

# Évaluation des consommations et des connaissances en matière de psychotropes chez les sujets âgés et relation avec la cognition : données de la cohorte AMI et enquête en officine

Claire Larrouturou

▶ **To cite this version:**

Claire Larrouturou. Évaluation des consommations et des connaissances en matière de psychotropes chez les sujets âgés et relation avec la cognition : données de la cohorte AMI et enquête en officine. Sciences pharmaceutiques. 2014. dumas-01110187

**HAL Id: dumas-01110187**

**https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01110187**

Submitted on 27 Jan 2015

**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 PHARMACEUTIQUES

**Année : 2014** **N°123**

Thèse pour l'obtention du

## DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par

Claire LARROUTUROU

Née le 27/08/1989 à Bayonne

Le 04 Décembre 2014

# EVALUATION DES CONSOMMATIONS ET DES CONNAISSANCES EN MATIERE DE PSYCHOTROPES CHEZ LES SUJETS AGES ET RELATION AVEC LA COGNITION

## Données de la cohorte AMI et enquête en officine

Directrice de thèse

Mme PERES Karine

Jury

Pr SAUX Marie-Claude — Présidente du jury
Mme BILLIOTI DE GAGE Sophie

# Remerciements

A Karine Peres, ma directrice de thèse pour ses conseils avisés tout au long de la rédaction de cette thèse,

A Mme Saux pour avoir accepté la responsabilité de présidente du jury,

A Sophie Billioti-de-Gage pour avoir accepté de faire partie du jury,

A l'équipe de la pharmacie de la Glacière qui m'a permis de mener à bien mon projet,

A mes parents pour m'avoir permis de réaliser ces études et pour votre soutien dans les périodes de doute, je vous serai toujours reconnaissante,

A mon frère et ma sœur, Paul et Jeanne qui, malgré la distance sont toujours présents, j'ai beaucoup de chance de vous avoir,

A Kanav qui m'a soutenue et « supportée » au quotidien ; tu as su trouver les mots justes pour me permettre d'avancer,

A Laurie qui, par sa persévérance et son amitié m'a tirée vers le haut durant ces années d'études ; je n'aurai jamais passé le cap de la première année sans toi,

A mes amies et particulièrement Célia, Marina, Eléonore, Julie et Camille pour ces petits bonheurs partagés, en espérant qu'ils soient encore nombreux,

A mes quatre grands-parents qui, chacun à leur manière, m'ont donné envie d'en arriver là.

# TABLE DES MATIERES

Table des illustrations ..... 4
Abréviations, acronymes, signes ..... 7
INTRODUCTION ..... 9
1. Généralités sur les psychotropes ..... 9
2. Consommation de psychotropes en France ..... 9
3. Les antidépresseurs ..... 10
1) Consommation d'antidépresseurs ..... 10
2) Pharmacologie des antidépresseurs et effets indésirables ..... 11
4. Les anxiolytiques et les hypnotiques ..... 13
1) Consommation de benzodiazépines (BZD) : ..... 13
2) Pharmacologie des BZD et effets indésirables: ..... 13
3) Etudes menées sur la relation entre prise de BZD et cognition : ..... 15
OBJECTIFS DE LA THESE ..... 19
MATERIEL ET METHODE ..... 21
1. La cohorte AMI ..... 21
1) Objectifs de l'étude ..... 22
2) Population de l'étude ..... 22
3) Le déroulement de l'étude : ..... 23
4) Analyses réalisées sur la cohorte AMI pour cette thèse ..... 26
2. L'étude qualitative à l'officine ..... 28
1) Type d'étude ..... 28
2) Objectifs ..... 28
3) Population de l'étude ..... 28
4) Création du questionnaire ..... 28
RESULTATS ..... 33
1. ETUDE DE LA COHORTE AMI ..... 33

1) Description générale de l'échantillon d'étude ..... 33
2) Description des consommations ..... 33
3) Consommation et statut cognitif : ..... 41
2. Enquête officine ..... 51
1) Description générale ..... 51
2) Connaissances sur les psychotropes ..... 53
3) Consommation d'anxiolytiques au cours de la vie ..... 61
4) Consommation actuelle d'anxiolytiques ..... 63
5) Effets bénéfiques et néfastes ressentis ..... 64
6) Consommation d'anxiolytiques et santé ..... 65
DISCUSSION ..... 67
1. Principaux résultats de mon travail ..... 67
1) Description des consommations de psychotropes chez les sujets ..... 67
2) Comparaison des consommations de psychotropes suivant le statut cognitif 68
3) Evaluation des connaissances en matière de psychotropes chez les sujets âgés. 73
2. Limites et forces ..... 76
1) Limites de l'étude sur la cohorte AMI : ..... 76
2) Limites de l'auto-questionnaire : ..... 77
3) Forces ..... 78
3. Perspectives ..... 78
CONCLUSION ..... 80
BIBLIOGRAPHIE ..... 81

# TABLE DES ILLUSTRATIONS

- **Liste des figures**

Figure 1 : synthèse et devenir des neurotransmetteurs et action des antidépresseurs... 11

Figure 2 : récepteur canal GABA-A en présence de GABA mais sans BZD ..... 14

Figure 3 : récepteur canal GABA-A en présence de GABA et de BZD ..... 14

*Figure 4 : Schématisation du suivi de la cohorte AMI* ..... 22

*Figure 5 : Schématisation de la procédure de collecte des données d'inclusion, cohorte AMI, Gironde. (Extraite du protocole AMI)* ..... 26

*Figure 6 : Distribution du nombre de boîtes d'anxiolytiques* ..... 36

*Figure 7 : répartition des consommations d'anxiolytiques en 3 classes de 2008 à 2011* ..... 37

*Figure 8 : Distribution du nombre de boîtes d'hypnotiques* ..... 38

*Figure 9 : répartition des consommations d'hypnotiques en 3 classes de 2008 à 2011* ..... 39

*Figure 10 : distribution du nombre de boîtes d'antidépresseurs* ..... 39

Figure 11 : répartition des consommations d'antidépresseurs en 3 classes de 2008 à 2011 ..... 40

*Figure 12 : Evolution du pourcentage de consommateurs d'anxiolytiques suivant le statut cognitif entre 2007 et 2011* ..... 48

*Figure 13 : Evolution du pourcentage de consommateurs d'antidépresseurs suivant le statut cognitif entre 2007 et 2011* ..... 48

*Figure 14 : Evolution du pourcentage de consommateurs d'hypnotiques suivant le statut cognitif entre 2007 et 2011* ..... 49

Figure 15 : Evolution de la conso de BZD selon le statut cognitif chez les sujets initialement consommateurs ..... 50

*Figure 16 : Fréquence de consultation du médecin traitant* ..... 52

*Figure 17 : Etat de santé ressenti par les sujets* ..... 53

*Figure 18 : réponse aux questions « avez-vous déjà entendu parler des anxiolytiques, hypnotiques ou antidépresseurs »* ..... 54

*Figure 19 : Anxiolytiques cités* ..... 54

*Figure 20 : Hypnotiques cités* ..... 55

Figure 21 : antidépresseurs cités ..... 55

Figure 22 : antidépresseurs cités en fonction de leurs familles ..... 56

*Figure 23 : Indications supposées des anxiolytiques* ..... 56

*Figure 24 : Indications supposées des hypnotiques* ..... 57

*Figure 25 : Indications supposées des antidépresseurs* ..... 57

*Figure 26 : Durée de prescription supposée des anxiolytiques* ..... 58

*Figure 27 : Durée de prescription supposée des hypnotiques* ..... 58

*Figure 28 : durée de prescription supposée des antidépresseurs* ..... 59

*Figure 29 : Condition d'arrêt des anxiolytiques, hypnotiques et antidépresseurs* ..... 60

*Figure 30 : Rôle du médecin dans l'arrêt du traitement par anxiolytiques, hypnotiques et antidépresseurs* ..... 61

*Figure 31 : Médicaments consommés par les sujets ayant déjà utilisé un anxiolytique (en violet : BZD, en bleu : non BZD)* ..... 62

*Figure 32 : Age lors de la première prise d'anxiolytique* ..... 62

*Figure 33 : Fréquence de prise des anxiolytiques* ..... 63

*Figure 34 ; Durée de consommation d'anxiolytiques chez les consommateurs actuels* ..... 64

*Figure 35 : BZD conseillées et déconseillées chez les sujets âgés et caractéristiques pharmacocinétiques* ..... 72

## Liste des tableaux

*Tableau 1 : Description générale de l'échantillon d'étude* ..... 33

*Tableau 2 : Caractérisation socio-démographique des consommateurs de psychotropes (sur la période 2007-2012)* ..... 34

*Tableau 3 : Caractéristiques de l'échantillon en tenant compte de l'âge, du sexe, du niveau d'études, et du statut marital* ..... 35

*Tableau 4 : Récapitulatif des consommations de psychotropes et anxiolytiques, hypnotiques et antidépresseurs au sein de la cohorte AMI* ..... 40

*Tableau 5 : Consommation de psychotropes en fonction de l'état cognitif à l'inclusion* ..... 42

*Tableau 6 : Evaluation de la consommation de psychotropes en fonction du statut cognitif à âge, sexe et niveau d'étude égaux* ..... 43

*Tableau 8 : Evaluation de la consommation d'anxiolytiques, hypnotiques et antidépresseurs en fonction du statut cognitif à âge, sexe et niveau d'étude égaux* ..... 44

*Tableau 9: Evaluation de la consommation de BZD en fonction du statut cognitif en tenant compte de l'âge, du sexe et du niveau d'études* ..... 44

*Tableau 10 : consommation des médicaments anxiolytiques en fonction du statut cognitif à âge, sexe et niveau d'étude égaux* ..... 45

*Tableau 11 : consommation des médicaments hypnotiques en fonction du statut cognitif à âge, sexe et niveau d'études égaux* ..... 46

*Tableau 12 : consommation des médicaments antidépresseurs en fonction du statut cognitif à âge, sexe et niveau d'étude égaux* ..... 47

*Tableau 13 : description de la situation personnelle de l'échantillon-enquête officine* ..... 51

*Tableau 14: Nombre de médicaments consommés quotidiennement* ..... 52

# ABREVIATIONS, ACRONYMES, SIGNES

ALD : Affection Longue Durée

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AMI : Approche Multidisciplinaire Intégrée

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ATC (classification) : Anatomique, Thérapeutique, Chimique

BZD : Benzodiazépines

HAS : Haute Autorité de Santé

IRSNA : Inhibiteur de la Recapture de la Serotonine et de la NorAdrénaline

ISRS : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Serotonine

MSA : Mutualité Sociale Agricole

OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Economique

SCI : Statut Cognitif Intermédiaire

SCN : Statut Cognitif Normal

# INTRODUCTION

# INTRODUCTION

## 1. Généralités sur les psychotropes

Le terme « psychotrope » signifie littéralement « qui agit, qui donne une direction (trope) à l'esprit ou au comportement (psycho) ». Ainsi, sous le terme de médicaments psychotropes, on désigne un ensemble hétérogène de médicaments qui agissent sur l'état du système nerveux central en modifiant certains processus cérébraux. En effet, ces molécules ont une action sur les mécanismes neurobiologiques du cerveau afin de réduire les troubles ou les dysfonctionnements de l'activité psychique.(1)

On distingue cinq grandes classes de médicaments psychotropes :(2)

- Les antidépresseurs,
- Les tranquillisants ou anxiolytiques,
- Les somnifères ou hypnotiques,
- Les neuroleptiques et/ou antipsychotiques,
- Les régulateurs de l'humeur ou normothymiques.

On pourra regrouper les neuroleptiques, les anxiolytiques et les hypnotiques en psychotropes à effet **dépresseur**, les normothymiques dans les substances à effet **régulateur** et les antidépresseurs dans les psychotropes à effet **stimulant**.

## 2. Consommation de psychotropes en France

Pour certains médicaments psychotropes, la France fait partie des pays européens les plus consommateurs. Ainsi pour les hypnotiques, la France arrive en 2e position après la Belgique ; alors que pour les anxiolytiques, en particulier ceux issus de la famille des benzodiazépines, la France se situe en 4e position en Europe après la Belgique, le Portugal et l'Espagne.(3)

En France, d'après la HAS, environ 18 % de la population des 18-75 ans déclarent avoir consommé au moins un médicament psychotrope au cours de l'année . Le nombre de consommateurs augmente progressivement avec l'âge puis se stabilise

vers la cinquantaine mais au final, une personne sur 2 de plus de 70 ans fait usage de psychotropes en France(4). Cependant, quel que soit l'âge, les sujets consommateurs de médicaments psychotropes sont majoritairement des femmes : 23% versus 13% chez l'homme. Enfin, on note une légère augmentation de la fréquence des consommations entre 2005 et 2010.

Les médicaments psychotropes sont donc très souvent prescrits et consommés dans la population générale mais quelles connaissances en a-t-elle ? Nous nous sommes posé cette question pour les personnes âgées, grandes consommatrices de psychotropes comme nous venons de le voir et qui, du fait de leur situation physiopathologique (diminution des fonctions rénales et hépatiques, faiblesses musculaires…) sont plus vulnérables face aux effets indésirables des psychotropes. De plus il s'agit souvent de personnes polymédiquées, donc avec un risque plus fort d'interactions médicamenteuses. Il parait donc primordial que les personnes âgées soient bien informées sur les conditions d'utilisation et d'arrêt de leurs traitements psychotropes afin de limiter le risque de survenue des effets indésirables.

Dans cette thèse, nous nous sommes principalement intéressés aux trois principales classes de psychotropes : les antidépresseurs, les anxiolytiques et les hypnotiques.

## 3. Les antidépresseurs

### *1) <u>Consommation d'antidépresseurs</u>*

D'après un rapport publié en Novembre 2013 par l'OCDE dressant un panorama de la santé de 23 pays, on trouve en France une consommation journalière de 50 « doses » pour 1000 personnes en 2011. Ceci place la France en 15ème position sur les 23 pays étudiés, loin derrière les Islandais (n°1 avec 106 doses quotidiennes), les portugais (n°6), les britanniques (n°7), ou encore les Espagnols (n°10). Au final, d'après ce rapport, la France est même sous la moyenne des 23 pays étudiés. Cependant, on ne peut pas en déduire que la santé mentale s'améliore en France, puisqu'en réalité, la consommation d'antidépresseurs n'a cessé d'augmenter, mais cela se fait globalement moins vite en France que dans les autres pays(5).

## 2) *Pharmacologie des antidépresseurs et effets indésirables*

La classe pharmacologique des antidépresseurs est très hétérogène tant au niveau des mécanismes d'action qu'au niveau des effets indésirables. Toutes les molécules de cette classe ont comme propriété commune d'augmenter la teneur synaptique en neurotransmetteurs (principalement NorAdrenaline et Serotonine, deux neurotransmetteurs ayant un rôle prépondérant dans l'humeur et les émotions).

En temps normal, les neurotransmetteurs (ici nous nous intéressons à la sérotonine et à la noradrénaline) sont synthétisés à partir d'un précurseur sous l'action d'une enzyme de synthèse. Stockés dans la synapse ils ont plusieurs devenirs : ils peuvent se fixer à un récepteur, être recapturés par le neurone présynaptique ou être détruits par des enzymes de dégradation (Figure 1). Les stratégies les plus courantes pour obtenir l'effet antidépresseur sont :

- Bloquer les enzymes responsables du catabolisme des neurotransmetteurs : c'est le cas des I-MAO comme l'Iproniazide (Marsilid ®) ou le Moclobémide (Moclamine ® )
- Bloquer les transporteurs protéiques responsables de la recapture présynaptique de neurotransmetteurs. On trouvera dans cette catégorie les antidépresseurs tricycliques (Clomipramine, Trimipramine…) ayant une faible spécificité, les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) (Fluoxetine, Paroxetine, Citalopram…) qui bloquent uniquement la recapture de la sérotonine ; et les Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline (ISRNA) (Duloxetine, Venlafaxine) qui s'opposent à la fois au recyclage de la sérotonine et de la noradrénaline par le neurone présynaptique(6).

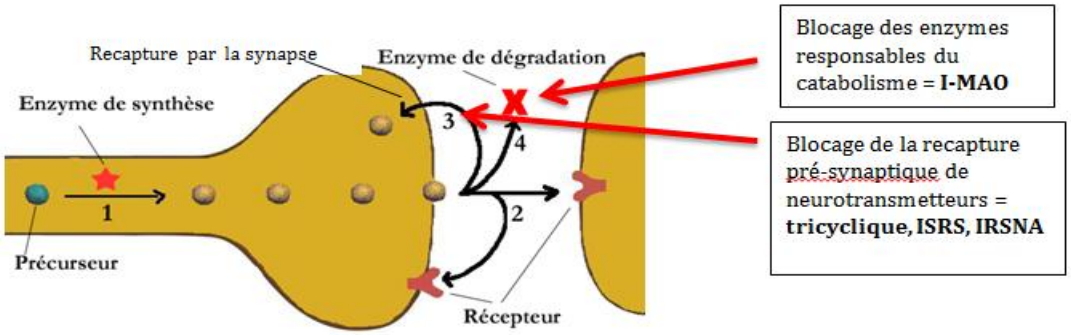



**Figure 1 : synthèse et devenir des neurotransmetteurs et action des antidépresseurs**

- **Effets indésirables bénins les plus fréquents :**

Pour les tricycliques, les effets indésirables les plus fréquents sont les effets anticholinergiques (effets périphériques tels que troubles de la vision, bouche sèche, constipation, rétention d'urine et effets centraux comme une confusion), les effets antihistaminiques (somnolence, prise de poids), et les effets sexuels (troubles de la libido, impuissance).

Pour les ISRS, les effets indésirables les plus fréquents sont les nausées, les vomissements, la diarrhée, l'hypersudation, les céphalées, l'agitation, l'insomnie, la somnolence, les vertiges, les tremblements, l'asthénie et les symptômes sexuels.

Pour les ISRN on va retrouver les nausées, les vomissements, la diarrhée, l'insomnie, la somnolence, et les céphalées.

Enfin, pour les IMAO on retrouvera principalement des insomnies et des troubles de la vigilance.

- **Effets indésirables cardio-vasculaires :**

On retrouvera des effets indésirables cardio-vasculaires (type tachycardie, hypotension orthostatique, trouble du rythme, trouble de la conduction…) principalement pour les tricycliques. On retrouvera ce type d'effets indésirables pour les ISRS et la Venlafaxine lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées. Les IMAO non sélectifs engendrent quant à eux une hypotension permanente et posturale.

- **Effets indésirables psychiques :**

Symptomatologie suicidaire : Du fait de leur effet antidépresseur, les antidépresseurs diminuent les idées suicidaires et le risque de comportements suicidaires chez les patients déprimés. Cependant, quelques rares travaux ont suggéré un risque modéré d'idées suicidaires et de tentatives de suicide chez des patients traités par antidépresseurs. Ainsi, le risque de syndrome de levée d'inhibition lié à l'amélioration du ralentissement psychomoteur alors que l'humeur demeure dépressive (J7 à J10-J20 du traitement) est classiquement signalé.

Effets sur la cognition : En raison de leur effet antidépresseur, ces médicaments améliorent globalement les fonctions cognitives, excepté les antidépresseurs

tricycliques qui, comme vu précédemment ont des propriétés anticholinergiques incluant des troubles cognitifs, principalement chez les sujets âgés.

Risque de virage maniaque : tous les antidépresseurs sont susceptibles d'induire des virages maniaques de l'humeur. Ce risque est cependant plus élevé dans les troubles bipolaires que dans les troubles dépressifs majeurs unipolaires(7).

## 4. Les anxiolytiques et les hypnotiques

Les anxiolytiques et hypnotiques sont très largement représentés par les benzodiazépines (BZD) et apparentées (Zolpidem et Zopiclone). Nous avons donc décidé de nous focaliser ici sur cette famille pharmacologique.

### *1) Consommation de benzodiazépines (BZD) :*

En 2012, 131 millions de boîtes de BZD ont été vendues en France ; 11,5 millions de Français (soit 17,6% rapportés au 65,2 millions de français en 2012) ont consommé au moins une fois une BZD, parmi lesquels 7 millions une BZD anxiolytique et 4,2 millions une BZD hypnotique. Près des deux tiers des consommateurs sont des femmes. La fréquence de consommation augmente fortement avec l'âge pour atteindre environ un tiers des femmes de plus de 65 ans pour une benzodiazépine anxiolytique et 18 % une benzodiazépine hypnotique. (8)

### *2) Pharmacologie des BZD et effets indésirables:*

Au niveau des terminaisons nerveuses, il existe des récepteurs canaux appelés GABA-A. Lorsque le GABA se lie sur son récepteur GABA-A , il va entrainer une entrée d'ions Cl- dans la cellule ce qui va provoquer une hyperpolarisation de la cellule et donc un potentiel post-synaptique inhibiteur (PPSI) (Figure 2). Les BZD, quant à elles, vont se fixer sur un site modulateur des récepteurs GABA-A et vont alors augmenter l'affinité du GABA pour son récepteur, ce qui va engendrer une augmentation de l'entrée de Cl- et donc une plus forte inhibition de la propagation du potentiel d'action (Figure 3)(9).

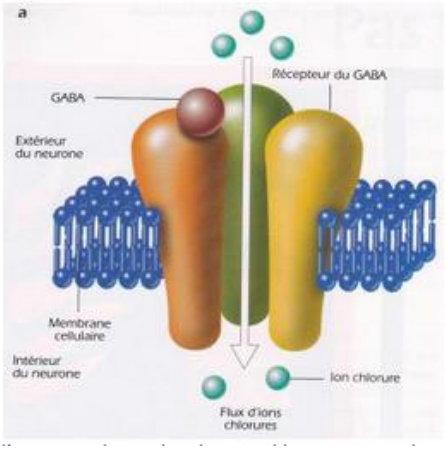



**Figure 2 : récepteur canal GABA-A en présence de GABA mais sans BZD**

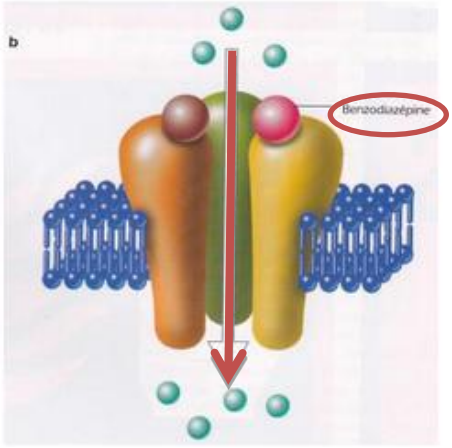



**Figure 3 : récepteur canal GABA-A en présence de GABA et de BZD**

Les BZD ont des propriétés pharmacologiques communes (anxiolytiques, hypnotiques, anti-convulsivantes, myorelaxantes), cependant il existe des différences entre les BZD. Ces différences sont d'ordre :

- Pharmacodynamique : certaines molécules ont un effet dominant (par exemple anxiolytique, hypnotique…) plus important que les autres effets sans que l'on puisse vraiment expliquer pourquoi.
- Pharmacocinétique : la rapidité et la durée d'action (demi-vie) expliquent beaucoup des différences entre molécules et leurs indications préférentielles.

La prescription d'un anxiolytique en cas d'anxiété ou d'un hypnotique en cas de troubles du sommeil doit en théorie s'envisager seulement après échec des approches non médicamenteuses : thérapie cognitivo-comportementale, mesures d'hygiène de vie…

Les BZD sont efficaces sur de courtes durées, au-delà elles exposent le patient à des effets indésirables et à une dépendance physique et psychique.(10)

Le profil d'effets indésirables des BZD est surtout constitué de :

- Somnolence (par effet résiduel) d'où une baisse de la capacité à la conduite de véhicules et des troubles de la concentration ;
- Troubles de la mémoire à type d'amnésie antérograde, confusions ;
- Sensations vertigineuses, dysarthries, tremblements, dépression ;
- Dépressions respiratoires ;
- Hypotonie musculaire liée à l'effet relaxant musculaire avec divers symptômes dont des incoordinations motrices (ataxie), des troubles de la motilité oculaire, des troubles urinaires, des chutes, surtout chez les personnes âgées ;
- Effets paradoxaux avec désinhibition, augmentation de l'hostilité et de l'agressivité, comportements délictueux ;
- Phénomène de tolérance : diminution de l'effet (surtout pour l'effet hypnotique), qui peut s'installer en 2 à 4 semaines d'usage quotidien ;
- Dépendances physique et psychique et syndrome de sevrage traduits par une augmentation des symptômes à l'arrêt du traitement (anxiété, tremblements, vertiges, perceptions anormales, confusions, convulsions). Ces syndromes sont plus fréquents avec les BZD à demi-vie courte ;
- Usages toxicomaniaques par voie intraveineuse à la recherche d'effets euphorisants ;
- Une surdose entraîne coma, hypotension artérielle et dépression respiratoire. Les décès sont rares en l'absence de surdose de substance associée.(11) A noter qu'en cas d'intoxication aux BZD, il existe un antidote, le Flumazenil qui est un antagoniste compétitif du récepteur GABA.

### *3) Etudes menées sur la relation entre prise de BZD et cognition :*

Par leurs mécanismes d'action au niveau cérébral, les psychotropes font l'objet de nombreuses recherches dans leurs relations avec la cognition. Au sein de cette grande famille, les BZD sont particulièrement suspectées pour leur effet potentiellement délétère sur la cognition.

Les BZD ont commencé à être commercialisées dans les années 1960 comme anxiolytiques, puis comme hypnotiques. Cela a entrainé le déclin progressif de la prescription de barbituriques. Dans les années 80, certains professionnels de santé commencent à alerter sur le risque de dépendance associé à ce nouveau groupe de médicaments, puis sur le risque en termes de perturbations cognitives. En effet, l'action des BZD consistant à se fixer sur les récepteurs des neurotransmetteurs GABA, cela renforce l'inhibition des neurones (Figure 3). Il est donc connu que la prise de BZD sur le long terme peut entrainer des perturbations cognitives.

Dans les années 90, les chercheurs commencent à s'intéresser à un lien possible entre prise de psychotropes et maladie d'Alzheimer ou maladies associées. En 1998, l'étude de Fastbom cherche à montrer un effet protecteur des BZD sur le risque de maladie d'Alzheimer. Les auteurs trouvent un moins grand nombre de démences chez les personnes prenant des BZD, ce qui, selon eux, va dans le sens de leur hypothèse de départ. Ils pointent cependant l'incohérence avec les effets secondaires connus des BZD (perte de mémoire…), mais suggèrent que, d'après leurs résultats, une utilisation modérée pourrait être bénéfique. Cette étude est très critiquée par les autres auteurs car elle semble construite sur un biais appelé « biais de déplétion des susceptibles » (disparition plus ou moins rapide, au cours du suivi d'une population, du sous-groupe des sujets à risque élevé si ceux-ci cessent d'être suivis ou ne sont plus à risque après avoir présenté l'événement indésirable)(12).

En 2002, R. Lagnaoui cherche à approfondir la recherche vis-à-vis du paradoxe entre l'étude de Fastbom de 1998 et les effets secondaires des BZD qui ressemblent aux symptômes de la maladie d'Alzheimer. Les résultats montrent un risque relatif de démence plus fort chez les sujets ayant déjà consommé une BZD (OR = 1,7, IC 95% : 1,2-2,4) avec un risque plus important chez les sujets anciennement consommateurs (la consommation ayant été arrêtée 2 à 3 ans auparavant (OR = 2.3; 95%IC : 1.2–4.5)) mais ne montrent pas d'association entre démence et prise actuelle de BZD. Le principal biais de cette étude est le biais protopathique. En effet, avec une longue phase pré-clinique de plusieurs années (jusqu'à 12 ans selon les travaux (13)(14)(15)), on peut se poser la question de savoir si les BZD ne sont pas justement prescrites car la maladie est déjà là, pour traiter les premiers symptômes de la maladie (comme l'anxiété ou les troubles du

sommeil par exemple), ou au contraire si ce sont les BZD qui induisent l'entrée dans la maladie d'Alzheimer.(16)

En 2009, R. Lagnaoui cherche à préciser et confirmer son étude de 2002. Les résultats ne montrent pas d'association entre démence et usage actuel de BZD et révèlent un lien non statistiquement significatif d'une augmentation de 50% entre risque de déclin cognitif et consommation antérieure de BZD. L'absence de lien significatif entre consommation de BZD et augmentation du risque de démence peut être expliquée entre autres par la faiblesse de la taille de l'échantillon (manque de puissance statistique) et par le fait que les consommateurs sur le court et le long terme ne sont pas distingués.(17)

En 2009, Wu cherche à améliorer les études précédentes qui présentaient d'importantes limites méthodologiques. Pour cela, il définit précisément la prise de BZD sur le long terme comme une prise d'au moins 6 mois sur une période de 1 an. De plus, il utilise cette fois la banque de données de l'Assurance de santé Taïwanaise qui couvre 97% de la population de 1997 à 2004. Les auteurs trouvent alors que le risque de démence est supérieur chez les consommateurs de BZD sur le long terme et que le risque augmente à la fois avec la durée et la dose de la prescription. Cependant, on retrouve dans cette étude un biais protopathique puisque la durée de l'étude (7 ans) est insuffisante. De plus, l'utilisation d'une telle base de données médico-administratives présente une limite importante concernant le diagnostic de démence, qui ne tient compte que des cas de démences sévères sans identifier les cas de démences plus légères.(18) En 2011, Wu, avec une nouvelle étude cherche à savoir si les effets des BZD sur le risque de développer la maladie d'Alzheimer sont réversibles. Elle trouve qu'un arrêt d'1 an suffit pour résorber le risque d'un consommateur léger de BZD mais que 3 ans ne suffisent pas pour un gros consommateur. Mais le nombre de gros consommateurs ayant arrêté sur le long terme est trop faible pour pouvoir conclure avec « certitude ». De plus, cette étude est une nouvelle fois limitée sur le plan méthodologique par un biais protopathique et l'utilisation d'une base de données médico-administrative.(19)

En 2011, Gallacher s'intéresse au lien entre démence et prise de BZD, mais en cherchant à lever le biais protopathique. Pour cela, les chercheurs vont utiliser une cohorte de 1134 hommes suivis pendant 23 ans. Les auteurs étudient le risque de survenue de démence selon la consommation de BZD 12 à 22 ans avant le début de la maladie. Les résultats suggèrent qu'il existe une augmentation du risque de développer une démence

chez les consommateurs de BZD (OR = 2.94 (1.16 to 7.46) p=0.02) et une consommation de BZD dans les phases précoces de l'étude montre un risque plus élevé de démence que si elle a lieu dans les phases tardives mais sans effet dose-réponse. Cet effet dose avait pourtant été observé avec les études de Wu. Se pose alors la question d'une trop faible taille d'échantillon(20).

En 2012, Billioti de Gage et al. proposent de nouveaux travaux sur le sujet à partir des données de la cohorte PAQUID.(21) Cette nouvelle étude, très attendue, est venue confirmer les résultats des quatre autres études antérieures qui rapportaient une association entre BZD et démence. La qualité de l'étude s'appuie sur une « forte puissance statistique », mais aussi sur la fiabilité de la cohorte Paquid, qui a inclus une population représentative d'hommes et de femmes suivis à domicile et pour lesquels un diagnostic clinique de démance était réalisé. En effet, pendant tout le suivi, les participants ont reçu la visite régulière (tous les 2 à 3 ans) de neuropsychologues, qui ont effectué entre autres, toute une batterie de tests afin de détecter un déclin cognitif et l'apparition d'une éventuelle démence. En cas de suspicion de démence, un neurologue était envoyé au domicile des participants pour confirmer ou infirmer le diagnostic. Les premiers résultats de l'étude publiés dans Science et Avenir en 2011 annonçaient une majoration du risque de démence de 20 à 30%, l'étude après analyse et publication dans le BMJ rapporte finalement un sur-risque d'environ 50% (OR = 1.55, IC 95% =1.24 - 1.95).

Enfin, plus récemment, en 2014 une étude Franco-québécoise publiée à nouveau par Billioti de Gage et al. montre qu'il existe une relation dose-effet entre la consommation de BZD et le risque accru de maladie d'Alzheimer chez les personnes âgées traitées pendant plus de trois mois par BZD. Le risque étant plus élevé pour les molécules à demi-vie longue (pour les demi-vies courtes OR = 1,43 ; IC = 1,27-1,61 ; pour les demi-vies longues OR = 1,70 IC = 1,46 à 1,98) (22).

Suspectée depuis de nombreuses années, ce n'est que depuis le début des années 2000, qu'on commence donc à rapporter une relation possible entre prise de BZD et risque de démence. Mais suite à ces alertes, des précautions particulières en termes de prescription, de choix de molécules selon l'état physiopathologique des patients sont-elles appliquées ? Certaines populations plus susceptibles de développer des effets

indésirables sont-elles clairement identifiées ? C'est le cas par exemple des sujets âgés et de patients présentant des troubles cognitifs et atteints de démence ? Que ce soit pour les BZD ou les autres psychotropes, les habitudes de prescription sont bien ancrées notamment avec les patients âgés. Modifier de telles pratiques n'est pas chose facile et passe par de meilleures connaissances des conditions d'utilisation des médecins et de leurs patients. La HAS ou l'ANSM sont chargées de fournir aux médecins des recommandations de prescription en fonction des avancées de la recherche. Mais au niveau des patients, notamment âgés, souvent à l'origine de la demande de prescription, l'éducation thérapeutique est indispensable. Mais est-elle réalisée? Quel est l'état des connaissances de ces consommateurs sur ces traitements ?

# OBJECTIFS DE LA THESE

Cette thèse avait pour objectif de :

- Décrire les consommations de psychotropes chez les sujets de 65 ans et plus en milieu rural (cohorte AMI) et en milieu urbain (auto-questionnaire à l'officine).
- Comparer les consommations de psychotropes suivant le statut cognitif
- Evaluer les connaissances en matière de psychotropes chez les sujets âgés qu'ils en soient consommateurs ou non.

# MATERIEL ET METHODE

# MATERIEL ET METHODE

Le travail réalisé dans le cadre de cette thèse a été effectué en deux parties. L'une à partir des données d'une cohorte épidémiologique en population générale âgée et l'autre sur les données d'une étude plus qualitative menée par mes soins dans l'officine dans laquelle j'effectuais mon stage.

## 1. La cohorte AMI

La cohorte AMI (Approche Multidisciplinaire Intégrée) constituée exclusivement de retraités agricoles vivant en milieu rural en Gironde a pour objectif général d'étudier les maladies liées à l'âge, avec un intérêt plus particulier pour les démences. Cette population de sujets âgés est particulière à double titre : l'activité agricole passée (et toutes les expositions associées) et la vie en milieu rural. Au début, en 2007, 1002 sujets ont été inclus (avec un taux de participation de 52%) puis suivis tous les 2-3 ans (Cf Figure 4). A chaque temps du suivi, un soin tout particulier a été apporté au diagnostic clinique de démence (avec un bilan neuropsychologique complet, un examen neurologique et la validation des cas par un comité d'experts)(23). A chaque suivi, les visites réalisées à domicile ont permis de recueillir de nombreuses variables (sociodémographiques, environnement social, matériel et géographique, habitudes de vie, neuropsychologie et santé). De plus, une biothèque (plasma, sérum, hématies et ADN) a été constituée pour 70% des participants, ceux ayant accepté la prise de sang. La cohorte s'est également enrichie d'IRM cérébrales pour plus de 300 personnes (PHRC AMImage1), répétées 3 ans plus tard (PHRC AMImage2), de données génétiques et de données médico-administratives fournies par la Mutualité Sociale Agricole : médicaments (nous y reviendrons en détails ultérieurement), parcours de soins et Affections Longue Durée (ALD).

La cohorte AMI est une étude épidémiologique longitudinale multidisciplinaire menée sur des données de sécurité sociale couplées à des entretiens réalisés au domicile des participants par des neuropsychologues, des gériatres et des infirmiers sur la base de questionnaires standardisés. Elle a démarré en 2007 et le suivi est toujours en cours à ce jour ; les nouvelles visites ayant démarré en septembre 2014 (*Figure 4*). Les participants ont été tirés au sort sur les bases de données de la Mutualité Sociale Agricole (MSA).

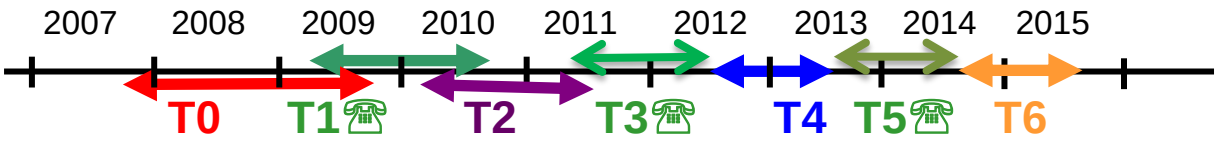



***Figure 4 : Schématisation du suivi de la cohorte AMI***

## 1) *Objectifs de l'étude*

- Etudier l'état de santé des retraités agricoles de Gironde, notamment les maladies liées à l'âge en termes de prévalence, d'incidence et de facteurs de risque ;
- Décrire le recours aux soins et aux aides sociales ;
- Identifier les spécificités et les inégalités de santé du milieu rural par rapport au milieu urbain.

## 2) *Population de l'étude*

Critères d'inclusion : les sujets devaient avoir initialement 65 ans ou plus, être retraités de l'agriculture après avoir travaillé dans ce domaine au moins 20 ans, être affiliés à la MSA (Mutualité Sociale Agricole), être en droit direct, pour les salariés être affiliés à la complémentaire AGRICA (70% de l'échantillon), vivre en milieu rural en Gironde et enfin avoir son médecin traitant situé en Gironde.

Au départ, 2193 personnes correspondant aux critères d'inclusion ont reçu un courrier leur présentant l'étude. Parmi eux, 1935 ont été contactés par téléphone et au final, 1002 personnes ont accepté de participer à la cohorte (Cf. Figure 5).

## 3) *Le déroulement de l'étude :*

- **L'entretien avec la neuropsychologue**

*De septembre 2007 à novembre 2008 (Figure 4) (T0)*

Le premier entretien s'est fait au domicile des personnes avec une neuropsychologue spécialement formée. Durant cet entretien, de nombreuses informations ont été collectées : âge, sexe, situation familiale, caractéristiques de l'environnement (accessibilité aux commerces, aux services...), évaluation de la dépendance dans la vie quotidienne grâce à plusieurs échelles.

En ce qui concerne les données de santé, la neuropsychologue a questionné les patients à propos des consultations de généralistes ou spécialistes et a également recueilli la liste de tous les traitements utilisés au moment de la visite (pour la constitution de la base de données, le système de classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique **ATC**[1] a été utilisé).

De nombreux tests neuropsychologiques ont été effectués afin d'évaluer :

- la plainte cognitive subjective selon l'échelle **QPC** (Questionnaire de Plainte Cognitive)(24)

- les performances cognitives globales avec le **MMSE** (Mini-Mental State Examination) (25)

- la mémoire, indépendamment des modifications normales liées à l'âge par le **FCSRT (Free and Cued Selective Reminding Test)** (26)

- la mémoire épisodique grâce au **code de Wechsler** (27)

- la reconnaissance visuelle avec le **DMS48** (28)

[1] Le **Système de Classification** ATC est utilisé pour classer les médicaments. Il est géré par le *Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* de l'OMS. Les médicaments sont divisés en cinq niveaux différents selon l'organe ou le système sur lequel ils agissent et/ou leurs caractéristiques thérapeutiques et chimiques.

- la mémoire de travail visuo-spatial grâce au **test de Goblet {Mokri, 2013 #1106}**

- la vitesse psychomotrice grâce au **Digit Symbol Substitution Task** (27)

- la pensée abstraite avec le **test des similitudes de Wechsler** (27)

- la fluidité verbale avec le **test d'Isaac** (29)

D'autres tests ont également été effectués afin d'évaluer l'anxiété et la symptomatologie dépressive.

- **L'entretien avec le gériatre ou l'infirmière (*T0)***

Quelques semaines après l'examen neuropsychologique, une deuxième visite à domicile appelée « la visite santé » a été réalisée chez tous les participants en dehors des personnes le refusant ou étant décédées. Cette visite a été effectuée par une infirmière, sauf pour les individus soupçonnés de souffrir de démence, de la maladie de Parkinson ou de dépression suite à l'examen du neuropsychologue. Pour ces derniers, la visite a été réalisée par un gériatre, qui, grâce à un examen clinique a confirmé ou infirmé le diagnostic et précisé son étiologie.

Cette visite de santé avait différents objectifs : évaluer les habitudes diététiques, détecter la malnutrition, évaluer la consommation d'alcool et de tabac, effectuer différentes mesures (poids, taille, pression artérielle…) et explorer les fonctions respiratoires, oculaires, auriculaires et dentaires.

L'homogénéité de la collecte de données entre les infirmières et les gériatres a été assurée par une formation similaire et un questionnaire standardisé avec des recommandations détaillées.

Enfin, les cas diagnostiqués de démence ont été étudiés en présence du gériatre chargé de la visite de la santé et de trois autres cliniciens spécialistes de la démence (comité d'experts) pour finalement valider ou infirmer le diagnostic et préciser l'étiologie (maladie d'Alzheimer, démence vasculaire, démence mixte, autres démences).

- **Auto-questionnaire**

Ce questionnaire concerne les données sur la carrière agricole le confort du logement, le soutien familial et social, la pratique de loisirs, la qualité de la vie et certains traits de personnalité.

- **Les données de la MSA :**

La base de données de la cohorte a enfin été alimentée par les données de remboursements de soins de la MSA entre 2007 et 2010 dans un premier temps, puis de 2010 à 2012. Les informations récoltées comportent les médicaments remboursés par l'Assurance Maladie ; ils sont déterminés par leur code ATC (Anatomique, Thérapeutique, Chimique). Ont également été extraites des données sur les médecins prescripteurs, sur les consultations (dentistes, infirmières, kinésithérapeutes, orthophonistes, podologues...), les examens biologiques (examens de sang, imagerie...), et les matériaux remboursés (correction optique, auditive, prothèse dentaire, fauteuil roulant, appareils d'assistance respiratoire...). Enfin, les données sur les ALD (Affections Longue Durée) ont également pu être collectées.

- **Le suivi**

***Suivis intermédiaires T1, T3 et T5***

Entre les deux premières visites principales (T0 et T2), des données concernant les changements importants survenus depuis la dernière visite ont été recueillies par téléphone par une neuropsychologue, à T1 (démarrage en mars 2009). On a ensuite procédé de même entre T2 et T4 et entre T4 et T6.

***Suivis complets T2, T4 et T6***

Les deux premiers suivis complets ont eu lieu respectivement deux ans et quatre ans après le premier examen. Ils ont été moins longs que la visite d'inclusion et toujours réalisés à domicile par l'enquêtrice neuropsychologue. Le troisième a débuté en septembre 2014.

La première partie des entretiens est destinée à recueillir des informations sur les problèmes de santé rencontrés au cours de l'année écoulée, les médicaments consommés, les éventuels changements des habitudes ou modes de vie.

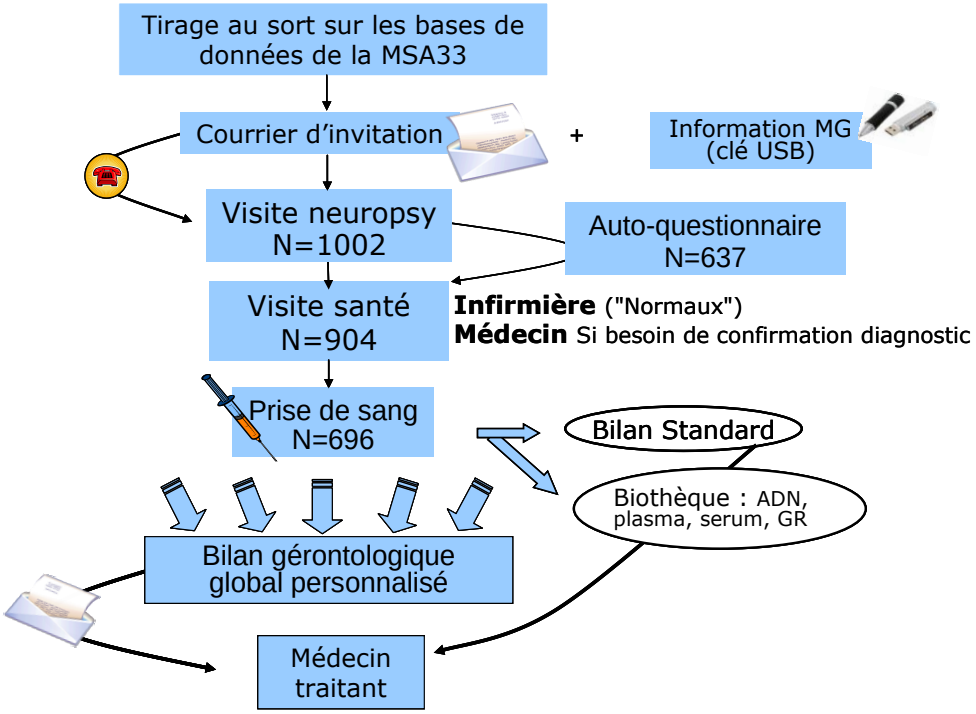



***Figure 5 : Schématisation de la procédure de collecte des données d'inclusion, cohorte AMI, Gironde. (Extraite du protocole AMI)***

## 4) *Analyses réalisées sur la cohorte AMI pour cette thèse*

- **Définition des variables « médicaments »**

Pour cette thèse, nous nous sommes intéressés dans un premier temps aux consommateurs de psychotropes au sens large. Cela correspond aux niveaux N05 et N06 de la classification ATC. Nous avons ensuite étudié une grande partie des classes de psychotropes prises séparément à savoir :

- les anxiolytiques (N05B),
- les hypnotiques (N05C)
- les antidépresseurs (N06A).

- Enfin, nous nous sommes intéressés aux relations entre cognition et consommations de psychotropes : BZD et associées anxiolytiques et hypnotiques (N05BA, N05CD, N05CF)

Les molécules ont toutes été identifiées par leur code ATC.

- **Définition des variables d'ajustement**

Il existe un grand nombre de variables pouvant représenter d'éventuels facteurs de confusion. Elles doivent donc être prises en compte dans les analyses. Ces facteurs sont :

- L'âge
- Le sexe
- Le statut marital : il a été défini selon trois catégories : en couple, veuf ou autre.
- Le niveau d'études : on a distingué les sujets ayant le certificat d'étude primaire (CEP) de ceux ne l'ayant pas.
- Le statut cognitif : trois groupes ont été distingués. La première catégorie correspond aux sujets à statut cognitif normal (SCN), c'est-à-dire les sujets non diagnostiqués déments et ayant un MMSE supérieur à 24. La seconde est composée des sujets à statut cognitif intermédiaire (SCI), ce qui correspond aux sujets non diagnostiqués déments et ayant un MMSE inférieur à 24 (performances cognitives faibles). Enfin le dernier groupe comprend les sujets diagnostiqués déments par le comité d'experts.

Les analyses statistiques réalisées sur les données de la cohorte AMI ont été réalisées sur le logiciel SAS, version 9.1.

- **Tests statistiques**

Les tests utilisés sont d'une part des comparaisons de moyennes et de fréquences grâce au test du Khi2 et au T-test avec un risque $\alpha$ de 5% et d'autre part, des modèles multivariés par régression logistique pour étudier les caractéristiques des consommateurs de médicaments psychotropes, ainsi que les relations avec la cognition (23).

## 2. L'étude qualitative à l'officine

### *1) Type d'étude*

Il s'agit d'une étude transversale observationnelle qui a été réalisée par le biais d'un auto-questionnaire distribué aux patients de la pharmacie de la Glacière à Mérignac entre le 2 Avril et le 31 Juillet 2014.

### *2) Objectifs*

- Evaluer les connaissances en matière de psychotropes chez les sujets de 65 ans et plus (consommateurs ou non)
- Déterminer la consommation (actuelle ou passée) d'anxiolytiques
- Décrire les caractéristiques personnelles et médicales des consommateurs

### *3) Population de l'étude*

- Critère d'inclusion : être âgé de 65 ans et plus.
- Critère de non inclusion : ont été exclus de l'étude les sujets présentant de trop forts troubles cognitifs pour répondre au questionnaire.

### *4) Création du questionnaire*

Dans un souci de respect de la confidentialité et de faisabilité lors de mon stage à l'officine, j'ai choisi d'utiliser l'auto-questionnaire pour le recueil des données concernées, avec bien sûr, le risque de remplissage incomplet ou incorrect du questionnaire ou de non-retour de celui-ci.

L'auto-questionnaire rédigé comporte quatre parties permettant de caractériser la situation personnelle, le suivi médical, les connaissances générales sur les psychotropes et enfin un focus sur la consommation d'anxiolytiques (*Annexe).*

❖ Partie1 :

La première partie concerne la situation personnelle du patient. On y trouve des questions portant sur l'âge, le sexe, le niveau d'études et la situation familiale actuelle.

❖ Partie 2 :

Il s'agit de questions à propos du suivi médical des patients. On y retrouve la fréquence de consultation chez le médecin traitant, le nombre de médicaments pris quotidiennement et l'auto-évaluation de l'état de santé des patients.

❖ Partie 3 :

Cette partie vise à évaluer les connaissances générales des patients sur les psychotropes. Ainsi, pour certaines classes de psychotropes à savoir les anxiolytiques, les hypnotiques et les antidépresseurs, il est demandé aux patients d'indiquer une ou plusieurs molécules (en citant le nom des médicaments), les indications, la durée de prescriptions et les conditions d'arrêt. (Cf. extrait du questionnaire ci-dessous).

Extrait du questionnaire :

**1. Avez-vous déjà entendu parler des médicaments suivants :**

Anxiolytiques (tranquillisants) 0 /__/ Non 1 /__/ Oui 9 /__/ Je ne sais pas
→ Si oui, pourriez-vous citer quelques noms d'anxiolytiques
Hypnotiques (somnifères) 0 /__/ Non 1 /__/ Oui 9 /__/ Je ne sais pas
→ Si oui, pourriez-vous citer quelques noms d'hypnotiques…
Antidépresseurs 0 /__/ Non 1 /__/ Oui 9 /__/ Je ne sais pas
→ Si oui, pourriez-vous citer quelques noms d'antidépresseurs.

**2. D'après vous, quelle(s) est(/sont) leur(s) indication(s) (à quoi servent ils)**

- Anxiolytiques……..
- Hypnotiques…… ……..
- Antidépresseurs……..

**3. D'après vous, quelle est la durée de prescription recommandée pour chacune des classes (plusieurs réponses possibles)**

| | De temps en temps | < 1 mois | 1-3 mois | 3 - 6 mois | 6 mois-1an | Plusieurs années | Traitement à vie | Je ne sais pas |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Anxiolytiques | | | | | | | | |
| Hypnotiques | | | | | | | | |
| Antidépresseurs | | | | | | | | |

**4. D'après vous, quelles sont les conditions d'arrêt de ces traitements**
**Pour les anxiolytiques**

Je peux les arrêter 0 /__/ Du jour au lendemain
1 /__/ Progressivement
9 /__/ Je ne sais pas

Rôle du médecin 0 /__/ Je peux les arrêter de ma propre initiative, quand je me sens mieux sans besoin de l'avis ni de l'aide de mon médecin
1 /__/ Uniquement avec l'aide de mon médecin
2 /__/ Ca dépend des cas
9 /__/ Je ne sais pas

**Pour les hypnotiques**

Je peux les arrêter 0 /__/ Du jour au lendemain
1 /__/ Progressivement
9 /__/ Je ne sais pas

Rôle du médecin 0 /__/ Je peux les arrêter de ma propre initiative, quand je me sens mieux sans besoin de l'avis ni de l'aide de mon médecin
1 /__/ uniquement avec l'aide de mon médecin
2 /__/ Ca dépend des cas
9 /__/ Je ne sais pas

**Pour les antidépresseurs**

Je peux les arrêter 0 /__/ Du jour au lendemain
1 /__/ Progressivement
9 /__/ Je ne sais pas

Rôle du médecin 0 /__/ Je peux les arrêter de ma propre initiative, quand je me sens mieux sans besoin de l'avis ni de l'aide de mon médecin
1 /__/ uniquement avec l'aide de mon médecin
2 /__/ Ca dépend des cas
9 /__/ Je ne sais pas

- Partie 4 :

Enfin, la dernière partie porte spécifiquement sur la consommation d'anxiolytiques. Le questionnaire permet un focus sur la consommation spécifique d'anxiolytiques avec le(s) nom(s) du(/des) médicament(s) consommé(s), l'âge de la première prise, le type de consommation, les potentielles périodes d'interruption et les effets positifs et néfastes.

### 5) Déroulement de l'étude en pratique :

- Après accord des deux pharmaciens titulaires de la pharmacie de la Glacière, le questionnaire a été distribué du 2 Avril au 31 Juillet 2014, soit durant quatre mois.

- Dès qu'un patient d'au moins 65 ans se présentait à la pharmacie, une petite présentation de l'étude lui était faite par mes soins en appuyant sur le caractère

strictement confidentiel et anonyme des données recueillies et sur l'unique utilisation des informations pour la thèse. Un questionnaire lui était alors proposé.

- La personne remplissait le questionnaire chez elle et le ramenait à l'officine dans les jours qui suivaient.

- Les données recueillies ont été saisies informatiquement.

- La base de données a ensuite été contrôlée, des catégories ont été regroupées pour que l'analyse future soit plus pertinente.

- Analyses statistiques : Les analyses descriptives ont été réalisées sur le logiciel SAS, version 9.1. Les tests utilisés sont des comparaisons de moyennes et de fréquences grâce au Khi2 et T-test.

# RESULTATS

# RESULTATS

## 1. ETUDE DE LA COHORTE AMI

### *1) Description générale de l'échantillon d'étude*

Notre échantillon d'étude comprend 1002 sujets dont la majorité est âgée de plus de 75 ans, on y retrouve principalement des hommes (62,48%) et plus de 67% des individus sont mariés ou en couple (*Tableau 1*)

| **N=1002** | **N** | **%** |
|---|---|---|
| **Age moyen (écart type)** | 76,26 (6,68) | |
| **Age≥75** | 538 | 53,69 |
| **Sexe féminin** | 376 | 37,52 |
| **Situation familiale** | | |
| - **Marié, en couple** | 675 | 67,70 |
| - **Veuf** | 234 | 23,47 |
| - **Autres** | 88 | 8,83 |
| **Mode de vie** | | |
| - **Seul** | 234 | 23,40 |
| - **En couple** | 600 | 60,00 |
| - **En cohabitation familiale** | 119 | 11,90 |
| - **En cohabitation non familiale** | 47 | 4,70 |
| **Bas revenus*** | 302 | 37,80 |

*<1000€/mois pour le foyer. A noter que cette information était manquante pour 203 sujets, soit pour 20% de l'échantillon

***Tableau 1 : Description générale de l'échantillon d'étude***

### *2) Description des consommations*

Grâce aux données de la sécurité sociale, nous avons pu analyser les consommations médicamenteuses des 1002 sujets entre octobre 2007 et juin 2012. Nous nous sommes plus spécifiquement intéressés à la consommation de psychotropes, avec une attention

particulière pour les anxiolytiques, hypnotiques et antidépresseurs. Il est cependant important de noter ici que ces données permettent uniquement de savoir si les patients ont acheté des boîtes de médicaments au cours de cette période, mais cela n'indique pas s'ils les ont consommées. Cependant, nous considèrerons ici qu'une boîte achetée est une boîte consommée.

- **Consommation de psychotropes**

Nous nous sommes tout d'abord intéressés à la consommation de psychotropes en général dans notre échantillon. Cela comprend les anxiolytiques, les hypnotiques, les antidépresseurs, les psychostimulants et les anti démentiels. Ainsi, 642 sujets soient 64,07% de l'échantillon ont acheté au moins une boîte de psychotropes sur la période d'étude (2007-2012) avec une moyenne de plus de 34 boîtes par personne.

Nous nous sommes ensuite intéressés à la quantité de boîtes achetées par les 642 sujets ayant consommé au moins une fois un psychotrope entre octobre 2007 et juin 2012. Le nombre de boîtes achetées est compris entre 1 et 260. La valeur la plus représentée correspond à la consommation d'une seule boîte (14,3% des sujets).

Nous avons par la suite cherché à mieux identifier les caractéristiques des consommateurs de psychotropes par rapport aux non consommateurs en matière de sexe, d'âge, de mode de vie, de revenu, et de cognition. Globalement, on note que les consommateurs sont plus âgés que les non consommateurs, qu'on trouve dans cette première catégorie plus de veufs ou de personnes vivant seules et plus de bas revenus (*Tableau 2*).

| | | **Psychotropes** | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **Non consommateurs** | | **Consommateurs** | | |
| | | **n** | **%** | **n** | **%** | P |
| **Age75** | | 163 | 45.28 | 375 | 58.41 | <.0001 |
| **Sexe féminin** | | 104 | 28.89 | 272 | 42.37 | <.0001 |
| **Statut marital** | **Couples** | 263 | 73.26 | 412 | 64.58 | 0.0025 |
| | **Veufs** | 62 | 17.27 | 172 | 26.96 | |
| | **Autres** | 34 | 9.47 | 54 | 8.46 | |
| **Vit seul** | | 72 | 20.06 | 162 | 25.27 | 0.0616 |
| **CEP** | | 172 | 47.78 | 297 | 46.26 | 0.6445 |
| **Revenus <1000€** | | 95 | 32.76 | 207 | 40.67 | 0.0266 |

***Tableau 2 : Caractérisation socio-démographique des consommateurs de psychotropes (sur la période 2007-2012)***

Nous avons ensuite étudié ces caractéristiques en tenant compte de différents facteurs.

En regardant l'effet du sexe sur la consommation de psychotropes, on note qu'à âge, et statuts marital et niveau d'études égaux, les femmes sont significativement plus consommatrices de psychotropes que les hommes *(OR* Odds Ratio*=1,73, IC95%=1,28-2,34* intervalle de confiance à 95% ne contient pas 1, p=0.0004 < à 5%)

D'autres parts, on note que l'âge est également associé à la consommation de psychotropes (plus on avance en âge plus on est consommateur de psychotropes). L'OR montre une augmentation de risque (> à 1) pour 1 année de plus (p<0,0001). A noter que ni le niveau d'études, ni le statut marital ne jouent sur la consommation de psychotropes en tenant compte de l'âge, du sexe et de la cognition (***Tableau** 3*)

| | | OR | IC95% | p |
|---|---|---|---|---|
| Age à l'inclusion | | 1.05 | 1.02-1.07 | <.0001 |
| Sexe féminin | | 1,73 | 1,28-2,34 | 0.0004 |
| Bas niveau d'études | | 1,04 | 0,79-1,36 | 0.7843 |
| Statut marital | Couples | | | |
| | Veufs | 1,15 | 0,80-1,68 | 0.4504 |
| | Autres | 0,95 | 0,60-1,51 | 0.8208 |

***Tableau 3 : Caractéristiques de l'échantillon en tenant compte de l'âge, du sexe, du niveau d'études, et du statut marital***

- **Consommation d'anxiolytiques**

Sur nos 1002 sujets, 42% ont acheté au moins une boite d'anxiolytiques entre 2007 et 2012 avec une moyenne de plus de 15 boîtes par personne, ce qui reviendrait à une moyenne de 1 boîte tous les 3 mois.

Nous nous sommes ensuite intéressés à la distribution du nombre de boites achetées par les 423 sujets ayant consommé au moins une fois un anxiolytique sur la période d'étude. La valeur la plus représentée correspond à la consommation d'une seule boîte avec 26,5% des sujets. La moitié des consommateurs a acheté moins de 6 boîtes. On retrouve cependant 198 personnes soit près de 47% qui ont consommé plus de 6 boîtes (***Figure** 6*).

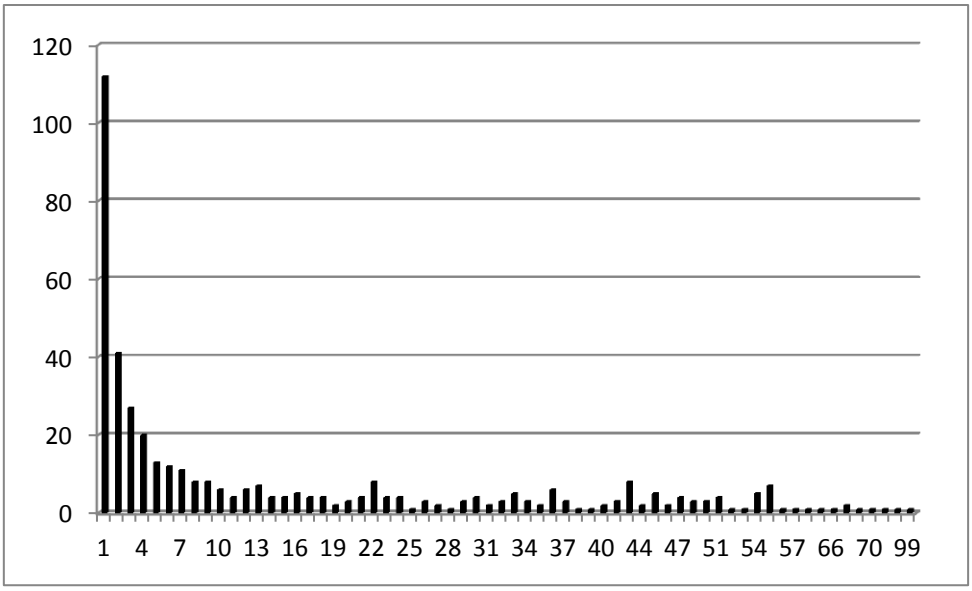



***Figure 6 : Distribution du nombre de boîtes d'anxiolytiques***

Nous avons ensuite étudié, pour chaque année pleine (2008 à 2011) la fréquence de consommation d'anxiolytiques. Nous avons distingué les trois catégories suivantes : « 0 à 3 mois » qui correspond aux recommandations, « 3 à 6 mois » qui est hors recommandations et « > 6 mois » qui, dans certaines études définie la consommation chronique d'un anxiolytique (*Tableau 4*)

Quelle que soit l'année concernée, les données restent relativement constantes. La catégorie « 0 à 3 mois » est trouvée pour environ un tiers des consommateurs, la catégorie « 3 à 6 mois » pour moins de 20% des sujets et la catégorie « > 6 mois » pour près de la moitié des consommateurs d'anxiolytiques ce qui en fait, pour chaque année, la catégorie la plus représentée (***Figure** 7*). De plus, il est à noter que des traitements peuvent avoir lieu à cheval sur deux années, les 2 premières catégories peuvent être légèrement sous-estimées.

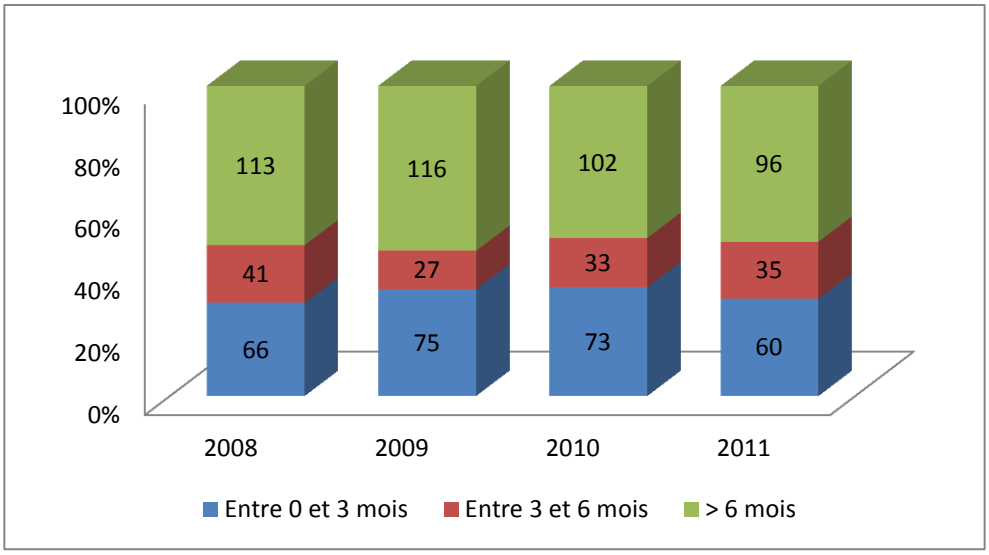



***Figure 7 : répartition des consommations d'anxiolytiques en 3 classes de 2008 à 2011***

- **Consommation d'hypnotiques**

Sur les 1002 sujets, 27% ont acheté une boîte d'hypnotiques sur la période étudiée avec, pour les 271 consommateurs, une moyenne de près de 18 boîtes par personne (*Tableau 4*).

En ce qui concerne la distribution du nombre de boîtes achetées par nos 271 sujets sur la période étudiée, la valeur la plus représentée correspond ici aussi à la consommation d'une seule boîte. Cependant, plus de la moitié de l'échantillon a consommé plus de 12 boîtes. Il est à noter que de nombreux conditionnements d'hypnotiques ne comportent que 7 à 14 comprimés. Ainsi, la consommation d'une boîte n'est pas le signe d'une consommation mensuelle. Cependant, on peut dire avec certitude que, quel que soit le médicament hypnotique concerné, la consommation de plus de 4 boîtes correspond forcément à la consommation d'hypnotiques sur plus de 28 jours.

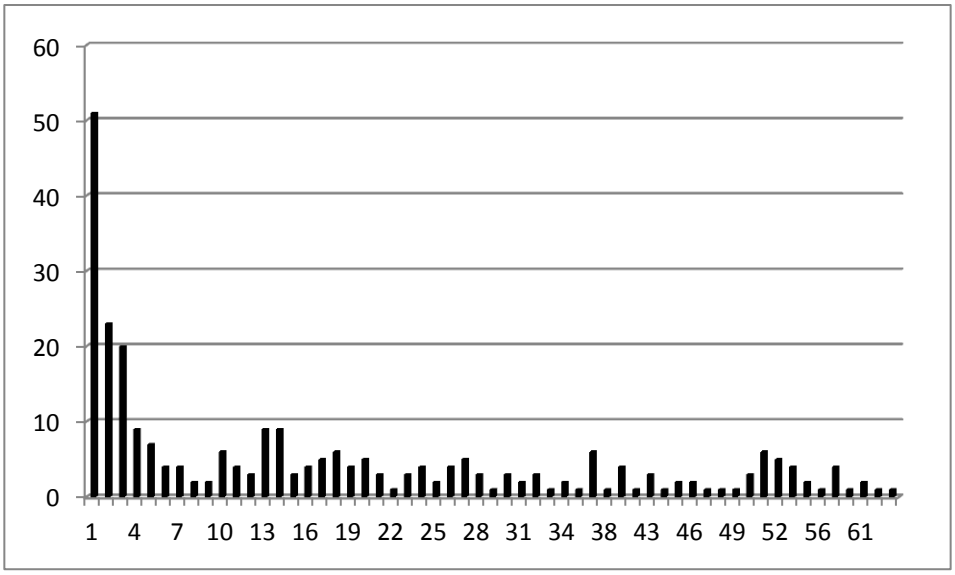



***Figure 8 : Distribution du nombre de boîtes d'hypnotiques***

Nous avons ensuite, comme pour les anxiolytiques, étudié pour chaque année pleine (2008 à 2011) la fréquence de consommation d'hypnotiques selon trois catégories différentes de précédemment (compte tenu des conditions d'utilisation), à savoir: « 0 à 1 mois », « 1 à 6 mois » et « > 6 mois ». L'utilisation des hypnotiques étant recommandée sur une période n'excédant pas 4 semaines.

Il est à noter que les conditionnements d'hypnotiques comportent généralement 14 unités. Ainsi, ici, on a considéré que la vente de 2 boîtes d'hypnotiques équivalait à une consommation d'un mois, bien qu'il existe également des conditionnements de 7 unités, cependant moins souvent utilisés.

Quelle que soit l'année concernée, on retrouve environ ¼ des sujets qui ont consommé des hypnotiques durant moins d'un mois et plus de la moitié de la cohorte qui en a absorbé durant un à six mois. La catégorie « > 6 mois » représente 1/5ème à ¼ des consommateurs, sauf pour l'année 2011 où elle ne concerne plus que 8 sujets (soient 5,8%) (*Figure 9*).

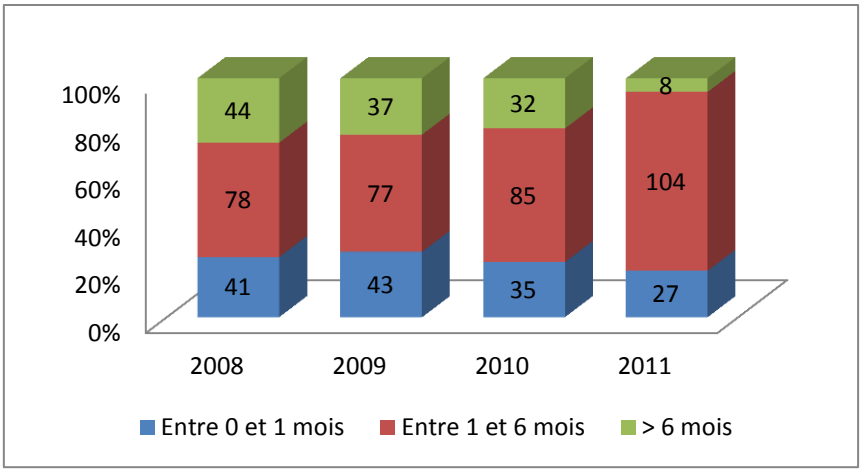



***Figure 9 : répartition des consommations d'hypnotiques en 3 classes de 2008 à 2011***

- **Consommation d'antidépresseurs**

Nous avons étudié les mêmes paramètres pour les antidépresseurs. Nous avons ainsi noté que 28% des 1002 sujets ont acheté au moins une boîte d'antidépresseurs sur la période avec une moyenne de plus de 20 boites par personne (*Tableau 4*)

Sur les 278 sujets ayant acheté des antidépresseurs sur la période étudiée, 50, soit 18% n'ont acheté qu'une seule boîte mais la moitié de l'échantillon a consommé plus de 12 boîtes (*Figure 10*).

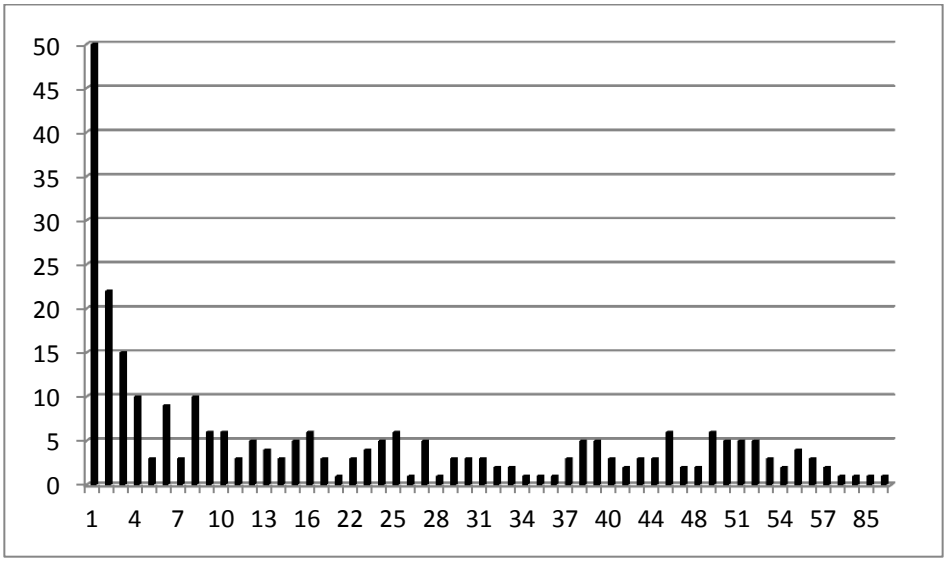



***Figure 10 : distribution du nombre de boîtes d'antidépresseurs***

Nous avons ensuite étudié, pour chaque année pleine (2008 à 2011) la fréquence de consommation d'antidépresseurs selon les mêmes catégories que pour les anxiolytiques. Les données sont globalement constantes au cours des années. Environ 18 à 25% des

sujets sont des consommateurs sur courte période (moins de 3 mois), 6 à 14% appartiennent à la catégorie « 3 à 6 mois », alors que la catégorie « > 6 mois » concerne plus de deux tiers des sujets consommateurs d'antidépresseurs, ce qui en fait, pour chaque année, la catégorie largement en tête (Figure 11).

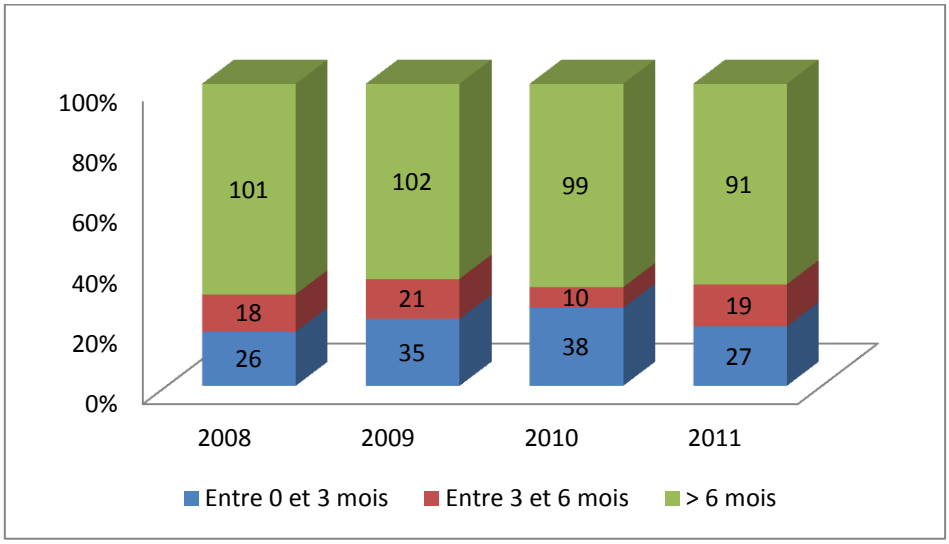



**Figure 11 : répartition des consommations d'antidépresseurs en 3 classes de 2008 à 2011**

Tableau récapitulatif des consommations de psychotropes et anxiolytiques, hypnotiques et antidépresseurs au sein de la cohorte AMI :

| | **Moyenne** | **Médiane** | **Min** | **Max** |
|---|---|---|---|---|
| Consommateur de psychotropes (N=642 ; 64,07%) | | | | |
| Nombre de boîtes de **psychotropes** | 34,14 | 19 | 1 | 260 |
| Consommateur de boîtes d'anxiolytiques (N=423; 42%) | | | | |
| Nombre de boîtes **d'anxiolytiques** | 15,08 | 5 | 1 | 99 |
| Consommateur de boîtes d'hypnotiques (N=271; 27%) | | | | |
| Nombre de boîtes **d'hypnotiques** | 17,68 | 13 | 1 | 63 |
| Consommateurs de boîtes d'antidépresseurs (N=278; 28%) | | | | |
| Nombre de boîtes **d'antidépresseurs** | 20,07 | 12 | 1 | 98 |

***Tableau 4 : Récapitulatif des consommations de psychotropes et anxiolytiques, hypnotiques et antidépresseurs au sein de la cohorte AMI***

- **Consommation d'autres psychotropes (antipsychotiques, psychostimulants et anti-démentiels)**

En ce qui concerne les consommations des autres types de psychotropes, on note la répartition suivante : 9% des sujets ont consommé un antipsychotique, 3% un psychostimulant et 17% un anti-démentiel.

### *3) Consommation et statut cognitif :*

Nous avons ensuite réparti nos 1002 sujets en trois catégories en fonction de leur statut cognitif initial : les sujets à statut cognitif normal (SCN) (678 sujets, 68,5%) les sujets à statut cognitif intermédiaire (SCI) (186 sujets, 18,8%) et les sujets déments (125 sujets, 12,64%). Nous avons alors comparé la consommation de psychotropes en général et de plusieurs classes spécifiquement pour chacune de ces populations (*Tableau 5*)

En ce qui concerne les psychotropes en général, les sujets déments sont très largement plus consommateurs (87,2%) que les sujets à statut cognitif normal (59,8%) ou intermédiaire (62,9%) ($p< 0,0001$).

Plus spécifiquement pour les anxiolytiques, hypnotiques et antidépresseurs c'est aussi le cas, mais dans chacune de ces classes, des molécules semblent privilégiées en fonction du statut cognitif. En effet, pour les anxiolytiques, les déments sont beaucoup plus consommateurs que les sujets à statut cognitif normal ou intermédiaire (respectivement 60,8% contre 39,5% et 37,1%, $p< 0,001$) mais lorsque l'on s'attarde sur le détail des molécules concernées, on note que les sujets déments se voient prescrire bien plus de Xanax (Alprazolam) et de Seresta (Oxazepam) que les autres qui auront, par exemple, plus souvent recours au Lexomil (Bromazepam).

Pour les hypnotiques, les déments sont aussi significativement plus consommateurs (40,8% vs 24,8% et 24,7%, $p=0,0008$) et la molécule privilégiée pour eux semble être l'Imovane (Zopiclone).

Enfin, pour les antidépresseurs, on retrouve toujours une consommation significativement plus importante chez les sujets déments que chez les autres, plus de deux fois plus importante (51,2% vs 22,7 et 23%, $p< 0,0001$) avec une large préférence pour le Deroxat et le Seropram.

| | SCN | | SCI | | Déments | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | % | n | % | n | % | p |
| **Psychotropes** | 405 | 59.73 | 117 | 62.90 | 109 | 87.20 | <.0001 |
| Anxiolytiques | 268 | 39.53 | 69 | 37.10 | 76 | 60.80 | <.0001 |
| *Lexomil* | 101 | 14.90 | 31 | 16.67 | 13 | 10.40 | 0.2949 |
| *Atarax* | *81* | *11.95* | *22* | *11.83* | *21* | *16.80* | 0.3054 |
| *Xanax* | *72* | *10.62* | *11* | *5.91* | *27* | *21.60* | *<.0001* |
| *Lysanxia* | *34* | *5.01* | *11* | *5.91* | *10* | *8.00* | 0.3975 |
| *Seresta* | *24* | *3.54* | *7* | *3.76* | *14* | *11.20* | 0.0007 |
| *Temesta* | *33* | *4.87* | *4* | *2.15* | *3* | *2.40* | *0.1516* |
| Hypnotiques | 168 | 24.78 | 46 | 24.73 | 51 | 40.80 | 0.0008 |
| *Imovane* | *96* | *14.16* | *22* | *11.83* | *35* | *28.00* | 0.0001 |
| *Stilnox* | *101* | *14.90* | *31* | *16.67* | *16* | *12.80* | *0.6421* |
| Antidépresseurs | 154 | 22.71 | 54 | 29.03 | 64 | 51.20 | <.0001 |
| *Deroxat* | *23* | *3.39* | *10* | *5.38* | *20* | *16.00* | <.0001 |
| *Seropram* | *18* | *2.65* | *9* | *4.84* | *17* | *13.60* | <.0001 |
| *Effexor* | *26* | *3.83* | *8* | *4.30* | *9* | *7.20* | 0.2375 |
| *Laroxyl* | *17* | *2.51* | *9* | *4.84* | *6* | *4.80* | *0.1610*** |
| *Prozac* | *18* | *2.65* | *5* | *2.69* | *8* | *6.40* | *0.0810*** |

** $Chi^2$ non valide

***Tableau 5 : Consommation de psychotropes en fonction de l'état cognitif à l'inclusion***

Cependant, on pourrait aussi se dire que les sujets déments sont probablement en moyenne plus âgés que les autres et que c'est donc simplement les sujets âgés qui sont plus consommateurs de psychotropes que les plus jeunes (biais de confusion). Afin de vérifier que la différence observée précédemment est bien dûe au niveau de cognition, nous avons effectué une étude multivariée. On peut ainsi dire qu'à âge, sexe et niveau d'études égaux, les sujets déments sont près de 4 fois plus consommateurs que les non

déments pris comme référence (0R=3,96, p<0,001 et intervalle de confiance IC95% ne contenant pas 1). Cependant, les sujets à statut cognitif intermédiaire ne sont pas significativement plus consommateurs que les sujets à statut cognitif normal (*Tableau 6*).

| | OR | IC95% | p |
|---|---|---|---|
| **PSYCHOTROPES** | | | |
| Age | 1,03 | 1,01-1,06 | 0.0030 |
| Sexe féminin | 1,86 | 1,40-2,47 | <.0001 |
| Bas niveau d'étude | 0,93 | 0,70-1,25 | 0.6338 |
| **SCN** | **1** | | |
| **SCI** | **1,14** | **0,78-1,64** | **0.5041** |
| **Démence** | **3,96** | **2,24-7,01** | **<.0001** |

***Tableau 6 : Evaluation de la consommation de psychotropes en fonction du statut cognitif à âge, sexe et niveau d'étude égaux***

On a procédé ainsi pour les anxiolytiques, les hypnotiques et les antidépresseurs. On note ainsi qu'à âge, sexe et niveau d'études égaux, les sujets déments sont plus de 2 fois plus consommateurs d'anxiolytiques que les sujets à SCN (OR=2,10, p=0,0006). Ils sont légèrement plus consommateurs d'hypnotiques, la différence étant légère mais tout de même significative (OR=1,66, p< 0,05). Enfin, les sujets déments sont aussi près de 3 fois plus consommateurs d'antidépresseurs que les sujets à SCN (OR=2,89, p<0,0001) (*Tableau 7*). Comme précédemment pour les psychotropes toutes classes confondues, les sujets avec statut cognitif intermédiaire ne sont pas plus consommateurs que les sujets cognitivement normaux, en tenant compte de l'âge, du sexe et du niveau d'études.

| | OR | IC95% | p |
|---|---|---|---|
| **ANXIOLYTIC** | | | |
| Age | 1,02 | 1,00-1,04 | 0.0588 |
| Sexe féminin | 1,95 | 1,50-2,55 | <.0001 |
| Bas niveau d'étude | 1,05 | 0,79-1,39 | 0.7461 |
| **SCN** | **1** | | |
| **SCI** | **0,86** | **0,59-1,24** | **0.4211** |
| **Déments** | **2,10** | **1,38-3,20** | **0.0006** |
| | | | |
| **HYPNOTIC** | | | |
| Age | 1,03 | 1,00-1,05 | 0.0198 |
| Sexe féminin | 1,47 | 1,10-1,96 | 0.0094 |
| Bas niveau d'étude | 1,30 | 0,96-1,77 | 0.0956 |
| **SCN** | **1** | | |
| **SCI** | **0,84** | **0,56-1,26** | **0.3905** |
| **Démence** | **1,66** | **1,08-2,55** | **0.0206** |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **ANTIDEPRESS** | | | |
| Age | 1,04 | 1,02-1,06 | 0.0008 |
| Sexe féminin | 2,10 | 1,56-2,81 | <.0001 |
| Bas niveau d'étude | 1,03 | 0,75-1,42 | 0.8494 |
| **SCN** | **1** | | |
| **SCI** | **1,29** | **0,86-1,94** | **0.2166** |
| **Déments** | **2,89** | **1,87-4,44** | **<.0001** |

***Tableau 7 : Evaluation de la consommation d'anxiolytiques, hypnotiques et antidépresseurs en fonction du statut cognitif à âge, sexe et niveau d'étude égaux***

Enfin, nous avons focalisé notre attention sur les BZD et apparentées, anxiolytiques et hypnotiques en relation avec le statut cognitif initial. On trouve là aussi que les sujets déments sont significativement plus consommateurs que les sujets cognitivement normaux (OR = 1,81, p=0,0056) (Cf. Tableau 8).

| | OR | IC95% | p |
|---|---|---|---|
| **BZD** | | | |
| Age | 1,03 | 1,01-1,05 | 0.008 |
| Sexe féminin | 1,71 | 1,32 -2,23 | <.0001 |
| Bas niveau d'étude | 1,17 | 0,89-1,54 | 0.2711 |
| **SCN** | 1 | | |
| **SCI** | 1,07 | 0,75-1,54 | 0.7041 |
| **Déments** | **1,81** | **1,19 -2,76** | **0.0056** |

***Tableau 8: Evaluation de la consommation de BZD en fonction du statut cognitif en tenant compte de l'âge, du sexe et du niveau d'études***

Afin de vérifier que le choix des molécules mis en évidence précédemment dépendait bien du statut cognitif, nous avons effectué à nouveau des études multivariées. Au niveau du choix de l'anxiolytique, on trouve bien qu'à âge, sexe et niveau d'études égaux, les sujets déments sont globalement moins consommateurs de Lexomil (Bromazepam) bien que cette différence ne soit pas significative (OR=0,57, p=0,52)). Cependant ils sont 2 fois plus consommateurs de Xanax (Alprazolam) que les sujets à statut cognitif normal (p=0,0081) et près de 3 fois plus consommateurs de Seresta (Oxazepam) (p=0,0057). On note également que les sujets à statut cognitif intermédiaire n'ont pas de consommations significativement différentes des sujets à statut cognitif normal sauf pour le Xanax où ils sont globalement moins consommateurs que les sujets à SCN, cette différence étant très proche de la significativité (p=0,0559) (*Tableau 9*).

| LEXOMIL | | | |
|---|---|---|---|
| | OR | IC95% | p |
| Age | 1,02 | 0,99 -1,05 | 0.2462 |
| Sexe féminin | 2,04 | 1,43 -2,92 | <.0001 |
| Bas niveau d'études | 1,14 | 0,77 -1,67 | 0.5241 |
| SCN | **1** | | |
| SCI | 1,06 | 0,65 -1,72 | 0.8241 |
| déments | 0,57 | 0,30 -1,08 | 0.0853 |
| **ATARAX** | | | |
| Age | 1,01 | 0,98 - 1,04 | 0.6290 |
| Sexe féminin | 1,21 | 0,82 -1,77 | 0.3340 |
| Bas niveau d'études | 0,99 | 0,66 -1,49 | 0.9572 |
| SCN | **1** | | |
| SCI | 0,98 | 0,57 -1,70 | 0.9519 |
| déments | 1,42 | 0,81 -2,50 | 0.2252 |
| **XANAX** | | | |
| Age | 1,02 | 0,98 -1,05 | 0.3345 |
| Sexe féminin | 1,40 | 0,93 -2,10 | 0.1051 |
| Bas niveau d'études | 1,02 | 0,67 -1,57 | 0.9187 |
| SCN | **1** | | |
| SCI | 0,51 | 0,25 -1,02 | 0.0559 |
| déments | 2,08 | 1,21 -3,58 | 0.0081 |
| **LYSANXIA** | | | |
| Age | 0,99 | 0,95 -1,04 | 0.6820 |
| Sexe féminin | 1,28 | 0,74 -2,22 | 0.3856 |
| Bas niveau d'études | 0,75 | 0,41 -1,36 | 0.3412 |
| SCN | **1** | | |
| SCI | 1,43 | 0,66 -3,11 | 0.3713 |
| déments | 1,88 | 0,84 -4,20 | 0.1246 |
| **SERESTA** | | | |
| Age | 1,03 | 0,98 -1,08 | 0.2547 |
| Sexe féminin | 1,27 | 0,69 -2,34 | 0.4413 |
| Bas niveau d'études | 0,89 | 0,46 -1,71 | 0.7300 |
| SCN | **1** | | |
| SCI | 1,06 | 0,42 -2,69 | 0.8995 |
| déments | 2,97 | 1,37 -6,41 | 0.0057 |

***Tableau 9 : consommation des médicaments anxiolytiques en fonction du statut cognitif à âge, sexe et niveau d'étude égaux***

En ce qui concerne les hypnotiques, on retrouve bien une préférence pour l'Imovane (Zopiclone) chez les sujets déments qui sont près de 2 fois plus consommateurs que les sujets à statut cognitif normal (OR=1,88, p=0,0110) (*Tableau 10*).

| IMOVANE | | | |
|---|---|---|---|
| | OR | IC95% | p |
| Age | 1,03 | 1,00 -1,06 | 0.0363 |
| Sexe féminin | 1,37 | 0,96 -1,95 | 0.0822 |
| Bas niveau d'études | 1,19 | 0,82 -1,73 | 0.3711 |
| SCI | 0,70 | 0,41- 1,20 | 0.1946 |
| déments | 1,88 | 1,16- 3,06 | 0.0110 |
| **STILNOX** | | | |
| Age | 1,03 | 1,00- 1,05 | 0.0806 |
| Sexe féminin | 1,41 | 0,99- 2,01 | 0.0599 |
| Bas niveau d'études | 1,36 | 0,93- 1,99 | 0.1185 |
| SCI | 0,94 | 0,59- 1,53 | 0.8141 |
| déments | 0,66 | 0,36- 1,21 | 0.1758 |

***Tableau 10 : consommation des médicaments hypnotiques en fonction du statut cognitif à âge, sexe et niveau d'études égaux***

Enfin, au niveau des antidépresseurs, les déments consomment plus de 5 fois plus de Deroxat (Paroxetine) que les sujets à SCN (OR=5,74, IC=2,78-11,82). Ils sont aussi plus de 3 fois plus consommateurs de Seropram (OR=3,38, 1,57-7,28). Ils semblent aussi se voir plus souvent prescrire de l'Effexor ou du Laroxyl mais la différence pour ces deux molécules n'est pas significative (*Tableau 11*). En revanche, aucune différence n'est observée entre les trois statuts cognitifs pour le Prozac (p=0,6782 pour les déments par exemple).

| DEROXAT | | | |
|---|---|---|---|
| | OR | IC95% | p |
| Age | 1,01 | 0,96 1,05 | 0.8410 |
| Sexe féminin | 1,33 | 0,75 2,35 | 0.3357 |
| Bas niveau d'études | 0,72 | 0,39 1,34 | 0.2978 |
| SCN | **1** | | |
| SCI | 1,92 | 0,83 4,44 | 0.1296 |
| déments | 5,74 | 2,78 11,82 | <.0001 |
| **SEROPRAM** | | | |
| Age | 1,08 | 1,04 1,14 | 0.0007 |
| Sexe féminin | 1,52 | 0,81 2,85 | 0.1899 |
| Bas niveau d'études | 1,16 | 0,59 2,31 | 0.6639 |
| SCN | **1** | | |
| SCI | 1,40 | 0,57 3,43 | 0.4645 |
| déments | 3,38 | 1,57 7,28 | 0.0018 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **EFFEXOR** | | | |
| Age | 0,99 | 0,95 1,04 | 0.8012 |
| Sexe féminin | 2,61 | 1,39 4,89 | 0.0028 |
| Bas niveau d'études | 0,87 | 0,45 1,72 | 0.6938 |
| SCN | **1** | | |
| SCI | 1,28 | 0,52 3,13 | 0.5967 |
| déments | 2,08 | 0,86 4,98 | 0.1023 |
| **LAROXYL** | | | |
| Age | 0,95 | 0,90 1,01 | 0.1083 |
| Sexe féminin | 1,37 | 0,67 2,80 | 0.3929 |
| Bas niveau d'études | 1,21 | 0,54 2,74 | 0.6399 |
| SCN | **1** | | |
| SCI | 2,03 | 0,80 5,11 | 0.1345 |
| déments | 2,55 | 0,89 7,29 | 0.0804 |
| **PROZAC** | | | |
| Age | 1,09 | 1,03 1,15 | 0.0025 |
| Sexe féminin | 3,49 | 1,61 7,57 | 0.0015 |
| Bas niveau d'études | 1,77 | 0,80 3,93 | 0.1611 |
| SCN | **1** | | |
| SCI | 0,59 | 0,20 1,78 | 0.3461 |
| déments | 1,23 | 0,47 3,22 | 0.6782 |

***Tableau 11 : consommation des médicaments antidépresseurs en fonction du statut cognitif à âge, sexe et niveau d'étude égaux***

Nous avons ensuite cherché à voir si, au fil des années, la consommation de psychotropes en fonction du statut cognitif évoluait ou était stable. Nous n'avons étudié que les sujets vus en année pleine. Ainsi, si l'on prend l'exemple de l'année 2010, nous avons exclus les sujets décédés en 2010 ou avant. L'étude ne commençant qu'en Octobre 2007, les données de cette année-là ne sont que partielles et permettent simplement de voir si les proportions restent globalement les mêmes.

Pour les anxiolytiques, il est très visible que les déments restent beaucoup plus consommateurs que les autres, quelle que soit l'année d'étude. Si l'on compare les SCN et les SCI, ils sont sensiblement aussi consommateurs avec une consommation très légèrement supérieure pour les SCN de 2009 à 2011 (*Figure 12*).

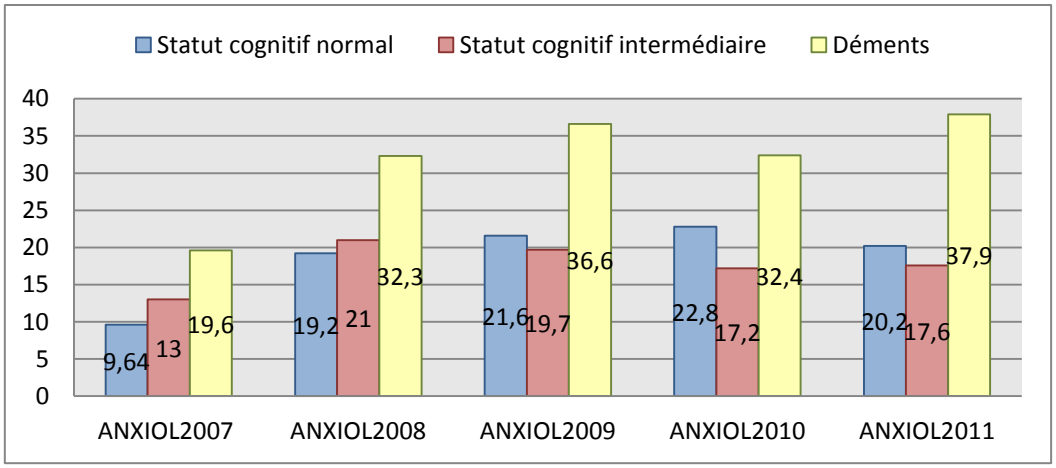



***Figure 12 : Evolution du pourcentage de consommateurs d'anxiolytiques suivant le statut cognitif entre 2007 et 2011***

Pour les antidépresseurs, les déments sont significativement plus consommateurs que les autres sur toutes les années d'étude (p< 0,05 pour chaque année). Cette fois, on note aussi que les sujets à statut cognitif intermédiaire sont plus consommateurs que les sujets à statut cognitif normal. De plus le pourcentage de consommation de chaque catégorie reste relativement stable au cours du temps (*Figure 13*).

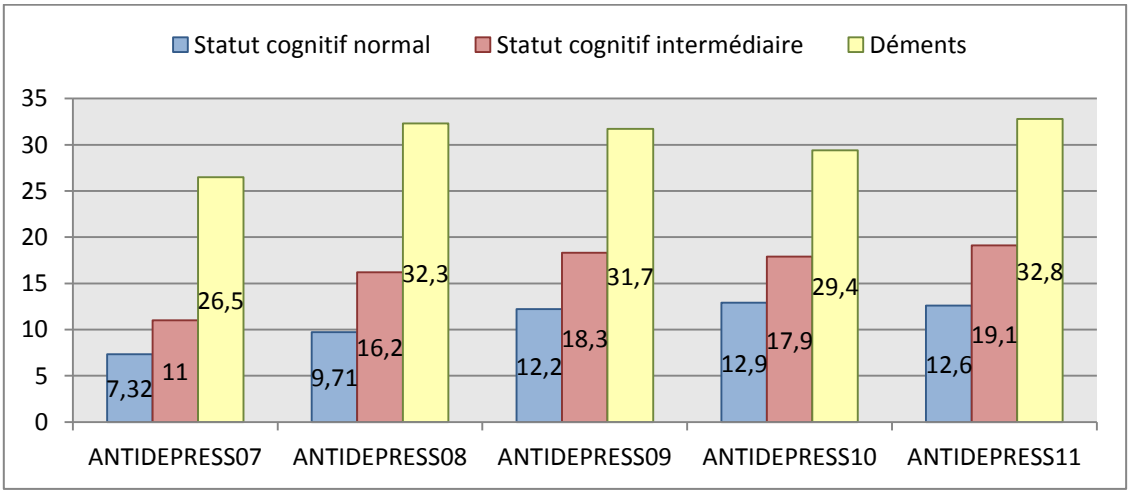



***Figure 13 : Evolution du pourcentage de consommateurs d'antidépresseurs suivant le statut cognitif entre 2007 et 2011***

Enfin, pour les hypnotiques, on retrouve à nouveau une consommation significativement supérieure et persistante au cours du suivi pour les déments que pour les autres (avec p<0,05 pour toutes les années sauf 2010) mais on ne peut pas noter d'effet de la cognition sur la consommation d'hypnotiques entre les sujets à SCN et à SCI (*Figure 14*).

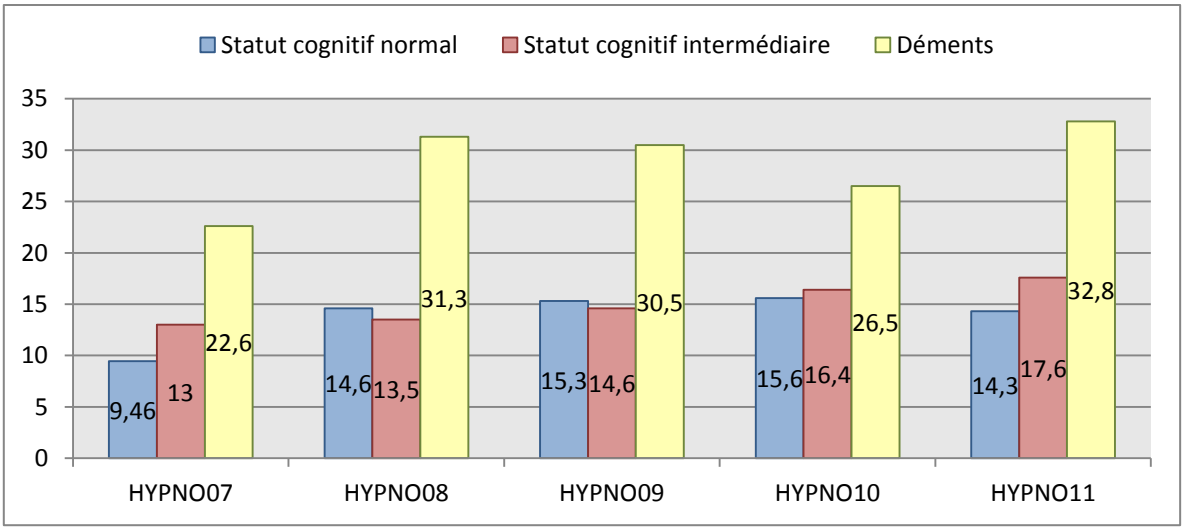



***Figure 14 : Evolution du pourcentage de consommateurs d'hypnotiques suivant le statut cognitif entre 2007 et 2011***

Pour terminer, nous avons étudié la persistance de consommation de BZD et apparentées anxiolytiques et hypnotiques (N05BA, N05CD et N05CF de la classification ATC) chez nos sujets en fonction de leur statut cognitif initial. Pour cela, nous n'avons étudié que les sujets consommateurs de BZD en 2008 et nous avons retiré les sujets décédés au cours de l'étude. Ainsi, en 2009, on trouve une nette diminution de la consommation de BZD, assez proche dans les 3 groupes (on passe de 100% à 77% pour les SCN, 74,51% pour les SCI et 71% pour les sujets déments). En 2010, les consommations continuent à baisser mais on voit nettement des différences entre chaque groupe. A partir de cette année-là, les consommations semblent se stabilisent autour de 75% chez les sujets initialement consommateurs et sans troubles cognitifs à l'inclusion alors qu'on note une nette diminution chez les personnes présentant des déficiences cognitives (SCI et démentes), et ce encore plus marquée chez les déments pour atteindre 48%(Figure 15)

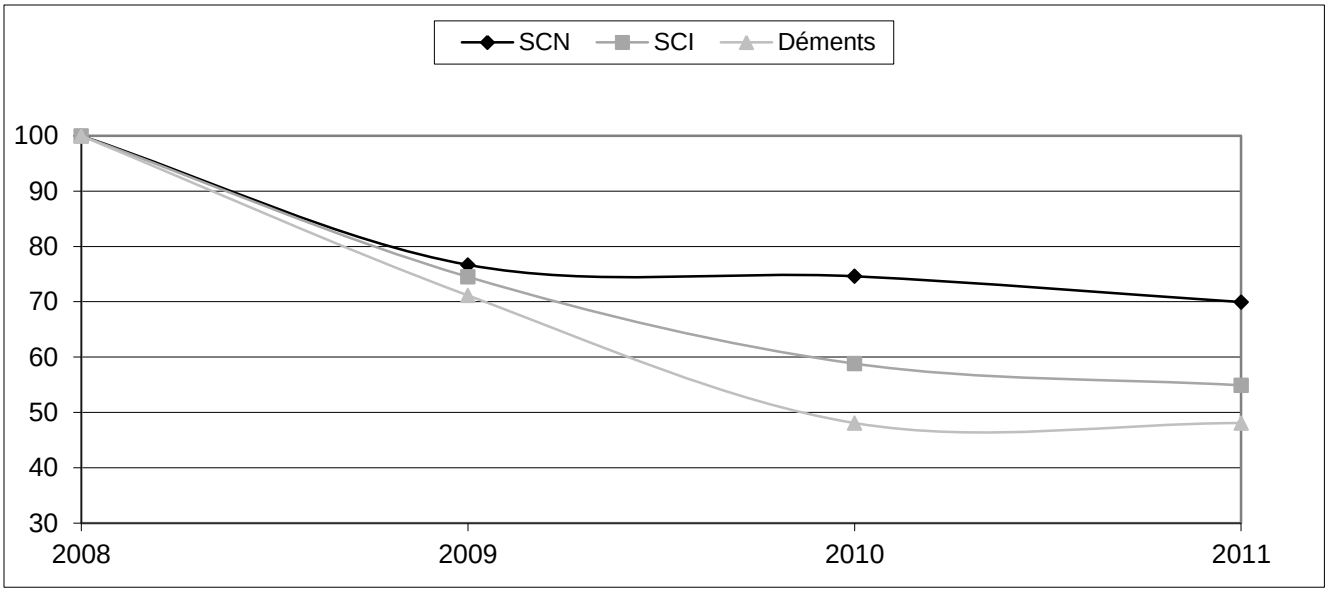



**Figure 15 : Evolution de la conso de BZD selon le statut cognitif chez les sujets initialement consommateurs**

## 2. Enquête officine

### 1) *Description générale*

- **Description de la situation personnelle**

Sur 90 questionnaires distribués pendant quatre mois, 80 ont été ont retournés par les patients, soit un taux de réponse de 89%. L'échantillon était composé de 62,5% de femmes et l'âge moyen était de près de 77 ans.

En ce qui concerne le niveau d'études, 26 sujets soit 32% de l'échantillon avaient un bas niveau d'études (pas de scolarité, enseignement primaire, certificat d'études, CAP ou CAPA), 23 sujets soit 29% un niveau d'études moyen (brevet des collèges ou BEPC, BEP ou BEPA), 29 sujets soit 36% un niveau d'études supérieur (Bac ou bac pro, BTS ou DUT, au-delà du niveau bac+2). A noter que le niveau d'études est très nettement supérieur à celui de l'échantillon de la cohorte AMI étudiée dans la première partie de ce travail.
Au niveau de la situation familiale, 48 sujets (60% de l'échantillon) sont mariés, 21 sujets (26%) sont veufs et 11 sujets (14%) sont célibataires, séparés ou autre (*Tableau 12*).

| | N | % |
|---|---|---|
| **Sexe** | | |
| - Hommes | 30 | 37,5% |
| - Femmes | 50 | 62,5% |
| **Niveau d'étude** | | |
| - Bas niveau d'étude | 26 | 32% |
| - Niveau d'étude moyen | 23 | 29% |
| - Haut niveau d'étude | 29 | 36% |
| - Ne souhaite pas répondre | 2 | 3% |
| **Situation familiale** | | |
| - Marié | 48 | 60% |
| - Veuf | 21 | 26% |
| - Célibataire ou séparé | 11 | 14% |

***Tableau 12 : description de la situation personnelle de l'échantillon-enquête officine***

- **Description du suivi médical**

Il a ensuite été demandé aux participants à quelle fréquence ils consultaient leur médecin. Parmi les 79 personnes ayant répondu à la question, 20% le voyait tous les mois et 57% 3 à 4 fois par an (*Figure 16*).

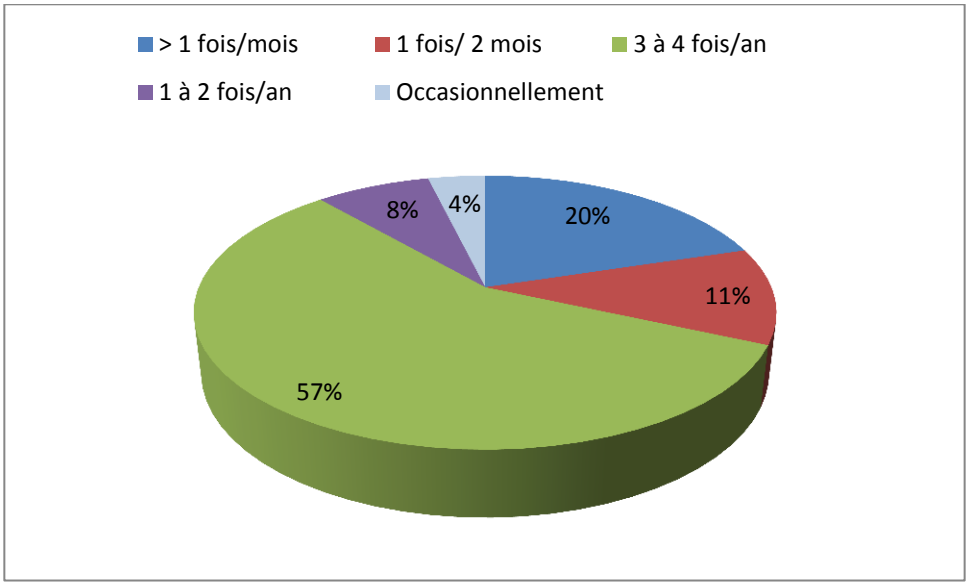



***Figure 16 : Fréquence de consultation du médecin traitant***

Sur les 72 personnes ayant répondu à la question portant sur le nombre de médicaments consommés quotidiennement, on obtient une moyenne de 5 médicaments, alors que la médiane est à 3,73. Deux sujets (soit 3%) ne consomment aucun médicament quotidiennement, 35 personnes (soit 48,5%) consomment entre 1 et 4 médicaments quotidiennement et 35 personnes (48,5%) consomment plus de 5 médicaments, ce qui correspond à la définition d'une polymédication. Au sein de cette dernière catégorie, on note que 7 sujets consomment 10 médicaments ou plus, allant jusqu'à 24 médicaments quotidiens (*Tableau 13*).

| Nombre de médicaments | | | | |
|---|---|---|---|---|
| N | Moyenne | Min | Max | Médiane |
| 72 | 5,11 | 0 | 24 | 3,73 |

***Tableau 13: Nombre de médicaments consommés quotidiennement***

Enfin, la santé subjective a également été évaluée selon la question suivante : « Considérez-vous qu'actuellement votre santé est : Très bonne, Bonne, Moyenne, Mauvaise ou Très mauvaise ». 32 sujets soit 41% de l'échantillon estiment avoir une santé bonne à très bonne, 43 personnes soit 54% estiment que leur santé est moyenne et 4 sujets soit 5% considèrent leur santé comme mauvaise (*Figure 17*).

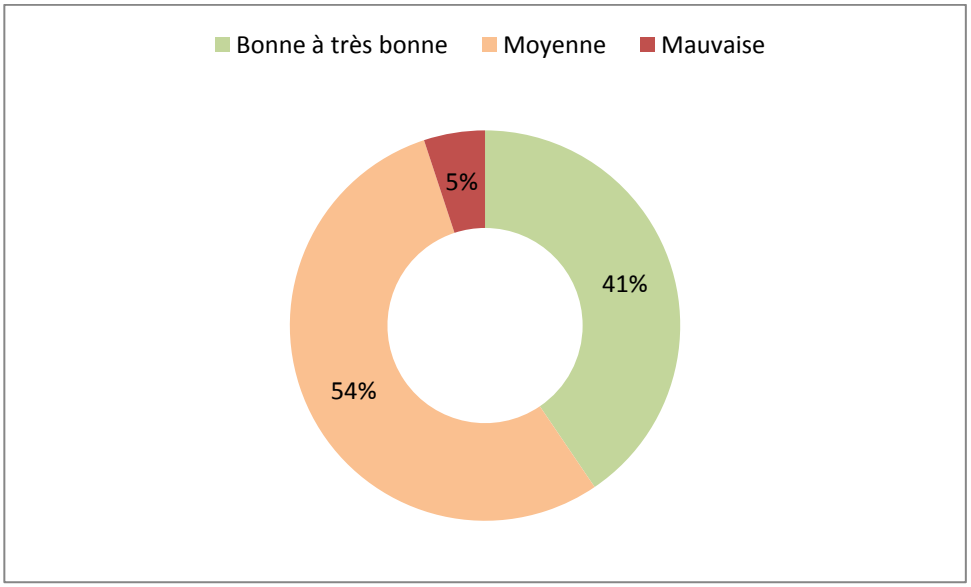



***Figure 17 : Etat de santé ressenti par les sujets***

## 2) *Connaissances sur les psychotropes*

- **Connaissances générales sur les psychotropes (anxiolytiques, hypnotiques et antidépresseurs)**

La 3ème partie du questionnaire « officine » permettait d'évaluer les connaissances des sujets en matière de psychotropes (à savoir anxiolytiques, hypnotiques et antidépresseurs), qu'ils en soient consommateurs ou non.

En ce qui concerne les anxiolytiques, 74 personnes ont répondu à la question. Près de 80% des sujets (58 sujets) en ont déjà entendu parler, 13 sujets, soit 18% n'en ont jamais entendu parler, et 3 soit 4% ne savent pas (*Figure 18*).

A propos des hypnotiques, 66 personnes ont répondu à la question. Plus de la moitié des sujets (55%, 36 sujets) en ont déjà entendu parler, 22 sujets, soit 33% n'en ont jamais entendu parler et 8 personnes soit 12% ne savent pas (*Figure 18*)

Enfin, en ce qui concerne les antidépresseurs, 64 personnes ont répondu dont 39 (61%) en ayant déjà entendu parler, 19 personnes (30%) n'en ayant jamais entendu parler, et 6 personnes (9%) ne sachant pas (*Figure 18*).

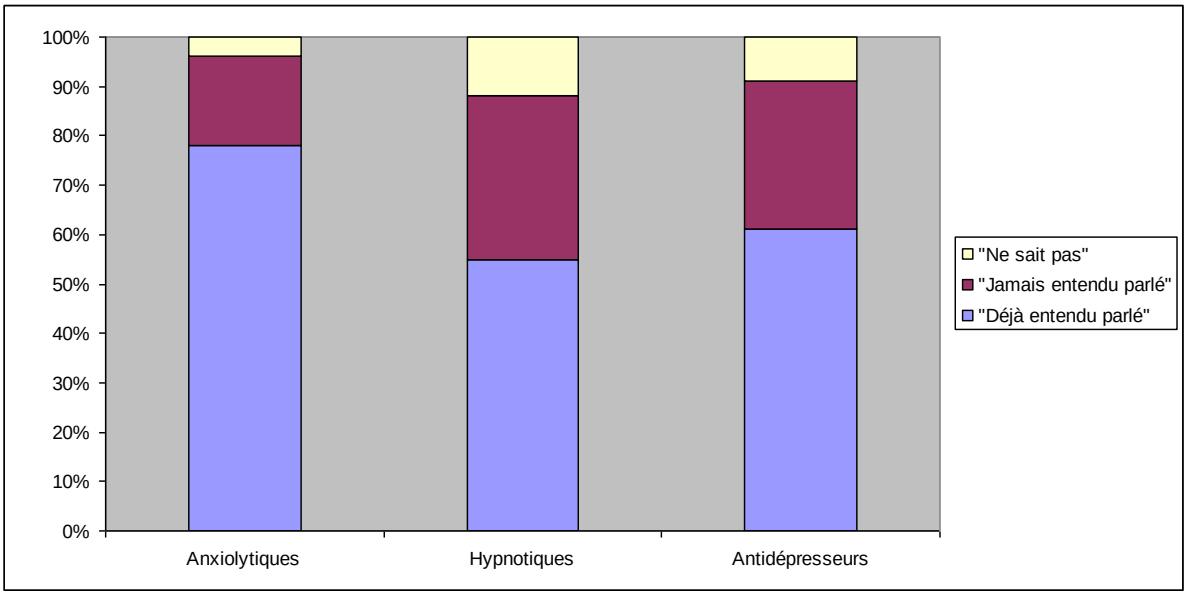



***Figure 18 : réponse aux questions « avez-vous déjà entendu parler des anxiolytiques, hypnotiques ou antidépresseurs »***

Il a ensuite été demandé aux patients de citer 1 à 3 noms d'anxiolytiques. Sur 49 noms cités, c'est largement le Bromazepam ou Lexomil qui arrive en tête avec 21 personnes l'ayant cité (*Figure 19*).

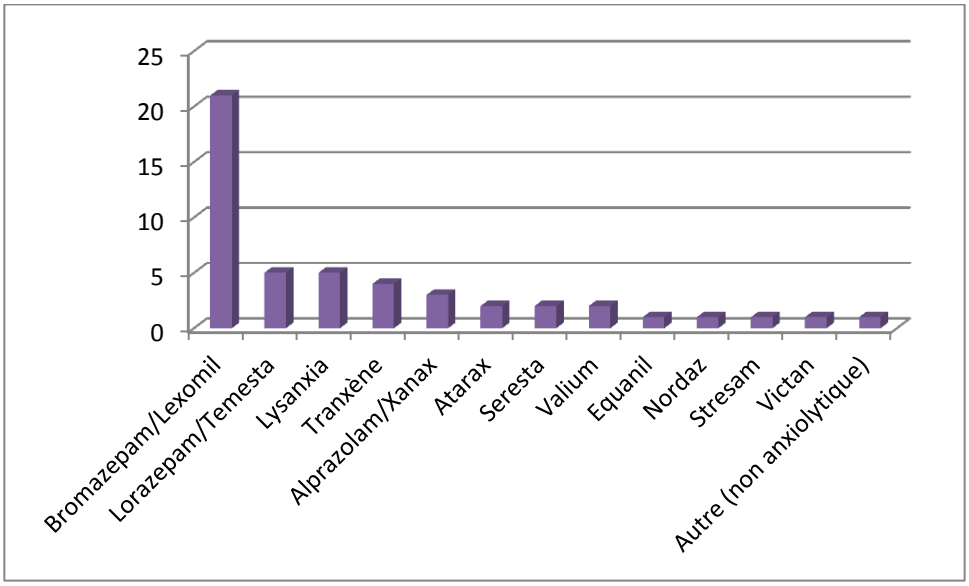



***Figure 19 : Anxiolytiques cités***

Lorsqu'il a été demandé de citer des noms d'hypnotiques, seuls 29 réponses par 19 sujets ont été données. Le nom le plus retrouvé est le Stilnox ou Zolpidem avec 7 personnes sur 19 l'ayant cité (*Figure 20*). La catégorie « autres » comprend à la fois des produits de phytothérapie tels que la Valériane ou la Passiflore, mais aussi les noms cités ne correspondant pas à un hypnotique comme le Temesta.

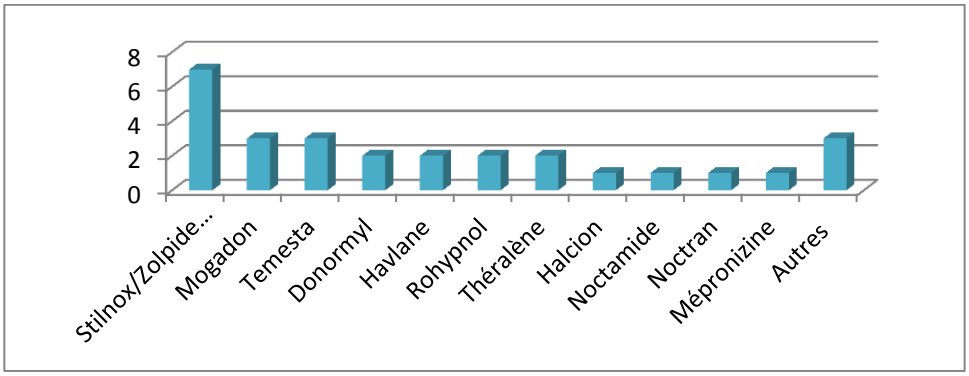



***Figure 20 : Hypnotiques cités***

Concernant les antidépresseurs, 26 noms ont été cités par 15 sujets. On retrouve en première position le Prozac cité par près d'une personne sur 2 ayant répondu à cette question (Figure 21). Nous avons regroupé les antidépresseurs cités en fonction de leur famille. Ainsi, 50% des réponses correspondent à des ISRS, 27% des tricycliques et 11% des ISRNA (Figure 22).

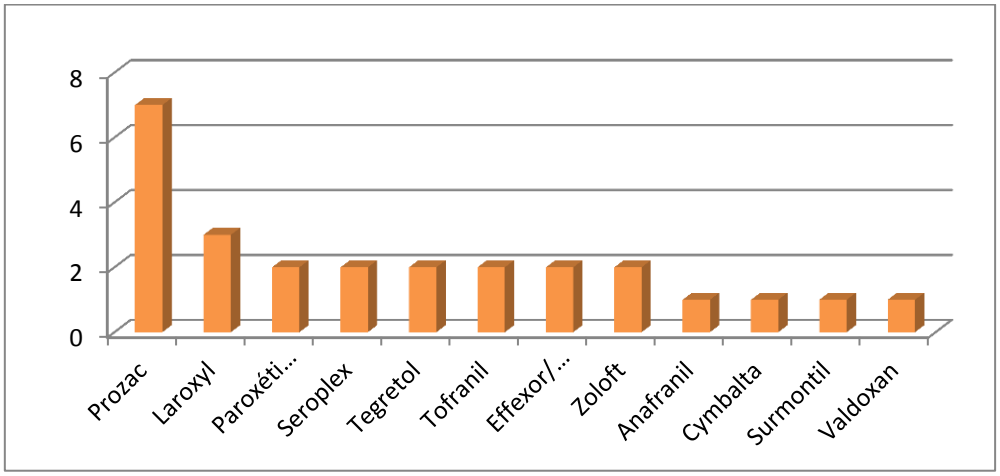



**Figure 21 : antidépresseurs cités**

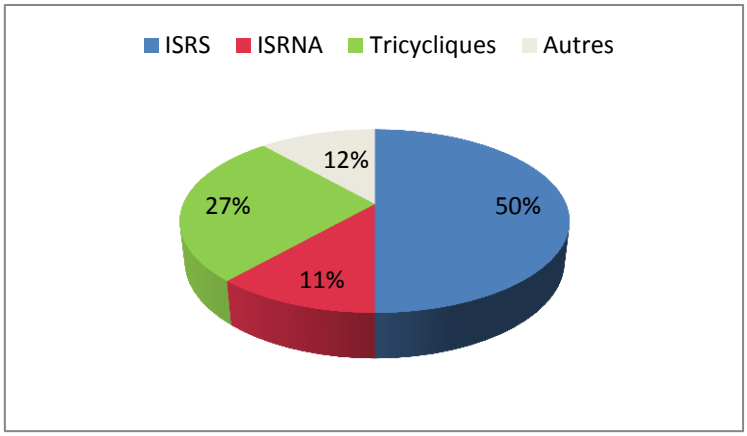



**Figure 22 : antidépresseurs cités en fonction de leurs familles**

- **Connaissances relatives à l'indication des psychotropes (anxiolytiques, hypnotiques et antidépresseurs)**

Nous nous sommes ensuite intéressés aux indications de ces psychotropes d'après les participants.

50 personnes ont noté une indication pour les anxiolytiques. On peut regrouper 64% des réponses dans la catégorie « angoisse et anxiété » (*Figure 23*).

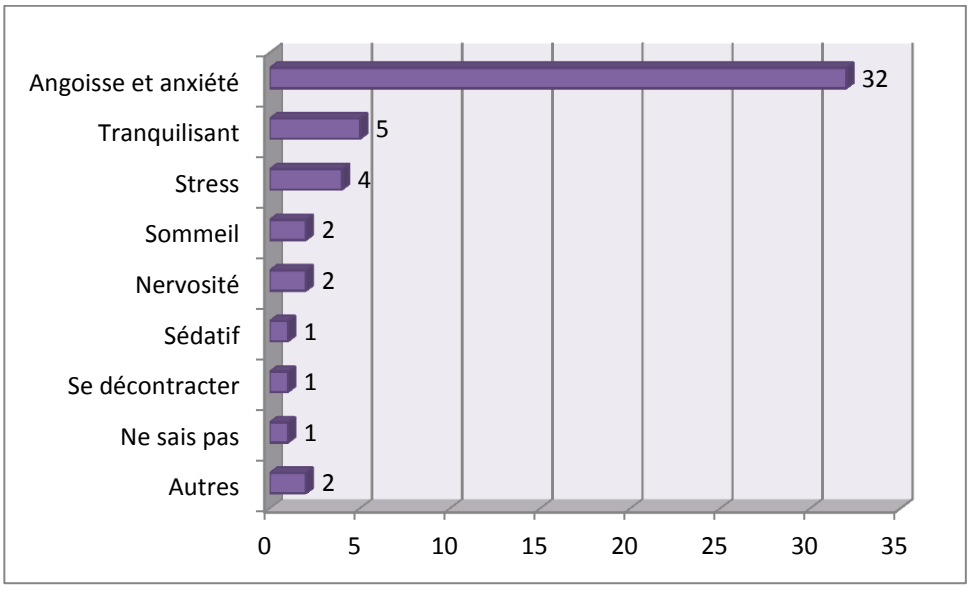



***Figure 23 : Indications supposées des anxiolytiques***

42 personnes ont cité une indication pour les hypnotiques. La quasi-totalité des sujets (près de 98%) ont inscrit que les hypnotiques étaient utilisés pour pallier à des problèmes de sommeil (*Figure 24*).

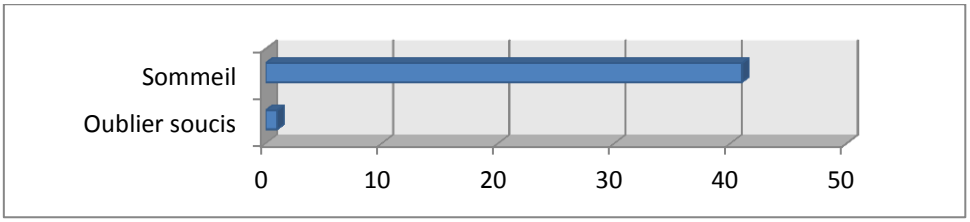



***Figure 24 : Indications supposées des hypnotiques***

Enfin, 39 personnes ont proposé une indication pour les antidépresseurs. La majorité des sujets (63%) a noté que ces médicaments étaient prescrits dans le cadre de dépression (*Figure 25*).

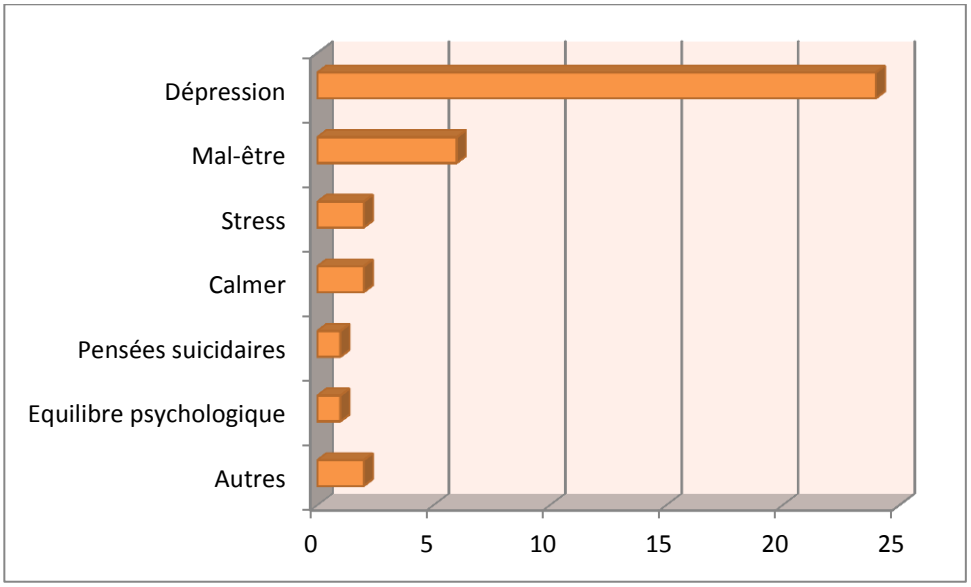



***Figure 25 : Indications supposées des antidépresseurs***

- **Connaissances relatives à la durée recommandée de consommation des psychotropes (anxiolytiques, hypnotiques et antidépresseurs)**

Il a donc été demandé aux sujets quelle était la durée de prescription recommandée pour chacune des classes d'après eux.

50 personnes ont répondu à cette question en ce qui concernait les **anxiolytiques**. Certain ayant inscrit plusieurs croix dans le tableau proposé, on obtient 54 réponses.

37% des sujets estiment qu'il s'agit de médicaments à utiliser ponctuellement, mais si l'on regroupe les catégories « 3-6mois », « 6 mois-1an », « plusieurs années » et « traitement à vie » on trouve tout de même 37% des réponses (*Figure 26*).

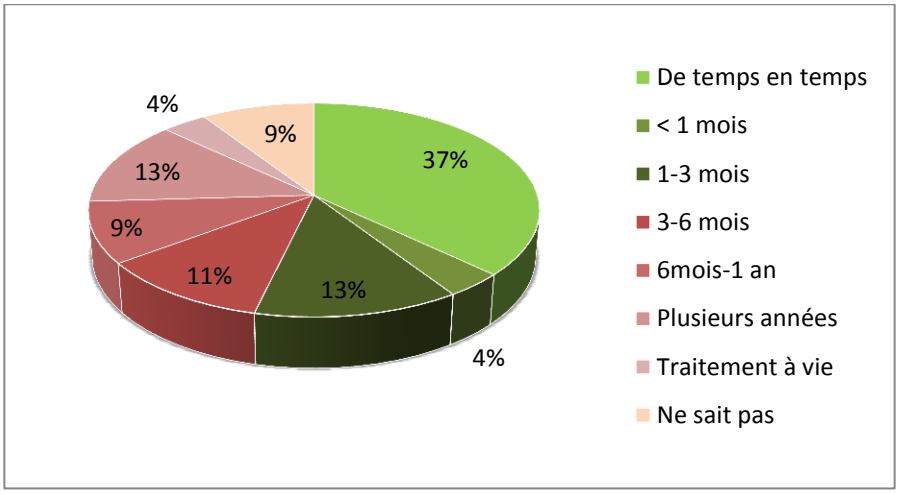



***Figure 26 : Durée de prescription supposée des anxiolytiques***

En ce qui concerne les **hypnotiques**, 37 personnes ont participé avec 39 réponses. On note tout de même que 56% des sujets ont répondu que les hypnotiques étaient utilisés de temps en temps ou pendant moins d'un mois. Seuls 13% ont répondu qu'il s'agissait de traitement sur plusieurs années voire à vie (*Figure 27*).

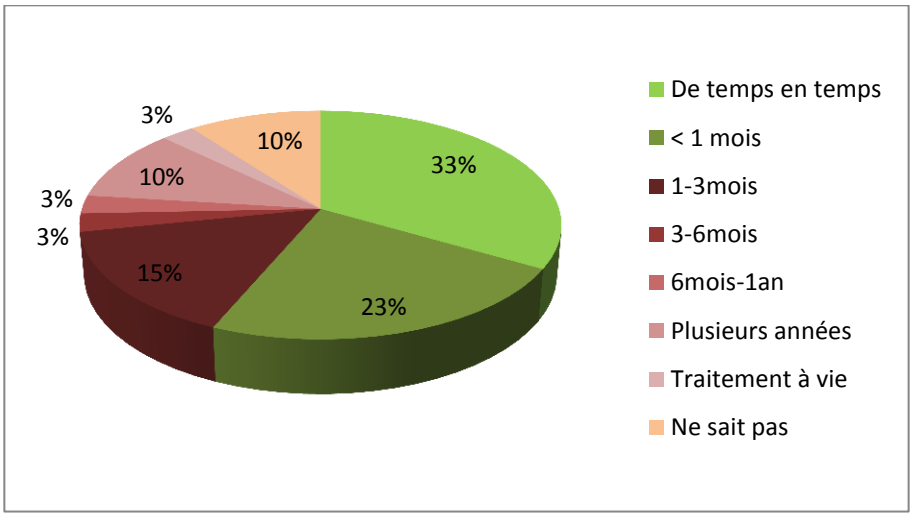



***Figure 27 : Durée de prescription supposée des hypnotiques***

Enfin, en ce qui concerne les **antidépresseurs**, nous avons obtenu 42 réponses de 40 personnes avec 43% des sujets qui supposent que les antidépresseurs sont utilisés de 6 mois à plusieurs années(***Figure** 28*).

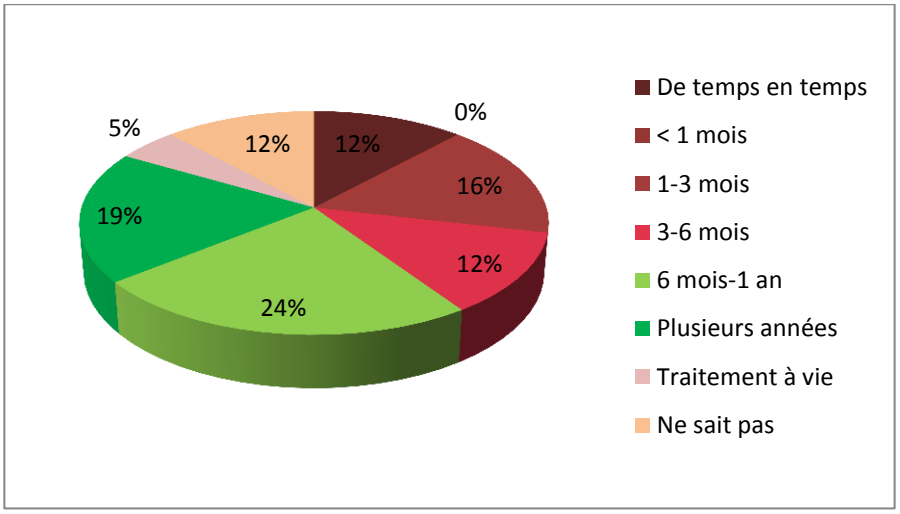



***Figure 28 : durée de prescription supposée des antidépresseurs***

- **Connaissances relatives aux conditions d'arrêt des psychotropes (anxiolytiques, hypnotiques et antidépresseurs)**

Les questions qui suivaient portaient sur les conditions d'arrêt des médicaments psychotropes avec les modalités d'arrêt et le rôle du médecin.

Au total, 69 personnes ont répondu à la question concernant les conditions d'arrêt des **anxiolytiques** avec 11 sujets (16%) qui estiment que les anxiolytiques peuvent s'arrêter du jour au lendemain et 32 sujets (46%) qui pensent que cet arrêt doit être progressif (*Figure 29*).

En ce qui concerne les **hypnotiques**, 59 personnes ont répondu à la question avec 9 sujets (15%) qui estiment que les hypnotiques peuvent s'arrêter du jour au lendemain et 17 sujets (29%) qui pensent que cet arrêt doit être progressif. La majorité des sujets (56%) ne connait pas les modalités d'arrêt des hypnotiques (*Figure 29*).

Enfin, 60 personnes ont répondu à la question concernant les conditions d'arrêt des **antidépresseurs** avec 3 sujets (5%) qui estiment que les antidépresseurs peuvent s'arrêter du jour au lendemain et 24 sujets (40%) qui pensent que cet arrêt doit être

progressif. Là encore, la majorité des sujets (55%) n'a pas d'idée sur les conditions d'arrêt des antidépresseurs (*Figure 29*).

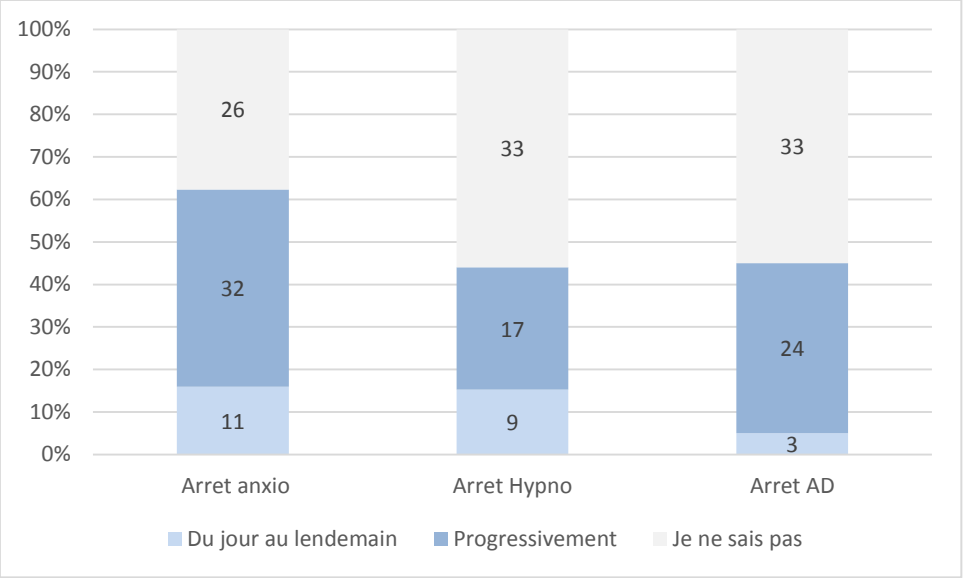



***Figure 29 : Condition d'arrêt des anxiolytiques, hypnotiques et antidépresseurs***

En ce qui concerne le rôle du médecin dans l'arrêt des anxiolytiques, sur les 69 sujets ayant répondu, 32 (46%) pensent que l'arrêt ne peut se faire qu'avec l'avis du médecin contre 7 (10%) qui estiment que l'avis du médecin n'est pas nécessaire et 11 (16%) qui suggèrent que cela dépend des cas (***Figure 30***).

Vis-à-vis du rôle du médecin pour l'arrêt des hypnotiques, 60 sujets ont répondu avec 25 personnes (41%) qui n'envisagent l'arrêt d'un hypnotique qu'avec l'aide du médecin contre 7 (12%) qui pensent que ce traitement peut s'arrêter spontanément et 7 (12%) qui estiment que cela dépend des cas (***Figure 30***)

Enfin, en ce qui concerne le rôle du médecin dans l'arrêt du traitement par antidépresseur, sur 61 réponses, la majorité (56%) pensent que l'on ne peut arrêter ces traitements qu'avec l'aide du médecin (***Figure 30***).

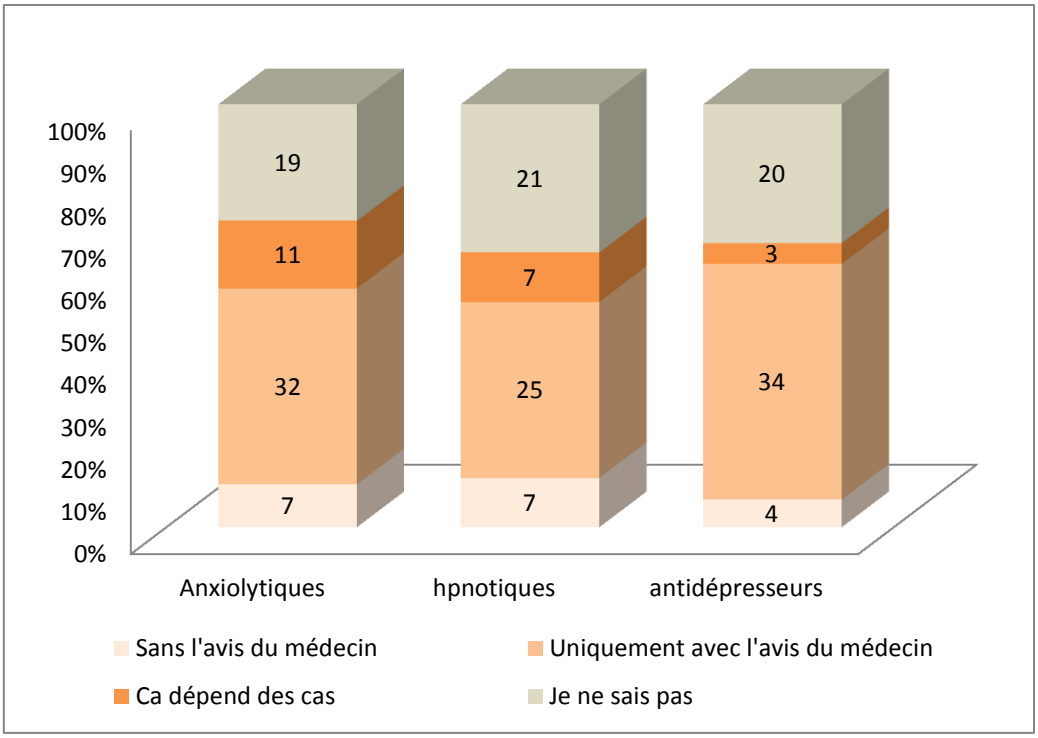



*Figure 30 : Rôle du médecin dans l'arrêt du traitement par anxiolytiques, hypnotiques et antidépresseurs*

Enfin la dernière partie du questionnaire concerne la consommation personnelle d'anxiolytiques (même ponctuelle) au cours de la vie.

### 3) *Consommation d'anxiolytiques au cours de la vie*

Sur 78 sujets ayant répondu à la question, 35, soit 45% de l'échantillon a déjà consommé un anxiolytique au moins une fois dans sa vie.

Nous avons interrogé les patients sur les médicaments anxiolytiques pris au cours de leur vie. Il en ressort que la molécule la plus consommée est le Bromazepam (ou Lexomil) avec plus de 68% des patients consommateurs d'anxiolytiques déclarant en avoir consommé au moins une fois dans leur vie. On note également que la majorité des anxiolytiques utilisés par les sujets sont des benzodiazépines (BZD) (en violet sur le diagramme) (*Figure 31*).

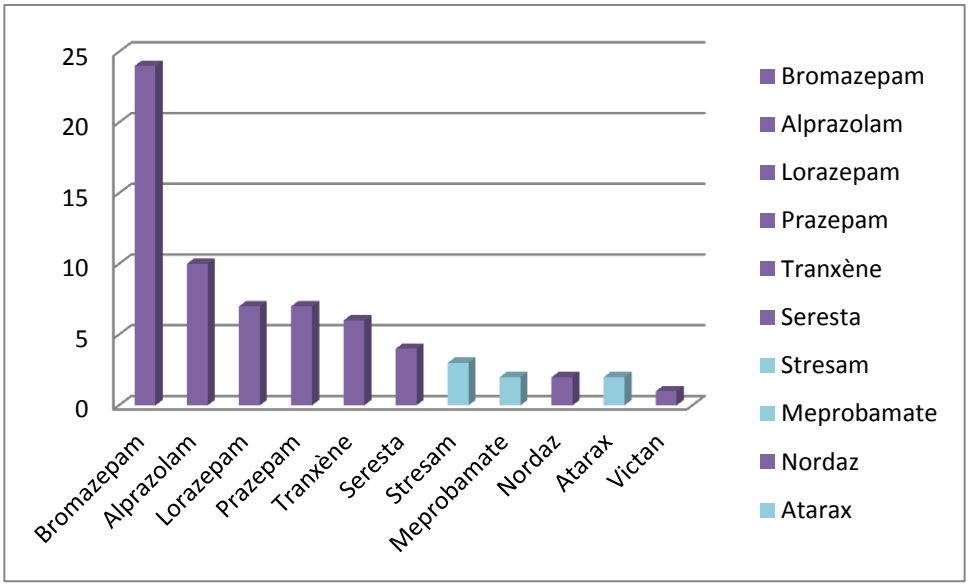



*Figure 31 : Médicaments consommés par les sujets ayant déjà utilisé un anxiolytique (en violet : BZD, en bleu : non BZD)*

Pour les 35 sujets consommateurs d'anxiolytiques, deux périodes principales de début de traitement par anxiolytiques émergent nettement : entre 45 et 60 ans (37%) et après 60 ans (46%) (*Figure 32*).

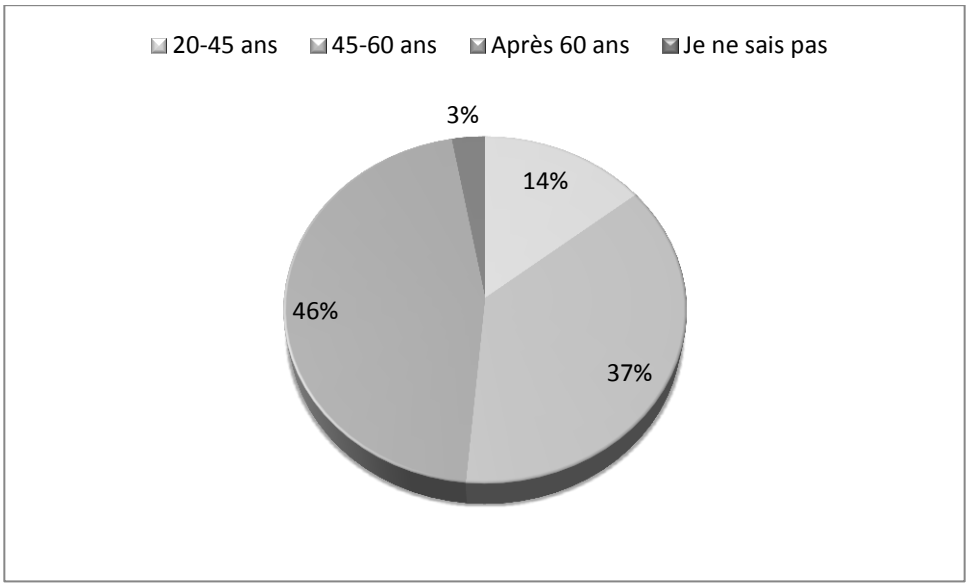



***Figure 32 : Age lors de la première prise d'anxiolytique***

Les sujets ont ensuite dû déterminer comment ils se considéraient en tant que consommateurs d'anxiolytiques. Sur 35 réponses, la moitié se considérait comme consommateur occasionnel à très occasionnel. On retrouve cependant plus d'un quart des sujets qui décrivent plusieurs années de consommation (*Figure 33*).

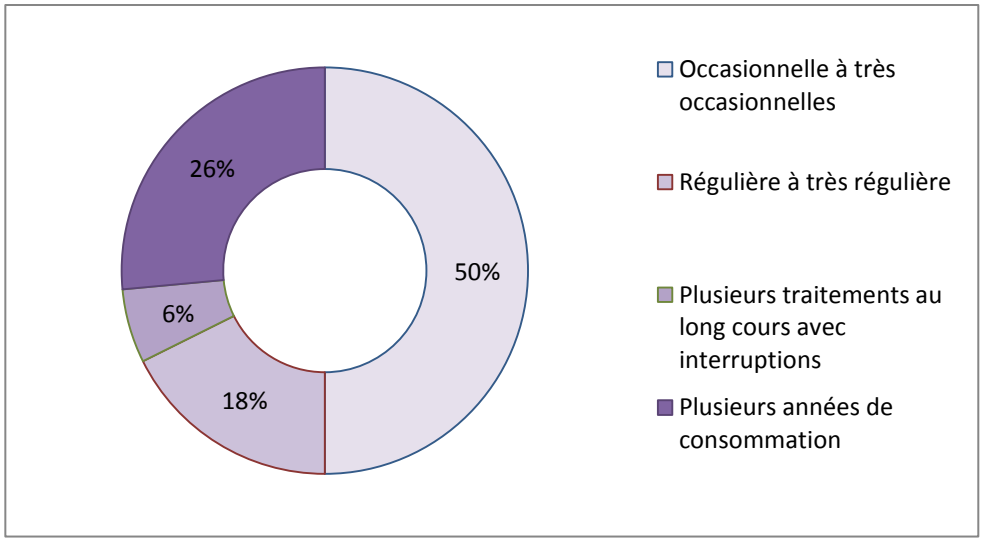



***Figure 33 : Fréquence de prise des anxiolytiques***

Nous avons ensuite demandé aux sujets s'ils avaient déjà vécu des périodes d'interruption du traitement par anxiolytiques au cours de leur vie. C'est le cas de 25 de nos 32 sujets, soit 78% de nos consommateurs.

A ceux qui avaient répondu « oui » à la question précédente, nous avons demandé quelles avaient été les conditions d'arrêt de leur traitement. Sur les 22 sujets ayant répondu à la question, 68% ont arrêté le traitement de leur propre initiative, sans l'aide du médecin.

Concernant les difficultés éprouvées à arrêter ce traitement, la majorité des sujets (87% des 23 sujets) estimaient ne pas avoir eu de problème particulier pour arrêter les anxiolytiques.

A noter aussi que sur les 35 consommateurs d'anxiolytiques, seuls 14 (40%) connaissent la durée de prescription recommandée.

### *4) Consommation actuelle d'anxiolytiques*

Sur 33 sujets ayant répondu à la question sur la consommation actuelle, 18 suivent actuellement un traitement par anxiolytiques soit 55%.

Seuls 13 des 18 sujets consommant actuellement des anxiolytiques ont indiqué depuis combien de temps ils en prenaient. 1 seule personne en consomme depuis moins de 3 mois alors que 6 sujets (46%) se disent consommateurs depuis plus de 10 ans (*Figure 34*).

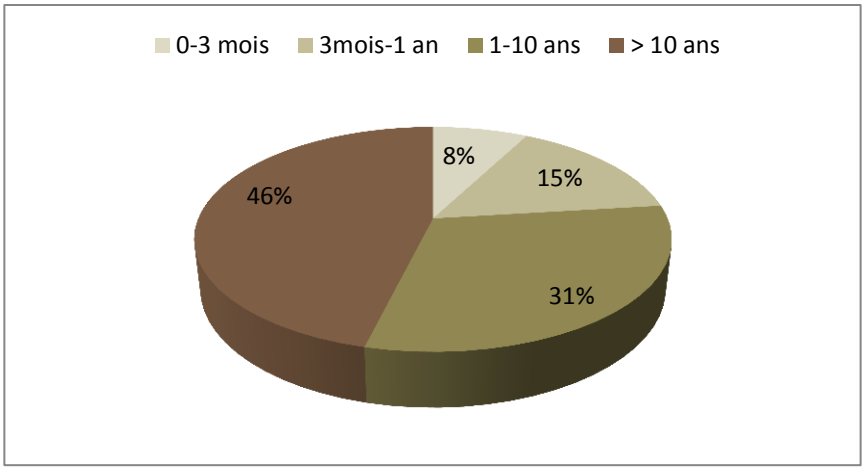



***Figure 34 ; Durée de consommation d'anxiolytiques chez les consommateurs actuels***

17 sujets actuellement consommateurs se sont ensuite exprimés sur leur volonté d'arrêter les anxiolytiques. Plus de la moitié a déjà envisagé cet arrêt.

### 5) *Effets bénéfiques et néfastes ressentis*

Pour terminer, nous avons demandé aux sujets ayant déjà consommé un anxiolytique s'ils avaient des effets bénéfiques et/ou néfastes à décrire.

En ce qui concerne les effets **bénéfiques**, sur 29 sujets ayant répondu à la question, 26 soit 90% en décrivent. Les termes les plus souvent retrouvés sont :

- moins d'anxiété et d'angoisses, plus de sérénité,
- meilleur sommeil,
- quiétude,
- apaisement,
- calmants,
- aident à surmonter un évènement difficile de la vie tel que le décès d'un proche.

Au niveau des effets **néfastes**, 11 sujets sur 30 (37%) en décrivent. On retrouve :

- une altération de la vivacité d'esprit,
- des pertes de mémoire allant de très légères à oubli complet d'une période de la vie,
- sédation,
- dépendance, accoutumance.

### *6) Consommation d'anxiolytiques et santé subjective*

Nous avons ensuite cherché à savoir s'il existait un lien significatif entre consommation d'anxiolytiques et état de santé subjectif. Nous trouvons en effet que les consommateurs d'anxiolytiques se définissent comme en moins bonne santé que les non consommateurs. Seulement 26.5% des consommateurs s'estiment être en bonne santé contre 48.8% des non-consommateurs (p=0,0457) (noter cependant ici que nous ne tenons pas compte de facteurs de confusion potentiellement importants comme l'âge par exemple). Nous pouvons donc conclure sur un lien statistiquement significatif entre consommation d'anxiolytiques et état de santé subjectif.

Ces résultats sont également confortés par les analyses sur le nombre de médicaments consommés. Les consommateurs d'anxiolytiques absorbent en moyenne près de 2 médicaments de plus que les non-consommateurs (6,4 médicaments en moyenne contre 4,48 chez les non-consommateurs, p=0,0492).

Enfin des résultats vont également dans le même sens avec la variable relative à la fréquence de consultation chez le médecin traitant, mais la différence n'était pas statistiquement significative au seuil de 5%. Ainsi, 40,0% des consommateurs consultent leur médecin fréquemment contre 26,2% des non consommateurs (p=0.1975).

# DISCUSSION

# DISCUSSION

Ce travail a permis de décrire et de caractériser la consommation de psychotropes chez des sujets de 65 ans et plus, de décrire les connaissances des personnes âgées sur leur utilisation et d'étudier les relations entre consommation de psychotropes, troubles cognitifs et démence.

Ma thèse a été réalisée à partir de deux sources de données différentes, selon les objectifs visés. Afin de décrire les connaissances en matière de conditions d'utilisation des psychotropes, j'ai réalisé une enquête spécifique au sein de l'officine en milieu urbain dans laquelle j'effectuais mon stage auprès de 80 patients (avec un très bon taux de participation de 89%). D'autre part, des travaux plus analytiques ont été réalisés sur les données de la cohorte épidémiologique AMI, incluant plus de 1000 participants vivant en milieu rural en Gironde et pour lesquels 5 années de données de remboursements de médicaments de l'assurance maladie étaient disponibles.

## 1. Principaux résultats de mon travail

### *1) Description des consommations de psychotropes chez les sujets*

Près des deux tiers des sujets de la cohorte AMI (64%) ont acheté au moins une boite de psychotropes entre Octobre 2007 et Juin 2012 : **42% avaient acheté des anxiolytiques**, 27% des hypnotiques et 28% des antidépresseurs.

Il est important de noter que pour chacune des trois classes pharmaceutiques étudiées, de nombreuses personnes n'ont consommé (ou du moins acheté) qu'une seule boîte. Cela peut avoir différentes explications : certains consomment peut-être un psychotrope de façon ponctuelle (cela peut être le cas des anxiolytiques et des hypnotiques par exemples). D'autres ont éventuellement un problème de tolérance du traitement qui va conduire à un changement de molécules. Enfin, certains éprouvent peut-être une certaine crainte face à ces médicaments, d'où un arrêt spontané voire un simple achat sans consommation.

Cependant, de façon générale, on peut noter que les durées de consommation de psychotropes dans la cohorte AMI sont globalement très supérieures aux recommandations. En effet, alors que les anxiolytiques sont indiqués pour une durée maximale de 12 semaines, dans la cohorte AMI, près de la moitié des sujets se voyant prescrire des anxiolytiques en consomment plus de 6 mois par an. De même, les hypnotiques qui ne doivent normalement pas être prescrits pour plus de 4 semaines sont utilisés sur une durée plus longue pour environ ¾ des sujets.

Dans la population ayant répondu à l'auto-questionnaire à l'officine (cette fois-ci en milieu urbain), on peut noter des résultats similaires. En effet, 45% des sujets interrogés ont déjà consommé un anxiolytique. Malgré la relativement faible taille d'échantillon de cette « enquête officine » spécifique, on retrouve finalement un échantillon assez représentatif en terme de consommation d'anxiolytiques. Parmi les 18 sujets actuellement consommateurs, 1 seul en prend depuis moins de 3 mois, c'est donc le seul qui rentre encore dans les recommandations, tous les autres en consomment depuis plus de 3 mois, dont près de la moitié depuis plus de 10 ans (46%). Cette consommation chronique peut éventuellement s'expliquer par la perception positive qu'en ont les sujets. En effet, selon notre enquête à l'officine, 90% des personnes ayant déjà consommé un anxiolytique citent des effets bénéfiques contre 37% des effets néfastes.

## 2) *Comparaison des consommations de psychotropes suivant le statut cognitif*

- **Consommation de psychotropes selon le statut cognitif :**

Au regard de l'action des psychotropes au niveau cérébral, la question des relations avec la cognition est particulièrement importante. Elle se pose spécifiquement pour les sujets âgés, eux-mêmes plus à risque de déclin cognitif et de démence, et consommant ces produits avec une très grande fréquence. Parmi les psychotropes, les benzodiazépines sont suspectées d'avoir des effets indésirables particulièrement préoccupants sur le plan cognitif : confusion, somnolence et troubles de la mémoire. Pourtant selon mes travaux sur la cohorte AMI, les sujets déments se voient prescrire significativement beaucoup plus souvent ces molécules, avec plus de deux fois plus d'anxiolytiques et plus d'une fois

et demi plus d'hypnotiques que les sujets non déments. Mais, cette relation ne sera pas élucidée dans le cadre de cette thèse. En effet, la longue phase préclinique de la maladie rend particulièrement complexe l'étude de la relation causale entre BZD, déclin cognitif et démence. Au cours de cette phase préclinique (plus d'une décennie selon certains travaux) de nombreux symptômes peuvent survenir, comme prodromes de la maladie tels que l'anxiété, la dépression, ou encore les troubles du sommeil. Ils peuvent donc induire la prescription de psychotropes qui seront consommés en conséquence de la maladie. Mais à l'inverse, certains travaux suggèrent également que les psychotropes pourraient jouer le rôle de facteur de risque de démence(18)(19)(20)(21)(22). La question reste entière à ce stade. La méthodologie des travaux réalisés dans cette thèse sur les données de la cohorte AMI ne permet pas d'élucider une telle question, mais semble confirmer l'association (sans hypothèse de causalité bien sûr) entre consommation de psychotropes et cognition.

Ce que l'on peut noter cependant est que lorsque l'on regarde la persistance de consommations de BZD anxiolytiques et hypnotiques chez les sujets de la cohorte AMI en fonction de leurs statuts cognitifs, on note un arrêt chez un nombre important de sujets, particulièrement prononcé entre 2008 et 2010, cette diminution de consommateurs étant majorée chez les sujets déments. La grande partie des sujets initialement consommateurs de BZD ayant arrêté le traitement dans les années qui suivent peut être tout simplement expliqué par le fait que ces molécules ne sont pas recommandées sur le long terme et que la baisse de consommation particulièrement marquée chez les déments pourrait être le signe d'une prise en compte par les médecins des effets délétères sur la cognition. En début de maladie (où on a affaire à un problème de sous-diagnostic des troubles cognitifs), il semble que les médecins prescrivent largement des BZD. Cependant, quand la maladie est clairement déclarée, à un stade un peu plus avancé, ils limitent ce type de prescription en cas de troubles cognitifs. Cependant, cela n'explique pas la différence notable de persistance de la consommation selon le statut cognitif au cours des années. Rappelons qu'en 2009, deux études majeures ont été publiées (17)(18) alarmant sur l'effet des BZD sur la cognition. Ces publications ont très probablement été relayées par les revues scientifiques destinées aux prescripteur ou suivies de recommandations émises par les autorités de santé. On peut donc penser que les publications ont eu un impact sur les prescriptions de BZD.

En ce qui concerne les antidépresseurs, dans nos analyses, les sujets déments sont près de trois fois plus consommateurs que les sujets de statut cognitif normal. Il est connu qu'il existe un lien entre dépression et démence (et plus particulièrement maladie d'Alzheimer) mais le sens de la relation causale entre ces deux facteurs n'est pas élucidée. De nombreuses hypothèses sont possibles pour expliquer ce lien (30)

1. Le traitement par antidépresseurs pourrait être un facteur de risque de démence
2. La dépression et la démence ont des facteurs de risque communs (HTA, AVC, diabète, isolement…).
3. La dépression est un prodrome de la démence. Ainsi au début de la maladie, des symptômes dépressifs apparaitraient parfois en amont du déclin cognitif
4. La dépression survient lorsque les premiers signes de déclin cognitif apparaissent : l'individu développe une dépression réactionnelle lorsqu'il sent que ses performances cognitives chutent
5. La dépression entrainerait, via une cascade de glucocorticoïdes, une atteinte de l'hippocampe, zone cérébrale particulièrement touchée dans la maladie d'Alzheimer.

Selon l'hypothèse considérée, la stratégie thérapeutique à adopter est donc complètement différente. Ainsi, si ce sont les traitements par antidépresseurs qui sont des facteurs de risque de démence (cela pourrait entre autres être expliqué par l'effet anticholinergique de certaines molécules), il serait nécessaire de diminuer le nombre de prescription par antidépresseurs, notamment chez les sujets âgés, ou du moins d'adapter le choix des molécules en évitant celles qui ont des effets anticholinergiques tels que les tricycliques. En revanche, si c'est la dépression elle-même qui, par l'effet sur le cortisol entraine une atteinte cérébrale (notamment hippocampique) et par conséquents des troubles cognitifs, il est indispensable de traiter au maximum les sujets dépressifs, même s'ils sont âgés. Les recherches dans ce domaine doivent donc être poursuivies afin de déterminer clairement quel est ce lien entre dépression et démence, mais il est probable que plusieurs relations existent ; certaines plus importantes que d'autres. Cependant, en 2011, Nelson et Devanand, ont entrepris une revue systématique et une méta-analyse des études ayant examiné l'efficacité des antidépresseurs chez les personnes souffrant de démence et de dépression et concluent

finalement qu'il n'existe pas actuellement de données qui confirment l'efficacité des antidépresseurs chez les personnes souffrant de dépression s'ils sont déments(31).

- **Choix des molécules selon le statut cognitif**

On a pu noter des différences significatives quant au choix des molécules prescrites aux sujets déments par rapport aux autres. On a ainsi remarqué que pour les **anxiolytiques**, le Xanax (Alprazolam) et le Seresta (Oxazepam) étaient choisis en priorité contrairement au Lexomil (Bromazepam) qui est beaucoup moins utilisé chez les sujets déments que chez les autres. Il est recommandé pour les sujets de plus de 65 ans polypathologiques ou pour les sujets de plus de 75 ans d'utiliser des BZD à demi-vie courte (32) (*Figure 35*). Ainsi, pour les anxiolytiques, l'utilisation privilégiée de Seresta et de Xanax qui sont des molécules à demi-vie courte (respectivement 8 et 12h) correspond bien aux recommandations. Cependant, tous les sujets de la cohorte AMI étant des sujets âgés, aucun d'entre eux ne devrait consommer de molécules à demi-vie longue. On retrouve pourtant le Lexomil (demi-vie vie allant de 20 à 50h) comme anxiolytique privilégié pour les sujets de statut cognitif normal et intermédiaire (consommation de Lexomil chez 14,9% des sujets cognitivement « normaux » et 16,7% des sujets avec troubles cognitifs sans démence). Il est possible que les sujets faisant partie de la cohorte AMI consomment du Lexomil depuis des années et donc que les prescripteurs n'arrivent pas à les faire changer de molécules tant que le statut cognitif est normal voire intermédiaire. Cependant, lorsque les sujets sont clairement diagnostiqués comme déments, la prescription change au profit de BZD anxiolytiques à courte demi-vie telles que le Xanax et le Seresta.

Au niveau des **hypnotiques** on ne retrouve quasiment que des prescriptions de Zopiclone et Zolpidem dans la cohorte, deux molécules apparentées aux BZD à courte demi-vie (respectivement 5h et 2h30). Cela correspond bien aux recommandations. Cependant, les sujets déments se voient prescrire significativement plus de Zopiclone que de Zolpidem mais cette différence ne semble pas avoir d'explications pharmacologiques. Les deux molécules ont été mises sur le marché il y a de nombreuses années (respectivement 1984 et 1987) et ont toutes les deux les mêmes indications (insomnies occasionnelles ou transitoires)(33)(34).

| | Nom commercial | Molécule | Demi-vie (mesurée chez l'adulte) | Métabolite actif cliniquement pertinent | Durée de prescription à ne pas dépasser |
|---|---|---|---|---|---|
| hypnotiques | STILNOX® et Génériques | Zolpidem | 2 h 30 mn | non | 4 semaines |
| | IMOVANE® et Génériques | Zopiclone | 5 h | non | 4 semaines |
| | NORMISON® | Témazépam | 5 à 8 h | non | 4 semaines |
| | HAVLANE® | Loprazolam | 8 h | non | 4 semaines |
| | NOCTAMIDE® | Lormétazépam | 10 h | non | 4 semaines |
| | NUCTALON® | Estazolam | 17 h | non | 4 semaines |
| anxiolytiques | VERATRAN® | Clotiazépam | 4 h | non | 12 semaines |
| | SERESTA® | Oxazépam | 8 h | non | 12 semaines |
| | TEMESTA® et Génériques | Lorazépam | 10 à 20 h | non | 12 semaines |
| | XANAX® et Génériques | Alprazolam | 10 à 20 h | non | 12 semaines |
| ⚠ À éviter : benzodiazépines à «demi-vie longue» (≥ 20 heures)[4] | | | | | |
| hypnotiques | ROHYPNOL® | Flunitrazépam | 16 à 35 h | oui | limitée à 14 j avec délivrance fractionnée de 7 j + ordonnance sécurisée |
| | MOGADON® | Nitrazépam | 16 à 48 h | non | 4 semaines |
| anxiolytiques | LEXOMIL® et Génériques | Bromazépam | 20 h | non | 12 semaines |
| | URBANYL® | Clobazam | 20 h | oui | 12 semaines |
| | VALIUM® et Génériques | Diazépam | 32 à 47 h | oui | 12 semaines |
| | VICTAN® | Ethyle loflazépate | 77 h | non | 12 semaines |
| | LYSANXIA® et Génériques | Prazépam | 30 à 150 h | oui | 12 semaines |
| | NORDAZ® | Nordazépam | 30 à 150 h | oui | 12 semaines |
| | TRANXENE® | Clorazépate dipotassique | 30 à 150 h | oui | 12 semaines : gél. 5/10 mg ou injectable limitée à 28 j + ordonnance sécurisée : gél. 20 mg |

***Figure 35 : BZD conseillées et déconseillées chez les sujets âgés et caractéristiques pharmacocinétiques***

Chez les sujets âgés, les différents **antidépresseurs** ayant une efficacité comparable, le choix au sein de cette classe reposera sur le profil de tolérance. Ainsi, les antidépresseurs imipraminiques (tels que le Laroxyl) ne sont pas conseillés en première intention en raison de nombreux effets de type anticholinergique (sécheresse de la bouche, hypotension orthostatique, confusion mentale, somnolence…) et cardiovasculaire. Ces molécules sont donc déconseillées chez les sujets déments.(35) On trouve cependant au sein de notre cohorte, 11% des consommateurs d'antidépresseurs sous Laroxyl avec une consommation plus de 2 fois supérieure chez les sujets déments que chez les sujets cognitivement « normaux » ; cette différence étant proche de la significativité (p = 0,0804).

En revanche, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) sont actuellement recommandés en traitement de 1ère intention. Cependant, il existe avec cette classe de nombreuses interactions médicamenteuses, en particulier avec les anti-coagulants oraux. On retrouve dans l'étude AMI le Deroxat et le Seropram, deux antidépresseurs ISRS en tête des molécules utilisées chez les sujets déments.

### 3) *Evaluation des connaissances en matière de psychotropes chez les sujets âgés.*

- **Connaissances générales sur les psychotropes**

Les personnes ayant accepté de participer à cette enquête spécifique menée en officine en milieu urbain étaient des sujets âgés de 65 ans et plus, consommateurs ou non de psychotropes. La majorité des sujets étudiés a déjà entendu parler des anxiolytiques, hypnotiques et antidépresseurs. Au niveau des anxiolytiques, le Lexomil (Bromazepam) est à la fois la molécule la plus citée (inscrite par 43% des sujets) et celle qui a été la plus utilisée par les personnes ayant déjà consommé un anxiolytique dans leur vie (plus de 68%). On retrouve donc un résultat cohérent avec ce que l'on a pu noter pour la cohorte AMI (le Lexomil est choisi en priorité pour les sujets non déments), mais cela ne rentre pas dans les recommandations puisque, comme vu précédemment, il s'agit d'une BZD à demi-vie longue.

En ce qui concerne les hypnotiques, le Zolpidem est le plus cité. A l'inverse, le Zopiclone n'est jamais noté alors que, dans la cohorte AMI, il s'agissait de l'hypnotique en tête des consommations chez les sujets déments et en 2ème place pour les autres. S'agit-il de spécificités de prescriptions en milieu rural ou une méconnaissance de certains médicaments consommés ?

Enfin, pour les antidépresseurs cités, on retrouve en premier lieu les ISRS puisqu'ils correspondent à 50% des réponses. Après quoi on trouve les tricycliques avec 27% des réponses. Ces résultats confirment une correcte application des recommandations puisque les antidépresseurs ISRS sont recommandés en première intention chez les sujets âgés. Quant aux antidépresseurs tricycliques, même s'ils ne sont pas recommandés chez les sujets âgés, ils demeurent les plus anciens antidépresseurs sur le marché (AMM dans les années 70 pour les tricycliques, dans les années 90 pour les ISRS).

- **Connaissances en termes d'indications**

Les indications majeures des anxiolytiques sont le traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes et la prévention et le traitement du

delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique. Les sujets interrogés connaissent globalement bien l'indication concernant l'anxiété. En effet dans l'enquête officine les termes « angoisse et anxiété », « stress », « nervosité », « tranquillisants » représentent 86 % des réponses (chez les 50 répondeurs). Cependant, aucun sujet ne mentionne une quelconque indication dans le cadre du sevrage alcoolique.

Les hypnotiques sont, eux, indiqués dans le cadre d'insomnies occasionnelles ou transitoires, ce qui est connu par la quasi-totalité des sujets interrogés.

Enfin, tous les antidépresseurs ont en commun comme indication thérapeutique le traitement des « épisodes dépressifs majeurs, c'est-à-dire caractérisés ». Certains ont aussi d'autres indications, par exemple, la Clomipramine, la Fluoxetine, la Fluvoxamine, la Paroxetine et la Sertraline aussi indiqués dans les troubles obsessionnels compulsifs(7). Les sujets répondant à l'enquête officine ont principalement noté que, pour eux, les antidépresseurs étaient utilisés pour la dépression (68% des réponses mais cette réponse est probablement plus intuitive que liée à une éducation thérapeutique) et d'autres ont rapporté des symptômes plus précis de la dépression (mal-être, pensées suicidaires…).

On peut donc dire que les personnes interrogées connaissent globalement assez bien les indications des différentes classes de psychotropes. Mais qu'en est-il pour les durées de prescriptions recommandées ?

- **Connaissances en termes de durée de prescription**

Les différentes classes de psychotropes présentent des spécificités en termes de durées de prescription recommandées. Ainsi, la prescription des **anxiolytiques** ne devrait pas dépasser 12 semaines,(36) celle des **hypnotiques** 4 semaines,(37) enfin, pour les **antidépresseurs**, le délai nécessaire à l'obtention d'une réponse thérapeutique complète est de 6 à 8 semaines, puis la durée de traitement devrait être de 16 à 20 semaines après la rémission symptomatique. Au final, un traitement par antidépresseurs bien conduit doit donc durer au moins 6 mois avec une période d'arrêt progressif(7). Si l'on compare les réponses de nos sujets aux recommandations, on peut dire que 54% connaissent les grandes lignes des recommandations pour les anxiolytiques, 56% pour

les hypnotiques et 43% pour les antidépresseurs. Mais il est aussi important de noter que la proportion de personnes connaissant la durée de prescription recommandée pour les anxiolytiques est de manière étonnante plus faible chez les consommateurs : seuls 40% des personnes ayant déjà consommé un anxiolytique en connaissent la durée de prescription recommandée. Compte tenu de la faible taille de notre échantillon ces résultats peuvent certes être expliqués par les fluctuations d'échantillonnage. Mais, on a aussi vu précédemment que parmi les consommateurs actuels, 1 seul sujet en consomme depuis moins de 3 mois (ce qui correspond aux recommandations) et parmi les personnes ayant déjà consommé un anxiolytique dans leur vie, 26% déclarent avoir eu plusieurs années de consommation. Il parait donc normal que les personnes ayant déjà eu un anxiolytique ne connaissent pas la durée de prescription recommandée puisqu'il semblerait qu'elle ne soit que rarement respectée.

On peut donc dire que globalement, seule la moitié des sujets connait les durées de prescriptions, ce qui est assez faible quand on compare cela à la proportion de consommateurs de psychotropes.

- **Connaissances en termes de conditions d'arrêt**

Pour les anxiolytiques et les hypnotiques, les conditions d'arrêt vont globalement dépendre de la durée de consommation. En effet, s'il s'agit d'une consommation ponctuelle, uniquement si le besoin s'en fait ressentir, il n'est pas nécessaire d'effectuer une décroissance progressive des doses. Cependant, s'il s'agit d'un traitement en continu sur le long terme (ce qui semble être le plus souvent le cas), il est indispensable de réduire progressivement les doses jusqu'à l'arrêt complet, cela se faisant à l'aide du médecin. Finalement, pour la question relative aux conditions d'arrêt des anxiolytiques et des hypnotiques, on pouvait donc considérer que les deux réponses « du jour au lendemain » et « progressivement » étaient recevables. Cependant, 26 sujets (soit 38% des répondants) déclarent ne pas savoir répondre à la question concernant les anxiolytiques. On peut surtout noter que parmi les 33 personnes ayant déjà consommé un anxiolytique, 27% (soit 9 personnes) ne connaissent pas les conditions d'arrêt.

Pour les antidépresseurs qui sont forcément utilisés sur le long terme l'arrêt du traitement sera toujours progressif et programmé avec le médecin. Ainsi, pour un traitement de moins d'1 an, l'arrêt s'effectuera en quelques semaines, en diminuant par

exemple toutes les semaines d'1/4 la dose journalière. Pour un traitement supérieur à 1 an, l'arrêt s'effectuera en quelques mois, en diminuant par exemple tous les mois d'1/4 la dose journalière(7). Seuls 40% des sujets interrogés connaissent les modalités d'arrêt progressif du traitement et 56% savent que cela doit avoir lieu avec l'avis et l'aide du médecin uniquement.

## 2. Limites et forces

### 1) *Limites de l'étude sur la cohorte AMI :*

Les données de la sécurité sociale ne permettent de donner que le nombre de boîtes achetées par les sujets. Cependant, pour effectuer notre étude nous sommes obligés de considérer qu'une boîte achetée est une boîte consommée, ce qui n'est pas forcément le cas.

D'autres parts, selon les médicaments, il existe des conditionnements différents allant généralement de sept à trente unités pour les antidépresseurs, anxiolytiques et hypnotiques. Il est donc difficile, à partir de nos analyses sur ces données de la sécurité sociale, d'avoir un niveau très précis d'exposition aux psychotropes. Nous avons donc dû travailler sur des consommations moyennes. Par exemple, la majorité des somnifères est vendue en priorité en conditionnement de 14 comprimés. Pour le Zolpidem et le Zopiclone, nous avons donc défini qu'une consommation d'un mois correspondait à l'achat de deux boites.

En ce qui concerne la relation entre prise de BZD et cognition, nous nous retrouvons confrontés au biais prothopatique. En effet, dans les enquêtes épidémiologiques de type transversal ou de type cas-témoin, le biais protopathique est fortement suspecté car il est difficile d'établir que l'exposition au facteur étudié a bien précédé la pathologie. Ainsi, ici, le facteur suspecté qu'est la prise de BZD peut avoir été prescrit du fait des prodromes de la démence qui se traduiraient par une anxiété, une dépression ou des troubles du sommeil. La prise de BZD ne serait qu'une conséquence du début de la maladie et non la cause. La seule façon d'éviter ce biais est d'avoir un grand recul avec une consommation de BZD largement antérieure à l'apparition de la démence, comme ça a été le cas pour les études de Gallacher et de Billioti de Gage.

Ici, nous avons effectué une étude épidémiologique qui permet seulement de montrer une association statistique entre prise de BZD et démence, mais sans possibilité de conclure quant au sens de la relation causale. En plus du manque d'antériorité par rapport à la survenue de la démence, nous travaillons ici sur des cas prévalents (dont certains sont malades depuis plusieurs années) ; compliquant encore davantage nos interprétations.

Enfin, notre échantillon d'études uniquement constitué de retraités agricoles n'est peut-être pas représentatif de l'ensemble de la population âgée (s'il existe des spécificités de prescription et de consommation médicamenteuse).

### *2) Limites de l'auto-questionnaire :*

Tout d'abord, l'enquête en officine est susceptible de présenter un biais de sélection. Bien que la distribution en termes de sexe, de niveau d'étude et de statut marital semble représentative de la population générale, les sujets ayant accepté de répondre ne sont peut-être pas représentatifs de la population âgée. Par exemple, les questionnaires n'ont été proposés qu'à des sujets valides pouvant se déplacer à l'officine. Nous pouvons également suspecter que les personnes ayant répondus soient globalement plus consommatrices ou au moins un minimum intéressées par les médicaments. Il est bien évident que sur un échantillon de cette petite taille (80 sujets), les fluctuations d'échantillonnage peuvent impacter fortement les résultats.

Nous avons fait le choix de passation en auto-questionnaire (faisabilité pour moi, confidentialité…). Le fait de laisser les sujets répondre seuls en auto-questionnaires entraine le risque d'avoir des questionnaires incomplets où les personnes ne répondent pas à tous les items. Impossible de savoir dans ce cas-là si le sujet n'a pas répondu parce qu'il ne savait pas ou parce qu'il ne voulait pas répondre.

De plus, nos analyses descriptives sont limitées par un manque de puissance statistique liée à notre faible taille d'échantillon (80 sujets ont accepté de participer, mais avec souvent des données manquantes).

3) *Forces* :

La cohorte AMI est une étude épidémiologique réalisée sur plus d'un millier de sujets âgés pour lesquels les données de remboursements médicamenteux de l'assurance maladie étaient disponibles sur cinq années. L'autre force de l'étude, notamment en ce qui concerne les relations avec la cognition, est qu'un diagnostic clinique de démence était réalisé par un gériatre au domicile des participants pour chaque cas suspecté (incluant donc des sujets déjà diagnostiqués, mais également les nombreux cas non diagnostiqués dans cette cohorte).

L'enquête en officine représente également un travail original, couvrant une question clé pour les politiques de santé publique en direction de la population âgée. En effet, ce questionnaire à l'officine permet d'obtenir des données sur les connaissances en termes de psychotropes alors qu'il semble difficile de trouver des données sur ce sujet dans la littérature.

De plus, ce travail mené en milieu urbain a pu également être mis en regard des résultats obtenus en milieu rural dans AMI. Bien que l'échantillon des sujets ayant répondu à l'auto-questionnaire soit souvent trop faible pour qu'il y ait des différences significatives, on retrouve un pourcentage de consommateurs d'anxiolytiques très proche de celui de la cohorte AMI (45% de consommateurs pour l'auto-questionnaire vs 42% pour la cohorte AMI) ce qui suggèrerait que l'échantillon de l'auto-questionnaire pourrait être tout de même assez représentatif.

## 3. Perspectives

La population âgée est donc très consommatrice de psychotropes avec potentiellement des problèmes liés à ces consommations, notamment sur le plan cognitif. En Décembre 2012, suite à la publication du Pr Bégaud, l'ANSM fait une lettre de mise en garde destinée aux médecins généralistes, neurologues et psychiatres concernant l'utilisation de BZD pour la population en général. Il est ainsi mentionné que la prescription des benzodiazépines à visée anxiolytique et hypnotique ne doit être envisagée qu'après échec des approches non médicamenteuses et que toute première prescription de BZD est considérée comme une prescription à risque qui doit être aussi courte que possible.

Enfin, l'ANSM encourage les médecins à informer les patients sur les risques liés à ces consommations.(38)

Ces alertes vont-elles modifier les habitudes de prescription? Il semble que les informations des autorités de santé aient un réel impact sur les habitudes de prescription des médecins. Cependant, il est possible que la relation patient/médecin soit en partie responsable d'une si grosse prescription. En effet, le patient demande au médecin une ordonnance pour « son » anxiolytique, « son » somnifère. Si le médecin refuse, le patient va généralement changer de prescripteur jusqu'à obtenir le traitement voulu. C'est à ce niveau que l'éducation thérapeutique a un grand rôle à jouer car si le patient est informé sur la durée recommandée de ces molécules et sur les risques d'un traitement prolongé, peut-être sera-t-il plus à même d'envisager un arrêt de consommation. Une autre possibilité serait de restreindre les indications des psychotropes. Ainsi, aux Pays-Bas, l'utilisation de BZD a beaucoup baissé suite à la mise en place de remboursements conditionnels en fonction de la pathologie traitée. Depuis, 70% des prescriptions d'anxiolytiques antérieures à la réforme ne sont plus prises en charge.

# CONCLUSION

Notre étude confirme que les personnes âgées sont de grandes consommatrices de psychotropes avec des durées de consommation, notamment d'anxiolytiques et d'hypnotiques, très supérieures aux durées conseillées.

Malgré les recommandations, les sujets déments sont significativement plus consommateurs de tous les psychotropes étudiés (notamment de BZD) que les sujets cognitivement normaux. Cela est probablement en partie lié à un problème de sous-diagnostic de la maladie. Cependant, lorsque la maladie parait atteindre des stades indiscutables, la consommation de BZD semble diminuer de manière très significative chez les déments. Il serait probablement nécessaire de continuer à informer les médecins sur les risques de l'utilisation de BZD chez les sujets âgés même s'ils ne sont pas clairement diagnostiqués déments car l'utilisation de ces médicaments aurai probablement un impact sur l'accélération du déclin cognitif.

Les connaissances sont globalement bonnes en termes d'anxiolytiques mais moins pour les hypnotiques. On note un manque de connaissances, notamment en termes de durée de prescription et de conditions d'arrêt. Il serait donc nécessaire de renforcer les mesures d'éducation thérapeutique au contact des patients.

Mais le but n'est pas d'alarmer les consommateurs actuels de psychotropes (notamment de BZD) au point de les leur faire cesser brutalement car, chez les personnes ayant un traitement chronique par ces molécules, le risque de sevrage est conséquent. En effet, un arrêt brutal peut entrainer des effets indésirables allant des crises d'angoisses à des symptômes plus graves tels que des réactions maniaques, des manifestations psychotiques ou des convulsions. De plus pour certains la prescription de psychotropes est extrêmement bénéfique.

Il est donc indispensable de maintenir un relai des publications par des recommandations émises par les autorités de santé ainsi que de renforcer l'éducation thérapeutique au patient, cela étant le meilleur moyen de faire changer les habitudes de consommation et donc de prescription.

# BIBLIOGRAPHIE


1. Médicaments psychotropes [Internet]. Disponible sur: http://www.sante.public.lu/publications/rester-bonne-sante/medicaments/medicaments-psychotropes/medicaments-psychotropes-fr.pdf

2. Réseau PIC. Les médicaments psychotropes. 2014.

3. INSERM. Médicaments psychotropes, consommations et pharmacodépendances : une expertise collective de l'Inserm [Internet]. 2012. Disponible sur: http://www.inserm.fr/actualites/rubriques/actualites-societe/medicaments-psychotropes-consommations-et-pharmacodependances-une-expertise-collective-de-l-inserm

4. HAS. Améliorer la prescription des psychotropes chez le sujet âgé [Internet]. 2007. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rapport_psychotropes_version_longue_190208.pdf

5. OECD. Health at a Glance 2013 [Internet]. 2013. Disponible sur: http://www.oecd.org/els/health-systems/Health-at-a-Glance-2013.pdf

6. Nuhrich Alain. Enseignement sur la relation structure-activité des antidépresseurs. 2011.

7. AFSSAPS. Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte. 2006.

8. ANSM. Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. 2013.

9. Muller Bernard. Pharmacologie des médicaments anxiolytiques et hypnotiques. Enseignement de pharmacologie. 2014.

10. Le moniteur des pharmacies. Anxiolytiques et hypnotiques. 31 mai 2014;(3034):Cahier 2.

11. Prescrire, Libre accès. Petit manuel de Pharmacovigilance : 1.2 - Profils d'effets indésirables de médicaments psychotropes [Internet]. 2011. Disponible sur: http://www.prescrire.org/Fr/101/325/47320/0/PositionDetails.aspx

12. Fastbom J, Forsell Y, Winblad B. Benzodiazepines may have protecti... [Alzheimer Dis Assoc Disord. 1998] - PubMed - NCBI [Internet]. 1998 [cité 7 oct 2014]. Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Benzodiazepines+may+have+protective+effects+against+Alzheimer+Disease

13. Amieva H, Jacqmin-Gadda H, Orgogozo JM, Le Carret N, Helmer C, Letenneur L, et al. The 9 year cognitive decline before dementia of the Alzheimer type: a prospective population-based study. 2005;128(Pt 5):1093‑101.

14. Amieva H, Le Goff M, Millet X, Orgogozo JM, Peres K, Barberger-Gateau P, et al. Prodromal Alzheimer's disease: successive emergence of the clinical symptoms. 2008;64(5):492‑8.

15. Elias MF, Beiser A, Wolf PA, Au R, White RF, D'Agostino RB. The preclinical phase of alzheimer disease: A 22-year prospective study of the Framingham Cohort. 2000;57(6):808‑13.

16. Lagnaoui R, Bégaud B. Benzodiazepine use and risk of dementia: A nested case–control study [Internet]. 2002. Disponible sur: http://uc4za7nr4p.search.serialssolutions.com/OpenURL_local?sid=Entrez:PubMed&id=11864804

17. Lagnaoui R. The risk of cognitive impairment in older community-dwelling women after benzodiazepine use [Internet]. 2009. Disponible sur: http://ageing.oxfordjournals.org/content/38/2/226.long

18. WU CS. The association between dementia and... [Am J Geriatr Psychiatry. 2009] - PubMed - NCBI [Internet]. 2009. Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=The+association+between+dementia+and.+long-term+use+of+benzodiazepine+in+the+ederly%E2%80%AF%3A+nested+case-control+study+using+claims+data

19. WU CS. Effect of benzodiazepine discontinuation on dementia risk [Internet]. Pubmed. 2011. Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20808131

20. Gallacher J. Benzodiazepine use and risk of dementia : evidence from the Caerphilly prospective study [Internet]. Pubmed. 2012. Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Benzodiazepine+use+and+risk+of+dementia%3A+evidence+from+the+Caerphilly+Prospective+Study

21. Billioti de Gage S, Begaud B. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study [Internet]. The BMJ. 2012. Disponible sur: http://www.bmj.com/content/345/bmj.e6231.long

22. Billioti de Gage. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease : case-control study. BMJ; 2014.

23. Pérès et al. Health and aging in elderly farmers: the AMI cohort. BMC public health [Internet]. 2012; Disponible sur: http://www.biomedcentral.com/1471-2458/12/558

24. Thomas Antérion C, Ribas C, Honoré-Masson S et al. Le questionnaire de plainte cognitive (QPC) : un outil de recherche de plainte suspecte d'évoquer une maladie d'Alzheimer. 2003;(17):56‑65.

25. Folstein M. « Mini-mental State » : a pratical method for grading the cognitive state of patients for the cliician. 1975;Journal of psychiatric research(12):189‑98.

26. Grober E, Buschke H, Crystal H et al. Screening for dementia by memory testing. 1988;(38):900‑3.

27. Wechler D. Manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised. 1981;

28. Barbeau E et al. Evaluation of visual recognition memory in MCI patients. 1994;4 (suppl 2):222,226.

29. Isaacs B, Akhtar AJ. The set test : a rapid test of mental function in old people. 1972;(1):222‑6.

30. Jorm AF. Australian and New Zealand Journal of Psychiatry. Australian and New Zealand Journal of Psychiatry. 2001. p. 776‑81.

31. Nelson JC, Devanand DP. A systematic review and meta-analysis of placebo-controlled antidepressant studies in people with depression and dementia. [Internet]. Pubmed; 2011. Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=A+systematic+review+and+meta-analysis+of+placebo-controlled+antidepressant+studies+in+people+with+depression+and+dementia.

32. Assurance Maladie. Choix d'une benzodiazépine dans les troubles anxieux ou les troubles du sommeil chez le sujet de plus de 65 ans polypathologique ou de plus de 75 ans. 2012.

33. HAS. Commission de la transparence : Imovane. 2010.

34. AFSSAPS. Commission de la transparence : Stilnox 10mg, comprimés séquables. 2001.

35. Collège national des Enseignants en gériatrie. Dépression du sujet âgé. Vieillissement. 2ème édition. Masson; p. 2010.

36. ANSM. Durée maximale de prescription des médicaments classés comme anxiolytiques. 2013.

37. ANSM. Durée maximale de prescription des médicaments classés comme hypnotiques. 2014.

38. ANSM. Benzodiazépines et démence : limiter les risques par un strict respect des règles de prescription et de bon usage. 2012.

Annexe : auto-questionnaire distribué à l'officine

**Numéro d'identification :**

**Questionnaire d'évaluation des connaissances sur les psychotropes chez les patients de plus de 65 ans**

*Madame, monsieur, dans le cadre de ma thèse de docteur en pharmacie, je réalise une étude sur les connaissances des patients de plus de 65 ans concernant les psychotropes, et plus particulièrement les anxiolytiques.*

*Les données recueillies ne serviront qu'à l'élaboration de cette thèse et resteront complètement anonymes.*

*Je vous remercie de prendre quelques instants pour répondre à ce questionnaire afin de m'aider à avancer dans ce travail.*

**Date à laquelle vous remplissez ce questionnaire :**……..

**A. SITUATION PERSONNELLE**

1. **Age :**……

2. **Sexe :** 0 /__/ Homme 1 /__/ Femme

3. **Quel est votre niveau de formation le plus élevé** (diplôme obtenu) ?
   0 /__/ Pas de scolarité
   1 /__/ Enseignement primaire
   2 /__/ Certificat d'études
   3 /__/ CAP ou CAPA
   4 /__/ Brevet des collèges ou BEPC
   5 /__/ BEP ou BEPA
   6 /__/ Bac ou bac pro
   7 /__/ BTS ou DUT
   8 /__/ Au-delà du niveau bac+2, Préciser ……..……..
   9 /__/ Je ne souhaite pas répondre

4. **Quelle est votre situation familiale actuelle ?**
   1 /__/ Marié(e)
   2 /__/ Veuf(ve)
   3 /__/ Célibataire
   4 /__/ Divorcé(e) ou séparé(e)
   5 /__/ Autre

**B. SUIVI MEDICAL**

**1. A quelle fréquence consultez-vous votre médecin traitant ?**
   1 /__/ 1 fois par mois ou plus souvent
   2 /__/ 1 fois tous les 2 mois
   3 /__/ 3 à 4 fois par an
   4 /__/ 1 à 2 fois par an
   5 /__/ Occasionnellement (uniquement en cas de maladie)
   6 /__/ Jamais
   9 /__/ Je ne sais pas

**2.Combien de médicaments prenez-vous quotidiennement en ce moment ? ……..**

**3.Considérez-vous qu'actuellement votre santé est :**

1 /__/ Très bonne
2 /__/ Bonne
3 /__/ Moyenne
4 /__/ Mauvaise
5 /__/ Très mauvaise
9 /__/ Je ne sais pas

## C. CONNAISSANCES GENERALES

**1.Avez-vous déjà entendu parler des médicaments suivants :**

Anxiolytiques (tranquilisants) 0 /__/ Non 1 /__/ Oui 9 /__/ Je ne sais pas

→ Si oui, pourriez-vous citer quelques noms d'anxiolytiques……

Hypnotiques (somnifères) 0 /__/ Non 1 /__/ Oui 9 /__/ Je ne sais pas

→ Si oui, pourriez-vous citer quelques noms d'hypnotiques……

Antidépresseurs 0 /__/ Non 1 /__/ Oui 9 /__/ Je ne sais pas

→ Si oui, pourriez-vous citer quelques noms d'antidépresseurs……

**2.D'après vous, quelle(s) est(/sont) leur(s) indication(s) (à quoi servent ils)**

- Anxiolytiques……..
- Hypnotiques……..
- Antidépresseurs……..

3.**D'après vous, quelle est la durée de prescription recommandée pour chacune des classes (plusieurs réponses possibles)**

| | De temps en temps | < 1 mois | 1-3 mois | 3 - 6 mois | 6 mois-1an | Plusieurs années | Traitement à vie |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Anxiolytiques | | | | | | | |
| Hypnotiques | | | | | | | |
| Antidépresseurs | | | | | | | |

**4.D'après vous, quelles sont les conditions d'arrêt de ces traitements** (plusieurs réponses possibles)

**Pour les anxiolytiques**

Je peux les arrêter
0 /__/ Du jour au lendemain
1 /__/ Progressivement
9 /__/ Je ne sais pas

Rôle du médecin
0 /__/ Je peux les arrêter de ma propre initiative, quand je me sens mieux sans besoin de l'avis ni de l'aide de mon médecin
1 /__/ Uniquement avec l'aide de mon médecin
2 /__/ Ca dépend des cas
9 /__/ Je ne sais pas

**Pour les hypnotiques**

Je peux les arrêter
0 /__/ Du jour au lendemain
1 /__/ Progressivement
9 /__/ Je ne sais pas

Rôle du médecin

0 /__/ Je peux les arrêter de ma propre initiative, quand je me sens mieux sans besoin de l'avis ni de l'aide de mon médecin
1 /__/ uniquement avec l'aide de mon médecin
2 /__/ Ca dépend des cas
9 /__/ Je ne sais pas

**Pour les antidépresseurs**

Je peux les arrêter

0 /__/ Du jour au lendemain
1 /__/ Progressivement
9 /__/ Je ne sais pas

Rôle du médecin

0 /__/ Je peux les arrêter de ma propre initiative, quand je me sens mieux sans besoin de l'avis ni de l'aide de mon médecin
1 /__/ uniquement avec l'aide de mon médecin
2 /__/ Ca dépend des cas
9 /__/ Je ne sais pas

## D. CONSOMMATION D'ANXIOLYTIQUES

**1. Avez-vous déjà consommé un anxiolytique (Lexomil…) même ponctuellement**

0 /__/ Non 1 /__/ Oui 9 /__/ Je ne sais pas

Si vous n'avez jamais consommé ces médicaments : le questionnaire est terminé, merci de votre participation

**2. Si vous avez déjà consommé un anxiolytique, pouvez-vous cocher dans le tableau le ou les noms des médicaments que vous avez pris ?**

| | |
|---|---|
| ☐ Alprazolam | ☐ Nordaz |
| ☐ Bromazépam | ☐ Novazam |
| ☐ Buspar | ☐ Prazepam |
| ☐ Buspirone | ☐ Quietiline |
| ☐ Diazépam | ☐ Seresta |
| ☐ Equanil | ☐ Stresam |
| ☐ Equitam | ☐ Témesta |
| ☐ Lexomil | ☐ Tranxène |
| ☐ Lorazepam | ☐ Veratran |
| ☐ Lysanxia | ☐ Victan |
| ☐ Meprobamate | ☐ Xanax |
| ☐ Autre …… | |

**3. Vers quel âge avez-vous pris ce médicament pour la première fois ?**

1 /__/ Moins de 20 ans
2 /__/ 20-45
3 /__/ 45-60
4 /__/ Après 60 ans
5 /__/ Je ne sais pas

**4. Globalement, comment vous décririez vous en tant que consommateur**

1 /__/ Très occasionnel, uniquement les jours où vous en ressentez le besoin et moins d'une 10aine de fois au cours de la vie
2 /__/ Occasionnel, uniquement les jours où vous en ressentez le besoin et plus d'une 10aine de fois au cours de la vie
3 /__/ Régulier, plusieurs fois par an
4 /__/ Très régulier, plusieurs fois par mois mais non quotidien
5 /__/ Plusieurs traitements au long cours, avec période d'interruption
6/__/ Plusieurs années de consommation

**5. Avez-vous vécu des périodes d'interruption du traitement par anxiolytique au cours de votre vie?**

0 /__/ Non 1 /__/ Oui

Si oui, quelles ont été les conditions d'arrêt du traitement ?

1 /__/ A l'aide d'un médecin

2 /__/ Spontanément, de votre propre initiative

Avez-vous éprouvé des difficultés à arrêter ce traitement

0 /__/ Non

1/__/Oui (préciser) ……

……

……

**6. Consommez-vous actuellement un <u>anxiolytique</u>**

0 /__/ Non

1 /__/ Oui

9 /__/ Je ne sais pas

6.1. Si oui, depuis combien de temps……..

6.2. Avez-vous envisagé d'arrêter

0 /__/ Non

1 /__/ Oui

Si non pouvez vous précisez pourquoi ?.....

……

……

7. **Globalement quel est votre ressenti par rapport à ces médicaments**

7.1. Quels sont les effets bénéfiques pour vous

……

……

……

……

7.2. Quels sont les effets néfastes pour vous

……

……

……

……

*Le questionnaire est maintenant terminé, merci de votre participation*

# SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

**EVALUATION DES CONSOMMATIONS ET DES CONNAISSANCES EN MATIERE DE PSYCHOTROPES CHEZ LES SUJETS AGES ET RELATION AVEC LA COGNITION : données de la cohorte AMI et enquête en officine.**

RESUME : La France est l'une des championnes en terme de consommation de psychotropes, principalement anxiolytiques et hypnotiques et ce, notamment en population âgée. Il s'agit très souvent de benzodiazépines (BZD) suspectées pourtant d'être impliquées dans certaines altérations cognitives du sujet âgé. Ma thèse avait pour objectif d'une part de décrire les fréquences de consommation de psychotropes à partir des données d'une cohorte épidémiologique de sujets âgés vivant en milieu rural, avec un focus spécifique sur les relations avec la cognition et d'autre part d'évaluer les connaissances en termes de conditions d'utilisation des psychotropes (antidépresseurs, anxiolytiques et hypnotiques) chez des sujets de 65 ans et plus clients d'une officine à Mérignac.
Nous avons analysé les données de 1002 retraités agricoles de la cohorte AMI pour lesquels les données de 5 années de consommations médicamenteuses de l'assurance maladie étaient disponibles et celles des 80 patients ayant répondu à l'auto-questionnaire officine.
Au total, 60% des sujets de la cohorte AMI ont utilisé un psychotrope durant la période étudiée. Plus de 40% des sujets, cohorte et auto-questionnaire confondus, ont consommé un anxiolytique. La durée de consommation des anxiolytiques et hypnotiques dépasse le plus souvent les recommandations. On note que les sujets déments consomment significativement plus de psychotropes (OR=3,96 ; IC95%=2,24-7,01, p<.0001), parmi lesquels certains anxiolytiques (Alprazolam, Oxazepam), hypnotiques (Zopiclone) et antidépresseurs (Paroxetine, Citalopram). Enfin, l'enquête en officine montre que la majorité des sujets connait les indications, environ la moitié les durées de prescriptions, alors que les conditions d'arrêt semblent moins bien connues.
Ces résultats montrent la nécessité de campagnes de prévention et d'éducation thérapeutique dans les populations concernées.

TITRE EN ANGLAIS : PSYCHOTROPIC DRUGS, CONSUMPTION AND KNOWLEDGE IN THE ELDERLY POPULATION: Data from the AMI cohort and a survey in pharmacy

DISCIPLINE : Pharmacie

MOTS CLE

- Psychotropes
- Cognition
- Sujets âgés
- Milieu rural
- Benzodiazépines
- Connaissances
- Auto-questionnaire

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

UFR des Sciences Pharmaceutiques
146 rue Léo Saignat
33076 Bordeaux cedex