la dépression, l'efficacité des antidépresseurs sur le risque suicidaire est controversée dans la littérature. Certaines études ont même pu retrouver une augmentation du risque de conduites suicidaires sous antidépresseurs. Cependant, l'observation d'une augmentation du risque suicidaire concomitante à la prise de traitement antidépresseur pourrait être liée à un biais de confusion dit d'indication (15). En effet, les conduites suicidaires faisant partie des critères de diagnostic de l'EDM, l'indication de la prescription d'antidépresseur est elle-même associée à un risque accru de conduites suicidaires. Dans la méta-analyse de Gunnell *et al.* menée sur les essais cliniques randomisés, aucune association n'a été retrouvée entre le risque suicidaire et le traitement par ISRS, et après ré-analyse de tous les éléments liés aux conduites suicidaires par la Food and Drug Administration, il semble que l'impact des antidépresseurs sur les conduites suicidaires soit lié à l'âge, avec une

excellente efficacité chez les patients de plus de 65 ans (16). Compte tenu de l'efficacité des antidépresseurs sur la dépression, qui est un facteur de risque important de suicide, il convient de traiter par antidépresseur tous les cas d'intensité modérée à sévère (9,17).

2.2.3 Durée de prescription des antidépresseurs

Le traitement antidépresseur comprend un certain nombre de caractéristiques. En particulier, son délai d'action est d'au moins trois semaines avec l'obtention progressive d'une pleine efficacité par la suite sur deux à trois mois. Ainsi selon les recommandations de l'AFSSAPS, afin d'obtenir une rémission complète et d'éviter la récurrence des épisodes dépressifs, le traitement par antidépresseur doit être d'une durée au moins égale à six mois pour un EDM, comprenant une phase d'attaque de six à douze semaines puis une phase de consolidation de quatre à neuf mois (18). Cette recommandation émane des résultats d'essais cliniques randomisés. Elle est en accord avec les résultats des études observationnelles menées sur l'association entre l'interruption de traitement antidépresseur et la survenue de rechute ou d'EDM récurrents. Parmi ces études, la revue systématique de Geddes *et al.* retrouvait une réduction de 70 % du risque de rechute en cas d'utilisation continue du traitement, mais avec une hétérogénéité des délais d'étude, pour étudier la durée de traitement antidépresseur (19). L'étude de Melfi *et al.* menée sur des données de remboursement de Medicaid, a en particulier étudié la persistance du traitement sur six mois et a retrouvé une augmentation du risque de rechute ou récurrence pour les sujets ayant interrompu leur traitement avant six mois par rapport à ceux l'ayant poursuivi (20). Dans une étude menée sur des données issues de l'assurance maladie française, les traitements de durée courte étaient associés à un risque diminué de rechute (21). Il s'agissait cependant d'un artéfact, les traitements de durée courte correspondant fréquemment à des délivrances uniques et donc à des surprescriptions d'antidépresseurs chez des sujets ne les nécessitant pas. Dans cette même population, les traitements de durée courte se montraient moins efficaces que les traitements de longue durée lorsqu'on considérait la consommation de soins (22).

2.2.4 Utilisation des antidépresseurs en vie réelle

Un arrêt prématuré du traitement antidépresseur est donc en lien avec l'augmentation du risque de rechute et de récurrence de l'EDM, entraînant parallèlement une augmentation des coûts. Malgré les recommandations, il apparaît qu'en France, 30 à 60 % des patients prennent leur traitement de façon irrégulière, ou bien l'arrêtent sans en avoir informé leur médecin

prescripteur, et sans avoir atteint la durée de traitement recommandé (9). L'étude de cohorte historique de Tournier *et al.* menée à partir d'une base de données de l'assurance maladie française montrait que 82 % des sujets nouvellement traités par antidépresseur interrompaient leur traitement avant les six mois recommandés (23). Un résultat identique était observé dans l'étude rétrospective de Sawada *et al.*, menée sur des sujets nouvellement traités par antidépresseurs, à partir de données déclaratives (24). Les caractéristiques associées à un plus haut risque de durée courte de traitement étaient de manière indépendante, un jeune âge, le sexe masculin, l'absence d'Affection de Longue Durée (ALD), le bénéfice d'une Couverture Maladie Universelle Complémentaire (CMU-C) et l'absence de coprescription de psychotropes (23,24).

De la même façon, l'adhésion au traitement antidépresseur tel qu'il est recommandé, n'était pas optimale. Selon l'*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR), l'adhésion à un traitement médicamenteux se définit comme le niveau de concordance entre les recommandations formulées par le prescripteur concernant la posologie, la durée ainsi que le mode d'administration, et le respect de ces recommandations par le patient (25). Parmi les études récentes intégrant la nouvelle génération d'antidépresseur, l'adhésion au traitement antidépresseur à six mois était de 56 % dans l'étude de Sawada *et al.*, et de 46 % pour les douze derniers mois dans l'étude déclarative de Bulloch *et al* (24,26). Dans ces études, les patients à plus haut risque de mauvaise adhésion étaient plus jeunes ou de sexe masculin.

2.3 Prescriptions d'anxiolytiques et d'hypnotiques dans les troubles dépressifs

2.3.1 Indications des anxiolytiques et hypnotiques dans la dépression

La symptomatologie de l'EDM peut s'accompagner d'anxiété, de troubles du sommeil ainsi que d'irritabilité. Ces symptômes peuvent également être des effets secondaires des antidépresseurs, plus fréquemment retrouvés pour les antidépresseurs tricycliques (11). Les traitements antidépresseurs peuvent par ailleurs être à l'origine d'une levée de l'inhibition psychomotrice, avec risque suicidaire. Il s'agit du risque de passage à l'acte suicidaire après une semaine de traitement, dû au fait que le patient ait retrouvé une force physique et une motivation suffisantes mais présente encore une humeur dépressive. Par ailleurs, chez des patients qui présentent un trouble bipolaire ou une vulnérabilité non connue pour ce trouble,

les traitements antidépresseurs peuvent induire des virages de l'humeur maniaques, hypomaniaques ou mixtes, une humeur dysphorique chronique avec irritabilité ou des fluctuations thymiques persistantes (27).

Pour ces raisons, un anxiolytique, un hypnotique, ou bien plus particulièrement une benzodiazépine, est fréquemment associé au traitement antidépresseur (28). Les benzodiazépines ont en effet des propriétés à la fois sédatives, anxiolytiques, hypnotiques et myorelaxantes.

2.3.2 Prévalence de la prescription d'anxiolytiques et d'hypnotiques dans la dépression

L'association d'un anxiolytique à un antidépresseur correspond à l'association de psychotropes la plus fréquente dans les pays européens selon le rapport de l'Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé (OPEPS) sur le bon usage des psychotropes (9). Ce fait a été confirmé dans plusieurs études ayant étudié la coprescription d'anxiolytiques et/ou d'hypnotiques chez les sujets nouvellement traités par antidépresseur. Chez ces derniers, l'étude de Tournier *et al.* observait 61 % de prescription concomitante d'au moins un anxiolytique ou un hypnotique, alors que l'étude de Sawada *et al.* identifiait 33 % d'utilisation concomitante d'anxiolytiques, et 48 % d'utilisation concomitante d'hypnotiques (23,24). Une autre étude menée par Verger *et al.* ayant inclus des médecins généralistes français ainsi que leurs patients nouvellement traités par antidépresseurs, a retrouvé chez 60 % de ces derniers une coprescription d'anxiolytiques le même jour que l'initiation du traitement antidépresseur (28). En ce qui concerne les benzodiazépines, l'étude déclarative de Sanyal *et al.* retrouvait 49 % de coprescription de benzodiazépines chez les sujets ayant eu un EDM dans les douze mois précédents et traités par antidépresseur (29).

2.3.3 Rapport bénéfice-risque de la prescription d'anxiolytiques et d'hypnotiques dans la dépression

2.3.3.1 Effets secondaires des benzodiazépines

Les benzodiazépines représentent la principale classe d'anxiolytiques/hypnotiques utilisée en France. La prescription des benzodiazépines est soumise à des précautions de prescription et d'emploi du fait de nombreux effets secondaires liés à la prise puis à l'arrêt de ces molécules (30). Rapidement après la prise, les benzodiazépines peuvent être à l'origine d'une amnésie

antérograde et d'altération des fonctions psychomotrices. Un effet rebond peut également se manifester sous la forme d'une exacerbation de l'anxiété qui avait motivé le traitement. Chez certains patients peuvent survenir une altération de l'état de conscience ainsi que des troubles du comportement. Par la suite, la prise de benzodiazépines peut mener à une tolérance pharmacologique, correspondant à une diminution de l'effet du médicament à doses identiques, précédant la survenue d'une pharmacodépendance. Dans ce cas, l'arrêt du traitement s'accompagnera d'un syndrome de sevrage pouvant associer insomnie, céphalées, anxiété importante, myalgies, tension musculaire et irritabilité pour les symptômes les plus fréquents.

Des précautions particulières doivent être prises chez les personnes âgées pour lesquelles les benzodiazépines, en raison de leurs propriétés sédative et/ou myorelaxante, de leur possible accumulation dans l'organisme suite à une dysfonction rénale ou hépatique, peuvent conduire à des chutes, avec des conséquences souvent graves dans cette population (31). Par ailleurs, dans son rapport de 2012, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) met l'accent sur un lien entre la consommation de benzodiazépines et le risque de démence, dont la maladie d'Alzheimer, retrouvé chez les sujets de 65 ans et plus (32,33). Ces résultats constituent un nouveau point de vigilance parmi les risques déjà identifiés.

2.3.3.2 Mode d'utilisation des benzodiazépines

En raison de la tolérance pharmacologique amenant à une perte d'efficacité et des effets indésirables, de manière générale, l'ANSM rappelle les règles de bon usage des benzodiazépines dont une durée de prescription de moins douze semaines pour les anxiolytiques et quatre semaines pour les hypnotiques, comme préconisées dans le cadre de l'AMM (33). Toutefois, malgré ces recommandations, l'étude de Zandstra *et al.* retrouvait qu'en présence de la consommation d'antidépresseur ou d'antipsychotique, la consommation de benzodiazépines était plus fréquemment supérieure à six mois, ce qui pose la question du rapport bénéfices/risques dans ce mode d'utilisation (34).

2.3.3.3 Efficacité de la coprescription de benzodiazépines

Compte tenu des risques associés à la prescription concomitante de ces benzodiazépines, des études se sont intéressées à l'efficacité de cette association sur la résolution de l'EDM. Un regroupement de dix essais cliniques randomisés sur l'association de benzodiazépines et d'antidépresseurs au cours de l'EDM, retrouvées entre 1972 et 2004, a fait l'objet d'une méta-

analyse en 2005 (35). Cette méta analyse, retrouvait parmi les 731 sujets inclus, une probabilité plus importante d'obtenir une réduction de la sévérité de la dépression de plus de 50 % chez les sujets ayant une coprescription de benzodiazépines par rapport aux sujets traités par antidépresseur seul, et ce à une et deux semaines de traitement. Cette différence sur la sévérité de la dépression n'était plus significative au-delà.

2.4 Hypothèse de l'impact de la prescription de benzodiazépines sur l'utilisation des antidépresseurs

Si l'efficacité de l'association d'une benzodiazépine à un antidépresseur sur la résolution de l'EDM semble avoir été démontrée au début du traitement antidépresseur, peu d'études se sont intéressées à l'influence de cette coprescription sur le respect par le patient des recommandations pour la prise de ce traitement. Pour être pleinement efficace, un traitement antidépresseur doit être poursuivi de manière continue et prolongée. Il a par ailleurs été démontré qu'une bonne adhésion au traitement antidépresseur était un gage de l'efficacité de ces traitements de longue durée. Cependant, cette adhésion est sensible à différents facteurs dont le délai d'action et les effets secondaires du médicament, entraînant la réduction voire l'arrêt du traitement (26). Compte tenu de l'efficacité immédiate des benzodiazépines sur les symptômes anxieux et les troubles du sommeil associés à la dépression ou induits par le traitement antidépresseur, la prise concomitante de benzodiazépines pourrait s'accompagner d'une meilleure acceptabilité du délai d'efficacité du traitement antidépresseur avec une durée de traitement et une adhésion supérieure par rapport à des sujets n'ayant pas eu recours à ces molécules.

Ainsi, considérant les risques inhérents à la coprescription de benzodiazépines d'une part et l'impact d'une mauvaise adhésion au traitement antidépresseur d'autre part, notre objectif était d'évaluer l'association entre l'adhésion au traitement antidépresseur et l'utilisation concomitante de benzodiazépines. Cette évaluation repose sur l'accès récent aux données de remboursement de l'assurance maladie, permettant de réaliser des études pharmacoépidémiologiques sur de grandes populations et d'évaluer l'utilisation des médicaments via leurs dates de délivrance ou de remboursement (36).

3 Objectifs

3.1 Objectif principal

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer, chez des sujets adultes nouvellement traités par antidépresseur, l'association entre l'adhésion au traitement antidépresseur à six mois et l'utilisation concomitante de benzodiazépines.

3.2 Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires étaient, chez des sujets adultes nouvellement traités par antidépresseur :

- de décrire l'utilisation de benzodiazépines et le nombre de leurs délivrances, de façon globale puis selon le moment d'introduction des benzodiazépines par rapport à l'initiation du traitement antidépresseur, distinguant une utilisation prévalente de benzodiazépines, d'une utilisation incidente au cours du premier mois de traitement antidépresseur puis au-delà du premier mois,
- d'évaluer l'association entre l'adhésion au traitement antidépresseur à six mois et l'utilisation de benzodiazépines, en distinguant les utilisateurs selon le moment d'introduction des benzodiazépines par rapport à l'initiation du traitement antidépresseur,
- d'évaluer l'association entre la durée du traitement antidépresseur et l'utilisation concomitante de benzodiazépines.

4 Méthodes

4.1 Schéma d'étude

Cette étude pharmaco-épidémiologique était une étude de cohorte historique dynamique, réalisée à partir des données de remboursement des psychotropes provenant de la base de données de l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB). Ces données étaient disponibles à partir du 1^{er} janvier 2004 pour les antidépresseurs et à partir du 1^{er} janvier 2005 pour les autres psychotropes, et jusqu'au 31 décembre 2007. Elles ont permis d'identifier des sujets nouvellement traités par antidépresseur entre le 1^{er} avril 2005 et le 31 décembre 2006 et de suivre l'utilisation des psychotropes sur une période allant du 1^{er} janvier 2005 au 31 décembre 2007.

4.2 Source de données

Cette étude a été réalisée à partir de données de remboursement provenant de l'EGB et extraites préalablement pour d'autres travaux de recherche.

4.2.1 L'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires

Les données de cette étude ont été extraites de la base de données nationale de l'EGB, échantillon permanent de bénéficiaires de la Sécurité Sociale française (37). Sa mise en place a été règlementée dans l'arrêté ministériel du 20 juin 2005 relatif à la mise en œuvre du Système National d'Informations Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM). Le SNIIRAM est un système médicalisé d'informations établi par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAM-TS) à partir du 1^{er} janvier 2003, en application de l'article L 161-28-1 du code de la Sécurité Sociale.

La constitution de l'EGB résulte d'un sondage au 1/97^{ème} des assurés au régime général, ouvriers de droit et ayant droit, réalisé à partir de leur numéro de sécurité sociale. Ce sondage aboutit ainsi à un échantillon généraliste et anonymisé de près de 500 000 bénéficiaires (37). L'EGB réunit les informations administratives et sociodémographiques des assurés contenues dans le Référentiel Individus, base de référence unique regroupant tous les bénéficiaires protégés par l'Assurance Maladie, à leur consommation de soins contenues dans l'entrepôt du

SNIIRAM. Ainsi, à la différence de ce dernier, l'EGB permet de suivre les bénéficiaires non consommateurs de soins aussi bien que les consommateurs. De plus, les données de remboursement y seront conservées 20 années au-delà de l'année en cours.

Historiquement, l'EGB ne contenait que les sujets affiliés au régime général de l'Assurance Maladie. En 2010, y ont été inclus les ressortissants de la Mutualité Sociale Agricole (MSA), et du Régime Social des Indépendants (RSI). De plus, depuis 2011, les données de remboursement de soins de ville y sont couplées aux données hospitalières fournies par le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI).

4.2.2 Données contenues dans l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires sur la période d'étude

Notre étude menée sur les données disponibles dans l'EGB entre le 1^{er} janvier 2004 et le 31 décembre 2007 n'était pas concernée par l'ajout des ressortissants des autres régimes d'assurance maladie ainsi que par le couplage au PMSI. La base de données de l'EGB comprenait alors :

- le numéro anonymisé des bénéficiaires,
- des données sociodémographiques des patients dont le sexe, la date et la commune de naissance, la commune et le département de résidence, ainsi que l'affiliation à la CMU-C,
- des informations de nature médicale : reconnaissance d'une ALD précisée, le cas échéant, par le numéro associé au diagnostic ayant permis le classement en ALD, codé à l'aide de la 10^{ème} version de la Classification Internationale des Maladies de l'OMS (CIM 10),
- des informations sur les professionnels de santé, dont la spécialité des médecins prescripteurs,
- les codes des actes de biologie et des dispositifs médicaux, soumis au remboursement,
- des données concernant les médicaments avec, pour chaque médicament soumis au remboursement : la date de délivrance, le code du système de classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique de l'OMS (ATC)¹, et le code Club

¹ La classification ATC, définie par l'OMS, est un codage international des médicaments, basé sur une classification qui se veut d'abord anatomique puis chimique, pharmacologique et thérapeutique. Le code ATC en résultant est un code à 7 caractères alphanumériques spécifique d'un principe actif, ou d'une association de principes actifs.

InterPharmaceutique (CIP)², le nombre de boîtes délivrées, le conditionnement, le montant de l'achat remboursé et le taux de remboursement.

4.2.3 Extraction de l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires et données disponibles

Les données de remboursement, antérieurement extraites dans le but de répondre à des objectifs différents de notre étude, provenaient de fichiers texte de l'EGB fournis par la CNAM-TS qui se présentaient sous la forme d'une ligne par acte. Ces fichiers avaient été mis en forme à l'aide du logiciel Stata (Statacorp 2009, College Station TX) puis transférés dans le logiciel SAS 9.2 (SAS Institute, North Carolina, USA) à l'aide de Stat/Transfer 1.0. Les bases de données ainsi obtenues comprenaient :

- des données concernant les psychotropes à savoir les dates de délivrance et les codes ATC : pour une période allant du 1er janvier 2004 au 31 décembre 2007 pour les antidépresseurs et du 1^{er} janvier 2005 au 31 décembre 2007 pour les autres psychotropes dont les benzodiazépines ; ces données se présentaient sous la forme d'une ligne par acte,
- le numéro unique anonymisé des sujets,
- la date de naissance,
- le sexe,
- la spécialité du médecin prescripteur du traitement antidépresseur,
- des données valables au 1er janvier 2005, à savoir :
 - o la reconnaissance d'une ALD et le cas échéant le code de l'ALD,
 - o le bénéfice d'une CMU-C.

² Le Code CIP (Club InterPharmaceutique) est un identifiant national correspondant à l'autorisation de mise sur le marché en France d'une présentation d'un médicament, attribué par le Club Inter Pharmaceutique et composé de 7 chiffres.

4.3 Population à l'étude : modalités d'inclusion et de suivi

Cette étude a inclus des sujets adultes nouvellement traités par antidépresseur entre le 1^{er} avril 2005 et le 31 décembre 2006 et ayant reçu au minimum deux délivrances d'antidépresseur. La date d'introduction du traitement antidépresseur correspondant à la première date de délivrance retrouvée entre le 1^{er} avril 2005 et le 31 décembre 2006 était nommée « date de référence ».

4.3.1 Critères d'inclusion et d'exclusion

Les critères d'inclusion étaient les suivants:

- être âgé de plus de 18 ans au 1^{er} janvier 2005,
- avoir bénéficié d'au moins une délivrance d'antidépresseur entre le 1^{er} avril 2005 et le 31 décembre 2006,
- avoir reçu au moins une délivrance médicamenteuse ou un acte plus de six mois avant la date de référence, afin de bénéficier de six mois complets d'historique permettant d'identifier les sujets nouvellement traités par antidépresseur,
- avoir reçu au moins une délivrance médicamenteuse ou un acte plus de six mois après la date de référence afin de pouvoir observer l'utilisation des antidépresseurs sur la durée de traitement minimale recommandée de six mois et de ne pas considérer une sortie de l'EGB dans les six premiers mois comme une interruption de traitement antidépresseur.

Les critères d'exclusion étaient :

- avoir reçu une délivrance d'antidépresseur dans les six mois précédant la date de référence traduisant une ancienneté du traitement antidépresseur par rapport à cette date,
- avoir reçu une seule délivrance d'antidépresseur au cours du premier épisode de traitement antidépresseur défini ci-après (cf § 4.3.3), afin de ne pas considérer les délivrances uniques d'antidépresseur chez certains sujets, pouvant correspondre à une surprescription d'antidépresseur en l'absence de réelle indication (23).

4.3.2 Identification et suivi des sujets

Parmi les sujets disposant de six mois d'historique et de six mois de présence dans la base de données de l'EGB, les sujets nouvellement traités par antidépresseur ont été identifiés à partir de leur date de référence retrouvée entre le 1^{er} avril 2005 et le 31 décembre 2006, non précédée d'une autre date de délivrance d'antidépresseur dans les six mois précédents. Cette période d'identification débutait au 1^{er} avril 2005, afin de disposer chez tous les sujets de trois mois d'historique pour l'étude de l'utilisation des benzodiazépines par rapport à l'introduction du traitement antidépresseur, faisant partie des objectifs secondaires. A partir de la date de référence était déterminée la première période d'exposition au traitement antidépresseur nommée « premier épisode de traitement antidépresseur », définie ci-dessous. Seuls les sujets ayant au moins deux dates de délivrance au cours de ce premier épisode de traitement antidépresseur étaient inclus dans notre étude.

La période de suivi des sujets inclus s'étendait de trois mois avant la date de référence à la fin du premier épisode de traitement antidépresseur.

4.3.3 Définition du premier épisode de traitement antidépresseur

4.3.3.1 Définition de l'utilisation des antidépresseurs

Les dates de délivrance retenues pour sélectionner les sujets traités par antidépresseur inclus dans cette étude devaient être assorties d'un code de la classification ATC commençant par N06A, dans la base de l'EGB. Les classes et molécules considérées étaient les suivantes :

- ISRS : Fluoxétine, Fluvoxamine, Paroxétine, Sertraline, Citalopram, Escitalopram ;
- Antidépresseurs tricycliques : Clomipramine, Imipramine, Dosulepine, Amytriptyline, Amoxapine, Doxepine, Trimipramine et Maprotiline ;
- IMAO : Moclobemide et l'Iproniazide ;
- Autres antidépresseurs : Mianserine, Minalcipran, Mirtazapine, Tianeptine, Venlafaxine et Viloxazine.

La Duloxétine, commercialisée en France en janvier 2008, n'a pas été incluse dans notre étude.

4.3.3.2 Définition d'un épisode de traitement antidépresseur

Un épisode de traitement antidépresseur correspondait à la période durant laquelle un patient prenait son traitement antidépresseur de façon continue. Cette période s'étendait de la date d'initiation du traitement antidépresseur, ou date de première délivrance, à la date de son interruption. A partir de la date d'initiation, la continuité de l'épisode de traitement était vérifiée par l'observation des délivrances consécutives et des écarts entre elles. Le traitement était considéré comme interrompu lorsque l'écart autorisé entre deux dates de délivrance était dépassé. Cet écart correspondait à la somme du nombre de jours approvisionnés par la dernière délivrance observée et du nombre maximal de jours suivants durant lesquels le patient n'était plus sous traitement mais n'était néanmoins pas exposé à une diminution de son effet, autrement appelé période de grâce. Dans la mesure où l'EGB ne contient ni la posologie quotidienne ni la durée de la prescription, le nombre de jours approvisionnés a été fixé a priori dans cette étude à 28, correspondant à la durée maximale autorisée en France pour une délivrance de médicament. La période de grâce a elle-même été fixée à 28 jours, et ainsi l'écart autorisé entre deux dates de délivrance à 56 jours. Les délivrances d'antidépresseur coexistantes sur 28 jours n'étaient pas ajoutées, considérant que la durée cumulée de la totalité des délivrances sur 28 jours était de 28 jours.

Par ailleurs, un changement de molécule ou de classe d'antidépresseurs ne se rapportait pas à la définition de l'interruption du traitement.

4.3.3.3 Identification du premier épisode de traitement antidépresseur

Le premier épisode de traitement antidépresseur était déterminé par ses dates de début et de fin, définies ci-dessous.

Il débutait à la date de référence, retrouvée entre le 1^{er} avril 2005 et le 31 décembre 2006, sans délivrance d'antidépresseur dans les six mois précédents. Il s'achevait 28 jours après la dernière date de délivrance d'antidépresseur du premier épisode. Cette dernière date correspondait à la date de délivrance, qui, avant la fin des 56 jours suivants :

- N'était pas suivie d'une autre date de délivrance,
- Etait suivie du décès du sujet,
- Etait suivie de la date de fin d'étude, soit le 31 décembre 2007.

4.4 Définition des critères d'évaluation

Afin de répondre aux objectifs de cette étude, les critères d'évaluation qu'étaient l'adhésion au traitement antidépresseur à six mois et la durée du traitement antidépresseur, ont été considérés par rapport à la durée minimale de traitement antidépresseur de six mois recommandée par les guides de bonne pratique (18).

4.4.1 Adhésion au traitement antidépresseur à six mois : critère principal

Les données disponibles dans cette étude ne permettant pas d'étudier tous les paramètres de l'adhésion tels que le respect des posologies, l'adhésion au traitement antidépresseur à six mois a été évaluée via le *Medication Possession Ratio* (MPR). Le MPR correspond à une proportion du nombre de jours effectivement approvisionnés en médicament sur le nombre total de jours étudiés, qui devraient être approvisionnés en totalité. Il est défini par la formule suivante :

$$\text{MPR} = \frac{\text{Nombre de jours approvisionnés de la 1}^{\text{ère}} \text{ date de délivrance à la fin de la période étudiée}}{\text{Nombre de jours de la 1}^{\text{ère}} \text{ date de délivrance à la fin de la période étudiée}}$$

Dans les études utilisant des bases de données administratives, le nombre de jours approvisionnés en médicament est déterminé en multipliant le nombre de dates de délivrance retrouvées sur la période étudiée par le nombre d'unités dispensées à chaque délivrance (38). Dans notre étude, la période étudiée a été fixée aux six premiers mois à partir de la date de référence, ce qui correspondait à la durée totale du dénominateur. Au numérateur, le nombre de jours approvisionnés a été calculé en multipliant par 28, comme pour le calcul de l'épisode de traitement antidépresseur, le nombre de délivrances retrouvées au cours du premier épisode de traitement antidépresseur, sans dépasser les six premiers mois pour les premiers épisodes d'une durée supérieure à six mois. Ainsi, les périodes pendant lesquelles le patient n'avait pas pu bénéficier du traitement antidépresseur, à savoir entre le dernier jour approvisionné par une délivrance et la date de son renouvellement (période de grâce) ou entre le dernier jour approvisionné et le dernier jour de la période étudiée s'il s'agissait de la dernière délivrance du premier épisode, ont été soustraites des six mois étudiés.

Le MPR a été dichotomisé autour du seuil de 0,80. Ainsi, un sujet ayant un MPR à six mois supérieur ou égal à 0,80 était considéré comme ayant une bonne adhésion au traitement antidépresseur (38).

4.4.2 Durée du traitement antidépresseur : critère secondaire

La durée du premier épisode de traitement antidépresseur correspondait au nombre de jours entre la date de référence et la dernière date de délivrance d'antidépresseur, auquel 28 jours approvisionnés en médicaments par la dernière délivrance étaient ajoutés. Néanmoins, dans le cas où la date de décès ou de fin d'étude survenait moins de 28 jours après la dernière délivrance, le nombre de jours à ajouter était limité par cette date.

La durée du premier épisode de traitement antidépresseur, a été dichotomisée autour du seuil de six mois, selon les recommandations des bonnes pratiques de traitement par antidépresseur. Ainsi, une durée d'au moins six mois était considérée comme conforme à ces recommandations.

4.5 Définition des variables indépendantes

4.5.1 Utilisation des benzodiazépines

Les dates de délivrance retenues pour sélectionner les sujets traités par benzodiazépines devaient être assorties d'un code de la classification ATC commençant par N05BA, dans la base de l'EGB. L'utilisation de benzodiazépines a été décrite sur une période allant de trois mois avant la date de référence à la fin du premier épisode de traitement antidépresseur ou jusqu'à six mois après la date de référence si celui-ci était supérieur à six mois.

4.5.1.1 Utilisation concomitante de benzodiazépines

L'utilisation de benzodiazépines a dans un premier temps été déterminée de façon dichotomique pour chaque patient par la présence d'au moins une délivrance de benzodiazépine au cours du premier épisode de traitement antidépresseur, ou au cours des six premiers mois du premier épisode lorsque celui-ci était supérieur à six mois.

4.5.1.2 Moment d'introduction des benzodiazépines

Une seconde variable, élaborée à partir de la première, a précisé pour les sujets utilisateurs de benzodiazépines au cours de leur premier épisode de traitement antidépresseur le moment d'introduction de ce traitement par rapport à l'initiation du traitement antidépresseur.

Elle a été catégorisée en quatre classes :

- absence d'utilisation de benzodiazépines,
- utilisation prévalente lorsqu'une délivrance de benzodiazépines survenait dans les trois mois précédant la date de référence,
- utilisation incidente en l'absence de délivrance de benzodiazépines dans les trois mois précédant la date de référence et lorsque la première délivrance survenait :
 - o au cours du premier mois du premier épisode de traitement antidépresseur,
 - o au-delà du premier mois, à savoir entre le 2^{ème} mois et la fin du premier épisode de traitement antidépresseur ou jusqu'à six mois après la date de référence pour les premiers épisodes de traitement antidépresseur supérieurs à six mois.

4.5.1.3 Nombre de délivrances de benzodiazépines

Le nombre de délivrances de benzodiazépines a été calculé pour chacun des moments d'introduction définis ci-dessus, à partir de la première date de délivrance retrouvée et jusqu'à la fin du premier épisode de traitement antidépresseur ou jusqu'à six mois après la date de référence pour les premiers épisodes supérieurs à six mois. En cas de coexistence de plusieurs dates de délivrance identiques, une seule d'entre elles a été retenue pour le calcul.

4.5.2 Covariables

Les autres variables disponibles ont été considérées de la façon suivante :

- l'âge, calculé par rapport à la date de référence, a été considéré de façon continue et catégorisé en quatre classes :]18;40],]40;60],]60;80] et supérieur à 80 ans,
- la variable « catégorie d'ALD » a été construite à partir du regroupement des codes d'ALD de la façon suivante : absence d'ALD, présence d'une ALD psychiatrique pour l'ALD « Affections psychiatriques de longue durée » et présence d'une ALD non psychiatrique pour les autres,
- la spécialité du médecin prescripteur initiateur du premier épisode de traitement antidépresseur a été classée dans l'une des quatre catégories suivantes : médecin généraliste, psychiatre exerçant en libéral, praticien hospitalier et autre spécialiste libéral,
- la variable « bénéficiaire de la CMU-C » a été considérée de façon dichotomique : être bénéficiaire de la CMU-C ou non.

4.6 Plan d'analyse statistique

Les données ont été analysées à l'aide du logiciel SAS® version 8 (SAS Institute, North Carolina, USA).

4.6.1 Analyse descriptive

L'analyse descriptive des variables qualitatives et ordinales a fourni l'effectif et la fréquence. Celle des variables quantitatives a fourni l'effectif, la moyenne, la médiane, l'écart type, les quartiles et les valeurs extrêmes.

Ont été décrites :

- les caractéristiques de la population incluse,
- la durée du premier épisode de traitement antidépresseur et l'adhésion à six mois,
- l'utilisation des benzodiazépines concomitante au traitement antidépresseur, puis leur moment d'introduction par rapport à l'initiation du traitement antidépresseur, ainsi que le nombre de délivrances ; l'utilisation des benzodiazépines a été décrite en fonction des caractéristiques de la population incluse et comparée à la non utilisation des benzodiazépines par des tests de Khi-deux de Pearson pour les variables qualitatives et de Student pour les variables quantitatives.

4.6.2 Analyse de l'association entre l'adhésion au traitement antidépresseur à six mois et l'utilisation des benzodiazépines

4.6.2.1 Pour une utilisation concomitante des benzodiazépines

Une régression logistique a été menée afin de fournir le rapport de cote et son intervalle de confiance à 95 %, après ajustement sur les caractéristiques des sujets inclus, de l'association entre l'adhésion au traitement antidépresseur à six mois et l'utilisation concomitante des benzodiazépines.

Après vérification des conditions, les variables testées dans l'analyse univariable étaient les suivantes : l'utilisation concomitante de benzodiazépines, la catégorie d'âge, le sexe, la catégorie d'ALD, le bénéfice d'une CMU-C ainsi que la catégorie du médecin prescripteur initiateur du traitement antidépresseur. L'âge, le sexe ainsi que chaque variable ayant une p-

value inférieure à 0,20 pour le test de Wald ont été inclus dans l'analyse multivariable. La multicolinéarité a été recherchée.

Au cours de l'analyse multivariable, la sélection des variables a été conduite selon une procédure pas à pas descendante, avec maintien systématique de l'âge et du sexe dans le modèle ainsi que des variables avec un seuil de significativité inférieur à 0,05 (test de Wald). Les catégories de référence choisies a priori pour les variables à plus de deux catégories étaient :

- la catégorie d'âge comprise entre 19 et 40 ans,
- la catégorie médecin généraliste pour la variable du médecin prescripteur,
- l'absence de déclaration d'ALD pour la variable de catégorie d'ALD

Au cours de cette procédure, les facteurs de confusion ainsi que les interactions entre les variables explicatives du modèle final, pouvant conduire à une stratification des résultats, ont également été recherchées. Enfin, l'adéquation du modèle a été vérifiée au moyen du test de Hosmer-Lemeshow ($p > 0,05$).

4.6.2.2 Selon le moment d'introduction des benzodiazépines

Une régression logistique a également été menée afin de fournir les rapports de cote (RC) et leurs intervalles de confiance à 95 % (IC 95 %), après ajustement sur les caractéristiques des sujets, de l'association entre l'adhésion au traitement antidépresseur à six mois et l'utilisation des benzodiazépines considérée selon leur moment d'introduction par rapport à l'initiation du traitement antidépresseur. La stratégie d'analyse précédente a été utilisée avec comme variables à tester dans l'analyse univariable : le moment d'introduction des benzodiazépines, la catégorie d'âge, le sexe, la catégorie d'ALD, le bénéfice d'une CMU-C ainsi que la catégorie du médecin prescripteur. Lors de l'analyse multivariable, la classe de référence choisie pour la variable du moment d'introduction était la non utilisation des benzodiazépines.

4.6.3 Analyse de l'association entre la durée du traitement antidépresseur et l'utilisation concomitante des benzodiazépines

La même stratégie d'analyse, par régression logistique, a été employée afin de fournir le rapport de cote et son intervalle de confiance à 95 %, après ajustement sur les caractéristiques des sujets, de l'association entre la conformité de la durée du traitement antidépresseur par rapport aux recommandations, et l'utilisation concomitante des benzodiazépines.

4.6.4 Analyse de sensibilité : association entre l'adhésion au traitement antidépresseur et l'utilisation d'anxiolytiques ou d'hypnotiques

Une analyse de sensibilité a été menée en élargissant l'utilisation des benzodiazépines à celle des anxiolytiques ou des hypnotiques afin d'observer l'association entre l'adhésion au traitement antidépresseur à six mois et leur utilisation concomitante. Les anxiolytiques et hypnotiques ont été identifiés grâce aux codes ATC commençant par N05B et N05C respectivement. L'analyse univariable et multivariable a été menée selon la même procédure que décrite précédemment (cf. § 4.6.2.1).

5 Résultats

5.1 Description de la population incluse

Entre le 1^{er} avril 2005 et le 31 décembre 2006, 12 166 sujets avec au moins deux délivrances consécutives d'antidépresseurs ont été inclus parmi les 29 315 sujets ayant débuté dans l'EGB un premier épisode de traitement antidépresseur sur cette période.

La population incluse était âgée en moyenne de 52 ans, avec un écart-type de 17,6 ans (étendue : 19-102), et constituée de 67,5 % de femmes. Parmi les sujets inclus, 7,6 % étaient bénéficiaires de la CMU-C (n=919) et 28,3 % avaient une ALD (n=3 446), de type psychiatrique pour 5 % (n=610).

5.2 Modalités d'utilisation des antidépresseurs

Le premier épisode de traitement antidépresseur avait été initié par un médecin généraliste pour 79,1 % des sujets (n=9 620), par un psychiatre exerçant en libéral pour 6,5 % (n=790), par un praticien hospitalier pour 10,4 % (n=1 267) et par une autre spécialiste libéral pour 3,9 % d'entre eux (n=476). La durée moyenne du premier épisode de traitement antidépresseur chez les sujets ayant reçu au moins deux délivrances consécutives était de 223 jours avec un écart-type de 203 jours (étendue : 56-829). La durée médiane était de 140 jours. La durée du premier épisode de traitement antidépresseur était supérieure ou égale à six mois pour 40,4 % des sujets (n=4 913). Sur les 12 166 sujets inclus dans l'étude, 42,6 % montraient une bonne adhésion au traitement antidépresseur ($MPR \geq 0,80$) sur six mois de remboursement (n=5 182).

5.3 Modalités d'utilisation des benzodiazépines

5.3.1 Utilisation concomitante de benzodiazépines

Sur les 12 166 sujets inclus, 52,1 % avaient reçu au moins une délivrance de benzodiazépines au cours du traitement antidépresseur, c'est-à-dire au cours du premier épisode de traitement antidépresseur ou dans les six premiers mois du premier épisode lorsque celui-ci était supérieur à six mois (n=6 334).

Dans le Tableau 1 sont comparées les caractéristiques des sujets utilisateurs, ou non, de benzodiazépines au cours du traitement antidépresseur. Par rapport au groupe des non utilisateurs, le groupe des utilisateurs de benzodiazépines était composé de sujets globalement plus jeunes (75,2 % de sujets de moins de 60 ans contre 66,4 %), de plus de bénéficiaires de la CMU-C, de plus de sujets pris en charge pour une ALD psychiatrique mais de moins de sujets bénéficiant d'une ALD qu'elle soit psychiatrique ou non ($p < 10^{-4}$). Les antidépresseurs avaient, chez les sujets utilisateurs de benzodiazépines et comparativement aux non utilisateurs de benzodiazépines, plus fréquemment été initiés par un médecin généraliste ou par un psychiatre libéral ($p < 10^{-4}$). Il n'y avait pas de différence significative pour le sexe entre les deux groupes ($p = 0,07$).

Tableau 1. Comparaison des caractéristiques des sujets inclus en fonction de l'utilisation concomitante des benzodiazépines au cours du traitement antidépresseur

Caractéristiques	Utilisation de benzodiazépines		Non utilisation de benzodiazépines		p
	N=6334	%	N = 5832	%	
Age					<10 ⁻⁴
]18;40]	2055	32,44	1601	27,45	
]40;60]	2709	42,78	2271	38,94	
]60;80]	1193	18,83	1350	23,15	
>80	377	5,95	610	10,46	
Sexe					0,07
Hommes	2012	31,77	1944	33,33	
Femmes	4322	68,23	3888	66,67	
Bénéficiaires de la CMU-C	544	8,59	375	6,43	<10 ⁻⁴
Catégorie d'ALD					<10 ⁻⁴
ALD psychiatrique	404	6,38	206	3,53	
ALD non psychiatrique	1285	20,29	1551	26,59	
Pas d'ALD	4645	73,33	4075	69,88	
Médecin initiateur					<10 ⁻⁴
Médecin généraliste	5094	80,52	4526	77,70	
Psychiatre	438	6,92	352	6,04	
Autre praticien hospitalier	614	9,69	653	11,22	
Autre spécialiste libéral	182	2,87	294	5,04	
Valeurs manquantes	6		7		

5.3.2 Moment d'introduction des benzodiazépines

Parmi les 6 334 utilisateurs de benzodiazépines, 59,5 % avaient reçu leur première délivrance au cours du traitement antidépresseur c'est-à-dire pendant le premier épisode de traitement antidépresseur ou dans les six premiers mois de celui-ci s'il était supérieur à six mois (n=3 770), et 9 % avaient reçu leur première délivrance au-delà du premier mois (n=569).

La comparaison des caractéristiques des sujets inclus en fonction du moment d'introduction des benzodiazépines par rapport à l'initiation du traitement antidépresseur est présentée dans le Tableau 2.

Par rapport aux sujets ayant eu une utilisation de benzodiazépines prévalente à l'initiation du traitement antidépresseur, les sujets ayant eu une utilisation de benzodiazépines incidente au cours de l'épisode :

- étaient significativement moins âgés, l'introduction de benzodiazépines se faisant plus fréquemment au cours du premier mois de traitement antidépresseur pour les sujets de 60 ans ou moins ($p < 10^{-4}$),
- bénéficiaient plus fréquemment de la CMU-C, en particulier pour les sujets ayant eu une utilisation incidente au-delà du premier mois ($p < 10^{-4}$),
- étaient moins fréquemment pris en charge pour une ALD, psychiatrique et non psychiatrique, pour les sujets ayant eu leur première délivrance au cours du premier mois de traitement antidépresseur ($p < 10^{-4}$).

Comparativement aux autres catégories d'utilisation de benzodiazépines, la proportion de femmes était la plus importante parmi les sujets ayant utilisé des benzodiazépines de façon prévalente à l'initiation du traitement antidépresseur, et la proportion d'hommes plus élevée parmi les sujets ayant eu une introduction du traitement par benzodiazépines au-delà du premier mois de traitement antidépresseur ($p = 0,01$).

En ce qui concerne le médecin prescripteur, le médecin généraliste avait plus fréquemment initié le traitement par antidépresseur lorsque l'introduction des benzodiazépines concernait le premier mois de traitement antidépresseur comparativement aux autres moments d'introduction. Le psychiatre libéral était plus fréquemment à l'origine du traitement par antidépresseur pour les sujets ayant eu une introduction de benzodiazépines au-delà du premier mois, par rapport aux autres moments d'introduction ($p < 10^{-4}$).

Tableau 2. Comparaison des caractéristiques générales des sujets inclus et utilisateurs de benzodiazépines ou non en fonction du moment d'introduction des benzodiazépines au cours du premier épisode de traitement antidépresseur

Caractéristiques	Utilisation de benzodiazépines N=5475						Non utilisation de benzodiazépines N=5832		p
	Prévalente		Incidente le 1 ^{er} mois		Incidente après le 1 ^{er} mois		N	%	
	N=2564	%	N=3201	%	N=569	%			
Age									<10 ⁻⁴
]18;40]	592	23,09	1252	39,11	211	37,08	1601	27,45	
]40;60]	1029	40,13	1444	45,11	236	41,48	2271	38,94	
]60;80]	695	27,11	409	12,78	89	15,64	1350	23,15	
>80	248	9,67	96	3,00	33	5,80	610	10,46	
Sexe									0,01
Hommes	780	30,42	1025	32,02	207	36,38	1944	33,33	
Femmes	1784	69,58	2176	67,98	362	63,62	3888	66,67	
Bénéficiaires de la CMU-C	207	8,07	278	8,68	59	10,37	375	6,43	<10 ⁻⁴
Catégorie d'ALD									
ALD psychiatrique	195	7,61	164	5,12	45	7,91	206	3,53	
ALD non psychiatrique	674	26,28	485	15,15	126	22,14	1551	26,59	
Pas d'ALD	1695	66,11	2552	79,73	398	69,95	4075	69,88	
Médecin initiateur									<10 ⁻⁴
Médecin généraliste	2050	79,99	2615	81,82	429	75,40	4526	77,70	
Psychiatre libéral	190	7,41	192	6,01	56	9,84	352	6,04	
Autre praticien hospitalier	239	9,32	317	9,92	58	10,19	653	11,22	
Autre spécialiste libéral	84	3,28	72	2,25	26	4,57	294	5,04	
Valeurs manquantes	1		5		0		7		

5.3.3 Nombre de délivrances de benzodiazépines

Le nombre moyen de délivrances de benzodiazépines au cours du premier épisode de traitement antidépresseur ou dans les six premiers mois pour les premiers épisodes supérieurs à six mois, calculé en fonction du moment d'introduction du traitement par benzodiazépines, était de :

- 6 pour les sujets ayant eu une utilisation de benzodiazépines prévalente à l'initiation du traitement antidépresseur, avec un écart-type de 3. Ce nombre pouvait aller jusqu'à 47 délivrances,
- 3 pour les sujets ayant eu une utilisation incidente de benzodiazépines survenant le premier mois du premier épisode de traitement antidépresseur, avec un écart-type de 2 et un maximum de 47 délivrances,
- 2 pour les sujets ayant eu une utilisation incidente au-delà du premier mois, avec un écart-type de 2 et un maximum de 13 délivrances.

5.4 Etude de l'association entre l'adhésion au traitement antidépresseur à six mois et l'utilisation concomitante des benzodiazépines

5.4.1 Résultats de l'analyse univariante

D'après l'analyse univariante, toutes les caractéristiques étudiées sauf le sexe différaient entre les sujets ayant une bonne ou une mauvaise adhésion au traitement antidépresseur à six mois de l'initiation du traitement antidépresseur (Tableau 3).

L'utilisation concomitante de benzodiazépines se retrouvait chez 57,7 % des sujets ayant une bonne adhésion au traitement antidépresseur contre 47,9 % des sujets ayant une mauvaise adhésion ($p < 10^{-4}$). Ainsi, les sujets ayant eu au moins une délivrance concomitante de benzodiazépines avaient une probabilité plus élevée d'avoir une bonne adhésion au traitement antidépresseur à six mois par rapport à ceux qui n'en avaient reçu aucune.

En ce qui concerne les caractéristiques associées, l'ensemble des catégories d'âge supérieures à 40 ans par rapport à un âge entre 19 et 40 ans était associé à une probabilité plus élevée d'avoir une bonne adhésion au traitement antidépresseur à six mois. Cette probabilité était également plus élevée pour les sujets ayant une ALD psychiatrique ou non psychiatrique par rapport aux sujets n'en ayant aucune, et lorsque la prescription d'antidépresseur avait été initiée par un psychiatre ou un praticien hospitalier par rapport à une initiation par un médecin généraliste. Elle était moins élevée pour les sujets bénéficiaires de la CMU-C par rapport aux non bénéficiaires.

Toutes les variables, significativement associées à l'adhésion au traitement antidépresseur, ont donc été conservées pour l'analyse multivariante.

Tableau 3. Résultats de l'analyse univariante entre l'adhésion au traitement antidépresseur sur six mois de remboursement et les caractéristiques des sujets ainsi que l'utilisation des benzodiazépines

Caractéristiques	Adhésion au traitement antidépresseur		Non-adhésion au traitement antidépresseur		RC*	IC à 95 %*	p
	N=5182	%	N = 6 984	%			
Age							<10 ⁻⁴
]18;40]	1355	26,15	2301	32,95	1,00		
]40;60]	2159	41,67	2821	40,39	1,30	[1,19;1,42]	
]60;80]	1148	22,15	1395	19,97	1,40	[1,26;1,55]	
>80	520	10,03	467	6,69	1,89	[1,64;2,18]	
Sexe							0,13
Hommes	1646	31,76	2310	33,08	1,00		
Femmes	3536	68,24	4674	66,92	1,06	[0,98;1,15]	
Bénéficiaires de la CMU-C†	334	6,45	585	8,38	0,75	[0,65;0,87]	<10 ⁻⁴
Catégorie d'ALD							<10 ⁻⁴
ALD psychiatrique	327	6,31	283	4,05	1,73	[1,47;2,05]	
ALD non psychiatrique	1368	26,40	1468	21,02	1,40	[1,28;1,52]	
Pas d'ALD	3487	67,29	5233	74,93	1,00		
Médecin initiateur							<10 ⁻⁴
Médecin généraliste	3981	76,89	5639	80,84	1,00		
Psychiatre	390	7,53	400	5,74	1,38	[1,19;1,60]	
Praticien hospitalier	635	12,26	632	9,07	1,42	[1,27;1,60]	
Autre spécialiste libéral	172	3,32	304	4,35	0,80	[0,66;0,97]	
Valeurs manquantes	4		9				
Utilisation de BZD*†	2990	57,70	3344	47,88	1,49	[1,38;1,60]	<10 ⁻⁴

*RC : Rapport de cote

IC à 95 % : intervalle de confiance à 95%

BZD : benzodiazépines

† Référence : absence pour les variables dichotomiques

5.4.2 Résultats de l'analyse multivariable

Le Tableau 4 rapporte les résultats de l'analyse multivariable des facteurs associés à l'adhésion au traitement antidépresseur sur les six premiers mois suivant la date de référence en intégrant l'utilisation concomitante de benzodiazépines. L'ensemble des facteurs étant tous significativement associés à l'adhésion au traitement antidépresseur à six mois, ils ont tous été conservés dans le modèle final.

L'utilisation de benzodiazépines concomitante au traitement antidépresseur était associée à une probabilité plus élevée d'avoir une bonne adhésion au traitement antidépresseur à six mois par rapport à l'absence d'utilisation, après ajustement sur l'âge, le sexe, la catégorie d'ALD, le bénéfice d'une CMU-C ainsi que la spécialité du médecin prescripteur initiateur du traitement antidépresseur (RC : 1,55 ; IC à 95% : [1,44;1,67]).

En ce qui concerne les caractéristiques des sujets, la probabilité d'avoir une bonne adhésion au traitement antidépresseur à six mois, ajustée sur l'ensemble des variables, était plus élevée pour :

- les catégories d'âge supérieur à 40 ans par rapport à un âge entre 19 et 40 ans inclus,
- le sexe féminin par rapport au sexe masculin,
- la prise en charge pour une ALD psychiatrique ou non psychiatrique, par rapport à l'absence d'ALD,
- les sujets ne bénéficiant pas de la CMU-C, par rapport à ceux en bénéficiant,
- l'initiation des antidépresseurs par un psychiatre libéral ou un praticien hospitalier par rapport à une initiation par un médecin généraliste.

Tableau 4. Résultats de l'analyse multivariable des facteurs associés à l'adhésion au traitement antidépresseur sur six mois de remboursement en fonction de l'utilisation concomitante de benzodiazépines

Caractéristiques	RC*	IC à 95 %*	p
Age			<10 ⁻⁴
]18;40]	1,00		
]40;60]	1,30	[1,19;1,42]	
]60;80]	1,37	[1,22;1,53]	
>80	1,85	[1,58;2,16]	
Sexe			0,02
Hommes	1,00		
Femmes	1,10	[1,01;1,19]	
Bénéficiaires de la CMU-C†	0,79	[0,69;0,92]	10 ⁻³
Catégorie d'ALD			<10 ⁻⁴
ALD psychiatrique	1,48	[1,25;1,76]	
ALD non psychiatrique	1,23	[1,11;1,35]	
Pas d'ALD	1,00		
Médecin initiateur			<10 ⁻⁴
Médecin généraliste	1,00		
Psychiatre	1,45	[1,25;1,68]	
Praticien hospitalier	1,37	[1,21;1,55]	
Autre spécialiste libéral	0,81	[0,66;0,98]	
Utilisation de BZD*†	1,55	[1,44;1,67]	<10 ⁻⁴

*RC : Rapport de cote

IC à 95 % : intervalle de confiance à 95%

BZD : benzodiazépines

† Référence : absence pour les variables dichotomiques

5.5 Etude de l'association entre l'adhésion au traitement antidépresseur à six mois et le moment d'introduction des benzodiazépines

5.5.1 Résultats de l'analyse univariante

Chez 25,8 % des sujets ayant eu une bonne adhésion au traitement antidépresseur à six mois, les benzodiazépines étaient utilisées antérieurement à l'initiation du traitement antidépresseur, contre 17,6 % des sujets ayant eu une mauvaise adhésion. L'introduction des benzodiazépines s'était faite au cours du premier mois de traitement antidépresseur chez 26,2% des sujets ayant eu une bonne adhésion à l'antidépresseur contre 26,4 % chez les sujets en ayant eu une mauvaise, et au-delà du premier mois chez 5,8 % contre 3,9 % respectivement ($p < 10^{-4}$).

La probabilité d'avoir une bonne adhésion au traitement antidépresseur à six mois était, par rapport aux non utilisateurs de benzodiazépines, plus élevée pour les sujets ayant eu une introduction de benzodiazépines antérieure à l'initiation du traitement antidépresseur (RC : 1,64 ; IC à 95% : [1,49;1,80]), et pour les sujets ayant eu une introduction de benzodiazépines au cours du premier mois (RC : 1,14 ; IC à 95% : [1,04;1,25]), ou au-delà du premier mois de traitement antidépresseur (RC : 1,65 ; IC à 95% : [1,39;1,96]).

La distribution des covariables testées dans l'analyse univariante chez les sujets ayant une bonne ou une mauvaise adhésion était identique à l'analyse précédente (cf § 5.4.1). Ainsi, toutes les variables ont été conservées pour l'analyse multivariante.

5.5.2 Résultats de l'analyse multivariante

Le Tableau 5 rapporte les résultats de l'analyse multivariante des facteurs associés à l'adhésion au traitement antidépresseur sur les six premiers mois suivant la date de référence en y intégrant le moment d'introduction des benzodiazépines. L'ensemble des facteurs étant tous significativement associés à l'adhésion au traitement antidépresseur, ils ont tous été conservés dans le modèle final.

En ce qui concerne le moment d'introduction des benzodiazépines par rapport à l'initiation du traitement antidépresseur, après ajustement sur l'âge, le sexe, la catégorie d'ALD, le bénéfice d'une CMU-C ainsi que la spécialité du médecin prescripteur initiateur du traitement antidépresseur, la probabilité d'avoir une bonne adhésion au traitement antidépresseur à six mois était plus élevée pour une utilisation prévalente ou incidente le premier mois ou au-delà,

par rapport à la non utilisation de benzodiazépines, avec des rapports de cote de 1,78 (IC à 95% : [1,62;1,92]), 1,32 (IC à 95% : [1,21;1,45]) et 1,91 (IC à 95% : [1,60;2,28]), respectivement.

Quant aux caractéristiques des sujets, la probabilité d'avoir une bonne adhésion au traitement antidépresseur, après ajustement sur l'ensemble des variables, était plus élevée pour :

- les catégories d'âge supérieur à 40 ans par rapport à un âge entre 19 et 40 ans inclus,
- le sexe féminin par rapport au sexe masculin,
- la prise en charge pour une ALD psychiatrique, par rapport à l'absence d'ALD,
- les sujets ne bénéficiant pas de la CMU-C, par rapport à ceux en bénéficiant,
- l'initiation de l'antidépresseur par un psychiatre libéral ou un praticien hospitalier par rapport à l'initiation par un médecin généraliste.

Tableau 5. Résultats de l'analyse multivariable des facteurs associés à l'adhésion au traitement antidépresseur sur six mois de remboursement dont le moment d'introduction des benzodiazépines

Caractéristiques	RC*	IC à 95 %*	p
Age			<10 ⁻⁴
]18;40]	1,00		
]40;60]	1,28	[1,17;1,40]	
]60;80]	1,32	[1,18;1,47]	
>80	1,77	[1,51;2,07]	
Sexe			0,02
Hommes	1,00		
Femmes	1,09	[1,01;1,19]	
Bénéficiaires de la CMU-C†	0,79	[0,68;0,91]	10 ⁻³
Catégorie d'ALD			<10 ⁻⁴
ALD psychiatrique	1,44	[1,22;1,71]	
ALD non psychiatrique	1,21	[1,10;1,34]	
Pas d'ALD	1,00		
Médecin initiateur			<10 ⁻⁴
Médecin généraliste	1,00		
Psychiatre	1,42	[1,23;1,65]	
Autre praticien hospitalier	1,38	[1,22;1,56]	
Autre spécialiste libéral	0,80	[0,66;0,97]	
Moment d'introduction des benzodiazépines			<10 ⁻⁴
Absence d'utilisation	1,00		
Utilisation prévalente	1,78	[1,62;1,96]	
Utilisation incidente le 1 ^{er} mois	1,32	[1,21;1,45]	
Utilisation incidente au-delà du 1 ^{er} mois	1,91	[1,60;2,28]	

*Rapport de cote et intervalle de confiance à 95%

† Référence : absence pour les variables dichotomiques

5.6 Etude de l'association entre la durée du traitement antidépresseur et l'utilisation concomitante de benzodiazépines

5.6.1 Résultats de l'analyse univariante

D'après l'analyse univariante, toutes les caractéristiques étudiées différaient entre les sujets ayant eu une durée de traitement antidépresseur conforme aux recommandations, c'est-à-dire supérieure ou égale à six mois, et les sujets ayant eu une durée non conforme (Tableau 6).

L'utilisation concomitante de benzodiazépines se retrouvait chez 56,7 % des sujets ayant eu une durée de premier épisode de traitement antidépresseur conforme contre 48,9 % des sujets ayant eu une durée non conforme ($p < 10^{-4}$). Ainsi, les sujets ayant eu au moins une délivrance de benzodiazépines au cours du traitement antidépresseur avaient une probabilité plus élevée d'avoir une durée de traitement antidépresseur conforme par rapport à ceux qui n'en avaient eu aucune.

L'ensemble des catégories d'âge supérieur à 40 ans par rapport à un âge entre 19 et 40 ans ainsi que le sexe féminin était associé à une probabilité plus élevée d'avoir une durée de traitement conforme. Cette probabilité était également plus élevée pour les sujets avec une ALD psychiatrique ou non psychiatrique par rapport aux sujets n'en ayant aucune, et lorsque la prescription d'antidépresseur avait été initiée par un psychiatre libéral ou un praticien hospitalier par rapport à une initiation par un médecin généraliste. La probabilité d'avoir une durée conforme pour le premier épisode de traitement antidépresseur était moins élevée pour les sujets bénéficiaires de la CMU-C par rapport aux non bénéficiaires.

Toutes les variables, significativement associées à la durée de traitement, ont été conservées pour l'analyse multivariante.

Tableau 6. Résultats de l'analyse univariante entre la conformité de la durée de traitement antidépresseur aux recommandations et les caractéristiques des sujets dont l'utilisation concomitante de benzodiazépines

Caractéristiques	Durée de traitement antidépresseur ≥ 6 mois		Durée de traitement antidépresseur < 6 mois		RC*	IC à 95 %*	p
	N=4 913	%	N = 7 253	%			
Age							<10 ⁻⁴
]18;40]	1265	25,75	2391	32,97	1,00		
]40;60]	2059	41,91	2921	40,27	1,33	[1,22;1,46]	
]60;80]	1104	22,47	1439	19,84	1,45	[1,31;1,61]	
>80	485	9,87	502	6,92	1,83	[1,58;2,11]	
Sexe							0,02
Hommes	1540	31,35	2416	33,31	1,00		
Femmes	3373	68,65	4837	66,69	1,09	[1,08;1,18]	
Bénéficiaires de la CMU-C†	320	6,51	599	8,26	0,77	[0,67;0,89]	
Catégorie d'ALD							<10 ⁻³
ALD psychiatrique	319	6,49	291	4,01	1,81	[1,53;2,13]	
ALD non psychiatrique	1300	26,46	1536	21,18	1,39	[1,28;1,52]	
Pas d'ALD	3294	67,05	5426	74,81	1,00		
Médecin initiateur							<10 ⁻⁴
Médecin généraliste	3779	77,00	5841	80,64	1,00		
Psychiatre libéral	380	7,73	410	5,65	1,43	[1,24;1,66]	
Praticien hospitalier	584	11,89	683	9,44	1,32	[1,18;1,49]	
Autre spécialiste libéral	166	3,38	310	4,27	0,83	[0,68;1,00]	
Valeurs manquantes	4		9				
Utilisation de BZD*†	2786	56,70	3548	48,92	1,37	[1,27;1,47]	<10 ⁻⁴

*RC : Rapport de cote

IC à 95 % : intervalle de confiance à 95%

BZD : benzodiazépines

† Référence : absence pour les variables dichotomiques

5.6.2 Résultats de l'analyse multivariable

Le Tableau 7 rapporte les résultats de l'analyse multivariable des facteurs associés à une durée de premier épisode de traitement antidépresseur conforme aux recommandations en intégrant l'utilisation globale de benzodiazépines. L'ensemble des facteurs étant tous significativement associés à une durée conforme ou non conforme, ils ont tous été conservés dans le modèle final.

L'utilisation de benzodiazépines concomitante au traitement antidépresseur était associée à une probabilité plus élevée d'avoir une durée de traitement antidépresseur conforme par rapport à la non utilisation, après ajustement sur l'âge, le sexe, la catégorie d'ALD, le bénéfice d'une CMU-C ainsi que la spécialité du médecin prescripteur initiateur du traitement antidépresseur (RC : 1,41 ; IC à 95% : [1,31;1,52]).

En ce qui concerne les caractéristiques des sujets, la probabilité d'avoir une durée de traitement antidépresseur conforme, après ajustement sur l'ensemble des variables, était plus élevée pour :

- les catégories d'âge supérieures à 40 ans par rapport à un âge entre 19 et 40 ans inclus,
- le sexe féminin par rapport au sexe masculin,
- la prise en charge pour une ALD psychiatrique ou non psychiatrique, par rapport à l'absence d'ALD,
- les sujets non bénéficiaires de la CMU-C, par rapport aux bénéficiaires,
- l'initiation de la prescription de l'antidépresseur par un psychiatre libéral ou un praticien hospitalier par rapport à l'initiation par un médecin généraliste.

Tableau 7. Résultats de l'analyse multivariable des facteurs associés à une durée de traitement antidépresseur conforme aux recommandations dont l'utilisation globale de benzodiazépines

Caractéristiques	RC*	IC à 95 %*	p
Age			<10 ⁻⁴
]18;40]	1,00		
]40;60]	1,33	[1,21;1,45]	
]60;80]	1,41	[1,26;1,58]	
>80	1,76	[1,51;2,06]	
Sexe			10 ⁻³
Hommes	1,00		
Femmes	1,13	[1,05;1,23]	
Bénéficiaires de la CMU-C†	0,83	[0,72;0,96]	0,01
Catégorie d'ALD			<10 ⁻⁴
ALD psychiatrique	1,59	[1,34;1,88]	
ALD non psychiatrique	1,23	[1,12;1,36]	
Pas d'ALD	1,00		
Médecin initiateur			<10 ⁻⁴
Médecin généraliste	1,00		
Psychiatre	1,50	[1,29;1,74]	
Autre praticien hospitalier	1,26	[1,11;1,42]	
Autre spécialiste libéral	0,82	[0,68;1,00]	
Utilisation de BZD*†	1,41	[1,31;1,52]	<10 ⁻⁴

*RC : Rapport de cote

IC à 95 % : intervalle de confiance à 95%

BZD : benzodiazépines

† Référence : absence pour les variables dichotomiques

5.7 Analyse de sensibilité : étude de l'association entre l'adhésion au traitement antidépresseur à six mois et l'utilisation concomitante d'anxiolytiques ou d'hypnotiques

Parmi les 12 166 sujets inclus, 8 371 ont utilisé des anxiolytiques ou des hypnotiques toutes classes pharmaceutiques confondues au cours du traitement antidépresseur.

L'analyse univariable a mis en évidence une association significative entre l'adhésion au traitement antidépresseur à six mois et toutes les variables, qui ont été conservées pour l'analyse multivariable.

En raison d'interactions retrouvées entre l'utilisation concomitante d'anxiolytiques ou d'hypnotiques et, d'une part le bénéfice d'une CMU-C, d'autre part le sexe, une stratification des résultats de l'analyse multivariable a été réalisée simultanément sur ces deux variables. Les résultats de l'analyse multivariable stratifiés sur l'âge et le sexe sont présentés dans les Tableaux 8 à 11 de l'annexe 2.

La probabilité d'avoir une bonne adhésion au traitement antidépresseur était systématiquement plus élevée pour les utilisateurs d'anxiolytiques ou d'hypnotiques pour chacune des strates, par rapport aux non utilisateurs.

Pour les hommes bénéficiaires de la CMU-C utilisateurs d'anxiolytiques ou d'hypnotiques, par rapport aux non utilisateurs, après ajustement sur l'âge, le rapport de cote était de 2,38 (IC à 95 % : [1,38;4,11]), avec 83,8 % d'utilisateurs parmi les hommes ayant eu une bonne adhésion à l'antidépresseur contre 67,3 % d'utilisateurs parmi les hommes ayant eu une mauvaise adhésion. Pour les hommes non bénéficiaires de la CMU-C utilisateurs d'anxiolytiques ou d'hypnotiques, par rapport aux non utilisateurs, après ajustement sur l'âge, le médecin initiateur de l'antidépresseur, la catégorie d'ALD, le rapport de cote était de 1,40 (IC à 95 % : [1,19;1,68]), avec 72,3 % d'utilisateurs ayant eu une bonne adhésion contre 64,8 % d'utilisateurs ayant eu une mauvaise adhésion.

Pour les femmes bénéficiaires de la CMU-C utilisatrices d'anxiolytiques ou d'hypnotiques, par rapport aux non utilisatrices, après ajustement sur l'âge et le médecin initiateur de l'antidépresseur, le rapport de cote était de 2,32 (IC à 95 % : [1,51;3,57]), avec 82,3 % d'utilisatrices parmi les femmes ayant eu une bonne adhésion contre 67,1 % d'utilisatrices parmi les femmes ayant eu une mauvaise adhésion. Enfin, pour les femmes non bénéficiaires de la CMU-C utilisatrices d'anxiolytiques ou d'hypnotiques, par rapport aux non utilisatrices, après

ajustement sur l'âge, le sexe et le médecin initiateur, le rapport de cote était de 1,72 (IC à 95 % : [1,56;1,90]), avec 75,1 % d'utilisatrices ayant une bonne adhésion contre 63,9 % d'utilisatrices ayant une mauvaise adhésion.

6 Discussion

Cette étude avait pour objectif principal d'évaluer l'association entre l'adhésion au traitement antidépresseur sur six mois et l'utilisation concomitante de benzodiazépines, chez des sujets adultes nouvellement traités par antidépresseur. Elle a inclus 12 166 sujets nouvellement traités par antidépresseur.

6.1 Discussion des principaux résultats de l'étude

6.1.1 Utilisation des benzodiazépines

Parmi les sujets inclus, plus de la moitié avaient utilisé des benzodiazépines au cours du traitement antidépresseur. Ces résultats se rapprochaient des résultats retrouvés dans la littérature récente. Dans l'étude de Bulloch *et al.*, 43 % des sujets traités par antidépresseur déclaraient recevoir des benzodiazépines (26). Néanmoins, la plupart des études s'intéressaient de façon générale à l'utilisation d'anxiolytiques concomitante au traitement antidépresseur. Ainsi, l'étude de Sanyal *et al.* retrouvait 49 % d'utilisateurs d'anxiolytiques chez les sujets traités par antidépresseur (29). Notre analyse de sensibilité observait quant à elle près de deux tiers d'utilisateurs d'anxiolytiques ou d'hypnotiques parmi les sujets nouvellement traités par antidépresseur. L'inclusion des hypnotiques en plus des anxiolytiques peut expliquer les pourcentages plus élevés retrouvés dans notre étude. En ce qui concerne la chronologie d'instauration des anxiolytiques, l'étude de Verger *et al.* retrouvait 60 % de prescriptions d'anxiolytiques concomitantes à l'initiation du traitement antidépresseur, ce qui correspond à nos résultats avec près de la moitié des traitements par benzodiazépines débutés dans le premier mois de traitement antidépresseur (28). Dans notre étude, le traitement par benzodiazépines avait été initié au cours du traitement antidépresseur pour près des deux tiers des utilisateurs de benzodiazépines, plus particulièrement au cours du premier mois pour la moitié des utilisateurs.

Nous avons retrouvé que les patients nouvellement traités par antidépresseur et utilisateurs de benzodiazépines étaient plus jeunes (60 ans ou moins) que les non utilisateurs, bénéficiaient plus fréquemment de la CMU-C, et avaient plus fréquemment une ALD psychiatrique. En supposant que le médecin initiateur du traitement antidépresseur soit le médecin prescripteur de l'ensemble des psychotropes pour un sujet, dont les benzodiazépines, notre étude a montré

que le médecin généraliste ou le psychiatre étaient plus souvent à l'origine de l'initiation des psychotropes chez les utilisateurs de benzodiazépines que chez les non utilisateurs. De façon similaire à notre étude, l'étude de Sanyal *et al.* a identifié un âge inférieur à 65 ans comme facteur associé à la coprescription d'anxiolytiques chez les sujets traités par antidépresseur, ainsi que le psychiatre comme étant le médecin le plus fréquemment à l'origine d'une coprescription antidépresseur-benzodiazépines au lieu d'une prescription d'antidépresseur seul (29). L'étude de Verger *et al.* avait également observé une coprescription plus fréquente chez les sujets jeunes (28). Il est notable que la distribution de l'utilisation de benzodiazépines dans notre étude diffère de la plupart des études menées en population générale, dans lesquelles un âge plus élevé et le sexe féminin augmentent la probabilité d'exposition (39). Le traitement antidépresseur rend le risque d'exposition aux benzodiazépines similaires dans les deux sexes, sélectionnant probablement les indications réelles. Un risque d'exposition aux benzodiazépines plus faible chez les patients plus âgés traités par antidépresseur pourrait être expliqué par la polymédication et les comorbidités somatiques

6.1.2 Association entre l'adhésion au traitement antidépresseur à six mois et l'utilisation de benzodiazépines

Parmi les sujets inclus, moins de la moitié avaient une bonne adhésion au traitement antidépresseur avec près de deux-tiers d'utilisateurs de benzodiazépines. L'utilisation de benzodiazépines, par rapport à la non utilisation, était associée à une probabilité plus élevée d'avoir une bonne adhésion. Si l'on considérait le moment d'introduction des benzodiazépines, la probabilité d'avoir une bonne adhésion était plus élevée pour une utilisation de benzodiazépines déjà présente lors de l'introduction du traitement antidépresseur ou pour une introduction au-delà du premier mois de traitement que pour une introduction au cours du premier mois du traitement antidépresseur. Cette dernière augmentait cependant la probabilité d'avoir une bonne adhésion par rapport à la non utilisation de benzodiazépines. Notre analyse de sensibilité menée sur l'association entre l'utilisation concomitante d'anxiolytiques et l'adhésion au traitement antidépresseur, montrait une association positive, comme pour les benzodiazépines. L'utilisation concomitante de benzodiazépines pourrait permettre d'éviter à la fois les effets indésirables causés par certains antidépresseurs dont les ISRS, et de réduire plus rapidement les symptômes anxieux associés à la dépression. Or, il a été démontré que pour les psychotropes, les effets secondaires sont associés à une mauvaise adhésion au traitement (26).

Dans notre étude, une utilisation de benzodiazépines plus ancienne que le traitement antidépresseur ou différée par rapport à son initiation augmentait de manière plus importante la probabilité pour les patients d'avoir une bonne adhésion au traitement antidépresseur. L'indication du traitement anxiolytique ou hypnotique pourrait être dissociée de celle de l'antidépresseur dans ces cas ; un tel traitement pourrait alors être le marqueur d'une pathologie psychiatrique plus sévère, plus chronique ou plus résistante. L'ajustement statistique sur la spécialité du prescripteur ne permet probablement de prendre en compte ce facteur que partiellement. L'identification d'une consommation de benzodiazépines existant pendant le traitement antidépresseur et ayant commencé dans les trois mois précédents peut également correspondre à une prise continue de médicaments et donc être un marqueur de la capacité du patient à se conformer à un traitement, notamment psychotrope, sur une longue durée. Par ailleurs, il indique également le fait que le patient consulte régulièrement un médecin, ce qui accroît les chances d'avoir une bonne observance et une bonne durée de traitement.

6.1.3 Association entre la durée du traitement antidépresseur et l'utilisation de benzodiazépines

La durée du traitement antidépresseur sans interruption était supérieure ou égale à six mois, donc conforme aux recommandations de prise en charge de la dépression, pour plus d'un tiers des sujets nouvellement traités par antidépresseur, dont plus de la moitié étaient utilisateurs de benzodiazépines. L'utilisation de benzodiazépines au cours du traitement antidépresseur était associée à une probabilité plus élevée d'avoir une durée de traitement conforme aux recommandations, par rapport à la non utilisation. Ces résultats se rapprochent de ceux de l'étude de Tournier *et al.* qui observait, sur la même population, une probabilité plus élevée d'avoir une durée de traitement supérieure ou égale à six mois lorsqu'au moins un anxiolytique ou un hypnotique était coprescrit (23). Ils sont partiellement en accord avec les résultats de l'étude de Sawada *et al.* qui retrouvait une association positive entre l'utilisation d'anxiolytiques et la persistance du traitement antidépresseur durant le premier mois mais cette association n'avait plus cours pour la persistance au-delà du premier mois (24). Toutefois, la méta analyse de Furukawa *et al.* rapportait que les patients avec une utilisation concomitante de benzodiazépines avait 37 % de risque en moins d'arrêter leur traitement antidépresseur par rapport à une utilisation d'antidépresseur seule (35).

6.2 Discussion des choix méthodologiques

6.2.1 Avantages

L'accès à la base de données de l'EGB permet de constituer un effectif important pour étudier l'association entre l'adhésion au traitement antidépresseur et l'utilisation concomitante de benzodiazépines, ce que peu d'études ont exploré. De plus, l'utilisation de cette base de données administrative a permis de calculer la durée de l'exposition au traitement antidépresseur via le calcul du premier épisode de traitement antidépresseur ainsi que le MPR, proxy de l'observance. Les données issues des bases de l'Assurance Maladie sont standardisées et stables (36). Ce type de source de données a également l'avantage d'éviter le problème de sous-notification d'utilisation de psychotropes que l'on pourrait retrouver dans des études déclaratives, lié à un biais de mémorisation ou de désirabilité sociale. Il permet aussi de se protéger d'un éventuel biais de classement, lié au recueil d'informations par un enquêteur.

Un autre des avantages de cette étude réside dans le fait que seuls les sujets incidents, c'est-à-dire nouvellement traités par antidépresseur, ont été inclus. Ce choix méthodologique, rendu possible par la disponibilité des données des antidépresseurs sur une durée de quatre ans, a permis de ne pas s'exposer au biais de survie sélective entraîné par l'inclusion de sujets déjà traités lors de l'inclusion. En effet, considérer la consommation prévalente de médicament favorise l'inclusion de sujets qui poursuivent le traitement en raison d'une bonne efficacité et de l'absence d'effets secondaires et qui peuvent être plus adhérents au traitement (40). Ainsi, l'inclusion de sujets incidents a permis d'observer les sujets ayant une mauvaise adhésion au traitement antidépresseur dès leurs premières délivrances, et d'observer l'utilisation de benzodiazépines dès l'initiation du traitement antidépresseur, ainsi que certains facteurs tels que la spécialité du médecin prescripteur initiateur. La population incluse dans l'étude était donc représentative des sujets traités par antidépresseur et pour lesquels le traitement a été initié en médecine ambulatoire. De plus, l'inclusion de traitements incidents tient compte du biais de déplétion des sujets à risque, par lequel les sujets qui n'ont pas toléré un médicament dans le passé ne vont pas y être à nouveau exposés (41).

Afin de n'observer que les sujets réellement traités par antidépresseur, cette étude a sélectionné les sujets ayant reçu au moins deux délivrances de traitement antidépresseur. Ce critère a permis d'optimiser l'inclusion des sujets pour lesquels la prescription de traitement antidépresseur avait un lien avec une dépression ou un autre trouble avérés et d'éviter de

considérer la surprescription d'antidépresseur liée à une surévaluation du diagnostic de dépression en médecine générale et sans réelle indication clinique pour un traitement antidépresseur (42). En effet, une prescription dans de telles conditions entraîne fréquemment une interruption du traitement antidépresseur après une très courte durée, voire l'absence de prise du traitement, remarquée dans la base de l'EGB par le remboursement d'une seule délivrance d'antidépresseur. Dans cette étude, 58 % des sujets ayant débuté un traitement antidépresseur n'ont pas été inclus, en accord avec ce critère, évitant ainsi de sous-estimer l'adhésion chez les sujets réellement traités.

La disponibilité de données de remboursement pour l'ensemble des psychotropes a permis d'élargir à l'ensemble des anxiolytiques et hypnotiques, le champ des médicaments coprescrits au cours du traitement antidépresseur pour des indications similaires à la coprescription de benzodiazépines, et de réaliser une analyse de sensibilité. Celle-ci a confirmé le sens de l'association entre l'adhésion au traitement antidépresseur et l'utilisation de benzodiazépines.

6.2.2 Limites

Parmi les limites à considérer dans cette étude, figure le fait que les données de l'EGB ne permettent pas de mesurer l'adhésion au traitement antidépresseur de façon directe. En effet, les meilleures méthodes de mesure de l'adhésion sont l'observation directe de la prise du médicament, ou le dosage d'un marqueur biologique tel que les métabolites des médicaments (43). Ces mesures, difficiles à mettre en place pour des effectifs importants et sur de longues durées, ont été approchées dans cette étude par une mesure indirecte de l'adhésion au traitement antidépresseur : le MPR. Parmi les différentes formules utilisées dans de nombreuses études et du fait de la disponibilité des données, la formule du MPR choisie pour cette étude se fondait sur la date de délivrance des antidépresseurs. La principale limite à cette étude, en lien avec cet indicateur, provient du fait que la présence d'une date de délivrance ne présage pas de la consommation de ce médicament et du respect des posologies. Ainsi, le MPR ne prend pas en compte un éventuel stockage des antidépresseurs délivrés avec absence de prise, ce qui sur-estimerait l'adhésion. Néanmoins, la démarche de se faire régulièrement délivrer des médicaments pour un sujet peut évoquer une assiduité vis-à-vis de la prise de ces médicaments.

Un second élément dans le calcul du MPR, pouvant faire l'objet d'une sous-estimation de l'adhésion au traitement, est la limitation du nombre de jours approvisionnés sur six mois au

nombre de jours approvisionnés durant le premier épisode de traitement antidépresseur qui pouvait être inférieur à six mois. En effet, une reprise des antidépresseurs au-delà de la fin du premier épisode de traitement antidépresseur, mais survenant avant la fin des six mois étudiés n'était pas prise en compte dans le MPR.

Le choix du seuil du MPR à 0,80 utilisé pour dichotomiser l'adhésion est le plus fréquemment retrouvé dans la littérature (38). Néanmoins, la pertinence de l'utilisation de ce seuil pour définir une adhésion suffisante pour atteindre l'objectif thérapeutique a été peu explorée. Ce seuil pourrait ne pas être adapté à toutes les classes médicamenteuses, à une maladie spécifique ou à toutes les sources de données.

L'adhésion au traitement antidépresseur ainsi que la durée du traitement antidépresseur ont été dichotomisées par rapport au seuil de six mois de traitement recommandé par les guides de bonne pratiques internationaux pour la prise en charge de l'EDM. Toutefois, l'indication du traitement antidépresseur ne faisant pas partie des données de l'EGB, cette étude n'a pas permis d'étudier l'utilisation appropriée du traitement antidépresseur dans la prise en charge de la dépression uniquement, et des sujets traités pour d'autres indications avec d'autres règles de prescription ont pu être inclus. En effet, les antidépresseurs seraient prescrits dans un tiers des cas pour d'autres indications que la dépression parmi lesquels les troubles anxieux, la douleur et les troubles du sommeil (44,45). Il est cependant notable qu'un traitement antidépresseur doit être continu et prolongé, s'il est efficace, quelle que soit l'indication.

6.2.3 Biais

Cette étude a été réalisée à partir des données de l'EGB antérieures à 2009, ce qui implique que seuls les sujets affiliés au régime général d'assurance maladie, la CNAM-TS, ont été inclus, ce qui pouvait entraîner un biais de sélection. En effet, les sujets affiliés à d'autres régimes d'assurance maladie, comme le RSI, la MSA y compris les régimes spéciaux tels que la MGEN (Mutuelle Générale de l'Education Nationale) n'ont pas été pris en compte. La population incluse, ne comprenant pas les travailleurs indépendants et certains groupes de fonctionnaires, n'était ainsi pas représentative de la population générale. Des différences propres à certaines de ces populations notamment en termes d'âge, de sexe, d'environnement social et de niveau d'éducation pourraient avoir une influence sur l'adhésion médicamenteuse. Toutefois peu d'études l'ont étudié et confirmé. De plus, il est peu probable que ce biais de

sélection ait modifié l'étude de l'association entre utilisation de benzodiazépines et adhésion au traitement antidépresseur.

Les données de remboursement de l'EGB n'étaient également pas couplées au RIM-PSY (Résumé d'Information Médicale en Psychiatrie) qui correspond au système d'informatisation des hospitalisations en psychiatrie. Ainsi, les hospitalisations pour dépression sévère au cours desquelles un traitement antidépresseur est initié ne sont pas connues, et un sujet pourrait être classé comme nouvel utilisateur d'antidépresseur alors que son utilisation était prévalente, s'accompagnant d'un biais de survie sélective (40). Il en va de même pour l'étude de l'utilisation des benzodiazépines si celles-ci ont été initiées de façon concomitante au cours d'une hospitalisation méconnue et antérieure au premier épisode de traitement antidépresseur. Une utilisation de benzodiazépines prévalente au traitement antidépresseur pourrait avoir été identifiée à tort comme une introduction au cours du traitement antidépresseur entraînant un biais de classement. Une autre conséquence à la méconnaissance des hospitalisations est de considérer à tort une interruption du traitement antidépresseur dans l'EGB alors qu'il est poursuivi avec une délivrance hospitalière, si tant est que le traitement soit repris par la suite, indiquant la présence du sujet dans l'EGB.

L'association entre l'adhésion au traitement antidépresseur et l'utilisation des benzodiazépines a été évaluée par une régression logistique après ajustement sur un faible nombre de variables qu'étaient l'âge, le sexe, la catégorie d'ALD, le bénéfice d'une CMU-C et la spécialité du médecin initiateur du traitement antidépresseur. Dans la littérature, l'association avec d'autres facteurs potentiellement confondants, non disponibles dans les bases de données de remboursement et donc dans cette étude, est souvent discutée. Ce sont par exemple la polymédication, la santé subjective, les comorbidités, le mode de vie et l'environnement social qui sont parfois associés positivement à l'adhésion et n'ont pas pu être pris en compte dans ce modèle (26,46,47).

7 Conclusion

Cette étude a permis d'estimer, à partir de la base de l'EGB, l'association entre l'utilisation concomitante de benzodiazépines et l'adhésion au traitement antidépresseur, via le *Medication Possession Ratio*, chez des patients adultes nouvellement traités par antidépresseur. L'adhésion au traitement antidépresseur des sujets inclus n'était pas optimale. L'utilisation concomitante de benzodiazépines était associée à une probabilité plus élevée d'avoir une bonne adhésion au traitement antidépresseur, quel que soit le moment d'introduction des benzodiazépines par rapport à l'initiation du traitement antidépresseur, et d'avoir une durée de traitement conforme aux recommandations, c'est-à-dire d'au moins six mois. Il convient toutefois d'évaluer le rapport bénéfice-risque d'une coprescription de benzodiazépines, notamment chez les personnes âgées, et de respecter les règles de prescription en termes de durée qui se voudra courte et d'arrêt qui se fera par palliers.

Afin de renforcer cette étude, une analyse de l'adhésion pour chaque classe de traitement antidépresseur pourrait être menée, les indications des antidépresseurs différant selon les classes thérapeutiques, particulièrement dans le cadre de traitement des symptômes anxieux. Néanmoins, ces travaux d'approximation ne remplacent pas une étude de terrain avec mesure directe de l'adhésion au traitement antidépresseur et de la prise de benzodiazépines.

8 Bibliographie

1. American Psychiatric Association, DSM-IV-TR Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Traduction française, Paris : Masson, 2004. 1079 p.
2. Donohue JM, Pincus HA. Reducing the societal burden of depression: a review of economic costs, quality of care and effects of treatment. *Pharmacoeconomics* 2007 ; 25 : pp. 7-24.
3. Cohidon C. Prévalence des troubles de santé mentale et conséquences sur l'activité professionnelle en France dans l'enquête « Santé mentale en population générale : images et réalités ». Institut de Veille Sanitaire [en ligne]. 2007.
http://www.invs.sante.fr/publications/2007/prevalence_sante_mentale/prevalence_sante_mentale.pdf [Accédé le 30 aout 2013].
4. Marcus M, Yasamy M, Van Ommeren M et al. Depression: a global public health concern. WHO [en ligne]. 2012.
http://www.who.int/entity/mental_health/management/depression/who_paper_depression_wf_mh_2012.pdf [Accédé le 30 aout 2013].
5. Burden of disease : DALYs. In :The Global Burden of Disease – 2004 update. WHO [en ligne]. 2004.
http://www.who.int/entity/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf [Accédé le 30 aout 2013].
6. Beck F, Guignard R. La depression en France (2005-2010) : prevalence, recours au soin et sentiment d'information de la population. *La Santé de l'Homme* 2012 ; 421 : 43-5.
7. Gasquet I, Negre-Pages L, Fourrier A et al. [Psychotropic drug use and mental psychiatric disorders in France; results of the general population ESEMeD/MHEDEA 2000 epidemiological study]. *Encephale* 2005 ; 31:195-206.
8. Expertise collective. Médicaments psychotropes – Consommations et pharmacodépendances. Synthèse et recommandations. INSERM [en ligne]. 2012.
<http://www.inserm.fr/mediatheque/infr-grand-public/fichiers/thematiques/sante-publique/expertises-collectives/synthese-medicaments-psychotropes> [Accédé le 30 aout 2013].
9. Bégaud B, Verdoux H. Etudes portant sur l'utilisation d'une classe de psychotropes : Antidépresseurs. In : Le bon usage des médicaments psychotropes. Paris, OPEPS 2006 : pp 51-142.
10. Rouillon F, Blachier C, Dreyfus JP et al. [Pharmaco-epidemiologic study of the use of antidepressant drugs in the general population]. *Encephale* 1996 ; 22 : pp 39-48.
11. MacGillivray S, Arroll B, Hatcher S et al. Efficacy and tolerability of selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants in depression treated in primary care: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003 ; 326 : pp 1014-7.

12. Undurraga J, Baldessarini RJ. Randomized, placebo-controlled trials of antidepressants for acute major depression: thirty-year meta-analytic review. *Neuropsychopharmacology* 2012 ; 37 : pp 851-64. doi: 10.1038.
13. Simon GE. Evidence review: efficacy and effectiveness of antidepressant treatment in primary care. *Gen Hosp Psychiatry* 2002 ; 24 : pp 213-24.
14. Middleton H, Shaw I, Hull S et al NICE guidelines for the management of depression. *BMJ* 2005 ; 330 : pp 267-8.
15. Didham RC, McConnell DW, Blair HJ, et al. Suicide and self-harm following prescription of SSRIs and other antidepressants: confounding by indication. *Br J Clin Pharmacol* 2005 ; 60 : pp 519-25.
16. Gunnell D, Saperia J, Ashby D. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and suicide in adults: meta-analysis of drug company data from placebo controlled, randomised controlled trials submitted to the MHRA's safety review. *BMJ* 2005 ; 330 : pp 385-90.
17. Cougnard A, Verdoux H, Grolleau A, et al. Impact of antidepressants on the risk of suicide in patients with depression in real-life conditions: a decision analysis model. *Psychol Med* 2009 ; 39 : pp 1307-15.
18. Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte. Recommandations. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé [en ligne]. 2006.
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/4541761eb43e6042b30470ef558862b4.pdf [Accédé le 30 aout 2013].
19. Geddes JR, Carney SM, Davies C et al. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet* 2003 ; 22 : pp 653-61.
20. Melfi CA, Chawla AJ, Croghan TW et al. The effects of adherence to antidepressant treatment guidelines on relapse and recurrence of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1998 ; 55 : pp 1128-32.
21. Verdoux H, Cougnard A, Thiébaud A, et al. Impact of duration of antidepressant treatment on the risk of occurrence of a new sequence of antidepressant treatment. *Pharmacopsychiatry* 2011 ; 44 : pp 96-101.
22. Tournier M, Crott R, Gaudron Y, et al. Economic impact of antidepressant treatment duration in naturalistic conditions. *Acta Psychiatr Scand*. 2013 ; 127 : pp 365-72.
23. Tournier M, Cougnard A, Boutouaba-Combe S et al. [Duration of antidepressant drug treatment and its determinants in France]. *Encephale* 2011 ; 37 Suppl 1: pp 36-41.
24. Sawada N, Uchida H, Suzuki T et al. Persistence and compliance to antidepressant treatment in patients with depression: a chart review. *BMC Psychiatry* 2009 ; 16 ; pp 9:38.
25. Cramer J, Roy A, Burrell A et al. Medication Compliance and Persistence: Terminology and Definitions. *Value Health* 2008 ; 11 : pp 44-7.

26. Bulloch AG, Patten SB. Non-adherence with psychotropic medications in the general population. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2010 ; 45 : pp 47-56.
27. El-Mallakh RS, Ghaemi SN, Sagduyu K, et al. Antidepressant-associated chronic irritable dysphoria (ACID) in STEP-BD patients. *J Affect Disord* 2008 ; 111 : pp 372-7.
28. Verger P, Saliba B, Rouillon F et al. Determinants of coprescription of anxiolytics with antidepressants in general practice. *Can J Psychiatry* 2008 ; 53 : pp 94-103.
29. Sanyal C, Asbridge M, Kisely S et al. The utilization of antidepressants and benzodiazepines among people with major depression in Canada. *Can J Psychiatry* 2011 ; 56 : pp 667-76.
30. Griffin CE 3rd, Kaye AM, Bueno FR et al. Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects. *Ochsner* 2013 ; 13 : pp 214-23.
31. Pariente A, Dartigues JF, Benichou J et al. Benzodiazepines and injurious falls in community dwelling elders. *Drugs Aging* 2008 ; 25 : pp 61-70.
32. Billioti de Gage S, Bégaud B, Bazin F, Verdoux H, Dartigues JF, Pérès K, Kurth T, Pariente A. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ* 2012 ; 345 : e6231 doi: 10.1136.
33. Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. Agence Nationale de Sécurité du Médicament [en ligne]. 2012.
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3f1dc4756b5bc091879c9c254d95e05c.pdf [Accédé le 30 aout 2013].
34. Zandstra SM, Furer JW, van de Lisdonk EH et al. Differences in health status between long-term and short-term benzodiazepine users. *Br J Gen Pract* 2002 ; 52 : pp 805-8.
35. Furukawa TA, Streiner D, Young LT et al. Antidepressants plus benzodiazepines for major depression. *The Cochrane Library* 2009 ; 1 : doi 10.1002.
36. Martin-Latry K, Bégaud B. Pharmacoepidemiological research using French reimbursement databases: yes we can! *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010 ; 19 : pp 256-65.
37. De Roquefeuil L, Studer A, Neumann A et al. L'échantillon généraliste de bénéficiaires : représentativité, portée et limites. *Pratiques et Organisation des Soins* 2009 ; 40 : pp 213-23.
38. Andrade SE, Kahler KH, Frech F, et al. Methods for evaluation of medication adherence and persistence using automated databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006 ; 15 : pp 565-74.
39. Lagnaoui R, Depont F, Fourrier A et al. Patterns and correlates of benzodiazepine use in the French general population. *Eur J Clin Pharmacol* 2004 Sep ; 60 : pp 523-9.

40. Danaei G, Tavakkoli M, Hernán MA. Bias in observational studies of prevalent users: lessons for comparative effectiveness research from a meta-analysis of statins. *Am J Epidemiol* 2012 ; 175 : pp 250-62.
41. Moride Y, Abenhaim L. Evidence of the depletion of susceptibles effect in non-experimentalpharmacoepidemiologic research. *J Clin Epidemiol* 1994 ; 47 : pp 731-7.
42. Mitchell AJ, Vaze A, Rao S. Clinical diagnosis of depression in primary care: a meta-analysis. *Lancet* 2009 ; 374 : pp 609-19.
43. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : pp 487-97.
44. Patten SB, Esposito E, Carter B. Reasons for antidepressant prescriptions in Canada. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007 ; 16 : pp 746-52.
45. Gardarsdottir H, Heerdink ER, Van Dijk L et al. Indications for antidepressant drug prescribing in general practice in the Netherlands. *J Affect Disord* 2007 ; 98 : pp 109-15.
46. Rivero-Santana A, Perestelo-Perez L, Pérez-Ramos J et al. Sociodemographic and clinical predictors of compliance with antidepressants for depressive disorders: systematic review of observational studies. *Patient Prefer Adherence* 2013 ; 7 : pp 151-69. doi: 10.2147.
47. Burton C, Anderson N, Wilde K et al. Factors associated with duration of new antidepressant treatment: analysis of a large primary care database. *Br J Gen Pract* 2012 ; 62 : pp 104-12.

Annexes

Annexe 1 : Critères diagnostiques d'un épisode dépressif majeur, DSM-IV-TR

A. Au moins cinq des symptômes suivants doivent avoir été présents pendant une même période d'une durée de deux semaines et avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur ; au moins un des symptômes est soit (1) une humeur dépressive, soit (2) une perte d'intérêt ou de plaisir.

N.B. : Ne pas inclure des symptômes qui sont manifestement imputables à une affection médicale générale, à des idées délirantes ou à des hallucinations non congruentes à l'humeur.

(1) Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours, signalée par le sujet (p. ex., pleure). N.B. : Éventuellement irritabilité chez l'enfant et l'adolescent.

(2) Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités, pratiquement toute la journée, presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).

(3) Perte ou gain de poids significatif en l'absence de régime (p. ex., modification du poids corporel en un mois excédant 5 %), ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours. N.B. : Chez l'enfant, prendre en compte l'absence de l'augmentation de poids attendue.

(4) Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.

(5) Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constaté par les autres, non limité à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement intérieur).

(6) Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.

(7) Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se faire grief ou se sentir coupable d'être malade).

(8) Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).

(9) Pensées de mort récurrentes (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.

B. Les symptômes ne répondent pas aux critères d'épisode mixte.

C. Les symptômes induisent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.

D. Les symptômes ne sont pas imputables aux effets physiologiques directs d'une substance (p. ex., une substance donnant lieu à abus, un médicament) ou d'une affection médicale générale (p. ex., hypothyroïdie).

E. Les symptômes ne sont pas mieux expliqués par un deuil, c'est-à-dire après la mort d'un être cher, les symptômes persistent pendant plus de deux mois ou s'accompagnent d'une altération marquée du fonctionnement, de préoccupations morbides, de dévalorisation, d'idées suicidaires, de symptômes psychotiques ou d'un ralentissement psychomoteur.

Annexe 2 : Analyse de sensibilité : étude de l'association entre l'adhésion au traitement antidépresseur à six mois et l'utilisation concomitante d'anxiolytiques et d'hypnotiques

Tableau 8. Résultats de l'analyse multivariable des facteurs associés à l'adhésion au traitement antidépresseur sur six mois de remboursement en fonction de l'utilisation globale des anxiolytiques/hypnotiques, chez les hommes bénéficiaires de la CMU-C

	Bonne adhésion au traitement antidépresseur N=130	Mauvaise adhésion au traitement antidépresseur N=199	RC*	IC à 95 %*	p
Utilisation d'anxiolytiques/hypnotiques (%)†	83,80	67,34	2,38	[1,38;4,11]	<10 ⁻⁴

*Rapport de cote et intervalle de confiance à 95%, ajusté sur l'âge

† Référence : absence pour les variables dichotomiques

Tableau 9. Résultats de l'analyse multivariante des facteurs associés à l'adhésion au traitement antidépresseur sur six mois de remboursement en fonction de l'utilisation globale des anxiolytiques/hypnotiques, chez les hommes non bénéficiaires de la CMU-C

Caractéristiques	Bonne adhésion au traitement antidépresseur	Mauvaise adhésion au traitement antidépresseur	RC*	IC à 95 %*	p
	N=1516 %	N=2111 %			
Age					10 ⁻³
]18 ; 40]	24,21	30,98	1,00		
]40 ;60]	44,59	41,64	1,37	[1,16;1,61]	
]60 ;80]	23,22	21,55	1,30	[1,05;1,60]	
>80	7,98	5,83	1,60	[1,18;2,18]	
Catégorie d'ALD					10 ⁻⁴
ALD psychiatrique	8,64	5,06	1,84	[1,39;2,43]	
ALD non psychiatrique	33,80	26,39	1,41	[1,19;1,68]	
Pas d'ALD	57,52	68,55	1,00		
Médecin initiateur					10 ⁻³
Médecin généraliste	72,54	77,39	1,00		
Psychiatre	9,04	6,54	1,55	[1,20;2,00]	
Autre praticien hospitalier	14,98	11,71	1,18	[0,96;1,45]	
Autre spécialiste libéral	3,43	4,36	0,86	[0,60;1,22]	
Utilisation d'anxiolytiques/hypnotiques†	72,03	64,76	1,40	[1,19;1,68]	<10 ⁻⁴

*Rapport de cote et intervalle de confiance à 95%

† Référence : absence pour les variables dichotomiques

Tableau 10. Résultats de l'analyse multivariable des facteurs associés à l'adhésion au traitement antidépresseur sur six mois de remboursement en fonction de l'utilisation globale des anxiolytiques/hypnotiques, chez les femmes bénéficiaires de la CMU-C

Caractéristiques	Bonne adhésion au traitement antidépresseur N=204	Mauvaise adhésion au traitement antidépresseur N=385	RC*	IC à 95 %*	p
	%	%			
Médecin initiateur					10 ⁻³
Médecin généraliste	74,02	85,45	1,00		
Psychiatre	11,27	3,64	3,66	[1,79;7,48]	
Autre praticien hospitalier	13,24	9,35	1,52	[0,87;2,63]	
Autre spécialiste libéral	1,47	1,56	1,10	[0,27;4,59]	
Utilisation d'anxiolytiques/hypnotiques †	82,35	67,10	2,32	[1,51;3,57]	10 ⁻⁴

*Rapport de cote et intervalle de confiance à 95% ajusté sur l'âge

† Référence : absence pour les variables dichotomiques

Tableau 11. Résultats de l'analyse multivariable des facteurs associés à l'adhésion au traitement antidépresseur sur six mois de remboursement en fonction de l'utilisation globale des anxiolytiques/hypnotiques, chez les femmes non bénéficiaires de la CMU-C

Caractéristiques	Bonne adhésion au traitement antidépresseur	Mauvaise adhésion au traitement antidépresseur	RC*	IC à 95 %*	p
	N=3329 %	N=4281 %			
Age					<10 ⁻⁴
]18 ; 40]	24,88	31,38	1,00		
]40 ;60]	39,68	39,58	1,28	[1,14;1,43]	
]60 ;80]	23,56	21,06	1,44	[1,26;1,64]	
>80	11,88	7,98	1,95	[1,64;2,31]	
Médecin initiateur					<10 ⁻⁴
Médecin généraliste	79,73	82,79	1,00		
Psychiatre	6,70	5,51	1,39	[1,14;1,68]	
Autre praticien hospitalier	10,18	7,10	1,50	[1,27;1,77]	
Autre spécialiste libéral	3,39	4,60	0,80	[0,63;1,02]	
Utilisation d'anxiolytiques/hypnotiques †	75,09	63,92	1,72	[1,56;1,90]	<10 ⁻⁴

*Rapport de cote et intervalle de confiance à 95%

† Référence : absence pour les variables dichotomiques

Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.