



UNIVERSITE DE LILLE – SECTEUR DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2018

THESE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**La prescription des psychotropes et leurs effets en
EHPAD : revue systématique de la littérature**

Présentée et soutenue publiquement le 27 SEPTEMBRE 2018
à 14:00 au pôle formation

Par Céline GAST

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Christophe BERKHOUT

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Jean-Marc LEFEBVRE

Monsieur le Docteur Fernand-Didier KIHANI

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Nassir MESSAADI

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

HAS	Haute Autorité de Santé
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
DRESS	Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques
BDSP	Banque de Données de Santé Publique
RDP	Revue du Praticien
VS	Versus
ISRS	Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine
TC	Tricyclique
AP	Antipsychotique
AD	Antidépresseur
BZD	Benzodiazépine
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
ANAES	Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé
ANSM	Agence Nationale de Sécurité et du Médicament et des produits de santé

Index des figures et des tableaux

Figure 1 - Flow chart

Tableau 1 – Effets sur la mortalité

Tableau 2 – Effets sur les chutes

Tableau 3 – Effets sur le risque de fracture

Tableau 4 – Effets sur la cognition

Tableau 5 – Effets sur la qualité de vie

Tableau 6 – Effets sur le risque d’hospitalisation et de pneumonie

Tableau 7 – Effets sur le diabète

Tableau 8 – Autres effets : effets sur les troubles du comportement et effets sur les troubles du sommeil

Table des matières

Avertissement.....	3
Liste des abréviations.....	5
Index des figures et des tableaux.....	7
Table des matières.....	9
Résumé.....	11
Abstract.....	13
Introduction.....	15
Méthodes.....	17
1 Identification et sélection des études.....	17
2 Extraction des données :.....	18
3 L'analyse des données :.....	18
Résultats.....	19
1 Sélection des articles :.....	19
2 Effets sur la mortalité : Tableau 1.....	21
3 Effets sur les chutes : Tableau 2.....	22
4 Effets sur le risque de fracture : Tableau 3.....	23
5 Effets sur la cognition : Tableau 4.....	24
6 Effets sur la qualité de vie : Tableau 5.....	24
7 Effets sur le risque d'hospitalisation et de pneumonie : Tableau 6.....	25
8 Effets sur le diabète : Tableau 7.....	25
9 Autres effets : Tableau 8.....	25
Discussion.....	45
1 Résultats principaux.....	45
2 Principales limites de cette revue.....	49
2.1 Type d'étude et niveau de preuve, selon les recommandations HAS (62):.....	49
2.2 Quelques biais :.....	50
3 Forces de la revue de la littérature.....	51
4 Interprétation dans le contexte des données actuelles.....	53
Conclusion.....	55
Références.....	57
Annexe.....	63

1	Annexe 1 : Équation de recherche selon les bases de données :.....	63
2	Annexe 2 : Validité interne des études observationnelles	65

Résumé

INTRODUCTION : Selon la Haute Autorité de Santé, les psychotropes sont sur prescrits, de façon chronique et entraînent des effets indésirables. L'objectif était d'établir une revue systématique de la littérature sur la prescription des psychotropes, ainsi que son effet chez les personnes âgées de soixante-cinq ans et plus, résidant en EHPAD.

METHODES : Il s'agit d'une revue systématique descriptive de la littérature effectuée à l'aide de huit bases de données différentes, étudiant dix années de publication (2007-2017), entre novembre 2017 et mai 2018, par trois investigateurs. Les mots clés sont « psychotropic ou psychotrope », « nursing home ou EHPAD », « 65 years and older ou 65 ans et plus ».

RESULTATS : Quarante-cinq articles ont été inclus. La prescription de psychotropes chez les personnes âgées de soixante-cinq ans et plus, résidant en EHPAD a des effets néfastes et est associée à une augmentation du risque de mortalité, d'hospitalisation, de chute, de fracture (notamment de hanche) et de déclin cognitif. La littérature est discordante concernant leur implication dans la baisse de la qualité de vie. Cette prescription ne semble pas avoir d'impact sur le risque de pneumonie et l'apparition de diabète. Elle aurait un effet bénéfique en diminuant les troubles du sommeil nocturnes.

CONCLUSION : La littérature révèle un effet défavorable de la prescription des psychotropes chez cette population, bien que les pratiques évoluent et que des recommandations existent. Il serait intéressant de proposer des interventions auprès des médecins généralistes afin de gérer cette prescription du début à la fin.

Abstract

INTRODUCTION : Background: According to the HAS, psychotropic drugs are chronically over prescribed and cause adverse effects.

The purpose was to establish a systematic literature review on the prescription of psychotropic drugs, as well as its effects, among the elderly of 65 and more years old, living in nursing homes.

MATERIEL AND METHODS : This is a descriptive systematic literature review using eight different databases, studying ten years of publication (2007-2017), between November 2017 and May 2018, by three investigators. Key words are: “psychotropic drugs or psychotropes”, “nursing home or EHPAD” and “65 years and older or 65 ans et plus”.

RESULTS : Forty-five articles were included. Prescription of psychotropic drugs in elderly of 65 and more years old, living in nursing homes, has negative effects and is associated with an increased risk of mortality, hospitalization, falling, fracture (especially hip fractures) and cognitive decline. Literature is discordant about their implication in the reduction of the life's quality. This prescription does not seem to impact on the pneumonia's risk and the appearance of diabetes. It would have a benefic effect by decreasing sleeping disorders.

CONCLUSION : Literature reveals an adverse effect of the psychotropic's prescription in this population, although practices evolve, and recommendations exist. It would be interesting to propose interventions to general practitioners to manage this prescription from beginning to end.

Introduction

Le vieillissement correspond à l'ensemble des processus physiologiques et psychologiques qui modifient la structure et les fonctions de l'organisme à partir de l'âge mûr. Il s'agit d'un processus lent et progressif résultant des effets intriqués de facteurs génétiques (vieillissement intrinsèque) et de facteurs environnementaux auxquels est soumis l'organisme tout au long de sa vie. L'état de santé d'une personne âgée résulte habituellement des effets du vieillissement et des effets additifs de maladies passées, actuelles, chroniques ou aiguës (1).

La vieillesse connaît plusieurs définitions. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) retient le critère d'âge de 65 ans et plus (2). Une définition sociale utilise l'âge de cessation d'activité professionnelle. Enfin l'âge moyen constaté dans les institutions gériatriques est d'environ 85 ans. La perception de la vieillesse et son critère d'âge reste donc variable (1).

La France compte 18% de personnes de plus de 65 ans et 9,1% de personnes de plus de 75 ans. En 2030, on comptera plus de 31% de personnes âgées de plus de 60 ans, sachant que l'espérance de vie ne cesse d'augmenter (3).

Selon le questionnaire de 2006 de l'étude de la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DRESS), réalisée sur une population de personnes âgées vivant en EHPAD, 85% des résidents présentaient une affection neurologique ou psychiatrique, nécessitant une éventuelle prescription de psychotropes (4).

Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), ces traitements sont sur prescrits. Plus d'une personne sur deux de plus de 70 ans consomment des psychotropes. Parmi les 10 millions de personnes âgées, 20% d'entre elles consomment de façon chronique des hypnotiques ou des anxiolytiques. Ils représentent la classe médicamenteuse la plus consommée, suivis par les benzodiazépines. Mais ces traitements sont responsables d'effets indésirables importants d'autant plus que la majorité des personnes âgées est poly-pathologique. Cette dernière implique une poly-médication, qui augmente le risque iatrogène (5).

Il existe différentes listes concernant la réglementation de médicaments potentiellement inappropriés ; les critères de Beers (6), ceux de MacLeod (7), la liste de Laroche (8) (9) (10) et d'autres (11) ... ML Laroche recommande depuis 2007 l'interruption de l'initiation ou du renouvellement de certaines molécules chez les patients de plus de 75 ans en raison du rapport bénéfice/risque défavorable.

L'objectif était d'établir une revue systématique de la littérature sur la prescription de psychotropes, ainsi que son effet, chez les personnes âgées en EHPAD.

Cette revue de la littérature servira secondairement à l'étude Laroche dont l'objectif est de comparer le nombre de médicaments sur les ordonnances avant et après présentation de la liste de Laroche aux prescripteurs et aux dispensateurs.

Méthodes

1 Identification et sélection des études

Il s'agit d'une revue systématique descriptive de la littérature, qui a consisté en une recherche documentaire effectuée par trois auteurs dans les bases de données PUBMED, Google Scholar, BDSP, PsychInfo et LISSA, ainsi que dans les revues « Exercer », « La revue du praticien », « Gériatrie », entre novembre 2017 et mai 2018.

Les mots clés de recherche MESH étaient « psychotropic OU psychotrope », « nursing home OU EHPAD », « elderly OU personnes âgées », « 65 years and older OU 65 ans et plus ». Différentes équations de recherche ont été utilisées selon les bases de données (Annexe I). Afin d'améliorer la pertinence de la récupération des données, plusieurs fonctions de base de données ont été utilisées telles que : la langue des articles en français ou en anglais, l'âge de la population égal ou supérieur à 65 ans, les dates de publication des articles comprises entre le 1er janvier 2007, date à laquelle ML Laroche a publié sa liste, et le 31 décembre 2017.

Les psychotropes étudiés étaient les antidépresseurs, les antipsychotiques, les anxiolytiques, les hypnotiques et les antiépileptiques. Les articles inclus étaient des articles publiés en français ou en anglais sur la prescription ou l'arrêt de prescription des psychotropes, ainsi que ses effets dans une population d'EHPAD dans le monde. Les articles ne sélectionnant pas cette population, ainsi que les revues de la littérature ont été exclus.

2 Extraction des données :

Les informations extraites concernaient l'auteur, l'année de publication, le type d'étude, le lieu et la période d'étude, le nombre de participants, le pourcentage de femmes, ainsi que les effets de la prescription ou de l'arrêt de la prescription de des psychotropes démontrés dans l'étude. Les forces, limitations et potentiels conflits d'intérêts existants ont été également extraits.

3 L'analyse des données :

Les articles ont été classés selon les différents effets retrouvés dans la littérature. Leur validité interne a été évaluée selon les références du centre Cochrane Français (annexe II).

Résultats

1 Sélection des articles :

Le processus de sélection des articles examinés est illustré dans la figure 1 (flow chart).

La recherche documentaire a donné 573 articles. Après lecture des titres proposés, 256 articles ont été sélectionnés. Après suppression des 15 doublons, exclusion de 14 revues de la littérature, exclusion de 20 articles sur la population, exclusion de 34 articles sur la forme (non sous forme d'article, protocole, thèses, ...), exclusion de 2 articles sur la langue, exclusion de 68 articles après lecture du résumé, exclusion de 58 articles après lecture complète de l'article, 45 articles ont été retenus à l'inclusion.

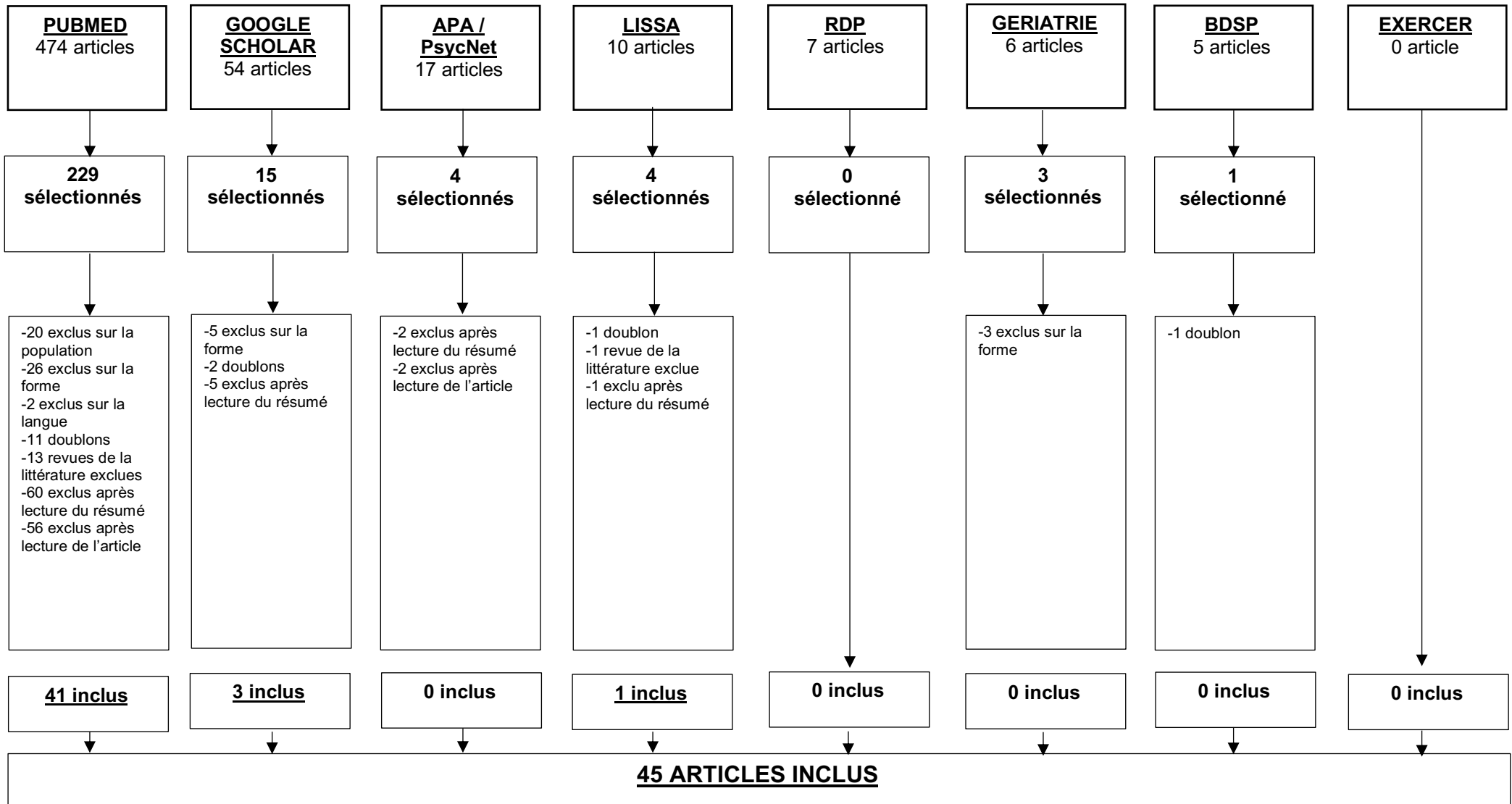


Figure 1 : flow chart

2 Effets sur la mortalité : Tableau 1

Concernant les antipsychotiques :

Le risque de mortalité est majoré dans les différentes études. Celui-ci apparaît augmenté comparé aux résidents d'EHPAD déments n'utilisant pas d'antipsychotiques (12). Il apparaît plus important chez les utilisateurs d'antipsychotiques typiques comparés aux utilisateurs d'antipsychotiques atypiques dans la majorité des études (12) (13) (14) (15) (16), quelle que soit la durée du traitement (16) (17) (18). Ce risque apparaît également plus important à l'introduction du traitement (15) (19).

Deux études nous décrivent un risque de mortalité plus élevé chez les utilisateurs d'halopéridol comparés aux utilisateurs de rispéridone (15) (17) (18). L'halopéridol présente également un risque majoré lorsqu'il est comparé à l'olanzapine (20).

Une étude a montré un risque de mortalité plus important chez les patients traités par antipsychotiques comparés à ceux recevant un placebo (21).

Trois études s'accordent à ne pas montrer d'association entre les antipsychotiques et le risque de mortalité : l'étude de Chan et al (22) ne retrouve pas d'augmentation de la mortalité chez les utilisateurs d'antipsychotiques comparés aux non utilisateurs, celle de Selbaek et al (23) retrouve des résultats non significatifs concernant l'association entre un risque de mortalité inférieur et l'utilisation d'antipsychotiques, et l'étude de Wei et al (24) associe un effet protecteur et un risque de mortalité plus faible en utilisant des antipsychotiques typiques ou atypiques à dose appropriée.

Concernant les antidépresseurs :

Le risque de mortalité apparaît augmenté lors de l'utilisation d'antidépresseurs à dose inappropriée. L'étude de Bali et al (25) ne retrouve pas d'association entre le risque de mortalité et l'utilisation d'antidépresseurs ISRS ou l'utilisation de la paroxétine.

Concernant les autres psychotropes :

L'étude de Wei et al (24) associe l'utilisation d'anxiolytiques et de sédatifs hypnotiques à un risque plus faible de mortalité.

3 Effets sur les chutes : Tableau 2

Concernant les psychotropes :

Les études tendent à montrer que les prescriptions de psychotropes, pris séparément, sont associées à un risque de chute (26) (27) (28) et qu'il existe une relation dose effet (29).

Il existe également une association entre le risque de chute et la prise simultanée de plusieurs psychotropes (30) (31).

Le risque de chute semble plus important précocement après l'instauration d'un traitement psychotrope : au 4^{ème} jour pour l'étude de Echt et al (32), ainsi qu'à J1 et J2, et à J5 et J6. Pour Berry et al (33), le risque y est associé à J2 de traitement, et n'est plus significatif à J5.

Concernant les antipsychotiques :

Les études s'accordent à dire que les antipsychotiques typiques sont plus à risque que les atypiques (34).

Concernant les antidépresseurs :

Il existe une association chez les utilisateurs d'antidépresseurs non ISRS comparés aux utilisateurs d'antidépresseurs ISRS et le risque de chute (27) (32) (28) (26) (35) (29).

Concernant les anxiolytiques :

Une étude ne trouve pas d'association entre le risque de chute et l'utilisation de benzodiazépine (27). Une autre étude montre une association entre ce risque et l'instauration d'une benzodiazépine dans les 24 heures, et associe une diminution du risque à l'arrêt des benzodiazépines (36).

4 Effets sur le risque de fracture : Tableau 3

Concernant les antipsychotiques :

Ces deux événements paraissent associés (37) (38). Les études s'accordent à dire que l'utilisation des antipsychotiques majore le risque de fracture de hanche (37) (39) (38). Il n'existe pas de différence dans la littérature entre les antipsychotiques typiques et atypiques concernant le risque de fracture (37) (39).

Concernant les autres psychotropes :

Le risque de fracture est corrélé positivement à l'utilisation des antidépresseurs (40). Il n'y a pas de différence significative entre l'utilisation de la paroxétine et celle d'autres ISRS sur le risque de fracture (41) (42).

5 Effets sur la cognition : Tableau 4

Concernant les antidépresseurs :

Il n'existe pas de différence significative entre le risque de déclin cognitif et les différentes classes d'antidépresseurs (ISRS, non ISRS et TC). Cette différence n'existe pas non plus lorsque l'on compare la paroxétine aux autres ISRS sur le risque de déclin cognitif (41).

Concernant les antipsychotiques :

L'utilisation de contention physique semble majorer davantage les troubles cognitifs que l'utilisation des antipsychotiques seuls. Cependant, ce risque est majoré lors de l'association des deux (contrainte physique et antipsychotiques), ce qui pourrait laisser sous-entendre un effet additif (43).

6 Effets sur la qualité de vie : Tableau 5

Deux études montrent que la prescription d'antipsychotique ne modifie pas la qualité de vie des résidents d'EHPAD (44) (45). L'arrêt de la prescription d'antipsychotique ne modifierait pas non plus cette qualité de vie (45).

Une étude tend à prouver que les utilisateurs de psychotropes bénéficient d'une moins bonne qualité de vie, d'un moins bon niveau d'indépendance et d'une moins bonne fonction physique (46).

7 Effets sur le risque d'hospitalisation et de pneumonie : Tableau 6

Il existe un risque d'hospitalisation augmenté, toutes causes confondues, entre les utilisateurs d'antipsychotiques typiques et atypiques après 20 jours de traitement seulement (47). Il n'existe pas de différence entre ces utilisateurs, concernant le risque de pneumonie, peu importe la durée de traitement (48).

Une étude suggère que l'utilisation d'antipsychotiques (typiques et atypiques) semblerait réduire le taux d'hospitalisation (22).

8 Effets sur le diabète : Tableau 7

Les antipsychotiques atypiques ne sont pas associés à l'apparition ou l'aggravation du diabète (49). Il semblerait qu'ils le soient si la durée de traitement est inférieure ou égale à 30 jours (50).

9 Autres effets : Tableau 8

Les antipsychotiques ne modifieraient pas les troubles du comportement psychologiques liés à la démence (51).

La rispéridone, à faible dose, améliorerait les troubles du sommeil chez les personnes atteintes de maladie d'Alzheimer (52).

L'arrêt du méprobamate, non substitué par une alternative thérapeutique tel qu'un anxiolytique (alprazolam, oxazépam, hydroxyzine) ou un neuroleptique (rispéridone, tiapride) n'augmente pas les épisodes d'agitation et réduit les épisodes de somnolence (53) .

Tableau 1 – Effets sur la mortalité :

AUTEUR / DATE DE PUBLICATION	TYPE D'ETUDE	PERIODE ET LIEU D'ETUDE	POPULATION ET CRITÈRES D'INCLUSION	N	AGE MOYEN EN	% DE FEMMES	RESULTATS
Liperoti et al. (12) Janvier 2017	Étude de cohorte longitudinale rétrospective	De 2009 à 2011, 7 pays de l'UE et l'Israël	Résidents des 59 EHPAD âgés de 65 ans et plus, déments, traités par antipsychotiques	604	82,9	71,7	<p>Les interactions médicamenteuses des antipsychotiques étaient associées à une mortalité plus importante : taux d'incidence de 0,26 par personne-année dans le groupe interactions médicamenteuses par antipsychotiques, contre 0,17 dans le groupe interactions médicamenteuses non liées aux antipsychotiques.</p> <p>Après ajustement pour les facteurs de confusion potentiels, le risque de décès est augmenté dans le groupe utilisateurs d'antipsychotiques comparés à ceux non utilisateurs : RR= 1,71 IC 95% (1,15-2,54).</p>
Bali et al. (25) Mars 2017	Étude de cohorte rétrospective	De 2007 à 2010, USA	Tous les résidents d'EHPAD de 65 ans et plus, souffrant de dépression et bénéficiant de Medicare	9240 (4620 utilisateurs de paroxétine VS 4620 utilisateurs d'autres ISRS)	85 ans et plus : 43,9 % De 65 à 84 ans : 56,1 %	67,4	<p>Il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes concernant la mortalité : RR=1,01 IC 95% (0,86-1,19).</p> <p>L'indice de mortalité non corrigé pour les utilisateurs de la paroxétine est de 2,9%.</p> <p>L'indice de mortalité non corrigé pour les autres utilisateurs d'ISRS est de 3,1%.</p>
Simoni et Wastilla et al. (19) 2016	Étude de cohorte rétrospective	De 2007 à 2009, USA	5% d'un échantillon randomisé des bénéficiaires de Medicare Data Set 2, utilisateurs de nouveaux AP	8811 (5621 résidents déments avec	82	74	Les nouveaux utilisateurs d'AP à des doses recommandées en gériatrie ont un risque de mortalité inférieur comparés aux nouveaux utilisateurs à des doses normales.

				des troubles du comportement / 1090 avec des troubles cognitifs sévères/ 2100 avec des hallucinations)			<p>Dans le groupe troubles cognitifs sévères HR=0,77 IC 95% (0,67-0,88),</p> <p>Dans le groupe dément + troubles du comportement HR=0,52 IC 95% (0,36-0,76),</p> <p>Dans le groupe hallucination HR=0,61 IC 95% (0,44-0,85),</p> <p>Le risque de mortalité est diminué lorsque la durée de traitement est plus longue (de 91 à 184 jours) que lorsque la durée de traitement est inférieure ou égale à 30 jours pour les patients aux troubles cognitifs sévères HR= 0,65 IC 95% (0,57-0,74), et inférieure ou égale à 7 jours pour le groupe de patients avec hallucinations HR= 0,62 IC 95% (0,47-0,8),</p>
Selbaek et al. (23) Mai 2016	Étude observationnelle longitudinale	Entre novembre 2004 et janvier 2005, Norvège	Tous les résidents de 26 EHPAD de 4 comtés de Norvège, ayant au moins été admis depuis 14 jours avant le début de l'étude	1163	84,4	72,7	<p>L'association entre un risque de mortalité inférieur et l'utilisation d'AP comparativement aux non utilisateurs est non significative.</p> <p>Dans le modèle de Cox non ajusté : OR= 0,88 IC 95 (0,73-1,05) p<0,158,</p> <p>Dans le modèle de Cox ajusté : OR= 0,90 IC 95 (0,75-1,09) p<0,287,</p> <p>Les variables associées à un risque de mortalité augmenté sont l'âge avancé, le sexe masculin, le fait de ne pas être marié, le degré de sévérité de la démence, le plus grand nombre de médicaments, le niveau de fonctionnement inférieur.</p>
Wei et al. (24) Aout 2014	Étude de cohorte longitudinale	De 2007 à 2009, USA	Les résidents d'EHPAD, bénéficiant de Medicare, de 4 cohortes d'usagers	10789	81,5	73,1	<p>Un risque de mortalité plus faible est associé à :</p> <p>L'utilisation d'AD à dose appropriée HR=0,81 IC 95% (0,76-0,86),</p>

			débutant un anxiolytique ou un sédatif hypnotique				<p>L'utilisation d'anxiolytique à dose appropriée HR=0,89 IC 95% (0,83-0,95),</p> <p>L'utilisation de sédatifs hypnotiques à dose appropriée HR= 0,81 IC 95% (0,75-0,88), HR ajusté= 0,91 IC 95% (0,84-0,99),</p> <p>L'utilisation des AP à dose appropriée HR ajusté= 0,72 IC 95% (0,66-0,80).</p> <p>L'utilisation d'AD à dose normale est associée à une plus grande mortalité HR= 1,28 IC 95% (1,07-1,52).</p>
Aparasu et al. (16) Novembre 2012	Étude de cohorte rétrospective	Du 1 ^{er} janvier 2001 au 30 juin 2001, Texas, Floride, New York, Californie	Toutes les personnes âgées de 65 ans et plus, bénéficiant de Medicare et Medicaid, ayant eu une initiation d'AP pendant la période d'étude	49904 (3611 utilisateurs d'AP typiques / 46293 utilisateurs d'AP atypiques)	83	64,90	<p>D'après le modèle de Cox, Le risque de mortalité est plus important pour les utilisateurs d'AP typiques comparés aux utilisateurs d'atypiques HR= 1,41 IC 95% (1,27-1,57),</p> <p>Il en est de même après 40 jours de traitement HR= 1,81 IC 95% (1,49-2,18),</p> <p>Et entre 40 et 180 jours de traitement HR= 1,24 IC 95% (1,09-1,42).</p>
Huybrechts et al. (17) Février 2012	Étude de cohorte observationnelle rétrospective	Du 1 ^{er} janvier 2001 au 31 décembre 2005, USA	Tous les résidents âgés de 65 ans, et ayant au moins un traitement par AP, et vivant dans un EHPAD pendant la période d'étude et admissible à Medicare	75445	83,08	74,12	<p>Comparé aux utilisateurs de rispéridone,</p> <p>Les utilisateurs d'halopéridol ont un risque augmenté de mortalité RR=2,07 IC 95% (1,89-2,226),</p> <p>Les utilisateurs de quétiapine ont un risque diminué RR=0,81 IC 95% (0,75-0,88).</p> <p>Les effets les plus forts sont observés après le début du traitement, et sont observés pour toutes les causes de décès examinées (troubles circulatoires= 49% des décès, maladies cardiovasculaires=10% des décès, problèmes respiratoires=15% des décès).</p>

Huybrechts et al. (18) Novembre 2011	Étude de cohorte rétrospective	De 2001 à 2005, USA	Les patients d'une cohorte initiant un traitement par AP conventionnel après admission dans un EHPAD dans 45 états bénéficiant de Medicare/Médicaid	82012	82,75	67,9	Au cours des 180 premiers jours de traitement initié, 30% des patients ayant un AP typique sont décédés, contre 20% des patients ayant des AP atypiques. Il existe un excès de 10,56 décès pour 100 personnes IC 95% (9,42-11,70) chez les utilisateurs d'AP typiques par rapport aux utilisateurs d'atypiques après ajustement sur les facteurs de confusion.
Chan et al. (22) Septembre 2011	Étude de cohorte prospective	De juillet 2009 à décembre 2010, Centre ouest et Sud de Hong Kong	Les résidents d'EHPAD ayant un AP typique ou atypique de plus de 6 mois pour le groupe exposé / n'ayant pas d'AP pour le groupe témoin Exclusion si une durée d'AP inférieure à 6 mois, si diagnostic de cancer avancé avant le début de l'étude	599	86	68,96	L'utilisation des AP n'a pas augmenté le taux de mortalité chez les personnes âgées en EHPAD. Taux de mortalité à 18 mois groupe exposé = 24,1% VS groupe témoin = 27,5% De plus, leur utilisation peut entraîner une diminution des hospitalisations Taux d'hospitalisation Groupe exposé = 56 (0-111) par 1000 mois-personne Groupe témoin = 111 (0-222) par 1000 mois-personne p<0,001
Pratt et al. (14) Avril 2010	Étude de cohorte rétrospective	Du 1 ^{er} janvier 2003 au 31 décembre 2006, Australie	Les patients de la base de données administratives du ministère australien des anciens combattants, inclus s'ils n'avaient pas d'autres AP délivrés au cours des 12 derniers mois et ayant 65 ans ou plus à l'admission	16539	80		Chez les 9312 utilisateurs d'AP typiques, le taux de décès à 12 mois est de 46,8% VS 29,5% chez les utilisateurs d'AP atypiques. Après ajustement, les utilisateurs d'AP typiques sont associés à un risque de 9,1 fois plus élevé, IC 95% (6,9-11,4) de mort par an par rapport aux utilisateurs d'AP atypiques.
Liperoti et al. (13) Octobre 2009	Étude de cohorte rétrospective	Du 1 ^{er} janvier 1998 au 31 décembre 2000,	Résidents d'EHPAD, bénéficiant de Medicare ou Medicaid, de 65 ans ou plus, déments,	9279 (6524 nouveau x utilisateur			Les AP typiques sont associés à un risque de mortalité toutes causes confondues plus important que les AP atypiques.

		USA	nouveaux utilisateurs d'AP Exclusion des patients ayant un diagnostic de démence associée à de la schizophrénie	urs d'AP atypiques VS 3205 nouveaux utilisateurs d'AP typiques)			Le taux de décès est augmenté chez les nouveaux utilisateurs d'AP typiques comparés aux nouveaux utilisateurs d'AP atypiques HR= 1,26 IC 95% (1,13-1,42). Le taux de décès est augmenté chez les utilisateurs d'halopéridol comparés aux utilisateurs de rispéridone HR= 1,31 IC 95% (1,13-1,53).
Bronskill et al. (54) Septembre 2009	Étude de cohorte rétrospective	Du 1 ^{er} avril 2000 au 31 mars 2004, Ontario, Canada	Résidents de 65 ans et plus, nouvellement admis en EHPAD, pendant la période d'étude, Exclusion des résidents d'EHPAD de moins de 20 résidents, des résidents en soins palliatifs, des résidents ayant un AP nouvellement introduit ou introduit dans l'année précédant l'admission à l'étude	508	83,58	67,6	Les résidents présentaient un risque de décès plus important en étant admis dans des EHPAD où l'utilisation d'AP était plus intense, malgré des caractéristiques similaires d'admission. Le taux de mortalité dans le quintile où le taux d'utilisation d'AP était le plus bas = 2,5% à 30 jours et 9,3% à 120 jours VS 3,3 % à dans 30 jours et 11,7 % à 120 jours dans le quintile où le taux d'utilisation d'AP était le plus haut HR à 30 jours = 1,28 IC 95% (1,06-1,56) HR ajusté à 120 jours = 1,25 IC 95% (1,13-1,39)
Ballard et al. (21) Février 2009	Essai randomisé contrôlé par placebo, en parallèle en 2 groupes, en intention de traiter	Entre octobre 2001 et décembre 2004, Royaume Uni	Tous les participants déments, résidant dans des foyers de soins de 4 régions du Royaume Uni et qui ont 5 AP pour troubles du comportement depuis au moins 3 mois, ajustés au hasard	165 (83 poursuivant leur traitement VS 82 recevant le placebo)	84,8	76,5	Il existe une réduction de la survie chez les patients ayant continué à recevoir des AP vs le placebo. La probabilité cumulative de survie au cours des 12 mois était de 70% IC 95% (58-80) dans le groupe traitement VS 77% IC 95% (64-85) dans le groupe placebo. D'après la courbe de Kaplan Meier, le risque de mortalité est significativement plus élevé chez les patients traités par AP que ceux recevant le placebo.

<p>Hollis et al. (20) Mai 2007</p>	<p>Étude de cohorte prospective</p>	<p>De 2003 à 2004, Australie</p>	<p>Les vétérans et veuves de guerre, de 65 ans ou plus, utilisateurs d'AP, et bénéficiant de Medicare</p>	<p>6602</p>	<p>83,5</p>	<p>51</p>	<p>Par rapport à l'olanzapine, L'halopéridol est associé à un risque augmenté de décès RR=1,67 IC 95% (1,50-1,84) P<0,001, Il en est de même pour la chlorpromazine RR= 1,75 IC 95% (1,31-2,34) P<0,001.</p> <p>Le risque reste augmenté après 60 jours de suivi, ajusté selon le modèle de Cox, Pour l'halopéridol RR= 2,17 IC 95% (1,86-2,53) P<0,001, Pour la chlorpromazine RR= 2,72 IC 95% (1,84-4,01) P<0,001.</p>
<p>Schneeweiss et al. (15) Février 2007</p>	<p>Étude de cohorte rétrospective</p>	<p>Entre janvier 1996 et décembre 2004, Colombie britannique</p>	<p>Personnes âgées de 65 ans et plus, ayant commencé à prendre des AP pendant la période d'étude, exclusion des patients ayant un cancer</p>	<p>37241 (12882 ayant des AP typiques VS 2435 ayant des AP atypiques)</p>	<p>79,9</p>	<p>60,3</p>	<p>Dans le groupe des traitements AP typiques VS AP atypiques, le taux de mortalité est de 1,47 IC 95% (1,39-1,56) Après ajustement, le taux de mortalité est de 1,32 IC 95% (1,23-1,42) sur 180 jours.</p> <p>En comparaison avec la rispéridone, l'halopéridol est associé à une plus forte mortalité = 2,24 IC 95% (1,86-2,45), Ainsi que la loxapine = 1,29 IC 95% (1,19-1,40).</p> <p>Le taux de mortalité est le plus augmenté lorsque les patients prennent des AP typiques à dose supérieure Rapport de mortalité= 1,67 IC 95% (1,50-1,86) Et pendant les 40 premiers jours de traitement, le taux de mortalité= 1,60 IC 95% (1,42-1,80).</p>

Tableau 2 – Effets sur les chutes :

AUTEUR / DATE DE PUBLICATION	TYPE D'ETUDE	PERIODE ET LIEU D'ETUDE	POPULATION ET CRITÈRES D'INCLUSION	N	AGE MOY EN	% DE FEMMES	RESULTATS
Nyborg et al. (31) Décembre 2017	Étude observationnelle transversale	De novembre 2009 à décembre 2011, Norvège	Résidents de 30 EHPAD, ayant présenté un premier épisode d'infection et de déshydratation, nécessitant un traitement antibiotique ou une perfusion intraveineuse	881	85,9	68,60	L'utilisation de plusieurs psychotropes (3 ou plus de 3) est associée au risque de chute au cours d'un épisode aigu d'infection ou de déshydratation (OR=1,70 p=0,04).
Janus et al. (26) Juin 2017	Étude observationnelle de cohorte rétrospective	De mai 2012 à mars 2015, Pays Bas	Tous les résidents de 22 EHPAD, hormis ceux restant moins de 60 jours, ou ceux du service de réadaptation	1415	83,5	71	Association entre le risque de chute et la prescription de psychotropes OR=1,49 IC 95% (1,12-2), la prescription d'hypnotiques et de sédatifs OR=1,51 IC 95% (1,13-2,02), la prescription d'antidépresseurs OR=1,40 IC 95% (1,02-1,85), la prescription d'anxiolytiques OR= 1,39 IC 95% (1,04-1,86), la prescription d'antipsychotiques atypiques OR=1,73 IC 95% (1,27-2,36), la prescription d'antipsychotiques typiques OR=1,40 IC 95% (1,05-1,86).
Cox et al. (27) Décembre 2016	Étude observationnelle rétrospective	Du 1 ^{er} mai 2012 au 30 avril 2014, Pays Bas	Tous les résidents de 9 EHPAD, ayant séjourné au moins un jour sur la période d'étude	2368	83,9	69	Association entre le risque de chute et la prescription de psychotropes OR=2,88 IC 95% (1,52-5,44),

			Exclusion des lits de soins palliatifs				<p>la prescription d'antipsychotiques OR= 2,26 IC 95% (1,73-2,95),</p> <p>la prescription d'antidépresseurs OR=2,26 IC 95% (1,73-2,95),</p> <p>Pas d'association significative avec la prescription de benzodiazépine.</p>
Berry et al. (36) Février 2016	Étude de cas témoin rétrospective	Du 1 ^{er} septembre 2010 au 31 mai 2013, Boston USA	Tous les résidents des 2 EHPAD, ayant eu au moins une chute 14 jours après l'inclusion Exclusion : résidents de moins de 50 ans, séjour de courte durée, en service de réadaptation physique	594	87,5	75,10	<p>Le risque de chute est augmenté dans les 24 heures suivant l'instauration d'une benzodiazépine OR=3,79 IC 95% (1,10-13).</p> <p>L'arrêt d'une benzodiazépine est associé à un risque de chute significativement réduit OR=0,26 IC 95% (0,08-0,91).</p>
Bozat-Emre et al. (34) Aout 2015	Étude de cas témoin rétrospective	Du 1 ^{er} avril 2005 au 31 mars 2007, Winnipeg Canada	Tous les résidents d'EHPAD de Winnipeg ayant subi une chute pendant la période d'étude, apparié sur l'âge, le sexe et la durée de séjour	3016 (626 cas VS 2388 témoins)		75	<p>Le risque de chute est augmenté chez les utilisateurs d'AP atypiques comparés aux non utilisateurs OR=1,6 IC 95% (1,1-2,3)</p> <p>Le risque de chute est augmenté chez les utilisateurs de quiétapine à forte dose (>150 mg/jour) OR=3,6 IC 95% (1,3-10,2) et chez les utilisateurs de rispéridone à forte dose (>2 mg/jour) OR= 3,1 IC 95% (1,2-7,9) comparés aux non utilisateurs.</p> <p>Il n'existe pas d'association pour la quiétapine à faible dose OR=1,6 IC 95% (0,9-2,8)</p> <p>Ni pour la rispéridone à faible dose OR= 1,2 IC 95% (0,9-1,6)</p> <p>Ni pour l'olanzapine quelle que soit la dose OR à petite dose=1 IC 95% (0,5-1,7) OR à haute dose=1,3 IC 95% (0,6-2,9)</p>

							L'effet des AP atypiques sur le risque de chute est plus augmenté chez les personnes ayant des problèmes d'errance OR=1,8 IC 95% (1,1-3,1).
Echt et al. (32) 2013	Étude de cohorte prospective	Du 29 mai 2011 au 28 mai 2018, USA	Tous les résidents de 2 EHPAD	851	87	75	<p>Il existe un taux de chute similaire dans les 7 jours suivant un changement de traitement :</p> <p>ISRS 11,9 chutes/1000 années-personnes p=0,58 VS non ISRS 14,4 chutes/1000 années-personnes p=0,58,</p> <p>AP typiques 25,4 chutes/1000 années-personnes p=0,10 VS AP atypiques 17,1 chutes/1000 années-personnes p=0,10,</p> <p>BZD d'action courte 15,2 chutes/1000 années-personnes p=0,23 VS BZD longue durée d'action 13,9 chutes/1000 années-personnes p=0,23.</p> <p>Le risque de chute est plus élevé le 4eme jour avant le changement de traitement (19 chutes/ 1000 jour-personne),</p> <p>puis le jour du changement jusqu'à deux jours après le changement (17,6- 20,3 chutes/1000 jour personne),</p> <p>et 5 à 6 jours après le changement de traitement (17,6 à 19 chutes/ 1000 jour-personne).</p>
Damian et al. (35) 2013	Étude observationnelle rétrospective	Entre juin 1998 et juin 1999, Madrid, Espagne	Échantillon probabiliste de résidents âgés de 65 ans ou plus, situé dans des établissements dans un rayon de 35 km de Madrid	733	83,4	76	<p>Le facteur le plus important associé au risque de chute est le nombre de patients dans l'EHPAD.</p> <p>Les facteurs associés au risque de chute sont l'incontinence urinaire, suivi de la prescription d'AD RR=2,32 IC 95% (1,22-4,40), suivi de l'arythmie puis de la polypharmacie.</p>

Olazaran et al. (28) 2012	Étude transversale observationnelle	Entre le 1er et le 30 septembre 2011, Espagne	Tous les résidents des EHPAD inclus	4502	84,3	73,4	<p>Association entre le risque de chute et</p> <p>La prescription d'AP atypiques OR=1,50 IC 95% (1,17-1,94),</p> <p>La prescription d'AD OR=1,36 IC 95% (1,03-1,78),</p> <p>La prescription de BZD de courte et de moyenne durée d'action OR=1,65 IC 95% (1,14-2,38),</p> <p>Association entre le risque de chute dangereuse et La prescription d'AP atypiques OR=1,64 IC 95% (1,11-2,44),</p> <p>La prescription de BZD de longue durée d'action OR= 2,57 IC 95% (1,56-4,25),</p> <p>Résultat non significatif pour la prescription d'AP typiques OR=1,77 IC 95% (0,99-3,17).</p>
Berry et al. (33) 2011	Étude de cas témoin rétrospective	Entre janvier 2005 et mai 2010, Boston USA	Résidents de plus de 60 ans, ayant eu une chute	1181	88	71	<p>L'effet maximal de la chute est survenu dans les 2 jours suivant un changement d'AD non ISRS (=nouvelle prescription ou augmentation de la dose) OR=4,7 IC 95% (1,3-16,2).</p> <p>L'effet sur la chute n'était pas significatif à 5 jours OR=1,9 IC 95% (0,9-4).</p> <p>Il n'existe pas d'augmentation du risque de chute avec les AD ISRS.</p>
Sterke et al. (29) 2012	Étude de cohorte observationnelle	Du 1 ^{er} janvier 2006 au 1 ^{er}	Résidents des EHPAD, y séjournant depuis au moins 6 semaines, non dépendants vis-à-vis de	248	82	59,7	<p>Association dose-effet entre le risque de chute et</p> <p>La prescription d'AP HR=2,78 IC 95% (1,49-5,17),</p>

		janvier 2008, Pays Bas	la marche, avec ou sans aide technique				La prescription d'anxiolytiques HR=1,60 IC 95% (1,20-2,14), La prescription d'hypnotiques et sédatifs HR= 2,58 IC 95% (1,42-4,68), La prescription d'AD HR= 2,84 IC 95% (1,93-4,16).
Cooper et al. (30) Juin 2007	Étude de cohorte observationnelle rétrospective	De janvier 1996 à juillet 1997, Georgie, USA	Tous les résidents de l'EHPAD, y séjournant depuis au moins 30 jours	177	81,8	79	Association entre le risque de chute et l'utilisation simultanée de substances psychoactives RR= 5,8 IC 95% (2,59-10,23).

Tableau 3 – Effets sur le risque de fracture :

AUTEUR / DATE DE PUBLICATION	TYPE D'ETUDE	PERIODE ET LIEU D'ETUDE	POPULATION ET CRITÈRES D'INCLUSION	N	AGE MOY EN	% DE FEMMES	RESULTATS
Bali et al. (55) Juillet 2016	Étude de cohorte rétrospective	De 2007 à 2010, USA					Pas de différence significative sur le risque de fracture entre les utilisateurs de paroxétine et les utilisateurs d'autres ISRS HR= 1,09 IC 95% (0,91-1,32).
Rigler et al. (37) Mai 2013	Étude de cohorte prospective	De 2001 à 2005, USA	Personnes âgées de 65 ans ou plus, ayant commencé un traitement AP, après leur admission en EHPAD pendant la période d'étude	83959			L'utilisation d'AP est associée à une augmentation du risque de fracture HR=1,39 IC 95% (1,11-1,75) p=0,004, et une augmentation du risque de fracture de hanche HR=1,76 IC 95% (1,08-2,87) p=0,02. Il n'existe pas de différence sur le risque de fracture entre les AP typiques et atypiques.

Jalbert et al. (39) 2010	Étude de cas témoin rétrospective	De 2001 à 2002, Californie, Floride, Illinois, New York, Ohio	Sélection au hasard parmi une population source, étant des résidents d'EHPAD d'au moins 20 lits, bénéficiant de Medicaid, âgés de 65 ans ou plus, ayant un diagnostic de démence Exclusion des patients en soins palliatifs, comateux, immobilisés, paralysés ou en fauteuil roulant, ayant un antécédent de fracture de hanche	586	82,5	73	<p>L'utilisation d'AP est associée à un risque augmenté de fracture de hanche OR ajusté= 1,26 IC 95% (1,05-1,52).</p> <p>Concernant le risque de fracture de hanche, l'utilisation d'AP typiques comparée à l'utilisation d'AP atypiques, apparaît non significative OR ajusté= 1,44 IC 95% (0,84-2,47),</p> <p>Le risque apparaît augmenté pour l'olanzapine OR ajusté= 1,41 IC 95% (1,08-1,84),</p> <p>Et pour la rispéridone OR ajusté=1,35 IC 95% (1,07-1,70),</p> <p>Ce résultat apparaît non significatif pour la quétiapine.</p>
Spector et al. (40) 2007	Étude de cohorte transversale rétrospective	1 ^{er} janvier 1996, USA	Échantillon de résidents d'EHPAD de 65 ans et plus, provenant du panel de dépenses médicales (mEPS)	2711	73% de plus de 80 ans	74	<p>Il existe une association entre le risque de fracture et l'utilisation d'antiépileptiques OR= 2,17 IC 95% (1,37-3,45),</p> <p>Et l'utilisation d'AD OR= 1,50 IC 95% (1,05-2,13).</p>
Liperoti et al. (38) 2007	Étude de cas témoin rétrospective	Entre le 1 ^{er} juillet 1998 et le 31 décembre 1999, 6 États américains	Résidents hospitalisés pour une fracture du fémur dans la période d'étude, Pour chaque cas, 5 contrôles résidant dans le même établissement durant la même période	7393 (1787 cas et 5606 témoins)	83	76	<p>Le risque d'hospitalisation pour fracture du fémur est plus important chez les utilisateurs d'AP atypiques : OR= 1,37 IC 95% (1,11-1,69), Et chez les utilisateurs d'AP typiques : OR= 1,35 IC 95% (1,06-1,71), Par rapport aux non utilisateurs.</p> <p>Un risque excessif a été estimé pour la rispéridone : OR= 1,42 IC 95% (1,12-1,80), Et pour l'halopéridol : OR= 1,53 IC 95% (1,18-2,26). Le résultat apparaît non significatif pour l'olanzapine : OR= 1,34 IC 95% (0,87-2,07).</p>

Tableau 4 – Effets sur la cognition :

AUTEUR / DATE DE PUBLICATION	TYPE D'ETUDE	PERIODE ET LIEU D'ETUDE	POPULATION ET CRITÈRES D'INCLUSION	N	AGE MOYEN	% DE FEMMES	RESULTATS
Bali et al. Décembre 2016	Étude de cohorte rétrospective,	De 2007 à 2010, USA	Patients âgés de 65 ans et plus, ayant un diagnostic de dépression selon le score DS, ayant initié un traitement par paroxétine ou autres ISRS, éligibles à Medicare part D, non déments	1518	80,915	30	<p>Selon une analyse du modèle mixte à mesures répétées utilisée pour examiner l'effet de la paroxétine et d'autres ISRS sur la cognition, les résultats ont été présentés sous la forme d'une estimation β avec des intervalles de confiance à 95%. La signification statistique a été fixée au niveau de 0,05.</p> <p>Il n'existe pas de différence significative entre les utilisateurs de la paroxétine et les autres utilisateurs d'ISRS après ajustement pour les facteurs de confusion, concernant l'échelle de cognition MDS $\beta = 0,02$ IC 95% (-0,16 - 0,21).</p> <p>Il n'existe pas d'association entre la paroxétine et la cognition par rapport aux utilisateurs d'autres ISRS $\beta = 0,05$ IC 95% (-0,16 – 0,26).</p>
Foebel et al. (43) 2016	Étude de cohorte rétrospective	De 2001 à 2003, 6 pays Européens (France Italie, Allemagne, Angleterre, Finlande, Pays Bas) et un non européen (Israël)	Résidents de 57 EHPAD, de la population de l'étude Shelter, diagnostiqués déments	532	83,7	72	<p>L'utilisation de la contention physique est associée à un risque d'augmentation du déclin fonctionnel et cognitif, comparé à l'utilisation de médicaments AP seuls RR= 1,53 IC 95% (1,04-2,27) RR ajusté = 1,93 IC 95% (1,53-3,48).</p> <p>Le risque est d'autant plus important chez les résidents recevant un AP et une contrainte physique RR= 1,77 IC 95% (1,14-2,75) RR ajusté = 2,31 IC 95% (1,53-3,48).</p>

Bali et al. (42) 2016	Étude de cohorte rétrospective	De 2007 à 2010, USA	Résidents de 65 ans et plus, ayant un diagnostic de dépression, non déments, bénéficiant de Medicare et nouveaux utilisateurs d'ISRS, IRSN ou d'AD TC	1518	80	70	<p>Pas de différence significative dans la réduction du risque de démence parmi les nouveaux utilisateurs de classe d'AD de deuxième génération.</p> <p>Après ajustement selon le modèle de Cox, il n'existe pas de différence HR des non ISRS= 0,99 IC 95% (0,84-1,19) HR des TC = 1,01 IC 95% (0,87-1,17) Comparés aux ISRS.</p>
--------------------------	--------------------------------	---------------------	---	------	----	----	---

Tableau 5 – Effets sur la qualité de vie :

AUTEUR / DATE DE PUBLICATION	TYPE D'ETUDE	PERIODE ET LIEU D'ETUDE	POPULATION ET CRITÈRES D'INCLUSION	N	AGE MOYEN	% DE FEMMES	RESULTATS
Van de Ven Vakhteeva et al. (44) Mai 2013	Étude de cohorte longitudinale prospective	De 2009 à 2011, Pays Bas	Tous les résidents atteints de démence (diagnostic établi) dans 9 EHPAD, n'ayant pas de maladie mortelle au moment de l'inclusion, et ayant résidé en EHPAD depuis au moins 4 semaines	290	83,7	70,35	<p>La prescription d'AP n'a pas modifié de manière significative la qualité de vie des résidents. Il n'y a pas de différence significative entre les utilisateurs chroniques d'AP et les non utilisateurs sur le score évaluant la qualité de vie (qualidem total) $\beta = -0,4$ (0,07) $p < 0,001$.</p>
Galik et al. (46) Mars 2012	Étude observationnelle, seconde analyse d'un essai contrôlé randomisé	2009, USA	Résidents de 65 ans et plus, ayant un $MMSE \geq 11$, bénéficiant de Medicare Part A, et ayant une espérance de vie de plus de 6 mois	419	83,74	80	<p>La fonction physique des résidents était moins bonne lorsqu'ils étaient consommateurs de psychotropes, comparés aux non consommateurs $F = 3,2$ $p = 0,01$.</p> <p>De même, pour les résultats psychosociaux de l'étude (comprenant le niveau d'indépendance, la qualité de vie...) $F = 2$ $p = 0,004$.</p>

Ruths et al. (45) Février 2008	Étude d'intervention contrôlée en double aveugle	De septembre 2002 à aout 2003, Norvège	Résidents de 65 ans et plus, prenant de l'olanzapine ou de la rispéridone, pour des troubles du comportement psychologique liés à la démence, assignés au hasard au groupe intervention ou au groupe référence	55 (27 dans le groupe intervention = arrêt des AP / 28 dans le groupe référence = poursuite des AP)	84,1	78	Pas de différence entre les deux groupes sur le changement de comportement, ni de différence significative entre l'effet de l'intervention sur l'amélioration des scores NPI de qualité de vie.
-----------------------------------	--	--	--	---	------	----	---

Tableau 6 – Effets sur le risque d'hospitalisation et de pneumonie :

AUTEUR / DATE DE PUBLICATION	TYPE D'ETUDE	PERIODE ET LIEU D'ETUDE	POPULATION ET CRITÈRES D'INCLUSION	N	AG MO EN	% DE FEMMES	RESULTATS
Aparasu et al. (47) Juin 2014	Étude de cohorte rétrospective	De 2001 à 2003, Texas, New York, Californie, Floride	Tous les résidents de 65 ans et plus, bénéficiant de Medicare et Medicaid, suivi 180 jours avant la nouvelle ordonnance d'AP typiques ou atypiques	7218 (3609 dans chaque cohorte : AP typiques VS AP atypiques)	83	67,5	<p>Selon le modèle de Cox, il n'y a pas de différence pour le risque d'hospitalisation entre les utilisateurs d'AP atypiques et typiques, dans les 20 premiers jours de traitement, toutes causes confondues HR=1,33 IC 95% (1,16-1,51) p<0,001.</p> <p>Mais ce risque est augmenté pour les utilisateurs d'AP typiques, après 20 jours d'utilisation, toutes causes confondues HR= 1,58 IC 95% (1,32-1,88) p<0,001.</p>
Chan et al. (22) Septembre 2011	Étude de cohorte prospective	De juillet 2009 à décembre 2010, Centre ouest et	Les résidents d'EHPAD ayant un AP typique ou atypique de plus de 6 mois pour le groupe exposé / n'ayant pas	599	86	68,96	<p>L'utilisation des AP n'a pas augmenté le taux de mortalité chez les personnes âgées en EHPAD Taux de mortalité à 18 mois groupe exposé = 24,1% VS groupe témoin = 27,5%.</p>

		Sud de Hong Kong	d'AP pour le groupe témoin Exclusion si une durée d'AP inférieure à 6 mois, si diagnostic de cancer avancé avant le début de l'étude				De plus, leur utilisation peut entraîner une diminution des hospitalisations Taux d'hospitalisation Groupe exposé = 56 (0-111) par 1000 mois-personne Groupe témoin = 111 (0-222) par 1000 mois-personne p<0,001.
Aparasu et al. (48) Avril 2013	Étude de cohorte rétrospective	Entre le 1 ^{er} juillet 2001 et le 31 décembre 2003, USA (Texas, New York, Californie, Floride)	Résidents de 65 ans et plus, bénéficiant de Medicare ou Medicaid, ayant initié un AP pendant la période d'étude	7218 (3609 AP atypiques / 3609 AP typiques)	83	67,5	Il n'existe pas de différence significative pour le risque de pneumonie entre les utilisateurs d'AP typiques et atypiques. HR=1,24 IC 95% (0,94-1,64), Dans une régression étendue, à moins de 50 jours de traitement HR=1,17 IC 95% (0,83-1,66), Dans une régression étendue entre 50 et 180 jours de traitement, HR=1,36 IC 95% (0,87-2,14).

Tableau 7 – Effets sur le diabète :

AUTEUR / DATE DE PUBLICATION	TYPE D'ETUDE	PERIODE ET LIEU D'ETUDE	POPULATION ET CRITÈRES D'INCLUSION	N	AGE MOY EN	% DE FEMMES	RESULTATS
Jalbert et al. (50) Juin 2011	Étude de cas témoin rétrospective	Entre janvier 2001 et décembre 2002, USA (Californie, Floride, Illinois, New York, Ohio)	Résidents d'EHPAD, bénéficiant de Medicaid, ayant 65 ans et plus, ayant un diagnostic de démence établi, n'ayant pas d'antécédent de diabète dans les 90 jours suivant leur admission en EHPAD	3408 (762 diabétiques / 2646 cas contrôles et non diabétiques)		69%	Il n'y a pas d'association entre l'utilisation d'AP atypiques et l'apparition du diabète, comparé aux non utilisateurs d'AP OR=1,03 IC 95% (0,84-1,27). Les AP atypiques sont associés à l'apparition du diabète lorsque la durée du traitement est inférieure ou égale à 30 jours OR=2,70 IC95% (1,57-4,65).
Albert et al. (49) Février 2009	Étude observationnelle rétrospective	Entre le 1 ^{er} janvier 2000 et le 31 décembre 2006, Saint Louis, USA	Résidents de 2 EHPAD de Saint Louis, ayant un AP atypique	154	82	65,58	Durant la période d'étude, apparition de 4 nouveaux cas de diabète et 5 cas de diabète se sont aggravés. Cependant sur les 9 cas, 4 se sont produits avant l'institution des AP. Il n'y a pas de fréquence accrue entre l'apparition ou l'aggravation du diabète et l'utilisation d'AP atypiques.

Tableau 8 – Autres effets :
Effets sur les troubles du comportement et effets sur les troubles du sommeil :

AUTEUR / DATE DE PUBLICATION	TYPE D'ETUDE	PERIODE ET LIEU D'ETUDE	POPULATION ET CRITÈRES D'INCLUSION	N	AGE MOY EN	% DE FEMMES	RESULTATS
Gustafsson et al. (51) Aout 2016	Étude qualitative observationnelle transversale par questionnaire	Entre 2007 et 2013, Vasterbotten, Nord de la Suède	Tous les résidents vivant en EHPAD, ayant des troubles cognitifs	1971 en 2007 et 1511 en 2013	84,7 en 2007 84,9 en 2013	70,4 en 2007 68,9 en 2013	Malgré la diminution de l'utilisation des AP entre 2007 et 2013 (25,4% VS 18,9%), la prévalence des troubles comportementaux et psychologiques liés à la démence est restée inchangée.
Yin et al. (52) Avril 2015	Étude observationnelle prospective	Entre janvier 2007 et juin 2010, Chine	Résidents atteints de maladie d'Alzheimer légère à modérée, traitée par donepezil	156	77	71	La rispéridone, à long terme, à faible dose, améliore les troubles du sommeil nocturne à 5 ans, chez les résidents atteints de maladies d'Alzheimer, comparés aux résidents sans traitement ou prenant de la mélatonine ou prenant une benzodiazépine non hypnotique.
Lounis et al. (53) Avril 2016	Étude observationnelle rétrospective	Entre le 1 ^{er} octobre 2011 et le 31 mars 2012, France (Val de Marne et Paris)	Tous les résidents de deux EHPAD, traités par méprobamate durant les trois mois précédant son retrait du marché	20	86,8	80	Les épisodes d'agitation, de somnolence, de chute et d'hospitalisation ont baissé après l'arrêt du méprobamate et la diminution des épisodes de somnolence est statistiquement significative : Avant le retrait : moyenne d'évènements de somnolence 1,3 +/- 1,5, Après le retrait : 0,5 +/- 0,5 (p=0,023). Chez 9 résidents parmi les 13, n'ayant pas reçu d'alternative thérapeutique au méprobamate, les épisodes d'agitation n'ont pas augmenté.

Discussion

1 Résultats principaux

Les différentes études de la littérature tendent à montrer que les psychotropes chez les personnes âgées de 65 ans et plus, résidant en EHPAD ont des effets néfastes : ils sont associés à une augmentation du risque de mortalité, d'hospitalisation, de chute, de fracture (notamment de hanche) et de déclin cognitif. La littérature est discordante en ce qui concerne leur implication dans la baisse de la qualité de vie. Ils ne semblent pas avoir d'impact sur le risque de pneumonie ou l'apparition d'un diabète. La prescription de psychotrope aurait un effet bénéfique en diminuant les troubles du sommeil nocturnes.

La prescription de psychotropes, notamment celle d'antipsychotiques de 1^{ère} génération, entraînerait un risque de mortalité plus important, avec un risque majoré pour les antipsychotiques typiques comparés aux atypiques. ML. Laroche (8), dans sa liste sur la régulation des prescriptions des médicaments potentiellement inappropriés chez les personnes âgées de 75 ans et plus, favorise la prescription d'antipsychotiques de seconde génération afin d'en limiter les effets anticholinergiques. Cependant, Wei et al (24), Chan et al (22), Selbeak et al (23), ne sont pas en accord avec la littérature et ne retrouvent pas d'association entre la mortalité et la prescription des psychotropes. Ceci pourrait être expliqué par le fait que Wei et al (24) utilisent dans leur étude des doses appropriées de psychotropes, ce qui limite leur risque potentiellement nocif.

Les études s'accordent également à dire que les prescriptions de psychotropes sont associées à un plus grand risque de chute, et par conséquent de fracture. Depuis quelques années, des études montrent une relation entre la chute et le risque de fracture. L'étude de Cumming et al (57) montre une association forte entre la chute et le risque de fracture de hanche chez des patients âgés de 65 à 100 ans vivant en EHPAD et à domicile. Il existe une association plus forte concernant le risque de chute pour les antipsychotiques typiques que les atypiques, probablement en lien avec le risque de sédation excessive et le risque d'hypotension orthostatique. L'association est également augmentée avec les antidépresseurs non ISRS comparés aux antidépresseurs ISRS. ML. Laroche (8) incite à remplacer les antidépresseurs imipraminiques, pouvant induire des effets anticholinergiques et cardiaques sévères, par des antidépresseurs IRS ou IRSN. L'HAS (58) recommande les mêmes pratiques. Une seule étude de Cox et al ne retrouve pas d'association entre la prescription de benzodiazépines et le risque de chute, ce qui paraît très étonnant au vu de la propriété myorelaxante des benzodiazépines, mais qui peut s'expliquer par l'utilisation adaptée de la molécule. ML. Laroche (8) préconise de remplacer les benzodiazépines et apparentées de longue demi-vie par des benzodiazépines de demi-vie courte ou intermédiaire à dose inférieure ou égale à la moitié de celle proposée à l'adulte jeune.

Les études nous informent également sur le risque de fracture, conséquence probable des chutes, avec un plus grand risque de fracture de hanche et du fémur, sans différence significative entre les différents antipsychotiques ou les différents antidépresseurs. Les psychotropes semblent donc associés à ce risque mais il ne faut pas oublier de prendre en compte les comorbidités de la population âgée plus vulnérable, et peut-être plus à risque d'ostéoporose et donc de fracture. D'après

l'Inserm, 39% des femmes autour de 65 ans souffrent d'ostéoporose. Cette proportion monte à 70% chez les femmes âgées de 80 ans et plus. Cette pathologie augmente considérablement le risque de fracture, avec 377 000 nouvelles fractures ostéoporotiques par an en France (59).

Il semblerait avoir un plus grand risque de déclin cognitif chez les utilisateurs d'antipsychotiques, mais moins important que pour la prescription de contention physique chez les résidents atteints de démence. L'étude de Foebel et al (43) laisse sous-entendre un effet additif avec une aggravation cognitive plus sévère en associant la prescription médicamenteuse à celle de la contention. Il convient de limiter au maximum les contentions physiques. L'ANAES, nouvellement HAS, recommande la mise en place de contention, seulement en cas d'échec d'alternative thérapeutique et en cas de persistance du comportement à risque (60).

Concernant la qualité de vie, la littérature semble mitigée. Selon Galik et al (46), la qualité de vie des résidents consommateurs de psychotropes, apparaît moins bonne. Ceci pourrait s'expliquer par une population d'étude institutionnalisée donc plus dépendante, bien que l'âge moyen des participants inclus soit similaire dans les autres études. Pour Ruths et al (45) et Van de Ven Vakhteva (44), cette association n'est pas significative. Cette discordance dans la littérature peut également s'expliquer par une mesure de la qualité de vie différente selon la méthode utilisée. Une étude qualitative de 2010 réalisée en EHPAD montre une qualité de vie ressentie par les patients institutionnalisés bien meilleure que celle mesurée classiquement par des grilles d'évaluation quantitatives (61).

Cette revue de la littérature ne montre pas d'association entre la prescription de psychotropes et le risque de pneumonie ou le risque de syndrome métabolique. Pour Jalbert et al (50), l'association entre la prescription et le risque d'apparition ou d'aggravation du diabète est retrouvée pour une durée de traitement inférieure à 30 jours. Il convient de prendre en compte qu'un événement aigu est à risque de déséquilibrer un diabète. Il est donc difficile de savoir si le risque est dû à la prescription en elle-même ou à l'événement aigu intercurrent ayant conduit à cette prescription.

Une étude de Chan et al (22) ne retrouve pas un plus grand risque d'hospitalisation et même une réduction de ce risque. Il convient de toujours prendre en compte la population étudiée, qui peut bénéficier de soins en EHPAD (par exemple, prise en charge de fin de vie en EHPAD, prescription d'intraveineuse possible...), et qui ne nécessite parfois pas d'investigations complémentaires (limitation des thérapeutiques...), qui peut donc être moins à risque d'hospitalisation. Il est légitime de se poser la question de la diminution du risque liée à la prescription en elle-même ou au contexte associé.

L'étude Yin et al (52) montre un effet positif de la prescription de la rispéridone sur la diminution des troubles du sommeil nocturnes. Ceci reste à discuter : on pourrait se demander s'il s'agit d'un effet positif du traitement, permettant de diminuer les hallucinations et les troubles du comportement nocturnes ou s'il s'agit d'une sédation excessive induisant une somnolence importante voire un état comateux.

Gustafsson et al (51) ne réfèrent pas d'effet de la prescription d'antipsychotiques sur les troubles du comportement liés à la démence, ce qui suggère un effet inutile des

antipsychotiques. Ceci va à l'encontre des recommandations HAS de 2009 (58), qui préconisent leur prescription si la balance bénéfice/risque est favorable et que les interventions non médicamenteuses¹ ont été inefficaces.

Lounis et al (53) montrent un effet positif à l'arrêt de médicament hypnotique tel que le méprobamate sur la diminution des événements de somnolence, sans pour autant majorer le risque d'épisode d'agitation. Cependant, cette étude est peu représentative de la population de sujets âgés institutionnalisés en EHPAD au vu de la petite taille de son échantillon. De plus, elle reste discutable sur sa méthodologie, vu que le méprobamate a été arrêté de manière brutale, et non de manière progressive, comme recommandé par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

2 Principales limites de cette revue

2.1 Type d'étude et niveau de preuve, selon les recommandations HAS (62):

Il s'agit essentiellement d'études observationnelles. Ces études ne permettent donc pas d'établir une relation de causalité, mais permettent d'instituer une association entre deux événements.

Il s'agit majoritairement d'études de cohorte, ayant un niveau de preuve de 2 et un grade B de recommandation HAS, conférant une présomption scientifique. Les études de cas-témoins sont également importantes. Celles-ci sont d'un niveau de preuve 3,

¹ Telles que la stimulation cognitive, la réhabilitation cognitive individuelle, les interventions psychosociales, les interventions corporelles, les interventions basées sur les stimulations sensorielles...

et d'un grade de recommandation HAS C, donc plus faible, conférant un faible niveau de preuve scientifique.

L'essai randomisé contrôlé par placebo en intention de traiter de Ballard et al (21) pourrait augmenter la validité interne. Cependant cet essai contrôlé randomisé reste à un niveau de preuve de 2 avec une présomption scientifique, du fait de sa faible puissance, et du faible nombre de sujet inclus. Il en est de même pour l'étude interventionnelle contrôlée en double aveugle de Ruths et al (45).

Il n'y a donc pas d'étude incluse de grade A, de preuve scientifique établie. Les études incluses ne sont que des présomptions.

2.2 Quelques biais :

Un biais est une erreur systématique qui limite la validité interne de l'étude.

Concernant les études observationnelles, il existe trois types de biais :

- Les biais de sélection peuvent survenir au cours du recrutement ou du suivi.

Effectivement, certaines populations de patients déments ont pu être mal sélectionnées car les diagnostics de démence ne sont pas toujours bien établis. De plus, certains dossiers médicaux ne sont pas mis à jour, et ne peuvent donc pas contenir certaines pathologies plus actuelles. Néanmoins, dans les études de cas témoins, la sélection des cas et des témoins a été faite dans la même population, ce qui limite ce biais.

- Les biais d'information sont des erreurs de classement. Dans les études, ce biais est souvent mentionné. Effectivement, de nombreuses études sont rétrospectives, ce qui expose au biais d'informations déclaratives. En ce qui concerne les traitements étudiés, il se pose le problème des médicaments prescrits mais non donnés aux patients, le problème des médicaments donnés mais non prescrits sur le logiciel informatique (pouvant, être éventuellement prescrit de façon manuscrite), le problème des médicaments prescrits au conditionnel (en si besoin), le problème de la mauvaise observance ou de l'automédication. En ce qui concerne les risques, ceux-ci ne sont pas toujours signalés (par exemple, une sous déclaration des chutes, notamment lorsque celles-ci n'entraînent pas d'hospitalisation ou de prise en charge particulière...).

- Les biais de confusion sont répertoriés, dans la plupart des études. Il s'agit d'une population poly-pathologique, atteinte de maladies chroniques, entraînant des facteurs de confusions multiples. De plus, nous nous plaçons dans un contexte de poly-médication avec un risque iatrogène, lié ou non aux psychotropes eux-mêmes, augmenté.

3 Forces de la revue de la littérature

Il s'agit d'une revue systématique, réalisée à l'aide de plusieurs investigateurs, sur plusieurs bases de données. De nombreux articles incluant un grand nombre de participants, ont été analysés. De plus, toutes les études déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts. Tout ceci tend à majorer la validité interne de cette revue.

La période d'étude a été choisie de façon assez large, pour prendre en compte les études publiées après la diffusion de la liste de ML. Laroche (8). Durant ces dix années, les études vont quasiment toutes dans le même sens. Il existe une cohésion dans la littérature sur ce sujet, ce qui majore la validité interne de la revue. Malgré les recommandations données au fil des années, les risques persistent.

Les résultats des études de la littérature, réalisées dans des pays multiples et variés, sont concordants, ce qui majore la validité interne de la revue.

Concernant les biais, les différentes études ont essayé de les diminuer au maximum. Les facteurs de confusion sont multiples, c'est pourquoi, pour la plupart, les études ont été appariées sur le ou les facteur(s) de confusion, ou elles ont été ajustées lors d'analyses multivariées, limitant ainsi les biais de confusion.

De plus, cette revue est pertinente cliniquement dans la mesure où la population étudiée est une population âgée donc potentiellement plus dépendante, plus vulnérable, avec plus de comorbidités. D'après la HAS, la présence simultanée d'au moins deux maladies chroniques est très fréquente à partir de l'âge de 75 ans. De plus, cette population est plus à risque de décompensation selon le modèle de JP Bouchon concernant la décompensation en cascade des pathologies (56), avec paradoxalement, une poly-médication. Cette revue synthétise les effets iatrogènes des psychotropes chez une population fortement consommatrice de psychotropes et nous interroge sur le bénéfice potentiel à la limitation des prescriptions de psychotropes.

4 Interprétation dans le contexte des données actuelles

Il existe différentes revues de la littérature, étudiant majoritairement le risque de chute associé à la prescription de psychotropes. Ces revues sont concordantes avec les résultats retrouvés, qu'il s'agisse d'études anciennes ou récentes. Effectivement, une revue ancienne, de Leipzig et al (63), datant de 1999, tend à montrer que les psychotropes sont associés à une augmentation du risque de chute. Une revue de 2011 de Bloch et al (64) retrouve des résultats similaires. En 2016, la revue de Curkovic et al (65) étudie la prescription des psychotropes, et non ses effets. Elle analyse des articles similaires à cette revue, comme ceux de Damian et al (35), Bronskill et al (54), Huybrechts et al (17), et tend à la même finalité.

Conclusion

Les différentes études s'accordent à montrer des effets néfastes de la prescription de psychotropes, pour les personnes âgées de 65 ans et plus, institutionnalisées en EHPAD, bien que les pratiques évoluent et qu'il existe de nouvelles recommandations. Il serait intéressant de connaître les raisons de la persistance de ces prescriptions. Quels sont les facteurs associés à cette prescription ? Un rappel de la liste des médicaments à risque pour la santé des personnes âgées peut-il favoriser un changement des prescriptions des médecins généralistes ? Une intervention auprès des médecins généralistes exerçant en EHPAD et qui consiste en la diffusion d'une liste de médicaments potentiellement inappropriés chez les personnes âgées institutionnalisées pourrait donner quelques éléments de réponse.

Références

1. Le vieillissement humain. Collège des enseignants ; 2008.
2. OMS. Rapport mondial sur le vieillissement et la santé [Internet]. 2015 [cité 12 août 2018]. Disponible sur : http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186469/WHO_FWC_ALC_15.01_fre.pdf?sequence=1
3. Insee. Espérance de vie - Mortalité–Tableaux de l'Économie Française Insee.webarchive. 2014.
4. Ministère des Solidarités et de la Santé. L'enquête auprès des établissements d'hébergement pour personnes âgées (EHPA) - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. 2014 [cité 12 août 2018]. Disponible sur : <http://drees.solidarites-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/open-data/etablissements-de-sante-sociaux-et-medico-sociaux/article/l-enquete-aupres-des-etablissements-d-hebergement-pour-personnes-agees-ehpa>
5. HAS. Evaluation et amélioration des pratiques prescrire chez le sujet âgé [Internet]. 2006 [cité 12 août 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/traceur_has_fichesynt_h_sujetage.pdf
6. Waller JL, Maclean JR. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *Arch Intern Med*. 2003;163:2716–2724.
7. McLeod PJ, Huang AR, Tamblyn RM, Gayton DC. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *Can Med Assoc J*. 1997;156(3):385–391.
8. Laroche M-L, Charmes J-P, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol*. 9 juill 2007;63(8):725-31.
9. Laroche M-L, Charmes J-P, Nouaille Y, Picard N, Merle L. Is inappropriate medication use a major cause of adverse drug reactions in the elderly? *Br J Clin Pharmacol*. févr 2007;63(2):177-86.
10. Laroche M-L, Bouthier F, Merle L, Charmes J-P. Médicaments potentiellement inappropriés aux personnes âgées : intérêt d'une liste adaptée à la pratique médicale française. *Rev Médecine Interne*. juill 2009;30(7):592-601.
11. Stock S, Redaelli M, Simic D, Siegel M, Henschel F. Risk factors for the prescription of potentially inappropriate medication (PIM) in the elderly: An analysis of sickness fund routine claims data from Germany. *Wien Klin Wochenschr*. oct 2014;126(19-20):604-12.
12. Liperoti R, Sganga F, Landi F, Topinkova E, Denkinger MD, van der Roest HG, et al. Antipsychotic Drug Interactions and Mortality Among Nursing Home Residents With Cognitive Impairment. *J Clin Psychiatry*. 25 janv 2017;78(01):e76-82.
13. Liperoti R, Onder G, Landi F, Lapane KL, Mor V, Bernabei 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*. 15 oct 2009;70(10):1340-7.
14. Pratt N, Roughead EE, Ryan P, Salter A. Antipsychotics and the risk of death in the elderly: an instrumental variable analysis using two preference based instruments. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 16 avr 2010;19(7):699-707.
15. Schneeweiss S, Setoguchi S, Brookhart A, Dormuth C, Wang PS. Risk of death associated with the use of conventional versus atypical antipsychotic drugs

among elderly patients. *Can Med Assoc J.* 7 févr 2007;176(5):627-32.

16. Aparasu RR, Chatterjee S, Mehta S, Chen H. Risk of death in dual-eligible nursing home residents using typical or atypical antipsychotic agents. *Med Care.* 2012;50(11):961–969.

17. Huybrechts KF, Gerhard T, Crystal S, Olfson M, Avorn J, Levin R, et al. Differential risk of death in older residents in nursing homes prescribed specific antipsychotic drugs: population based cohort study. *BMJ.* 23 févr 2012;344(feb23 2):e977-e977.

18. Huybrechts KF, Brookhart MA, Rothman KJ, Silliman RA, Gerhard T, Crystal S, et al. Comparison of Different Approaches to Confounding Adjustment in a Study on the Association of Antipsychotic Medication With Mortality in Older Nursing Home Patients. *Am J Epidemiol.* 1 nov 2011;174(9):1089-99.

19. Simoni-Wastila L, Wei Y-J, Lucas JA, Brandt N, Moyo P, Huang T-YJ, et al. Mortality Risk of Antipsychotic Dose and Duration in Nursing Home Residents with Chronic or Acute Indications. *J Am Geriatr Soc.* mai 2016;64(5):973-80.

20. Hollis J, Forrester L, Brodaty H, Touyz S, Cumming R, Grayson D. Risk of death associated with antipsychotic drug dispensing in residential aged care facilities. *Aust N Z J Psychiatry.* 2007;41(9):751–758.

21. Ballard C, Lana MM, Theodoulou M, Douglas S, McShane R, Jacoby R, et al. A randomised, blinded, placebo-controlled trial in dementia patients continuing or stopping neuroleptics (the DART-AD trial). *PLoS Med.* 2008;5(4):e76.

22. Chan T-C, Luk JK-H, Shea Y-F, Lau K-H, Chan FH-W, Yu GK-K, et al. Continuous use of antipsychotics and its association with mortality and hospitalization in institutionalized Chinese older adults: an 18-month prospective cohort study. *Int Psychogeriatr.* déc 2011;23(10):1640-8.

23. Selbæk G, Aarsland D, Ballard C, Engedal K, Langballe EM, Benth JŠ, et al. Antipsychotic Drug Use Is Not Associated With Long-Term Mortality Risk in Norwegian Nursing Home Patients. *J Am Med Dir Assoc.* mai 2016;17(5):464.e1-464.e7.

24. Wei Y-J, Simoni-Wastila L, Zuckerman IH, Huang T-YJ, Brandt N, Moyo P, et al. Quality of Psychopharmacological Medication Prescribing and Mortality in Medicare Beneficiaries in Nursing Homes. *J Am Geriatr Soc.* août 2014;62(8):1490-504.

25. Bali V, Chatterjee S, Johnson ML, Chen H, Carnahan RM, Aparasu RR. Risk of Mortality in Elderly Nursing Home Patients with Depression Using Paroxetine. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* mars 2017;37(3):287-96.

26. Janus SIM, Reinders GH, van Manen JG, Zuidema SU, IJzerman MJ. Psychotropic Drug-Related Fall Incidents in Nursing Home Residents Living in the Eastern Part of The Netherlands. *Drugs RD.* juin 2017;17(2):321-8.

27. Cox CA, van Jaarsveld HJ, Houterman S, van der Stegen JCGH, Wasylewicz ATM, Grouls RJE, et al. Psychotropic Drug Prescription and the Risk of Falls in Nursing Home Residents. *J Am Med Dir Assoc.* déc 2016;17(12):1089-93.

28. Olazarán J, Valle D, Serra JA, Cano P, Muñiz R. Psychotropic Medications and Falls in Nursing Homes: A Cross-Sectional Study. *J Am Med Dir Assoc.* mars 2013;14(3):213-7.

29. Sterke CS, van Beeck EF, van der Velde N, Ziere G, Petrovic M, Looman CWN, et al. New Insights: Dose-Response Relationship Between Psychotropic Drugs and Falls: A Study in Nursing Home Residents With Dementia. *J Clin Pharmacol.* juin 2012;52(6):947-55.

30. Cooper J, Freeman M, Cook C, Burfield A. Assessment of psychotropic and

- psychoactive drug loads and falls in nursing facility residents. *Consult Pharm.* 2007;22(6):483–489.
31. Nyborg G, Brekke M, Straand J, Gjelstad S, Romøren M. Potentially inappropriate medication use in nursing homes: an observational study using the NORGE-P-NH criteria. *BMC Geriatr* [Internet]. déc 2017 [cité 28 janv 2018];17(1). Disponible sur: <http://bmcgeriatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12877-017-0608-z>
 32. Echt MA, Samelson EJ, Hannan MT, Dufour AB, Berry SD. Psychotropic drug initiation or increased dosage and the acute risk of falls: a prospective cohort study of nursing home residents. *BMC Geriatr.* 2013;13(1):19.
 33. Berry SD, Zhang Y, Lipsitz LA, Mittleman MA, Solomon DH, Kiel DP. Antidepressant prescriptions: an acute window for falls in the nursing home. *J Gerontol Ser Biomed Sci Med Sci.* 2011;66(10):1124–1130.
 34. Bozat-Emre S, Doupe M, Kozyrskyj AL, Grymonpre R, Mahmud SM. Atypical antipsychotic drug use and falls among nursing home residents in Winnipeg, Canada: Atypical antipsychotic drugs and falls. *Int J Geriatr Psychiatry.* août 2015;30(8):842-50.
 35. Damián J, Pastor-Barriuso R, Valderrama-Gama E, de Pedro-Cuesta J. Factors associated with falls among older adults living in institutions. *BMC Geriatr.* 2013;13(1):6.
 36. Berry SD, Placide SG, Mostofsky E, Zhang Y, Lipsitz LA, Mittleman MA, et al. Antipsychotic and Benzodiazepine Drug Changes Affect Acute Falls Risk Differently in the Nursing Home. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* févr 2016;71(2):273-8.
 37. Rigler SK, Shireman TI, Cook-Wiens GJ, Ellerbeck EF, Whittle JC, Mehr DR, et al. Fracture Risk in Nursing Home Residents Initiating Antipsychotic Medications. *J Am Geriatr Soc.* mai 2013;61(5):715-22.
 38. Liperoti R. Conventional or atypical antipsychotics and the risk of femur fracture among elderly patients : result of case-control study. 2007;
 39. Jalbert JJ, Eaton CB, Miller SC, Lapane KL. Antipsychotic Use and the Risk of Hip Fracture Among Older Adults Afflicted With Dementia. *J Am Med Dir Assoc.* févr 2010;11(2):120-7.
 40. Spector W, Shaffer T, Potter DEB, Correa-de-Araujo R, Rhona Limcangco M. Risk Factors Associated with the Occurrence of Fractures in U.S. Nursing Homes: Resident and Facility Characteristics and Prescription Medications: (See editorial comments by Drs. Magaziner, Miller, and Resnick on pp 464–466). *J Am Geriatr Soc.* mars 2007;55(3):327-33.
 41. Bali V, Chatterjee S, Johnson ML, Chen H, Carnahan RM, Aparasu RR. Risk of Cognitive Decline Associated With Paroxetine Use in Elderly Nursing Home Patients With Depression. *Am J Alzheimers Dis Dementiasr.* déc 2016;31(8):678-86.
 42. Bali V, Holmes HM, Johnson ML, Chen H, Fleming ML, Aparasu RR. Comparative Effectiveness of Second-Generation Antidepressants in Reducing the Risk of Dementia in Elderly Nursing Home Residents with Depression. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* janv 2016;36(1):38-48.
 43. Foebel AD, Onder G, Finne-Soveri H, Lukas A, Denking MD, Carfi A, et al. Physical Restraint and Antipsychotic Medication Use Among Nursing Home Residents With Dementia. *J Am Med Dir Assoc.* févr 2016;17(2):184.e9-184.e14.
 44. van de Ven-Vakhteeva J, Bor H, Wetzels RB, Koopmans RTCM, Zuidema SU. The impact of antipsychotics and neuropsychiatric symptoms on the quality of life of people with dementia living in nursing homes: Antipsychotics and quality of life of people with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry.* mai 2013;28(5):530-8.

45. Ruths S, Straand J, Nygaard HA, Aarsland D. Stopping antipsychotic drug therapy in demented nursing home patients: a randomized, placebo-controlled study-*The Bergen District Nursing Home Study (BEDNURS)*. *Int J Geriatr Psychiatry*. sept 2008;23(9):889-95.
46. Galik E, Resnick B. Psychotropic medication use and association with physical and psychosocial outcomes in nursing home residents: Psychotropic medications. *J Psychiatr Ment Health Nurs*. avr 2013;20(3):244-52.
47. Aparasu RR, Chatterjee S, Chen H. Risk of hospitalization and use of first-versus second-generation antipsychotics among nursing home residents. *Psychiatr Serv*. 2014;65(6):781-788.
48. Aparasu RR, Chatterjee S, Chen H. Risk of Pneumonia in Elderly Nursing Home Residents Using Typical Versus Atypical Antipsychotics. *Ann Pharmacother*. avr 2013;47(4):464-74.
49. Albert SG, Grossberg GT, Thaipisuttikul PJ, Scouby J, Green E. Atypical Antipsychotics and the Risk of Diabetes in an Elderly Population in Long-Term Care: A Retrospective Nursing Home Chart Review Study. *J Am Med Dir Assoc*. févr 2009;10(2):115-9.
50. Jalbert JJ, Daiello LA, Eaton CB, Miller SC, Lapane KL. Antipsychotic Use and the Risk of Diabetes in Nursing Home Residents with Dementia. *Am J Geriatr Pharmacother*. juin 2011;9(3):153-63.
51. Gustafsson M, Isaksson U, Karlsson S, Sandman P-O, Lövheim H. Behavioral and psychological symptoms and psychotropic drugs among people with cognitive impairment in nursing homes in 2007 and 2013. *Eur J Clin Pharmacol*. août 2016;72(8):987-94.
52. Yin Y, Liu Y, Zhuang J, Pan X, Li P, Yang Y, et al. Low-Dose Atypical Antipsychotic Risperidone Improves the 5-Year Outcome in Alzheimer's Disease Patients with Sleep Disturbances. *Pharmacology*. 2015;96(3-4):155-62.
53. Lounis Y, Bonnet-Zamponi D, Pautas É, Gaubert-Dahan M-L. [What happened after meprobamate's withdrawal? Survey in two nursing homes]. *Soins Gerontol*. avr 2016;(118):26-30.
54. Bronskill SE, Rochon PA, Gill SS, Herrmann N, Hillmer MP, Bell CM, et al. The relationship between variations in antipsychotic prescribing across nursing homes and short-term mortality: Quality of care implications. *Med Care*. 2009;47(9):1000-1008.
55. Bali V, Chatterjee S, Johnson ML, Chen H, Carnahan RM, Aparasu RR. Risk of Cognitive Decline Associated With Paroxetine Use in Elderly Nursing Home Patients With Depression. *Am J Alzheimers Dis Dementiasr*. déc 2016;31(8):678-86.
56. HAS. fiche parcours polypathologie du sujet age prise en charge d'un personne agee polypathologique en soins primaires [Internet]. 2015 [cité 12 août 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-04/fiche_parcours_polypathologie_du_sujet_age.pdf
57. Cumming RG, Klineberg RJ. Fall frequency and characteristics and the risk of hip fractures. *J Am Geriatr Soc*. 1994;42(7):774-778.
58. HAS. maladie d' alzheimer et maladies apparentées: prise en charge dse troubles du comportement perturbateurs. 2009.
59. Ostéoporose [Internet]. Inserm. [cité 12 août 2018]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/osteoporose>
60. ANAES. Evaluation des pratiques professionnelles dans les établissements de santé limiter les risques de la contention physique de la personne agée [Internet].

2000 [cité 12 août 2018]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/contention.pdf>

61. Conversat Nigay C, Morgny C, Manckoundia P, Lenfant L, Pfitzenmeyer P. qualite de vie au sein d un ehpad etude du ressenti des residents. *Annales de Gerontologie*. sept 2010;3(3):161-8.

62. HAS. etat des lieux : niveau preuve et gradation des recommandations de bonnes pratiques. 2013.

63. Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME. Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis: I. Psychotropic drugs. *J Am Geriatr Soc*. 1999;47(1):30–39.

64. Bloch F, Thibaud M, Dugué B, Brèque C, Rigaud A-S, Kemoun G. Psychotropic drugs and falls in the elderly people: updated literature review and meta-analysis. *J Aging Health*. 2011;23(2):329–346.

65. Ćurković M, Dodig-Ćurković K, Petek Erić A, Kralik K, Pivac N. Psychotropic medications in older adults: a review. *Psychiatr Danub*. 2016;28(1):0–24.

Annexe

1 Annexe 1 : Équation de recherche selon les bases de données :

Équation de recherche dans la base de données PubMed :

((("psychotropic drugs"[Pharmacological Action] OR "psychotropic drugs"[MeSH Terms] OR ("psychotropic"[All Fields] AND "drugs"[All Fields]) OR "psychotropic drugs"[All Fields] OR "psychotropic"[All Fields]) AND ("nursing homes"[MeSH Terms] OR ("nursing"[All Fields] AND "homes"[All Fields]) OR "nursing homes"[All Fields] OR ("nursing"[All Fields] AND "home"[All Fields]) OR "nursing home"[All Fields]) AND ("aged"[MeSH Terms] OR "aged"[All Fields] OR "elderly"[All Fields])) AND ("loattrfull text"[sb] AND ("2007/01/01"[PDAT] : "2017/12/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND "aged"[MeSH Terms])

Équation de recherche dans la base de données Google Scholar:

(psychotropic OU psychotrope) AND (nursing home OU EHPAD) AND (65 years and older OU 65 ans et plus)

Équation de recherche dans la base de données Lissa :

(psychotropic OU psychotrope) ET (EHPAD OU nursing home)

Céline GAST

Équation de recherche dans la base de données BSPD :

(psychotropic OU psychotrope) AND (nursing home ou EHPAD)

Équation de recherche dans la base de données PsychInfo :

« psychotropic » AND Age Group: Aged (65 years & older)

Équation de recherche dans la revue Exercer : Psychotropes

Équation de recherche dans La Revue du Praticien : (Psychotropes) ET (EHPAD)

Équation de recherche dans la revue Gériatrie : Psychotropes

2 Annexe 2 : Validité interne des études observationnelles

Grille d'évaluation élaborée d'après les données du groupe Cochrane.

Vérification de la validité interne de chaque document inclus grâce à la grille ci-dessous, notée de 0 à 8.

La question clinique est-elle clairement formulée ? /2	Clairement identifiable et cohérente 2/2
	Difficilement identifiable ou cohérente 1/2
	Non identifiable et non cohérent 0/2
Le contexte et les patients sont-ils sélectionnés de manière appropriée pour répondre à la question ? Comment ont-ils été sélectionnés ? /2	Contexte et sélection patients décrits et adaptés 2/2
	Contexte et/ou sélection patients non décrits mais semble adaptés 1/2
	Non adaptés 0/2
Les méthodes de recueil des données ont-elles été décrites de façon suffisamment détaillée ? Quelles sont-elles ? /2	Méthode identifiable et bien décrite 2/2
	Décrite mais difficilement identifiable 1/2
	Non décrite 0/2
Les méthodes d'analyse des données sont-elles appropriées ? Quelles sont-elles ? /2	Décrites et appropriées 2/2
	Non décrites mais semblent appropriés 1/2
	Non appropriées 0/2
Total	/8

AUTEUR : Nom : GAST

Prénom : Céline

Date de Soutenance : 27/09/2018

Titre de la Thèse : La prescription de psychotropes et leurs effets en EHPAD :

Revue systématique de la littérature.

Thèse - Médecine - Lille 2018

Cadre de classement : Médecine Générale

DES + spécialité : Médecine Générale

Mots-clés : psychotrope, psychotropes, nursing home, EHPAD,
65 years and older, 65 ans et plus

Résumé :

Contexte : Selon la Haute Autorité de Santé, les psychotropes sont sur prescrits de façon chronique, et entraînent des effets indésirables. L'objectif était d'établir une revue systématique de la littérature sur la prescription des psychotropes, ainsi que son effet chez les personnes âgées de soixante-cinq ans et plus, résidant en EHPAD.

Matériel et Méthodes : Il s'agit d'une revue systématique descriptive de la littérature effectuée à l'aide de huit bases de données différentes, étudiant dix années de publication (2007-2017), par trois investigateurs.

Résultats : Quarante-cinq articles ont été inclus. La prescription de psychotropes chez les personnes âgées de soixante-cinq ans et plus, résidant en EHPAD a des effets néfastes et est associée à une augmentation du risque de mortalité, d'hospitalisation, de chute, de fracture (notamment de hanche) et de déclin cognitif. La littérature est discordante concernant leur implication dans la baisse de la qualité de vie. Cette prescription ne semble pas avoir d'impact sur le risque de pneumonie et l'apparition de diabète. Elle aurait un effet bénéfique en diminuant les troubles du sommeil nocturnes.

Conclusion : La littérature révèle un effet défavorable de la prescription des psychotropes chez cette population, bien que les pratiques évoluent et que des recommandations existent. Il serait intéressant de proposer des interventions auprès des médecins généralistes afin de gérer cette prescription du début à la fin.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Christophe BERKHOUT

Assesseurs : Monsieur le Professeur Jean-Marc LEFEBVRE
Monsieur le Docteur Nassir MESSAADI (**Directeur de Thèse**)
Monsieur le Docteur Fernand-Didier KIHANI

