

Master en Pharmacie

Travail Personnel de Recherche

Utilisation off-label des médicaments psychotropes chez les patients âgés atteints de démence dans une unité de psychogériatrie d'un hôpital universitaire

présenté à la

Faculté des sciences de
L'Université de Genève

par

Bénédicte Mosimann

Pharmacie du CHUV

Directeur de l'unité:
Prof. Farshid Sadeghipour

Responsables:

Dr. Isabella de Giorgi

Dr. Jules Mathys

Dr. Pierre Voirol

Prof. André Pannatier

Prof. Armin von Gunten

Genève

2014

Remerciements

J'adresse mes plus chaleureux remerciements à la Dresse Isabella De Giorgi, pharmacienne clinicienne du département psychiatrique, pour son engagement et ses conseils tout au long de ce travail, mais aussi ses encouragements, son enthousiasme et son précieux soutien.

Tous mes remerciements vont ensuite au Dr Jules Mathys, médecin-chef de clinique de l'UTPO, pour ses remarques judicieuses, ses réponses à mes nombreuses questions, son accueil dans l'unité et sa disponibilité.

Un grand merci à toute l'équipe de l'UTPO pour m'avoir permis de découvrir le milieu de la psychiatrie de l'âge avancé et leur bienveillance vis-à-vis des patients hospitalisés.

Mes remerciements vont au professeur André Pannatier, adjoint scientifique du service de pharmacie et professeur à l'université de Genève, pour l'intérêt qu'il a porté à mes recherches en acceptant de les examiner et de les juger, et pour ses remarques avisées. Merci également au Professeur Olivier Bugnon qui est également en charge de juger ce travail.

Mes vifs remerciements vont au professeur Farshid Sadeghipour, Pharmacien-chef du service de pharmacie, au Professeur Armin von Gunten, chef du service universitaire de psychiatrie de l'âge avancé, ainsi qu'au Dr Pierre Voirol, pharmacien correspondant CMP au service de pharmacie, pour leur avis pertinent et leur relecture attentive du mémoire.

Merci également à Daniel Duraux, infirmier spécialiste clinique du CHUV à l'hôpital de Cery, pour ses explications concernant la prise en charge des patients atteints de symptômes comportementaux et psychologiques en lien avec la démence.

Merci à Rar Noureddine, infirmier cadre, pour ses explications et la dispense du cours de formation à propos de Soarian[®].

Merci au data-manager, Gholamrezaee Mohammad Mehdi, pour son aide dans l'analyse des données et les traitements statistiques.

Merci également à Mme Rita Rotondo qui a eu la gentillesse de relier les différents exemplaires du mémoire.

Je tiens également à remercier tout particulièrement les assistantes en pharmacie de Cery, Eliane, Mélanie, Sandrine et Véronique Schmid, responsable de la logistique, pour leur accueil et les bons moments passés en leurs compagnies.

Merci à mes copines de l'Université de Genève, Gisela, Hélène et Juliette avec qui je partage depuis 4 ans des moments inoubliables et plus particulièrement Elodie et Lucie qui ont eu la gentillesse de relire mon rapport et me faire part de leurs critiques éclairées.

Merci à ma belle-sœur, Megan, et à la Dresse Aline Deschaseaux-Borloz, pharmacienne, pour leur relecture du manuscrit.

Je remercie également Amandine et Virginie, mes amies d'enfance, pour tous nos moments de complicités et leurs oreilles attentives.

Finalement, j'aimerais remercier mes parents, qui m'ont donné la chance de réaliser mes études, pour leur soutien, mes frères et sœurs et pour leur confiance et leur encouragement, ainsi que David pour sa confiance et son aide précieuse au quotidien.

Résumé

Contexte

Les procognitifs sont officiellement reconnus pour le traitement de certains troubles cognitifs et de certains symptômes comportementaux et psychologiques en lien avec la démence (SCPD) chez le patient âgé, mais leur possibilité d'emploi est limitée et leur efficacité faible. Dès lors, bien qu'il s'agisse d'une utilisation hors indication (off-label), d'autres psychotropes (antipsychotiques, antidépresseurs, anxiolytiques et antiépileptiques) sont couramment prescrits dans le traitement des SCPD. Néanmoins, la prudence est de mise en raison des effets indésirables, potentiellement sévères, et des interactions médicamenteuses qui y sont associées. Toutefois, à notre connaissance, il n'y a pas d'étude publiée quantifiant les prescriptions off-label des psychotropes pour les SCPD.

Buts de l'étude

Objectif primaire : Description de la population durant la période étudiée et analyse médicamenteuse qualitative et quantitative à la fin du séjour hospitalier.

Objectif secondaire : Estimation de la prévalence des prescriptions des psychotropes pour le traitement des SCPD en adéquation avec deux ouvrages de référence : monographies d'information sur les médicaments de Swissmedic¹ et recommandations suisses 2014².

Méthode

Etude rétrospective et descriptive réalisée chez tous les patients sortis de l'Unité des Troubles de Psychiatrie Organique (UIPO) du Service psychogériatrique du CHUV entre le 1^{er} juin 2013 et le 31 janvier 2014. Récolte sur Excel™ des données démographiques, cliniques, médicamenteuses et évaluation de la prescription des psychotropes prescrits selon les deux ouvrages de référence. Validation de la base de données par une phase pilote portant sur 8 patients. Les données ont été récoltées à partir des lettres de sortie, de la prescription informatisée sur Predimed et du dossier-patient informatisé Soarian®. L'analyse du second objectif a été effectuée sur les prescriptions des neuroleptiques (N05A), des antidépresseurs (N06A), des antiépileptiques (N03A), des médicaments contre la démence (N06D) et des anxiolytiques/hypnotiques (N05B et N05C).

Résultats

A la sortie, le nombre moyen de médicaments par patient était de 9 ± 3 . Le nombre de médicaments du système nerveux (ATC N) représentait la moyenne la plus élevée avec 4 ± 2 médicaments par patient. 409 prescriptions de psychotropes ont été recensées pour les 89 des 94 patients inclus diagnostiqués déments. Parmi les 89 patients :

- 89.9 % ont reçu au moins un antipsychotique durant leur séjour, dont la quétiapine et l'halopéridol représentaient la plus grande part des prescriptions ;
- 88.9 % et 68.5 % ont reçu respectivement au moins un anxiolytique/hypnotique et un antidépresseur, le clométhiazol et la trazodone étant les plus prescrits ;
- Seuls 6.1 % des patients se sont vus prescrire des procognitifs. 32.0 % des prescriptions ont été stoppées pour des raisons d'efficacité jugée insuffisante, ce qui correspond à la cause d'arrêt de traitement avec le taux le plus élevé ;
- Les arrêts de traitements pour causes d'effets indésirables représentaient 11 % des prescriptions de psychotropes.

Pour ce qui est de l'objectif secondaire, sur les 409 prescriptions de psychotropes, 395 ont été prescrites pour le traitement des SCPD. 59.0 % étaient conformes aux monographies officielles de Swissmedic pour leur indication, 54.2 % pour la voie d'administration, 38.0 % pour la dose initiale, 43.2 % pour la dose maximale et 35.4 % pour la durée de traitement. Par rapport aux recommandations suisses 2014, 68.9 % des prescriptions étaient en accord pour l'indication, 64.6 % pour la voie d'administration, 38.8 % pour la dose initiale, 30.8 % pour la dose maximale et 52.2 % pour la durée de traitement.

Discussion et conclusion

La quantification de l'utilisation des psychotropes pour le traitement des SCPD est importante en raison de l'augmentation potentielle de la morbidité/mortalité. La comparaison des prescriptions réelles à celles recommandées permet de veiller à la conformité des prescriptions et d'apporter des informations d'améliorations potentielles des recommandations qui n'ont pas été établies spécifiquement pour une population hospitalière âgée admise en raison de SCPD dépassés. La prescription des psychotropes doit encore être améliorée afin de diminuer les effets indésirables associés pour cette population fragile.

Abréviations

5-HT	Récepteurs sérotoninergiques
ACh	Acétylcholine
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ATC, code	Code Anatomique, Thérapeutique et Chimique ³
BEHAVE-AD	Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease
CAPAA	Centre Ambulatoire de Psychiatrie de l'Âge Avancé
CDR	Clinical Dementia Rating (évaluation clinique de la démence)
CHUV	Centre Hospitalier Universitaire Vaudois
CIM	Classification Internationale des Maladies et des problèmes de santé connexes ⁴
CRAD-BRSD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease Behavior Rating Scale for Dementia
DCI	Dénomination Commune Internationale
DCL	Démence à corps de Lewy
DFT	Démence frontotemporale
DNF	Dégénérescence Neurofibrillaire
DS	Déviation Standard
DSM	Manuel diagnostique et de statistiques des maladies mentales ⁵
DVa	Démence Vasculaire
EC50	Concentration qui produit la moitié de l'effet maximum
ECT	Électroconvulsivothérapie
EMEA	Agence Européenne pour l'Évaluation des Médicaments
EMS	Etablissement Médicosocial
FDA	Food and Drug Administration
Hors Praxis	Non conforme aux recommandations suisses 2014
HPAA	Hôpital Psychiatrique de l'Âge Avancé
HUG	Hôpitaux Universitaires de Genève
IACHe	Inhibiteurs de l'Acétylcholinestérase
IM	Intramusculaire
IPA	Association Internationale de Psychogériatrie
ISRS	Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine
IV	Intraveineux
LPTh	Loi sur les Produits Thérapeutiques
LS	Liste des Spécialités
MA	Maladie d'Alzheimer
n	Nombre
NA	Noradrénaline
na	Non applicable
nd	Non documenté
NMDA	N-méthyl-D-aspartate
NST	Nombre de sujet à traiter
NPI	Inventaire Neuropsychiatrique ⁶
Off-label	Non conforme à l'AMM
OAMéd	Ordonnance sur les Autorisations dans le domaine des Médicaments
Off-label	Non conforme aux monographies d'information des médicaments de Swissmedic
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PCLPAA	Psychiatrie de Consultation et de Liaison en Psychiatrie de l'Âge Avancé
PS	Plaque Sénile
SC	Sous-cutané
SCPD	Symptômes Comportementaux et Psychologiques liés à la Démence
SL	Sublinguale
IRSN	Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline
SUPAA	Service Universitaire de Psychiatrie de l'Âge Avancé
TTS	Système Thérapeutique Transdermique
UAC	Unité d'Admission-Crise
UTAP	Unité des Troubles Affectifs et Psychologiques
UTPO	Unité des Troubles de Psychiatrie Organique

Table des matières

1.	Introduction.....	1
1.1.	Les démences.....	1
1.1.1.	Epidémiologie.....	1
1.1.2.	Types de démence.....	2
1.2.	Symptômes comportementaux et psychologiques liés à la démence (SCPD).....	3
1.2.1.	Etiologie.....	4
1.2.2.	Interventions non pharmacologiques.....	4
1.2.3.	Interventions pharmacologiques.....	4
1.3.	L'utilisation off-label des médicaments.....	8
1.4.	Objectifs de l'étude.....	9
2.	Méthode.....	9
2.1.	Lieu de l'étude.....	9
2.2.	Contexte.....	9
2.3.	Accès aux informations médicales.....	10
2.4.	Base de données.....	10
2.5.	Récolte des données.....	10
2.5.1.	Ouvrages de référence.....	11
2.5.2.	Critères de récolte des données.....	11
2.6.	Analyses des données.....	13
3.	Résultats.....	13
3.1.	Description de la population générale.....	13
3.1.1.	Analyse médicamenteuse à la fin du séjour hospitalier.....	14
3.2.	Caractéristiques cliniques de la population atteinte de démence.....	15
3.2.1.	Utilisation des psychotropes.....	16
3.2.2.	Analyse des prescriptions selon les deux ouvrages de référence.....	22
3.2.3.	Prédiction de l'utilisation des psychotropes.....	25
4.	Discussion.....	25
4.1.	Description de la population étudiée et analyse médicamenteuse à la fin du séjour hospitalier.....	25
4.2.	Caractéristiques cliniques de la population atteinte de démence.....	26
4.2.1.	Utilisation des psychotropes chez les patients déments dans une unité spécialisée.....	26
4.2.2.	Analyse des prescriptions de psychotropes pour les SCPD selon les deux ouvrages de référence.....	29
4.2.3.	Prédiction de l'utilisation des psychotropes.....	31
4.3.	Limitations.....	31
5.	Conclusion et perspective.....	32
6.	Bibliographie.....	33
7.	Annexes.....	35

1. Introduction

1.1. Les démences

L'origine étymologique du mot démence provient du latin « dementia », signifiant « hors d'esprit ». Il faudra attendre jusqu'en 1838 pour que Jean-Etienne Esquirol, psychiatre français, donne la première définition en tant qu'« une affection cérébrale ». Depuis le XIX^e siècle, la démence va être évaluée selon différents types de classifications. Au départ, elle a été reliée à la paralysie générale et à la démence sénile. Cela a ensuite évolué successivement sur les démences vasculaires, la dégénérescence cérébrale artérioscléreuse et l'état lacunaire. Ce n'est qu'au début du XX^e siècle qu'on commence à parler des démences séniles non-vasculaires. A partir de 1984 apparaissent la possibilité de distinguer les différents types de démences et les premiers critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer. L'introduction de la nouvelle version du manuel de diagnostic et de statistiques des maladies mentales (DSM-IV) publié en 1994 a introduit la notion de déclin cognitif lié à l'âge [R41.8]⁵. L'organisation mondiale de la santé (OMS) publie en 1993 la dixième version de sa classification internationale des maladies et des problèmes de santé connexes (CIM-10)⁴ regroupant une partie du contenu des DSM et développant davantage certains points tels que le déclin cognitif et les critères cliniques^{7,8}.

Définition de la démence :

Selon le CIM-10, « la démence est un syndrome dû à une affection cérébrale, habituellement chronique et progressive, caractérisée par une perturbation de nombreuses fonctions corticales supérieures, telles que la mémoire, l'idéation, l'orientation, la compréhension, le calcul, la capacité d'apprendre, le langage et le jugement. Le syndrome ne s'accompagne pas d'un obscurcissement de la conscience. Les perturbations cognitives s'accompagnent habituellement (et sont parfois précédées) d'une détérioration du contrôle émotionnel, du comportement social, ou de la motivation. Le syndrome survient dans la maladie d'Alzheimer, dans les maladies vasculaires cérébrales et dans d'autres affections, qui touchent le cerveau primitivement ou secondairement »⁴.

1.1.1. Epidémiologie

Les maladies liées à l'âge sont en constante augmentation du fait de l'élévation de l'espérance de vie et de l'augmentation du vieillissement de la population⁷. Dans le monde, 25 millions de personnes souffrent de démence⁹. Selon plusieurs études aux Etats-Unis, l'incidence des démences, tous genres confondus, est pratiquement doublée pour les populations africaine, américaine et hispanique. Aujourd'hui en Suisse, environ 110'000 personnes sont atteintes de démence. Selon l'Office Fédéral de la Statistique, la démence représente 7 % des décès en 2008^{10,11}.

Les facteurs de risques cardiovasculaires tels que l'âge, l'hypertension artérielle, le diabète, l'obésité, l'hypercholestérolémie et la fumée de cigarette sont associés à un plus fort risque de démence⁵. Plusieurs études épidémiologiques mettent en relation un risque augmenté de démence chez les patients avec un faible niveau scolaire. D'un point de vue génétique, la maladie de CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy) représente un facteur de risques pour la démence vasculaire d'origine ischémique. La mutation du gène de l'apolipoprotéine E sur le chromosome 19 est un facteur de risques pour la démence de type Alzheimer^{5,8}.

Dans la pratique médicale, il y a lieu de distinguer les démences primaires, qui sont la plupart du temps irréversibles, des démences secondaires parfois réversibles. Les démences primaires sont liées à la perte progressive de neurones et regroupent des pathologies telles que les maladies d'Alzheimer et de Parkinson, les démences vasculaires et frontotemporales. Elles diffèrent des secondaires, « potentiellement curables » qui sont la conséquence d'une autre maladie comme les démences liées à des troubles endocriniens, la prise d'alcool ou de médicaments et les maladies d'origine virale ou consécutives à une tumeur cérébrale^{4,7}. Les manifestations psychopathologiques en lien avec la démence sont caractérisées par des atteintes cognitives, touchant la mémoire et l'apprentissage, et par des symptômes comportementaux et psychologiques (SCPD), se manifestant, par exemple, par les hallucinations, l'agitation, l'agressivité, les délires, les troubles de la personnalité et l'errance⁵. Les répercussions fonctionnelles sur les activités de la vie quotidienne font aussi

partie intégrante de la maladie et définissent les différents stades de sévérité de la démence grâce au « Clinical Dementia Rating » (CDR). Cette échelle de 0 à 3 permet d'évaluer les fonctions cognitives et fonctionnelles. Un score global de CDR de 0.5 indique un trouble cognitif léger. Les scores de 1, 2 ou 3 correspondent respectivement à une démence « légère, modérée ou sévère »¹².

1.1.2. Types de démence

Les principaux types de démences sont la démence de type Alzheimer, la démence liée à la maladie de Parkinson, la démence vasculaire et les démences frontotemporales. Un nombre important de patients présentent des démences à caractères mixtes.

1.1.2.1 *Maladie d'Alzheimer (MA)*

La maladie d'Alzheimer est une maladie cérébrale dégénérative primitive dont la cause n'est actuellement pas clairement identifiée. La maladie progresse pendant plusieurs décennies et sa fréquence augmente avec l'âge^{4,13}. Une étude suédoise de 2006 évalue entre 43 % et 75 % l'influence génétique sur la maladie. La composante environnementale semble aussi jouer un rôle¹⁴.

L'approche neuropathologique permet d'observer une perte marquée du nombre de neurones au niveau de l'hippocampe, de la substance innominée, du locus coeruleus et du cortex tempo-pariétal et frontal. La **dégénérescence neurofibrillaire** (DNF), due à l'accumulation anormale intraneuronale de protéines tau et la **présence de plaques séniles** (PS), composées principalement de substance amyloïde, sont les deux principales lésions responsables de la maladie^{4,6,13}.

Du point de vue neurochimique, il a été observé une diminution de la choline acétyltransférase et de l'acétylcholine (ACh)⁴. La démence de la maladie d'Alzheimer à début tardif, après 65 ans, évolue de façon plus lente et progressive que la forme précoce (avant 65 ans) et se caractérise au début par une altération de la mémoire (atteinte de l'hippocampe) et des modifications émotionnelles. L'étape suivante, appelée phase dementielle, est caractérisée par une aggravation des déficits cognitifs tels que les troubles du langage, de la praxie et une diminution de l'autonomie du patient^{7,5}. Il existe, par ailleurs, des formes mixtes comprenant à la fois des caractéristiques de la maladie d'Alzheimer et de la démence vasculaires⁴.

Traitement: Le but du traitement est de compenser la perte cholinergique. Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IChE), et plus récemment la mémantine, antagonistes de la N-méthyl-D-aspartate (NMDA), ont l'indication dans les monographies d'information Swissmedic, respectivement pour le traitement des démences légères (CDR 1) à modérées (CDR 2) et modérées à sévères (CDR 3) de la maladie d'Alzheimer. La recherche, quant à elle, s'oriente davantage vers les inhibiteurs des dépôts beta amyloïde^{7,13}.

1.1.2.2 *Démence associée à la maladie de Parkinson (DMP)*

La démence de la maladie de Parkinson est une démence corticale et sous-corticale survenant au cours de l'évolution de la maladie⁴. Cette maladie associe les symptômes moteurs de la maladie de Parkinson à des troubles cognitifs, ceux-ci survenant habituellement dans une phase ultérieure de la maladie. Cette pathologie est caractérisée par une diminution de l'acétylcholine (ACh) et noradrénaline (NA) en plus d'anomalies dopaminergiques¹⁴.

Une sous-catégorie de démence apparentée à la maladie de Parkinson s'appelle la démence à corps de Lewy (DCL). Selon Rahkonen *et al.*, elle représentait environ 10 % des causes de démences totales⁷. Les corps de Lewy, se retrouvant chez une grande proportion de patients atteints de démence (tous genres confondus), sont des inclusions sphériques éosinophiles situées dans le cytoplasme neuronal. Cette forme de la maladie est caractérisée par une fluctuation des fonctions cognitives, des hallucinations visuelles récurrentes dans presque 90 % des cas, accompagnées de symptômes de type parkinsonien¹⁶.

Traitement de la DCL: La particularité du trouble neurobiochimique nécessite une approche médicamenteuse particulière comme un traitement par IChE. De plus, selon les recommandations thérapeutiques Suisse 2014, le traitement symptomatique des SCPD avec la mémantine peut être indiqué dans la démence à corps de Lewy et peut contribuer à l'amélioration de la qualité de vie des patients². Par contre,

les neuroleptiques sont en général contre-indiqués en raison d'une sensibilité accrue, principalement pour les molécules peu spécifiques possédant des propriétés anti-cholinergiques¹³.

1.1.2.3 *Démence vasculaire (DVa)*

La démence vasculaire, de type primaire, résulte d'une atteinte cérébrale vasculaire ou d'un ou plusieurs accidents vasculaires cérébraux (AVC). Un sous-type de DVa est distingué lorsqu'il s'agit de lésion de type leucoencéphalopathie vasculaire à la suite d'une atteinte microvasculaire. Cette maladie survient habituellement à un âge avancé et s'installe soit progressivement, soit brutalement après un AVC⁴. Elle se manifeste de manière hétérogène par des troubles de la mémoire, un affaiblissement intellectuel et des troubles neurologiques variant en fonction de la localisation des lésions^{7,5}.

Traitement : Les IChE peuvent améliorer l'évolution de la maladie¹⁷. Selon les recommandations thérapeutiques Suisse 2014, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et la trazodone montrent une bonne efficacité pour le traitement des dépressions sévères qui lui sont associées².

La prévention des facteurs des risques vasculaires pourrait s'avérer être un point clé dans la prévention de la démence vasculaire⁷.

1.1.2.4 *Démences frontotemporales (DFT)*

Anciennement appelée maladie de Pick, les DFT désignent un groupe de différentes démences atteignant les lobes frontaux et temporaux, sans majoration des plaques séniles et de dégénération par rapport à un vieillissement normal. Ces maladies peuvent se manifester, généralement entre 50 et 60 ans, par une modification du profil comportemental, semblable aux troubles bipolaires, une apathie et une dégradation sociale suivies ou accompagnées d'une altération des fonctions cognitives^{7,4}.

Traitement : Il n'y a pas de traitement pharmacologique efficace pour stopper la progression de la maladie. Il semblerait que les IChE et la mémantine causeraient de l'agitation supplémentaire chez cette catégorie de patients¹³.

1.1.2.5 *Autres*

La démence liée à la **maladie de Huntington** est une démence dégénérative sous-corticale. Cette maladie rare, autosomale dominante, se déclare typiquement à partir de 30 à 40 ans et provoque des troubles cognitifs, émotionnels et moteurs accompagnés de symptômes dépressifs, anxieux ou paranoïaques¹⁴.

La démence de la **maladie de Creutzfeld-Jakob** évolue en quelques mois. Elle est caractérisée par des symptômes neurologiques et cognitifs spécifiques dus à des agents transmissibles dénommés « virus lents » ou prions. Les pics de fréquence d'apparition de la maladie débutent habituellement à partir de 50 ans mais peuvent survenir à n'importe quel âge⁴. Cette maladie se caractérise par une paralysie spastique progressive des membres, associée à des symptômes démentiels.

1.2. Symptômes comportementaux et psychologiques liés à la démence (SCPD)

La démence est décrite comme un trouble des fonctions cognitives et exécutives et peut entraîner des symptômes comportementaux et psychologiques appelés SCPD². Au cours de la maladie, environ 60 à 90 % des patients déments développent au moins un SCPD, dont l'agressivité concerne environ les 20 % d'entre eux^{9,18,19}. Les SCPD ont tendance à s'aggraver pendant la progression de la maladie et représentent des manifestations importantes de celle-ci^{19,20}. Les SCPD, étant un fardeau pour le proche aidant, sont une cause importante d'institutionnalisation précoce et requièrent une prise en charge souvent onéreuse en raison, entre autres, des soins à domicile, des coûts des séjours hospitaliers et des médicaments. En 2009, les coûts directs des personnes atteintes de démence représentaient le 6 % de l'ensemble des dépenses du système de santé suisse¹⁰.

Le tableau 1 présente sommairement les SCPD les plus fréquents dans les quatre principaux types de démence⁸.

Tableau 1: Présentation des SCDP chez le patient dément

Maladie d'Alzheimer	Démence vasculaire
Agitation (64 %) Anxiété (56 %) Apathie (70 %) Dépression (8 à 43 %) Idées délirantes (25 à 30 %) Agressivité	Dépression (50 %) Apathie Irritabilité Troubles du sommeil Anxiété Idées délirantes Agitations
Démence frontotemporale	Démence de Parkinson à corps de Lewy
Comportement moteur aberrant (78%) Irritabilité/Instabilité de l'humeur (49 %) Trouble de l'appétit (30 %) Agressivité Apathie	Hallucinations visuelles (30 à 80%) Idées délirantes (42 %) Troubles du sommeil

1.2.1. Etiologie

Bien que ces comportements soient souvent observés chez les patients atteints de démence, les mécanismes de survenues des SCPD sont encore mal connus. Une hypothèse de fondement est composée de trois facteurs : les facteurs neurobiologiques, les facteurs psychologiques et de personnalité, et, pour terminer, les facteurs sociaux et environnementaux en lien avec la difficulté de communiquer ou l'altération de l'estime de soi²¹.

Selon l'association internationale de psychogériatrie (IPA)²², l'évaluation des SCPD est principalement basée sur l'observation des proches aidants, des professionnels de la santé et des patients eux-mêmes si cela est possible. Actuellement, il n'existe pas encore d'outils largement utilisés afin d'évaluer les SCPD. Néanmoins, il existe plusieurs échelles d'évaluation des SCPD telles que l'Inventaire Neuropsychiatrique (NPI), le Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease (BEHAVE-AD) et le Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease Behavior Rating Scale for Dementia (CRAD-BRSD), toutes trois figurant dans les recommandations suisses 2014².

1.2.2. Interventions non pharmacologiques

Les traitements psychothérapeutiques ainsi que la pratique d'activités telles que la stimulation cognitive, la stimulation sensorielle avec la musicothérapie, l'aromathérapie et le massage, la mise en place d'activités structurées comme le dessin et l'activité physique peuvent avoir un effet positif sur les troubles du comportements et stimulent le contact social entre individus²³. Les interventions non pharmacologiques sont principalement utilisées en première ligne ou simultanément avec les interventions pharmacologiques pour le traitement des SCPD¹⁷. Il est nécessaire de tenir compte des préférences du patient, tout en respectant ses éventuelles aversions pour certaines activités.

1.2.2.1 Électroconvulsivothérapie (ECT)

L'utilisation de l'ECT n'est pas retenue en Suisse pour le traitement des SCPD à l'heure actuelle. Elle est fortement indiquée dans le traitement de la dépression grave et peut améliorer rapidement les symptômes d'agressivité et d'agitation résistant ou non aux autres thérapies^{27,28}.

1.2.3. Interventions pharmacologiques

Certains changements physiologiques surviennent lors du vieillissement et sont susceptibles de modifier la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des médicaments. La biodisponibilité des médicaments peut, en effet, être augmentée par un plus faible effet de premier passage hépatique en lien à une activité enzymatique

réduite chez la personne âgée. Pour l'adaptation posologique des médicaments, il est nécessaire de connaître l'âge, le poids, **la fonction rénale et hépatique du patient** et les coefficients d'extraction hépatique et rénal des médicaments. La diminution de la filtration glomérulaire est influencée notamment par la déshydratation (phénomène courant chez la personne âgée), et la fonction hépatique par une diminution des enzymes hépatiques liée à l'âge. **La diminution de la liaison aux protéines plasmatiques** peut aussi être un facteur augmentant l'effet des médicaments, même si en général cela est rarement considéré en clinique. Il est important de connaître **le poids** du patient pour adapter la posologie en particulier pour les médicaments à marge thérapeutique étroite. De plus, **la dénutrition**, pouvant être mise en évidence par une perte de poids, touche une large proportion des personnes âgées²⁴. **La galénique** doit être adaptée afin de faciliter la prise du médicament. **Les comorbidités**, telles que la polymédication, sont en outre un facteur de risque supplémentaire dans la survenue d'effets iatrogènes graves²⁵.

Chez la personne âgée, la pharmacodynamie change de telle manière que l'EC50 (concentration qui produit la moitié de l'effet maximum) pour la sédation est diminué de 50 % lors de l'administration de benzodiazépine²⁶. Il est intéressant de noter que dans les cas de démence le taux de réponse au placebo se situe entre 30 à 40 %. Ce taux particulièrement élevé peut être mis en relation avec une augmentation de l'attention et des soins aux patients de la part des soignants et souligne l'importance de la composante sociale dans la prise en charge de ce type de patients^{27,28}.

Les médicaments psychotropes sont couramment utilisés de manière off-label pour de nombreux troubles du comportement, en dehors des indications de Swissmedic, de l'Agence Européenne pour l'Evaluation des Médicaments (EMEA)²⁹ et de la Food and Drug Administration (FDA)³⁰, chez les patients déments âgés^{27,19}. La consommation de médicaments tels que les antipsychotiques, les antidépresseurs et les benzodiazépines est une cause potentielle de chutes et d'augmentation du risque de fractures²⁶. Il est indispensable d'adopter une prise en charge individualisée du patient basée sur l'identification des symptômes et l'état actuel des connaissances afin de minimiser le risque d'effets indésirables. Dans cette optique, les traitements de psychotropes devraient être réévalués régulièrement et les tentatives de retrait effectuées dès que le médicament ne s'avère plus indiqué³¹.

Il n'existe pas de norme claire des soins et prescriptions pour traiter les SCPD. Le traitement est basé sur les coutumes et habitudes pharmacologiques locales, les risques et avantages des traitements, l'évaluation de la qualité de vie et le fardeau des aidants³⁰. Néanmoins, un guide suisse des prescriptions pour le traitement des symptômes comportementaux et psychologiques liés à la démence a été mis en place afin d'améliorer la prise en charge et l'usage des médicaments dans le but de diminuer les risques d'effets indésirables. Les professionnels de la santé sont obligés de signaler toute suspicion d'un nouvel effet indésirable, lié à l'usage d'un médicament ou d'un dispositif médical, au centre de pharmacovigilance ou à Swissmedic.

1.2.3.1 *Médicaments contre la démence*

Les IChE sont utilisés comme traitement pour les démences légères et modérées de type MA en raison du déficit cholinergique associé³². Les IChE peuvent atténuer et retarder le déclin cognitif et améliorer d'autres symptômes invalidants comme la dépression, l'apathie, les hallucinations et les délires¹⁷.

La première molécule, approuvée en 1993, la tacrine, a été retirée du marché à cause de son hépatotoxicité¹⁷. Aujourd'hui, il existe plusieurs molécules comme le donepézil, la rivastigmine et la galantamine.

La réaction de dégradation de l'acétylcholine est présentée dans la figure 1.

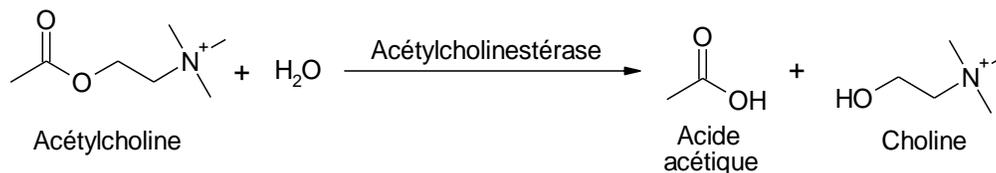


Figure 1: Réaction de dégradation de l'ACh³⁶

La mémantine, antagoniste non-compétitif du récepteur NMDA approuvé dans le traitement de la maladie d'Alzheimer, agit sur le glutamate qui est un des principaux neurotransmetteurs excitateurs. En effet, un taux excessif de glutamate augmente l'activité des récepteurs au NMDA ce qui aboutit à une augmentation de calcium intracellulaire causant des dommages et la mort des cellules¹⁷. Les procognitifs sont utilisés de manière on-label pour la MA mais sont aussi utilisés en off-label pour le traitement des démences à corps de Lewy et les démences de type vasculaire³³.

Effets indésirables : diarrhée, nausée, vomissement, bradycardie, risque d'effet cholinergique³³.

Le ginkgo peut trouver un bénéfice pour le traitement de certains SCPD (l'anxiété, l'irritabilité, l'apathie et la dépression)².

Effets indésirables : troubles gastro-intestinaux, maux de tête, réactions allergiques, saignements lors de traitement prolongé (cas isolé).

1.2.3.2 Antipsychotiques

L'utilisation off-label d'antipsychotiques est très répandue pour traiter les symptômes comportementaux et psychologiques liés à la démence. Selon Osborn *et al.* et Hawet *al.*, ils sont particulièrement indiqués lors d'agressivité, d'agitation, de délires et d'hallucinations ne répondant pas aux interventions non pharmacologiques^{17,34}. Il est préférable de commencer avec des doses faibles et d'augmenter jusqu'à la dose la plus faible efficace¹⁹. Il n'existe pas d'étude notable permettant de comparer l'efficacité des neuroleptiques typiques et atypiques entre eux³¹. Selon Snowden *et al.*, en 2005 et Alanen *et al.*, en 2006, entre 25 % et 40 % des résidents d'établissements médicosociaux (EMS) à long séjour ont une prescription d'antipsychotiques pour des SCPD. Cette proportion est augmentée à 56 % si l'on prend en compte uniquement des patients déments³⁴.

Les patients âgés souffrant de démence sont plus sensibles aux risques d'effets indésirables tels que le syndrome neuroleptique malin, les symptômes extrapyramidaux et la dyskinésie liés à la prise de neuroleptiques. De plus, une augmentation de la mortalité (4.5 % chez les patients traités par neuroleptiques, contre 2.6 % dans le groupe placebo) et des risques cérébrovasculaires ont été observés à plusieurs reprises dans des méta-analyses d'essais randomisés contre placebo^{17,35}. Les causes de décès étaient en majorité d'origine infectieuse ou cardiaque²⁷. Selon plusieurs études, Gill *et al.*, 2005; Trifiro *et al.*, 2007, une augmentation du risque est aussi associée à la prise de neuroleptiques de première génération (typiques)^{9,34,35}. C'est pourquoi la FDA n'approuve pas la prescription de neuroleptiques et a introduit, à partir de 2005, un avertissement concernant les neuroleptiques typiques et atypiques dans le traitement des symptômes comportementaux et psychologiques liés à la démence³⁵. L'EMEA a également introduit une mise en garde à l'égard des antipsychotiques typiques et atypiques dans le résumé des caractéristiques des produits³⁶.

Effets indésirables : Symptômes extrapyramidaux (rigidité, hypersalivation, akinésie), aggravation de la démence, sédation, vertiges, risque de chute et de fracture, allongement du QT, abaissement du seuil épileptogène sont les manifestations les plus fréquentes. Pour les molécules atypiques : la faible spécificité pour les récepteurs dopaminergiques peut aggraver un syndrome métabolique (diabète ; hypertension ; hypercholestérolémie ; obésité) et des effets anticholinergiques (bouche sèche, constipation, trouble de la

vision, retard de la miction, rétention urinaire, confusion et hypotension orthostatique). Le profil d'effets indésirables varie selon les molécules.

1.2.3.3 Antidépresseurs

La dépression est fréquente chez les patients déments. Elle survient parfois suite à la prise de conscience du déclin cognitif et de la perte d'autonomie. Il est néanmoins difficile de toujours la différencier avec les symptômes liés à la démence pour lesquels les indications de traitement sont différents¹³.

1.2.3.3.1 Antidépresseurs tryclicliques et tétracycliques

Ces molécules sont de moins en moins utilisées en raison de leur profil d'effets indésirables lié au manque de sélectivité. Elles possèdent en effet des propriétés anticholinergiques, antihistaminiques et antiadrénergiques¹³.

Effets indésirables : hypotension orthostatique, symptômes anticholinergiques (difficulté à l'accommodation, constipation, rétention urinaire), trouble de la conduction cardiaque, abaissement du seuil épileptogène, prise pondérale, sédation.

1.2.3.3.2 Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) :

Les ISRS sont en principe le premier choix pour le traitement de la dépression dans la maladie d'Alzheimer car ils ont l'avantage de présenter une marge de sécurité plus grande que les tricycliques et tétracycliques¹⁷. Ils sont particulièrement indiqués pour les symptômes dépressifs¹³. Par ailleurs, le citalopram se révèle particulièrement efficace contre l'agitation et la labilité de l'humeur³¹.

Effets indésirables : troubles gastro-intestinaux, akatisie, nervosité, insomnie, perte de poids, hyponatrémie, dysfonction sexuelle.

1.2.3.3.3 Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) :

Les IRSN sont principalement prescrits aux malades d'Alzheimer dépressifs ayant des problèmes d'arthrite ou de douleurs¹⁷.

Effet indésirables : hypertension, trouble du sommeil, agitation.

1.2.3.3.4 Autres antidépresseurs

Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et antagonistes 5-HT₂, comme la trazodone, sont des molécules avec un fort effet sédatif¹⁷.

Effets indésirables : somnolence, hypotension orthostatique, troubles gastro-intestinaux.

1.2.3.4 Anxiolytiques/sédatifs :

Les benzodiazépines procurent un bénéfice en diminuant l'anxiété, l'irritabilité et en améliorant le sommeil¹⁷. L'oxazépam et le lorazépam sont préférés car ils présentent moins d'interactions pharmacocinétiques et en raison de leur courte demi-vie. En effet, le risque de chute lié à la médication augmente avec la demi-vie du médicament³⁷.

Effets indésirables : risque de chute, aggravation de la mémoire et de la confusion, ataxie, effets paradoxaux¹⁷.

Les hypnotiques, les sédatifs et dérivés des benzodiazépines, sont, quant à eux, souvent utilisés en cas de troubles du sommeil liés à la démence. Le clométhiazol indiqué dans la dysosmie sénile et la confusion sénile, présente l'avantage de contrôler les symptômes sans provoquer de sédation excessive.

Effet indésirable: sédation résiduelle.

1.2.3.4.1 Antiépileptiques utilisés comme stabilisateurs d'humeur :

Les patients montrant des symptômes maniaques ou de fortes fluctuations d'humeur peuvent se voir prescrire un médicament de type stabilisateur d'humeur¹⁷.

Effets indésirables : céphalées, prise de poids, hyperglycémie, hypercholestérolémie, sédation, détérioration cognitive, risque de chute, altération de la fonction hépatique.

1.3.L'utilisation off-label des médicaments

Selon la Loi sur les Produits Thérapeutiques (LPTh) et l'Ordonnance sur les Autorisations dans le domaine des Médicaments (OAMéd), pour commercialiser un médicament en Suisse, il faut une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) délivrée par Swissmedic³⁸. L'information professionnelle mise à disposition, basée sur les essais cliniques I, II et III, permet de qualifier l'efficacité, la sécurité et l'utilité du médicament pour une indication reconnue. Par conséquent, une prescription off-label désigne la prescription d'un médicament qui ne correspond pas aux indications validées par les autorités lors de sa demande de AMM. Dans la plupart des cas, il s'agit d'une utilisation hors indications, mais elle est également considéré comme off-label lorsqu'elle présente une posologie différente, chez une population différente, par une autre voie d'administration ou en suivant d'autres recommandations technico-pharmaceutiques (conservation, utilisation d'un autre solvant, patch coupé en deux, etc.)³⁸.

Le médecin et le pharmacien engagent leurs responsabilités lors de la prescription et de la remise de tels médicaments et ont le devoir de diligence d'informer le patient de la prescription off-label. De plus, l'assurance-maladie n'est pas tenue de rembourser les médicaments prescrits hors AMM. Il existe néanmoins quelques exceptions pour certaines maladies orphelines^{39,40}. Le cas échéant, une négociation avec l'assurance-maladie peut être entreprise dans le but de prendre en charge cette prescription. Au CHUV, il existe une directive institutionnelle indiquant la procédure à appliquer pour « la prescription en ambulatoire de médicaments « hors LS » et/ou soumis à autorisation préalable de l'assureur ».

Il ne faut pas confondre « off-label » avec le terme « unlicensed drug » ou « sans autorisation » qui signifie que le médicament n'a pas d'autorisation officielle de mise sur le marché. Il s'agit le plus souvent de médicaments enregistrés à l'étranger, de préparations magistrales ou de médicaments fabriqués en petites quantités pour des essais cliniques².

En psychiatrie de la personne âgée, la prescription off-label est une conséquence directe du manque d'études cliniques chez la personne âgée atteinte de démence. En effet, cette pratique courante est liée à la difficulté des industries pharmaceutiques à mener des études sur cette population, en raison de l'augmentation des comorbidités, de la polymédication, ainsi que pour des raisons économiques et éthiques^{27,40}.

Le rôle du pharmacien est d'élaborer et de revoir les procédures en lien avec l'usage rationnel des médicaments et de promouvoir une approche multidisciplinaire¹⁸. Le pharmacien doit vérifier l'intégralité de la prescription ; en passant par l'indication, la dose, la durée du traitement et la voie d'administration et son adéquation avec l'état clinique du patient.

En Suisse, la prescription off-label pour l'indication chez les patients adultes est estimée à environ 22 % en ambulatoire et à 25 % en milieu hospitalier³⁹. Dans une étude faite en 2010 en pédiatrie des Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG), plus précisément aux soins intensifs et en néonatalogie, seul un tiers des prescriptions étaient conformes aux recommandations officielles suisses par rapport à la catégorie d'âge⁴¹. Les médicaments psychotropes sont couramment utilisés de manière off-label dans le traitement des SCPD. La prise de tels médicaments est associée à des effets indésirables, potentiellement sévères, et des interactions médicamenteuses graves. L'évaluation de la conformité des prescriptions des psychotropes dans le contexte des SCPD en psychiatrie de la personne âgée permettra de comparer la pratique de prescription réelle avec les AMM et les recommandations thérapeutiques. A notre connaissance, il n'y a pas d'étude publiée quantifiant les prescriptions off-label des psychotropes pour les patients avec SCPD.

1.4. Objectifs de l'étude

- I. Le but premier de ce travail était de faire une description de la population et de réaliser une analyse médicamenteuse qualitative et quantitative à la fin du séjour hospitalier de tous les patients sortis de l'UTPO entre le 1er juin 2013 et le 31 janvier 2014.
- II. Le second objectif était d'estimer la prévalence des prescriptions de psychotropes pour le traitement des SCPD en adéquation avec deux ouvrages de référence : Les monographies Swissmedic¹ et les recommandations suisses 2014².
Les tendances de prescriptions des médicaments les plus courants pour chaque SCPD, la relation entre le degré de démence (CDR) avec le nombre de psychotropes prescrits durant l'hospitalisation et avec la durée de traitement vont être investiguées.

2. Méthode

2.1. Lieu de l'étude

Le Service Universitaire de Psychiatrie de l'Âge Avancé (SUPAA) est un service du département de psychiatrie du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) spécialisé dans la psychiatrie pour les patients de plus de 65 ans. L'amélioration des soins aux personnes âgées, l'enseignement, la recherche et le maintien de la continuité des soins sont autant d'activités diversifiées au cœur des valeurs de l'institution. L'approche des soins est abordée par une équipe multidisciplinaire composée de médecins, d'infirmiers, de pharmaciens, de psychologues, d'ergothérapeutes, de logopédistes, de psychomotriciens, de sociothérapeutes et d'assistants sociaux. Le service est composé de trois structures intermédiaires, soit la Psychiatrie de Consultation et de Liaison en Psychiatrie de l'Âge Avancé (PCLPAA), l'Hôpital Psychiatrique de l'Âge Avancé (HPAA) et le Centre Ambulatoire de Psychiatrie de l'Âge Avancé (CAPAA). L'organigramme du département est présenté en annexe 1.

Cette recherche s'est déroulée au sein de l'Unité des Troubles de Psychiatrie Organique (UTPO) qui fait partie de l'HPAA, composé à cette période de trois secteurs :

L'Unité d'Admission-Crise (UAC Mimosa), composée de 16 lits, et ayant pour objectif d'organiser les demandes d'admission à l'HPAA en cas de première hospitalisation, d'entrée de nuit, en week-end et lors de situations d'urgence. Après investigation de la situation et élaboration d'un diagnostic, les patients peuvent alors être transférés dans l'unité correspondant à leur pathologie.

Les Unités des Troubles Affectifs et Psychologiques (UTAP), d'une capacité globale de 36 lits, dont la mission est de s'occuper des patients avec troubles dépressifs, psychotiques ou anxieux. Les transferts de patients se font depuis l'UAC ou ont lieu dès l'admission si le diagnostic est déjà clairement posé.

Les Unités des Troubles de Psychiatrie Organique (UTPO), composées de 28 lits au total divisés en deux unités de soins (Jasmin et Glycine), accueillent les patients ayant des troubles psychiatriques ou des troubles du comportement en lien avec un syndrome organique ou démentiel. Les patients de ces unités sont souvent polymorbides et polymédiqués. L'admission des patients est effectuée depuis UAC ou dans certains cas directement, notamment s'il s'agit d'une seconde hospitalisation.

2.2. Contexte

Cette étude rétrospective et descriptive a été effectuée entre le 10 février au 13 juin 2014, date de remise du manuscrit, au sein des unités des troubles de psychiatrie du service universitaire de psychiatrie de l'âge avancé et de la pharmacie de l'Hôpital de Cery, dans le cadre du Master en Pharmacie de l'Université de Genève.

Une première phase de quatre semaines, comprenant la présence aux temps cliniques deux fois par semaine, aux colloques multidisciplinaires et visites médicales les mercredis ainsi que la recherche bibliographique ciblée, a permis de me familiariser avec le milieu hospitalier et plus particulièrement à la prise en charge

multidisciplinaire des patients déments atteints de symptômes comportementaux et psychologiques liés à la démence dans une unité de soin spécialisée en psychiatrie de la personne âgée.

2.3. Accès aux informations médicales

Ce travail a fait l'objet d'une demande d'accès aux informations médicales dans le cadre de la recherche auprès de la Commission cantonale vaudoise d'éthique de la recherche sur l'être humain comprenant un formulaire type de demande et la rédaction d'une lettre de motivation et d'un synopsis. Les documents cités sont joints dans l'annexe 2. Toutes les données ont été récoltées manuellement.

2.4. Base de données

Une base de données sur Excel™ a été effectuée du 3 au 26 mars 2014. La base de données est composée de quatre catégories : les données démographiques, les données cliniques, les données relatives aux médicaments à la fin de l'hospitalisation et celles des psychotropes prescrits et administrés durant la période d'hospitalisation. Les patients sont identifiés grâce à un code qui permet de relier les données au numéro de séjour des patients. Une phase pilote sur 8 patients a permis de valider la base de données.

Les données démographiques comprenaient des informations telles que le sexe, l'âge, la date de naissance, le poids, la date d'entrée et de sortie ainsi que la durée du séjour. L'âge et la durée de séjour ont été calculés automatiquement.

Les données cliniques regroupaient le diagnostic de sortie notifié selon le CIM-10, le CDR qui permet d'évaluer le degré de la démence et les SCPD présents pendant l'hospitalisation. De plus, une spécification a été apportée en cas de décès du patient lors de son séjour au sein des unités. Les critères des SCPD ont été détaillés selon le NPI (annexe 3), outil permettant de les catégoriser en 12 classes bien définies qui sont : 1) les idées délirantes, 2) les hallucinations, 3) l'agitation/agressivité, 4) la dépression/dysphorie, 5) l'anxiété, 6) l'exaltation de l'humeur/euphorie, 7) l'apathie/indifférence, 8) la désinhibition, 9) l'irritabilité/instabilité de l'humeur, 10) les comportements moteurs aberrants, 11) les troubles du sommeil et 12) les troubles de l'appétit^{6,42}.

Les médicaments à la sortie ont été répertoriés de telle manière qu'un principe actif correspondait à un code du système de classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique (ATC)³ indépendamment des formes galéniques ou des différents modes d'administration. La codification ATC utilisée est présentée dans l'annexe 4. Les codes P (antiparasitaires, insecticides et insectifuges) et V (divers) ont été exclus de la base de données.

Pour les psychotropes prescrits durant l'hospitalisation, les médicaments ont été identifiés par leur dénomination commune internationale (DCI) ; la classe de médicament et le code ATC complet correspondant s'affichaient automatiquement. Deux cases ont été ajoutées à côté des données concernant les doses initiale et maximale, la durée du traitement, la voie d'administration, la durée de traitement afin de quantifier la conformité des prescriptions selon les deux références ; monographies d'information sur les médicaments de Swissmedic¹ et recommandations suisses 2014². Les termes off-label et hors Praxis sont respectivement utilisés dans cette étude pour désigner les prescriptions non conforme aux ouvrages de références. Des précisions ont été apportées s'il s'agissait d'une suite de traitement (molécule déjà initiée auparavant indépendamment de la voie d'administration), au niveau des schémas de traitement et concernant les causes d'interruption.

2.5. Récolte des données

Les données ont été récoltées manuellement chez tous les patients sortis de l'UTPO entre le 1^{er} juin 2013 et le 31 janvier 2014 à partir des copies des lettres de sortie, conservées le temps de l'étude dans un classeur à la pharmacie, la liste de patients fournie par le data manager du département de psychiatrie et les prescriptions informatisées de Predimed. Les informations médicales complémentaires ont pu être obtenues à l'aide du logiciel Soarian® introduit dans le département de psychogériatrie depuis le printemps 2013 ainsi qu'avec l'expertise du Dr. Jules Mathys, médecin chef de clinique de l'UTPO lors de rencontres hebdomadaires.

Les différentes classes de médicaments psychotropes pour le traitement des SCPD comprenaient les neuroleptiques (N05A), les antidépresseurs (N06A), les antiépileptiques (N03A), les médicaments contre la démence (N06D) et les anxiolytiques/hypnotiques (N05B et N05C) qui ont été regroupés selon la littérature (Laura *et al.*, 2009)⁴³. Le poids correspondait à la première valeur relevée lors du séjour.

2.5.1. Ouvrages de référence

- Monographie d'information sur les médicaments de Swissmedic¹.
- Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der behavioralen und psychologischen Symptome der Demenz².

2.5.2. Critères de récolte des données

Les critères de récolte sont présentés dans le tableau 2. Dans ce travail, le terme « hors Praxis » a été introduit pour les prescriptions non conformes aux recommandations suisses 2014.

Tableau 2: Structuration des critères de récolte des données

	0	1	2	3	4	5	6	7
Sexe	Femme	Homme	-	-	-	-	-	-
SCPD (1à12)	Absent	Présent	-	-	-	-	-	-
Décès	Non	Oui	-	-	-	-	-	-
Suite de traitement	Non	Oui	-	-	-	-	-	-
Voie d'administration	Orale	SL	IM	IV	SC	TTS	-	-
Interruption	Non	Traitement d'urgence (réserve)	Effet indésirable	Inefficace	Palliatif	Amélioration	Autre	Inconnue
Off-label	Non	Oui	« nd »	Autre indication	-	-	-	-
Hors Praxis	Non	Oui	« nd »	Autre indication	-	-	-	-
Schéma de traitement	Séquentiel	Concomitant	Mono-thérapie	-	-	-	-	-

Légende : SL=sublinguale, IM=intramusculaire, IV=intraveineux, SC=sous-cutané, TTS=système thérapeutique transdermique, nd=non documenté

Patients :

Pour les patients décédés lors de leur séjour, les classes de médicaments ATC ont été déterminées par rapport à la prescription du jour avant le décès et les mentions d'interruption de traitement annotée 0 – puisque si le patient n'était pas décédé il continuerait de prendre le traitement.

Médicaments :

Psychotropes: Seuls les traitements psychopharmacologiques des SCPD de patients sortis de l'UTPO sont caractérisés du point de vue des deux références. Les autres psychotropes sont répertoriés mais codifiés en 3, signifiant qu'il s'agit d'une prescription de psychotrope pour une « autre indication » que les SCPD. Un tableau récapitulatif des molécules par classes médicamenteuses est présenté en annexe 5.

« Off-label » et « hors Praxis »: Lorsqu'une molécule est off-label ou hors Praxis dans son indication, il n'est pas possible d'extrapoler la voie d'administration, le dosage et la durée de traitement à la monographie Swissmedic ou aux recommandations suisses 2014. Par conséquent, tous ces critères ont été considérés comme off-label. Le même raisonnement a été mis en place pour la voie d'administration.

Ainsi, une cascade de critères, présentés dans la figure 2, a été mise en place afin d'être systématique dans cette évaluation.

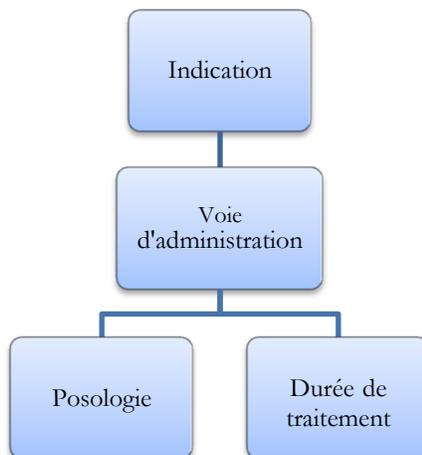


Figure 2 : Cascade de sélection dans la catégorisation « off-label » et « hors praxis »

Étant donné que les recommandations suisses 2014 renvoient aux monographies de Swissmedic de manière générale, nous avons défini que lorsque des informations n'étaient pas documentées dans cette référence, celles présentes dans les recommandations officielles de Swissmedic étaient appliquées. Si elles étaient absentes, alors elles ont été qualifiées de « non documentées », soit « nd ».

Les données dont la qualification ou la quantification n'a pas été possible ont été assignées comme « non applicables », soit « na ».

Selon les recommandations suisses 2014, les doses initiales doivent être le plus faible possible. C'est pourquoi les doses initiales ont été comparées à la dose unitaire enregistrée la plus faible dans le cas où cette information ne pouvait pas être renvoyée à la documentation officielle Swissmedic.

La durée de traitement a été qualifiée de « non documenté », soit « nd » si aucune spécification n'était présente dans les ouvrages de références.

L'évaluation du schéma de traitement (concomitant, séquentiel et monothérapie) était indépendante de la cascade de validation.

Voie d'administration: Si une molécule psychotrope a été administrée selon deux voies différentes, celles-ci sont considérées comme deux prescriptions indépendantes dans la base de données.

Si l'information sur la voie d'administration ne peut pas être recherchée dans la monographie Swissmedic (Ex : pour les médicaments off-label), alors c'est la voie d'administration orale qui est choisie par défaut pour les recommandations suisses 2014.

Dose: La dose initiale correspond à la dose journalière administrée le premier jour du traitement. La dose maximale correspond à la dose maximale journalière administrée.

Durée de traitement: La durée de traitement correspond aux nombres de jours durant lesquels le médicament a été administré.

Schéma de traitement: Les traitements sont qualifiés de concomitants si deux médicaments d'une même classe sont administrés simultanément durant deux jours consécutifs au moins. Si la durée de cette administration simultanée est inférieure ou égale à un jour, les schémas de traitements sont considérés comme

3.1.1. Analyse médicamenteuse à la fin du séjour hospitalier

Entre le 1er juin 2013 et le 31 janvier 2014, 835 médicaments (code ATC complet) ont été relevés au total à la sortie chez les 94 patients. Le nombre de médicaments moyen par patient était de 8.9 ± 3.2 . Le nombre de médicaments du système nerveux (classe ATC N) représentait la moyenne la plus élevée avec 3.8 ± 1.5 médicaments par patient et visaient surtout les psychotropes et les analgésiques. Les médicaments du système digestifs et métabolisme (classe ATC A) concernaient en particuliers les laxatifs et substituions de vitamines ou de minéraux.

Le tableau 4 et les figures 3 et 4 montrent respectivement la moyenne de médicaments par patient, la répartition des médicaments par classe ATC et la répartition du nombre de médicaments par patient.

Tableau 4: Médicaments à la sortie par patient

Médicaments à la sortie, n = 835		n (DS)
Médicaments moyen à la sortie		8.9 (3.2)
ATC N	Système nerveux	3.8 (1.5)
ATC A	Système digestif et métabolisme	2.2 (1.5)
ATC C	Système cardiovasculaire	1.2 (1.2)
ATC B	Sang et organes hématopoïétiques	0.7 (0.8)
ATC D	Dermatologie	0.3 (0.7)
ATC R	Système respiratoire	0.2 (0.6)
ATC M	Système musculo-squelettique	0.2 (0.6)
ATC S	Organes sensoriels	0.1 (0.4)
ATC H	Préparation systémiques hormonales, à l'exclusion des hormones sexuelles et des insulines	0.1 (0.3)
ATC J	Anti-infections (usage systémique)	0.1 (0.3)
ATC G	Système génito-urinaire et hormones sexuelles	0.0 (0.3)
ATC L	Antinéoplasiques et agents immunomodulants	0.0 (0.1)

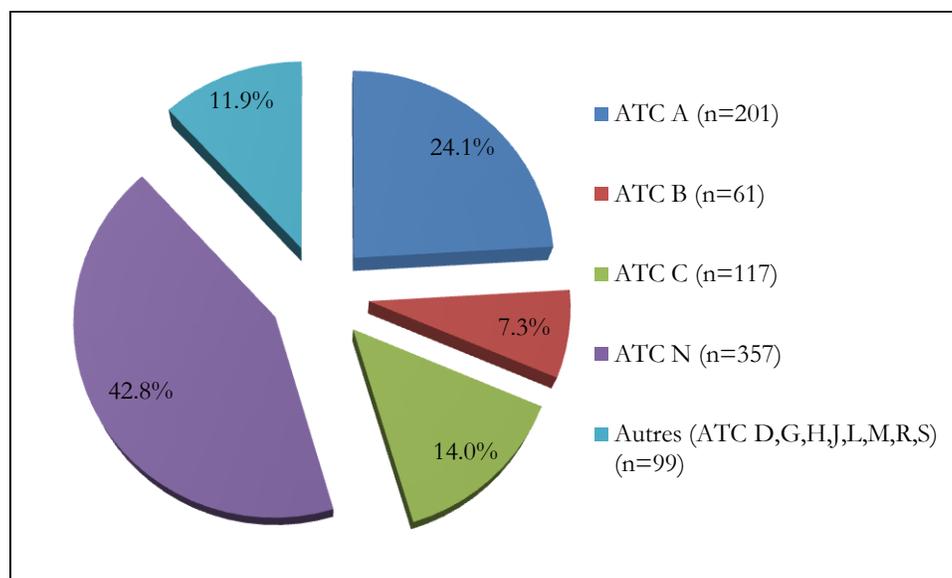


Figure 3: Répartition des médicaments à la fin du séjour hospitalier par classe ATC

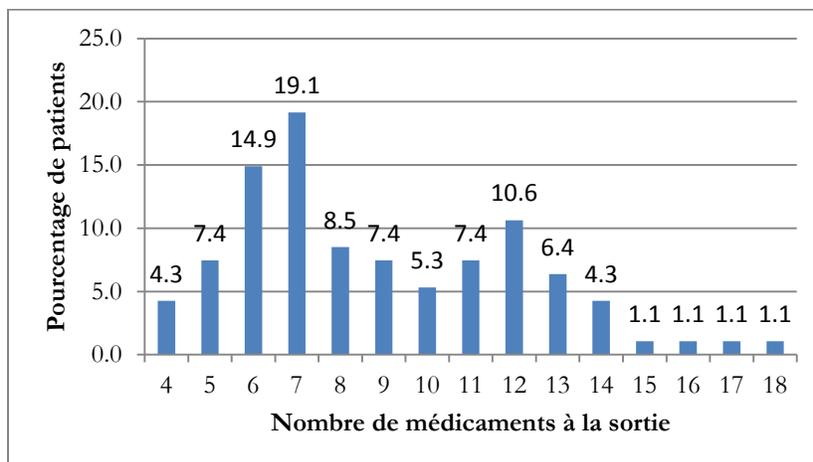


Figure 4: Répartition du nombre de médicament par patient

3.2. Caractéristiques cliniques de la population atteinte de démence

Les caractéristiques des patients atteints de démence sont présentées dans le tableau 5.

Tableau 5: Caractéristiques de la population démente

Population diagnostiquée démente	n =89
CDR, moyenne (DS)	2.2 (0.8)
CDR 1, n (%)	20 (22.5)
CDR 2, n (%)	33 (37.1)
CDR 3, n (%)	36 (40.4)
SCPD	
Patients avec SCPD, n (%)	88 (98.9)
SCPD moyen par patient, n (DS)	4.7 (1.9)
Patients avec agitation/agressivité, n (%)	70 (78.7)
Patients avec dépression/dysphorie, n (%)	55 (61.8)
Patients avec anxiété, n (%)	54 (60.7)
Patients avec idées délirantes, n (%)	45 (50.6)
Patients avec troubles du sommeil, n (%)	39 (43.8)
Patients avec troubles de l'appétit, n (%)	36 (40.4)
Patients avec comportement moteur aberrant, n (%)	35 (39.3)
Patients avec irritabilité/instabilité de l'humeur, n (%)	27 (30.3)
Patients avec hallucinations, n (%)	22 (24.7)
Patients avec désinhibition, n (%)	15 (16.9)
Patients avec apathie/indifférence, n (%)	14 (15.7)
Patients avec exaltation de l'humeur/euphorie, n (%)	5 (5.6)

3.2.1. Utilisation des psychotropes

409 prescriptions de psychotropes ont été recensées durant l'hospitalisation des 89 patients atteints de démence.

- Les 25 prescriptions de **médicaments contre la démence** représentaient les 6.1 % des prescriptions de psychotropes. Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et les antagonistes de la NMDA ont été prescrits en quantité similaire et représentaient chacun 44.0 % des prescriptions des procognitifs.
- **Les neuroleptiques** représentaient la plus grande proportion des prescriptions avec 170 (41.6 %) prescriptions. La majorité des prescriptions de neuroleptiques (57.4 %) était des atypiques (101). Les molécules majoritairement prescrites étaient, pour les antipsychotiques typiques, l'halopéridol (55) et pour les atypiques, la quétiapine (62) correspondant respectivement à 32.4 % et 36.5 % des prescriptions de neuroleptiques.
- **Les anxiolytiques/hypnotiques** représentaient 119 prescriptions (29.1 %) dont les 64.7% concernaient le clométhiazol (77). Les benzodiazépines (39) représentaient aussi une part importante avec 32.7 % des prescriptions pour ce sous-groupe.
- Les 86 prescriptions **d'antidépresseurs** correspondaient à 21.0 % des prescriptions dont la trazodone et les ISRS, avec notamment le citalopram, représentaient les plus grandes parts.

La figure 5 représente les parts de prescriptions de chaque groupe de médicament (code ATC à 3 niveaux : (neuroleptiques, antidépresseurs, anxiolytiques/hypnotiques, antiépileptiques et procognitifs). Le pourcentage est calculé à partir du total des prescriptions des psychotropes effectuées durant les séjours des patients déments (n=409).

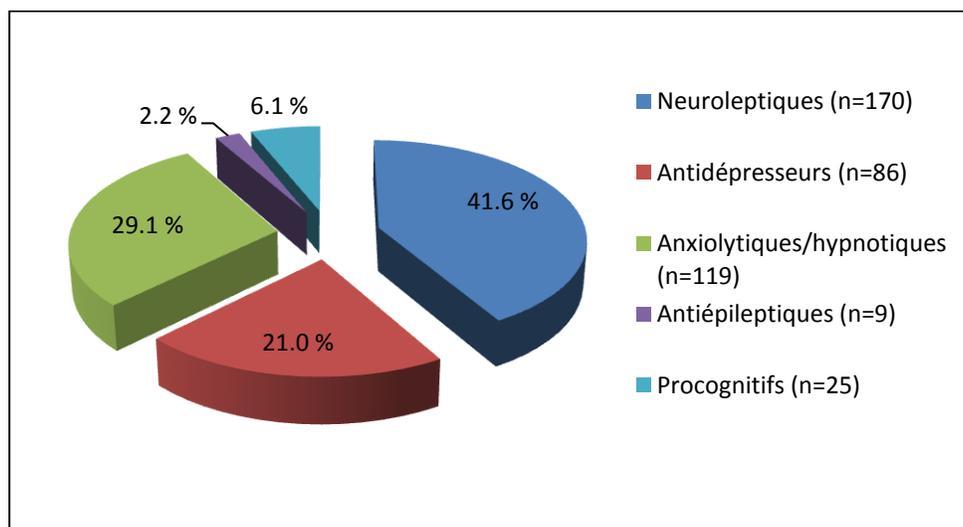


Figure 5: Répartition des psychotropes durant les séjours hospitaliers

Dans le tableau 6, la répartition des prescriptions de psychotropes est détaillée en fonction des différents sous-groupes. Le pourcentage est calculé à partir du total de prescriptions effectuées par sous-groupe.

Tableau 6: Répartition des prescriptions de psychotropes par sous-groupe

Neuroleptique, n (%)	170 (41.6)
Atypique, n (%)	101 (57.4)
Dérivées de la butyrophénone, n (%)	55 (32.4)
Dérivés du thioxanthène, n (%)	11 (6.5)
Phénothiazine, n (%)	3 (1.8)
Antidépresseur, n (%)	86 (21.0)
ISRS, n (%)	35 (40.7)
Tricyclique, n (%)	1 (1.2)
NaSSa, n (%)	14 (16.3)
IRSN, n (%)	7 (8.1)
Autres, n (%)	29 (33.7)
Anxiolytique/hypnotique, n (%)	119 (29.1)
Hypnotique, benzodiazépine, n (%)	39 (32.7)
Hypnotique / sédatif, benzodiazépine, n (%)	1 (0.8)
Hypnotique / sédatif, n (%)	79 (66.4)
Antiépileptique, n (%)	9 (2.2)
Antiépileptique, benzodiazépine, n (%)	3 (33.3)
Antiépileptique, n (%)	6 (66.7)
Procognitif, n (%)	25 (6.1)
Inhibiteur de la cholinestérase, n (%)	11 (44.0)
Antagoniste NMDA, n (%)	11 (44.0)
Produit nootrope, n (%)	3 (12.0)

Les répartitions des prescriptions par DCI sont présentées dans les figures 6 à 10. Les valeurs détaillées sont présentées en annexe 6. Les molécules les plus présentes sont également celles qui ont une plus grande proportion de suite de traitement. Les pourcentages sont calculés par rapport au total des prescriptions de la classe de médicament.

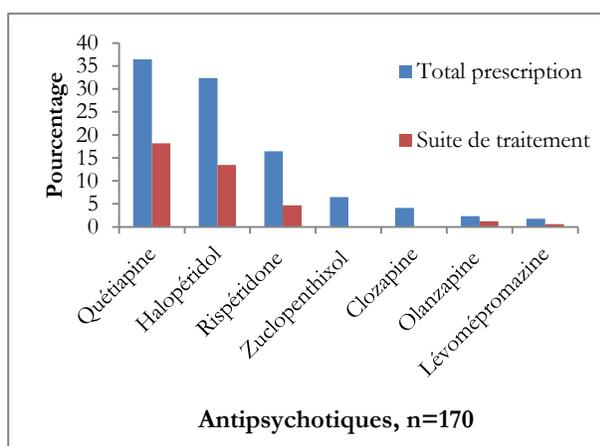


Figure 6 : Prescriptions d'anxiolytiques/hypnotiques

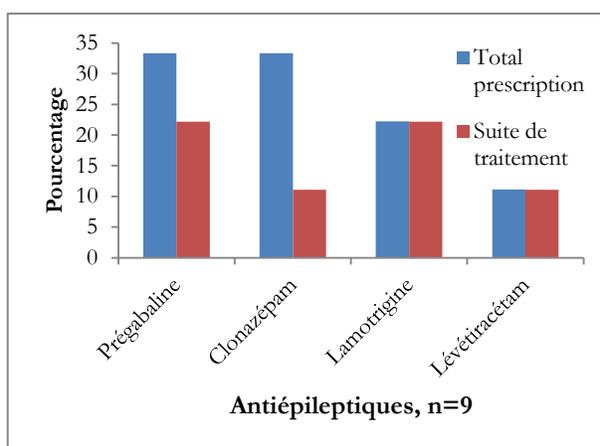


Figure 7 : Prescriptions de procognitifs

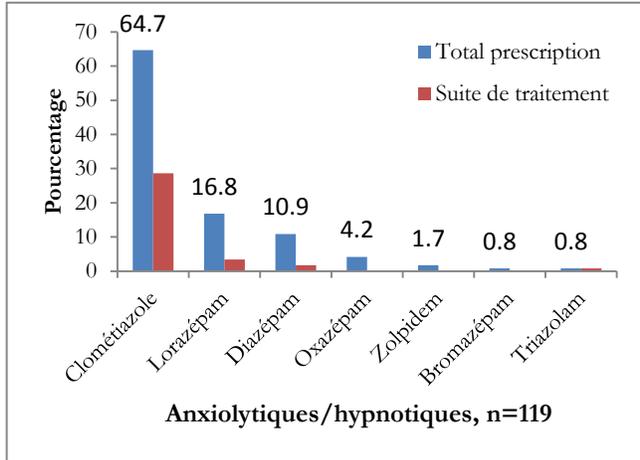


Figure 8 : Prescriptions d'anxiolytiques

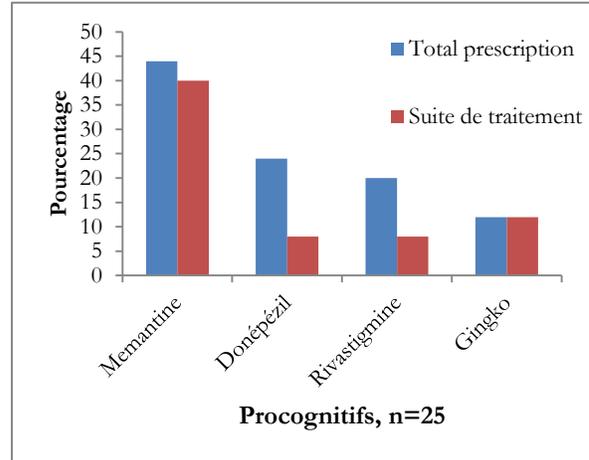


Figure 9 : Prescriptions des procognitifs

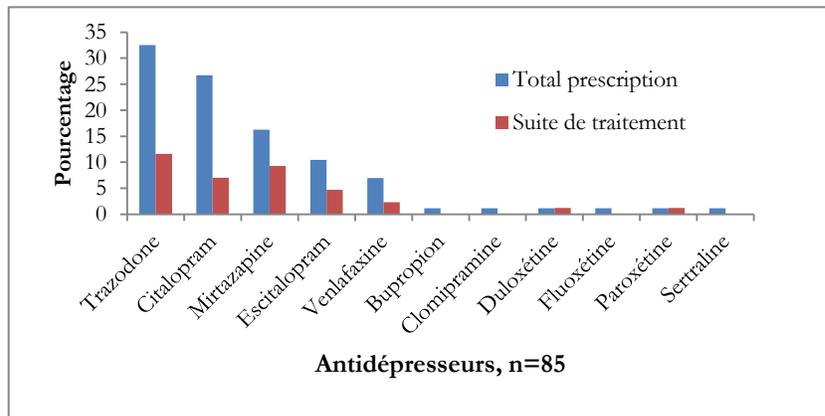


Figure 10 : Prescriptions d'antidépresseurs

Le tableau 7 rapporte les résultats liés à l'utilisation de psychotropes chez les patients déments.

Tableau 7: Utilisation des psychotropes

Nombre de prescription de psychotropes, n =409	
Suite de traitement, n (%)	161 (39.4)
Nombre de psychotropes par patient, moyenne (DS)	4.6 (2.5)
Patients recevant au moins 1 psychotrope, n (%)	89 (100)
Antipsychotique par patient, moyenne (DS)	1.9 (1.5)
Patients avec au moins 1 antipsychotique, n (%)	80 (89.9)
Antidépresseur par patient, moyenne (DS)	1.0 (0.9)
Patients avec au moins 1 antidépresseur, n (%)	61 (68.5)
Anxiolytique par patient, moyenne (DS)	1.3 (1.0)
Patients avec au moins 1 anxiolytique/hypnotique/sédatif, n (%)	80 (88.9)
Antiépileptique par patient, moyenne (DS)	0.1 (0.3)
Patients avec au moins 1 antiépileptique, n (%)	8 (9.0)
Procognitif par patient, moyenne (DS)	0.3 (0.5)
Patients avec au moins 1 procognitif, n (%)	21 (23.6)
Association avec antipsychotique	n = 80
Patients avec antipsychotique et anxiolytique, n (%)	72 (90.0)
Patients avec antipsychotique et antidépresseur, n (%)	56 (70.0)
Patients avec antipsychotique et procognitif, n (%)	19 (23.8)
Patients avec antipsychotique et antiépileptique, n (%)	8 (10.0)

Les voies d'administration privilégiées en clinique, présentées dans le tableau 8, étaient à 83.4 % la voie orale (341), suivie de la voie intramusculaire dans 8.6 % des cas (35). Les autres voies représentaient seulement 8.0 % des administrations. Les pourcentages des groupes de médicaments sont exprimés par rapport au nombre total de prescriptions du groupe thérapeutique/pharmacologique. Les pourcentages des DCI, calculés par rapport au nombre total de prescriptions de la molécule sont présentés en annexe 7.

Tableau 8: Répartition des voies d'administration

Médicaments	Orale, n (%)	IM, n (%)	SL, n (%)	SC, n (%)	IV, n (%)	TTS, n (%)
Antipsychotiques (n=170)	138 (81.2)	26 (15.3)	0 (0.0)	6 (3.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Antidépresseurs (n=86)	85 (98.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
Anxiolytiques/hypnotiques (n=119)	90 (75.6)	9 (7.6)	17 (14.3)	0 (0.0)	3 (2.5)	0 (0.0)
Antiépileptiques (n=9)	7 (77.8)	0(0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)
Procognitifs (n=25)	21 (84.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (16.0)
TOTAL (n=409)	341 (83.4)	35 (8.6)	17 (4.2)	7 (1.7)	5 (1.2)	4 (1.0)

Les arrêts de traitement pour les différentes prescriptions de psychotropes sont présentés dans le tableau 9. Les valeurs relatives aux DCI sont présentées dans l'annexe 8.

Tableau 9: Résultats des arrêts de traitements

Médicaments	0, n (%)	1, n (%)	2, n (%)	3, n (%)	4, n (%)	5, n (%)	6, n (%)	7, n (%)
Antipsychotiques (n=170)	77 (45.3)	21 (12.4)	25 (14.7)	34 (20.0)	5 (2.9)	2 (1.2)	5 (2.9)	1 (0.6)
Antidépresseurs (n=86)	55 (64.0)	0 (0.0)	9 (10.5)	14 (16.3)	1 (1.1)	4 (4.6)	3 (3.5)	0 (0.0)
Anxiolytiques (n=119)	65 (54.6)	24 (20.2)	6 (5.1)	7 (5.9)	3 (2.5)	12 (10.1)	1 (0.8)	1 (0.8)
Antiépileptiques (n=9)	5 (55.6)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
Procognitifs (n=25)	10 (40.0)	0 (0.0)	4 (16.0)	8 (32.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (12.0)	0 (0.0)
TOTAL (n=409)	212 (51.9)	45 (11.0)	45 (11.0)	64 (15.6)	10 (2.4)	18 (4.4)	13 (3.2)	2 (0.5)

Légende : 0=pas d'interruption, 1=réserve, 2=effets indésirables, 3=efficacité insuffisante, 4=palliatif, 5=amélioration, 6=autres, 7=inconnue

Le tableau 10 montre les différents schémas de traitement des psychotropes. Les résultats relatifs aux DCI sont présentés en annexe 9.

Tableau 10: Résultats des schémas de traitements

Schéma de traitement	Séquentiel, n (%)	Concomitant, n (%)	Monothérapie, n (%)
Antipsychotiques (n=170)	81 (47.6)	34 (20.0)	55 (32.4)
Antidépresseurs (n=86)	11 (12.8)	25 (29.1)	50 (58.1)
Anxiolytiques (n=119)	36 (30.2)	19 (16.0)	64 (53.8)
Antiépileptiques (n=9)	0 (0.0)	2 (22.2)	7 (77.8)
Procognitifs (n=25)	2 (8.0)	0 (0.0)	23 (92.0)
TOTAL (n=409)	130 (31.8)	80 (19.5)	199 (48.7)

Les moyennes des doses initiales et maximales et les durées de traitement moyennes sont présentées dans le tableau 11.

Tableau 11: Utilisation des psychotropes au niveau des doses initiales et maximales et la durée de traitement

Médicaments	Nombre de dose initiale	Dose initiale [mg], moyenne (DS)	Nombre de dose maximale	Doses maximale [mg], moyenne (DS)	Durée de traitement [jours], moyenne (DS)
Antipsychotiques	105	-	167	-	32.9 (32.9)
Halopéridol	32	1.6 (1.5)	55	5.0 (9.2)	17.2 (23.2)
Zuclophenthixol	11	14.3 (13.9)	10	26.8 (14.1)	48.5 (45.4)
Lévomépromazine	2	14.5 (14.9)	3	16.0 (8.5)	5.3 (3.5)
Risperidone	20	0.7 (0.3)	28	3.3 (4.5)	49.1 (54.7)
Olanzapine	2	3.8 (1.8)	2	5.0 (0.0)	1.0 (0.0)
Clozapine	7	9.8 (7.1)	7	76.8 (50.2)	54.3 (45.8)
Quétiapine	31	41.0 (21.2)	62	307.6 (197.5)	54.6 (57.6)
Antidépresseurs	54	-	84	-	59.6 (21.2)
Clomipramine	1	25.0 (0.0)	1	150.0 (0.0)	203.0 (0.0)
Mirtazapine	6	17.5 (6.1)	14	26.9 (11.9)	48.6 (59.7)
Citalopram	17	13.5 (4.9)	22	23.6 (9.5)	37.4 (41.3)
Sertraline	1	50.0 (0.0)	1	200.0 (0.0)	56.0 (0.0)
Escitalopram	6	7.5 (2.7)	9	12.2 (5.1)	51.0 (43.8)
Fluoxétine	1	20.0 (0.0)	1	40.0 (0.0)	69.0 (0.0)
Paroxétine	0	-	1	40.0 (0.0)	25.0 (0.0)
Venlafaxine	4	56.3 (21.7)	5	145.0 (81.8)	51.2 (40.1)
Duloxétine	0	-	1	60.0 (0.0)	5.0 (0.0)
Trazodone	18	70.8 (36.6)	28	155.4 (85.4)	55.5 (48.8)
Bupropion	1	150.0 (0.0)	1	150.0 (0.0)	54.0 (0.0)
Anxiolytiques	78	-	108	-	28.5 (42.6)
Lorazépam	16	2.4 (1.3)	13	3.9 (3.2)	20.3 (46.9)
Oxazépam	5	13.5 (3.4)	5	68.0 (23.4)	48.2 (77.5)
Diazépam	11	6.8 (4.6)	10	10.8 (6.2)	4.4 (5.8)
Bromazépam	1	1.5 (0.0)	1	1.5 (0.0)	18.0 (0.0)
Triazolam	0	-	1	0.3 (0.0)	4.0 (0.0)
Clométhiazol	43	317.4 (139.7)	76	809.2 (506.2)	50.3 (59.9)
Zolpidem	2	6.3 (0.0)	2	6.3 (0.0)	84.5 (108.2)
Antiépileptiques	3	-	9	-	66.3 (43.3)
Prégabaline	1	75.0 (0.0)	3	216.7 (144.3)	138.3 (163.1)
Lamotrigine	0	-	2	87.5 (17.7)	30.5 (6.4)
Lévétiracétam	0	-	1	1000.0 (0.0)	91.0 (0.0)
Clonazépam	2	0.8 (0.4)	3	2.2 (1.0)	5.3 (3.8)
Procognitifs	8	-	25	-	29.9 (32.3)
Donépézil	4	5.0 (0.0)	6	7.5 (2.74)	41.50 (40.4)
Rivastigmine	3	4.9 (0.2)	5	7.8 (2.59)	43.40 (35.3)
Memantine	1	10.0 (0.0)	11	13.6 (5.05)	28.09 (43.9)
Gingko	0	-	3	120.0 (0.00)	6.67 (9.8)
TOTAL	248	-	393	-	40.22 (50.6)

3.2.2. Analyse des prescriptions selon les deux ouvrages de référence

Sur les 409 prescriptions de psychotropes, 395 avaient pour but le traitement des SCPD. Les résultats des prescriptions conformes aux deux références sont présentés dans la figure 11 selon la cascade de validation des critères de conformité et dans la figure 12 sous forme d'histogrammes empilés. Tous les résultats relatifs à l'analyse des prescriptions selon les deux références sont présentés en annexe 10.

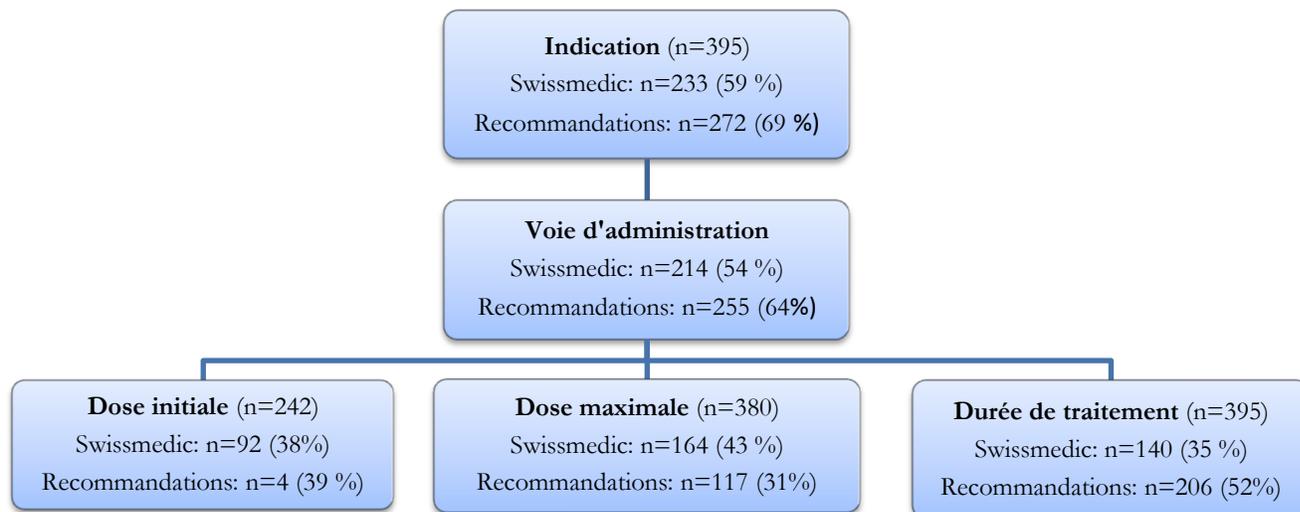


Figure 11: Résultats en accords avec les ouvrages de références

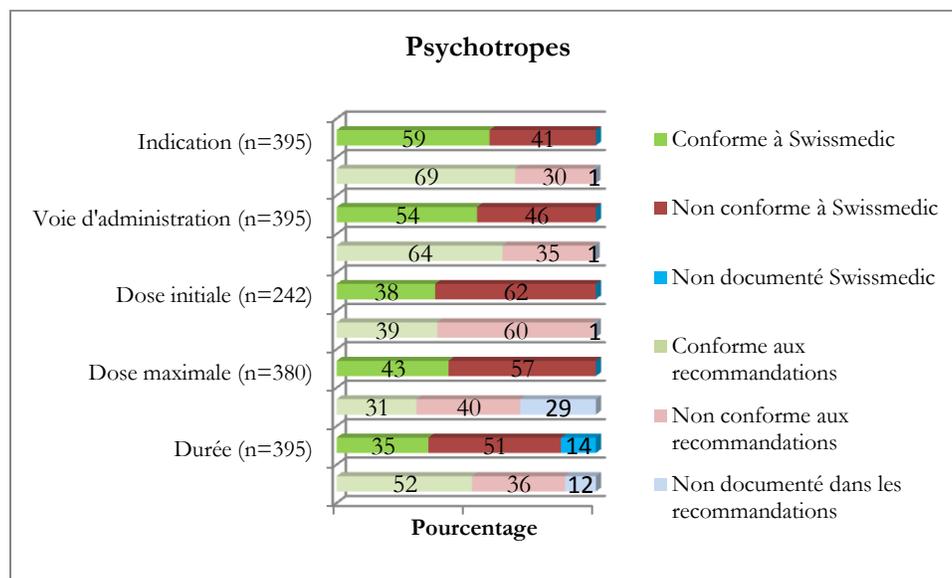


Figure 12 : Evaluation de la conformité des psychotropes

3.2.2.1 Procognitifs

Le détail de l'évaluation de l'indication, de la voie d'administration, des doses initiale et maximale et de la durée de traitement en fonction des deux ouvrages de référence les procognitifs sont présentés dans la figure 13.

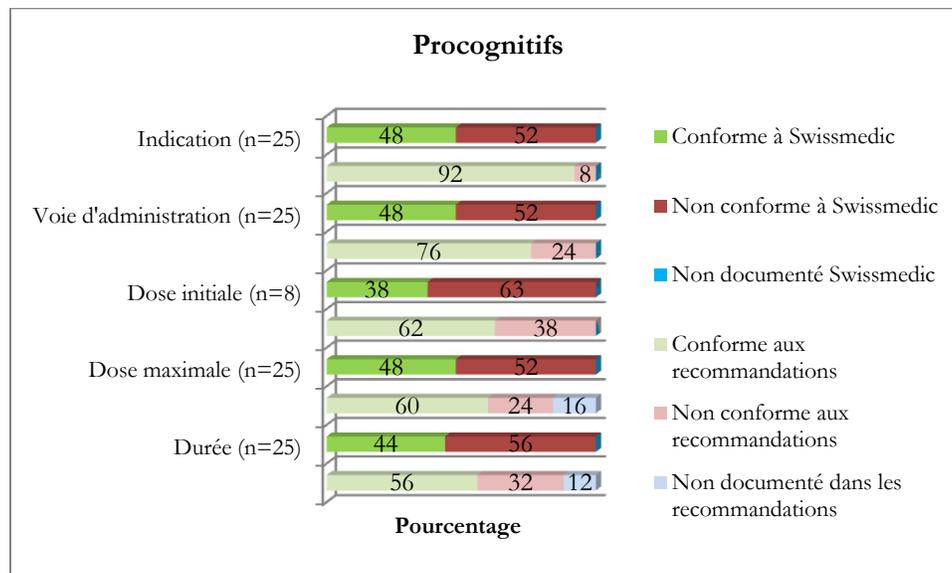


Figure 13: Evaluation de la conformité des procognitifs

3.2.2.2 Antipsychotiques

Le détail de l'évaluation de l'indication, de la voie d'administration, des doses initiale et maximale et de la durée de traitement en fonction des deux ouvrages de référence pour les antipsychotiques, sont présentés dans la figure 14.

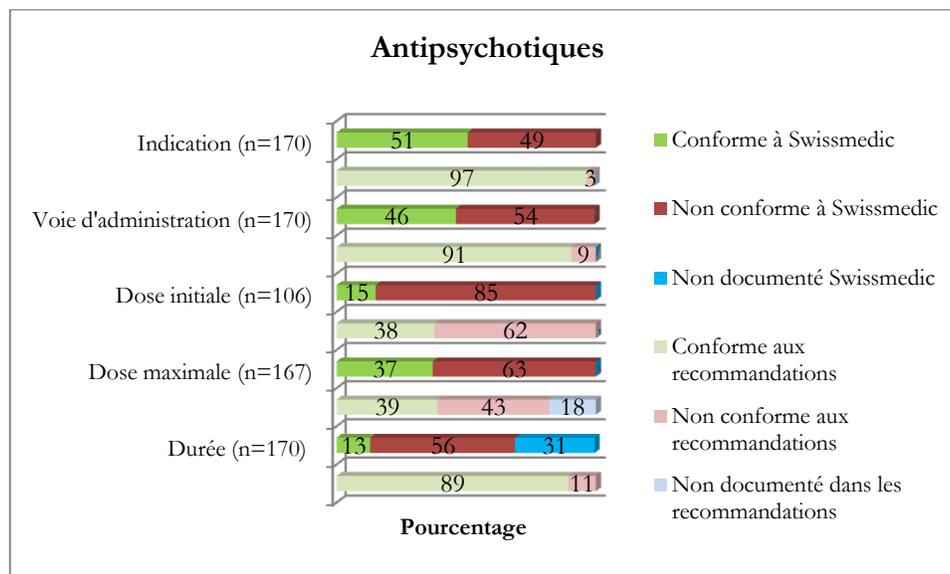


Figure 14: Evaluation de la conformité des antipsychotiques

3.2.2.3 Antidépresseurs

Le détail de l'évaluation de l'indication, de la voie d'administration, des doses initiale et maximale et de la durée de traitement en fonction des deux ouvrages de référence pour les antidépresseurs sont présentés dans la figure 15.

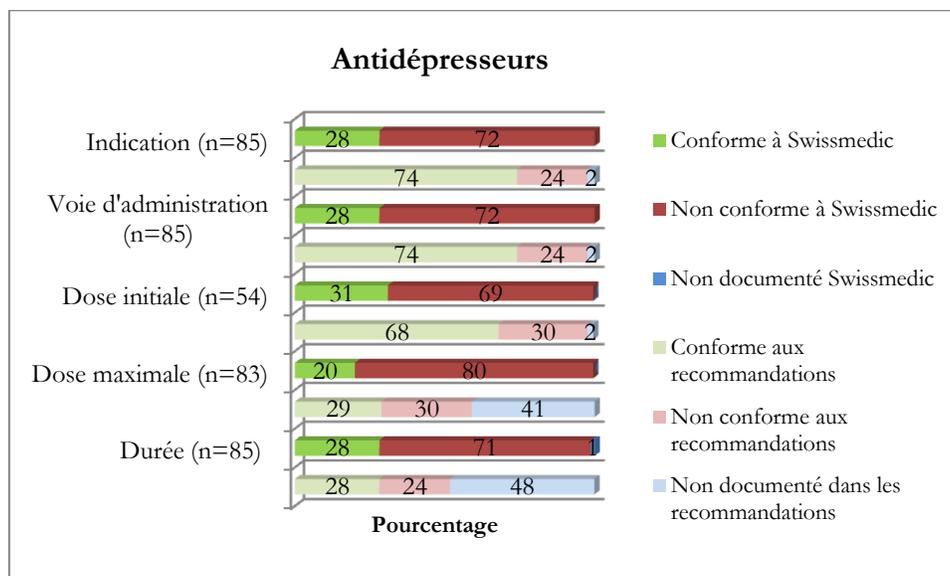


Figure 14: Evaluation de la conformité des antidépresseurs

3.2.2.4 Anxiolytiques/hypnotiques

Le détail de l'évaluation de l'indication, de la voie d'administration, des doses initiale et maximale et de la durée de traitement en fonction des deux ouvrages de référence pour les anxiolytiques/hypnotiques sont présentés dans la figure 16.

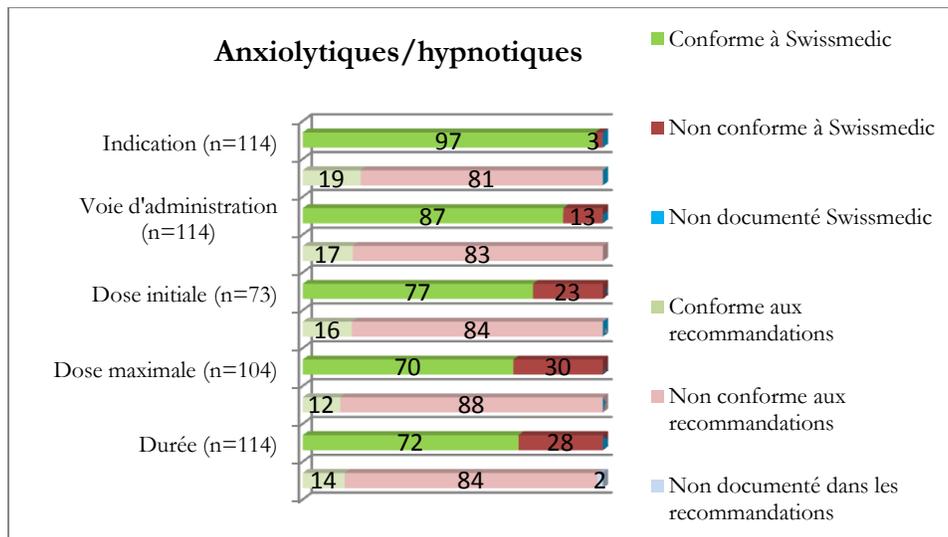


Figure 15 : Evaluation de la conformité des anxiolytiques/hypnotiques

3.2.2.5 Antiépileptiques

En ce qui concerne les antiépileptiques, seule une molécule, le clonazépam a été prescrit à une reprise pour les SCPD. Cette molécule a été prescrite de manière off-label et hors recommandations thérapeutiques.

3.2.3. Prédiction de l'utilisation des psychotropes

Les détails des analyses statistiques sont présentés dans l'annexe 11.

- Augmentation significative de la prescription des psychotropes en fonction de la sévérité de la démence (1.1 psychotropes par CDR, $p < 0.001$).
- Augmentation significative du nombre d'antipsychotiques prescrits durant le séjour en fonction du nombre de SCPD (0.2 antipsychotique par SCPD, $p < 0.001$).
- La sévérité de la démence n'influence pas de manière significative la durée de séjour des patients.

Le tableau 12 montre la tendance de prescriptions de certaines molécules pour un SCPD particulier. L'analyse de la prévalence des SCPD pour les 10 molécules les plus prescrites est jointe en annexe 12.

Tableau 12 : Relations significative entre certains SCPD et la prescription des psychotropes

SCPD	DCI (p-value)
Hallucinations	Lorazépam ($p=0.013$)
	Mémantine ($p=0.048$)
Agitation/agressivité	Lorazépam ($p < 0.001$)
	Zuclopenthixol ($p=0.002$)
Exaltation de l'humeur/euphorie	Clométhiazol ($p < 0.001$)
	Lorazépam ($p < 0.001$)
	Rispéridone ($p=0.038$)
Troubles du sommeil	Lorazépam ($p < 0.001$)
	Mémantine ($p=0.005$)
	Trazodone ($p < 0.001$)

4. Discussion

4.1. Description de la population étudiée et analyse médicamenteuse à la fin du séjour hospitalier

La description générale des patients des unités de l'UTPO met en évidence une population très âgée, avec une moyenne d'âge de 82.6 ± 7.0 ans et une majorité de femmes (70.2 %). En effet, les femmes ont une espérance de vie supérieure aux hommes et seraient plus touchées par la démence⁴⁴.

La maladie d'Alzheimer représente le diagnostic le plus fréquent avec 77.7 % des diagnostics principaux. Selon l'OMS, la maladie d'Alzheimer est la cause la plus courante de démence, à l'origine de 60 à 70 % des cas⁴⁵. Chez la femme, la démence est la troisième cause de mortalité en Suisse en 2010 après les maladies cardiovasculaires et le cancer. Elle n'arrive cependant qu'en cinquième position chez les hommes¹¹.

La durée de séjour est relativement longue, avec une médiane à 60 jours. Les durées de séjour ont tendance à augmenter avec l'âge. En 2008, la durée médiane de séjour pour les soins aigus en psychiatrie, au CHUV, pour les patients de plus de 80 ans atteints de la maladie d'Alzheimer était de 58 jours⁴⁶. En effet, les répercussions de la démence sur la qualité de vie des patients, les multiples comorbidités, la polymédication et la prise en charge, parfois difficile, des SCPD peuvent aussi jouer un rôle dans l'étendue de la durée du séjour.

Un nombre conséquent de médicaments était présent à la sortie avec une moyenne de 8.9 ± 3.2 médicaments par patient. L'intervalle de prescriptions, variant entre 4 à 18 médicaments par patient, met en évidence une importante polymédication (96 %), définie par plus de cinq médicaments⁴⁷, à la fin du séjour dans l'unité de soins. La polymédication influence la qualité de vie des patients et peut augmenter le nombre d'hospitalisations et le risque de chute⁴⁷. Selon Jyrkkä *et al.*, une polymédication excessive (10 médicaments ou plus) pourrait être un indicateur de mortalité chez les personnes âgées⁴⁹.

Le nombre élevé de médicaments du système nerveux est en lien avec une prise en charge psychiatrique qui implique souvent l'introduction de molécules de type psychotrope et la consommation d'analgésiques qui a tendance à augmenter avec l'âge.

4.2. Caractéristiques cliniques de la population atteinte de démence

69.0 % des patients (77.5 %) ont un CDR de 2 et 3, ce qui montre que les personnes atteintes de démence modérée à sévère ont plus tendance à être hospitalisées que les personnes avec une démence légère. En moyenne, 4.7 SCPD étaient présents par patient durant l'hospitalisation.

4.2.1. Utilisation des psychotropes chez les patients déments dans une unité spécialisée

Cette étude montre la haute prévalence de l'utilisation des psychotropes chez les patients atteints de démence dans une unité de soins spécialisée avec un nombre de psychotropes moyen par patient durant le séjour de 4.6 ± 2.5 .

Les procognitifs :

Les médicaments contre la démence représentent 6.1 % des prescriptions de psychotropes dont 68.0 % correspondent à une suite de traitement. Par ailleurs, la plupart de ces molécules (IACHÉ) sont indiquées pour les démences légères à modérées – ce qui n'est pas le cas en milieu hospitalier. La mémantine est la molécule la plus présente, suivie des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase avec comme représentants la rivastigmine et le donepézil. Selon l'étude de Suzuki *et al.*, la mémantine permettrait de réduire, chez les patients atteints de la MA, les doses de psychotropes à doses équivalentes⁴⁹. Le ginkgo est la molécule la moins présente, en raison de son arrêt quasi systématique à l'unité d'admission-crise à cause d'une balance bénéfico-risque peu clair.

La voie orale est privilégiée dans 84.0 % des cas sauf pour la rivastigmine pour qui la voie transdermique est majoritairement utilisée (80.0 %). En effet, la majorité de ces molécules ne sont disponibles que sous la forme orale, tandis que la rivastigmine est une drogue qui ne supporte pas bien les conditions gastriques (enzymes digestives et pH) et avec un fort premier passage hépatique. C'est pourquoi la recherche vise à développer des liposomes de rivastigmine sous forme nasale afin d'améliorer la pharmacocinétique, notamment la distribution dans le cerveau, et la pharmacodynamie afin de diminuer les effets indésirables⁵⁰.

Les doses initiales et maximales de la rivastigmine sont respectivement inférieures et comprises dans l'intervalle de 6-12 mg/jour conseillé pour les SCPD⁵¹. L'étude OPTIMA (Alva *et al.*, 2014) suggère que l'efficacité de la rivastigmine sur le déclin cognitif est dose-dépendante avec de meilleurs résultats pour le patch à 13,3 mg/24h par rapport à 9,5 mg/24h⁵².

Les IACHÉ et la mémantine font l'objet d'une limitation Swissmedic dans leur durée d'utilisation par rapport à l'état cognitif des patients¹.

Les effets modestes et de courte durée des procognitifs⁵³ sont mis en exergue avec 32.0 % des interruptions pour des raisons d'efficacité insuffisante, ce qui correspond au taux le plus élevé des causes d'interruption.

Les antipsychotiques :

Les antipsychotiques représentent la part la plus fréquente des prescriptions de psychotropes (41.6 %) chez 89.9 % des patients atteints de démence, avec une majorité d'antipsychotiques atypiques pour lesquels on observait moins d'interruption de traitement pour raison d'effets indésirables (9.9 % vs 21.7 % pour les typiques), (annexe 8). Les antipsychotiques sont indiqués pour les SCPD impliquant agressivité, agitation,

¹ **Limitation:** En début de thérapie, application par ex. d'un test minimal. Première évaluation intermédiaire après trois mois et ensuite tous les six mois. Pour le traitement des patients avec la maladie d'Alzheimer, qui présentent des valeurs MMSE (mini mental status examination) de 3 jusqu'à 19 au début de la thérapie. Si les valeurs MMSE sont inférieures à 3, il y a lieu d'interrompre la prise du médicament. La thérapie ne peut être appliquée qu'avec une préparation.

délires et hallucinations^{17,34}. Il est préférable de commencer avec des doses faibles et d'augmenter jusqu'à la dose la plus faible efficace en raison d'une sensibilité accrue des patients souffrant de démence aux risques d'effets indésirables comme le syndrome neuroleptique malin et les symptômes extrapyramidaux. Le NST (nombre de sujets à traiter) varie pour les atypiques entre 5-14 en fonction des critères d'amélioration des symptômes et de la méthodologie, ce qui montre une bonne efficacité²⁷.

La quétiapine, était le neuroleptique le plus prescrit (36.5 %), avec une dose maximale moyenne de 307 mg/j, se situant au dessus de la dose standard (25-150 mg/j) pour les SCPD⁵¹. L'halopéridol était la seconde molécule antipsychotique la plus prescrites (32.4 %), néanmoins 34.5 % ont été prescrits pour des traitements d'urgence sur une durée très courte. Il s'agissait, en effet, d'antipsychotiques avec un grand pourcentage de suite de traitement à l'entrée et avec un bon taux de continuité de traitement à la sortie. La rispéridone, représentant un total de 16.5 % des prescriptions des neuroleptiques, cumulait une dose initiale et maximale moyennes largement supérieures aux doses tolérées pour les SCPD⁵¹ et un taux d'interruption pour effets secondaires supérieur à la plupart des neuroleptiques.

La voie d'administration orale est favorisée en clinique quand cela est possible (81.2 %). En cas de refus de la prise orale, d'urgence ou pour l'administration de médicaments à libération modifiée, c'est la voie intramusculaire suivie de la voie sous-cutanée qui sont choisies pour les neuroleptiques. L'halopéridol est la molécule la plus administrée pour la voie IM. Une étude suggère que l'olanzapine en administration IM semble avoir moins d'effet sur l'allongement du QT que l'halopéridol, aussi bien pour les patients atteints d'agitation dans le cas de schizophrénie, de manie bipolaire et de démence⁵⁴.

La moyenne des durées de traitements est inférieure à celle des antidépresseurs et antiépileptiques en raison d'un taux d'interruption plus élevé pour cause d'effets indésirables et de manque d'efficacité, d'où la nécessité de réévaluer régulièrement les prescriptions pour ce type de médicaments.

L'utilisation d'antipsychotiques varie beaucoup d'un pays à l'autre. Par exemple, Nishtala *et al.* montrent dans leur étude en Australie que la rispéridone est l'antipsychotique le plus commun (58 %), suivi par l'olanzapine et la quétiapine à seulement 11 % chacune. Cela s'explique en raison des profils d'effets secondaires différents et des différentes preuves d'efficacité⁵⁵.

La fréquente association d'antipsychotiques avec d'autres psychotropes expose les patients à un risque de polymédication, d'interactions médicamenteuses et d'effets indésirables. Les associations d'antipsychotique avec un antidépresseur tricyclique et des benzodiazépines peuvent en effet augmenter le risque d'effets anticholinergiques, de sédation et des chutes⁵⁶.

Les antipsychotiques doivent être utilisés avec prudence au vu de l'augmentation de la mortalité et les risques cérébro-vasculaires observés à plusieurs reprises dans des méta-analyses d'essais randomisés contre placebo^{35,57}.

Les antidépresseurs :

Les antidépresseurs sont largement prescrits avec 21.0 % des prescriptions de psychotropes chez 68.5 % des patients atteints de démence. Les ISRS ont été le sous-groupe d'antidépresseurs le plus prescrit (40.7 %) en raison d'un bon rapport bénéfice/risque, avec notamment le citalopram qui trouve un avantage pour l'agitation et la labilité d'humeur³¹.

Pourtant, la trazodone, généralement bien tolérée, a été la molécule la plus prescrite avec 32.6 % des prescriptions. Par ailleurs, les traitements ont été poursuivis à la sortie dans 67.9 % des cas et les arrêts pour raison d'effets indésirables et manque d'efficacité sont inférieurs à ceux du citalopram. La moyenne des doses maximales se situe au-dessus de l'intervalle de 50-100 mg conseillé par Osborn *et al.* pour les troubles du sommeil chez les patients déments¹⁷.

Seul un antidépresseur tricyclique a été prescrit pour traiter des douleurs maxillaires et a été arrêté pour des raisons d'efficacité insuffisante. Ces molécules sont à éviter à cause du risque d'effets anticholinergiques et le risque d'interactions médicamenteuses.

Toutes les administrations d'antidépresseurs ont été effectuées par voie orale sauf pour une patiente chez laquelle un antidépresseur a été administré par perfusion sur un laps de temps très court à cause d'un refus de prise de médicaments par voie orale.

64 % des prescriptions d'antidépresseurs sont poursuivies à la sortie. Ces traitements sont en effet le plus souvent destinés à un usage à long terme en prévention de récurrence. Cela est mis en évidence également avec une durée moyenne d'utilisation supérieure à celle des antipsychotiques, des anxiolytiques/hypnotiques et des procognitifs.

70 % des patients recevant un antipsychotique durant leur séjour se sont vu prescrire aussi un antidépresseur. Cette combinaison, largement répandue, est supérieure aux 20 % de concomitance répertoriées dans une unité spécialisée au Canada (Nobili *et al.*, 2008)⁵⁶. Dans notre étude, il n'est pas possible de distinguer la période de concomitance d'administration des deux psychotropes, ce qui explique le pourcentage plus élevé.

Les anxiolytiques/hypnotiques :

Les anxiolytiques/hypnotiques sont les plus utilisés (29.1 %) après les antipsychotiques et touchent 88.9 % des patients. Le clométhiazol, souvent prescrit pour les troubles du sommeil, représente la plus grande part des prescriptions (64.7 %), malgré des risques d'apnée du sommeil⁵⁸. Les hypnotiques-benzodiazépines se partagent 32.7 % des prescriptions d'anxiolytiques/hypnotiques avec une majorité pour le lorazépam. En effet, les benzodiazépines avec des demi-vies courtes sont préférées à cause du risque de chute élevé pour ce type de médicament. Malgré cela le diazépam, avec une demi-vie de 25 à 45 heures, dépasse en termes de prescriptions l'oxazépam qui a une demi-vie de 8 heures en moyenne. Les doses initiales et maximales pour le lorazépam et l'oxazépam sont largement supérieures aux doses moyennes administrées en EMS long-séjour⁵⁵. Ceci s'explique par le caractère aigu de l'hospitalisation et la nécessité de contenir des SCPD difficilement gérables.

La courte durée de traitement pour ces médicaments est liée au caractère d'urgence (20.2 % des administrations) ainsi qu'au problème de dépendance. Malgré cela, 54.6 % des prescriptions sont poursuivies à la sortie et 10.2 % sont arrêtées en raison d'une amélioration de l'état des patients. Il est donc important que ces prescriptions soient réévaluées régulièrement après la sortie des patients. Un faible taux d'interruption pour raison d'effets indésirables a été observé, malgré la sensibilité des personnes âgées aux benzodiazépines.

La voie d'administration orale est privilégiée pour les anxiolytiques/hypnotiques, tandis que la voie sublinguale est utilisée pour une action plus rapide et présente l'avantage d'être moins invasive qu'une injection.

La fréquence d'association des antipsychotiques avec les anxiolytiques/hypnotiques est la plus élevée avec 90.0 % et représente un risque augmenté de chute.

La prescription de benzodiazépines doit être étroitement surveillée en raison des risques de confusion et de chutes chez les patients déments^{31,26}.

Les antiépileptiques utilisés comme stabilisateurs de l'humeur :

Seules 9 prescriptions (2.2 %) d'antiépileptiques ont été recensées chez 8 des patients déments. Dans notre étude, seul un antiépileptique, le clonazépam, a été prescrit pour le traitement des SCPD. Il s'agit d'un antiépileptique de type benzodiazépine. En effet, selon Yeh *et al.*, les antipsychotiques, malgré un risque de morbidité potentiellement augmenté, restent un premier choix et les stabilisateurs de l'humeur arrivent seulement en deuxième intention pour des patients sensibles ou qui ne répondent pas aux neuroleptiques^{18,59}. Les autres ont été prescrits afin d'assurer une couverture antiépileptique ou à des fins de gestion de la douleur.

Seule une prescription a été stoppée pour des raisons d'effets indésirables, ce qui pourrait indiquer un profil d'effets indésirables inférieur à celui des antipsychotiques. Néanmoins cela reste à approfondir avec plus de données car cela n'est pas très représentatif avec seulement 9 prescriptions.

4.2.1.1 *Schémas de traitements*

Seuls 20 % des prescriptions ont été effectués de manière concomitante avec au moins un autre psychotrope de même catégorie. La pratique psychopharmacologique favorise les monothérapies et préconise un traitement séquentiel plutôt que concomitant afin de permettre l'évaluation des effets thérapeutiques des molécules, d'éviter les doublons thérapeutiques et prévenir les interactions médicamenteuses².

4.2.2. Analyse des prescriptions de psychotropes pour les SCPD selon les deux ouvrages de référence

L'utilisation des psychotropes dans le traitement des SCPD est une pratique très courante et représente l'indication principale pour la prescription de psychotropes chez les patients atteints de démence à l'UTPO. Malgré cela, près de 60 % de ces prescriptions sont conformes à l'étiquette Swissmedic au niveau de l'indication.

Les 41 % des prescriptions off-label recensées sont largement supérieurs au 25 % estimés en milieu hospitalier pour les patients adultes en Suisse⁶⁰. Néanmoins, il faut être prudent dans la comparaison de ces données en raison de la pauvreté de la littérature.

Les recommandations thérapeutiques suisses donnent une meilleure conformité aussi bien pour l'indication, que pour la voie d'administration, les doses initiales et maximales et la durée de traitement. La comparaison des prescriptions réelles aux recommandations suisses permet de veiller à la conformité des prescriptions pour une population fragile et d'apporter des informations d'améliorations potentielles des recommandations thérapeutiques suisses.

4.2.2.1 *Analyse off-label des procognitifs*

Les procognitifs sont les seuls médicaments autorisés dans les traitements des troubles cognitifs. Malgré cela, leur indication est très limitée, de telle manière que plus de la moitié se retrouvent off-label pour l'indication (52 %), la voie d'administration (52 %), les doses initiales et maximales (63 % et 52 %) et pour la durée de traitement (56 %). Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase trouvent leur indication pour les MA légères à modérées alors que la mémantine est enregistrée pour les MA modérées à sévères. Le ginkgo, classifié selon la codification ATC comme médicament contre la démence n'est pas enregistré de manière officielle pour cette indication.

Les recommandations permettent d'obtenir un taux de conformité supérieur pour chaque critère en préconisant aussi les procognitifs pour le traitement de certains SCPD chez les patients atteints de démence vasculaire et de démence à corps de Lewy.

4.2.2.2 *Analyse off-label des antipsychotiques*

Sur les 170 prescriptions de neuroleptiques, près de la moitié étaient off-label pour leur indication tandis que par rapport aux recommandations thérapeutiques 2014, ce résultat n'est que de 4 %. En effet, du point de vue des monographies de Swissmedic, seuls l'halopéridol et la rispéridone sont homologués pour le traitement de certains SCPD dans certaines conditions, tandis que les recommandations ouvrent les possibilités de prescriptions à un plus large choix d'antipsychotiques typiques et atypiques. La quétiapine, largement prescrite, est, entre autre, autorisée par les recommandations suisses, à faible dose avec un faible niveau de preuve (grade 4, niveau de preuve C3)² dans le traitement des démences à corps de Lewy alors que les autres molécules atypiques y sont déconseillées.

Selon une étude (Tiller *et Al.*, 2008) réalisée auprès de 18 unités de psychogériatrie en Australie, l'utilisation off-label des neuroleptiques est de 22 %⁶¹. Ce chiffre ne concerne pas particulièrement une population atteinte de démence comme c'est le cas dans notre étude. La mention « n'est pas homologué pour le traitement des troubles du comportement liés à la démence », figurant, en effet, dans la rubrique « mise en

garde et précautions» pour la plupart des antipsychotiques (clozapine, quétiapine, olanzapine, zuclopenthixol), explique cette différence.

Du point de vue de l'administration, 54 % des observations étaient off-label selon les monographies de Swissmedic contre seulement 9 % par rapport aux recommandations. En effet, la voie orale, définie par défaut pour les recommandations suisses 2014, est la voie privilégiée pour les neuroleptiques.

Les résultats obtenus par rapport aux recommandations pour les doses initiales et maximales permettent de valider un nombre plus élevé de prescriptions. Malgré cela, 62 % des prescriptions se retrouvent hors recommandations pour la dose initiale. Les recommandations suisses 2014, conseillent de commencer le traitement à des doses les plus faibles possibles ce qui n'est pas toujours le cas en pratique. En effet, les recommandations n'ont pas été établies spécifiquement pour une population hospitalière aigüe admise en raison de SCPD dépassés. De plus, en cas de changement d'antipsychotique à un autre, celui-ci est directement introduit à une dose jugée équivalente afin de suffisamment couvrir le patient. Il est intéressant de relever qu'une part importante de patients provenait de l'unité d'admission-crise (Mimosa). Le manque d'information dans l'ouvrage de référence explique le faible pourcentage de prescriptions (moins de 40 %) conformes aux recommandations pour les doses maximales.

La durée de traitement est relativement bien respectée, en ce qui concerne les recommandations, en raison du suivi clinique durant l'hospitalisation car ces dernières préconisent de réévaluer le traitement toutes les 6 semaines. Il serait intéressant de voir si la réévaluation médicamenteuse est effectuée dans les délais une fois le patient sorti de l'unité. Une note figure généralement dans la lettre de sortie à l'attention du médecin traitant afin de le rendre attentif aux prescriptions à réévaluer.

Les résultats des recommandations permettent de valider un nombre supérieur de prescriptions pour chaque catégorie, avec des taux particulièrement élevés en ce qui concerne l'indication, la voie d'administration et la durée de traitement.

4.2.2.3 *Analyse off-label des antidépresseurs*

Sur les 86 prescriptions d'antidépresseurs, une seule n'a pas été prescrite pour les SCPD. 72 % des observations se retrouvent off-label pour l'indication et la voie d'administration, ce qui représente le taux le plus élevé, contre seulement 24 % pour les recommandations. Ces résultats sont supérieurs aux 23.3 % recensés dans une étude entre 1998 et 2009 pour toutes indications confondues⁶².

Selon Swissmedic, le citalopram et la paroxétine sont tous deux autorisés pour les maladies de nature dépressive et donc indiqués pour les SCPD de type dépression et abaissement de la thymie alors que les autres antidépresseurs présents dans l'étude sont off-label. Du point de vue des recommandations, celles-ci autorisent avec un faible niveau de preuve (grade 4, niveau de preuve C3)² la prescription de la trazodone qui est l'antidépresseur le plus prescrit dans notre étude.

Les valeurs conformes aux recommandations du point de vue des doses initiales montrent que celles-ci sont bien respectées, tandis que des résultats inférieurs pour les doses maximales et la durée de traitement sont en relation avec le manque d'information disponible dans les recommandations suisses 2014.

4.2.2.4 *Analyse off-label des anxiolytiques/hypnotiques*

Les prescriptions en clinique ne sont pas en adéquation avec les recommandations thérapeutiques pour cette classe de médicaments, tandis que les critères de conformité par rapport aux AMM sont les plus élevés. Cela est en relation avec le fait que le clométhiazol, représentant près de 65 % des prescriptions d'anxiolytiques/hypnotiques, n'est pas conseillé par les recommandations suisses 2014 en raison d'un niveau de preuve insuffisant (catégorie E)² et d'un risque de dépression respiratoire alors qu'il est enregistré auprès de Swissmedic en cas dysosmie séniles et de confusion impliquant de l'excitation et de l'agitation.

Les observations pour les anxiolytiques/hypnotiques sont conformes pour l'indication à 97 % pour les monographies Swissmedic, ce qui correspond au taux le plus élevé contre seulement 19 % pour les

recommandations. Selon les monographies Swissmedic, la majorité des benzodiazépines sont indiquées dans les troubles organiques, tandis que les recommandations thérapeutiques 2014 conseillent la prescription des benzodiazépines à courte demi-vie (lorazépam, oxazépam, témazépam) sur une période maximum de 4 semaines.

Il est possible d'observer une augmentation du caractère off-label au niveau des doses initiale et maximale expliquée par une hospitalisation pour des troubles aigus et la forte présence des SCPD comme l'agitation/agressivité (78.7 %), l'anxiété (60.7 %) et les troubles du sommeil (40.4 %) difficilement gérables. Par contre, seuls 28 % étaient off-label pour la durée de traitement, ce qui est inférieur aux autres classes de médicaments. En effet, la durée d'hospitalisation n'est souvent pas suffisante pour dépasser la durée de traitement maximale qui pour ce type de médicament est souvent de 2-3 mois. Il serait intéressant de voir si ces traitements sont réévalués à la sortie du patient.

4.2.2.5 *Analyse off-label des antiépileptiques*

Seul un antiépileptique, le clonazépam, a été prescrit de manière non conforme aux deux ouvrages de référence. La gabapentine et la lamotrigine sont toutes deux préconisées par les recommandations suisses 2014 pour les SCPD de types agitation et agressivité, tandis que la carbamazépine est recommandée seulement en deuxième intention mais cette pratique de prescription n'a pas été observée à l'UTPO durant la période observée.

4.2.3. **Prédiction de l'utilisation des psychotropes**

La prévalence de psychotropes prescrit durant l'hospitalisation augmente avec la sévérité de la démence. En effet, une étude en 2010 révèle que la gravité des SCPD augmente avec la sévérité de la démence⁶³. Néanmoins dans notre étude, la fréquence et la gravité des SCPD n'ont pas pu être évaluées, c'est pourquoi cette relation a été testée avec le CDR.

La prévalence d'antipsychotiques augmente significativement avec la présence des SCPD, ceci est en lien avec des SCPD qui peuvent être parfois difficilement gérables et le fait que les antipsychotiques sont les molécules les plus fréquemment prescrites pour le traitement des SCPD.

La prévalence du lorazépam est significativement plus élevée lors des d'hallucinations, d'agitations/agressivité, d'exaltation de l'humeur/euphorie et de troubles du sommeil. Il y a peu d'essais cliniques avec un niveau de preuve suffisante pour l'efficacité des benzodiazépines pour le traitements de l'agressivité, des symptômes psychotiques et de l'agitation chez les patients déments³⁵. Selon Anand et Verna, les IACHÉ, la mémantine, les antidépresseurs, les antiépileptiques sont aussi efficaces que les benzodiazépines pour traiter l'agressivité²¹.

4.3. Limitations

Les limites de l'étude sont en lien avec le faible nombre de patients et une pratique de prescription propre à l'UTPO.

La sévérité et la fréquence des SCPD n'ont pas pu être quantifiées selon le score NPI. Ceci est lié à la complexité d'une évaluation des SCPD à posteriori en raison du caractère rétrospectif de l'étude.

Malgré la qualification des interruptions de traitement pour efficacité insuffisante, le but de l'étude n'était pas d'évaluer les psychotropes par rapport à leur efficacité pour les SCPD. L'évaluation principale était au niveau de la prévalence des prescriptions des psychotropes et leur comparaison à leur AMM et aux recommandations suisses 2014.

Les durées de séjour, avec une médiane de 60 jours, ne permettaient pas systématiquement de dépasser la durée maximale de traitement admise par Swissmedic ou les recommandations. Par ailleurs, il n'était pas non plus possible de connaître la date d'introduction d'un médicament si ce dernier avait été initié avant l'hospitalisation du patient. Ainsi, les dates exactes de début et de fin de l'utilisation des psychotropes n'étaient pas disponibles. Dans de nombreux cas, la dose initiale n'a pu être déterminée à cause de l'introduction du médicament à une date antérieure à l'hospitalisation.

La base de données n'était pas adaptée pour les administrations à libération prolongée (par exemple: Haldol Decanoas® et Risperdal Consta®). Ainsi, la durée de traitement a été adaptée en fonction de la durée de libération du médicament. Faute de temps, les augmentations et les diminutions des doses en début et fin de traitement ainsi que l'adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale ou hépatique et les modifications pharmacotechniques (conservation, utilisation d'un autre solvant, patch coupé en deux, etc.)³⁸ n'ont pas été comparées aux AMM et aux recommandations suisses 2014.

5. Conclusion et perspective

Les résultats de l'objectif primaire de l'étude ont montré une polymédication importante à la sortie de l'unité avec une moyenne de 8.9 ± 3.2 médicaments par patient. Il aurait été intéressant de confronter le nombre de médicament à l'entrée et à la fin de l'hospitalisation afin de déterminer s'il y a une augmentation des prescriptions entre les deux.

Les résultats de l'objectif secondaire montrent que les patients hospitalisés atteints de démence dans une unité de soins spécialisée sont exposés de manière fréquente à la prescription de médicaments psychotropes et particulièrement les antipsychotiques qui représentent 41.6 % des prescriptions de psychotropes durant l'hospitalisation. Le manque de médicaments approuvés pour certains types de démence et de SCPD peut expliquer le taux (41.0 %) de prescriptions de psychotropes non conformes aux AMM pour l'indication. Du point de vue de l'analyse de conformité, la comparaison des prescriptions réelles aux recommandations suisses 2014 devrait permettre, de manière générale, d'améliorer la conformité des prescriptions (69 %) par rapport à celle des AMM. Néanmoins, une plus forte différence entre les lignes directrices des recommandations et la pratique clinique est observée pour les anxiolytiques/hypnotiques. Cela est en relation avec la grande prévalence d'utilisation du clométhiazol, non recommandés par les recommandations suisses 2014. De plus, les recommandations suisse 2014 concernent en premier lieu une population communautaire et non spécifiquement une catégorie de patients hospitalisés en raison de SCPD. Par ailleurs, probablement que chez un certains nombre de patients hospitalisés les recommandations médicamenteuses et non médicamenteuses ont déjà été tentées mais se sont avérées insuffisantes.

Le but des recommandations est d'éviter l'utilisation inutile de médicaments, à des doses ou sur des durées de traitements excessives. Les prescriptions doivent, en outre, être réévaluées de manière régulière car les SCPD apparaissent souvent de manière transitoire. Le manque d'informations marqué concernant les doses maximales et les durées de traitement fait apparaître de potentiels points d'amélioration des recommandations suisses 2014. Les monographies Swissmedic pour les antipsychotiques mettent en évidence un manque d'information marqués (31 %) au niveau de la durée de traitement. Il est nécessaire d'éviter des doses excessives et des durées de traitement trop longues afin d'améliorer la sécurité d'emploi des psychotropes.

La participation active de pharmaciens dans une équipe multidisciplinaire pourrait permettre d'améliorer la prévention d'effets indésirables et les risques iatrogènes liés à l'usage du médicament chez les patients âgés. Cette population a un risque augmenté d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses en raison de comorbidité de la polymédication⁶⁴. L'évaluation pharmaceutique du pharmacien est principalement basée sur l'anamnèse médicamenteuse à l'admission, l'identification des interactions, la proposition la formulation la plus adaptée, la communication avec les patients et les autres professionnels de la santé ainsi que la documentation de ces interventions^{65,66}. A l'UTPO, la participation de la pharmacienne clinicienne du département psychiatrique dans l'unité de soins à intervalle régulier est actuellement en développement. Il serait intéressant d'évaluer l'impact de ses interventions pharmaceutiques, liées aux psychotropes, sur la réduction de la morbidité ou l'amélioration de la qualité de vie des patients. La prescription des psychotropes peut, en effet, être améliorée afin de diminuer les indésirables associés pour cette population de patients fragilisés.

Cette étude pourrait être intégrée dans un projet de thèse de médecine qui reste à définir dans le domaine de la prise en charge des SCPD en milieu hospitalier à plus haute échelle.

Actuellement, la Suisse lance la « stratégie nationale en matière de démence 2014-2017 » visant à soutenir et promouvoir la qualité de vie des personnes atteintes de démence et leur proche aidant. Son objectif est d'agir à quatre niveaux : 1) Compétences en matières de santé, information et participation ; 2) Offres adaptées au besoin ; 3) Qualité et compétences spécifiques ; 4) Données et transmissions des connaissances. Ses interventions, dans les hôpitaux de soins aigus, visent à améliorer les soins appropriés à la démence en adaptant les infrastructures et les processus existant au nombre de patients croissant et en faisant la promotion d'une consultation de spécialistes (multidisciplinaires) afin de garantir la qualité thérapeutique et la qualité des traitements pharmacologiques⁶⁷.

6. Bibliographie

1. Monographies d'information sur les médicaments de Swissmedic, <http://www.swissmedicinfo.ch/Accept.aspx?ReturnUrl=%2fdefault.aspx> (consulté le 14 mars 2014).
2. Savaskan, E. *et al.* Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der behavioralen und psychologischen Symptome der Demenz (BPSD). *PRAXIS* **103**, 135–148 (2014).
3. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (consulté le 26 mars 2014).
4. Pull, C. B. & Organisation Mondiale de la Santé. *Classification Internationale des Maladies - Dixième révision - Chapitre V (F): troubles mentaux et troubles du comportement : descriptions cliniques et directives pour le diagnostic.* OMS, Masson, 1993.
5. Association, A. P. *DSM-IV-TR: manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux.* (Elsevier Masson, 2004).
6. L'Inventaire Neuropsychiatrique ou NPI - PART 1. *Centerblog*, <http://chatdomino.centerblog.net/322-inventaire-neuropsychiatrique-ou-npi-part-1> (consulté le 14 mars 2014).
7. Belin, C., Ergis, A.-M. & Moreaud, O. *Actualités sur les démences: aspects cliniques et neuropsychologiques.* Solal Editeurs, «neuropsychologie», 2006, 668.
8. Voyer, P. *Soins infirmiers aux aînés en perte d'autonomie.* ERPI, Montréal, 2006, 645.
9. Ballard, C., Creese, B., Corbett, A. & Aarsland, D. Atypical antipsychotics for the treatment of behavioral and psychological symptoms in dementia, with a particular focus on longer term outcomes and mortality. *Expert Opin. Drug Saf.* **10**, 35–43 (2011).
10. OFSP. La démence—un défi pour la politique sociale et la santé. (2011), <http://www.bag.admin.ch/themen/gesundheitspolitik/13916/index.html?> (consulté le 4 avril 2014).
11. Office fédéral de la statistique, <http://www.bfs.admin.ch/bfs/portal/fr/index.html> (consulté le 15 mai 2014).
12. Morris, J. C. Clinical Dementia Rating: A Reliable and Valid Diagnostic and Staging Measure for Dementia of the Alzheimer Type. *Int. Psychogeriatr.* **9**, 173–176 (1997).
13. *Behavioral neurology of dementia.* Cambridge University Press, 2011, 418.
14. Gatz M, Reynolds CA, Fratiglioni L & et al. ROle of genes and environments for explaining alzheimer disease. *Arch. Gen. Psychiatry* **63**, 168–174 (2006).
15. Adebayo, P. B., Ajani, A. A., Adeniji, O. A. & Akinyemi, R. O. Neuropsychiatric and parkinsonian manifestations of dementia: a case report in a Nigerian woman. *Ann. Afr. Med.* **12**, 46–48 (2013).
16. Baskys, A. Lewy body dementia: the litmus test for neuroleptic sensitivity and extrapyramidal symptoms. *J. Clin. Psychiatry* **65 Suppl 11**, 16–22 (2004).
17. Osborn, G. G. & Saunders, A. V. Current Treatments for Patients With Alzheimer Disease. *JAOA J. Am. Osteopath. Assoc.* **110**, S16–S26 (2010).
18. Ashlee Rickard Riggs & PharmD. Antipsychotic Use for Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia. *US Pharmacist.* **38**, 11, (2013).
19. Lustenberger, I., Schüpbach, B., von Gunten, A. & Mosimann, U. Psychotropic medication use in Swiss nursing homes. *Swiss Med. Wkly.* **141**, w13254 (2011).
20. Rösler, M. The efficacy of cholinesterase inhibitors in treating the behavioural symptoms of dementia. *Int. J. Clin. Pract. Suppl.* 20–36 (2002).
21. Anand, K. S. & Verma, R. A case of undue violent behavior associated with Alzheimer's disease. *Am. J. Alzheimers Dis. Other Demen.* **27**, 10–12 (2012).
22. International Psychogeriatric Association (IPA), <http://www.ipa-online.org/pdfs/bpsdeducationalpackfrench/default1.asp> (consulté le 25 mars 2014).
23. Cohen-Mansfield, J. Nonpharmacologic Treatment of Behavioral Disorders in Dementia. *Curr. Treat. Options Neurol.* **15**, 765–785 (2013).
24. Arcand Marcel & Hébert Réjean. *Précis, pratique de gériatrie.* Maloine, 1997, 1270.
25. Vogt-Ferrier, N. Older patients, multiple comorbidities, polymedication... should we treat everything? *Eur. Geriatr. Med.* **2**, 48–51 (2011).

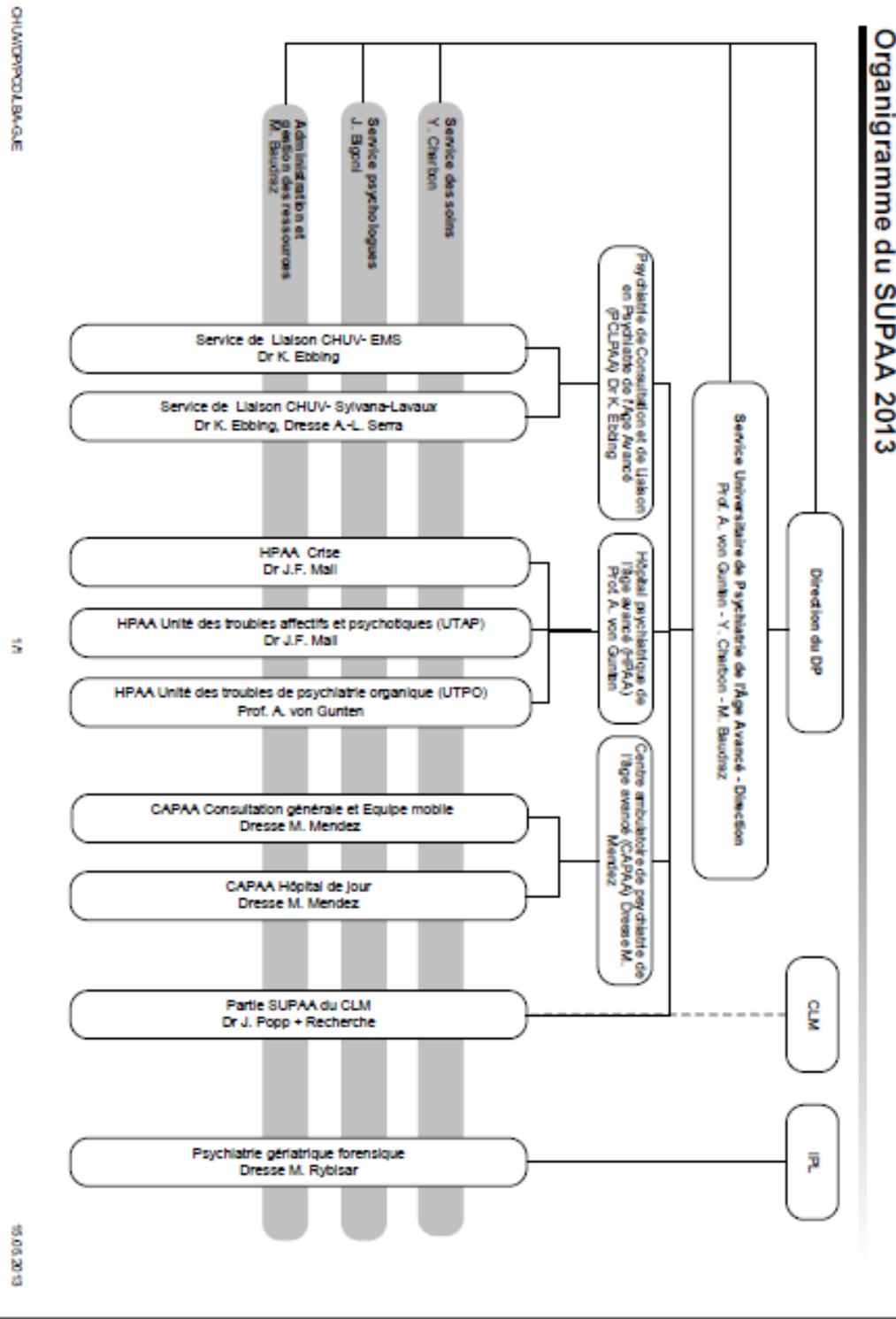
26. Hartikainen, S., Lönnroos, E. & Louhivuori, K. Medication as a risk factor for falls: critical systematic review. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* **62**, 1172–1181 (2007).
27. Jeste, D. V. *et al.* ACNP White Paper: Update on Use of Antipsychotic Drugs in Elderly Persons with Dementia. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* **33**, 957–970 (2008).
28. Greil, W., Häberle, A., Schuhmann, T., Grohmann, R. & Baumann, P. Age and adverse drug reactions from psychopharmacological treatment: data from the AMSP drug surveillance programme in Switzerland. *Swiss Med. Wkly.* **143**, w13772 (2013).
29. Agence Européenne pour l'Evaluation des Médicaments (EMA), <http://www.ema.europa.eu/ema/> (consulté le 10 juin 2014).
30. Research, C. for D. E. and. Public Health Advisories (Drugs) - Public Health Advisory: Deaths with Antipsychotics in Elderly Patients with Behavioral Disturbances, <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/drugsafetyinformationforhealthcareprofessionals/publichealthadvisories/ucm053171.htm> (consulté le 27 février 2014).
31. Sink, K. M., Holden, K. F. & Yaffe, K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* **293**, 596–608 (2005).
32. Campbell, N. *et al.* Impact of cholinesterase inhibitors on behavioral and psychological symptoms of Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Clin. Interv. Aging* **3**, 719–728 (2008).
33. Ellis, J. M. Cholinesterase Inhibitors in the Treatment of Dementia. *JAOA J. Am. Osteopath. Assoc.* **105**, 145–158 (2005).
34. Haw, C., Stubbs, J. & Yorston, G. Antipsychotics for BPSD: an audit of prescribing practice in a specialist psychiatric inpatient unit. *Int. Psychogeriatr. IPA* **20**, 790–799 (2008).
35. Schneider, L. S., Dagerman, K. S. & Insel, P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* **294**, 1934–1943 (2005).
36. Sécurité d'emploi des antipsychotiques classiques chez les patients âgés déments, <http://www.anm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiqués-Points-presse/Securite-d-emploi-des-antipsychotiques-classiques-chez-les-patients-ages-déments> (consulté le 10 avril 2014).
37. Hartikainen, S., Lönnroos, E. & Louhivuori, K. Medication as a risk factor for falls: critical systematic review. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* **62**, 1172–1181 (2007).
38. Recommandations de l'Association des pharmaciens cantonaux suisses et de Swissmedic au sujet de l'utilisation des médicaments au sens de l'« off label use ». (2012), http://www.gesundheitsdienste.bs.ch/hmw_off-label-use_schlusspapier_06-07-24f4.pdf (consulté le 14 mars 2014).
39. Blondon, K. *et al.* La prescription 'off-label'. *Revue Médicale Suisse*, **4**, 1661–1665 (2008).
40. Harding, R. & Peel, E. 'he Was Like a Zombie': Off-Label Prescription of Antipsychotic Drugs in Dementia. *Med. Law Rev.* **83**(11), 368–369, (2012).
41. De Giorgi, I. Sécurité de Préparation & d'Administration des Médicaments aux Soins Intensifs de Pédiatrie & en Néonatalogie. (2010), http://pharmacie.hug-ge.ch/rd/theses/deGiorgi_Isabella_these.pdf (consulté le 10 juin 2014).
42. Kaufer, D. I. *et al.* Validation of the NPI-Q, a Brief Clinical Form of the Neuropsychiatric Inventory. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* **12**, 233–239 (2000).
43. Eggermont, L. H. P., de Vries, K. & Scherder, E. J. A. Psychotropic medication use and cognition in institutionalized older adults with mild to moderate dementia. *Int. Psychogeriatr. IPA* **21**, 286–294 (2009).
44. Santé mentale, maladie et handicap, <http://www.obsan.admin.ch/bfs/obsan/fr/index/05/04.html?publicationID=4725> (consulté le 15 mai 2014).
45. OMS | La démence. WHO, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/fr/> (consulté le 15 mai 2014).
46. Seematter-BAGNOUD, L. *et al.* Personnes âgées et séjours hospitaliers en soins somatiques et psychiatriques au CHUV. Lausanne : Institut universitaire de médecine sociale et préventive. (2011), http://www.iumsp.ch/Publications/pdf/rds178_fr.pdf (consulté le 15 mai 2014).
47. Jyrkkä, J., Enlund, H., Korhonen, M. J., Sulkava, R. & Hartikainen, S. Polypharmacy status as an indicator of mortality in an elderly population. *Drugs Aging* **26**, 1039–1048 (2009).
48. Naveiro-Rilo, J. C. *et al.*, Quality of life in the elderly on poly medication and with multiple morbidities. *Rev. Espanola Geriatr. Gerontol.* (2014).
49. Suzuki, H., Inoue, Y., Nishiyama, A., Mikami, K. & Gen, K. Clinical efficacy and changes in the dosages of concomitantly used psychotropic drugs in memantine therapy in Alzheimer's disease with behavioral and psychological symptoms on dementia. *Ther. Adv. Psychopharmacol.* **3**, 123–128 (2013).
50. Yang, Z.-Z. *et al.* Enhanced brain distribution and pharmacodynamics of rivastigmine by liposomes following intranasal administration. *Int. J. Pharm.* **452**, 344–354 (2013).
51. Bazire Stephen. *Psychotropic Drug Directory 2014: The Professionals' Pocket Handbook and Aide Memoire.* Lloyd-Reinhold Communications LLP, 2013, 552.

52. Alva, G. *et al.* Efficacy of higher-dose 13.3 mg/24 h (15 cm²) rivastigmine patch on the Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale: domain and individual item analysis. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* (2014).
53. Assal, F. & van der Meulen, M. Pharmacological interventions in primary care: hopes and illusions. *Front. Neurol. Neurosci.* **24**, 54–65 (2009).
54. Lindborg, S. R., Beasley, C. M., Alaka, K. & Taylor, C. C. Effects of intramuscular olanzapine vs. haloperidol and placebo on QTc intervals in acutely agitated patients. *Psychiatry Res.* **119**, 113–123 (2003).
55. Rojas-Fernandez, C., Mikhail, M. & Brown, S. G. Psychotropic and Cognitive-Enhancing Medication Use and Its Documentation in Contemporary Long-term Care Practice. *Ann. Pharmacother.* **48**(4), 2014.
56. Nobili, A. *et al.* Use and misuse of antipsychotic drugs in patients with dementia in Alzheimer special care units. *Int. Clin. Psychopharmacol.* **24**, 97–104 (2009).
57. Líperoti, R. *et al.* All-cause mortality associated with atypical and conventional antipsychotics among nursing home residents with dementia: a retrospective cohort study. *J. Clin. Psychiatry* **70**, 1340–1347 (2009).
58. Kaldune, A., Strnad, J., Cornu, C. & Bahro, M. Apnea syndrome in a patient with Alzheimer dementia under chlormethiazole treatment: a clinical experience report. *Acta Psychiatr. Scand.* **99**, 79–81 (1999).
59. Yeh, Y.-C. & Ouyang, W.-C. Mood stabilizers for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia: an update review. *Kaohsiung J. Med. Sci.* **28**, 185–193 (2012).
60. Al, K. B. *et al.* La prescription « off-label ». *Prescr. Médicamenteuse* **Volume 165**, 1661–1665 (2008).
61. Tiller, J. *et al.* Antipsychotic use in the elderly: what doctors say they do, and what they do. *Australas. J. Ageing* **27**, 134–142 (2008).
62. Graziul, C., Gibbons, R. & Alexander, G. C. Association between the commercial characteristics of psychotropic drugs and their off-label use. *Med. Care* **50**, 940–947 (2012).
63. Thompson, C., Brodaty, H., Trollor, J. & Sachdev, P. Behavioral and psychological symptoms associated with dementia subtype and severity. *Int. Psychogeriatr. IPA* **22**, 300–305 (2010).
64. Klototowska, J. E. *et al.* The effect of an active on-ward participation of hospital pharmacists in Internal Medicine teams on preventable Adverse Drug Events in elderly inpatients: protocol of the WINGS study (Ward-oriented pharmacy in newly admitted geriatric seniors). *BMC Health Serv. Res.* **11**, 124 (2011).
65. Fiß, T. *et al.* Medication management for people with dementia in primary care: description of implementation in the DelpHi study. *BMC Geriatr.* **13**, 121 (2013).
66. Spinewine, A., Fialová, D. & Byrne, S. The role of the pharmacist in optimizing pharmacotherapy in older people. *Drugs Aging* **29**, 495–510 (2012).
67. Office fédéral de la santé publique - Stratégie nationale en matière de démence 2014-20, <http://www.bag.admin.ch/themen/gesundheitspolitik/13916/index.html?lang=fr> (consulté le 4 avril 2014).

7. Annexes

Annexe 1: Organigramme SUPAA	36
Annexe 2: Lettre adressée à la commission cantonale (VD) d'éthique	37
Annexe 3: Inventaire neuropsychiatrique (NPI) ⁶	40
Annexe 4 : Codification ATC ³	41
Annexe 5 : Tableau médicaments.....	42
Annexe 6 : Résultats de la répartition des prescriptions des psychotropes	43
Annexe 7 : Résultats des voies d'administration.....	45
Annexe 8 : Résultats des arrêts de traitement.....	46
Annexe 9 : Résultats des schémas de traitement.....	47
Annexe 10 : Résultats de conformité selon Swissmedic et les recommandations suisses 2014.....	48
Annexe 11: Analyses statistiques pour la prédiction de l'utilisation des psychotropes.....	53
Annexe 12: Régression logistique pour les 10 médicaments les plus prescrits	62

Annexe 1: Organigramme SUPAA



Annexe 2: Lettre adressée à la commission cantonale (VD) d'éthique

Bénédictte Mosimann

Service de Pharmacie

Dpt de Psychiatrie - Site de Cery

Route du Mont 8, CH-1008 Prilly Secrétariat de la
Commission cantonale (VD) d'éthique de la recherche
sur l'être humain

Av. de Chailly 23

1012 Lausanne

Lausanne, le 12 mars 2014

Concerne : Etude sur l'utilisation off-label des médicaments psychotropes chez les patients âgés atteints de démence dans une unité de psychogériatrie d'un hôpital universitaire.

Madame, Monsieur,

Par la présente, nous vous transmettons notre demande de réalisation d'une étude sur la prescription off-label des psychotropes chez la personne âgée démente qui sera effectuée au sein du département de psychiatrie du CHUV, dans les unités des Troubles de Psychiatrie Organique (UTPO), dans le cadre du master en pharmacie à l'université de Genève.

Cette étude rétrospective a pour objectif de répondre à la demande du Prof. Armin von Gunten et du Dr. Jules Mathys souhaitant un aperçu global des prescriptions médicamenteuse pour le traitement des symptômes comportementaux et psychologiques liés à la démence (SCPD) dans leurs unités. Dans un second temps, les prescriptions des psychotropes seront comparées aux indications de leur autorisation de mise sur le marché (AMM) de Swissmedic ainsi qu'aux guidelines suisses afin d'en quantifier leur utilisation « off-label ».

De plus, afin de gagner du temps dans la saisie des données dans notre base de données, nous souhaiterions solliciter l'aide des informaticiens du CHUV pour effectuer une extraction des caractéristiques des patients inclus dans l'étude et leurs prescriptions à partir de Pedimed.

Cette étude est supervisée principalement par le Dr. Isabella De Giorgi, pharmacienne clinicienne du département psychiatrique et le Dr. Jules Mathys, chef de clinique d'UTPO, ainsi que secondairement par le Dr. Pierre Voirol, le Prof. Farshid Sadeghipour et le Prof. Armin von Gunten.

Dans l'attente de votre évaluation, je vous prie d'agréer, Madame, Monsieur, mes salutations distinguées.

Bénédictte Mosimann

Dr. Isabella De Giorgi

Annexe : - Synopsis

Synopsis

Introduction

Les maladies liées à l'âge sont en constante augmentation de part l'élévation de l'espérance de vie et l'augmentation du vieillissement de la population⁷. Dans le monde, 25 millions de personnes souffrent de démence⁹. La démence est décrite comme un trouble des fonctions cognitives et exécutives et peut entraîner des symptômes comportementaux et psychologiques appelés SCPD². Les symptômes tels que l'errance, l'agressivité et l'agitation sont présents chez environ 60 à 90 % des patients déments et représentent des manifestations importantes de la maladie¹⁸.

La prescription de psychotropes est une pratique courante en psychogériatrie chez les patients déments avec des SCPD ne répondant pas aux interventions non pharmacologiques^{19,27}. En effet, seuls les inhibiteurs de l'acétylcholine estérase et les antagonistes de la NMDA sont actuellement autorisés pour le traitement des troubles cognitifs mais présentent souvent une efficacité insuffisante^{32,33}. Selon une étude, menée en 2009 dans plusieurs unités de soins spécialisées dans la démence en Italie, 89.4 % des patients avaient au moins une prescription pour un médicament du système nerveux central pour le traitement des SCPD, dont 60 % avec au moins un médicament antipsychotique, 40.7 % recevant au moins une benzodiazépine et 20 % un antidépresseur⁵⁶. On retrouve, néanmoins, une molécule antipsychotique, la rispéridone, qui a une autorisation de mise sur le marché pour le traitement de certains SCPD, sous réserve de mise en garde. En effet, l'augmentation de la mortalité à 4.5 % chez les patients traitées par neuroleptique contre 2.6 % dans le groupe placebo et l'augmentation des risques cérébraux-vasculaires observés à plusieurs reprises dans des méta-analyses d'essais randomisés contre placebo, ont conduit la FDA à introduire, depuis 2005, un avertissement pour les neuroleptiques typiques et atypiques dans le traitement des SCPD et n'approuve pas leurs utilisations dans le contexte susmentionné^{5,17,35,5}.

Pour pallier au manque de norme claire des soins et prescriptions pour traiter les SCPD, un guide des prescriptions suisses pour le traitement des symptômes comportementaux et psychologiques liés à la démence a été mis en place afin d'améliorer la prise en charge et l'usage des médicaments dans le but de diminuer les risques d'effets indésirables^{31,2}.

Objectifs

Le but du travail est de réaliser une analyse médicamenteuse globale de tous les patients sortis de l'UTPO à une date postérieure au 1^{er} juin 2013. Puis une comparaison des prescriptions des psychotropes des patients diagnostiqués déments à leur AMM et aux guidelines suisses permettra de quantifier l'utilisation off-label de cette classe de médicament dans le traitement des SCPD.

Méthode

Les données seront récoltées de manière rétrospective chez tous les patients hospitalisés à l'UTPO entre le 1^{er} juin 2013 et le 31 janvier 2014 (durée pouvant être prolongée jusqu'à maximum fin mars en fonction de l'avancement). Les données seront traitées de manière confidentielle. Les lettres de sorties seront photocopiées et conservées dans un classeur à la pharmacie et les IPP des patients figureront dans la base de données Excel. La création de la base de données permet la récolte des informations démographiques telles que le sexe et l'âge, ainsi que des données cliniques et médicamenteuses comprenant la date d'entrée et de sortie, le poids du patient, le diagnostic de sortie et les SCPD, les données sur le nombre de médicaments prescrit à la sortie de l'hospitalisation et l'évaluation de la prescription de psychotropes sur la durée totale de l'hospitalisation. L'analyse des médicaments sera effectuée selon la classe médicamenteuse ATC

(caractérisation et quantification). Les prescriptions de médicaments psychotropes seront étudiées en comparant leur indication, leur posologie, leur durée de traitement, l'âge du patient et leur voie d'administration aux monographies de Swissmedic¹ et aux guidelines nationaux², ceci dans le but de quantifier l'usage off-label de cette classe de médicament.

Besoin

Afin de faciliter l'extraction des données démographiques, cliniques et médicamenteuses, il serait plus aisé de procéder, avec l'aide du service informatique du CHUV, à une extraction des données Predimed dans Excel.

Annexe 3: Inventaire neuropsychiatrique (NPI)⁶

INVENTAIRE NEUROPSYCHIATRIQUE NPI

Nom:	Age:		Date de l'évaluation			
Items	NA	Absent	Fréquence	Gravité	F x G	Retentissement
Idées délirantes	X	0	1 2 3 4	1 2 3	[]	1 2 3 4 5
Hallucinations	X	0	1 2 3 4	1 2 3	[]	1 2 3 4 5
Agitation/Agressivité	X	0	1 2 3 4	1 2 3	[]	1 2 3 4 5
Dépression/Dysphorie	X	0	1 2 3 4	1 2 3	[]	1 2 3 4 5
Anxiété	X	0	1 2 3 4	1 2 3	[]	1 2 3 4 5
Exaltation de l'humeur/ Euphorie	X	0	1 2 3 4	1 2 3	[]	1 2 3 4 5
Apathie/Indifférence	X	0	1 2 3 4	1 2 3	[]	1 2 3 4 5
Désinhibition	X	0	1 2 3 4	1 2 3	[]	1 2 3 4 5
Irritabilité/Instabilité De l'humeur	X	0	1 2 3 4	1 2 3	[]	1 2 3 4 5
Comportement moteur aberrant	X	0	1 2 3 4	1 2 3	[]	1 2 3 4 5
Sommeil	X	0	1 2 3 4	1 2 3	[]	1 2 3 4 5
Appétit/Troubles de l'appétit	X	0	1 2 3 4	1 2 3	[]	1 2 3 4 5

NA = question inadaptée (non applicable)

F x G = Fréquence x Gravité

The Neuropsychiatric Inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia, J.L. Cummings, 1994
Traduction Française P.H.Robert. Centre Mémoire de Ressources et de Recherche - Nice - France 1996

Annexe 4 : Codification ATC³

Tableau 1 : présentation des codes ATC

A	Système digestif et métabolisme
B	Sang et organes hématopoïétiques
C	Système cardiovasculaire
D	Dermatologie
G	Système génito-urinaire et hormones sexuelles
H	Préparation systémiques hormonales, à l'exclusion des hormones sexuelles et des insulines
J	Anti-infections (usage systémique)
L	Antinéoplasiques et agents immunomodulants
M	Système musculo-squelettique
N	Système nerveux
R	Système respiratoire
S	Organes sensoriels

Annexe 5 : Tableau médicaments

Tableau 2: Psychotropes inclus dans l'étude

Médicament	ATC	Classe
Procognitifs	N06D	
Donépézil	N06DA02	inhibiteur de la cholinestérase
Rivastigmine	N06DA03	inhibiteur de la cholinestérase
Memantine	N06DX01	Antagoniste des récepteurs de l'acide N-méthyl-D-aspartique (NMDA)
Ginkgo	N06DX02	Produit nootrope, à base de plantes
Antipsychotiques	N05A	
Halopéridol	N05AD01	Neuroleptique, dérivé de la butyrophénone
Zuclopenthixol	N05AF05	Neuroleptique, dérivé du thioxanthène
Lévomépromazine	N05AA02	Neuroleptique, phénothiazine
Rispéridone	N05AX08	Neuroleptique atypique
Olanzapine	N05AH03	Neuroleptique atypique
Clozapine	N05AH02	Neuroleptique atypique
Quétiapine	N05AH04	Neuroleptique atypique
Antidépresseurs	N06A	
Clomipramine	N06AA04	Antidépresseur tricyclique
Mirtazapine	N06AX11	Antidépresseur noradrénergique et sérotoninergique spécifique (NaSSA)
Citalopram	N06AB04	Antidépresseur, inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS)
Sertraline	N06AB06	Antidépresseur, inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS)
Escitalopram	N06AB10	Antidépresseur, inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS)
Fluoxétine	N06AB03	Antidépresseur, inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS)
Paroxétine	N06AB05	Antidépresseur, inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS)
Venlafaxine	N06AX16	Antidépresseur, inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa)
Duloxétine	N06AX21	Antidépresseur, inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa)
Trazodone	N06AX05	Antidépresseur
Bupropion	N06AX12	Antidépresseur
Anxiolytiques/hypnotiques	N05B et N05C	
Lorazépam	N05BA06	Anxiolytique, benzodiazépine
Oxazépam	N05BA04	Anxiolytique, benzodiazépine
Diazépam	N05BA01	Anxiolytique, benzodiazépine
Bromazépam	N05BA08	Anxiolytique, benzodiazépine
Triazolam	N05CD05	Hypnotique / sédatif, benzodiazépine
Clométhiazol	N05CM02	Hypnotique / sédatif
Zolpidem	N05CF02	Hypnotique / sédatif
Antiépileptiques	N03A	
Prégabaline	N03AX16	Antiépileptique
Lamotrigine	N03AX09	Antiépileptique
Lévétiracétam	N03AX14	Antiépileptique
Clonazépam	N03AE01	Antiépileptique, benzodiazépine
Procognitifs	N06D	
Donépézil	N06DA02	inhibiteur de la cholinestérase
Rivastigmine	N06DA03	inhibiteur de la cholinestérase
Memantine	N06DX01	Antagoniste des récepteurs de l'acide N-méthyl-D-aspartique (NMDA)
Ginkgo	N06DX02	Produit nootrope, à base de plantes

Annexe 6 : Résultats de la répartition des prescriptions des psychotropes

Les pourcentages concernant les classes de médicaments (en foncé) sont calculés sur le total des prescriptions, tandis que le détail par DCI (en clair) se rapportent directement au total de la classe correspondante.

Exemple de calcul pour le pourcentage des prescriptions d'antipsychotiques :

Nombre de prescriptions d'antipsychotiques*100/nombre totale de prescriptions=170*100/409=41.6

Exemple de calcul pour le pourcentage des prescriptions d'halopéridol :

Nombre de prescriptions d'halopéridol*100/nombre totale de prescriptions
d'antipsychotiques=55*100/170=32.4

Tableau 3: Répartition des prescriptions de psychotropes

Utilisation des psychotropes chez les patients avec démence			
DCI	Suite de traitement, n (%)	Nombre de prescriptions, n (%)	Prescriptions concernant les SCPD, n (%)
Procognitif	17 (68.0)	25 (6.1)	25 (100.0)
Memantine	10 (90.9)	11 (44.0)	11 (100.0)
Donépézil	2 (33.3)	6 (24.0)	6 (100.0)
Rivastigmine	2 (40.0)	5 (20.0)	5 (100.0)
Gingko	3 (100.0)	3 (12.0)	3 (100.0)
Antipsychotique	65 (38.2)	170 (41.6)	170 (100.0)
Quétiapine	31 (50.0)	62 (36.5)	62 (100.0)
Halopéridol	23 (41.8)	55 (32.4)	55 (100.0)
Risperidone	8 (28.6)	28 (16.5)	28 (100.0)
Zuclopenthixol	0 (0.0)	11 (6.5)	11 (100.0)
Clozapine	0 (0.0)	7 (4.1)	7 (100.0)
Olanzapine	2 (50.0)	4 (2.4)	4 (100.0)
Lévomépromazine	1 (33.3)	3 (1.8)	3 (100.0)
Antidépresseur	32 (37.2)	86 (21.0)	85 (98.8)
Trazodone	10 (35.7)	28 (32.6)	28 (100.0)
Citalopram	6 (21.1)	23 (26.7)	23 (100.0)
Mirtazapine	8 (57.1)	14 (16..3)	14 (100.0)
Escitalopram	4 (44.4)	9 (10.5)	9 (100.0)
Venlafaxine	2 (33.3)	6 (7.0)	6 (100.0)
Clomipramine	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
Sertraline	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (100.0)
Fluoxétine	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (100.0)
Paroxétine	1 (100.0)	1 (1.2)	1 (100.0)
Duloxétine	1 (100.0)	1 (1.2)	1 (100.0)
Bupropion	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (100.0)
Anxiolytique	41 (34.5)	119 (29.1)	114 (95.8)
Clométhiazol	34 (44.2)	77 (64.7)	77 (100.0)
Lorazépam	4 (20.0)	20 (16.9)	18 (90.0)
Diazépam	2 (15.4)	13 (10.9)	13 (100.0)
Oxazépam	0 (0.0)	5 (4.2)	2 (40.0)
Zolpidem	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (100.0)
Bromazépam	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (100.0)
Triazolam	1 (100.0)	1 (0.8)	1 (100.0)
Antiépileptique	6 (66.7)	9 (2.2)	1 (11.1)
Prégabaline	2 (66.7)	3 (33.3)	0 (0.0)
Clonazépam	1 (33.3)	3 (33.3)	1 (33.3)
Lamotrigine	2 (100.0)	2 (22.2)	0 (0.0)
Lévétiracétam	1 (100.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
TOTAL	161 (39.4)	409 (100.0)	395 (96.6)

Annexe 7 : Résultats des voies d'administration

Tableau 4: Répartition des voies d'administrations

DCI	Orale, n (%)	SL, n (%)	IM, n (%)	IV, n (%)	SC, n (%)	TTS, n (%)
Antipsychotique	138 (81.2)	0 (0.0)	26 (15.3)	0 (0.0)	6 (3.5)	0 (0.0)
Halopéridol	29 (52.7)	0 (0.0)	22 (40.0)	0 (0.0)	4 (7.3)	0 (0.0)
Zuclopenthixol	10 (90.9)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lévomépromazine	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (66.7)	0 (0.0)
Rispéridone	27 (96.4)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Olanzapine	2 (50.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Clozapine	7 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Quétiapine	62 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Antidépresseur	85 (98.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Clomipramine	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mirtazapine	14 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Citalopram	22 (95.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sertraline	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Escitalopram	9 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Fluoxétine	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Paroxétine	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Venlafaxine	6 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Duloxétine	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Trazodone	28 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Bupropion	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Anxiolytique	90 (75.6)	17 (14.3)	9 (7.6)	3 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lorazépam	0 (0.0)	17 (85.0)	1 (5.0)	2 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Oxazépam	5 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Diazépam	4 (30.8)	0 (0.0)	8 (61.5)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Bromazépam	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Triazolam	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Clométhiazol	77 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Zolpidem	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Antiépileptique	7 (77.8)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)
Prégabaline	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lamotrigine	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lévétiracétam	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Clonazépam	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	0 (0.0)
Procognitif	21 (84.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (16.0)
Donépézil	6 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rivastigmine	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (80.0)
Memantine	11 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gingko	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
TOTAL	341 (83.4)	17 (4.2)	35 (8.6)	5 (1.2)	7 (1.7)	4 (1.0)

Annexe 8 : Résultats des arrêts de traitement

Tableau 5: Répartitions des interruptions de traitements

DCI	0, n (%)	1, n (%)	2, n (%)	3, n (%)	4, n (%)	5, n (%)	6, n (%)	7, n (%)
Antipsychotique	77 (45.3)	21 (12.4)	25 (14.7)	34 (20.0)	5 (2.9)	2 (1.2)	5 (2.9)	1 (0.6)
Halopéridol	14 (25.5)	19 (34.5)	12 (21.8)	5 (9.1)	1 (1.8)	2 (3.6)	2 (3.6)	0 (0.0)
Zuclophenthixol	5 (45.5)	0 (0.0)	3 (27.3)	2 (18.2)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lévomépromazine	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)
Risperidone	16 (57.1)	0 (0.0)	7 (25.0)	4 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
Olanzapine	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
Clozapine	7 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Quétiapine	34 (54.8)	1 (1.6)	3 (4.8)	21 (33.9)	2 (3.2)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)
Antidépresseur	55 (64.0)	0 (0.0)	9 (10.5)	14 (16.3)	1 (1.1)	4 (4.6)	3 (3.5)	0 (0.0)
Clomipramine	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mirtazapine	10 (71.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (21.4)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Citalopram	11 (47.8)	0 (0.0)	4 (17.4)	5 (21.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (13.0)	0 (0.0)
Sertraline	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Escitalopram	6 (66.7)	0 (0.0)	2 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Fluoxétine	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Paroxétine	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Venlafaxine	5 (83.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Duloxétine	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Trazodone	19 (67.9)	0 (0.0)	3 (10.7)	4 (14.3)	0 (0.0)	2 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Bupropion	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Anxiolytique	65 (54.6)	24 (20.2)	6 (5.1)	7 (5.9)	3 (2.5)	12 (10.1)	1 (0.8)	1 (0.8)
Lorazépam	5 (25.0)	9 (50.0)	3 (15.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Oxazépam	0 (0.0)	2 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (60.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Diazépam	2 (15.4)	7 (53.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (30.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Bromazépam	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Triazolam	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Clométhiazol	57 (74.0)	5 (6.5)	1 (1.3)	6 (7.8)	3 (3.9)	4 (5.2)	1 (1.3)	0 (0.0)
Zolpidem	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)
Antiépileptique	5 (55.6)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
Prégabaline	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)
Lamotrigine	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lévétiracétam	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Clonazépam	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Procognitif	10 (40.0)	0 (0.0)	4 (16.0)	8 (32.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (12.0)	0 (0.0)
Donépézil	3 (50.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rivastigmine	4 (80.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Memantine	3 (27.3)	0 (0.0)	2 (18.2)	5 (45.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
Gingko	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (66.7)	0 (0.0)
TOTAL	212 (51.9)	45 (11.0)	45 (11.0)	64 (15.6)	10 (2.4)	18 (4.4)	13 (3.2)	2 (0.5)

Légende : 0=pas d'interruption, 1=réserve, 2=effets indésirables, 3=efficacité insuffisante, 4=palliatif, 5=amélioration, 6=autres, 7=inconnue

Arrêt pour effets indésirables: Antipsychotique typiques (n=69) = (12+3)*100/69=21.7 %

Antipsychotiques atypiques (n=101) = (7+3)*100/101= 9.9 %

Annexe 9 : Résultats des schémas de traitement

Tableau 6: Résultats des schémas de traitement

Schéma de traitement, n (%)	Séquentiel	Concomitant	Monothérapie
Antipsychotique	81 (47.6)	34 (20.0)	55 (32.4)
Halopéridol	26 (47.3)	9 (16.4)	20 (36.4)
Zuclophentixol	8 (72.7)	3 (27.3)	0 (0.0)
Lévomépromazine	2 (66.7)	0 (0.0)	1 (33.3)
Risperidone	16 (57.1)	7 (25.0)	5 (17.9)
Olanzapine	4 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Clozapine	2 (28.6)	3 (42.9)	2 (28.6)
Quétiapine	23 (37.1)	12 (19.4)	27 (43.5)
Antidépresseur	11 (12.8)	25 (29.1)	50 (58.1)
Clomipramine	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
Mirtazapine	0 (0.0)	6 (42.9)	8 (57.1)
Citalopram	5 (21.7)	4 (17.4)	14 (60.9)
Sertraline	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)
Escitalopram	2 (22.2)	1 (11.1)	6 (66.7)
Fluoxétine	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
Paroxétine	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
Venlafaxine	1 (16.7)	5 (83.3)	0 (0.0)
Duloxétine	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
Trazodone	3 (10.7)	8 (28.6)	17 (60.7)
Bupropion	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
Anxiolytique	36 (30.3)	19 (16.0)	64 (53.8)
Lorazépam	12 (60.0)	4 (20.0)	4 (20.0)
Oxazépam	2 (40.0)	2 (40.0)	1 (20.0)
Diazépam	7 (53.8)	3 (23.1)	3 (23.1)
Bromazépam	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)
Triazolam	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Clométhiazol	14 (18.2)	7 (9.1)	56 (72.7)
Zolpidem	0 (0.0)	2 (100.0)	0 (0.0)
Antiépileptique	0 (0.0)	2 (22.2)	7 (77.8)
Prégabaline	0 (0.0)	2 (66.7)	1 (33.3)
Lamotrigine	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100.0)
Lévétiracétam	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
Clonazépam	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)
Procognitif	2	0 (0.0)	23 (92.0)
Donépézil	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (100.0)
Rivastigmine	1 (20.0)	0 (0.0)	4 (80.0)
Memantine	1 (9.1)	0 (0.0)	10 (90.9)
Gingko	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)
TOTAL	130 (31.8)	80 (19.5)	199 (48.7)

Annexe 10 : Résultats de conformité selon Swissmedic et les recommandations suisses 2014

Tableau 7: Résultats de conformités des psychotropes prescrit pour les SCPD

DCI	Indication									
	Label, n	%	Off-label, n	%	Praxis, n	%	Hors praxis, n	%	nd praxis, n	%
Antipsychotique	86	50.6	84	49.4	164	96.5	6	3.5	0	0.0
Halopéridol	55	100.0	0	0.0	52	94.5	3	5.5	0	0.0
Zuclophenthixol	1	9.1	10	90.9	10	90.9	1	9.1	0	0.0
Lévomépromazine	0	0.0	3	100.0	3	100.0	0	0.0	0	0.0
Rispéridone	28	100.0	0	0.0	27	96.4	1	3.6	0	0.0
Olanzapine	0	0.0	4	100.0	4	100.0	0	0.0	0	0.0
Clozapine	2	28.6	5	71.4	6	85.7	1	14.3	0	0.0
Quétiapine	0	0.0	62	100.0	62	100.0	0	0.0	0	0.0
Antidépresseur	24	28.2	61	71.8	63	74.1	20	23.5	2	2.4
Mirtazapine	0	0.0	14	100.0	0	0.0	14	100.0	0	0.0
Citalopram	23	100.0	0	0.0	23	100.0	0	0.0	0	0.0
Sertraline	0	0.0	1	100.0	1	100.0	0	0.0	0	0.0
Escitalopram	0	0.0	9	100.0	9	100.0	0	0.0	0	0.0
Fluoxétine	0	0.0	1	100.0	1	100.0	0	0.0	0	0.0
Paroxétine	1	100.0	0	0.0	1	100.0	0	0.0	0	0.0
Venlafaxine	0	0.0	6	100.0	0	0.0	6	100.0	0	0.0
Duloxétine	0	0.0	1	100.0	0	0.0	0	0.0	1	100.0
Trazodone	0	0.0	28	100.0	28	100.0	0	0.0	0	0.0
Bupropion	0	0.0	1	100.0	0	0.0	0	0.0	1	100.0
Anxiolytique	111	97.4	3	2.6	22	19.3	92	80.7	0	0.0
Lorazépam	18	100.0	0	0.0	18	100.0	0	0.0	0	0.0
Oxazépam	2	100.0	0	0.0	2	100.0	0	0.0	0	0.0
Diazépam	13	100.0	0	0.0	0	0.0	13	100.0	0	0.0
Bromazépam	1	100.0	0	0.0	0	0.0	1	100.0	0	0.0
Triazolam	0	0.0	1	100.0	0	0.0	1	100.0	0	0.0
Clométhiazol	77	100.0	0	0.0	0	0.0	77	100.0	0	0.0
Zolpidem	0	0.0	2	100.0	2	100.0	0	0.0	0	0.0
Antiépileptique	0	0.0	1	100.0	0	0.0	0	0.0	1	100.0
Clonazépam	0	0.0	1	100.0	0	0.0	0	0.0	1	100.0
Procognitif	12	48.0	13	52.0	23	92.0	2	8.0	0	0.0
Donépézil	3	50.0	3	50.0	6	100.0	0	0.0	0	0.0
Rivastigmine	2	40.0	3	60.0	5	100.0	0	0.0	0	0.0
Memantine	7	63.6	4	36.4	9	81.8	2	18.2	0	0.0
Gingko	0	0.0	3	100.0	3	100.0	0	0.0	0	0.0
TOTAL	233	59.0	162	41.0	272	68.9	120	30.4	3.0	0.8

Le terme « Praxis » renvoie aux recommandations suisses 2014.

« nd » signifie non documenté

DCI	Voie d'administration									
	Label, n	%	Off-label, n	%	Praxis, n	%	Hors praxis, n	%	Nd praxis, n	%
Antipsychotique	79	46.5	91	53.5	154	90.6	16	9.4	0	0.0
Halopéridol	49	89.1	6	10.9	47	85.5	8	14.5	0	0.0
Zuclopenthixol	1	9.1	10	90.9	10	90.9	1	9.1	0	0.0
Lévomépromazine	0	0.0	3	100.0	1	33.3	2	66.7	0	0.0
Risperidone	27	96.4	1	3.6	26	92.9	2	7.1	0	0.0
Olanzapine	0	0.0	4	100.0	2	50.0	2	50.0	0	0.0
Clozapine	2	28.6	5	71.4	6	85.7	1	14.3	0	0.0
Quétiapine	0	0.0	62	100.0	62	100.0	0	0.0	0	0.0
Antidépresseur	24	28.2	61	71.8	63	74.1	20	23.5	2	2.4
Mirtazapine	0	0.0	14	100.0	0	0.0	14	100.0	0	0.0
Citalopram	23	100.0	0	0.0	23	100.0	0	0.0	0	0.0
Sertraline	0	0.0	1	100.0	1	100.0	0	0.0	0	0.0
Escitalopram	0	0.0	9	100.0	9	100.0	0	0.0	0	0.0
Fluoxétine	0	0.0	1	100.0	1	100.0	0	0.0	0	0.0
Paroxétine	1	100.0	0	0.0	1	100.0	0	0.0	0	0.0
Venlafaxine	0	0.0	6	100.0	0	0.0	6	100.0	0	0.0
Duloxétine	0	0.0	1	100.0	0	0.0	0	0.0	1	100.0
Trazodone	0	0.0	28	100.0	28	100.0	0	0.0	0	0.0
Bupropion	0	0.0	1	100.0	0	0.0	0	0.0	1	100.0
Anxiolytique	99	86.8	15	13.2	19	16.7	95	83.3	0	0.0
Lorazépam	15	83.3	3	16.7	15	83.3	3	16.7	0	0.0
Oxazépam	2	100.0	0	0.0	2	100.0	0	0.0	0	0.0
Diazépam	4	30.8	9	69.2	0	0.0	13	100.0	0	0.0
Bromazépam	1	100.0	0	0.0	0	0.0	1	100.0	0	0.0
Triazolam	0	0.0	1	100.0	0	0.0	1	100.0	0	0.0
Clométhiazol	77	100.0	0	0.0	0	0.0	77	100.0	0	0.0
Zolpidem	0	0.0	2	100.0	2	100.0	0	0.0	0	0.0
Antiépileptique	0	0.0	1	100.0	0	0.0	0	0.0	1	100.0
Clonazépam	0	0.0	1	100.0	0	0.0	0	0.0	1	100.0
Procognitif	12	48.0	13	52.0	19	76.0	6	24.0	0	0.0
Donépézil	3	50.0	3	50.0	6	100.0	0	0.0	0	0.0
Rivastigmine	2	40.0	3	60.0	1	20.0	4	80.0	0	0.0
Memantine	7	63.6	4	36.4	9	81.8	2	18.2	0	0.0
Gingko	0	0.0	3	100.0	3	100.0	0	0.0	0	0.0
TOTAL	214	54.2	181	45.8	255	64.6	137	34.7	3	0.8

DCI	Dose initiale, n	Label, n	%	Off-label, n	%	Praxis, n	%	Hors praxis, n	%	Nd praxis, n	%
Antipsychotique	106	16	15.1	90	84.9	40	37.7	66.0	62.3	0	0.0
Halopéridol	32	8	25.0	24	75.0	8	25.0	24.0	75.0	0	0.0
Zuclopendixol	11	1	9.1	10	90.9	2	18.2	9.0	81.8	0	0.0
Lévomépromazine	2	0	0.0	2	100.0	1	50.0	1.0	50.0	0	0.0
Rispéridone	20	5	25.0	15	75.0	5	25.0	15.0	75.0	0	0.0
Olanzapine	2	0	0.0	2	100.0	1	50.0	1.0	50.0	0	0.0
Clozapine	7	2	28.6	5	71.4	6	85.7	1.0	14.3	0	0.0
Quétiapine	32	0	0.0	32	100.0	17	53.1	15.0	46.9	0	0.0
Antidépresseur	54	17	31.5	37	68.5	37	68.5	16.0	29.6	1	1.9
Mirtazapine	6	0	0.0	6	100.0	0	0.0	6.0	100.0	0	0.0
Citalopram	17	17	100.0	0	0.0	17	100.0	0.0	0.0	0	0.0
Sertraline	1	0	0.0	1	100.0	1	100.0	0.0	0.0	0	0.0
Escitalopram	6	0	0.0	6	100.0	6	100.0	0.0	0.0	0	0.0
Fluoxétine	1	0	0.0	1	100.0	1	100.0	0.0	0.0	0	0.0
Paroxétine	0	0	-	0	-	0	-	0.0	-	0	0.0
Venlafaxine	4	0	0.0	4	100.0	0	0.0	4.0	100.0	0	0.0
Duloxétine	0	0	-	0	-	0	-	0.0	-	0	0.0
Trazodone	18	0	0.0	18	100.0	12	66.7	6.0	33.3	0	0.0
Bupropion	1	0	0.0	1	100.0	0	0.0	0.0	0.0	1	100.0
Anxiolytique	73	56	76.7	17	23.3	12	16.4	61.0	83.6	0	0.0
Lorazépam	14	8	57.1	6	42.9	8	57.1	6.0	42.9	0	0.0
Oxazépam	2	2	100.0	0	0.0	2	100.0	0.0	0.0	0	0.0
Diazépam	11	2	18.2	9	81.8	0	0.0	11.0	100.0	0	0.0
Bromazépam	1	1	100.0	0	0.0	0	0.0	1.0	100.0	0	0.0
Triazolam	0	-	-	0	-	0	-	0.0	-	0	0.0
Clométhiazol	43	43	100.0	0	0.0	0	0.0	43.0	100.0	0	0.0
Zolpidem	2	0	0.0	2	100.0	2	100.0	0.0	0.0	0	0.0
Antiépileptique	1	0	0.0	1	100.0	0	0.0	0.0	0.0	1	100.0
Clonazépam	1	0	0.0	1	100.0	0	0.0	0.0	0.0	1	100.0
Procognitif	8	3	37.5	5	62.5	5	62.5	3.0	37.5	0	0.0
Donépézil	4	2	50.0	2	50.0	4	100.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Rivastigmine	3	1	33.3	2	66.7	0	0.0	3.0	100.0	0.0	0.0
Memantine	1	0	0.0	1	100.0	1	100.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Gingko	0	0	-	0	-	0	-	0.0	-	0.0	0.0
TOTAL	242	92	38.0	150	62.0	94	38.8	146.0	60.3	2	0.8

DCI	Dose maximale										
	Dose max, n	Label, n	%	Off-label, n	%	Praxis, n	%	Hors praxis, n	%	nd praxis, n	%
Antipsychotique	167	62	37.1	105	62.9	65	38.9	30	18.0	72	43.1
Halopéridol	55	46	83.6	9	16.4	44	80.0	11	20.0	0	0.0
Zuclopenthixol	10	1	10.0	9	90.0	2	20.0	0	0.0	8	80.0
Lévomépromazine	3	0	0.0	3	100.0	0	0.0	2	66.7	1	33.3
Risperidone	28	13	46.4	15	53.6	13	46.4	15	53.6	0	0.0
Olanzapine	2	0	0.0	2	100.0	0	0.0	1	50.0	1	50.0
Clozapine	7	2	28.6	5	71.4	1	14.3	1	14.3	5	71.4
Quétiapine	62	0	0.0	62	100.0	5	8.1	0	0.0	57	91.9
Antidépresseur	83	17	20.5	66	79.5	24	28.9	25	30.1	34	41.0
Mirtazapine	14	0	0.0	14	100.0	0	0.0	14	100.0	0	0.0
Citalopram	22	17	77.3	5	22.7	17	77.3	5	22.7	0	0.0
Sertraline	1	0	0.0	1	100.0	0	0.0	0	0.0	1	100.0
Escitalopram	9	0	0.0	9	100.0	4	44.4	0	0.0	5	55.6
Fluoxétine	1	0	0.0	1	100.0	0	0.0	0	0.0	1	100.0
Paroxétine	1	0	0.0	1	100.0	0	0.0	1	100.0	0	0.0
Venlafaxine	5	0	0.0	5	100.0	0	0.0	5	100.0	0	0.0
Duloxétine	1	0	0.0	1	100.0	0	0.0	0	0.0	1	100.0
Trazodone	28	0	0.0	28	100.0	3	10.7	0	0.0	25	89.3
Bupropion	1	0	0.0	1	100.0	0	0.0	0	0.0	1	100.0
Anxiolytique	104	73	70.2	31	29.8	13	12.5	91	87.5	0	0.0
Lorazépam	12	10	83.3	2	16.7	10	83.3	2	16.7	0	0.0
Oxazépam	2	1	50.0	1	50.0	1	50.0	1	50.0	0	0.0
Diazépam	10	3	30.0	7	70.0	0	0.0	10	100.0	0	0.0
Bromazépam	1	1	100.0	0	0.0	0	0.0	1	100.0	0	0.0
Triazolam	1	0	0.0	1	100.0	0	0.0	1	100.0	0	0.0
Clométhiazol	76	58	76.3	18	23.7	0	0.0	76	100.0	0	0.0
Zolpidem	2	0	0.0	2	100.0	2	100.0	0	0.0	0	0.0
Antiépileptique	1	0	0.0	1	100.0	0	0.0	0	0.0	1	100.0
Clonazépam	1	0	0.0	1	100.0	0	0.0	0	0.0	1	100.0
Procognitif	25	12	48.0	13	52.0	15	60.0	6	24.0	4	16.0
Donépézil	6	3	50.0	3	50.0	5	83.3	0	0.0	1	16.7
Rivastigmine	5	2	40.0	3	60.0	0	0.0	4	80.0	1	20.0
Memantine	11	7	63.6	4	36.4	9	81.8	2	18.2	0	0.0
Gingko	3	0	0.0	3	100.0	1	33.3	0	0.0	2	66.7
TOTAL	380	164	43.2	216	56.8	117	30.8	152	40.0	111	29.2

DCI	Durée de traitement										Schéma de traitement	
	Label, n	%	Off-label, n	%	nd label, n	%	Praxis, n	%	Hors praxis, n	%	nd praxis, n	%
Antipsychotique	23	13.5	95	55.9	52	30.6	152	89.4	18.0	10.6	0	0.0
Halopéridol	0	0.0	6	10.9	49	89.1	45	81.8	10.0	18.2	0	0.0
Zuclopenthixol	0	0.0	10	90.9	1	9.1	10	90.9	1.0	9.1	0	0.0
Lévomépromazine	0	0.0	3	100.0	0	0.0	1	33.3	2.0	66.7	0	0.0
Risperidone	23	82.1	5	17.9	0	0.0	26	92.9	2.0	7.1	0	0.0
Olanzapine	0	0.0	4	100.0	0	0.0	2	50.0	2.0	50.0	0	0.0
Clozapine	0	0.0	5	71.4	2	28.6	6	85.7	1.0	14.3	0	0.0
Quétiapine	0	0.0	62	100.0	0	0.0	62	100.0	0.0	0.0	0	0.0
Antidépresseur	24	28.2	60	70.6	1	1.2	24	28.2	20.0	23.5	41	48.2
Mirtazapine	0	0.0	14	100.0	0	0.0	0	0.0	14.0	100.0	0	0.0
Citalopram	23	100.0	0	0.0	0	0.0	23	100.0	0.0	0.0	0	0.0
Sertraline	0	0.0	1	100.0	0	0.0	0	0.0	0.0	0.0	1	100.0
Escitalopram	0	0.0	9	100.0	0	0.0	0	0.0	0.0	0.0	9	100.0
Fluoxétine	0	0.0	1	100.0	0	0.0	0	0.0	0.0	0.0	1	100.0
Paroxétine	0	0.0	0	0.0	1	100.0	1	100.0	0.0	0.0	0	0.0
Venlafaxine	0	0.0	6	100.0	0	0.0	0	0.0	6.0	100.0	0	0.0
Duloxétine	0	0.0	1	100.0	0	0.0	0	0.0	0.0	0.0	1	100.0
Trazodone	1	3.6	27	96.4	0	0.0	0	0.0	0.0	0.0	28	100.0
Bupropion	0	0.0	1	100.0	0	0.0	0	0.0	0.0	0.0	1	100.0
Anxiolytique	82	71.9	32	28.1	0	0.0	16	14.0	96.0	84.2	2	1.8
Lorazépam	15	83.3	3	16.7	0	0.0	12	66.7	6.0	33.3	0	0.0
Oxazépam	2	100.0	0	0.0	0	0.0	2	100.0	0.0	0.0	0	0.0
Diazépam	3	23.1	10	76.9	0	0.0	0	0.0	13.0	100.0	0	0.0
Bromazépam	1	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1.0	100.0	0	0.0
Triazolam	0	0.0	1	100.0	0	0.0	0	0.0	1.0	100.0	0	0.0
Clométhiazol	61	79.2	16	20.8	0	0.0	2	2.6	75.0	97.4	0	0.0
Zolpidem	0	0.0	2	100.0	0	0.0	0	0.0	0.0	0.0	2	100.0
Antiépileptique	0	0.0	1	100.0	0	0.0	0	0.0	0.0	0.0	1	100.0
Clonazépam	0	0.0	1	100.0	0	0.0	0	0.0	0.0	0.0	1	100.0
Procognitif	11	44.0	14	56.0	0	0.0	14	56.0	8.0	32.0	3	12.0
Donépézil	3	50.0	3	50.0	0	0.0	5	83.3	1.0	16.7	0	0.0
Rivastigmine	2	40.0	3	60.0	0	0.0	1	20.0	4.0	80.0	0	0.0
Memantine	6	54.5	5	45.5	0	0.0	8	72.7	3.0	27.3	0	0.0
Gingko	0	0.0	3	100.0	0	0.0	0	0.0	0.0	0.0	3	100.0
TOTAL	140	35.4	202	51.1	53	13.4	206	52.2	142.0	35.9	47	11.9

Annexe 11: Analyses statistiques pour la prédiction de l'utilisation des psychotropes

Les différentes voies d'administration n'ont pas été prises en compte.

Exemple : Si un patient recevait de l'halopéridol par voie orale et par voie IM, alors l'halopéridol a été comptabilisé comme un seul médicament, afin de ne pas fausser les relations statistiques.

1) Régression simple : Nombre de psychotropes en fonction du CDR effectuée sur les prescriptions de psychotropes pour les SCPD de la population démente.

Call:

```
lm(formula = Number.medic ~ CDR, data = number.medic.dataset)
```

Residuals:

```
  Min    1Q  Median    3Q   Max
-4.0624 -1.0624 -0.0237  1.0343  4.9376
```

Coefficients:

```
      Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)  1.8304    0.5784   3.164 0.00215 **
CDR          1.0773    0.2490   4.327 4.06e-05 ***
```

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 1.79 on 86 degrees of freedom

Multiple R-squared: 0.1788, Adjusted R-squared: 0.1692

F-statistic: 18.72 on 1 and 86 DF, p-value: 4.058e-05

2) Régression linéaire : Nombre d'antipsychotiques en fonction du nombre de SCPD

Call:

```
lm(formula = Current.medic ~ Somme, data = current.medic.dataset,
    na.action = na.omit)
```

Residuals:

```
  Min    1Q  Median    3Q   Max
-2.2286 -0.6289 -0.1289  0.4913  2.7714
```

Coefficients:

```
      Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)  0.68901    0.29883   2.306 0.023562 *
Somme       0.21994    0.05871   3.746 0.000326 ***
```

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 0.9893 on 85 degrees of freedom

(1 observation deleted due to missingness)

Multiple R-squared: 0.1417, Adjusted R-squared: 0.1316

F-statistic: 14.03 on 1 and 85 DF, p-value: 0.0003261

3) Régression linéaire : Durée de séjour en fonction du CDR

Call:
lm(formula = Duree ~ CDR, data = number.medic.dataset)

Residuals:
Min 1Q Median 3Q Max
-72.06 -47.83 -26.33 25.29 347.17

Coefficients:
Estimate Std. Error t value Pr(> |t|)
(Intercept) 79.361 23.441 3.386 0.00107 **
CDR 3.234 10.089 0.321 0.74930

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 72.56 on 86 degrees of freedom
Multiple R-squared: 0.001194, Adjusted R-squared: -0.01042
F-statistic: 0.1028 on 1 and 86 DF, p-value: 0.7493

- 4) Régression logistique MCMCglmm à variables ordinaire a été réalisée afin de trouver les associations entre les 9 psychotropes les plus prescrits avec chacun des SCPD. 20000 itérations de MCMC ont été utilisées pour chaque régression logistique avec l'effet aléatoire pour chaque patient. L'analyse n'a pas abouti pour le SCPD 10 : comportement moteur aberrant.

SCPD 1 : Idées délirantes

Iterations = 3001:22991
Thinning interval = 10
Sample size = 2000

DIC: 27.25277

G-structure: ~Code

	post.mean	l-95% CI	u-95% CI	eff.samp
Code	65.51	27.65	101.4	3.077

R-structure: ~units

	post.mean	l-95% CI	u-95% CI	eff.samp
units	0.03108	2.301e-05	0.1363	14.42

Location effects: scpd.1 ~ factor(Neuroleptique)

	post.mean	l-95% CI	u-95% CI	eff.samp	pMCMC
(Intercept)	0.4930	-1.8176	3.1914	15.187	0.761
factor(Neuroleptique)Clometiazole	-0.4057	-2.4576	1.9441	5.128	0.539
factor(Neuroleptique)Haloperidol	0.1883	-2.4273	2.7847	5.655	0.522
factor(Neuroleptique)Lorazepam	0.8647	-1.9244	2.9984	10.875	0.488
factor(Neuroleptique)Memantine	-3.3622	-7.2457	0.5609	4.158	0.149
factor(Neuroleptique)Mirtazapine	0.3907	-2.7297	3.5534	5.853	0.838

```
factor(Neuroleptique)Quetiapine    -0.4870 -3.3853  0.9831  5.808 0.921
factor(Neuroleptique)Risperidone  -0.3453 -2.9233  2.3108  7.404 0.681
factor(Neuroleptique)Trazodone    -0.3946 -3.5528  3.0483  4.178 0.369
factor(Neuroleptique)Zuclopenthixol -1.8185 -6.1249  3.3038  4.967 0.335
```

SCDP 2 : Hallucinations

```
Iterations = 3001:22991
Thinning interval = 10
Sample size = 2000
```

DIC: 59.55177

G-structure: ~Code

```
post.mean l-95% CI u-95% CI eff.samp
Code  8.512  5.889  11.32  99.44
```

R-structure: ~units

```
post.mean l-95% CI u-95% CI eff.samp
units 0.001627 1.155e-05 0.007701 25.37
```

Location effects: scpd.2 ~ factor(Neuroleptique)

```
post.mean l-95% CI u-95% CI eff.samp pMCMC
(Intercept)          -2.06307 -2.79365 -1.26793  19.628 <5e-04 ***
factor(Neuroleptique)Clometiazole  0.10091 -0.28899  0.45022  15.249 0.341
factor(Neuroleptique)Haloperidol   0.46958 -0.03491  0.86694   3.473 0.125
factor(Neuroleptique)Lorazepam     0.64878  0.27750  1.28038  13.068 0.013 *
factor(Neuroleptique)Memantine     0.78421  0.15948  1.30096   8.259 0.048 *
factor(Neuroleptique)Mirtazapine  -0.06080 -0.90627  0.81877   6.443 0.873
factor(Neuroleptique)Quetiapine    0.11254 -0.41166  0.44286   4.690 0.693
factor(Neuroleptique)Risperidone   0.16120 -1.03484  1.10039   0.856 0.776
factor(Neuroleptique)Trazodone    -0.19732 -0.65569  0.20161   3.258 0.735
factor(Neuroleptique)Zuclopenthixol -0.40158 -0.88519  0.01154  29.538 0.078 .
```

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

SCPD 3 : Agitation/agressivité

```
Iterations = 3001:22991
Thinning interval = 10
Sample size = 2000
```

DIC: 63.26348

G-structure: ~Code

```
post.mean l-95% CI u-95% CI eff.samp
Code  9.582  6.406  12.59  158
```

R-structure: ~units

```
post.mean 1-95% CI u-95% CI eff.samp
units 0.01314 5.077e-05 0.04647 30.08
```

Location effects: scpd.3 ~ factor(Neuroleptique)

```
post.mean 1-95% CI u-95% CI eff.samp pMCMC
(Intercept) 2.2371 0.9735 3.5313 5.250 <5e-04 ***
factor(Neuroleptique)Clometiazole 0.4903 -0.2708 1.7141 4.332 0.478
factor(Neuroleptique)Haloperidol 0.9478 -0.1632 2.6184 3.491 0.127
factor(Neuroleptique)Lorazepam 2.0592 0.5693 2.9819 6.171 <5e-04 ***
factor(Neuroleptique)Memantine -1.1500 -3.8881 0.2890 1.922 0.252
factor(Neuroleptique)Mirtazapine 0.2200 -1.0079 1.8304 7.240 0.909
factor(Neuroleptique)Quetiapine 0.7039 -0.4262 1.8571 4.539 0.398
factor(Neuroleptique)Risperidone 1.2502 -0.4349 3.8061 1.800 0.205
factor(Neuroleptique)Trazodone 0.6673 -1.1874 2.2617 4.074 0.443
factor(Neuroleptique)Zuclopenthixol 1.7249 0.3682 3.9604 3.703 0.002 **
```

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

SCPD 4 : Dépression/dysphorie

Iterations = 3001:22991
Thinning interval = 10
Sample size = 2000

DIC: 50.1422

G-structure: ~Code

```
post.mean 1-95% CI u-95% CI eff.samp
Code 9.735 7.009 13 259.9
```

R-structure: ~units

```
post.mean 1-95% CI u-95% CI eff.samp
units 0.005402 9.872e-06 0.03105 14.75
```

Location effects: scpd.4 ~ factor(Neuroleptique)

```
post.mean 1-95% CI u-95% CI eff.samp pMCMC
(Intercept) 1.17808 0.02716 2.07471 12.717 0.054 .
factor(Neuroleptique)Clometiazole -0.20101 -0.88367 1.15946 4.478 0.390
factor(Neuroleptique)Haloperidol -0.16758 -0.80861 1.65916 2.691 0.334
factor(Neuroleptique)Lorazepam 0.88314 0.09554 1.60715 6.820 0.065 .
factor(Neuroleptique)Memantine -2.44682 -3.34520 0.06713 2.659 0.105
factor(Neuroleptique)Mirtazapine 0.53042 -0.30078 1.65793 2.401 0.576
factor(Neuroleptique)Quetiapine -0.39083 -0.94138 0.77960 3.332 0.347
factor(Neuroleptique)Risperidone -0.27321 -0.98435 0.79808 3.926 0.308
factor(Neuroleptique)Trazodone -1.03242 -1.84425 0.56244 1.826 0.273
factor(Neuroleptique)Zuclopenthixol 0.15026 -1.07441 2.15200 2.581 0.925
```

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

SCPD 5 : Anxiété

Iterations = 3001:22991
Thinning interval = 10
Sample size = 2000

DIC: 81.76024

G-structure: ~Code

post.mean l-95% CI u-95% CI eff.samp
Code 10.83 3.743 18.39 2.386

R-structure: ~units

post.mean l-95% CI u-95% CI eff.samp
units 0.01387 0.000194 0.06872 33.49

Location effects: scpd.5 ~ factor(Neuroleptique)

	post.mean	l-95% CI	u-95% CI	eff.samp	pMCMC
(Intercept)	1.43748	0.06255	2.79509	9.638	0.030 *
factor(Neuroleptique)Clometiazole	-0.32455	-1.18759	0.69534	9.492	0.503
factor(Neuroleptique)Haloperidol	-0.30973	-1.72272	0.51923	8.555	0.653
factor(Neuroleptique)Lorazepam	-0.05942	-1.21038	0.92193	7.933	0.988
factor(Neuroleptique)Memantine	-1.19287	-4.10266	0.77467	4.277	0.439
factor(Neuroleptique)Mirtazapine	-0.48386	-2.13218	1.31028	4.757	0.655
factor(Neuroleptique)Quetiapine	-0.15420	-1.22884	1.08054	6.546	0.755
factor(Neuroleptique)Risperidone	0.08167	-1.55288	1.64413	2.883	0.832
factor(Neuroleptique)Trazodone	-0.10449	-1.42250	1.28511	3.195	0.732
factor(Neuroleptique)Zuclophenthixol	0.35972	-1.15419	1.94476	11.840	0.733

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

SCPD 6 : Exaltation de l'humeur/euphorie

Iterations = 3001:22991
Thinning interval = 10
Sample size = 2000

DIC: 53.87408

G-structure: ~Code

post.mean l-95% CI u-95% CI eff.samp
Code 1.086 0.7291 1.482 33.13

R-structure: ~units

post.mean l-95% CI u-95% CI eff.samp
units 0.0009134 4.532e-06 0.004447 23.24

Location effects: scpd.6 ~ factor(Neuroleptique)

	post.mean	l-95% CI	u-95% CI	eff.samp	pMCMC
(Intercept)	-2.29722	-2.83787	-1.89571	6.795	<5e-04 ***
factor(Neuroleptique)Clometiazole	0.28609	0.09854	0.56151	10.092	<5e-04 ***
factor(Neuroleptique)Haloperidol	-0.33753	-0.92674	0.62652	1.771	0.615
factor(Neuroleptique)Lorazepam	1.02017	0.55714	1.90303	2.866	<5e-04 ***
factor(Neuroleptique)Memantine	0.27112	-0.32673	0.75699	3.830	0.359
factor(Neuroleptique)Mirtazapine	-0.25182	-0.84436	0.49882	4.573	0.342
factor(Neuroleptique)Quetiapine	0.14803	-0.23451	0.50403	5.258	0.330
factor(Neuroleptique)Risperidone	-0.64081	-0.99008	-0.14223	2.933	0.038 *
factor(Neuroleptique)Trazodone	0.16698	-0.45592	0.80144	2.699	0.886
factor(Neuroleptique)Zuclopenthixol	0.01646	-0.80147	1.19583	1.474	0.852

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

SCPD 7 : Apathie/indifférence

Iterations = 3001:22991
Thinning interval = 10
Sample size = 2000

DIC: 75.16899

G-structure: ~Code

post.mean l-95% CI u-95% CI eff.samp
Code 6.62 2.826 12.42 1.605

R-structure: ~units

post.mean l-95% CI u-95% CI eff.samp
units 0.05522 1.265e-05 0.3146 10.27

Location effects: scpd.7 ~ factor(Neuroleptique)

	post.mean	l-95% CI	u-95% CI	eff.samp	pMCMC
(Intercept)	-2.22119	-3.25475	-1.37507	36.488	<5e-04 ***
factor(Neuroleptique)Clometiazole	-0.42711	-2.01907	0.76098	9.523	0.409
factor(Neuroleptique)Haloperidol	-0.07141	-1.51800	1.38432	7.829	0.778
factor(Neuroleptique)Lorazepam	-0.35435	-3.47948	1.16896	4.722	0.771
factor(Neuroleptique)Memantine	0.60290	-1.80087	1.97545	7.484	0.626
factor(Neuroleptique)Mirtazapine	-0.31957	-3.23694	1.11415	4.326	0.905
factor(Neuroleptique)Quetiapine	0.04227	-1.25375	0.70895	17.791	0.567
factor(Neuroleptique)Risperidone	-0.33480	-2.64315	1.23437	9.744	0.902
factor(Neuroleptique)Trazodone	-0.25817	-1.31643	0.81592	15.252	0.493
factor(Neuroleptique)Zuclopenthixol	-0.93979	-2.72772	0.50756	12.439	0.186

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

SCPD 8 : Désinhibition

Iterations = 3001:22991
Thinning interval = 10
Sample size = 2000

DIC: 46.14409

G-structure: ~Code

	post.mean	l-95% CI	u-95% CI	eff.samp
Code	15.38	7.02	25.07	2.002

R-structure: ~units

	post.mean	l-95% CI	u-95% CI	eff.samp
units	0.02399	0.0006817	0.08144	46.81

Location effects: scpd.8 ~ factor(Neuroleptique)

	post.mean	l-95% CI	u-95% CI	eff.samp	pMCMC
(Intercept)	-3.10900	-5.29031	-1.08075	3.378	<5e-04 ***
factor(Neuroleptique)Clometiazole	-0.91510	-2.07956	0.40707	8.066	0.196
factor(Neuroleptique)Haloperidol	-0.35735	-1.72471	1.19837	8.831	0.750
factor(Neuroleptique)Lorazepam	-0.49585	-3.08374	1.50357	3.770	0.875
factor(Neuroleptique)Memantine	0.39067	-2.15346	3.23766	6.495	0.601
factor(Neuroleptique)Mirtazapine	-0.16712	-2.28518	1.86267	5.347	0.991
factor(Neuroleptique)Quetiapine	-0.12221	-1.30210	1.09733	5.140	0.773
factor(Neuroleptique)Risperidone	-0.44781	-1.57948	1.35719	4.375	0.663
factor(Neuroleptique)Trazodone	-0.77800	-2.45663	1.13601	4.987	0.389
factor(Neuroleptique)Zuclopenthixol	0.03439	-2.57833	1.75717	4.361	0.858

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

SCPD 9 : Irritabilité/instabilité de l'humeur

Iterations = 3001:22991
Thinning interval = 10
Sample size = 2000

DIC: 45.50463

G-structure: ~Code

	post.mean	l-95% CI	u-95% CI	eff.samp
Code	10.71	7.664	13.8	2000

R-structure: ~units

	post.mean	l-95% CI	u-95% CI	eff.samp
units	0.0001317	1.931e-06	0.0007594	20.53

Location effects: scpd.9 ~ factor(Neuroleptique)

	post.mean	l-95% CI	u-95% CI	eff.samp	pMCMC
(Intercept)	-1.72439	-2.39139	-1.05558	2000.000	<5e-04 ***
factor(Neuroleptique)Clometiazole	0.33372	0.22212	0.41991	11.837	<5e-04 ***
factor(Neuroleptique)Haloperidol	0.15164	0.10699	0.20727	15.959	0.009 **
factor(Neuroleptique)Lorazepam	2.26408	2.07743	2.36172	6.518	<5e-04 ***
factor(Neuroleptique)Memantine	1.21583	1.15661	1.36102	59.676	<5e-04 ***
factor(Neuroleptique)Mirtazapine	0.81344	0.59501	0.94060	2.071	<5e-04 ***
factor(Neuroleptique)Quetiapine	-0.10322	-0.18809	-0.03302	7.630	0.022 *
factor(Neuroleptique)Risperidone	-0.12601	-0.18082	0.07384	20.658	0.115
factor(Neuroleptique)Trazodone	-0.75528	-0.85709	-0.68752	7.419	<5e-04 ***
factor(Neuroleptique)Zuclopenthixol	-2.44855	-2.59967	-2.20557	18.899	<5e-04 ***

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

SCPD 11 : Troubles du sommeil

Iterations = 3001:22991

Thinning interval = 10

Sample size = 2000

DIC: 62.64854

G-structure: ~Code

	post.mean	l-95% CI	u-95% CI	eff.samp
Code	8.692	6.253	11.72	84.59

R-structure: ~units

	post.mean	l-95% CI	u-95% CI	eff.samp
units	0.004798	1.537e-05	0.03689	11.58

Location effects: scpd.11 ~ factor(Neuroleptique)

	post.mean	l-95% CI	u-95% CI	eff.samp	pMCMC
(Intercept)	-0.58979	-1.39621	0.19389	14.025	0.120
factor(Neuroleptique)Clometiazole	0.33246	-0.05493	1.07998	1.030	0.415
factor(Neuroleptique)Haloperidol	-0.42275	-0.71167	0.30897	5.037	0.223
factor(Neuroleptique)Lorazepam	0.81282	0.24326	2.07716	2.377	<5e-04 ***
factor(Neuroleptique)Memantine	1.27202	0.68453	1.94270	8.129	0.005 **
factor(Neuroleptique)Mirtazapine	-0.54229	-0.99088	0.19986	8.968	0.147
factor(Neuroleptique)Quetiapine	0.14746	-0.39486	0.73126	3.665	0.647
factor(Neuroleptique)Risperidone	-0.16143	-0.45927	0.35753	5.759	0.595
factor(Neuroleptique)Trazodone	0.87329	0.38026	1.53440	2.550	<5e-04 ***
factor(Neuroleptique)Zuclopenthixol	0.56937	0.02717	1.83677	3.669	0.051 .

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

SCPD 12 : Trouble de l'appétit

Iterations = 3001:22991
Thinning interval = 10
Sample size = 2000

DIC: 56.49302

G-structure: ~Code

	post.mean	l-95% CI	u-95% CI	eff.samp
Code	12.73	9.104	17.55	28.46

R-structure: ~units

	post.mean	l-95% CI	u-95% CI	eff.samp
units	0.01075	1.709e-06	0.06751	15.9

Location effects: scpd.12 ~ factor(Neuroleptique)

	post.mean	l-95% CI	u-95% CI	eff.samp	pMCMC
(Intercept)	-0.70276	-2.02357	0.53480	3.485	0.435
factor(Neuroleptique)Clometiazole	-0.47908	-1.41238	0.29235	2.234	0.899
factor(Neuroleptique)Haloperidol	0.04820	-0.84041	0.98987	2.868	0.905
factor(Neuroleptique)Lorazepam	0.13908	-0.86714	1.14536	3.707	0.880
factor(Neuroleptique)Memantine	-0.76630	-1.75468	0.04336	16.038	0.083
factor(Neuroleptique)Mirtazapine	0.10375	-1.31780	1.24101	2.384	0.805
factor(Neuroleptique)Quetiapine	-0.19398	-1.22823	0.68285	1.668	0.867
factor(Neuroleptique)Risperidone	-0.82241	-2.16425	0.11605	4.284	0.061
factor(Neuroleptique)Trazodone	0.16728	-0.47667	0.86348	4.622	0.848
factor(Neuroleptique)Zuclopenthixol	0.96570	-1.29696	2.73333	1.460	0.792

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Annexe 12: Régression logistique pour les 10 médicaments les plus prescrits

1) Régression logistique (modèle glm) à variable binaire sur les 10 médicaments les plus prescrits. Les différentes voies d'administration n'ont pas été prises en compte.

Exemple : Si un patient recevait de l'halopéridol par voie orale et par voie IM, alors l'halopéridol a été comptabilisé comme un seul médicament, afin de ne pas fausser les relations statistiques.

Tableau 8: Tendance de prescription significative des molécules pour certains SCPD

DCI	SCPD (p-value)
Citalopram	Dépression/dysphorie (p=0.0367)
	Désinhibition (p=0.009)
Halopéridol	Agitation/agressivité (p=0.003)
Lorazepam	Hallucinations (p=0.009)
Risperidone	Idées délirantes (p=0.47)
	Hallucinations (p=0.008)
	Agitation/agressivité (p=0.11)
Trazodone	Troubles du sommeil (p=0.034)

1] "Current medication = Citalopram"

Call:

```
glm(formula = Current.medic ~ scpd.1 + scpd.2 + scpd.3 + scpd.4 +
    scpd.5 + scpd.6 + scpd.7 + scpd.8 + scpd.9 + scpd.10 + scpd.11 +
    scpd.12, family = "binomial", data = current.medic.dataset)
```

Deviance Residuals:

```
Min      1Q  Median      3Q      Max
-1.3907 -0.7421 -0.5218  0.2779  2.3220
```

Coefficients:

```
Estimate Std. Error z value Pr(> |z|)
(Intercept) -1.52290  1.00603 -1.514 0.13008
scpd.1      0.43366  0.58322  0.744 0.45714
scpd.2      0.44776  0.63773  0.702 0.48260
scpd.3      0.03174  0.74149  0.043 0.96586
scpd.4      1.51426  0.72502  2.089 0.03674 *
scpd.5     -0.54832  0.59032 -0.929 0.35297
scpd.6     -1.53418  1.36618 -1.123 0.26145
scpd.7     -0.79466  0.92896 -0.855 0.39231
scpd.8      2.01338  0.77504  2.598 0.00938 **
scpd.9      0.03190  0.61569  0.052 0.95868
scpd.10    -0.35144  0.60871 -0.577 0.56370
scpd.11    -1.22132  0.62677 -1.949 0.05134 .
scpd.12    -0.66504  0.64884 -1.025 0.30538
```

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)

Null deviance: 98.392 on 86 degrees of freedom
Residual deviance: 82.416 on 74 degrees of freedom
(1 observation deleted due to missingness)
AIC: 108.42

Number of Fisher Scoring iterations: 5

[1] "Current medication = Clometiazole"

Call:

```
glm(formula = Current.medic ~ scpd.1 + scpd.2 + scpd.3 + scpd.4 +  
  scpd.5 + scpd.6 + scpd.7 + scpd.8 + scpd.9 + scpd.10 + scpd.11 +  
  scpd.12, family = "binomial", data = current.medic.dataset)
```

Deviance Residuals:

Min	1Q	Median	3Q	Max
-2.3923	0.2672	0.4300	0.5468	1.0404

Coefficients:

	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)
(Intercept)	1.35924	1.06034	1.282	0.200
scpd.1	0.17561	0.73432	0.239	0.811
scpd.2	0.30085	0.87000	0.346	0.729
scpd.3	0.80689	0.83231	0.969	0.332
scpd.4	-1.09708	0.89239	-1.229	0.219
scpd.5	0.63647	0.71472	0.891	0.373
scpd.6	-0.38025	1.45670	-0.261	0.794
scpd.7	0.10463	1.14414	0.091	0.927
scpd.8	-0.80422	0.93787	-0.858	0.391
scpd.9	-0.65421	0.75894	-0.862	0.389
scpd.10	-0.08891	0.74145	-0.120	0.905
scpd.11	0.62906	0.74714	0.842	0.400
scpd.12	1.03965	0.90444	1.149	0.250

(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)

Null deviance: 66.043 on 86 degrees of freedom
Residual deviance: 59.779 on 74 degrees of freedom
(1 observation deleted due to missingness)
AIC: 85.779

Number of Fisher Scoring iterations: 5

[1] "Current medication = Haloperidol"

Call:

```
glm(formula = Current.medic ~ scpd.1 + scpd.2 + scpd.3 + scpd.4 +  
  scpd.5 + scpd.6 + scpd.7 + scpd.8 + scpd.9 + scpd.10 + scpd.11 +  
  scpd.12, family = "binomial", data = current.medic.dataset)
```

Deviance Residuals:

Min	1Q	Median	3Q	Max
-----	----	--------	----	-----

-1.9281 -0.9301 -0.3735 0.9566 1.8291

Coefficients:

	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)
(Intercept)	-3.0476	1.0282	-2.964	0.00304 **
scpd.1	0.2720	0.5318	0.512	0.60899
scpd.2	1.1612	0.6311	1.840	0.06575 .
scpd.3	2.3799	0.8111	2.934	0.00334 **
scpd.4	-1.0996	0.6210	-1.771	0.07659 .
scpd.5	0.5278	0.5533	0.954	0.34015
scpd.6	-2.1200	1.3186	-1.608	0.10791
scpd.7	1.7402	0.9350	1.861	0.06272 .
scpd.8	1.2913	0.8194	1.576	0.11504
scpd.9	-0.3081	0.5921	-0.520	0.60283
scpd.10	-0.4170	0.5426	-0.768	0.44222
scpd.11	1.1016	0.5657	1.947	0.05151 .
scpd.12	0.7193	0.5725	1.256	0.20895

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)

Null deviance: 120.044 on 86 degrees of freedom
Residual deviance: 94.658 on 74 degrees of freedom
(1 observation deleted due to missingness)
AIC: 120.66

Number of Fisher Scoring iterations: 5

[1] "Current medication = Lorazepam"

Call:

```
glm(formula = Current.medic ~ scpd.1 + scpd.2 + scpd.3 + scpd.4 +  
  scpd.5 + scpd.6 + scpd.7 + scpd.8 + scpd.9 + scpd.10 + scpd.11 +  
  scpd.12, family = "binomial", data = current.medic.dataset)
```

Deviance Residuals:

Min	1Q	Median	3Q	Max
-1.5134	-0.6367	-0.4203	-0.2013	2.2390

Coefficients:

	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)
(Intercept)	-3.43191	1.30968	-2.620	0.00878 **
scpd.1	-0.03564	0.65356	-0.055	0.95651
scpd.2	1.70562	0.65519	2.603	0.00923 **
scpd.3	1.25205	0.93818	1.335	0.18202
scpd.4	0.29221	0.78044	0.374	0.70810
scpd.5	0.44013	0.69923	0.629	0.52906
scpd.6	0.92296	1.30766	0.706	0.48031
scpd.7	0.05142	0.95056	0.054	0.95686
scpd.8	0.19949	0.97134	0.205	0.83728
scpd.9	-0.39801	0.69275	-0.575	0.56561

```
scpd.10 -1.46219 0.78514 -1.862 0.06256 .  
scpd.11 0.32815 0.69355 0.473 0.63610  
scpd.12 0.48828 0.70336 0.694 0.48755
```

```
---  
Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
```

(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)

Null deviance: 85.949 on 86 degrees of freedom
Residual deviance: 69.715 on 74 degrees of freedom
(1 observation deleted due to missingness)
AIC: 95.715

Number of Fisher Scoring iterations: 5

[1] "Current medication = Memantine"

Call:

```
glm(formula = Current.medic ~ scpd.1 + scpd.2 + scpd.3 + scpd.4 +  
    scpd.5 + scpd.6 + scpd.7 + scpd.8 + scpd.9 + scpd.10 + scpd.11 +  
    scpd.12, family = "binomial", data = current.medic.dataset)
```

Deviance Residuals:

```
    Min     1Q  Median     3Q     Max  
-1.3951 -0.4247 -0.2425 -0.1125  3.1003
```

Coefficients:

```
            Estimate Std. Error z value Pr(> |z|)  
(Intercept) -1.2273    1.1010  -1.115  0.2650  
scpd.1      0.8161    1.0033   0.813  0.4160  
scpd.2     -0.3010    1.0580  -0.284  0.7760  
scpd.3     -1.6111    0.9042  -1.782  0.0748 .  
scpd.4      0.4473    0.9388   0.476  0.6338  
scpd.5     -1.7462    0.9001  -1.940  0.0524 .  
scpd.6      2.9160    1.5402   1.893  0.0583 .  
scpd.7      2.3704    1.2870   1.842  0.0655 .  
scpd.8     -0.6279    1.2916  -0.486  0.6269  
scpd.9     -1.9370    1.2815  -1.512  0.1307  
scpd.10     1.2972    0.8892   1.459  0.1446  
scpd.11    -0.2119    0.9007  -0.235  0.8140  
scpd.12    -0.6606    1.1089  -0.596  0.5513
```

```
---  
Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
```

(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)

Null deviance: 66.043 on 86 degrees of freedom
Residual deviance: 45.247 on 74 degrees of freedom
(1 observation deleted due to missingness)
AIC: 71.247

Number of Fisher Scoring iterations: 6

[1] "Current medication = Mirtazapine"

Call:

```
glm(formula = Current.medic ~ scpd.1 + scpd.2 + scpd.3 + scpd.4 +  
  scpd.5 + scpd.6 + scpd.7 + scpd.8 + scpd.9 + scpd.10 + scpd.11 +  
  scpd.12, family = "binomial", data = current.medic.dataset)
```

Deviance Residuals:

Min	1Q	Median	3Q	Max
-1.4547	-0.5957	-0.3616	-0.2356	2.6765

Coefficients:

	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)
(Intercept)	-3.24864	1.22961	-2.642	0.00824 **
scpd.1	1.44258	0.82255	1.754	0.07947 .
scpd.2	-0.36969	0.84819	-0.436	0.66294
scpd.3	0.23232	0.84824	0.274	0.78417
scpd.4	-1.18179	0.79198	-1.492	0.13565
scpd.5	1.08230	0.75105	1.441	0.14957
scpd.6	1.33160	1.37598	0.968	0.33317
scpd.7	1.05806	1.06352	0.995	0.31980
scpd.8	-0.70442	1.07583	-0.655	0.51261
scpd.9	-1.54477	0.90135	-1.714	0.08656 .
scpd.10	0.20119	0.68757	0.293	0.76982
scpd.11	1.47659	0.80742	1.829	0.06744 .
scpd.12	0.02672	0.79663	0.034	0.97324

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)

Null deviance: 76.767 on 86 degrees of freedom
Residual deviance: 63.680 on 74 degrees of freedom
(1 observation deleted due to missingness)
AIC: 89.68

Number of Fisher Scoring iterations: 5

[1] "Current medication = Quetiapine"

Call:

```
glm(formula = Current.medic ~ scpd.1 + scpd.2 + scpd.3 + scpd.4 +  
  scpd.5 + scpd.6 + scpd.7 + scpd.8 + scpd.9 + scpd.10 + scpd.11 +  
  scpd.12, family = "binomial", data = current.medic.dataset)
```

Deviance Residuals:

Min	1Q	Median	3Q	Max
-1.9105	-1.1691	0.6791	0.8304	1.3417

Coefficients:

	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)
--	----------	------------	---------	-----------

```
(Intercept) 0.30806 0.78520 0.392 0.695
scpd.1 -0.28828 0.54555 -0.528 0.597
scpd.2 0.16756 0.62051 0.270 0.787
scpd.3 0.50397 0.60429 0.834 0.404
scpd.4 0.36588 0.59117 0.619 0.536
scpd.5 0.35962 0.53476 0.672 0.501
scpd.6 16.76052 1730.59342 0.010 0.992
scpd.7 0.29963 0.87553 0.342 0.732
scpd.8 0.08142 0.80671 0.101 0.920
scpd.9 0.10035 0.58591 0.171 0.864
scpd.10 0.40637 0.54046 0.752 0.452
scpd.11 -0.87052 0.54219 -1.606 0.108
scpd.12 -0.10149 0.57647 -0.176 0.860
```

(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)

Null deviance: 104.360 on 86 degrees of freedom
Residual deviance: 95.828 on 74 degrees of freedom
(1 observation deleted due to missingness)
AIC: 121.83

Number of Fisher Scoring iterations: 16

[1] "Current medication = Risperidone "

Call:

```
glm(formula = Current.medic ~ scpd.1 + scpd.2 + scpd.3 + scpd.4 +
    scpd.5 + scpd.6 + scpd.7 + scpd.8 + scpd.9 + scpd.10 + scpd.11 +
    scpd.12, family = "binomial", data = current.medic.dataset)
```

Deviance Residuals:

```
Min 1Q Median 3Q Max
-1.9525 -0.7750 -0.3454 0.6053 2.1011
```

Coefficients:

```
Estimate Std. Error z value Pr(> |z|)
(Intercept) -4.794e+00 1.413e+00 -3.393 0.000691 ***
scpd.1 1.197e+00 6.039e-01 1.983 0.047421 *
scpd.2 1.831e+00 6.946e-01 2.636 0.008384 **
scpd.3 2.704e+00 1.059e+00 2.554 0.010649 *
scpd.4 5.933e-02 6.900e-01 0.086 0.931478
scpd.5 3.391e-01 6.338e-01 0.535 0.592656
scpd.6 -1.776e+01 1.601e+03 -0.011 0.991149
scpd.7 -4.398e-04 9.134e-01 0.000 0.999616
scpd.8 -1.301e-01 8.343e-01 -0.156 0.876050
scpd.9 -7.923e-01 6.612e-01 -1.198 0.230811
scpd.10 5.276e-01 5.911e-01 0.893 0.372088
scpd.11 5.317e-01 6.204e-01 0.857 0.391386
scpd.12 4.096e-01 6.213e-01 0.659 0.509712
```

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)

Null deviance: 107.771 on 86 degrees of freedom
Residual deviance: 79.772 on 74 degrees of freedom
(1 observation deleted due to missingness)
AIC: 105.77

Number of Fisher Scoring iterations: 16

[1] "Current medication = Trazodone"

Call:

```
glm(formula = Current.medic ~ scpd.1 + scpd.2 + scpd.3 + scpd.4 +  
  scpd.5 + scpd.6 + scpd.7 + scpd.8 + scpd.9 + scpd.10 + scpd.11 +  
  scpd.12, family = "binomial", data = current.medic.dataset)
```

Deviance Residuals:

Min	1Q	Median	3Q	Max
-1.5496	-0.8081	-0.5854	1.1077	2.1996

Coefficients:

	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)
(Intercept)	-2.5328	0.9188	-2.757	0.00584 **
scpd.1	-0.4170	0.5455	-0.764	0.44458
scpd.2	0.1598	0.6073	0.263	0.79252
scpd.3	0.3632	0.6643	0.547	0.58459
scpd.4	0.2608	0.6135	0.425	0.67081
scpd.5	0.4712	0.5531	0.852	0.39427
scpd.6	-0.7301	1.3724	-0.532	0.59474
scpd.7	0.2950	0.8059	0.366	0.71433
scpd.8	-0.4882	0.8110	-0.602	0.54722
scpd.9	0.5661	0.5859	0.966	0.33392
scpd.10	0.9860	0.5341	1.846	0.06489 .
scpd.11	1.1451	0.5392	2.124	0.03367 *
scpd.12	0.2220	0.5762	0.385	0.70004

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)

Null deviance: 109.315 on 86 degrees of freedom
Residual deviance: 96.224 on 74 degrees of freedom
(1 observation deleted due to missingness)
AIC: 122.22

Number of Fisher Scoring iterations: 4

[1] "Current medication = Zuclopenthixol "

Call:

```
glm(formula = Current.medic ~ scpd.1 + scpd.2 + scpd.3 + scpd.4 +  
  scpd.5 + scpd.6 + scpd.7 + scpd.8 + scpd.9 + scpd.10 + scpd.11 +
```

```
scpd.12, family = "binomial", data = current.medic.dataset)
```

Deviance Residuals:

Min	1Q	Median	3Q	Max
-1.0088	-0.5473	-0.3210	-0.1561	2.6547

Coefficients:

	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)
(Intercept)	-4.93344	1.77745	-2.776	0.00551 **
scpd.1	-1.00849	0.77982	-1.293	0.19593
scpd.2	1.01590	0.82052	1.238	0.21567
scpd.3	1.28190	1.23234	1.040	0.29824
scpd.4	0.02658	0.89109	0.030	0.97620
scpd.5	2.19861	1.14251	1.924	0.05431 .
scpd.6	1.56909	1.55878	1.007	0.31412
scpd.7	0.18943	1.10122	0.172	0.86342
scpd.8	0.11452	1.12445	0.102	0.91888
scpd.9	0.23647	0.81313	0.291	0.77119
scpd.10	0.67780	0.79226	0.856	0.39226
scpd.11	-0.39640	0.83952	-0.472	0.63680
scpd.12	-0.03898	0.84506	-0.046	0.96321

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)

Null deviance: 66.043 on 86 degrees of freedom
Residual deviance: 53.344 on 74 degrees of freedom
(1 observation deleted due to missingness)
AIC: 79.344

Number of Fisher Scoring iterations: 6