

Université de Sherbrooke

**L'impact économique des ordonnances potentiellement non appropriées  
de benzodiazépines dans la population âgée vivant à domicile**

Par  
Pierre-Alexandre Dionne, B.Sc.  
Programmes des sciences cliniques

Mémoire présenté à la Faculté de médecine et des sciences de la santé en vue  
de l'obtention du grade de maître ès sciences (M.Sc.) en sciences cliniques

Sherbrooke, Québec, Canada  
Février, 2012

Membres du jury d'évaluation  
Helen-Maria Vasiliadis, directrice de recherche  
Programmes des sciences cliniques  
Michel Prévile, directeur de recherche  
Programmes des sciences cliniques  
Maryse Guay, membre interne du jury  
Programmes des sciences cliniques  
Lyne Lalonde, membre externe du jury  
Axe Médicaments et santé des populations  
Faculté de pharmacie, Université de Montréal



Library and Archives  
Canada

Published Heritage  
Branch

395 Wellington Street  
Ottawa ON K1A 0N4  
Canada

Bibliothèque et  
Archives Canada

Direction du  
Patrimoine de l'édition

395, rue Wellington  
Ottawa ON K1A 0N4  
Canada

*Your file Votre référence*

*ISBN: 978-0-494-94388-5*

*Our file Notre référence*

*ISBN: 978-0-494-94388-5*

#### NOTICE:

The author has granted a non-exclusive license allowing Library and Archives Canada to reproduce, publish, archive, preserve, conserve, communicate to the public by telecommunication or on the Internet, loan, distribute and sell theses worldwide, for commercial or non-commercial purposes, in microform, paper, electronic and/or any other formats.

The author retains copyright ownership and moral rights in this thesis. Neither the thesis nor substantial extracts from it may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

#### AVIS:

L'auteur a accordé une licence non exclusive permettant à la Bibliothèque et Archives Canada de reproduire, publier, archiver, sauvegarder, conserver, transmettre au public par télécommunication ou par l'Internet, prêter, distribuer et vendre des thèses partout dans le monde, à des fins commerciales ou autres, sur support microforme, papier, électronique et/ou autres formats.

L'auteur conserve la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent cette thèse. Ni la thèse ni des extraits substantiels de celle-ci ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

---

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms may have been removed from this thesis.

While these forms may be included in the document page count, their removal does not represent any loss of content from the thesis.

Conformément à la loi canadienne sur la protection de la vie privée, quelques formulaires secondaires ont été enlevés de cette thèse.

Bien que ces formulaires aient inclus dans la pagination, il n'y aura aucun contenu manquant.

Canada

# **The economic impact of potentially inappropriate prescriptions of benzodiazepines in the elderly living in the community**

By  
Pierre-Alexandre Dionne, B.Sc.  
Clinical sciences programs

Thesis presented to the Faculty of Medicine to obtain a Master's Degree of Science (M.Sc.) in Clinical Sciences, Faculty of Medicine and Health Sciences, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada, J1H 5N4

Although a useful treatment for anxiety disorders, benzodiazepines (BZD) are highly prescribed among the elderly and are a major source of potentially inappropriate prescriptions (PIP) within this population. A study has been carried out to describe, from a healthcare system perspective, health service use and related costs associated with potentially inappropriate prescriptions (PIPs) of benzodiazepines (BZDs) affecting the elderly living at home in Quebec. Secondary analyses were performed on the data of the ESA Survey (Survey on the Health of the Elderly, 2006), a representative sample (n=2811) of Quebec's community-dwelling elderly ( $\geq 65$  years of age). Only participants covered by Quebec's public drug insurance plan were retained for this study (n=2320). The definition of the PIP of BZD was based on Beers criteria (Fick, 2003) and the potential for BZD-related drug interactions (Ben Amar, 2007). Using a retrospective cohort design with a 12-month follow-up period, logistic regression was used to test the association between PIPs of BZD and healthcare service use. The cost analysis was carried out using a generalised linear model (GLM) with a gamma distribution (Log Link). 32% (n=744) of participants were using BZDs and 44% (n=331) of BZD users received at least one PIP. Multivariate analyses showed that participants susceptible to BZD-related drug interactions, unlike patients with PIPs according to Beers, had higher risks of hospitalisations, emergency department visits and outpatient visits as well as higher healthcare costs (+ \$3076 (2009 \$CAD)) in comparison with appropriate BZD users. BZD-related drug interactions were therefore potentially associated with a significant economic burden for the Quebec healthcare system. Using both administrative and survey data, permitting the control of a number of factors, this research project highlights the relevance of studying the inappropriate prescriptions of BZDs, especially BZD-related drug interactions, that are affecting up to 7% of the elderly population, as well as developing strategies to reduce them.

**Key words:** benzodiazepines; inappropriate prescribing, drug interactions; excess costs, healthcare service utilization, elderly

## TABLE DES MATIÈRES

Introduction.....	1
Chapitre 1 : Problématique.....	3
1.1 L'utilisation de benzodiazépines chez les personnes âgées.....	3
1.2 Recommandations cliniques concernant les benzodiazépines.....	5
1.3 La polypharmacie et les personnes âgées.....	6
1.4 Interactions médicamenteuses impliquant une benzodiazépine.....	6
1.5 Ordonnances potentiellement non appropriées (OPNA).....	7
1.6 Facteurs associés à l'obtention d'une OPNA.....	8
1.7 La prévalence d'OPNA dans la population âgée.....	8
Chapitre 2 : Recension des écrits.....	10
2.1 Stratégie de recherche documentaire.....	10
2.2 Conséquences cliniques des OPNAs.....	11
Chapitre 3 : Objectifs de recherche.....	17
3.1 Hypothèse.....	17
3.2 Cadre conceptuel.....	17
Chapitre 4 : Méthodologie.....	19
4.1 Dispositif de l'étude ESA.....	19
4.2 Population à l'étude.....	20
4.3 Méthode d'échantillonnage.....	20
4.4 Recrutement des participants et procédure.....	21
4.5 Échantillon analytique.....	22
4.7 Devis de recherche.....	24
4.8 Variables indépendantes : Ordonnance potentiellement non appropriée (OPNA).....	25
4.9 Variables dépendantes : Utilisation des services de santé.....	29
4.10 Variables dépendantes : Données économiques.....	30
4.11 Variables de confusion.....	33
4.12 Analyses.....	35
Chapitre 5 : Résultats.....	38
5.1 Prévalence d'OPNA.....	38
5.2 Caractéristiques des consommateurs avec OPNA.....	38
5.3 Analyse des coûts.....	39
Chapitre 6: Article.....	42
Chapitre 7 : Discussion générale.....	68
7.1 Rappel des résultats en fonction des objectifs de recherche.....	68
7.2 Implications cliniques.....	71
7.3 Du point de vue de la recherche.....	72
7.4 Forces et limites.....	73
Conclusion.....	76
Remerciements.....	77
Bibliographie.....	79
Annexes.....	88
Annexe 1: Classification des benzodiazépines selon leur durée d'action.....	89

<b>Annexe 2: Les recommandations du Collège des médecins touchant l'utilisation prolongée des benzodiazépines (1997).....</b>	<b>91</b>
<b>Annexe 3: Lettre de participation envoyée aux participants ayant accepté de participer à l'Enquête ESA lors de l'entrevue téléphonique .....</b>	<b>96</b>
<b>Annexe 4: Formulaire de consentement des participants.....</b>	<b>98</b>
<b>Annexe 5: Approbations éthiques pour l'ESA et la RAMQ .....</b>	<b>100</b>
<b>Annexe 6: Soumission de l'article 1 .....</b>	<b>109</b>
<b>Annexe 7: Formulaire d'autorisation d'intégration de l'article .....</b>	<b>111</b>

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Synthèse des écrits sur le sujet des conséquences cliniques et économiques des OPNAs de BZDs chez les aînés.....	16
Tableau 2. Critères utilisés pour la définition d'ordonnance potentiellement non appropriée (OPNA).....	27
Tableau 3. Coûts unitaires des services de santé selon les rapports d'activité du MSSS† .....	33
Tableau 4. Analyse univariée des coûts en soins de santé en fonction de la présence d'une OPNA de BZDs. ....	40

### Article 1

Table 1. Respondents' characteristics as a function of the presence of potentially inappropriate prescriptions (PIPs) of BZD .....	57
Table 2. Multivariate logistic regressions of the influence of potentially inappropriate prescriptions (PIPs) on healthcare service use in the elderly using benzodiazepines (n=744) .....	59
Table 3. Multivariate analysis of total healthcare costs as a function of the presence of potentially inappropriate prescriptions (PIPs) of BZD categorized in mutually exclusive groups (n=744) .....	61

**LISTE DES FIGURES**

Figure 1. Plan de recherche documentaire .....	11
Figure 2. Adaptation du modèle comportemental d'Andersen et Newman (1973) sur l'utilisation des services de santé .....	18
Figure 3. Déroulement de l'enquête ESA.....	20
Figure 4. Caractéristiques de l'échantillon analytique .....	23
Figure 5. Schématisation du devis de recherche utilisé pour cette étude.....	25

## LISTE DES ABREVIATIONS

APA	American Psychiatric Association
ASH	Classe de médicaments des anxiolytiques, sédatifs et hypnotiques
BZD	Benzodiazépines
CMQ	Collège des médecins du Québec
CDM	Conseil du médicament du Québec
CIDI	Composite International Diagnostic Interview
ICIS	Institut canadien d'information sur la santé
CLSC	Centre local de services communautaires
CPA	Canadian Psychiatric Association
CPS	Compendium canadien des produits et spécialités pharmaceutiques
DIS	Diagnostic Interview Schedule
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4e édition
DSM-IV-TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4e édition Text Revision
EIM	Effet indésirable relié à la médication
ESA	Enquête sur la santé des aînés
ESA-Q	Questionnaire ESA (module diagnostic)
ETP	Équivalent temps plein
GABA	Gamma-aminobutyric acid
ICD-9	International Classification of Disease 9 <sup>e</sup> révision
IM	Interaction médicamenteuse
IM-BZD	Interaction médicamenteuse impliquant une benzodiazépine
ISRS	Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
MCO	Managed Care Organization
MED-ÉCHO	Maintenance et exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière
MMSE	Mini-Mental State Examination
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec
OPNA	Ordonnance potentiellement non appropriée
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
SNC	Système nerveux central

## INTRODUCTION

Les médicaments psychotropes, dont font partie les antidépresseurs et les benzodiazépines, sont parmi les médicaments les plus prescrits chez les personnes âgées. Bien que ces agents aient démontré une bonne efficacité et une bonne innocuité lors des essais cliniques effectués auprès de la population adulte, leur efficacité et leur innocuité en situation réelle sont toujours questionnées chez les personnes âgées. Cela s'explique par la non-observance au traitement, la réactivité différente aux médicaments et la consommation simultanée de plusieurs médicaments, phénomènes très fréquents dans cette population. Ainsi, les personnes âgées sont plus à risque de consommation non appropriée de psychotropes et d'interactions médicamenteuses que la population âgée de moins de 65 ans.

Les benzodiazépines ont été démontrées comme étant l'une des principales sources d'ordonnances non appropriées chez les personnes âgées. La consommation des agents de cette classe thérapeutique a été associée à maintes reprises à un risque accru de chutes, d'accidents et d'hospitalisations chez cette population. Toutefois, peu d'études ont déterminé si ces effets indésirables sont la conséquence de la consommation de benzodiazépines elle-même, de leur consommation non appropriée ou des interactions médicamenteuses impliquant les benzodiazépines. Considérant le vieillissement de la population actuel et le contexte économique des systèmes de santé canadiens, il est important d'étudier les conséquences cliniques et économiques associées aux ordonnances potentiellement non appropriées et aux interactions médicamenteuses dans la population âgée. En effet, bien documenter ces habitudes de pratique modifiables pourrait permettre de développer des stratégies pour en réduire les conséquences dans l'optique d'améliorer la santé des patients âgés et d'optimiser l'efficacité de notre système de santé financé par l'État.

Combinant plusieurs notions et méthodes de la pharmacologie, de l'épidémiologie et de la pharmacoéconomie, ce projet de recherche représente une opportunité unique de décrire l'utilisation des services de santé et les coûts excédentaires associés aux ordonnances potentiellement non appropriées de benzodiazépines chez un échantillon représentatif de personnes âgées vivant à domicile au Québec. Les résultats de ce mémoire seront présentés sous forme d'un article.

## CHAPITRE 1 : PROBLÉMATIQUE

Les benzodiazépines (BZD) représentent la classe de médicaments la plus prescrite au sein des Anxiolytiques, Sédatifs et Hypnotiques (ASH) (Bogunovic et Greenfield, 2004; RAMQ, 2001). Leur action sédative résulte de l'activation des récepteurs Gamma-aminobutyric acid (GABA) au niveau du système nerveux central (SNC) (Bogunovic et Greenfield, 2004; Dailly et Bourin, 2008). Ces médicaments sont principalement indiqués pour les troubles anxieux, les troubles d'ajustements et l'insomnie (Olkola et Ahonen, 2008; Page, 2006). La nature de l'indication (effet sédatif ou hypnotique) est en majeure partie reliée à leur demi-vie ( $T_{1/2}$ ), un indicateur de leur durée d'action dans l'organisme et du temps d'élimination du médicament. La classification des BZDs en fonction de leur durée d'action est présentée en Annexe 1.

Les avantages que possèdent les BZDs comparativement à d'autres médicaments psychotropes, dont les agents antidépresseurs, sont leur début d'action rapide et leur faible prix d'acquisition (Rosenbaum, 2005; Yang *et al.*, 2008). Bien que les BZDs soient reconnues comme étant efficaces et relativement bien tolérées (Stevens et Pollack, 2005), ces médicaments sont associés à un phénomène de tolérance, un fort potentiel d'abus et de dépendance et particulièrement un important syndrome de sevrage (Ashton, 2005; Dailly et Bourin, 2008; Madhusoodanan et Bogunovic, 2004; Voyer *et al.*, 2009).

### 1.1 L'utilisation de benzodiazépines chez les personnes âgées

Malgré la parution de recommandations portant sur l'adoption de nouvelles modalités de traitements pour les troubles d'anxiété, notamment les antidépresseurs de type *Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine* (ISRS), au cours des deux dernières décennies (Flint et Gagnon, 2003; Piccinelli *et al.*, 1995; Sramek *et al.*, 2002; Zoberi et Pollard, 2010), les BZDs sont encore largement prescrites chez les personnes âgées et dans plusieurs cas, pour de

longues périodes (Bartlett *et al.*, 2004; Ciuna *et al.*, 2004; Devane *et al.*, 2005; Jorm *et al.*, 2000; Voyer *et al.*, 2005). Au Québec, l'étude populationnelle ESA a rapporté une prévalence de consommation de 32 % chez les aînés vivant à domicile et une consommation moyenne de 205 jours par année (Prévaille *et al.*, 2011). D'autres études, effectuées au sein de différents systèmes de soins, ont rapporté qu'entre 9 et 41 % de la population âgée consommait des BZDs (Aparasu *et al.*, 2003; Dailly et Bourin, 2008; Madhusoodanan et Bogunovic, 2004). Cette prévalence serait encore plus élevée chez les personnes âgées institutionnalisées (Dailly et Bourin, 2008).

Les personnes âgées sont plus susceptibles de présenter une consommation inappropriée de BZD et d'être victimes d'évènements indésirables liés à la médication (EIMs), tendance expliquée principalement par une altération des fonctions physiologiques et métaboliques, appelées propriétés pharmacocinétiques. (Bogunovic et Greenfield, 2004; Fick *et al.*, 2003; Lechevallier *et al.*, 2003; Mort et Aparasu, 2002) Ces altérations pharmacocinétiques correspondent à une diminution du volume de distribution, causé par une augmentation de la masse adipeuse et une diminution de la masse musculaire, une diminution du métabolisme hépatique et une diminution de la clairance rénale, soit l'élimination du médicament par les reins. Ces altérations peuvent entraîner une augmentation de la demi-vie ( $T_{1/2}$ ) et une augmentation de la concentration plasmatique de BZD chez la population âgée. De plus, des altérations liées à l'âge au niveau des récepteurs du système nerveux central (SNC) peuvent expliquer une augmentation de la sensibilité aux effets des BZDs (Katzung, 2009). Ainsi, il y a une augmentation du risque d'accumulation de BZDs et de sédation excessive chez la population gériatrique (Dailly et Bourin, 2008), et conséquemment un risque accru de chutes, d'accidents et d'hospitalisations (Barbone *et al.*, 1998; Bolton *et al.*, 2008; Cumming et Le Couteur, 2003; Neutel, 1995; Wagner *et al.*, 2004; Woolcott *et al.*, 2009). Toutefois, l'association entre la demi-vie ( $T_{1/2}$ ) ou le type de BZD

prescrit (BZD à action sédatrice ou hypnotique) et l'occurrence d'EIMs demeure imprécise dans la littérature (Sgadari *et al.*, 2000; Tamblyn *et al.*, 2005).

## 1.2 Recommandations cliniques concernant les benzodiazépines

Pour remédier à ces altérations physiologiques et métaboliques, des recommandations cliniques sur l'utilisation des benzodiazépines chez les personnes âgées ont été émises. Selon l'Association des pharmaciens du Canada, les ordonnances de BZDs à longue durée d'action ( $T_{1/2} \geq 24$  heures), telles que le diazépam (Valium®), le flurazépam (Dalmane®) et le chlordiazépoxyde (Librax®), devraient être évitées chez les personnes âgées. De plus, le dosage des BZDs ayant une durée d'action courte à intermédiaire ( $T_{1/2} < 24$  heures) devrait être ajusté et inférieur à celui d'un adulte de moins de 65 ans (Canadian Pharmacists Association, 2011). Toutefois, aucun dosage spécifique n'a été publié au sein du Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques canadien (CPS) pour laisser place au jugement clinique du médecin. Des outils pour la détection de la consommation non appropriée de médicament chez les aînés ont établi des doses à ne pas dépasser pour chacune des BZDs à courte ou intermédiaire action, mais il ne s'agit toutefois pas de recommandations cliniques (Beers, 1997; Fick *et al.*, 2003). Ces critères seront présentés dans une section subséquente.

Le Collège des médecins du Québec a émis en 1997 des recommandations concernant la durée d'utilisation et l'utilisation concomitante de BZDs dans la population générale. Il est recommandé de ne pas consommer des BZDs pour une période supérieure à 3 mois (90 jours) et de ne pas utiliser 2 ou plusieurs BZDs simultanément. Toutefois, ces recommandations comportent plusieurs exceptions nécessitant la connaissance de la situation clinique du patient, ce qui les rend difficilement applicables au niveau de la recherche. Ces recommandations et leurs exceptions sont présentées en annexes (Annexe 2).

### 1.3 La polypharmacie et les personnes âgées

Les personnes âgées souffrent généralement de multiples conditions médicales et sont par le fait même de grands consommateurs de médicaments (Gurwitz, 2004). Des enquêtes au sein de populations âgées vivant à domicile ont rapporté que ces patients consomment entre 2 et 9 médicaments en moyenne par jour (Hajjar *et al.*, 2007). De plus, ils consomment de nombreux médicaments en vente libre, des vitamines et des produits naturels. La polypharmacie est ainsi plus fréquente chez les personnes âgées, ce qui augmente leur susceptibilité de consommation inappropriée de médicaments et d'interactions médicamenteuses (Cannon *et al.*, 2006; Johnell et Klarin, 2007; Linjakumpu *et al.*, 2002).

### 1.4 Interactions médicamenteuses impliquant une benzodiazépine

Les BZDs sont susceptibles d'interactions médicamenteuses (IMs) avec d'autres agents ASH et plusieurs autres classes de médicaments, notamment les opiacés analgésiques, les anticonvulsivants, les bloqueurs de canaux calciques, les antibiotiques macrolides, la digoxine ainsi que certains antidépresseurs (Trazodone, fluoxétine, fluvoxamine) (Ben Amar et Centre québécois de lutte aux dépendances, 2007; Flockhart et Oesterheld, 2000; Micromedex Inc.; Stockley et Baxter, 2006; Tamblyn *et al.*, 1994) Ces IMs sont principalement de nature pharmacocinétique (c.-à-d. affectant le métabolisme ou l'élimination du médicament) et causées par l'inhibition des cytochromes P450s (CYP2C19 et CYP3A4), enzymes responsables du métabolisme des BZDs : alprazolam, clonazepam, diazepam, midazolam et triazolam (Ben Amar et Centre québécois de lutte aux dépendances, 2007; Flockhart et Oesterheld, 2000).

De plus, d'autres interactions, de nature pharmacodynamique (c.-à-d. affectant l'effet du médicament sur l'organisme) et causées principalement par une potentialisation de l'effet inhibiteur des BZDs au niveau du SNC, peuvent provoquer une sédation excessive chez des patients préalablement à risque, tels que les aînés. Également, la consommation simultanée d'alcool et de BZDs est

associée à un risque important de sédation profonde pouvant mener jusqu'au coma et la mort (Ben Amar et Centre québécois de lutte aux dépendances, 2007; Katzung, 2009). Les interactions médicamenteuses impliquant une BZD (IM-BZD) sont généralement jugées modérées; seules quelques-unes sont jugées sévères, raison pour laquelle il s'agit d'une problématique peu documentée chez les personnes âgées. Pourtant, des études récentes ont démontré que les patients âgés avec consommation de BZD susceptible d'IM avaient un risque accru de blessures et de fractures de la hanche (French *et al.*, 2005; Tillement *et al.*, 2001; Zint *et al.*, 2010).

Ainsi, chez les personnes âgées, les médecins devraient ajuster la dose de BZD prescrite, éviter les BZD à longue action et être prudents avec la prise simultanée de psychotropes ou d'autres médicaments dans l'optique d'éviter l'occurrence d'évènements indésirables reliés à la médication (EIMs) (Dailly et Bourin, 2008; Fick *et al.*, 2003; Hanlon *et al.*, 2002).

### 1.5 Ordonnances potentiellement non appropriées (OPNA)

Une ordonnance potentiellement non appropriée (OPNA) a été définie comme étant l'ordonnance d'un médicament qui présente plus de risques que de bénéfices potentiels pour le patient et/ou qui ne respecte pas les standards médicaux (Hanlon *et al.*, 2001). Il est important de ne pas confondre l'ordonnance non appropriée avec la surutilisation (« Overuse »), soit la prise de plusieurs médicaments dont certains ne sont pas cliniquement indiqués ou nécessaires, et avec la sous-utilisation (« Underuse »), qui correspond à l'omission ou la non-adhésion à un traitement pharmacologique. Au cours des dernières années, des chercheurs et cliniciens ont développé des outils pour détecter et étudier les OPNAs chez les personnes âgées, soient les principaux consommateurs de médicaments. Les critères de Beers (Beers *et al.*, 1991), développés en 1991 aux États-Unis, est l'outil de détection le plus connu et fréquemment cité dans la littérature (Chang et Chan, 2010). Il consiste en une liste explicite de médications potentiellement inappropriées qui inclut l'addition de

médicament à éviter selon la condition médicale. Ces critères ont été révisés en 1997 et 2002 par des groupes d'experts américains (Beers, 1997; Fick *et al.*, 2003) alors que d'autres outils de détections similaires ont été développés aux quatre coins de la planète (Gallagher *et al.*, 2008; McLeod *et al.*, 1997; Zhan *et al.*, 2001).

### 1.6 Facteurs associés à l'obtention d'une OPNA

Plusieurs études épidémiologiques ont déterminé les facteurs individuels et cliniques associés à l'obtention d'une OPNA de toutes causes chez les personnes âgées. Certaines variables prédisposantes, telles que l'âge (être plus âgé), le genre (être une femme), un faible niveau d'éducation et un faible revenu ont été associés à l'obtention d'une OPNA (Aparasu et Mort, 2000; Bongue *et al.*, 2009; Buck *et al.*, 2009; Fialová *et al.*, 2005; Haider *et al.*, 2009; Lechevallier-Michel *et al.*, 2005) C'est également le cas pour certaines caractéristiques cliniques, soit la polypharmacie, un nombre élevé de visites médicales et certaines conditions de santé physique et mentale, dont la dépression et les maladies cardiaques (Akazawa *et al.*, 2010; Fialová *et al.*, 2005; Lin *et al.*, 2008; Locatelli *et al.*, 2010; Tamblyn *et al.*, 1994). Peu d'études ont évalué spécifiquement les facteurs associés à l'obtention d'une OPNA de BZD; seulement l'âge (être plus âgé), une condition de santé précaire, la polypharmacie et un nombre élevé de visites médicales et de pharmacie consultée ont été associés à une consommation inappropriée de BZD dans la population âgée (Johnell *et al.*, 2007; Manthey *et al.*, 2011).

### 1.7 La prévalence d'OPNA dans la population âgée

Les OPNAs sont très fréquentes dans la population âgée, soit une prévalence annuelle de 12 à 35 % selon la méthode de collecte et la définition utilisée (Barry *et al.*, 2006; Fialová *et al.*, 2005; Gaudet et Tremblay, 2009; Hanlon *et al.*, 2001; Tamblyn *et al.*, 1994; Zhan *et al.*, 2001). Les BZDs sont considérées comme étant l'une des principales sources d'OPNAs dans la population âgée. La

prévalence d'OPNAs de BZDs a été estimée entre 11 et 20 %, ce qui représente environ 50 % des consommateurs (Fialová *et al.*, 2005; Gallagher et O'Mahony, 2008; Gaudet et Tremblay, 2009; Mort et Aparasu, 2002; Tamblyn *et al.*, 1994). Plus spécifiquement pour la province de Québec, une étude du Conseil du médicament du Québec a déterminé à l'aide des critères de Beers (Fick *et al.*, 2003) que près d'un tiers de toutes les OPNAs étaient reliées à une consommation inappropriée de BZD en 2006 et que la principale source d'OPNAs était la clonazépam (Rivotril®), une BZD à longue action. (Gaudet et Tremblay, 2009).

Bien qu'il s'agisse d'une problématique très importante, très peu d'études, dont aucune au Canada, ont évalué les conséquences cliniques et économiques des OPNAs de BZDs chez les personnes âgées. Ce projet de recherche représente une occasion unique de documenter l'utilisation des services de santé et les coûts associés à cette problématique chez un large échantillon de personnes âgées vivant à domicile au Québec à l'aide de données d'enquête et de données administratives, permettant ainsi une meilleure validité des résultats.

## CHAPITRE 2 : RECENSION DES ÉCRITS

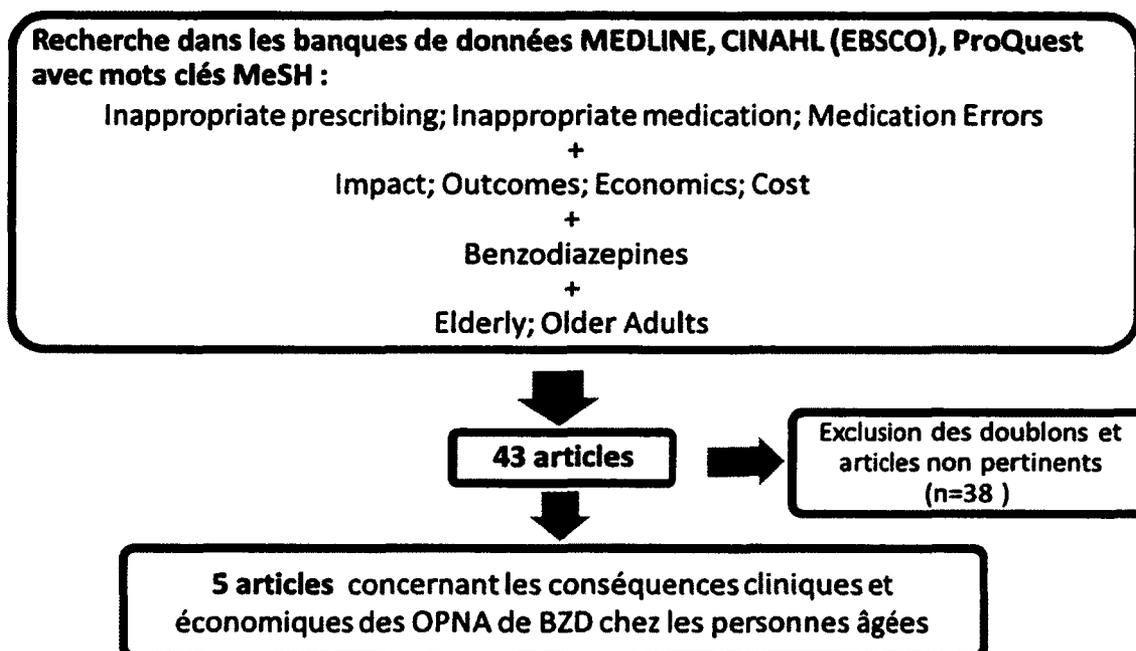
### 2.1 Stratégie de recherche documentaire

Une recension des écrits a été effectuée dans les banques de données Medline, CINAHL, EMBASE et ProQuest sur la problématique des conséquences cliniques et économiques des OPNAs de BZD dans la population âgée. La stratégie a été la suivante; i) une combinaison de mots clés MeSH a été effectuée pour répertorier un grand nombre d'articles sur ce sujet dans les banques de données; ii) un passage au crible de tous ces articles et exclusion des doublons et des articles non pertinents selon les critères d'inclusion iii) une recherche boule de neige à partir des écrits recensés. Pour être inclus dans cette recension, les écrits devaient être écrit dans la langue française ou anglaise, devaient porter spécifiquement sur les OPNAs de BZDs et devaient concerner les personnes âgées. De plus, une succincte revue de la littérature grise a été effectuée à l'aide du moteur de recherche GOOGLE pour répertorier des rapports gouvernementaux ou des écrits non présents dans la littérature scientifique. La figure 1 présente le plan de recherche documentaire ainsi que les mots clés MeSH utilisés pour cette recension.

Bien que les conséquences cliniques et économiques des OPNAs de toutes causes confondues soient très bien décrites dans la littérature (Akazawa et al., 2010; Fick et al., 2008; Fu et al., 2007; Jano et Aparasu, 2007; Landi et al., 2007; Lin et al., 2008; Page et Ruscin, 2006), très peu d'auteurs se sont intéressés spécifiquement aux OPNAS de BZDs. Au total, 5 articles ont été répertoriés : 4 études ont évalué les conséquences cliniques des OPNAs, soient les EIMs, les chutes et les fractures, et 2 études ont évalués les conséquences économiques. L'ensemble des études sur les OPNAs concerne les personnes âgées, car les critères de détection ont été conçus spécifiquement pour cette population. Ces études ont pour la plupart utilisé les critères de Beers pour définir la consommation potentiellement inappropriée de BZDs. Seule une étude, celle de

Cahir et collaborateur (2010) effectuée en Irlande, a utilisé les critères de détection STOPP (Gallagher *et al.*, 2008) pour évaluer les coûts associés aux OPNAs. Ces derniers sont adaptés à la pratique médicale européenne et les critères visant l'utilisation des BZDs sont quelque peu différents de ceux de Beers; ils comportent uniquement les BZDs à longue durée d'action sans toutefois établir des doses de BZDs à courte et intermédiaire action à ne pas dépasser. Ces écrits sont présentés en détail au tableau 1.

**Figure 1. Plan de recherche documentaire**



## 2.2 Conséquences cliniques des OPNAs

Les 4 études qui ont évalué les conséquences cliniques des OPNA de BZDs ont utilisé différents dispositifs de recherche et ont été effectuées dans le contexte de systèmes de santé bien différents. Toutes ces études ont utilisé les critères de Beers, soit la version révisée en 1997 (Beers, 1997) ou celle révisée en 2002 (Fick *et al.*, 2003) pour définir la consommation inappropriée de BZD.

Une étude cas-témoin a été effectuée aux Pays-Bas pour évaluer la présence d'une association entre les OPNAs de BZDs et les fractures auprès d'un échantillon de près de 3000 aînés consommateurs de BZD dont 200 cas de fractures (van der Hooft *et al.*, 2008). Contrôlant pour les facteurs de confusion, les analyses de régressions logistiques n'ont montré aucune association significative entre ces OPNA et les fractures (RC : 1,07 IC<sub>95%</sub> : 0,72-1,60). Suite à l'ajustement de certains facteurs confondant, seuls la durée d'utilisation de BZD (14 jours et plus) et le dosage élevé de BZD (> 10 mg d'équivalent diazépam) étaient associés à un risque accru de fractures dans cette cohorte. La principale force de cette étude est d'utiliser un groupe contrôle avec consommation appropriée de BZDs, ce qui réduit la possibilité d'un biais de confusion par indication.

Finalement, deux études de cohorte visaient à déterminer si la consommation inappropriée de certains médicaments était associée à un risque accru de chutes (Berdot *et al.*, 2009; Stockl *et al.*, 2010). La première, l'étude de cohorte rétrospective 3C effectuée dans le contexte français, a démontré une association significative entre les OPNAs de BZD et le risque de chute (Rapport de risque : 1,20 IC<sub>95%</sub> : 1,00-1,43) à l'aide d'analyses de survie (régressions de Cox) (Berdot *et al.*, 2009). Les analyses de survie ont l'avantage de prendre en compte le temps d'exposition avant que l'évènement ne survienne. Toutefois, cette étude a comme limite de répertorier la consommation de médicaments et l'occurrence de chutes de manière auto rapportée par le moyen de questionnaires, ce qui peut introduire des biais d'informations, tels que le biais de rappel et le biais de désirabilité sociale.

Une étude de Stockl et collaborateurs (2010) a également déterminé une association significative entre les OPNAs de ASH, classe de médicaments composée majoritairement de BZDs, et le risque de chutes et fractures au sein d'un échantillon de 27 000 personnes âgées couverts par une *Managed Care Organization* (MCO) dans l'Ouest américain (Rapport de risque : 1,20 IC<sub>95%</sub> :

1,00-1,43). Les forces de cette étude se situent au niveau du contrôle des facteurs de confusion, notamment par le moyen d'un appariement avec scores de propension et l'utilisation d'analyses multivariées, ainsi qu'au niveau de l'utilisation d'un groupe témoin de consommateurs appropriés d'ASH. L'appariement par score de propension permet de sélectionner un groupe témoin en appariant au moins un sujet témoin à un sujet exposé (dans ce cas-ci, un sujet avec OPNA) sur la base de leurs caractéristiques individuelles et cliniques (Rosenbaum *et al.*, 1983). Cette méthode permet d'obtenir deux groupes similaires pour ainsi éviter la présence de biais de sélection ou de biais de confusion différentiels. Les auteurs n'ont toutefois pas utilisé l'ensemble des critères d'OPNA de BZDs, seulement les BZDs à longue durée d'action ont été considérées, ce qui constitue une limite de l'étude.

### 2.3 Conséquences économiques des OPNAs

Deux études ont évalué les coûts associés aux OPNAs de BZDs, soit une étude utilisant les critères de Beers (Stockl *et al.*, 2010) et une étude en contexte irlandais (Cahir *et al.*, 2010) avec les critères STOPP.

En plus d'évaluer l'association entre les OPNAs de ASH et l'avènement de chutes et de fractures chez une large cohorte d'aînés, Stockl et collaborateurs (2010) ont évalué les coûts associés à cette problématique. Des régressions linéaires généralisées avec distribution gamma ont permis d'évaluer des coûts totaux en soins de santé supérieurs de 4653 \$ par année chez les patients avec OPNAs en comparaison à ceux avec une consommation appropriée (21 807 \$ contre 17 154 \$;  $p < 0,001$ ). Tel que mentionné précédemment, cette étude n'a pas considéré les critères de dosage élevé de BZD à courte durée d'action présents au sein des critères de Beers (Fick *et al.*, 2003).

Cahir et collaborateurs (2010) ont effectué en Irlande une étude transversale au sein d'une énorme banque de données de 338 000 aînés âgés de 70 ans et plus, et ce, en utilisant les critères STOPP (Gallagher *et al.*, 2008), outil de détection

adapté au contexte européen. Ils ont évalué que les OPNAs de BZD étaient la 3<sup>e</sup> principale source d'OPNAs avec des coûts de 1,35 million € en 2007. Il est important de mentionner que les critères STOPP sont plus conservateurs que ceux de Beers au regard des BZDs car ils ne contiennent pas les critères concernant les doses de BZDs à action courte ou intermédiaire.

En résumé, bien que les OPNAs de BZDs soient associées à des coûts importants pour les systèmes de soins de santé américains et irlandais (Cahir *et al.*, 2010; Stockl *et al.*, 2010), les conséquences cliniques associées à cette problématique semblent quelque peu controversées dans la littérature. Ces OPNAs ont été associées à un risque accru de chutes et fractures par certains auteurs (Berdot *et al.*, 2009; Stockl *et al.*, 2010), pendant que d'autres études n'ont pas déterminé d'association entre ces OPNAs et les EIMs dans la population âgée (Laroche *et al.*, 2007; van der Hooft *et al.*, 2008). Ces résultats divergents peuvent être expliqués par des différences méthodologiques et conceptuelles, soient l'utilisation de différents devis de recherche et l'utilisation des critères de Beers partiels ou complets. Les études comportent également une grande variabilité au niveau des critères de sélection et elles comportent ainsi des populations différentes (par exemple, une population nouvellement hospitalisée, une population âgée couverte par une assurance médicaments ou une population vivant à domicile), ce qui peut rendre difficile la comparaison. De plus, des études n'ont pas contrôlé pour certains facteurs de confusion importants, tels que la condition de santé physique et mentale.

La recension des écrits a permis d'identifier les défis méthodologiques et conceptuels de l'étude des OPNAs de BZDs. En effet, il s'agit d'une problématique complexe et multifactorielle, d'où la nécessité de bien définir le modèle et de convenablement ajuster pour les facteurs de confusions. De plus, la recension des écrits montre l'importance d'utiliser un groupe contrôle de consommateurs appropriés du médicament en question et de considérer les

interactions pharmacologiques potentielles et la durée d'utilisation des BZDs lors de l'étude des conséquences cliniques et économiques des OPNAs.

À la lumière de cette revue, peu d'études ont évalué les conséquences cliniques et économiques associées à la consommation inappropriée de benzodiazépines chez les personnes âgées. La majorité des études antérieures concernant cette problématique ont seulement utilisé les BZDs à longue action dans leur définition, sans toutefois considérer les doses élevées de BZDs à courte action qui font partie de la plus récente version des critères de Beers (Fick *et al.*, 2003). De plus, aucune étude n'a été effectuée dans le contexte canadien. Considérant d'importantes différences entre les systèmes de santé de différents pays, que ce soit au niveau des pratiques médicale, du financement ou des politiques de remboursement du médicament, il est important d'étudier cette problématique dans le contexte canadien et québécois.

Les Benzodiazépines sont la principale cause d'OPNA chez les personnes âgées vivant à domicile au Québec et elles engendrent possiblement un fardeau économique important pour le système de santé. Qu'en est-il de l'utilisation des services de santé et des coûts associés à ces OPNA selon la perspective du système public de soins de santé québécois?

Tableau 1. Synthèse des écrits sur le sujet des conséquences cliniques et économiques des OPNAs de BZDs chez les aînés

Auteurs; Pays	Devis; Objectifs	Échantillon	Définition d'OPNA	Méthodes	Résultats et Discussion
Laroche <i>et al.</i> , 2007; France	Transversal; Évaluer l'association entre les OPNAs et les événements indésirables (EIMs)	2018 aînés (70 ans +) admis en unité gériatrique, dont 385 avec EIMs	Critères de Beers partiels <i>BZD à longue action uniquement</i>	Régressions logistiques <u>Covariables</u> : Sexe, l'origine du patient, nombre de médicaments, Index de comorbidité de Charlson	- Seulement 23 patients avec EIMs associés à l'OPNA de BZDs (1.1 %) - Aucune association significative entre les OPNAs et l'occurrence d'EIMs (RC : 1,0, IC95%: 0,8-1,3)
van der Hoof <i>et al.</i> , 2010; Pays-Bas	Cas-témoins imbriqué; Évaluer le risque de fracture chez les patients âgés avec OPNA de BZDs	2878 aînés consommateurs de BZD (200 cas de fractures et 2678 témoins) vivant à domicile	Critères de Beers (Fick <i>et al.</i> , 2003)	Régressions logistiques <u>Covariables</u> : âge, sexe, alcool, densité osseuse et index de masse corporelle (IMC), démence	- Aucune association entre les OPNAs de BZD et les fractures (RC : 1,07 IC95% : 0,72-1,60) - La durée d'utilisation (> 14 jours) et le dosage (> 10 mg equ. diazépam) étaient associés à un risque accru
Berdot <i>et al.</i> , 2009; France	Cohorte prospective; Évaluer l'association entre l'utilisation inappropriée de médicaments et le risque de chutes	6343 aînés provenant de 3 communautés françaises et suivis sur une période de 4 ans (Étude 3C)	Critères de Beers partiels <i>BZD à longue action uniquement</i>	Modèles de régressions Cox <u>Covariables</u> : âge, sexe, ville de l'étude, IMC, somnolence diurne, dépression, fonctions cognitives, mobilité, nombre de médicaments utilisés	- Prévalence d'OPNAs de BZD: 7,8% - Les OPNAs de BZDs sont associés à un risque accru de chutes (RR : 1,20 IC95% : 1,00–1,43) - Aucune différence entre le risque de chutes chez les consommateurs de BZDs réguliers ou occasionnels
Stockl <i>et al.</i> , 2010 États-Unis	Cohorte rétrospective; Déterminer le risque de chute et de fracture et les coûts chez les patients ayant des OPNAs	13 542 aînés couverts par une MCO avec OPNAs d'ASH* couplés à 13 542 témoins à l'aide de score de propension	Critères de Beers partiels : <i>BZD à longue action uniquement</i>	Régressions logistiques et régression linéaire généralisée avec distribution gamma (Log Link) <u>Covariables</u> : âge, sexe, couverture, région, Index de Charlson et coûts initiaux	- OPNAs de ASH* sont associées à un risque accru de chutes et fractures (Rapport de risque:1,22 p<0,001) - Coût supérieur chez le groupe avec OPNAs de ASH (USD 21 807 \$ contre 17 154 \$; p< 0,01)
Cahir <i>et al.</i> , 2010; Irlande	Transversal; Déterminer la prévalence et les coûts totaux des OPNAs en 2007	338 801 aînés (70 ans +) couverts par une assurance médicaments	Outil de détection STOPP (Gallagher <i>et al.</i> , 2008) †	Régressions logistiques <u>Covariables</u> : âge, sexe, polypharmacie	- Prévalence d'OPNAs : 36% (les BZDs sont la 3e principale cause) - Les coûts associés aux OPNAs étaient de 45 € millions en 2007, dont 1,35 € million pour les OPNAs de BZD

\*La classe des Anxiolytiques, sédatifs et hypnotiques (ASH) est composée majoritairement de benzodiazépines.

†Les critères de détection STOPP comportent uniquement les BZDs à longue durée d'action dans la liste de médicaments à éviter chez les aînés.

### CHAPITRE 3 : OBJECTIFS DE RECHERCHE

L'objectif de cette étude était de déterminer l'impact économique associé aux OPNAs de BZDs dans la population âgée vivant à domicile selon la perspective du système public de soins de santé québécois. Afin de répondre à cet objectif général, voici les objectifs spécifiques visés :

- 1- Déterminer la prévalence d'OPNAs de BZDs dans la population âgée vivant à domicile au Québec en utilisant différents critères de détection adaptés à la pratique médicale québécoise.
- 2- Évaluer l'association entre les OPNAs de BZDs et l'utilisation des services de santé (hospitalisations, visites à l'urgence et visites ambulatoires).
- 3- Évaluer les coûts en soins de santé associés aux OPNAs de BZDs et évaluer l'influence des facteurs explicatifs (c.-à-d. facteurs prédisposants, facteurs facilitants et facteurs de besoins) sur les coûts.

#### 3.1 Hypothèse

L'hypothèse de ce projet de recherche est que les personnes âgées avec des OPNAs de BZDs pourraient être victimes de sédation excessive et de somnolence, ce qui se traduirait par un risque accru de chutes, d'accidents et de fractures et augmenterait le recours aux services de santé. Ainsi, les OPNAs de BZDs seraient associées à des coûts supérieurs pour le système de soins comparativement à ceux avec consommation appropriée de BZDs.

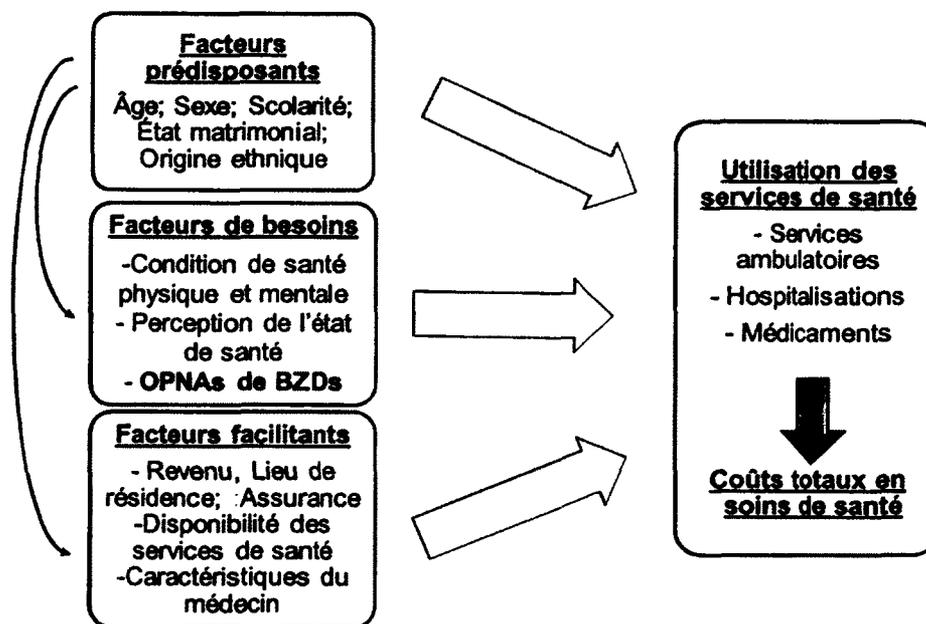
$H_0: \$ \text{OPNA} = \$ \text{NON-OPNA}; H_1 : \$ \text{OPNA} > \$ \text{NON-OPNA}$

#### 3.2 Cadre conceptuel

Dans le but de développer convenablement le projet de recherche et le plan d'analyse, un cadre conceptuel basé sur le modèle d'utilisation des services de santé (Andersen et Newman, 1973) a été utilisé. Selon ce modèle, l'utilisation

des services de santé est influencée par une variété de facteurs prédisposants (âge, sexe, scolarité...), de facteurs facilitants (revenu, accessibilité géographique et économique des soins de santé, assurance, caractéristiques du médecin...) et de facteurs de besoins (condition de santé physique et mentale, perception de la santé...). Le modèle d'Andersen a été adapté à notre problématique de recherche. Les OPNAs de BZDs, étant généralement liées à la condition de santé du patient, ont été identifiées en tant que facteurs de besoins. Notre cadre conceptuel est présenté à la Figure 2.

**Figure 2. Adaptation du modèle comportemental d'Andersen et Newman (1973) sur l'utilisation des services de santé**



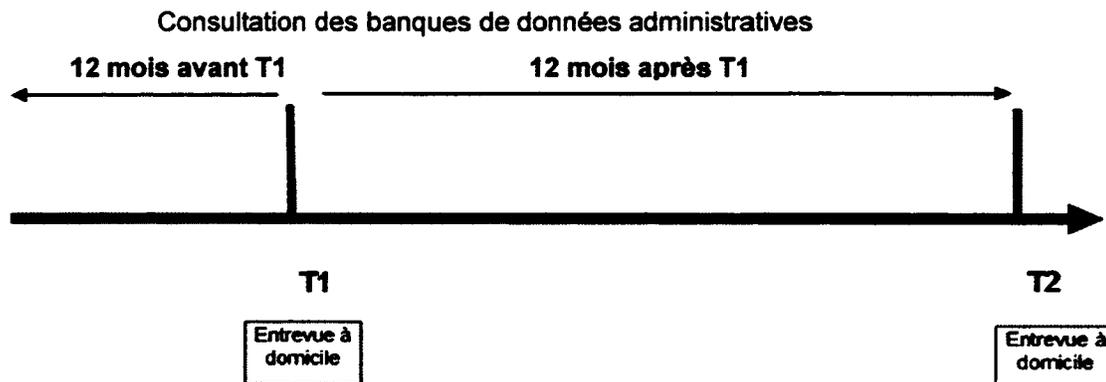
## CHAPITRE 4 : MÉTHODOLOGIE

Ce projet de recherche emploie un dispositif observationnel analytique de type cohorte rétrospective à l'aide des données de l'Enquête sur la santé des aînés (ESA), une étude populationnelle longitudinale effectuée entre 2005 et 2008 au sein d'un échantillon représentatif de la population âgée ( $\geq 65$  ans) vivant à domicile au Québec. Il s'agit donc d'un projet de recherche secondaire à l'étude ESA qui utilisera seulement une portion des données autorapportées et des données administratives de l'étude principale. Avant de décrire la méthodologie et les analyses propres à ce projet de maîtrise, une revue de l'Étude ESA et de sa méthodologie est présentée.

### 4.1 Dispositif de l'étude ESA

Visant à documenter les épisodes de détresses psychologiques, la consommation de psychotropes et l'utilisation des services de santé chez la population âgée vivant à domicile au Québec, l'Enquête ESA a utilisé un devis rétrospectif avec mesures répétées à un an d'intervalle (T1 et T2). Une multitude de dimensions reliées à ce sujet ont été abordées lors d'entrevues à domicile à l'aide d'un questionnaire assisté par ordinateur. Les données de l'enquête ESA ont été couplées aux données des services pharmaceutiques et médicaux de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) pour l'année précédant T1, l'année entre T1 et T2 ainsi que l'année suivant T2. Pour la réalisation de ce projet de maîtrise, seules les données autorapportées à la première entrevue (T1) et les données administratives portant sur les 12 mois avant et après T1 ont été utilisées. Étant donné que le recrutement des participants de l'étude ESA a été effectué en 2 vagues distinctes, la date de la première entrevue (T1) se situe entre le 27 février 2005 et le 22 novembre 2007. Ainsi, le suivi des participants dans les banques de données administratives débute dès l'année 2004 et peut se prolonger jusqu'en 2009 pour certains. La Figure 3 représente le déroulement de l'enquête ESA.

**Figure 3. Déroulement de l'enquête ESA**



#### 4.2 Population à l'étude

L'étude ESA a été réalisée à partir d'un échantillon représentatif de la population âgée de 65 ans et plus, parlant et comprenant le français et vivant à domicile au Québec. Selon l'Institut de la statistique du Québec, plus de 90 % de la population âgée québécoise vivant à domicile respectaient les critères linguistiques au moment de l'étude. Pour des raisons de faisabilité, les régions éloignées (Côte-Nord, Gaspésie, Îles-de-la-Madeleine, Saguenay Lac St-Jean et Abitibi-Témiscamingue) ont été exclues de l'étude. Au moment de l'enquête, 10 % des personnes âgées au Québec résidaient dans ces régions périphériques. Finalement, les participants de l'enquête devaient être cognitivement aptes à répondre au questionnaire, c'est-à-dire obtenir un score supérieur ou égal à 22 au Mini-Mental State Exam (MMSE) (Folstein *et al.*, 1975).

#### 4.3 Méthode d'échantillonnage

Une stratégie d'échantillonnage par grappe avec stratification à deux degrés a été retenue, le premier degré étant constitué de ménages et le second d'individus. Une stratification en fonction de trois zones géographiques (métropolitaine, urbaine et rurale) a permis de tenir compte des variations

régionales en ce qui a trait à l'organisation des services de santé. Selon l'Institut de la statistique du Québec, les zones géographiques ont été définies comme ayant les nombres d'individus suivants : métropolitain =  $\geq 100\ 000$ ; urbain = 1000 - 99 999; rurale =  $< 1000$ . Pour chaque zone géographique, un échantillon probabiliste de ménages a été constitué à l'aide d'une méthode de génération aléatoire de numéros de téléphone. Une personne de 65 ans et plus par ménage était sollicitée afin de participer à l'étude. Dans le cas où plusieurs personnes âgées résidaient au domicile, celle ayant la date d'anniversaire la plus rapprochée de la date d'appel était celle qui était sollicitée pour participer. Le taux de participation à l'enquête ESA a été de 70 % parmi la population admissible (n=2811). Des analyses ont permis de déterminer qu'il n'y avait aucune différence statistique entre les répondants et les non-répondants quant à l'âge, le sexe et la région.

#### 4.4 Recrutement des participants et procédure

Les personnes sélectionnées par la génération aléatoire de numéros de téléphone recevaient un appel téléphonique qui visait à leur expliquer la durée et les objectifs de l'étude. Les personnes rejointes étaient alors invitées à participer à une entrevue se déroulant à leur domicile, moyennant un dédommagement de 15 \$. Si la personne rejointe acceptait par téléphone de participer à l'étude, une lettre décrivant l'étude était envoyée aux participants afin d'assurer la crédibilité de l'étude (voir Annexe 3) et un rendez-vous pour une entrevue en face à face à domicile était pris dans les deux semaines suivantes. Les entrevues ont été effectuées entre février 2005 et novembre 2007 par des professionnels du domaine de la santé préalablement formés par le chercheur responsable de l'étude. Avant le début de l'entrevue à domicile, l'étude était expliquée à nouveau et un consentement écrit était obtenu des répondants (voir Annexe 4). L'entrevue dirigée, assistée par un ordinateur portable, durait en moyenne 90 minutes. Les participants présentant un trouble cognitif modéré à sévère ont été exclus au début de l'entrevue suite à l'obtention d'un score inférieur à 22 au test du MMSE.

À la fin de l'entrevue, les sujets étaient sollicités afin d'être contactés de nouveau afin de refaire la même entrevue 12 mois plus tard. Parmi ceux-ci, 75 % ont pu être interviewés de nouveau 12 mois plus tard, lorsque sollicités.

Lors de l'entrevue, un consentement était également obtenu du participant afin d'utiliser son numéro d'assurance maladie (NAM) pour l'appariement des données d'enquête aux données des fichiers administratifs, dont le registre des services pharmaceutiques comportant toutes les informations sur la consommation de médicaments (dose, type, durée) de la population couverte et les registres concernant les services médicaux utilisés (diagnostics, caractéristiques des professionnels et visites médicales) ainsi que les données concernant les hospitalisations (fichier MED-ÉCHO) pour un total de trois années d'observation (1 an avant et après l'entrevue T1 et un an après l'entrevue T2). Le jumelage des données de l'Enquête ESA et des données de la RAMQ a eu lieu pour 2494 répondants ayant participé à la première entrevue, étant couverts par la RAMQ et ayant fourni un consentement valide. Cela représentait un taux de succès d'appariement de 96 %. La procédure de recherche a été approuvée par le comité d'éthique à la recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Sherbrooke (Annexe 5).

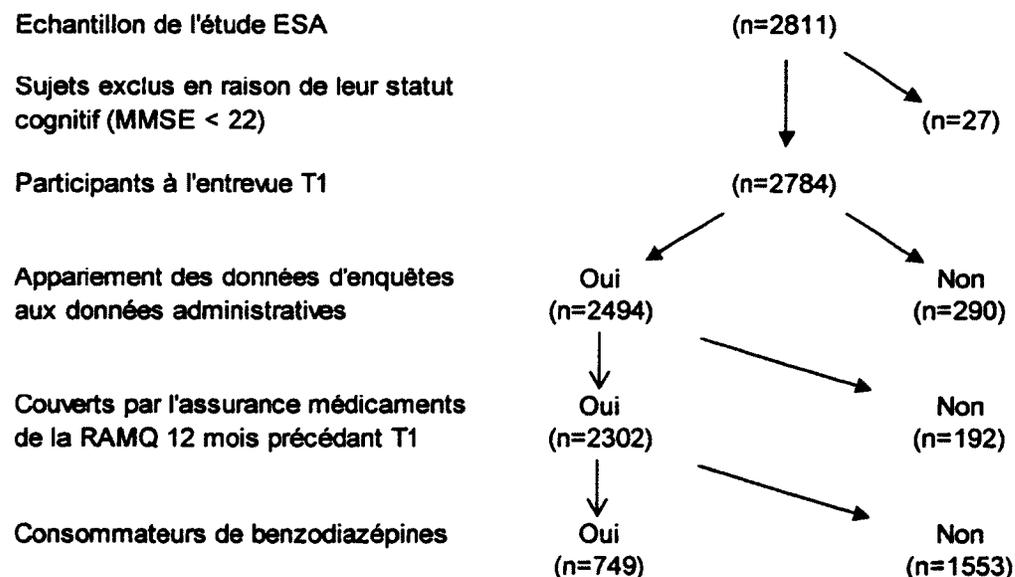
#### 4.5 Échantillon analytique

Afin de décrire la consommation de benzodiazépines dans la population âgée, seuls les patients couverts par l'assurance médicaments de la RAMQ ont été inclus dans cette étude (n=2302). Ainsi, un peu plus de 9 % des participants de l'étude ESA n'étaient pas couverts par cette assurance et nous n'avons ainsi aucune information sur leur consommation de médicaments. Les patients non couverts par le régime public étaient généralement plus jeunes et ils ont rapportés un revenu et un niveau de scolarité supérieurs à ceux des patients couverts par l'assurance médicaments. De plus, les patients couverts par l'assurance médicaments avaient plus tendance à rapporter un trouble dépressif ( $p < 0,05$ ) que ceux n'étant pas couverts, sans toutefois y avoir de différences au

niveau des troubles d'anxiété et du nombre de maladies chroniques. Ces caractéristiques différentes font en sorte qu'il se peut que les patients couverts par l'assurance médicaments aient engendré des coûts supérieurs pour le système de soins et cela pourrait limiter la transférabilité de nos résultats à l'ensemble de la population. Toutefois, les patients non-couverts ne devraient pas consommer davantage de BZDs que les sujets de notre échantillon analytique car ils n'ont pas rapporté plus de symptômes d'anxiété.

Pour évaluer l'association entre les OPNAs de BZDs et l'utilisation des services de santé, seuls les patients consommateurs de benzodiazépines au cours des 12 mois précédant l'entrevue T1 ont été retenus, pour un total de 749 participants (n=744 participants dans l'échantillon pondéré). La Figure 4 présente le diagramme de l'échantillon analytique utilisé lors de la présente étude.

**Figure 4. Caractéristiques de l'échantillon analytique**



Notre échantillon analytique correspond ainsi à une cohorte de consommateurs de BZDs dont certains peuvent avoir consommé des BZDs au cours des mois ou des années précédant la période de suivi, tandis que d'autres sont des nouveaux

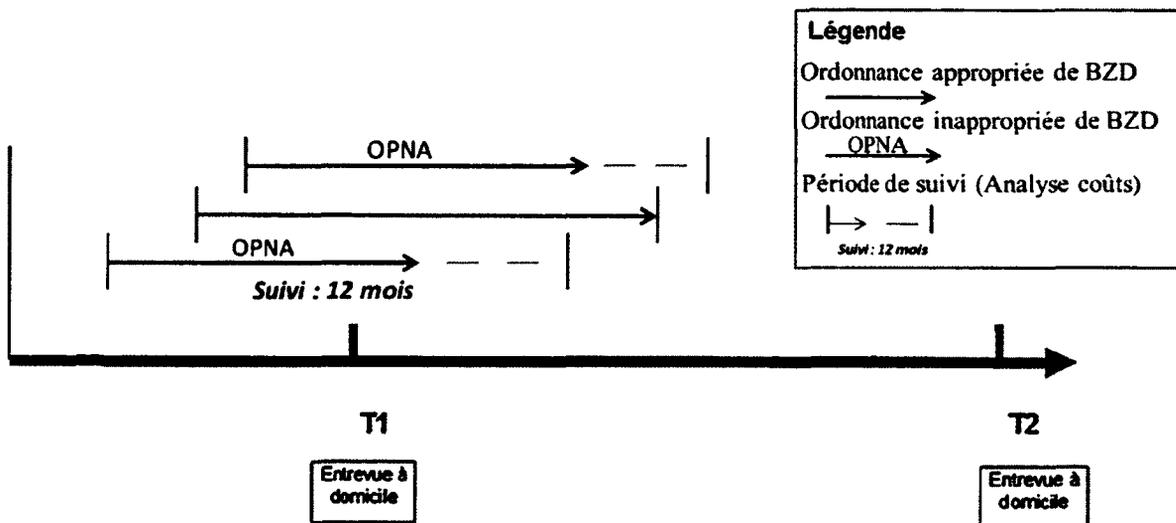
consommateurs. Utiliser des cas prévalents peut représenter une certaine limite de l'étude dans le sens où les sujets ne sont pas tous au même stade de gravité. Toutefois, utiliser des cas incidents, c'est-à-dire n'ayant pas obtenu d'ordonnance de BZDs pour une période déterminée avant le début de l'étude, aurait influencé la transférabilité des données à l'ensemble des consommateurs de BZDs et aurait diminué la puissance statistique de l'étude. En effet, les personnes âgées consomment des benzodiazépines sur de longues périodes (Bartlett *et al.*, 2004; Voyer *et al.*, 2005) et dans l'échantillon de l'ESA, une grande proportion de sujets consommaient des BZDs depuis déjà un certain temps. Par exemple, si une période de 30 jours sans BZD servie avait été utilisée pour identifier les consommateurs incidents, 57 % des 749 consommateurs auraient été exclus de nos analyses, réduisant du même coup la puissance statistique. De plus, dans l'optique de dresser un portrait représentatif du fardeau économique associé aux OPNAs de BZDs pour le système de soins de santé québécois, il est important de considérer l'ensemble des consommateurs, que ce soit les consommateurs incidents et ceux qui consomment depuis une longue période.

#### 4.7 Devis de recherche

Pour étudier les conséquences cliniques et économiques des OPNAs de BZDs, une étude de type fardeau de la maladie (*Cost-of-illness study*) a été retenue. Cette étude a utilisé un devis observationnel analytique de cohorte rétrospective, où les consommateurs de benzodiazépines ont été suivis sur une période de 12 mois suite à la première ordonnance de BZD identifiée à partir des banques de données administratives pour répertorier leur consommation de médicaments, leur utilisation des services de santé et les coûts totaux en soins de santé. Ce devis permet de tester l'association entre les OPNAs de BZDs et les coûts totaux en soins de santé. Les données ont été collectées selon une perspective du système de soins de santé. Le groupe de comparaison était constitué de patients pour qui au moins une ordonnance de BZD avait été dispensée et aucune OPNA

de BZP identifiée au cours des 12 mois suivant la première ordonnance de BZD. Un schéma du devis de l'étude est présenté à la Figure 5.

**Figure 5. Schématisation du devis de recherche utilisé pour cette étude**



#### 4.8 Variables indépendantes : Ordonnance potentiellement non appropriée (OPNA)

Pour cette étude, la consommation non appropriée (OPNA) a été définie comme étant l'ordonnance d'une benzodiazépine potentiellement inappropriée selon les critères de Beers (Fick et al., 2003) ou susceptible d'interactions médicamenteuses de risque modéré à majeur selon les critères de Ben Amar (2007) au cours de la période de suivi de 12 mois suivant la première ordonnance de BZDs identifiée dans les registres de l'assurance médicaments. Ces critères sont présentés en détail au tableau 2.

Selon les critères de Beers révisé en 2002 par un groupe d'experts américains (Fick et al., 2003), les BZDs à longue durée d'action ( $T_{1/2} > 24$  heures) devraient être évitées chez les personnes âgées. De plus, selon ces mêmes critères, les ordonnances de BZDs à durée d'action courte ou intermédiaire ne devraient pas

excéder ces dosages quotidiens : lorazépam: 3 mg; alprazolam: 2 mg; temazépam: 15 mg; triazolam: 0,25 mg; Oxazépam: 60 mg. Ces critères ont été retenus pour la définition d'OPNA, car ils s'appliquent au contexte canadien ; ils respectent les recommandations de l'Association des pharmaciens du Canada (Canadian Pharmacists Association, 2011) et ils ont été utilisés par le Conseil du médicament du Québec (Gaudet et Tremblay, 2009) et l'Institut canadien d'information sur la santé (CIHI, 2007) dans le cadre de leurs récentes études sur la prévalence des OPNAs au Québec et au Canada. De plus, les critères de Beers sont les critères les plus connus et les plus utilisés dans la littérature (Chang et Chan, 2010), ce qui facilitera la comparaison des résultats avec les écrits antérieurs.

Afin de les appliquer à la pratique médicale québécoise, ces critères ont été révisés pour inclure l'ensemble des BZDs commercialisées dans la province et ainsi pour éviter de sous-estimer la prévalence d'OPNA. La clonazépam (Rivotril®), considérée comme une BZD à longue action (Annexe 1), est absente de la liste de médication à éviter au sein des critères de Beers. À l'instar de l'étude du Conseil du médicament du Québec (Gaudet et Tremblay, 2009), ce médicament a été ajouté à notre liste de BZDs à longue action. Selon cette dernière étude, la clonazépam était le médicament associé avec le plus grand nombre d'OPNAs au Québec en 2006. De plus, les OPNAs reliées à la condition médicale n'ont pas été prises en considération dans cette étude pour des raisons de faisabilité. Selon les critères de Beers révisés en 2002, les patients ayant déjà fait des chutes ou des syncopes devraient éviter l'utilisation de BZDs indépendamment de la durée d'action, les patients souffrant de dépression devraient éviter la consommation à long terme de BZD et les patients avec maladies pulmonaires obstructives chroniques (MPOC) devraient éviter la consommation de BZD à longue action. Ne pas considérer ces critères pourrait entraîner une sous-estimation de la prévalence d'OPNAs mais il s'agit d'une décision logique étant donné que certains diagnostics sont manquants ou non valides dans les banques de données administratives.

**Tableau 2. Critères utilisés pour la définition d'ordonnance potentiellement non appropriée (OPNA).**

---

A) *Critères de Beers (Fick et al. 2003)\**

**BZDs à longue action ( $T_{1/2} > 24h$ ) à éviter.**  
Diazépam, Flurazépam, Clordiazépoxyde, Clonazépam

**BZDs à courte et intermédiaire durée d'action ( $T_{1/2} < 24 h$ ), ne pas excéder :**

Lorazépam : 3 mg;	Triazolam : 0,25 m;
Alprazolam : 2 mg;	Oxazépam : 60 mg
Temazépam : 15 mg	

---

B) *Interactions médicamenteuses impliquant les BZDs selon Ben Amar (2007) †*

<b>Médicaments impliqués</b>	<b>Conséquences potentielles</b>
<b>Antifongique azolés:</b> Fluconazole...	
<b>Antidépresseurs ISRS :</b> Fluoxétine et Fluvoxamine	Augmentation de l'effet dépressif des BZDs métabolisées au niveau des Cytochromes P450 3A4 & 2C19 (Diazépam, triazolam alprazolam, midazolam, clonazépam)
<b>Bloqueurs des canaux calciques :</b> Diltiazem et Verapamil	
<b>Anticonvulsivants :</b> Carbamazépine, phénytoïne	
<b>Clozapine</b>	
<b>Antibiotiques macrolides:</b> Erythromycin, clarithromycin...	Effet dépressif additif / multiplicatif au niveau du SNC avec la burprénorphine.
<b>Burprénorphine</b>	
<b>Digoxine</b>	Augmentation des effets de la digoxine, notamment le diazépam et l'alprazolam
<b>Trazodone</b>	Effet sédatif synergique avec la trazodone
<b>Antiviraux du VIH:</b> Indinavir ; Ritonavir	Risque de sédation sévère et d'arrêt respiratoire lorsque consommé avec un antiviral du VIH.

---

\*Toutes ces OPNAs sont considérées à haut degré de sévérité selon les critères de Beers; les OPNAs spécifiques à la condition médicale du patient (comorbidités) ne sont pas incluses.

†Basé sur les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des médicaments; seules les interactions à risque modéré à majeur ont été retenues pour la définition d'OPNA.

De plus, la consommation de BZDs susceptible d'interactions médicamenteuses à risque modéré à sévère selon Ben Amar et collaborateurs (2007) a été ajoutée à la variable d'OPNA. Publiés par le Centre québécois de lutte aux dépendances en association avec le pharmacologue Dr Mohammed Ben Amar, ces critères sont basés sur les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des médicaments et incluent les interactions parues dans plusieurs ouvrages scientifiques, tels que le Micromedex® Index (Thomson Reuters : Greenwood

Village, CO, United States) et le *Stockley's Drug Interactions Manual* (Stockley et Baxter, 2006). Selon les travaux de Ben Amar (2007), une interaction médicamenteuse à risque modéré signifie qu'elle entraîne des effets significatifs et même une détérioration de la condition clinique du patient tandis qu'une interaction sévère entraîne des effets pouvant mettre en danger la vie du patient ou causer des dommages permanents (Ben Amar et Centre québécois de lutte aux dépendances, 2007). L'ajout des interactions médicamenteuses dans la variable d'OPNA est relié au fait que celles-ci sont considérées comme étant une cause importante d'évènements indésirables reliés à la médication (EIMs) (Juurlink *et al.*, 2003; Seymour et Routledge, 1998) et sont ainsi d'importants prédicteurs de l'utilisation des services de santé (French *et al.*, 2005; Laroche *et al.*, 2007; Tillement *et al.*, 2001; Zint *et al.*, 2010). De plus, tout comme les autres types d'OPNAs, il s'agit d'habitudes de prescription modifiables pour le médecin (Juurlink *et al.*, 2003; Seymour et Routledge, 1998).

Dans l'étude ESA, les médicaments susceptibles d'interagir avec les BZDs étaient les bloqueurs de canaux calciques (diltiazem et verapamil), la trazodone, la digoxine, les antibiotiques macrolides, les anticonvulsivants carbamazépine et phénytoin ainsi que certains antidépresseurs de type ISRS (fluoxétine et fluvoxamine). L'ensemble des interactions médicamenteuses retenues pour cette étude et leurs conséquences potentielles est présenté dans le tableau 2.

Les recommandations du Collège des médecins (1997) sur l'utilisation prolongée des BZDs (Annexe 2) n'ont pas été retenues pour définir une OPNA, car elles comprennent plusieurs exceptions nécessitant la connaissance de la situation clinique du patient. Selon ces recommandations, la consommation de BZDs sur une période de plus de 90 jours et l'utilisation concomitante de 2 BZDs ou plus sont à éviter. Il existe toutefois une multitude d'exceptions, notamment lors de la présence de certaines comorbidités psychiatriques, telles que les crises de paniques et l'anxiété généralisée (Annexe 2). Ces exceptions sont difficiles à répertorier à partir de banques de données administratives, car il y a une sous-

représentation des diagnostics de troubles psychiatriques dans ces fichiers. Au sein de l'étude ESA, un nombre important de patients avec troubles psychiatriques autorapportés n'avaient aucun diagnostic en lien avec cette pathologie dans les fichiers administratifs. Ces recommandations ont tout de même été répertoriées sans tenir compte des exceptions et ont été utilisées dans les analyses de sensibilité pour évaluer l'impact qu'aurait l'insertion de ces recommandations dans la variable d'OPNA.

#### 4.9 Variables dépendantes : Utilisation des services de santé

L'utilisation des services de santé a été identifiée à l'aide des banques de données RAMQ et MED-ÉCHO sur une période de 12 mois suite à la première ordonnance de BZDs. Les services de santé étudiés incluent : les visites en milieu hospitalier, les visites ambulatoires et de médecine générale, les visites en salles d'urgence, les actes médicaux facturés à la RAMQ et les médicaments couverts par l'assurance médicaments de la RAMQ.

Les fichiers administratifs de la RAMQ contiennent de l'information concernant les réclamations pour les services médicaux et les actes professionnels facturés à la RAMQ. De plus, ils contiennent un registre pharmaceutique dans lequel figure les données touchant la consommation de médicaments chez la population couverte par l'assurance médicaments de la RAMQ : le numéro d'identification du médicament, le dosage, la date d'octroi de dispensation, la durée et les coûts, incluant les frais de service et la contribution du bénéficiaire. Les données du registre pharmaceutique de la RAMQ ont démontré une très bonne fiabilité (Tamblyn *et al.*, 1995).

Le fichier administratif de Maintenance et exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière (MED-ÉCHO) contient les données médico-hospitalières et cliniques qui portent sur les patients hospitalisés dans les établissements québécois de soins généraux et spécialisés et comprend le diagnostic, la durée d'hospitalisation et les services médicaux rendus. Les

données sont complètes pour les soins de courte durée, les chirurgies d'un jour, mais partielles pour les soins psychiatriques et la réadaptation de courte durée. Ces visites représentent toutefois un nombre relativement faible de visites et étant donné que dans notre étude, le groupe avec OPNAs avait un nombre de visites hospitalières significativement supérieur (voir résultats), cette limite ne peut que sous-estimer la différence de coûts en soins de santé entre nos deux groupes. À notre connaissance, aucune information concernant l'ampleur de ces données manquantes n'était disponible dans la littérature, ce qui ne nous a pas permis d'effectuer des analyses de sensibilité pour évaluer l'effet de ces limites sur nos résultats.

Ces variables ont été construites en tant que variables continues pour effectuer la monétarisation des soins de santé lors de l'analyse économique. Afin d'évaluer l'association entre les OPNAs de BZDs et l'utilisation des services de santé (objectif 2), trois variables ont été retenues et dichotomisées : les hospitalisations (oui/non), les visites à l'urgence (oui/non) et le nombre de visites ambulatoires (0-7/ 8 et +). Les visites ambulatoires sont très fréquentes chez les personnes âgées et c'est pour cette raison que la médiane (8 visites ambulatoires annuelles) de notre échantillon de consommateurs de BZDs a été retenue pour dichotomiser cette dernière variable.

#### 4.10 Variables dépendantes : Données économiques

L'évaluation des coûts en santé a été effectuée selon la perspective du système public de soins de santé et comprend l'ensemble des services de santé financés par l'état tels qu'énumérés précédemment. Les coûts des services médicaux et des médicaments non-couverts par la RAMQ, dont font partie les médicaments en vente libre et les produits naturels, ainsi que les coûts indirects, dont la perte de productivité, ne sont pas considérés dans notre étude. La mesure et l'estimation des coûts ont été basées sur des méthodes publiées en évaluation économique (Drummond, 2005). Une hospitalisation a été évaluée sur la base d'un coût par jour, tandis que les visites ambulatoires, comprenant les visites en

salles d'urgence, ont été évaluées sur la base d'un coût par visite. Les visites ambulatoires et les hospitalisations ont été catégorisées en « visite en psychiatrie » ou « autres » selon les codes diagnostiques ICD-10 (Section V : Désordres psychiatriques et affectifs) pour tenir compte de la différence importante entre leurs coûts respectifs.

Le calcul des coûts unitaires propres à chaque type de services médicaux a été effectué selon la méthode d'allocation directe et s'est basé sur les données des rapports d'activité du Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec (AS-471, AS-478) (MSSS, 2010) similairement à ce qui a été fait préalablement dans les travaux de Reinharz et collaborateurs (2000) et de Vasiliadis et collaborateurs (2006). Ces rapports comprennent les états financiers de l'ensemble des établissements de santé du Québec et ont permis d'établir un coût provincial moyen par secteur d'activité (ex. : nombre de chirurgies d'un jour, services ambulatoires par visites, visites à l'urgence, jours d'hospitalisation en psychiatrie...) incluant les coûts médicaux directs et indirects (coûts de la visite, actes médicaux, salaires, instrumentation...) ainsi que les coûts généraux. Les rapports de l'année financière 2009-2010 ont été retenus pour cette étude. Également, d'autres coûts généraux non présents dans les précédents rapports, tels que les coûts d'opportunité (c.-à-d. les coûts qui auraient pu être utilisés à d'autres fins) pour la bâtisse et les terrains, ont été inclus. Ces données de coûts additionnels proviennent de la littérature (Rosenheck *et al.*, 1994).

Le coût *per diem* d'une hospitalisation comprend les ressources pour les soins du patient dans l'établissement de santé, soient les salaires des professionnels de la santé (infirmières, nutritionnistes), les fournitures, les coûts de la pharmacie (médicaments, préparation, surveillance), les tests de laboratoire et d'imagerie médicale, les coûts chirurgicaux (dont les soins pré et post opératoire). De plus, les rapports d'activité du MSSS comportent la majorité des frais généraux, soient les repas, la buanderie, l'entretien ménager et les mesures d'hygiène ainsi que les frais d'administration générale (Coordination du corps infirmier et des unités

de soins). D'autres coûts généraux ont été tirés de la littérature scientifique : 9,7 % du coût opératoire a été inclus pour la maintenance et sécurité de l'établissement et 6 % pour le coût d'opportunité de la bâtisse et du terrain (Rosenheck *et al.*, 1994).

Les visites à l'urgence pour lesquelles le patient s'est enregistré à l'accueil ont été évaluées sur la base d'un coût par visite. Le coût moyen inclut les coûts des actes médicaux, des médicaments, des tests et imageries ainsi que les coûts généraux mentionnés précédemment. Les visites ambulatoires autres qu'en salles d'urgence incluent les coûts associés à la gestion du patient, les tests de laboratoires et d'imagerie et les frais généraux de la clinique, soient l'administration, l'entretien ménager et les mesures d'hygiène et la maintenance de l'établissement. Les visites ambulatoires en psychiatrie comprennent également des frais pour la gestion, l'évaluation et les traitements particuliers (c.-à-d. brève séance de psychothérapie et d'orientation) et les coûts généraux associés. Il est à noter que les visites en CLSC n'ont pu être répertoriées au sein des fichiers administratifs de la RAMQ car les médecins ne sont pas rémunérés selon l'acte médical mais bien par un salaire. Pour les visites ambulatoires en cliniques externes et les visites à l'urgence, 4 % du coût total unitaire a été ajouté pour refléter les coûts d'opportunité de la bâtisse et le terrain (Rosenheck, 1994). Le tableau 3 présente les estimations des coûts unitaires des services de santé selon les données de 2009-2010, tel que publié dans l'article de Vasiliadis et collaborateurs (2011). Il est important de mentionner que ces coûts ne comprennent pas les coûts des actes médicaux effectués par les médecins, ceux-ci étant directement répertoriés dans le fichier administratif de la RAMQ.

Finalement, les coûts associés à l'ensemble des médicaments d'ordonnance couverts par l'assurance médicaments de la RAMQ au cours de la période de suivi de 12 mois ont été répertoriés. Compte tenu des nombreuses contraintes budgétaires qu'éprouvent le système de santé québécois et du prix croissant des traitements pharmacologiques, plusieurs médicaments ne sont pas présents sur

la liste de remboursement de la RAMQ et ne sont ainsi pas répertoriés dans la variable de coûts. Toutefois, aucune raison ne laisse croire que cette limite pourrait affecter les résultats de cette étude, considérant que l'ensemble des médicaments de la liste de Ben Amar est présent sur la liste de remboursement de l'assurance médicaments de la RAMQ. Le registre pharmaceutique de la RAMQ permet d'identifier : le prix du médicament, la contribution du bénéficiaire ainsi que les frais de service perçus par le pharmacien pour chaque ordonnance. Considérant une perspective du système public de soins de santé, les coûts de médicament correspondent à la formule suivante :

**Coûts des médicaments** : (Prix de vente du médicament + Frais de service pharmaceutique – Contribution du bénéficiaire)

**Tableau 3. Coûts unitaires des services de santé selon les rapports d'activité du MSSS†**

<b>Services de santé</b>	<b>Coûts unitaires*</b>
<b>Hospitalisation</b>	
Département général	553 \$ par jour
Département psychiatrique	585 \$ par jour
Chirurgie d'un jour	1522 \$ par chirurgie
<b>Visites ambulatoires</b>	
Salle d'urgence	310 \$ par visite
Consultation médicale	160 \$ par visite
Visite ambulatoire en psychiatrie	1745 \$ par patient + 160 \$ par visite

\* Moyenne provinciale de 2009-2010. Ne comprennent pas les coûts des actes médicaux facturés à la RAMQ par les médecins.

† Tiré des travaux de Vasiliadis et collaborateurs (2012)

#### 4.11 Variables de confusion

Plusieurs variables indépendantes ont été considérées dans notre étude en tant que variables de confusion potentielles dans la relation entre les OPNA de BZDs et l'utilisation des services de santé et des coûts. Ces covariables, tirées pour la

plupart du cadre conceptuel d'Anderson et Newman, ont été utilisées pour l'ajustement des analyses de régression multivariées. Les variables prédisposantes suivantes ont été étudiées : l'âge, le sexe, l'état matrimonial ainsi que le niveau de scolarité. Le revenu, le lieu de résidence et la disponibilité des services de santé ont été considérés en tant que facteurs facilitants. Finalement, les facteurs de besoins suivants ont été étudiés : le nombre de maladies chroniques, l'état de santé physique perçu, la présence d'un désordre psychiatrique, l'état de santé mentale perçu et le nombre de jours de consommation de BZDs. Ces variables ont été dichotomisées pour les analyses et les catégories retenues sont présentées ci-dessous.

Pour évaluer l'impact de l'accessibilité des services médicaux dans une région donnée, un indice de disponibilité a été développé par l'équipe de recherche ESA et a été inclus. Il s'agit essentiellement du nombre de médecins actifs en termes d'équivalent temps plein (ETP) par 100 000 habitants dans un territoire de CLSC. Pour chaque répondant, cet indice a été calculé sur la base de son code postal à l'aide des données de la banque CONSOM du ministère de la Santé du Québec.

Important facteur de confusion de la relation entre les OPNAs et l'utilisation des services de santé, la condition de santé des répondants a été mesurée par le nombre de maladies chroniques rapportées lors de l'enquête ESA et basée sur une liste de 16 maladies chroniques selon la classification internationale des maladies (CIM-9). Pour les fins de mon étude, le nombre de maladies chroniques a été catégorisé en tant que variable dichotomique (0-2/ 3 +) en fonction de la médiane (3) de cette variable dans notre échantillon.

La condition de santé mentale a pour sa part été mesurée par la présence d'une condition psychiatrique (oui/ non) dans le questionnaire ESA-Q en fonction des critères du DSM-IV (APA, 1994). Ce questionnaire est similaire au Diagnostic Interview Schedule (DIS) et au Composite International Diagnostic Interview (CIDI), qui ont démontré une bonne fiabilité et une bonne validité pour les

troubles dépressifs et anxieux (Levitan *et al.*, 1991; Semler *et al.*, 1987; Wittchen, 1994; Wittchen *et al.*, 1991). Pour l'étude ESA, les diagnostics psychiatriques considérés incluaient la dépression mineure et majeure, les manies, les phobies spécifiques, la phobie sociale, l'agoraphobie, les désordres de paniques, les troubles obsessionnels compulsifs, l'anxiété généralisée et la dépendance aux benzodiazépines. Plus d'information à propos des définitions et des instruments utilisés pour la mesure de cette variable a été rapportée dans un article de Prévillé et collaborateurs (2008). De plus, une variable d'autoperception de l'état de santé physique et mentale a été étudiée et incluse dans les modèles de régression. Les patients devaient estimer si leur condition de santé était excellente, bonne, moyenne ou médiocre. Cette variable a été dichotomisée comme suit : Bonne et moyenne versus moyenne et médiocre.

#### 4.12 Analyses

Les données de l'Enquête ESA ont été pondérées pour retrouver la structure de la population âgée du Québec (Courtemanche et Tarte, 1987; Cox et Cohen, 1989; Trudel *et al.*, 1992). La pondération a été déterminée sur la base de i) la probabilité de sélection de la région administrative dans la zone géographique [(a)]; ii) la probabilité conditionnelle de sélection d'un ménage dans la région administrative [(b/a)]; la probabilité conditionnelle de sélection d'un sujet dans le ménage [(c/ab)]. Le poids accordé à chaque sujet représentait l'inverse de la probabilité de sélection ( $1/[(abc)]$ ). L'échantillon pondéré initial incluait 2798 personnes âgées vivant à domicile. La médiane et la moyenne de l'effet du plan échantillonnel étaient de 0,94 et 0,95 respectivement.

Les analyses statistiques et les tests de spécifications des modèles multivariés ont été effectués à l'aide des logiciels statistiques SAS 9.2 et Stata 12. L'ensemble des analyses statistiques ont été effectuées à un seuil alpha de 0,05. Premièrement, des tests de chi-carré ont été utilisés pour comparer les caractéristiques sociodémographiques et cliniques des deux groupes à l'étude. Par la suite, une analyse univariée des coûts pour chaque catégorie de soins

selon la présence d'une OPNA de BZDs a été effectuée à l'aide de régressions linéaires bivariées avec distribution gamma (Log Link).

Pour tester la présence d'une association entre les OPNAs de BZDs et l'utilisation des services de santé (objectif 2), des régressions logistiques (Hosmer et Lemeshow, 1989) ont été employées ajustant pour le sexe, l'âge (65-74/ 75 ans et plus), l'état marital (marié; union libre/ divorcé; veuf; jamais marié), la scolarité (primaire/secondaire; postsecondaire), le lieu de résidence (urbain; métropolitain/ rural); le revenu familial annuel (< 15 000 \$ / ≥ 15 000 \$; où 15 000 \$ est le dernier quartile et ainsi un faible revenu familial); la disponibilité des services médicaux (> 116/ ≤ 116 médecins par 100 000 habitants, où 116 représente le 1<sup>ier</sup> quartile et ainsi une haute disponibilité des services), le nombre de jours de consommation de BZDs (0-90 jours/ 91 jours), le nombre de maladies chroniques (0-2/3+), la présence d'un désordre psychiatrique (oui/ non) et l'autoperception de la condition de santé physique et mentale (excellente; bonne/ moyenne; mauvaise). L'association a été testée pour les visites à l'urgence (oui/non), les hospitalisations (oui/non) et un nombre élevé de visites ambulatoires (0-7/ 8 et plus). Les visites ambulatoires étant très fréquentes chez les aînés, la médiane (8 visites ambulatoires annuelles) a été retenue pour dichotomiser cette dernière variable. Les mesures d'association sont les rapports de cote et leur intervalle de confiance. Toutes les hypothèses ont été testées à un seuil de signification de 5 %. Selon le test d'Hosmer-Lemeshow, les trois modèles de régressions logistiques possédaient un bon indice d'ajustement (Hospitalisation : Chi<sup>2</sup>= 2,13, dl= 8, p=0,977; Visites à l'urgence : Chi<sup>2</sup>= 13,45, dl=8, p=0,097; visites ambulatoires : Chi-2= 7,21, dl=8, p=0,515).

Finalement, un modèle linéaire généralisé (McCullagh et Nelder, 1983) a été employé pour évaluer les coûts associés aux OPNAs de BZDs, ajustant pour les facteurs de confusion potentiels présentés ci-haut. La variable d'OPNA a été catégorisée en groupes mutuellement exclusifs pour les analyses multivariées : i) OPNA selon les critères de Beers; ii) susceptibles d'interactions

médicamenteuses; iii) OPNAs selon les deux critères précédents. Utiliser une variable catégorisée a permis de déterminer l'effet spécifique à chacune de ces OPNAs et de tester l'interaction entre les deux critères.

Les données économiques ont la particularité de ne pas suivre une distribution normale et de ne pas toujours satisfaire les critères d'homoscédasticité (c.-à-d. le même degré de variation des résidus peu importe le X). Un test de Kolmogorov-Smirnov a permis de constater que la variable de coûts totaux en soins de santé possède une distribution significativement différente d'une distribution normale ( $p < 0,001$ ). Cela est expliqué par le fait que la majorité des patients a engendré des coûts faibles à modérés pour le système de soins, tandis que quelques patients ont engendré des coûts très élevés. Pour tenir compte de la non-normalité de cette variable et de l'hétéroscédasticité des résidus, une fonction logarithmique (Log Link) et une distribution gamma ont été retenues pour le modèle linéaire généralisé selon la procédure proposée par Manning et Mullahy (2001). Cette procédure permet de choisir le bon test statistique et la bonne spécification du modèle linéaire généralisé par le moyen d'une transformation Box-Cox ( $\lambda = 0,209$ ,  $IC_{95\%} : 0,169-0,252$ ; où  $\lambda$  est près de 0 = Log Link) et d'un test de Park Modifié ( $\gamma = 1,960$ ,  $IC_{95\%} : 1,277-2,642$ ; où  $\gamma$  est près de 2 = distribution gamma). Des tests de Pregibon ( $\chi^2 = 0,06$ ;  $dl = 1$ ;  $p = 0,800$ ) de Ramsay Reset ( $\chi^2 = 0,41$ ;  $dl = 3$ ;  $p = 0,938$ ) et d'Hosmer-Lemeshow modifié ( $F = 1,08$ ;  $dl = 10$ ,  $735$ ;  $p = 0,374$ ) ont permis de déterminer que notre modèle linéaire généralisé possède un bon ajustement pour la linéarité.

## CHAPITRE 5 : RÉSULTATS

Les résultats de ce projet de maîtrise sont présentés dans l'article du mémoire. Toutefois, compte tenu des restrictions en termes de nombre de mots imposées par les revues scientifiques, certains détails n'ont pu être présentés dans le manuscrit. Ces résultats complémentaires sont présentés dans cette section.

### 5.1 Prévalence d'OPNA

Chez les participants de l'étude ESA, 32 % (n=749) ont consommé des benzodiazépines (BZD) au cours de l'année précédente à l'entrevue #1. De ce nombre, 44 % (n=331) ont reçu au moins une OPNA au cours de l'année : 22 % (n=113) selon les critères de Beers, 15 % (n=163) étaient susceptibles d'interactions médicamenteuses impliquant une BZD et 7 % (n=55) ont satisfait les deux critères. Ainsi, les OPNAs de BZDs selon les critères de Beers et selon les critères de Ben Amar ont affecté respectivement 9 % et 7 % de la population âgée en générale au Québec, pour une prévalence totale de 14 % des 65 ans et plus. De plus, si les recommandations du Collège des Médecins (1997) avaient été considérées, la prévalence d'OPNAs de BZDs aurait atteint 52 % (n=386) des consommateurs de BZDs et 17 % de la population âgée générale.

Dans la cohorte de l'étude ESA, les principales OPNAs selon Beers étaient les BZDs à longue action clonazépam (n=96), flurazepam (n=41) et diazépam (n=26), ainsi que les doses élevées de temazepam (n=45) et de lorazépam (n=12). Les principaux médicaments potentiellement impliqués dans des interactions médicamenteuses avec les BZDs étaient le diltiazem (n=43), les antibiotiques macrolides (n=40), la trazodone (n=30) et la digoxine (n=30).

### 5.2 Caractéristiques des consommateurs avec OPNA

Selon notre définition, les consommateurs de BZDs présentant une OPNAs ont rapporté un revenu familial inférieur ( $p=0,012$ ), un nombre de maladies chroniques supérieurs ( $p=0,009$ ), une condition de santé physique ( $p<0,001$ ) et

mentale ( $p=0,046$ ) plus précaire ainsi qu'un nombre de jours de consommation de BZDs supérieurs au cours de l'année que les consommateurs dits appropriés à la première entrevue. Toutefois, il n'y avait aucune différence significative au niveau des diagnostics d'ostéoporose entre ces deux groupes dans les banques de données administratives ( $p=0,588$ ). Cela réduit ainsi la possibilité d'un biais d'indication différentielle au niveau de l'obtention d'une OPNA chez les personnes avec susceptibilité accrue de fractures. Finalement, aucune différence significative n'a été observée au niveau des caractéristiques du système de soins, soient la disponibilité des services de santé ( $p=0,280$ ) et les caractéristiques du prescripteur de BZDs (l'âge ( $p=0,061$ ) et le sexe ( $p=0,096$ )), entre les deux groupes.

### 5.3 Analyse des coûts

L'article présente les résultats de l'analyse multivariée des coûts totaux en soins de santé en fonction de la présence d'une OPNA en groupes mutuellement exclusifs. L'analyse univariée des coûts pour chaque catégorie de soins de santé n'est toutefois pas présentée dans cet article. Selon les résultats de régressions linéaires bivariées avec distribution gamma, présentés au tableau 4, les consommateurs avec OPNAs de BZDs selon les critères de Beers, ont uniquement engendrés des coûts significativement supérieurs dans la catégorie des visites à l'urgence en comparaison avec les consommateurs appropriés, sans toutefois engendrer des coûts supérieurs au niveau des hospitalisations, des visites ambulatoires, de l'utilisation de médicaments et des coûts totaux en soins de santé. Les patients avec consommation de BZD à risque d'interactions médicamenteuses ont pour leur part engendré des coûts significativement supérieurs que ceux des consommateurs appropriés dans l'ensemble des catégories de soins médicaux ainsi que des coûts totaux supérieurs de 3700 \$ en moyenne par année (9755 \$ vs 5961 \$;  $p<0,001$ ). Finalement, les patients avec à la fois une OPNA selon Beers et une consommation de BZD susceptible d'interactions médicamenteuses ont engendré également des coûts supérieurs

pour la majorité des catégories de soins et des coûts totaux supérieurs (9998 \$ vs 5961 \$;  $p < 0,001$ ). Les estimés de coûts ajustés pour les variables de confusion sont présentée au tableau 3 de l'article.

**Tableau 4. Analyse univariée des coûts en soins de santé en fonction de la présence d'une OPNA de BZDs.**

	BZD appropriée (n=412)	Consommateurs de BZD avec OPNA (N=331)					
		Interactions Rx (n=113)		Critères de Beers (n=163)		Beers & interactions (n=55)	
		Coûts(\$) [Médiane]	Coûts(\$) [Médiane]	p*	Coûts(\$) [Médiane]	p*	Coûts(\$) [Médiane]
<b>Coûts ambulatoires</b>							
Visites à l'urgence	22 [0,00]	116 [0,00]	<0,001	41 [0,00]	<0,001	67 [0,00]	<0,001
Chirurgies d'un jour	213 [0,00]	114 [0,00]	0,015	176 [0,00]	0,389	270 [0,00]	0,501
Coûts des visites ambulatoires	2325 [1760]	3081 [2560]	0,004	2394 [1920]	0,734	3801 [3191]	<0,001
<b>Coûts d'hospitalisation</b>	796 [0,00]	2152 [0,00]	<0,001	738 [0,00]	0,751	1533 [0,00]	0,077
<b>Facturation des actes médicaux</b>	973 [604]	1551 [1033]	<0,001	1046 [539]	0,428	1683 [1074]	<0,001
<b>Produits pharmaceutiques</b>	1624 [1103]	2742 [1932]	<0,001	1601 [1122]	0,872	2645 [2234]	<0,001
<b>Coûts totaux en soins de santé</b>	5961 [4408]	9755 [6125]	<0,001	5993 [4259]	0,945	9998 [7062]	<0,001

\* p obtenu à partir de régressions linéaires bivariées avec distribution gamma (Log Link)

#### 5.4 Analyses de sensibilité

Des analyses de sensibilité ont permis de déterminer la robustesse des estimations de coûts et l'impact de l'exclusion des recommandations du Collège des médecins du Québec (1997) portant sur l'utilisation prolongée des BZDs à la variable d'OPNA. Lorsque ces recommandations, soit la consommation de BZDs sur plus de 90 jours et l'utilisation concomitante de 2 BZDs ou plus, sont insérées dans le modèle linéaire généralisé, les interactions médicamenteuses impliquant une BZD sont toujours associées à des coûts significativement supérieurs ( $\Delta\$ =$

2373;  $p < 0,001$ ). De plus, les OPNAs selon les recommandations du CMQ ne sont pas associées à des coûts significativement supérieurs après avoir contrôlé pour l'ensemble des variables de confusion ( $\Delta\$ = 414$ ;  $p = 0,497$ ). Ces résultats indiquent que le fait de ne pas avoir inclus les critères du CMQ dans notre modèle n'influence que très peu l'ampleur et la direction de l'association entre les OPNAs de BZDs et les coûts totaux en soins de santé.

**CHAPITRE 6: ARTICLE**

**The economic impact of inappropriate prescribing of benzodiazepines in the elderly living in the community.**

**Auteurs:** Pierre-Alexandre Dionne, Helen-Maria Vasiliadis, Eric Latimer, Djamal Berbiche, Michel Prévile.

**Statut:** soumis pour révision à la revue *Medical Care* (voir Annexe 6).

**Avant-propos:** Cet article rédigé dans le cadre de ce mémoire de maîtrise possède une visée observationnelle avec devis de cohorte rétrospective et comprend l'ensemble des résultats du projet de recherche sur le sujet de l'impact économique des ordonnances potentiellement non appropriées (OPNAs), appelées *Potentially inappropriate prescriptions (PIPs)*, de benzodiazépines (BZDs) et des interactions médicamenteuses impliquant une benzodiazépine (IM-BZDs) dans la population âgée vivant à domicile. Cet article décrit les caractéristiques des patients avec consommation inappropriée de BZD, l'utilisation des services de santé associés à cette problématique ainsi que les coûts associés pour le système public de soins de santé québécois. L'article a été rédigé par Pierre-Alexandre Dionne et a été révisé par ses directeurs de maîtrise, les Drs Helen-Maria Vasiliadis et Michel Prévile, un chercheur associé au projet « ESA COST », le Dr. Eric Latimer et le biostatisticien sénior de l'équipe ESA, Djamal Berbiche. Le plan d'analyse a été rédigé par Pierre-Alexandre Dionne sous la supervision de ces directeurs de recherche. La préparation des banques de données ont été effectués par Djamal Berbiche et Helen-Maria Vasiliadis. La création de variables a été effectuée par Pierre-Alexandre Dionne avec l'aide de Djamal Berbiche. Les analyses statistiques et les tests de spécifications ont été effectués par Pierre-Alexandre Dionne à l'aide des logiciels statistiques SAS 9.2 et STATA 12. La collecte de données a été assurée par la firme Léger Marketing. Le formulaire d'autorisation d'intégration d'un article écrit en collaboration à un mémoire est présenté à l'Annexe 7.

## RESUME DE L'ARTICLE

**Introduction :** L'objectif de cette étude était de i) décrire la prévalence des ordonnances potentiellement non appropriées (OPNAs) de benzodiazépines (BZDs), ii) de décrire l'association entre ces OPNAs et l'utilisation des services de santé et iii) de déterminer les coûts associés à cette problématique chez les personnes âgées vivant à domicile.

**Méthode :** Cette étude consiste en une analyse secondaire des données de l'Enquête ESA (2006), une étude populationnelle réalisée auprès d'un échantillon représentatif (n=2811) de la population âgée (65 ans et plus) vivant à domicile au Québec. La présente étude a répertorié la consommation de benzodiazépine chez les participants de l'enquête ESA couverts par l'assurance médicaments de la RAMQ (n=2320). La définition d'OPNA a été basée sur les critères de Beers et sur les interactions médicamenteuses à risque modéré à majeur selon Ben Amar (2007). Des régressions logistiques ont été utilisées pour évaluer la présence d'une association entre les OPNAs de BZDs et l'utilisation des services de santé contrôlant pour plusieurs facteurs sociodémographiques et cliniques. Selon une perspective du système public de soins de santé, l'analyse des coûts a été effectuée à l'aide d'un modèle linéaire généralisé avec distribution gamma (Log Link).

**Résultats :** Près du tiers (32%) des participants de l'étude ESA ont consommé des BZDs au cours de la première année et de ce nombre, 44% (n=331) ont reçu au moins une OPNA. Les analyses multivariées ont démontré que seule la consommation à risque d'interactions médicamenteuses était associée à un risque accru d'hospitalisations, de visite à l'urgence et de visites ambulatoires ainsi qu'à des coûts supérieurs en soins de santé (+ 3076 \$ (\$CAN 2009), p<0,001).

**Conclusion :** Utilisant à la fois des données d'enquête et des données administratives, cette étude souligne l'importance d'étudier les OPNAs de BZDs,

plus particulièrement les interactions médicamenteuses impliquant une BZD chez les personnes âgées. Considérant qu'il s'agit d'habitudes de prescription modifiables, ces résultats soulignent l'importance de développer des stratégies pour éviter ces OPNAs et les conséquences associées.

**ARTICLE**

**The economic impact of potentially inappropriate prescribing of benzodiazepines in the elderly living in the community**

Dionne, Pierre-Alexandre, B.Sc.

Vasiliadis, Helen-Maria, Ph.D.

Latimer, Eric, Ph.D.

Berbiche, Djamal Ph.D.

Prévile, Michel, Ph.D.

Pierre-Alexandre Dionne is a M.Sc. candidate in the Clinical Sciences Program at the Université de Sherbrooke, Longueuil, Canada; [pierre-alexandre.dionne](mailto:pierre-alexandre.dionne)

Helen-Maria Vasiliadis, Ph.D., is a Professor in the Faculty of Medicine, Université de Sherbrooke, and a researcher at Centre de recherche de l'hôpital Charles LeMoyné, Longueuil, Canada; [helen-maria.vasiliadis](mailto:helen-maria.vasiliadis)

Eric Latimer, Ph.D., is a Professor in the Department of Psychiatry, McGill University and a researcher at the Douglas Hospital Research Center, Montreal, Canada; [eric.latimer](mailto:eric.latimer)

Djamal Berbiche, Ph.D., is senior biostatistician at Centre de recherche de l'hôpital Charles LeMoyné, Longueuil, Canada; [djamal.berbiche](mailto:djamal.berbiche)

Michel Prévile, Ph.D, is Professor in the Faculty of Medicine, Université de Sherbrooke, and a researcher at Centre de recherche de l'hôpital Charles LeMoyné, Longueuil, Canada; [michel.preville](mailto:michel.preville)

**Running head:** The outcomes of inappropriate use of BZD

**Word Count:** 3445 words

**Number of tables:** 3 tables

**Number of text pages:** 13 pages

**\*Corresponding Author:**

Pierre-Alexandre Dionne

Centre de recherche Hôpital Charles LeMoyné

150 Place Charles-Le Moyné bureau 200, C.P. 11

Longueuil (QC) J4K 0A8

[Pierre-Alexandre.Dionne](mailto:Pierre-Alexandre.Dionne)

**ABSTRACT****Word count: 250 words**

**Objectives:** The purpose of this study is to describe, from a healthcare system perspective, health service use and related costs associated with potentially inappropriate prescriptions (PIPs) of benzodiazepines (BZDs) affecting the elderly in a public managed care system in Quebec, Canada.

**Methods:** Secondary analysis were performed on the data of the ESA Survey (Survey on the Health of the Elderly, 2006), a representative sample (n=2811) of Quebec's community-dwelling elderly ( $\geq 65$  years of age). Only participants covered by Quebec's public drug insurance plan were retained for this study (n=2320). The definition of the PIP of BZD was based on Beers criteria and the potential for BZD-related drug interactions was based on the Ben Amar criteria. Using a retrospective cohort design with a 12-month follow-up period, logistic regression was used to test the association between PIPs of BZD and healthcare service use. The cost analysis was carried out using a generalised linear model with a gamma distribution (Log Link).

**Results:** 32% (n=744) of participants were using BZDs and 44% (n=331) of BZD users received at least one PIP. Multivariate analyses showed that participants susceptible to BZD-related drug interactions, unlike patients with PIPs according to Beers, had higher risks of hospitalisations, emergency department visits and outpatient visits as well as higher healthcare costs (+ \$CAD 3076;  $p < 0.001$ ) in comparison with appropriate BZD users.

**Conclusion:** Using both administrative and survey data, allowing the control of a number of factors, this study highlights a significant association between BZD-related drug interactions and total healthcare costs in the elderly. Future research should study further this association and evaluating the potential of shared medical and pharmacy electronic databases on decreasing life-threatening drug interactions affecting the elderly.

**Key words:** benzodiazepines; inappropriate prescribing, drug interactions; excess costs, elderly

## **INTRODUCTION**

Benzodiazepines (BZDs), the most prescribed drugs among the sedative, hypnotic & anxiolytic agents (SHA), are associated with potential drug-abuse and an important rebound effect related to withdrawal (Ashton, 2005; Bogunovic & Greenfield, 2004; Bourin, 2010; Voyer *et al.*, 2009). Although recommendations on the use of new treatment modalities for anxiety disorders were released in recent years (Flint & Gagnon, 2003; Sramek *et al.*, 2002; Zoberi & Pollard, 2010), BZDs are still highly prescribed in the elderly and in many cases for prolonged periods of time putting older adults at risk for BZD-related Adverse Drug Reactions (ADRs), such as falls, injury and accidents (Barbone *et al.*, 1998; Bartlett *et al.*, 2004; Bolton *et al.*, 2008; Ciuna *et al.*, 2004; Cumming & Le Couteur, 2003; Woolcott *et al.*, 2009). These risks are mainly explained by the alteration in physiologic functions observed in the elderly such as decreased volume of distribution, hepatic function and rate of drug clearance which in turn translate into higher BZD half-life and increased plasma concentrations (Bogunovic & Greenfield, 2004; Bourin, 2010). One also has to consider the possible drug interactions with BZDs given the increased prevalence of polypharmacy in the elderly. BZDs have been shown to be susceptible to pharmacologic interactions with other sedative-hypnotic agents and several additional drug classes (Ben Amar & Centre québécois de lutte aux dépendances, 2007; Stockley & Baxter, 2006; Tamblyn *et al.*, 1994; Zint *et al.*, 2010). Most of these drug interactions are related to inhibition of cytochrome P450s (CYP2C19 and CYP3A4), which are responsible for the metabolism of various BZDs (Ben Amar & Centre québécois de lutte aux dépendances, 2007; Flockhart, 1995).

Potentially inappropriate prescription (PIP) has been defined as the prescribing of medications that have more potential risk than benefit or prescribing that does

not conform with accepted medical standards (Harlon *et al.*, 2001). Reports have shown that BZDs are among the principal causes of PIPs in the elderly (Gaudet & Tremblay, 2009; Mort & Aparasu, 2002). Depending on the criteria used (Beers *et al.*, 1991; Fick *et al.*, 2003; Gallagher *et al.*, 2008; McLeod *et al.*, 1997), the prevalence of PIPs of BZDs have been reported to reach up to 20% in the elderly living in the community, which corresponds to approximately 50% of BZD users (Fialová *et al.*, 2005; Gaudet & Tremblay, 2009; Mort & Aparasu, 2002; Tamblyn *et al.*, 1994). A number of studies have associated PIPs of BZDs with increased risk of falls (Berdot *et al.*, 2009; Stockl *et al.*, 2010) as well as higher healthcare costs (Cahir *et al.*, 2010; Stockl *et al.*, 2010); while others have not shown any association between PIPs and ADRs and the risk of fracture (Laroche *et al.*, 2007; van der Hooft *et al.*, 2008). Differences in study designs and criteria used may explain these divergent results.

The present study aims to document, in a public managed health care system in Canada, (i) the prevalence of PIP of BZDs and (ii) the related excess health care costs in a large representative community living older adult population using administrative and survey data, as opposed to self-reported data alone, thus increasing the validity of results.

## **METHODS**

### **Study sample**

The data used in this study came from the ESA survey (*Enquête sur la Santé des Aînés*- Survey on the Health of the Elderly) conducted between 2005-2008 using a probabilistic sample (n=2811) of the older adult population aged 65 years and over living at home in Quebec. In this survey, subjects living in the northern regions were excluded from the sampling frame on feasibility grounds. They consisted however of less than 9% of the population of the province of Quebec. At the time of the study, subjects were 65 years and over and able to speak and

understand French (94% of the population of Quebec speaks French). A random digit dialling method was used to develop the sampling frame of the study, which included stratification according to 3 geographical areas as defined by the Quebec Institute of Statistics; metropolitan (population  $\geq 100,000$  inhabitants), suburban (1,000-99,999 inhabitants) and rural ( $<1,000$  inhabitants). In each geographical area, a proportional sample of households was constituted according to the 16 administrative regions of Quebec. A random sampling method was also used to select only one older adult within the household. The response rate for this study was 76.5% at the baseline interview.

### **Data collection**

The in-home interviews took place within the two weeks following the initial contact. A written consent to conduct the interview was obtained at the beginning of the interview from all volunteers. Subjects presenting no moderate or severe cognitive problems based on the Mini-Mental State Examination ( $< 22$ ) were invited to continue with the interview and respond to the ESA questionnaires. At the end of the interview, respondents were invited to provide written informed consent for our research team to access their health and pharmaceutical services data from the *Régie d'assurance-maladie du Québec* [Quebec's health insurance plan agency] (RAMQ). Self-reported data from the ESA survey were linked to individual level information from the RAMQ's medical and pharmaceutical services databases and from the health ministry's MED-ECHO database on hospitalisations using the respondents' health insurance number or, in the case where this number was missing, using the name, sex, address as well as the respondents' month and year of birth. A success rate of 99.6% ( $n=2494$ ) was obtained in the matching of the data which made up our analytic sample. In this study, 174 participants were not covered by the Quebec's drug insurance plan during the year preceding the ESA interview and were therefore excluded from the analysis ( $n=2320$  subjects included in the study). The research procedure

was previously reviewed and authorised by the ethics committee of the University of Sherbrooke Institute of Geriatrics.

## **Measures**

### *Potentially inappropriate prescriptions (PIPs)*

Using pharmaceutical claims data from the Quebec's health insurance plan, the respondents' use of BZDs was measured from the 12-month period preceding the ESA interview. BZD users were classified as "Appropriate users" and "Inappropriate users-PIP". The presence of PIPs corresponds to obtaining a BZD prescription judged inappropriate according to Beers Criteria (Fick *et al.*, 2003) or susceptible to drug interactions (Ben Amar & Centre québécois de lutte aux dépendances, 2007) within the 12-month period.

According to updated Beers criteria (Fick *et al.*, 2003), long-acting BZDs (Half-life  $\geq 24$  hours), such as diazepam, flurazepam and Chlordiazepoxide, should be avoided and prescriptions of short or intermediate acting BZDs (Half-life  $< 24$  hours) should not exceed the following dosages: lorazepam: 3 mg; alprazolam: 2 mg; temazepam: 15 mg; triazolam: 0.25 mg; Oxazepam: 60 mg. Beers criteria have generally been considered the most appropriate screening tool to assess the inappropriate use of medication among the elderly. In addition to their being the most frequently cited in literature (Chang & Chan, 2010), they are presently used by the *Conseil du médicament du Québec* [Quebec's Drug Council] (Gaudet & Tremblay, 2009) and the Canadian Institutes for Health Information (CIHI, 2007) in their study on the prevalence of PIPs in the elderly.

In order to apply them to clinical practice in Quebec, these criteria were revised to include all BZDs commercialized in this province to avoid any underestimation of the prevalence of PIP. Although the benzodiazepine Clonazepam (Rivotril®), a long-acting BZD, was not present on the potentially inappropriate medication (PIM) list of updated Beers criteria, it was the drug associated with the greatest

number of potentially inappropriate prescriptions in Quebec in 2006 (Gaudet & Tremblay, 2009). Finally, PIPs with conditional requirements based on comorbid disease states were not considered in this study because comorbid conditions are difficult to ascertain using administrative databases. The following PIPs were not considered: BZDs among patients at risk of syncope and falls and the use of long-acting BZDs in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (Fick *et al*, 2003).

In addition, we considered the potential for BZD-related drug interactions with moderate to severe risk as presented by Ben Amar and colleagues (Ben Amar & Centre québécois de lutte aux dépendances, 2007). These criteria are based on each drug's pharmacokinetic and pharmacodynamic properties and include drug interactions from the Micromedex® index (Thomson Reuters: Greenwood Village, CO, United States) and Stockley's drug interactions manual (Stockley & Baxter, 2006). In the ESA survey, drugs susceptible to moderate to severe interactions with BZD were diltiazem (*Cardizem*®), trazodone (*Desirel*®), digoxin (*Lanoxin*®), macrolide antibiotics, verapamil (*Isoptin*®), carbamazepine (*Tegretol*®), phenytoin (*Dilantin*®), fluoxetine (*Prozac*®), fluvoxamine (*Luvox*®) and rifampicin (*Rifadin*®). Most of these drug interactions are related to the inhibition of cytochrome P450s (CYP2C19 and CYP3A4) and the potential consequences include an increased sedative effect (Ben Amar & Centre québécois de lutte aux dépendances, 2007).

### *Outcome measurements*

The assessment of healthcare service use was performed using a retrospective cohort design, where ESA participants were followed for a 12-month period following the first BZD prescription in the year preceding the interview. Health services were identified from the RAMQ and MED-ECHO (Quebec's medical procedure registry) databases and include: inpatient stays, emergency department (ED) visits, physician fees and outpatient medications.

The RAMQ databases contain all claims for medical services and physician fees paid out by Quebec's public medical insurance. In addition, it includes a pharmaceutical registry containing the Drug Identification Number of the pharmaceutical, the dosage, the date the prescription was filled, the prescription duration and the cost, including the dispensing fee, for the population covered under one of the RAMQ pharmaceutical insurance plans (i.e.: Elderly population, welfare and disability benefit recipients, and all others who cannot obtain private insurance coverage). The MED-ECHO database provided the information on emergency department visits and inpatient stays such as diagnoses, hospital length of stays, and services provided.

The cost analysis in this study was carried out from a healthcare system perspective. Costs presented are those incurred in the year following the first prescription of BZD. Measurement and costing of resources were based on published reports for economic evaluations (Drummond *et al.*, 2005). A hospitalization was valued on the basis of a cost per day and an ED or outpatient visit as a cost per visit. Outpatient consultations and inpatient stays were categorised as 'mental health' or 'other' based on the primary diagnoses (ICD-10 codes under chapter V Mental and behavioral disorders).

The calculation of unit costs was based on summary annual reports for the province of Quebec using a direct allocation method. Data were obtained from the Quebec Ministry of Health and Social services annual budget and activity reports submitted by each institution in the province of Quebec (AS-471, AS-478) (Briand *et al.*, 2006). These reports show costs (salaries, medical and office supplies, etc...) and activity levels by activity center including direct medical and non-medical costs (ex: inpatient days in general ward or psychiatric department, number of day surgeries, ED visits, ambulatory services per visits, nutrition, laundry etc..). The cost of inpatient, outpatient and ambulatory visits, were calculated following a similar methodology presented by Reinharz and colleagues (Reinharz *et al.*, 2000) and Vasiliadis and colleagues (Vasiliadis *et al.*, 2006). The

average provincial costs and activity levels for the 2009-2010 fiscal year were retained. Finally, other overhead costs not included in these reports, such as opportunity costs of building and land, were added to unit costs; 6% for inpatient services (i.e.: hospitalizations and day surgery) and 4% for outpatient services (i.e.: ED and ambulatory visits) (Rosenheck *et al.*, 1994).

Based on 2009-2010 data, the summary of health care unit costs is as follows: \$585 and \$553 per day for inpatient stay in a psychiatric department and general ward, respectively; \$1522 per day surgery; \$310 per emergency department visit; \$160 per ambulatory or outpatient visit; \$1745 per user and \$160 per ambulatory, outpatient visit in department of psychiatry. Physician fees are not included in any of the unit costs and are captured separately through the medical services database (RAMQ).

#### *Potential confounders*

The respondents' physical health status was measured using the number of chronic conditions reported through the ESA survey based on the *International Classification of Disease* (ICD-10). For the purpose of our analyses, the number of chronic conditions was categorized as a dichotomous variable (0-2 / 3+). The respondent's mental health status was measured as the presence of mental conditions (yes/no) using the ESA Diagnostic component of the ESA-Questionnaire, developed by the research team and based on DSM-IV criteria (APA., 1994). Additional information on the instruments and on the definitions of the psychiatric disorders studied has been reported in a previous paper (Preville *et al.*, 2008). For the purpose of our study, the following psychiatric diagnoses were included: major and minor depression, mania, specific phobia, social phobia, agoraphobia, panic disorders, obsessive-compulsive disorder and generalised anxiety. In addition, self-reported physical and mental health status (Excellent/very good/good versus Mediocre/bad) were measured through the survey.

## **Statistical analysis**

The statistical software package SAS version 9.2 was used for all statistical analyses. Data were weighted to ensure that the true proportions of older adults in each region and each geographical area were reflected in the analysis (Cox & Cohen, 1985; Trudel *et al.*, 1992). Chi-square tests were performed to compare respondents' characteristics at baseline as a function of the presence of PIPs. Logistic regressions were also employed to describe the association between PIPs and health service use controlling for respondent's age, gender, education, marital status, household income, region of residence, availability of medical services in their region (number of physician per 100,000 inhabitants ( $>116/\leq 116$ ); where 116 represents the first quartile and therefore a high availability), number of days of BZD use, number of chronic conditions, presence of psychiatric disorders and self-reported physical and mental health status. Health service categories used for logistic regressions were ED visits (yes/no), inpatient visits (yes/no) and outpatient visits (0-7/8+). Because the elderly population has generally several outpatient consultations, the median (8) of this variable was retained as the cut-off point to test the association. The adjusted odds ratio and its 95% confidence interval were used as a measure of association.

Accounting for the non-normal distribution of the cost data and the heteroscedasticity of their log-residuals, a generalized linear model (GLM) was retained to assess the excess costs associated with PIPs of BZDs. This was based on the procedure proposed by Manning and Mullahy (2001), where a Box-Cox test ( $\lambda = 0.209$ , 95 % CI: 0.169-0.252; where  $\lambda$  is close to 0 = Log Link) and a modified Park test ( $\gamma = 1.960$ , 95 % CI: 1.277-2.642; where  $\gamma$  is close to 2 = Gamma Distribution) were performed to determine the proper link and distribution employed in the GLM. Adjusted incremental costs ( $\Delta\$ = \text{Exp}(\text{Least Square Means}_2) - \text{Exp}(\text{Least Square Means}_1)$ ) were estimated after controlling for the above mentioned potential confounding factors. The PIP variable was

categorized into three mutually exclusive groups: (i) Beers only; (ii) drug interactions only; (iii) Beers & drug interactions.

## RESULTS

Among ESA participants for whom administrative data was successfully linked with survey data (n=2494), 7 % (n=174) were not covered by Quebec's drug insurance plan during the year preceding the ESA interview and were therefore excluded from the analysis. Participants covered by the public drug plan were generally older and were more likely to report a lower income, a lower level of education and depressive symptoms ( $p < 0.05$ ). Based on the weighted analytic sample (n=2320), the respondents' mean age was 73.8 years (SD=6.1), 58.4 % were women and 34.9 % had any post-secondary education. The majority of the respondents were from an urban region (59.9 %) and reported an annual household income higher than \$CAD 15,000 (74.8 %). Among participants, 59.9 % declared having at least three chronic health conditions and 32 % (n=744) used benzodiazepines within the 12-month period preceding the ESA survey.

Among BZD users, 9.5 % (n=70) had one or more ED visits, 20 % (n=149) had one or more inpatient visits and 68 % (n=506) had 8 or more outpatient visits; the average annual healthcare cost was \$CAD 6,840 (SD=7,662). In addition, 44 % (n=331) received at least one PIP within the last 12 months: 22 % (n=113) according to Beers criteria, 15 % (n=163) susceptible to BZD-related drug interactions and 7 % (n=55) met both criteria. This represents respectively 7 %, 5 % and 2 % of the general elderly population in Quebec. Clonazepam (n=96), a long-acting BZD, and high doses of short-acting temazepam (n=45) were the most frequent PIPs in the ESA cohort according to Beers criteria. Most frequent drugs involved in potential BZD-related drug interactions were diltiazem (n=43), macrolid antibiotics (n=40), trazodone (n=30) and digoxine (n=30).

**TABLE 1:** Respondents' characteristics as a function of the presence of potentially inappropriate prescriptions (PIPs) of BZD

	BZD users (n=744)				$\chi^2$	p*
	Appropriate use (n=412)		Inappropriate use "PIP" (n=332)			
	n	%	n	%		
<b>Age</b>						
65-74	202	49.0	182	54.8	2.468	0.116
75 +	210	51.0	150	45.2		
<b>Gender</b>						
Male	121	29.3	113	34.0	1.918	0.166
Female	292	70.7	219	66.0		
<b>Marital Status</b>						
Married	158	38.3	124	37.3	0.078	0.780
Single; Divorced; widowed	254	61.7	208	62.7		
<b>Household income</b>						
≥ 15 000\$	314	76.2	225	68.0	6.253	0.012
< 15 000\$	98	23.8	106	32.0		
<b>Education</b>						
Primary & secondary	267	64.6	226	68.1	0.964	0.326
Post-Secondary	146	35.4	106	31.9		
<b>Area of residence</b>						
Urban; Metropolitan	258	62.6	193	58.3	1.431	0.232
Rural	154	37.4	138	41.7		
<b>No. of physicians/100,000 inhabitants</b>						
>116 (Q <sub>1</sub> )	103	24.9	72	21.7	1.083	0.298
≤116	310	75.1	260	78.3		
<b>Number of chronic diseases</b>						
0-2	136	32.9	80	24.2	6.844	0.009
3+	277	67.1	251	75.8		
<b>Presence of psychiatric disorders<sup>†</sup></b>						
None	322	78.2	269	81.0	0.926	0.336
1+	90	21.8	63	19.0		
<b>Self-perceived physical health</b>						
Excellent; Very Good; Good	348	84.5	236	71.1	19.503	<0.001
Mediocre; Bad	64	15.5	96	28.9		
<b>Self-perceived mental health</b>						
Excellent; Very Good; Good	395	95.9	307	92.5	3.999	0.046
Mediocre; Bad	17	4.1	25	7.5		
<b>Number of days of BZD use</b>						
0-90 days	199	48.3	119	36.0	11.434	0.001
91 days and more	213	52.7	212	64.0		

\* p value from Pearson's Xhi-Square tests; df=1.

† Include mood disorders and anxiety disorders according to DSM-IV criteria.

Table 1 compares respondents' characteristics stratified by the presence of PIP of BZDs. Participants with PIPs were more likely to report a lower income, a worse physical and mental health status, and the presence of 3 or more chronic

conditions than “appropriate” users. Inappropriate users were also more likely to use BZDs for more than 90 days throughout the year.

Table 2 shows the results of the logistic regressions concerning the presence of an association between PIPs and healthcare service use. As opposed to appropriate users, participants filling Beers criteria were more likely to visit the emergency department (ED) (OR: 2.35, 95% CI: 1.15-4.80,  $p=0.018$ ); participants filling criteria for a drug interaction PIP were more likely to be hospitalised (OR: 1.95, 95% CI: 1.17-3.23,  $p=0.017$ ), visit the ED (OR: 5.80, 95% CI: 2.92-11.49,  $p<0.001$ ) and have 8 or more outpatient visits (OR: 2.64, 95% CI: 1.48-4.72,  $p=0.001$ ); and participants with both criteria were more likely to visit the ED (OR: 3.50, 95% CI: 1.41-8.68,  $p=0.007$ ). The duration of the use of BZD and the availability of medical services in the region were not associated with increased health services.

To determine whether the PIP of BZDs was related to higher healthcare costs for Quebec's publicly funded healthcare system, a generalized linear model (GLM) was used (table 3). Controlling for individual and clinical factors, the multivariate analysis showed that participants susceptible to BZD-related drug interactions had significantly higher total annual healthcare costs in comparison with “appropriate users” ( $\Delta\$= 3,076$ ,  $p<0.001$ ); as did participants with both Beers criteria and BZD-related drug interactions ( $\Delta\$= 3,102$ ,  $p<0.001$ ) (2009 CAD\$); no significant association was observed with PIPs according to Beers criteria. As the cost estimates of participants susceptible to drug interactions did not differ from participants with both drug interactions and PIP according to Beers, it suggests no multiplicative effect between these two criteria. Additional factors associated with higher healthcare costs were older age (>75 years), gender (Male) and a worse physical health.

**TABLE 2:** Multivariate logistic regressions of the influence of potentially inappropriate prescriptions (PIPs) on healthcare service use in the elderly using benzodiazepines (n=744)

	Healthcare service use					
	Hospitalization (yes / no)		Emergency department visits (yes / no)		Outpatient visits (0-7 / 8+)	
	Odds Ratio <sup>†</sup>	95% CI	Odds Ratio <sup>†</sup>	95% CI	Odds Ratio <sup>†</sup>	95% CI
PIP of BZD						
None		<i>Ref.</i>		<i>Ref.</i>		<i>Ref.</i>
According to Beers criteria	1.23	0.76 - 2.00	2.35	1.15 - 4.80	0.73	0.49 - 1.08
Susceptible to drug Interactions	1.95	1.17 - 3.23	5.80	2.92 - 11.49	2.64	1.48 - 4.72
Beers & Drug Interactions	1.74	0.89 - 3.40	3.50	1.41 - 8.68	1.34	0.69 - 2.62
Age						
65-74*/75 +	1.09	0.74 - 1.60	1.76	1.02 - 3.04	1.22	0.87 - 1.71
Gender						
Men*/Women	0.56	0.38 - 0.84	0.42	0.24 - 0.76	0.74	0.51 - 1.07
Marital Status						
Married* /Single; divorced; widowed	1.03	0.69 - 1.55	1.15	0.64 - 2.10	0.91	0.64 - 1.29
Income						
>=15 000\$/ < 15 000\$	1.29	0.83 - 2.02	1.50	0.80 - 2.81	0.87	0.59 - 1.29
Education						
Primary*/Secondary; Post-Secondary	0.75	0.49 - 1.14	0.78	0.43 - 1.42	1.39	0.95 - 2.04
Area of residence						
Urban; Metropolitan* / Rural	1.04	0.71 - 1.54	1.37	0.79 - 2.37	0.81	0.58 - 1.13
No. of physicians / 100,000 inhabitants						
>116*/ <=116 Physicians	1.48	0.92 - 2.38	1.98	0.92 - 4.26	0.90	0.62 - 1.32
Number of chronic diseases						
0-2 / 3 & over	1.30	0.82 - 2.06	1.23	0.61 - 2.48	1.91	1.33 - 2.73
Presence of psychiatric disorders						
None* / 1 +	0.83	0.51 - 1.34	1.46	0.77 - 2.78	1.13	0.75 - 1.69
Self-perceived physical health						
Exc.; Good*/ Mediocre; Bad	1.74	1.11 - 2.74	2.52	1.40 - 4.54	1.34	0.85 - 2.11
Self-perceived mental health						
Exc.; Good*/ Mediocre; Bad	0.97	0.44 - 2.15	0.35	0.09 - 1.31	0.94	0.45 - 2.00
Number of days of BZD use						
<=90 days* / >90 days	0.77	0.51 - 1.19	0.80	0.42 - 1.50	1.19	0.83 - 1.72

Hosmer-Leshmshow GOF test: Hospitalization:  $\chi^2 = .13$ ,  $df = 8$ ,  $p = 0.977$ ; ED visits:  $\chi^2 = 13.45$ ,  $df = 8$ ,  $p = 0.097$ ; Outpatients visits:  $\chi^2 = 7.21$ ,  $df = 8$ ,  $p = 0.515$ .

\* Indicates the reference category for calculating the OR.

†Odds Ratio adjusted for all covariables.

## DISCUSSION

This study aimed to assess the association between PIPs of BZDs and healthcare service use and to assess the associated excess healthcare costs in a public managed health care system in Canada. The results of this study were

based on data collected from the ESA study, a representative sample of community living French speaking elderly in the province of Quebec, Canada. Studying the inappropriate use and drug interactions related to BZDs is of a great relevance considering that in Canada, unlike in the United-States where BZDs have been excluded from the Medicare Part D prescription drug plan in 2006; these drugs are covered by public drug insurance plans for nearly the entire older adult population and are consequently widely used. In the ESA survey, the prevalence of BZD use was 32%, which is within the range of 9% to 41% reported in other studies (Aparasu *et al.*, 2003; Bogunovic & Greenfield, 2004; Bourin, 2010). Among these BZD users, the prevalence of PIPs according to Beers criteria reached 29%; 44% when the potential for BZD-related drug interactions were considered. These results are consistent with other studies that used similar study designs and PIP screening tools (Fialová *et al.*, 2005; Gallagher & O'Mahony, 2008; Gaudet & Tremblay, 2009; Mort & Aparasu, 2002).

PIPs of BZD were associated with increased health service use as well as higher healthcare costs, mostly due to the potential for BZD-related drug interactions. Using the criteria of Ben Amar and colleagues (Ben Amar & Centre québécois de lutte aux dépendances, 2007), BZD users susceptible to moderate to severe drug interactions were more likely to be hospitalized, to visit the emergency department (ED) and to present a high number of outpatient visits throughout the 12 month period following their first BZD prescription when they were compared to “appropriate” users. Moreover, from the healthcare system perspective, they generated higher per capita healthcare costs of \$3076 per year. These results are consistent with other findings in literature which reported that the concomitant use of BZDs and other drugs judged at risk of major drug interactions increases the odds for an injury and hip fractures, which may translate into ED visits and hospitalisations (French *et al.*, 2005; Tillement *et al.*, 2001; Zint *et al.*, 2010).

**TABLE 3: Multivariate analysis of total healthcare costs as a function of the presence of potentially inappropriate prescriptions (PIPs) of BZD categorized in mutually exclusive groups (Beers, drug interactions or Beers & drug interactions) (n=744)**

	Total annual healthcare costs (CAD \$2009-10)			
	B(log)†	[ 95% CI ]	Δ \$	p
<b>Inappropriate prescription of BZD</b>				
None		<i>Ref.</i>		
According to Beers Criteria	-0.040	[-0.184 - 0.104]	-262	0.583
Susceptible to drug interactions	0.380	[0.214 - 0.547]	3,076	<.001
Beers & Drug interactions	0.383	[0.164 - 0.602]	3,102	0.001
<b>Age</b>				
65-74*/75 +	0.132	[0.0171 - 0.247]	1,053	0.024
<b>Gender</b>				
Men*/Women	-0.226	[-0.353 - 0.100]	-1,803	0.001
<b>Marital Status</b>				
Married*/Single; divorced; widowed	-0.007	[-0.129 - 0.115]	-56	0.911
<b>Income</b>				
>=15 000\$/ < 15 000\$	-0.017	[-0.155 - 0.121]	-135	0.811
<b>Area of residence</b>				
Urban; Metropolitan*/ Rural	0.034	[-0.087 - 0.155]	272	0.581
<b>Education</b>				
Primary*/Secondary; Post-Secondary	-0.008	[-0.144 - 0.129]	-62	0.911
<b>Presence of psychiatric disorders</b>				
None* / 1 +	0.108	[-0.033 - 0.250]	861	0.134
<b>Number of chronic diseases</b>				
0-2* / 3 et +	0.345	[0.216 - 0.475]	2,764	<.001
<b>Self-perceived mental health</b>				
Excellent; Good*/ Mediocre; Bad	-0.046	[-0.298 - 0.207]	-364	0.723
<b>Self-perceived physical health</b>				
Excellent; Good*/ Mediocre; Bad	0.448	[0.296 - 0.601]	3,599	<.001

GOF tests: Modified Hosmer-Leshow: F = 1.08; dl= 10, 735; p= 0.374; Pregibon Link test :  $\chi^2 = 0.06$ ; dl= 1; p= 0.800; de Ramsay Reset Test:  $\chi^2 = 0.41$ ; dl=3 ; p= 0.938

\* Indicates the reference category for calculating the  $\beta$ .

†A gamma distribution (log link) has been used to account for the non-normal distribution of the cost data.

In our study, PIPs according to Beers criteria (i.e. long-acting BZD & high doses of short-acting BZD) were only associated with an increased risk of ED visits, without being associated with higher healthcare costs. However, other studies using similar criteria, have reported higher healthcare costs attributable to PIPs of BZD in the elderly (Cahir *et al.*, 2010; Stockl *et al.*, 2010). Differences between these studies may explain these divergent results: non-inclusion of high doses of short-acting BZDs as PIPs; inclusion of other drugs than BZDs; absence of

adjustment of models for potential BZD drug interactions. These non significant results may also be explained by a relatively small sample size in our study. Nevertheless, our results underline the importance of considering drug-interactions when assessing PIPs. The Beers criteria have been subject to several criticisms and their clinical relevance is unproven (Gurwitz & Rochon, 2002). Recent studies suggested dosage, duration of use and the clinical situation as more important criteria for appropriate benzodiazepine use in clinical practices (Steinman *et al.*, 2007; van der Hooft *et al.*, 2008; Wang *et al.*, 2001). However, after adjusting for a number of factors, we did not find any significant association between the duration of use and health service use and related healthcare costs.

Although the design of this study does not allow to directly evaluate the incremental cost associated with the management of adverse drug reaction (ADR) due to a PIP of BZD, the results show a significant association between the consumption of BZD at risk of drug interactions and healthcare costs. 7% of the elderly population living at home in Quebec were affected by this issue and had in average an increased healthcare cost of \$ 3076 per year as opposed to appropriate BZD users. This may represent an important economic burden for the Quebec publicly funded healthcare system. Future research should investigate further this association. Complementary analysis showed that the number of physicians consulted annually, an indicator of multiple prescribers, is associated with an increased number of BZD prescriptions and other drugs, which may contribute to an increased risk of drug interactions. These results suggest that a better monitoring system of older adults' drug use, such as sharing electronic medical and pharmaceutical databases, would be an approach to decrease BZD-related drug interactions and their clinical and economic consequences. Considering BZDs are widely used in the elderly, another approach would be to establish them as exception drugs (i.e.: Reimbursed under specific conditions) under Canadian public pharmaceutical insurance plans.

The results of this study should be viewed in light of certain limitations. First, our measure of BZD use is taken from administrative databases, and may differ from actual consumption. In the same vein, the design of the ESA study did not allow us to consider natural products, over-the-counter drugs or alcohol consumption in the assessment of BZD-related drug interactions. The study design doesn't allow us to attribute directly a hospitalisation or an emergency department visit to a PIP. In addition, Beers' criteria are based on the judgment of experts and are therefore contestable. Finally, self-reported survey data, mainly used as adjusting factors, are susceptible to social desirability and memory bias. Despite these limitations, the ESA study, using administrative and survey data, which permits the control of a number individual and clinical factors, provides new data concerning the impact of the inappropriate prescription of benzodiazepines in a large representative sample of community living older adults.

In conclusion, this study highlights an important association between BZD-related drug interactions, affecting 7% of the elderly population living at home in Quebec, and total healthcare cost. Considering these drug interactions may be preventable by a better monitoring of older adults' drug use, future studies should focus on evaluating the potential of shared medical and pharmacy electronic databases in order to decrease life-threatening drug interactions affecting the elderly.

## **ACKNOWLEDGEMENTS**

This study was supported by a Canadian Institutes of Health Research (CIHR) operating grant (200683MOP). The ESA study was supported by a CIHR operating grant (200403MOP) and a Quebec Health Research fund - Fonds de recherche en Santé du Québec (FRSQ) (ref: 9854). The authors thank members of the Scientific Committee of the ESA Study who provided significant scientific advice, and Cassandra Wong who provided editing comments. There is no conflict of interest to declare for the past three years from each author.

## REFERENCES

- American Psychiatric Association [APA]. Task Force on DSM-IV, Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV. 4th ed. Washington, D.C.: American Psychiatric Association; 1994.
- Aparasu RR, Mort JR, Brandt H. Psychotropic prescription use by community-dwelling elderly in the United States. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 671-7.
- Ashton H. The diagnosis and management of benzodiazepine dependence. *Current Opinion In Psychiatry* 2005; 18: 249-255.
- Barbone F, McMahon AD, Davey PG, et al. Association of road-traffic accidents with benzodiazepine use. *Lancet* 1998; 352: 1331-6.
- Bartlett G, Abrahamowicz M, Tamblyn R. et al. Longitudinal patterns of new Benzodiazepine use in the elderly. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2004; 13: 669-682.
- Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, et al. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Archives of Internal Medicine* 1991; 151: 1825-1832.
- Ben Amar M, and Centre québécois de lutte aux dépendances. La polyconsommation de psychotropes et les principales interactions pharmacologiques associées [The polyconsumption of psychotropic drugs and the principal associated pharmacologic interactions]. Montréal: Centre québécois de lutte aux dépendances; 2007.
- Berdot S, Bertrand M., Dartigues J-F, et al. Inappropriate medication use and risk of falls—a prospective study in a large community-dwelling elderly cohort. *BMC Geriatrics* 2009; 9: 30-30.
- Bogunovic OJ, Greenfield SF. Practical geriatrics: Use of benzodiazepines among elderly patients. *Psychiatric services (Washington, D.C.)* 2004; 55: 233-235.
- Bolton JM, Metge C, Lix L, et al. Fracture risk from psychotropic medications: a population-based analysis. *Journal of clinical psychopharmacology* 2008; 28: 384-391.
- Bourin M. [The problems with the use of benzodiazepines in elderly patients]. *L'encéphale* 2010; 36: 340-347.
- Briand C, Vasiliadis HM, Lesage AD, et al. Including integrated psychological treatment as part of standard medical therapy for patients with schizophrenia: clinical outcomes. *J Nerv Ment Dis* 2006; 194: 463-70.
- Cahir C, Fahey T, Teeling M, et al. Potentially inappropriate prescribing and cost outcomes for older people: a national population study. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2010; 69: 543-552.
- Canadian Institute for Health Information [CIHI]. Drug Claims by Seniors: An Analysis Focusing on Potentially Inappropriate Medication Use, 2000 to 2006.

- National Prescription Drug Utilization Information System (NPDUIS), Ottawa, ON, Canada; 2007. p. 1-27.
- Chang C-B, Chan D-C. Comparison of published explicit criteria for potentially inappropriate medications in older adults. *Drugs & aging* 2010; 27: 947-957.
- Ciuna A, Andretta M, Corbari L., et al. Are we going to increase the use of antidepressants up to that of benzodiazepines? *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60: 629-34.
- Cox BG, Cohen SB. Methodological issues for health care surveys. Statistics, textbooks and monographs. New York: M. Dekker; 1985.
- Cumming RG, Le Couteur DG. Benzodiazepines and risk of hip fractures in older people: a review of the evidence. *CNS Drugs* 2003; 17: 825-837.
- Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, et al. Methods for the economic evaluation of health care programmes. 3rd ed. Oxford medical publications, Oxford. Toronto: Oxford University Press; 2005.
- Fialová D, Topinková E, Gambassi G, et al. Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. *JAMA: The Journal Of The American Medical Association* 2005; 293: 1348-1358.
- Fick DM, Cooper JW, Wade WE, et al. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Archives of Internal Medicine* 2003; 163: 2716-2724.
- Flint AJ, Gagnon N. Diagnosis and management of panic disorder in older patients. *Drugs & aging* 2003; 20: 881-891.
- Flockhart DA. Drug interactions and the cytochrome P450 system. The role of cytochrome P450 2C19. *Clin Pharmacokinet* 1995; 29 Suppl 1: 45-52.
- French DD, Chirikos TN, Spehar A, et al. Effect of concomitant use of benzodiazepines and other drugs on the risk of injury in a veterans population. *Drug Safety: An International Journal Of Medical Toxicology And Drug Experience* 2005; 28: 1141-1150.
- Gallagher P, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate prescriptions): application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers' criteria. *Age and Aging* 2008; 37: 673-679.
- Gallagher P, Ryan C, Byrne S, et al. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2008; 46: 72-83.
- Gaudet M, Tremblay É. Étude sur la prévalence de l'usage d'ordonnances potentiellement non appropriées (OPNA) chez les aînés du Québec, de 2000 à 2006. [Study on the prevalence of potentially inappropriate prescriptions among the elderly in Québec, from 2000 to 2006]. Conseil du médicament du Québec 2009; Available from: <http://collections.banq.qc.ca/ark:/52327/1944176>.

- Gurwitz JH, Rochon P. Improving the quality of medication use in elderly patients: a not-so-simple prescription. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1670-2.
- Hanlon JT, Schmader KE, Ruby CM, et al. Suboptimal prescribing in older inpatients and outpatients. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49: 200-209.
- Laroche ML, Charnes JP, Nouaille Y, et al. Is inappropriate medication use a major cause of adverse drug reactions in the elderly? *Br J Clin Pharmacol* 2007; 63: 177-86.
- McLeod PJ, Huang AR, Tamblyn RM, et al. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *CMAJ* 1997; 156: 385-391.
- Mort JR, Aparasu RR. Prescribing of psychotropics in the elderly: why is it so often inappropriate? *CNS Drugs* 2002; 16: 99-109.
- Preville M, Boyer R, Grenier S, et al. The epidemiology of psychiatric disorders in Quebec's older adult population. *Can J Psychiatry* 2008; 53: 822-32.
- Reinharz D, Lesage AD, Contandriopoulos AP. Cost-effectiveness analysis of psychiatric deinstitutionalization. *Can J Psychiatry* 2000; 45: 533-8.
- Rosenheck RA, Frisman LK, Neale M.S. Estimating the capital component of mental health care costs in the public sector. *Adm Policy Ment Health* 1994; 21: 493-509.
- Sramek, JJ, Zarotsky V, Cutler NR. Generalised anxiety disorder: treatment options. *Drugs* 2002; 62: 1635-48.
- Steinman, MA, Rosenthal GE, Landefeld CS, et al. Conflicts and concordance between measures of medication prescribing quality. *Med Care* 2007; 45: 95-9.
- Stockl, KM Le L, Zhang S, et al. Clinical and economic outcomes associated with potentially inappropriate prescribing in the elderly. *The American Journal of Managed Care* 2010; 16: e1-e10.
- Stockley IH, Baxter K. Stockley's drug interactions: a source book of interactions, their mechanisms, clinical importance and management. 7th ed, London: Pharmaceutical Press; 2006.
- Tamblyn RM, McLeod PJ, Abrahamowicz M, et al. Questionable prescribing for elderly patients in Quebec. *CMAJ* 1994; 150: 1801-1809.
- Tillement JP, Albengres E, Cottin D, et al. [The risk of falling due to benzodiazepine administration, alone or in combination, in elderly subjects]. *Therapie* 2001; 56: 435-40.
- Trudel G, Courtemanche R, Tarte F. Validation, coding, entry and weighting of data for the Québec Health Survey, Technical Manual 87-07, Ministère de la Santé et des Services sociaux. Gouvernement du Québec [Quebec's Ministry of Health and Social Services]; 1992.

- van der Hooft CS, Schoofs MW, Ziere G, et al. Inappropriate benzodiazepine use in older adults and the risk of fracture. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 66: 276-82.
- Vasiliadis HM, Briand C, Lesage A, et al. Health care resource use associated with integrated psychological treatment. *J Ment Health Policy Econ* 2006; 9: 201-7.
- Voyer P, Preville M, Roussel ME, et al. Factors associated with benzodiazepine dependence among community-dwelling seniors. *J Community Health Nurs* 2009; 26: 101-13.
- Wang PS, Bohn RL, Glynn RJ, et al. Hazardous benzodiazepine regimens in the elderly: effects of half-life, dosage, and duration on risk of hip fracture. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 892-8.
- Woolcott JC, Richardson KJ, Wiens MO, et al. Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Archives of Internal Medicine* 2009; 169: 1952-1960.
- Zint K, Haefeli WE, Glynn RJ, et al. Impact of drug interactions, dosage, and duration of therapy on the risk of hip fracture associated with benzodiazepine use in older adults. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2010; 19: 1248-1255.
- Zoberi KM, Pollard CA. Treating anxiety without SSRIs. *The Journal of Family Practice* 2010; 59: 148-154.

## CHAPITRE 7 : DISCUSSION GÉNÉRALE

### 7.1 Rappel des résultats en fonction des objectifs de recherche

Les objectifs de ce mémoire étaient de décrire i) la prévalence d'OPNAs de BZDs selon des critères adaptés à la pratique médicale québécoise, ii) l'association entre ces OPNAs et l'utilisation des services de santé et iii) les coûts associés à cette problématique.

Cette étude a déterminé une très grande prévalence de consommation de BZD, soit près du tiers (32 %) dans la population âgée vivant à domicile au Québec. Ce nombre élevé de consommateurs peut-être expliqué en partie par les habitudes de pratique médicale canadienne et l'accessibilité à ces médicaments dans notre pays, où pratiquement l'ensemble de la population âgée est couvert par l'assurance pharmaceutique. Au sein de ces consommateurs, la prévalence d'OPNA était de 29 % selon les critères de Beers, similairement à ce qui a été rapporté dans d'autres études ayant utilisé des devis et des outils de détections similaires (Fialová *et al.*, 2005; Gallagher et O'Mahony, 2008; Gaudet et Tremblay, 2009; Mort et Aparasu, 2002). De plus, cette étude est la première qui prend en considération le risque d'interactions médicamenteuses tel que défini par les critères de Ben Amar. Ainsi, en tenant compte de ces critères, la prévalence d'OPNAs de BZDs augmente de 15 %, et passe de 29 % à 44 % des consommateurs de BZDs, ce qui représente une hausse considérable de la prévalence. Ainsi, les critères de Beers (Fick *et al.*, 2003) sous-estiment la prévalence d'ordonnances potentiellement non appropriées (OPNAs), car ils ne considèrent pas les interactions médicamenteuses.

Utilisant à la fois des données d'enquête et des données administratives, permettant le contrôle de nombreux facteurs de confusion, cette étude a permis de déterminer que seule la consommation de BZDs susceptible d'interactions médicamenteuses (IM-BZD) était associée à une utilisation accrue des services de santé et à des coûts de santé supérieurs. Ces résultats concordent avec ceux

d'autres écrits sur le sujet, qui ont rapporté une association entre l'utilisation concomitante de BZDs et d'autres médicaments à risque d'interactions et un risque accru de chutes et d'hospitalisations, ce qui peut se traduire en une utilisation supérieure des services de santé et en des coûts supérieurs (French *et al.*, 2005; Tillement *et al.*, 2001; Zint *et al.*, 2010). De plus, les résultats permettent de conclure qu'il n'y aurait possiblement aucun effet multiplicatif entre les critères de Beers et la consommation à risque d'interactions médicamenteuses selon les critères de Ben Amar. Les patients ayant obtenu simultanément ces deux types d'OPNA ont engendré des coûts similaires à ceux des patients avec seulement interactions médicamenteuses.

Étonnamment, ni les OPNAs selon les critères de Beers (BZDs à longue action et doses élevées de BZD à courte action), ni les OPNAs selon les recommandations du Collège des médecins (1997) (c.-à-d. la consommation de BZDs sur plus de 90 jours et l'utilisation simultanée de 2 ou plus BZDs) n'étaient associées à des coûts significativement supérieurs pour le système de soins de santé québécois. Les OPNAs selon Beers étaient seulement associées à un risque accru de visites à l'urgence. Ces résultats sont en contradiction avec ceux d'autres études ayant évalué les coûts associés à ces OPNAs qui ont rapporté des coûts supérieurs en soins de santé (Cahir *et al.*, 2010; Stockl *et al.*, 2010). Toutefois, plusieurs différences méthodologiques peuvent expliquer ces résultats divergents : ces études n'ont pas inclus les doses élevées de BZDs à courte action tels que présents dans les critères de Beers et ils n'ont pas ajusté leurs modèles pour la consommation susceptible d'interactions médicamenteuses. De plus, il se peut que notre étude manque de puissance pour déterminer une relation significative entre les OPNAs de BZDs et les coûts en soins de santé. Le tableau 1 de la recension des écrits indique que seules les études avec un large échantillon ont rapporté une relation significative entre les OPNAs et les coûts en soins de santé. Tout de même, ces résultats invitent à la prudence lorsqu'on considère les critères de Beers pour détecter une OPNA de benzodiazépines. D'ailleurs, leur pertinence clinique n'a jamais été prouvée et est critiquée par

plusieurs auteurs (Gurwitz et Rochon, 2002; Steinman *et al.*, 2007). Des études récentes suggèrent que le dosage, la durée d'utilisation et la situation clinique du patient constitueraient des critères plus importants pour évaluer la consommation inappropriée (Steinman *et al.*, 2007; van der Hooft *et al.*, 2008; Wang *et al.*, 2001). Notre étude suggère que le nombre de jours de consommation de BZDs au cours de l'année n'est toutefois pas associé à une utilisation accrue des services de santé. Cependant, l'autoperception de la santé physique, un indicateur de la situation clinique du patient, était fortement associée à des coûts supérieurs chez les consommateurs de BZD.

Finalement, cette étude a permis d'identifier certains facteurs associés à l'utilisation des services de santé et des coûts totaux en santé. Après ajustement, être un homme, être âgé de 75 ans et plus, avoir un nombre de maladies chroniques supérieur ou égal à 3 et avoir une perception moyenne ou médiocre de sa santé physique étaient des facteurs associés à une utilisation accrue des services de santé et à des coûts totaux supérieurs. Bien que cette association semble logique pour les trois derniers critères énoncés, le fait que les hommes soient plus à risque de visites à l'urgence, d'hospitalisations et qu'ils engendrent des coûts supérieurs est complexe à expliquer. Les femmes âgées sont pourtant reconnues pour utiliser davantage les services de santé de première ligne que les hommes (Bertakis *et al.*, 2000). Étant donné qu'une multitude de facteurs peuvent influencer cette relation, des études supplémentaires qui tiennent en compte le type de médicament reçu en fonction de la sévérité de la maladie chez les hommes versus les femmes devraient être effectuées. Par exemple, est-ce que les hommes sont plus susceptibles d'être traités pour l'anxiété généralisée avec une benzodiazépine que les femmes? Bien que la condition de santé physique fût un important déterminant de l'utilisation des services de santé, l'état de santé mentale n'était toutefois pas associé dans notre modèle. Finalement, d'autres variables de confusion potentielles, telles que la disponibilité des services de santé et la durée d'utilisation de BZDs n'ont montré aucune association avec l'utilisation des services de santé après ajustement du modèle.

Même si le devis et l'effectif de notre étude ne permettaient pas d'étudier directement l'association entre les OPNAs de BZDs et l'occurrence d'évènements indésirables, cette étude a tout de même permis de déterminer que les patients avec consommation de BZDs à risque d'interactions médicamenteuses engendrent des coûts considérablement supérieurs que les consommateurs appropriés de BZDs. Pour cette raison, des études futures devraient tenter d'étudier plus spécifiquement ces interactions médicamenteuses chez les personnes âgées et les causes de l'utilisation accrue des services de santé qui en résulte. Bien que ces interactions médicamenteuses possèdent, pour la plupart, un degré de gravité modéré, quelques études ont démontré que ces interactions entraînent des conséquences cliniques importantes, dont un risque accru de chutes et d'hospitalisations (French *et al.*, 2005; Tillement *et al.*, 2001; Zint *et al.*, 2010).

## 7.2 Implications cliniques

Cette étude souligne l'importance de s'attarder à la problématique des OPNAs de BZDs en tenant compte de l'usage de médicaments à risque d'interactions médicamenteuses, chez la population âgée. Ces interactions médicamenteuses sont pour la plupart prévisibles et évitables (Juurlink *et al.*, 2003; McDonnell et Jacobs, 2002; Seymour et Routledge, 1998). Des analyses complémentaires effectuées par notre équipe de recherche ont montré que le nombre de médecins différents consultés au cours de l'année était associé à la consommation concomitante d'une BZD et d'un autre médicament à risque d'interaction. Cela indique qu'une meilleure communication entre les professionnels de la santé ainsi qu'une meilleure gestion et surveillance de la pharmacothérapie des aînés permettraient de réduire la prévalence de ces OPNAs et les conséquences cliniques et économiques associées. Le partage de fichiers médicaux et pharmaceutiques électroniques et l'élargissement du rôle du pharmacien s'avèrent des avenues intéressantes à étudier dans l'optique de réduire la

prévalence d'OPNAs de médicaments et d'augmenter l'efficacité de notre système de santé.

De plus, les résultats de cette étude indiquent que les BZDs sont largement prescrites chez les personnes âgées et dans plusieurs cas pour de longues périodes de temps. L'étude ESA a permis de déterminer que près de 40 % des consommateurs de BZDs n'ont rapporté aucun symptôme d'anxiété ou de dépression lors des deux entrevues et n'avaient aucun de ces diagnostics au sein des banques de données administratives. Ainsi, plusieurs patients consomment des BZDs sans possiblement aucune indication clinique. Considérant que ces médicaments peuvent entraîner des événements indésirables, notamment des chutes et des accidents (Barbone *et al.*, 1998; Bogunovic et Greenfield, 2004; Bolton *et al.*, 2008; Cumming et Le Couteur, 2003; Neutel, 1995; Wagner *et al.*, 2004; Woolcott *et al.*, 2009), il doit être primordial de les prescrire uniquement lorsque cela s'avère nécessaire. Un moyen de réduire cette surprescription de benzodiazépines serait d'émettre des recommandations claires sur leur usage et le recours à des alternatives pharmacologiques ou autres thérapies psychosociales et de développer des programmes de sensibilisation auprès des personnes âgées et des médecins.

### 7.3 Du point de vue de la recherche

Cette étude a permis d'apporter des connaissances méthodologiques pour effectuer des études épidémiologiques et économiques sur les OPNA selon le contexte d'un système de santé financé par l'État, et ce, en utilisant une source de données populationnelles couplée à des données administratives. De plus, cette étude ajoute à la littérature des connaissances concernant les conséquences associées aux OPNAs selon les critères de Beers et indique l'importance de considérer les interactions pharmacologiques lors de l'étude de la consommation inappropriée de benzodiazépines. Finalement, ce projet de maîtrise soulève des avenues de recherche pertinentes, soit la nécessité d'examiner plus en profondeur les interactions médicamenteuses impliquant les

BZDs et de développer des stratégies ayant pour but de les prévenir, tout particulièrement chez les personnes âgées vulnérables en raison de leurs nombreuses comorbidités et de la pharmacothérapie associée.

#### 7.4 Forces et limites

Cette étude comporte toutefois certaines limites. Principalement, cette étude n'a pas permis d'évaluer directement l'association entre les OPNAs de BZDs et l'occurrence d'évènements indésirables, tels que les chutes et les fractures, dans les banques de données administratives. Il est également important de noter qu'il n'a pas été possible d'évaluer les coûts de santé directement reliés à la gestion des conséquences cliniques des interactions médicamenteuses. Une population beaucoup plus importante que notre échantillon de 744 consommateurs aurait été requise pour identifier de telles associations (Jick *et al.*, 1998). De plus, notre définition d'OPNAs peut engendrer une sous-estimation de la prévalence d'OPNAs car les critères de Beers basés sur les conditions médicales n'ont pas été considérés dans cette analyse pour des raisons de faisabilité. De plus, les OPNAs ont été mesurées lors des 12 premiers mois de suivi et non lors des 12 mois suivant la première ordonnance de BZD. Il est donc possible que des patients avec OPNAs survenant suite à la première entrevue soient classés dans la catégorie « consommation appropriée ». Toutefois, des analyses supplémentaires ont démontré que seulement quelques OPNAs n'ont pu être répertoriées, réduisant ainsi l'impact de cette limite sur nos résultats.

Les visites en CLSC n'ont pu être répertoriées dans les banques de données administratives, car les médecins ne sont pas payés à l'acte mais plutôt à salaire. C'est également le cas pour certains médecins spécialistes en psychiatrie. Toutefois, aucune raison ne laisse croire que cette limite pourrait engendrer un impact considérable sur les coûts totaux en soins de santé, parce que ces visites sont fort probablement peu nombreuses et engendrent des coûts minimes comparativement à l'ensemble des autres visites ambulatoires, des médicaments et des hospitalisations. Notre échantillon a engendré en moyenne des coûts de

7000\$ annuellement. De plus, si ces limites ont engendré un impact sur les coûts, il ne devrait être différentiel entre nos deux groupes à l'étude, car il s'agit de consommateurs de BZDs ayant des caractéristiques individuelles et cliniques relativement similaires. Finalement, bien que la période de suivi pour déterminer l'utilisation des services de santé chez les participants de l'étude se déroule entre les années 2004 et 2008, la valorisation monétaire de ces services a été effectuée à l'aide des données des états financiers de 2009-2010 pour avoir une moyenne de coût ajustée sur la même unité. Considérant que les services de santé délivrés en 2005 étaient possiblement moins dispendieux que ceux de 2009, cette limite peut entraîner une certaine surestimation des estimés de coûts. Il est important de noter que cette surestimation devrait être similaire entre les deux groupes, car leur période de suivi moyenne est similaire (groupe OPNA : 18 avril 2005 à 17 avril 2006 ; groupe sans OPNA : 23 février 2005 à 22 février 2006). Toutefois, des analyses de sensibilité auraient été nécessaires pour déterminer les effets potentiels de surestimations ou de sous-estimations que ces limites auraient pu engendrer sur les estimés de coûts totaux en soins de santé,

De plus, la mesure de consommation de médicaments représente les médicaments délivrés par la pharmacie et ne nous permet pas de déterminer s'il y a réellement eu consommation du médicament par le patient. Toutefois, la mesure de délivrance de médicaments dans les banques de données administratives a été rapportée comme étant valide (Tamblyn *et al.*, 1995). Dans la même optique, cette étude n'a pas considéré la consommation de produits naturels, de médicaments en vente libre et la consommation d'alcool dans l'évaluation des interactions médicamenteuses. Les données autorapportées, principalement utilisées en tant que variables d'ajustement, sont susceptibles de biais d'information tels que le biais de désirabilité sociale et le biais de rappel. Finalement, les résultats et conclusions de cette étude s'appliquent aux personnes âgées non institutionnalisées, parlant le français et couvertes par

l'assurance médicament de la RAMQ au Québec, et ne peuvent donc être transférés à l'ensemble de la population âgée québécoise.

En dépit de ces limites, il s'agit de la première étude évaluant l'utilisation des services de santé et les coûts associés aux OPNAs de BZDs au Canada et une des premières études à considérer les interactions médicamenteuses lors de l'étude des OPNAs chez les personnes âgées. De plus, cette étude possède l'avantage d'utiliser les données d'une étude populationnelle couplées aux données administratives, permettant d'ajuster pour de nombreux facteurs de confusion et d'augmenter la validité des mesures de l'utilisation des services de santé et des coûts. De plus, considérant que plus de 94 % des personnes âgées au Québec parlent le français et sont assurées par la RAMQ, la pondération des analyses ainsi que l'échantillonnage probabiliste de l'enquête ESA permettent la transférabilité des résultats à l'ensemble de la population âgée vivant à domicile au Québec.

## CONCLUSION

En conclusion, ce projet de maîtrise apporte des données innovatrices quant à l'impact économique potentiel des OPNAs de BZDs dans la population âgée vivant à domicile au Québec. Il s'agit d'une problématique importante qui touche 7 % de la population âgée vivant à domicile au Québec. Les résultats ont mis en évidence la présence d'une association positive entre la consommation de BDZs à risque d'interactions médicamenteuses et les coûts en soins de santé. Puisque ces interactions peuvent être évitées par une meilleure gestion de la pharmacothérapie des aînés, des études futures devraient porter sur une meilleure compréhension de ces interactions et l'identification de moyens et de stratégies efficaces pour les prévenir. Une attention particulière devrait être accordée à l'impact qu'aurait l'informatisation des fichiers médicaux et pharmaceutiques sur la prévalence et la gravité de ces interactions médicamenteuses. Finalement, des programmes de sensibilisation devraient être développés auprès de la population âgée et des médecins afin de réduire la consommation de BZDs.

## REMERCIEMENTS

L'écriture de ce mémoire n'aurait été possible sans l'aide et le soutien de plusieurs personnes. Je tiens tout d'abord à remercier grandement mes directeurs de recherche, Pr Helen-Maria Vasiliadis et Pr Michel Prévile, qui en m'acceptant dans leur équipe m'ont permis d'effectuer ce projet de recherche très enrichissant et m'ont transmis leur passion et un bagage de connaissances qui seront très bénéfiques pour la suite de mon parcours académique et professionnel. Merci à vous pour votre support, votre grande disponibilité et vos précieux conseils qui ont grandement contribué à l'avancement de mes travaux.

Je remercie également tous mes collègues du Centre de recherche de l'hôpital Charles LeMoyne, plus particulièrement Djamel Berbiche et Joëlle Brassard, pour votre collaboration, mais également, pour l'atmosphère chaleureuse qui a rendu agréables ces deux dernières années. Je tiens à remercier également tous les membres de l'équipe ESA pour les opportunités de collaboration de recherche et de diffusion des résultats.

Je tiens à remercier chacun des coauteurs de l'article présenté dans ce mémoire pour leur contribution. Également, je remercie tous les participants de l'étude ESA, sans qui l'écriture de ce mémoire n'aurait pu être réalisée.

Merci à Dre Maryse Guay et à Pr Lyne Lalonde d'avoir accepté d'évaluer ce mémoire et de contribuer à son amélioration.

Je remercie également le couple Moisan-Turcotte et la fondation de l'hôpital Charles LeMoyne ainsi que le Réseau québécois de recherche sur le vieillissement pour leur soutien financier dans le cadre de ma maîtrise et les Fonds de Recherche en Santé du Québec et les Instituts de Recherche en Santé du Canada pour le financement de l'étude ESA.

Finalement, un merci spécial à toute ma famille et mes amis, tout particulièrement mes parents Isabelle et Mario et ma compagne Cassandra, pour

leur support inconditionnel. Ma motivation et mes réussites vous sont directement attribuables, mille-fois merci!

## BIBLIOGRAPHIE

- Akazawa, M., Imai, H., Igarashi, A., et Tsutani, K. (2010). Potentially inappropriate medication use in elderly Japanese patients. *The American Journal Of Geriatric Pharmacotherapy*, 8(2), 146-160.
- American Psychiatric Association [APA]. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of mental Disorders: DSM\_IV* (4th ed.). Washington, DC.
- Andersen, R., et Newman, J. F. (1973). Societal and individual determinants of medical care utilization in the United States. *Milbank Mem Fund Q Health Soc*, 51(1), 95-124.
- Aparasu, R. R. et Mort, J. R. (2000). Inappropriate prescribing for the elderly: Beers criteria-based review. *Ann Pharmacother*, 34(3), 338-346.
- Aparasu, R. R., Mort, J. R., et Brandt, H. (2003). Psychotropic prescription use by community-dwelling elderly in the United States. *J Am Geriatr Soc*, 51(5), 671-677.
- Ashton, H. (2005). The diagnosis and management of benzodiazepine dependence. *Current Opinion In Psychiatry*, 18(3), 249-255.
- Barbone, F., McMahon, A. D., Davey, P. G., Morris, A. D., Reid, I. C., McDevitt, D. G., et al. (1998). Association of road-traffic accidents with benzodiazepine use. *Lancet*, 352(9137), 1331-1336.
- Barry, P. J., O'Keefe, N., O'Connor, K. A., et O'Mahony, D. (2006). Inappropriate prescribing in the elderly: a comparison of the Beers criteria and the improved prescribing in the elderly tool (IPET) in acutely ill elderly hospitalized patients. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, 31(6), 617-626.
- Bartlett, G., Abrahamowicz, M., Tamblyn, R., Grad, R., Capek, R., et du Berger, R. (2004). Longitudinal patterns of new Benzodiazepine use in the elderly. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 13(10), 669-682.
- Beers, M. H. (1997). Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. *Archives of Internal Medicine*, 157(14), 1531-1536.
- Beers, M. H., Ouslander, J. G., Rollinger, I., Reuben, D. B., Brooks, J., et Beck, J. C. (1991). Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Archives of Internal Medicine*, 151(9), 1825-1832.
- Ben Amar, M. et Centre québécois de lutte aux dépendances. (2007). *La polyconsommation de psychotropes et les principales interactions pharmacologiques associées [The polyconsumption of psychotropic drugs and the principal associated pharmacologic interactions]*. Montréal: Centre québécois de lutte aux dépendances.
- Berdot, S., Bertrand, M., Dartigues, J. F., Fourrier, A., Tavernier, B., Ritchie, K., et al. (2009). Inappropriate medication use and risk of falls—a prospective study in a large community-dwelling elderly cohort. *BMC Geriatrics*, 9 ; 30 [En ligne] <http://www.biomedcentral.com/1471-2318/9/30>. Consulté le 19 janvier 2011.

- Bertakis, K. D., Azari, R., Helms, L. J., Callahan, E. J., et Robbins, J. A. (2000). Gender differences in the utilization of health care services. *J Fam Pract*, 49(2), 147-152.
- Bogunovic, O. J., et Greenfield, S. F. (2004). Practical geriatrics: Use of benzodiazepines among elderly patients. *Psychiatric services (Washington, D.C.)*, 55(3), 233-235.
- Bolton, J. M., Metge, C., Lix, L., Prior, H., Sareen, J., et Leslie, W. D. (2008). Fracture risk from psychotropic medications: a population-based analysis. *Journal of clinical psychopharmacology*, 28(4), 384-391.
- Bongue, B., Naudin, F., Laroche, M.-L., Galteau, M.-M., Guy, C., Guéguen, R., et al. (2009). Trends of the potentially inappropriate medication consumption over 10 years in older adults in the East of France. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 18(12), 1125-1133.
- Bourin, M. (2010). [The problems with the use of benzodiazepines in elderly patients]. *L'encéphale*, 36(4), 340-347.
- Briand, C., Vasiliadis, H. M., Lesage, A., Lalonde, P., Stip, E., Nicole, L., et al. (2006). Including integrated psychological treatment as part of standard medical therapy for patients with schizophrenia: clinical outcomes. *J Nerv Ment Dis*, 194(7), 463-470.
- Buck, M. D., Atreja, A., Brunker, C. P., Jain, A., Suh, T. T., Palmer, R. M., et al. (2009). Potentially inappropriate medication prescribing in outpatient practices: prevalence and patient characteristics based on electronic health records. *The American Journal Of Geriatric Pharmacotherapy*, 7(2), 84-92.
- Cahir, C., Fahey, T., Teeling, M., Teijeur, C., Feely, J., et Bennett, K. (2010). Potentially inappropriate prescribing and cost outcomes for older people: a national population study. *British journal of clinical pharmacology*, 69(5), 543-552.
- Canadian Institute for Health Information [CIHI]. (2007). *Drug Claims by Seniors: An Analysis Focusing on Potentially Inappropriate Medication Use, 2000 to 2006*. National Prescription Drug Utilization Information System (NPDUIS), Ottawa, ON, Canada. p. 1-27.
- Canadian Pharmacists Association. (2011). *Compendium of pharmaceuticals and specialties : the Canadian drug reference for health professionals* (9th edition; 2011 ed.). Ottawa, ON.
- Cannon, K. T., Choi, M. M., et Zuniga, M. A. (2006). Potentially inappropriate medication use in elderly patients receiving home health care: a retrospective data analysis. *Am J Geriatr Pharmacother*, 4(2), 134-143.
- Chang, C.-B., et Chan, D.-C. (2010). Comparison of published explicit criteria for potentially inappropriate medications in older adults. *Drugs & aging*, 27(12), 947-957.
- Chouinard, G. (2004). Issues in the clinical use of benzodiazepines: potency, withdrawal, and rebound. *J Clin Psychiatry*, 65 Suppl 5, 7-12.
- Ciuna, A., Andretta, M., Corbari, L., Levi, D., Mirandola, M., Sorio, A., et al. (2004). Are we going to increase the use of antidepressants up to that of benzodiazepines? *Eur J Clin Pharmacol*, 60(9), 629-634.

- Collège des médecins du Québec. (1997). L'utilisation prolongée des benzodiazépines. *Le Collège 1997*; XXXVII(3), 23 [En ligne]. [http://www.cmq.org/DocumentLibrary/UploadedContents/CmsDocuments/ligne\\_srecommandationbzd.pdf](http://www.cmq.org/DocumentLibrary/UploadedContents/CmsDocuments/ligne_srecommandationbzd.pdf) . Consulté le 10 avril 2010.
- Courtemanche, R., Tarte, F. (1987). *Sampling plan for the Québec Health Survey, Technical Manual 87-02*, Ministère de la Santé et des Services Sociaux, Gouvernement du Québec.
- Cox, B. G., et Cohen, S. B. (1985). *Methodological issues for health care surveys*. New York: M. Dekker.
- Cox, B. G., Cohen, S. B. (1989). *Methodological Issues for Health Care Surveys*. New York, Basel: Marcel Dekker, Inc. Jaro, M.A.
- Cumming, R. G., et Le Couteur, D. G. (2003). Benzodiazepines and risk of hip fractures in older people: a review of the evidence. *CNS Drugs*, 17(11), 825-837.
- Dailly, E., et Bourin, M. (2008). The use of benzodiazepines in the aged patient: clinical and pharmacological considerations. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 21(2), 144-150.
- Devane, C. L., Chiao, E., Franklin, M., et Kruep, E. J. (2005). Anxiety disorders in the 21st century: status, challenges, opportunities, and comorbidity with depression. *Am J Manag Care*, 11(12 Suppl), S344-353.
- Drummond, M. F. (2005). *Methods for the economic evaluation of health care programmes* (3rd ed.). Oxford ; Toronto: Oxford University Press.
- Fialová, D., Topinková, E., Gambassi, G., Finne-Soveri, H., Jónsson, P. V., Carpenter, I., et al. (2005). Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 293(11), 1348-1358.
- Fick, D. M., Cooper, J. W., Wade, W. E., Waller, J. L., Maclean, J. R., et Beers, M. H. (2003). Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Archives of Internal Medicine*, 163(22), 2716-2724.
- Fick, D. M., Mion, L. C., Beers, M. H., et L Waller, J. (2008). Health outcomes associated with potentially inappropriate medication use in older adults. *Research in nursing & health*, 31(1), 42-51.
- Flint, A. J., et Gagnon, N. (2003). Diagnosis and management of panic disorder in older patients. *Drugs & aging*, 20(12), 881-891.
- Flockhart, D. A. (1995). Drug interactions and the cytochrome P450 system. The role of cytochrome P450 2C19. *Clin Pharmacokinet*, 29 Suppl 1, 45-52.
- Flockhart, D. A., et Oesterheld, J. R. (2000). Cytochrome P450-mediated drug interactions. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 9(1), 43-76.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., et McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 12(3), 189-198.
- French, D. D., Chirikos, T. N., Spehar, A., Campbell, R., Means, H., et Bulat, T. (2005). Effect of concomitant use of benzodiazepines and other drugs on the risk of injury in a veterans population. *Drug Safety: An International Journal Of Medical Toxicology And Drug Experience*, 28(12), 1141-1150.

- Fu, A. Z., Jiang, J. Z., Reeves, J. H., Fincham, J. E., Liu, G. G., et Perri, M., 3rd. (2007). Potentially inappropriate medication use and healthcare expenditures in the US community-dwelling elderly. *Med Care*, 45(5), 472-476.
- Gallagher, P., et O'Mahony, D. (2008). STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions): application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers' criteria. *Age and Ageing*, 37(6), 673-679.
- Gallagher, P., Ryan, C., Byrne, S., Kennedy, J., et O'Mahony, D. (2008). STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 46(2), 72-83.
- Gaudet, M., et Tremblay, É. (2009). *Étude sur la prévalence de l'usage d'ordonnances potentiellement non appropriées (OPNA) chez les aînés du Québec, de 2000 à 2006*. Conseil du médicament du Québec [En ligne]. <http://collections.banq.qc.ca/ark:/52327/1944176> . Consulté le 25 janvier 2011.
- Gurwitz, J. H. (2004). Polypharmacy: a new paradigm for quality drug therapy in the elderly? *Arch Intern Med*, 164(18), 1957-1959.
- Gurwitz, J. H., et Rochon, P. (2002). Improving the quality of medication use in elderly patients: a not-so-simple prescription. *Arch Intern Med*, 162(15), 1670-1672.
- Haider, S. I., Johnell, K., Weitoft, G. R., Thorslund, M., et Fastbom, J. (2009). The influence of educational level on polypharmacy and inappropriate drug use: a register-based study of more than 600,000 older people. *J Am Geriatr Soc*, 57(1), 62-69.
- Hajjar, E. R., Cafiero, A. C., et Hanlon, J. T. (2007). Polypharmacy in elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother*, 5(4), 345-351.
- Hanlon, J. T., Schmader, K. E., Boulton, C., Artz, M. B., Gross, C. R., Fillenbaum, G. G., et al. (2002). Use of inappropriate prescription drugs by older people. *J Am Geriatr Soc*, 50(1), 26-34.
- Hanlon, J. T., Schmader, K. E., Ruby, C. M., et Weinberger, M. (2001). Suboptimal prescribing in older inpatients and outpatients. *J Am Geriatr Soc*, 49(2), 200-209.
- Hosmer, D. W., et Lemeshow, S. (1989). *Applied logistic regression*. New York: Wiley.
- Institut de la statistique du Québec. (2011). *Situation domestique et familiale selon le groupe d'âge et le sexe, Québec, 2006*. [En ligne]. [http://www.stat.gouv.qc.ca/donstat/societe/famls\\_mengs\\_niv\\_vie/menage\\_famille/men\\_fam\\_enf/menages/tableau\\_07.htm](http://www.stat.gouv.qc.ca/donstat/societe/famls_mengs_niv_vie/menage_famille/men_fam_enf/menages/tableau_07.htm) . Consulté le 23 novembre 2011.
- Jano, E., et Aparasu, R. R. (2007). Healthcare outcomes associated with Beers' criteria: a systematic review. *The Annals of Pharmacotherapy*, 41(3), 438-447.
- Jick, H., Garcia Rodriguez, L. A., et Perez-Gutthann, S. (1998). Principles of epidemiological research on adverse and beneficial drug effects. *Lancet*, 352(9142), 1767-1770.
- Johnell, K., Fastbom, J., Rosen, M., et Leimanis, A. (2007). Inappropriate drug use in the elderly: a nationwide register-based study. *Ann Pharmacother*, 41(7), 1243-1248.

- Johnell, K., et Klarin, I. (2007). The relationship between number of drugs and potential drug-drug interactions in the elderly: a study of over 600,000 elderly patients from the Swedish Prescribed Drug Register. *Drug Saf*, 30(10), 911-918.
- Jorm, A. F., Grayson, D., Creasey, H., Waite, L., et Broe, G. A. (2000). Long-term benzodiazepine use by elderly people living in the community. *Aust N Z J Public Health*, 24(1), 7-10.
- Juurlink, D. N., Mamdani, M., Kopp, A., Laupacis, A., et Redelmeier, D. A. (2003). Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. *JAMA*, 289(13), 1652-1658.
- Katzung, B. G. (2009). *Basic & clinical pharmacology* (11th ed.). New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill.
- Landi, F., Russo, A., Liperoti, R., Barillaro, C., Danese, P., Pahor, M., et al. (2007). Impact of inappropriate drug use on physical performance among a frail elderly population living in the community. *European journal of clinical pharmacology*, 63(8), 791-799.
- Laroche, M. L., Chames, J. P., Nouaille, Y., Picard, N., et Merle, L. (2007). Is inappropriate medication use a major cause of adverse drug reactions in the elderly? *Br J Clin Pharmacol*, 63(2), 177-186.
- Lechevallier-Michel, N., Gautier-Bertrand, M., Alperovitch, A., Berr, C., Belmin, J., Legrain, S., et al. (2005). Frequency and risk factors of potentially inappropriate medication use in a community-dwelling elderly population: results from the 3C Study. *European journal of clinical pharmacology*, 60(11), 813-819.
- Lechevallier, N., Fourier, A., et Berr, C. (2003). [Benzodiazepine use in the elderly: the EVA Study]. *Rev Epidemiol Sante Publique*, 51(3), 317-326.
- Leviton, R. D., Blouin, A. G., Navarro, J. R., et Hill, J. (1991). Validity of the computerized DIS for diagnosing psychiatric inpatients. *Can J Psychiatry*, 36(10), 728-731.
- Lin, H.-Y., Liao, C.-C., Cheng, S.-H., Wang, P.-C., et Hsueh, Y.-S. (2008). Association of potentially inappropriate medication use with adverse outcomes in ambulatory elderly patients with chronic diseases: experience in a Taiwanese medical setting. *Drugs & aging*, 25(1), 49-59.
- Linjakumpu, T., Hartikainen, S., Klaukka, T., Veijola, J., Kivela, S. L., et Isoaho, R. (2002). Use of medications and polypharmacy are increasing among the elderly. *J Clin Epidemiol*, 55(8), 809-817.
- Locatelli, J., Lira, A. R., Torraga, L. K. L. A., et Paes, A. T. (2010). Inappropriate medications using the Beers criteria in Brazilian hospitalized elderly patients. *The Consultant Pharmacist: The Journal Of The American Society Of Consultant Pharmacists*, 25(1), 36-40.
- Madhusoodanan, S., et Bogunovic, O. J. (2004). Safety of benzodiazepines in the geriatric population. *Expert Opinion On Drug Safety*, 3(5), 485-493.
- Manning, W.G., Mullahy, J. (2001). Estimating log models: to transform or not to transform? *Journal of Health Economics* 20(4), 461-494.
- Manthey, L., van Veen, T., Giltay, E. J., Stoop, J. E., Neven, A. K., Penninx, B. W. J. H., et al. (2011). Correlates of (inappropriate) benzodiazepine use: the

- Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *British journal of clinical pharmacology*, 71(2), 263-272.
- McCullagh, P., et Nelder, J. A. (1983). *Generalized linear models*. London ; New York: Chapman and Hall.
- McDonnell, P. J., et Jacobs, M. R. (2002). Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. *Ann Pharmacother*, 36(9), 1331-1336.
- McLeod, P. J., Huang, A. R., Tamblyn, R. M., et Gayton, D. C. (1997). Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*, 156(3), 385-391.
- Micromedex Inc. *Drugdex*. [Denver, Colo.]: Micromedex.
- Ministère de la santé et des services sociaux (MSSS) (2010). *Base de données APR\_DRG 2009-2010, Données opérationnelles et financières, Version finale (AS-471)*. Gouvernement du Québec, Québec. p 650.
- Mort, J. R., et Aparasu, R. R. (2002). Prescribing of psychotropics in the elderly: Why is it so often inappropriate? *CNS Drugs*, 16(2), 99-109.
- Neutel, C. I. (1995). Risk of traffic accident injury after a prescription for a benzodiazepine. *Ann Epidemiol*, 5(3), 239-244.
- Olkola, K. T., et Ahonen, J. (2008). Midazolam and other benzodiazepines. *Handbook of Experimental Pharmacology*(182), 335-360.
- Page, C. P. (2006). *Integrated pharmacology* (3rd ed.). [Edinburgh]: Elsevier Mosby.
- Page, R. L., et Ruscin, J. M. (2006). The risk of adverse drug events and hospital-related morbidity and mortality among older adults with potentially inappropriate medication use. *The American Journal Of Geriatric Pharmacotherapy*, 4(4), 297-305.
- Piccinelli, M., Pini, S., Bellantuono, C., et Wilkinson, G. (1995). Efficacy of drug treatment in obsessive-compulsive disorder. A meta-analytic review. *Br J Psychiatry*, 166(4), 424-443.
- Preville, M., Boyer, R., Grenier, S., Dube, M., Voyer, P., Punti, R., et al. (2008). The epidemiology of psychiatric disorders in Quebec's older adult population. *Canadian Journal of Psychiatry*, 53(12), 822-832.
- Preville, M., Vasiliadis, H. M., Bosse, C., Dionne, P. A., Voyer, P., et Brassard, J. (2011). Pattern of psychotropic drug use among older adults having a depression or an anxiety disorder: results from the longitudinal ESA study. *Canadian Journal of Psychiatry*, 56(6), 348-357.
- Régie de l'assurance maladie du Québec [RAMQ]. (2001). *Portrait quotidien de la consommation médicamenteuse des personnes âgées non hébergées [Daily pattern of community dwelling older adults' drug use]*. [En ligne] <http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/publications/documents/depliantcitoyens/consom.pdf> . Consulté le 20 avril 2010.
- Reinharz, D., Lesage, A. D., et Contandriopoulos, A. P. (2000). Cost-effectiveness analysis of psychiatric deinstitutionalization. *Canadian Journal of Psychiatry*, 45(6), 533-538.
- Riss, J., Cloyd, J., Gates, J., et Collins, S. (2008). Benzodiazepines in epilepsy: pharmacology and pharmacokinetics. *Acta Neurol Scand*, 118(2), 69-86.

- Rosenbaum, J. F. (2005). Attitudes toward benzodiazepines over the years. *J Clin Psychiatry*, 66 Suppl 2, 4-8.
- Rosenbaum, P. R. et Rubin, D. B. (1983). The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika* 70(1), 41-55
- Rosenheck, R.A., Frisman, L.K., Neale MS. (1994). Estimating the capital component of mental health care costs in the public sector. *Adm Policy Ment Health*;21(6),493-509.
- Ruggiero, C., Dell'Aquila, G., Gasperini, B., Onder, G., Lattanzio, F., Volpato, S., et al. (2010). Potentially inappropriate drug prescriptions and risk of hospitalization among older, Italian, nursing home residents: the ULISSE project. *Drugs & aging*, 27(9), 747-758.
- Semler, G., Wittchen, H. U., Joschke, K., Zaudig, M., von Geiso, T., Kaiser, S., et al. (1987). Test-retest reliability of a standardized psychiatric interview (DIS/CIDI). *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci*, 236(4), 214-222.
- Seymour, R. M., et Routledge, P. A. (1998). Important drug-drug interactions in the elderly. *Drugs Aging*, 12(6), 485-494.
- Sgadari, A., Lapane, K. L., Mor, V., Landi, F., Bernabei, R., et Gambassi, G. (2000). Oxidative and nonoxidative benzodiazepines and the risk of femur fracture. The Systematic Assessment of Geriatric Drug Use Via Epidemiology Study Group. *J Clin Psychopharmacol*, 20(2), 234-239.
- Sramek, J. J., Zarotsky, V., et Cutler, N. R. (2002). Generalised anxiety disorder: treatment options. *Drugs*, 62(11), 1635-1648.
- Steinman, M. A., Rosenthal, G. E., Landefeld, C. S., Bertenthal, D., Sen, S., et Kaboli, P. J. (2007). Conflicts and concordance between measures of medication prescribing quality. *Med Care*, 45(1), 95-99.
- Stevens, J. C., et Pollack, M. H. (2005). Benzodiazepines in clinical practice: consideration of their long-term use and alternative agents. *J Clin Psychiatry*, 66 Suppl 2, 21-27.
- Stockl, K. M., Le, L., Zhang, S., et Harada, A. S. (2010). Clinical and economic outcomes associated with potentially inappropriate prescribing in the elderly. *The American Journal of Managed Care*, 16(1), e1-e10.
- Stockley, I. H., et Baxter, K. (2006). *Stockley's drug interactions : a source book of interactions, their mechanisms, clinical importance and management* (7th ed.). London: Pharmaceutical Press.
- Tambllyn, R., Abrahamowicz, M., du Berger, R., McLeod, P., et Bartlett, G. (2005). A 5-year prospective assessment of the risk associated with individual benzodiazepines and doses in new elderly users. *J Am Geriatr Soc*, 53(2), 233-241.
- Tambllyn, R., Lavoie, G., Petrella, L., et Monette, J. (1995). The use of prescription claims databases in pharmacoepidemiological research: the accuracy and comprehensiveness of the prescription claims database in Quebec. *J Clin Epidemiol*, 48(8), 999-1009.
- Tambllyn, R. M., McLeod, P. J., Abrahamowicz, M., Monette, J., Gayton, D. C., Berkson, L., et al. (1994). Questionable prescribing for elderly patients in Quebec. *Canadian Medical Association Journal*, 150(11), 1801-1809.

- Tillement, J. P., Albengres, E., Cottin, D., Klouz, A., Arkoub, H., et Le Louet, H. (2001). [The risk of falling due to benzodiazepine administration, alone or in combination, in elderly subjects]. *Therapie*, 56(4), 435-440.
- Trudel, G., Courtemanche, R., et Tarte, F. (1992). *Validation, coding, entry and weighting of data for the Québec Health Survey, Technical Manual 87-07*. Ministère de la Santé et des Services Sociaux, Gouvernement du Québec.
- van der Hooft, C. S., Schoofs, M. W., Ziere, G., Hofman, A., Pols, H. A., Sturkenboom, M. C., et al. (2008). Inappropriate benzodiazepine use in older adults and the risk of fracture. *Br J Clin Pharmacol*, 66(2), 276-282.
- Vasiliadis, H. M., Briand, C., Lesage, A., Reinharz, D., Stip, E., Nicole, L., et al. (2006). Health care resource use associated with integrated psychological treatment. *J Ment Health Policy Econ*, 9(4), 201-207.
- Vasiliadis, H. M., Dionne, P. A., Prévile, M. et al. (2012, Sous presse) The excess healthcare costs associated with depression and anxiety in elderly living in the community. *American Journal of Geriatric Psychiatry*
- Voyer, P., Cappeliez, P., Pérodeau, G., et Prévile, M. (2005). Mental health for older adults and benzodiazepine use. *J Community Health Nurs*, 22(4), 213-229.
- Voyer, P., Preville, M., Roussel, M.-E., Berbiche, D., et Beland, S.-G. (2009). Factors associated with benzodiazepine dependence among community-dwelling seniors. *J Community Health Nurs*, 26(3), 101-113.
- Wagner, A. K., Zhang, F., Soumerai, S. B., Walker, A. M., Gurwitz, J. H., Glynn, R. J., et al. (2004). Benzodiazepine use and hip fractures in the elderly: who is at greatest risk? *Arch Intern Med*, 164(14), 1567-1572.
- Wang, P. S., Bohn, R. L., Glynn, R. J., Mogun, H., et Avorn, J. (2001). Hazardous benzodiazepine regimens in the elderly: effects of half-life, dosage, and duration on risk of hip fracture. *Am J Psychiatry*, 158(6), 892-898.
- Wittchen, H. U. (1994). Reliability and validity studies of the WHO-Composite International Diagnostic Interview (CIDI): a critical review. *J Psychiatr Res*, 28(1), 57-84.
- Wittchen, H. U., Robins, L. N., Cottler, L. B., Sartorius, N., Burke, J. D., et Regier, D. (1991). Cross-cultural feasibility, reliability and sources of variance of the Composite International Diagnostic Interview (CIDI). The Multicentre WHO/ADAMHA Field Trials. *Br J Psychiatry*, 159, 645-653, 658.
- Woolcott, J. C., Richardson, K. J., Wiens, M. O., Patel, B., Marin, J., Khan, K. M., et al. (2009). Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Archives of Internal Medicine*, 169(21), 1952-1960.
- Yang, H. W., Simoni-Wastila, L., Zuckerman, I. H., et Stuart, B. (2008). Benzodiazepine use and expenditures for Medicare beneficiaries and the implications of Medicare Part D exclusions. *Psychiatr Serv*, 59(4), 384-391.
- Zhan, C., Sangl, J., Bierman, A. S., Miller, M. R., Friedman, B., Wickizer, S. W., et al. (2001). Potentially inappropriate medication use in the community-dwelling elderly: findings from the 1996 Medical Expenditure Panel Survey. *JAMA*, 286(22), 2823-2829.
- Zint, K., Haefeli, W. E., Glynn, R. J., Mogun, H., Avorn, J., et Stürmer, T. (2010). Impact of drug interactions, dosage, and duration of therapy on the risk of hip

fracture associated with benzodiazepine use in older adults. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 19(12), 1248-1255.

Zoberi, K., et Pollard, C. A. (2010). Treating anxiety without SSRIs. *The Journal of family practice*, 59(3), 148-154.

## **ANNEXES**

**Annexe 1:**  
**Classification des benzodiazépines selon leur durée d'action**

**Classification des benzodiazépines selon leur durée d'action et selon l'ordre d'importance de consommation dans l'étude ESA au cours des 12 mois précédant l'entrevue T1**

Classification	Demi-vie ( $T_{1/2}$ ) (Heures)*	Effectif ESA (n=744)	%
<b>BZD à longue action (<math>T_{1/2} &gt; 24</math> h)</b>			
Clonazépam	10-60	96	12.9
Flurazépam	40-100	41	5.5
Diazépam	20-80	29	3.9
Nitrazépam	17-48	9	1.2
Chlordiazepoxide	7-40	6	0.8
<b>BZD à courte ou intermédiaire action (<math>T_{1/2} \leq 24</math> h)</b>			
Lorazépam	10-20	311	41.8
Oxazépam	6-24	176	23.7
Temazépam	8-24	68	9.1
Alprazolam	6-20	56	7.5
Bromazépam	8-19	55	7.4
Triazolam	2-5	3	0.4

\* Inclue la demi-vie des métabolites. Tiré des ouvrages de Chouinard (Chouinard, 2004), Katsung (Katzung, 2009) et de Riss et collaborateurs (Riss *et al.*, 2008).

**Annexe 2:**  
**Les recommandations du Collège des médecins touchant l'utilisation prolongée  
des benzodiazépines (1997)**



**COLLÈGE DES MÉDECINS  
DU QUÉBEC**

*Une médecine de qualité  
au service du public*

# **l'utilisation prolongée des benzodiazépines**

## Utilisation prolongée des benzodiazépines

### Recommandations

*La Direction de l'amélioration de l'exercice, avec l'aide d'experts et en se basant sur une revue de la littérature, a élaboré des critères d'utilisation prolongée (plus de trois mois consécutifs) des benzodiazépines. Ces critères sont déjà utilisés pendant les visites d'inspection professionnelle, tant en établissement qu'en cabinet privé, en particulier pour la clientèle âgée, qui est plus sensible à cette médication et en ressent souvent les effets secondaires. Ces critères ont mené à l'élaboration de recommandations générales.*

### Éléments de tenue du dossier

On doit retrouver au dossier, pour chaque consultation, les éléments suivants :

- Les observations médicales recueillies à l'anamnèse et la description de l'examen physique.

Dans les dossiers de malades recevant une benzodiazépine durant une période de plus de trois mois consécutifs, il est souhaitable de retrouver un examen mental détaillé. Cet examen mental doit notamment inclure une description :

- de l'apparence générale,
- du débit verbal,
- de l'attitude,
- de l'orientation,
- de la mémoire,
- du jugement, et,
- particulièrement, de l'affect (anxiété, dépression, euphorie, etc.);
  - Le diagnostic formulé selon une nomenclature reconnue, à savoir CIM-10 et DSM-IV;
  - Les ordonnances, avec mention, dans le cas d'une ordonnance de médicaments, du nom du médicament, de la forme pharmaceutique, de la concentration, de la quantité prescrite ou de la durée du traitement, de la posologie et du nombre de renouvellements autorisés.

### Indications de l'utilisation prolongée (plus de trois mois)

Selon la littérature médicale actuelle et les médecins experts consultés, il n'est pas recommandé d'utiliser les benzodiazépines de façon prolongée (trois mois et plus) sauf pour les exceptions suivantes :

- Anxiété généralisée;
- État de panique;
- États psychotiques tels que démence, schizophrénie, pour un effet sédatif ou pour diminuer l'akathisie;
- Trouble affectif bipolaire par le clonazépam;
- Épilepsie par le clonazépam ou le nitrazépam;
- Malade accoutumé pour qui des essais sérieux de sevrage ont été tentés et qui demeure symptomatique (la littérature estime le taux de succès de sevrage à environ 70 %).
- Parasomnie du sommeil paradoxal;\*
- Impatience musculaires de l'éveil;\*
- Mouvements périodiques des jambes au cours du sommeil.\*

\* Ces trois dernières conditions nécessitent quelquefois un traitement prolongé avec le clonazépam.

De façon générale, il faut prévenir l'accoutumance aux benzodiazépines en ne les utilisant que pour de courtes périodes. Au-delà de trois mois d'utilisation pour les indications citées plus haut, il faut encourager le malade à réduire progressivement sa consommation en diminuant le dosage jusqu'à l'arrêt complet. Ces essais de sevrage doivent être documentés dans le dossier et répétés périodiquement si le succès n'est pas atteint la première fois. L'expérience démontre qu'il est plus difficile de réaliser le sevrage avec les sujets âgés, mais qu'il faut quand même le tenter.

### **Contre-indications**

Avant de prescrire des benzodiazépines, il faut tenir compte de deux types de contre-indications:

#### **Contre-indications absolues :**

- myasthénie grave,
- apnée du sommeil,
- insuffisance respiratoire sévère (pO<sub>2</sub> inférieur à 55 mm de Hg);

#### **Contre-indications relatives :**

- alcoolisme,
- histoire antérieure d'abus de sédatifs, toxicomanie, état confusionnel chez les personnes âgées de plus de 65 ans.

### **Traitement non pharmacologique de l'anxiété**

Dans l'anxiété généralisée ou le trouble d'adaptation avec humeur anxieuse ou humeur dépressive, il est recommandé de considérer la psychothérapie pour diminuer la durée du traitement médicamenteux, voire l'éliminer.

Aucune forme particulière de psychothérapie n'a démontré plus d'efficacité qu'une autre. Cependant, pour toute forme de psychothérapie, le médecin devrait indiquer dans son dossier les éléments suivants :

- Le plan de traitement;
- Les objectifs précis recherchés;
- La durée prévue;
- La fréquence des consultations.

### **Utilisation simultanée de deux benzodiazépines**

Il n'est pas recommandé d'utiliser deux benzodiazépines simultanément, quelle que soit leur durée d'action. Il n'existe que de rares exceptions à cette règle :

- Le traitement de l'insomnie de façon occasionnelle (moins de cinq fois par mois) chez un malade recevant déjà une benzodiazépine pour une indication reconnue;
- L'utilisation d'une benzodiazépine de courte durée pour un accès aigu chez un malade avec état de panique traité par l'alprazolam.

### **Utilisation des benzodiazépines dans le traitement de l'insomnie**

L'insomnie est un symptôme et non une maladie. Avant d'entreprendre un traitement médicamenteux, le médecin devrait documenter au dossier le type d'insomnie, les habitudes de vie pertinentes et les conseils donnés en hygiène de vie.

**Il n'est pas recommandé d'utiliser les benzodiazépines de façon prolongée dans le traitement de l'insomnie. Ce traitement n'est pas scientifiquement reconnu et produit une situation à haut risque de créer une dépendance.**

**Octobre 1997**

**Annexe 3:**

**Lettre de participation envoyée aux participants ayant accepté de participer à  
l'Enquête ESA lors de l'entrevue téléphonique**



Le 20 mars 2006

Madame Louise Harvey  
0000 rue de l'information  
Québec (Québec) G1K 7T3

Objet : Étude sur la santé des personnes âgées de 65 ans et plus

Chère Madame,

Au nom du Réseau québécois de recherche sur le vieillissement et de Léger Marketing, nous tenons à vous remercier d'avoir accepté de participer à l'étude sur la santé des personnes âgées de 65 ans et plus. Votre participation est essentielle pour assurer la réussite de cette étude sur les besoins de services des personnes âgées dans les différentes régions du Québec. Vous contribuerez ainsi à faire avancer les connaissances sur les besoins de services de santé des Québécoises et Québécois de votre groupe d'âge.

Au cours de la semaine, Madame ..... de Léger Marketing va vous contacter pour organiser une rencontre. Cette rencontre se déroulera à votre domicile ou dans un autre lieu de votre choix. Madame ..... est une professionnelle de la santé et se présentera à l'aide d'une carte d'identité de la firme Léger Marketing. Soyez assuré(e) que les informations recueillies lors de cette rencontre demeureront strictement confidentielles. Seuls la personne que vous rencontrerez et les responsables de l'étude y auront accès. À aucun moment, votre nom ou celui des membres de votre famille ne seront divulgués. Il est aussi entendu que vous pourrez, à tout moment, mettre un terme à l'entrevue sans que cela ne vous cause préjudice. Pour vous dédommager, un montant de 15 dollars vous sera remis par la poste suite à l'entrevue.

D'ici à ce que vous receviez l'appel de Madame ....., si vous désirez obtenir davantage d'information sur cette étude, je vous invite à communiquer avec Madame Baya Harricane, coordonnatrice de cette étude, au numéro sans frais suivant : 1-(800)-404-2464.

En vous remerciant par avance pour votre contribution, nous vous prions, Madame, d'accepter nos sincères salutations.

Docteur Michel Préville,  
Chercheur principal  
Réseau québécois de recherche sur  
le vieillissement

Serge Lafrance  
Vice-président recherche  
Léger Marketing



**Annexe 4:**  
**Formulaire de consentement des participants**



**FORMULAIRE DE CONSENTEMENT  
DU PARTICIPANT - T2**

**INFORMATION SUR L'ÉTUDE :**

TITRE DU PROJET : Étude sur la santé des aînés  
RESPONSABLE : Docteur Michel Prévile

**DÉCLARATION DE RESPONSABILITÉ**

Le chercheur principal est responsable du déroulement du présent projet de recherche et s'engage à respecter les obligations qui y sont énoncées.

Signature du chercheur principal du projet : \_\_\_\_\_

**OBJECTIF DU PROJET**

Vous avez été recruté(e) pour participer à une étude sur la santé des personnes âgées de 65 ans et plus réalisée par le Réseau québécois de recherche sur le vieillissement en collaboration avec la firme Léger Marketing. L'objectif de cette recherche est de mieux comprendre les besoins de services de santé des Québécoises et Québécois de votre groupe d'âge.

**NATURE DE LA PARTICIPATION DU SUJET**

Si vous acceptez de participer à cette étude, vous rencontrerez un(e) professionnel(le) diplômé(e) dans le domaine de la santé qui vous posera des questions concernant votre santé physique et mentale et sur votre utilisation des services de santé. On vous demandera aussi de fournir un échantillon de salive qui nous permettra d'étudier la présence d'hormones liées au stress. L'entrevue sera d'une durée approximative de 90 minutes et se déroulera à votre domicile ou dans un autre lieu de votre choix.

Nous aimerions vous contacter à nouveau au cours des prochains mois pour vous demander si vous êtes intéressé à participer à un autre volet de cette recherche touchant la santé et le vieillissement.

**Annexe 5:**  
**Approbations éthiques pour l'ESA et la RAMQ**

Institut universitaire  
de gériatrie de Sherbrooke

Sherbrooke (Québec)  
Université de Sherbrooke

Centre de recherche sur le vieillissement  
Centre de recherche en santé  
Centre de recherche en santé

Centre de recherche sur le vieillissement  
Centre de recherche en santé  
Centre de recherche en santé



### Comité d'éthique de la recherche

Sherbrooke,  
le 16 février 2005

Monsieur Michel Prévile  
Centre de recherche sur le vieillissement  
Institut universitaire de gériatrie de Sherbrooke  
1036, rue Belvédère-Sud  
Sherbrooke (Québec) J1H 1C4

**Objet :** **Suivi des modifications au projet de recherche intitulé** *Préparation de manuels de Coping en français de la dépression psychologique modérée à sévère et un guide des acteurs sociaux à l'attention des centres de santé pour les symptômes et la dépression de personnes âgées vivant avec la démence* (C.S.).  
**N/Ref.: 2003-26 / PRÉVILLE**

M. Prévile,

À titre de présidente du Comité d'éthique de la recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Sherbrooke, j'ai pris connaissance des clarifications concernant le protocole et des modifications apportées au formulaire de consentement. Ces dernières répondent adéquatement aux commentaires émis par les membres du CÉR. Nous vous en remercions.

Ainsi, le formulaire de consentement rattaché à votre projet en titre, soit la version 1.8, datée du 16 février 2005 est accepté. L'attestation éthique du protocole vous a déjà été transmise en septembre 2004, et est valide jusqu'en septembre 2005. Je vous rappelle qu'un suivi annuel, sous forme de questionnaire, vous sera alors envoyé avant l'expiration de ce délai, et la réalisation de cette démarche vous permettra de renouveler l'approbation éthique tout au long de l'étude. Vous serez également avisé si une modification supplémentaire de suivi est exigée.

Prenez également note que vous devez avertir le CÉR de toute modification au projet de recherche en indiquant dans toute correspondance le numéro de référence éth en abrégé.

En espérant le tout à votre entière satisfaction, je vous prie de recevoir, M. Prévile, mes meilleures salutations.

La présidente par intérim,

  
Johane Prévile  
Comité d'éthique de la recherche

BP/07

cc : Madame Hélène Durette, directrice du Centre de recherche sur le vieillissement



Centre de recherche sur le vieillissement  
1036, rue Belvédère-Sud  
Sherbrooke (Québec) J1H 1C4

Centre de recherche sur le vieillissement  
1036, rue Belvédère-Sud  
Sherbrooke (Québec) J1H 1C4

Centre de recherche sur le vieillissement  
1036, rue Belvédère-Sud  
Sherbrooke (Québec) J1H 1C4

Centre de recherche sur le vieillissement  
1036, rue Belvédère-Sud  
Sherbrooke (Québec) J1H 1C4

Centre de santé et de services sociaux  
 Institut universitaire de gériatrie de Sherbrooke  
 Health and Social Services Centre  
 University Institute of Geriatrics of Sherbrooke

**CONFORMITÉ À L'ÉTHIQUE  
 EN MATIÈRE DE RECHERCHE SUR DES HUMAINS**

Le Comité d'éthique de la recherche du CSSS – IUGS (volet Institut) a pris connaissance du rapport de suivi annuel pour le projet de recherche suivant :

**Programme de recherche sur l'épidémiologie de la détresse psychologique modérée et sévère et sur l'étude des facteurs associés à l'utilisation des services de santé pour ces symptômes et à la consommation de psychotropes chez les personnes âgées vivant dans la communauté : l'ESA**

Chercheur : Michel Prévile, Ph. D.

Suite à leur évaluation, les membres du Comité d'éthique de la recherche acceptent de reconduire l'approbation éthique pour ce projet de recherche jusqu'en **septembre 2007**.

Date 11 octobre 2006

\_\_\_\_\_  
 D' Serge Marchand, Ph. D.  
 Président

**LE COMITÉ D'ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE EST COMPOSÉ DES MEMBRES SUIVANTS :**

<b>BIER, Nathalie</b>	Représentante des étudiants au doctorat
<b>COUTURIER, Yves</b>	Professeur, Faculté des lettres et sciences humaines, Département de service social, Université de Sherbrooke
<b>DELAND, Pierre</b>	Représentant de la communauté
<b>DUBOIS, Marie-France</b>	Professeure, Faculté de médecine, Département de sciences de la santé communautaire, Université de Sherbrooke
<b>DUBREUIL, Michel</b>	Représentant de la communauté
<b>DUCHARME, Claire</b>	Pharmacienne, Chercheure – Centre de recherche sur le vieillissement
<b>GIROUX, Laurent</b>	Personne spécialisée en éthique
<b>LEBLANC, Jeannette</b>	Professeure, Faculté des lettres et sciences humaines, Département de psychologie, Université de Sherbrooke
<b>MARCHAND, Serge</b>	Professeur, Faculté de médecine, Département de chirurgie, Université de Sherbrooke
<b>MORISSETTE, Katherine</b>	Junista
<b>ROY, Pierre-Michel</b>	Médecin, Chercheur – Centre de recherche sur le vieillissement

Pavillon G Youville

Comité d'éthique de la recherche  
 110, rue D'Avignon Sud  
 Sherbrooke, Québec J1H 4H4

Téléphone : (819) 271-1150, poste 2106  
 Courriel : eth@ulsh.ub.ca

Document communiqué en vertu de l'Accès à l'information

Centre de santé et de services sociaux –  
 Institut universitaire de gériatrie de Sherbrooke  
 Health and Social Services Centre –  
 University Institute of Geriatrics of Sherbrooke

2003-26 / PRÉVILLE

**CONFORMITÉ À L'ÉTHIQUE  
 EN MATIÈRE DE RECHERCHE SUR DES HUMAINS**

Le Comité d'éthique de la recherche du CSSS - IUGS a pris connaissance du rapport de suivi annuel soumis par Michel Prévile, Ph.D., pour le projet de recherche suivant :

**Programme de recherche sur l'épidémiologie de la détresse psychologique modérée et sévère et sur l'étude des facteurs associés à l'utilisation des services de santé pour ces symptômes et à la consommation de psychotropes chez les personnes âgées vivant dans la communauté : l'ESA**

Suite à leur évaluation, le Comité d'éthique de la recherche accepte de reconduire l'approbation éthique pour ce projet de recherche jusqu'en septembre 2008.

Date : 19 septembre 2007

*Dr Serge Marchand, Ph. D.*  
 Président

**LE COMITÉ D'ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE EST COMPOSÉ DES MEMBRES SUIVANTS :**

ARCAND, Marcel	Médecin Chercheur, Centre de recherche sur le vieillissement, CSSS-IUGS
BROCHU, Martin	Professeur, Faculté d'éducation physique et sportive, Département de kinésiologie, Université de Sherbrooke Chercheur, Centre de recherche sur le vieillissement, CSSS-IUGS
CÔTÉ, Guylaine	Professeure, Faculté des lettres et sciences humaines, Département de psychologie, Université de Sherbrooke
COUTURIER, Yves	Professeur, Faculté des lettres et sciences humaines, Département de service social, Université de Sherbrooke
DELAND, Pierre	Représentant de la communauté
DUBOIS, Marie-France	Professeure, Faculté de médecine, Département de sciences de la santé communautaire, Université de Sherbrooke
DUBREUIL, Michel	Représentant de la communauté
GIROUX, Laurent	Personne spécialisée en éthique
LESTAGE, Catherine	Représentante des étudiants au doctorat
MARCHAND, Serge	Professeur, Faculté de médecine, Département de chirurgie, Université de Sherbrooke
MORISSETTE, Katherine	Juriste

Hôpital  
 et centre d'hébergement D'Youville

Comité d'éthique de la recherche  
 1000, rue Bellefleur Sud  
 Sherbrooke (Québec) J1L 1A0A

Téléphone : (819) 821-1170 poste 2386  
 Télécopieur : (819) 757-7141

UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE



**Commission d'accès  
à l'information  
du Québec**

**Siège social**  
575, rue St-Amable, bureau 1.10  
Québec (Québec) G1R 2G4  
Téléphone: (418) 528-7741  
Télécopieur: (418) 529-3102

**Bureau de Montréal**  
400, boul. St-Laurent, bureau 501  
Montréal (Québec) H2Y 3Y7  
Téléphone: (514) 873-4196  
Télécopieur: (514) 844-6170

Québec, le 28 mars 2007

D<sup>r</sup> Michel Préville  
Directeur scientifique de l'étude ESA  
Centre de recherche  
Hôpital Charles LeMoynes  
3120, boul. Taschereau  
Greenfield Park (Québec) J4V 2H1

N/Réf. : 06 07 57

Monsieur,

Nous avons bien reçu votre demande d'autorisation afin de recevoir communication de renseignements personnels détenus par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ), le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) et son mandataire, l'Institut de la statistique du Québec (ISQ), dans le but de poursuivre l'étude longitudinale sur la santé des aînés.

Nous comprenons que vous avez obtenu ou prévoyez obtenir un consentement des participants vous autorisant à obtenir copie des renseignements personnels détenus par la RAMQ. Au total, environ 2 800 personnes âgées de 65 ans et plus participeront à votre étude. Nous comprenons que l'autorisation de la Commission est requise, malgré le consentement obtenu des participants compte tenu des restrictions des articles 63 et 64 de la *Loi sur l'assurance maladie* (L.R.Q., c. A-29). De plus, nous retenons que vous désirez aussi obtenir des données du MSSS et de son mandataire l'ISQ, mais le formulaire de consentement est plutôt muet à cet égard.

Par conséquent, après analyse de votre demande et conformément à l'article 125 de la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels*, nous vous autorisons à recevoir de la RAMQ, du MSSS et de son mandataire l'ISQ les renseignements décrits aux annexes 1 à 7, et ce, pour les 12 mois précédant la date de la première entrevue, pour les 12 mois de l'étude et pour les 12 mois suivant la date de la deuxième entrevue. Nous retenons que vous transmettez les dates des entrevues pour chaque personne.

M. Michel Préville

- 2 -

2007.03.28

Aux fins d'apparier les renseignements aux bonnes personnes, vous transmettez à la RAMQ, les nom, prénom, date de naissance, adresse et sexe des sujets ainsi que le numéro d'identification que vous avez généré pour chacun. La RAMQ transmettra au MSSS et à l'ISQ le numéro d'assurance maladie (NAM) et votre numéro d'identification afin qu'ils puissent apparier à leur tour les données. Ainsi, les fichiers que vous recevrez seront apparierés à l'aide de votre numéro d'identification.

Dans les cas où la RAMQ pourrait répertorier des NAM incorrects, cette dernière est autorisée à transférer les NAM réels au MSSS et à son mandataire l'ISQ afin qu'ils puissent extraire les données concernant les bonnes personnes. Toutefois, la RAMQ aura fait la vérification des consentements de toute la cohorte afin de vérifier si tous les sujets ont bel et bien consenti à ce que vous ayez accès à leurs données.

De plus, la RAMQ fournira au MSSS et à son mandataire l'ISQ le nécessaire afin que ce dernier puisse vous transmettre le code d'installation brouillé. La RAMQ pourra vous fournir une liste des territoires correspondant aux installations.

La Commission tient également à vous sensibiliser au sujet des caractéristiques propres à assurer la qualité du consentement à la cueillette de renseignements provenant des organismes publics. À la suite de la lecture du formulaire dont vous nous avez fourni copie, nous devons soulever le manque de précisions quant aux organismes détenteurs impliqués ainsi qu'à la durée de conservation de ces renseignements. En effet, ce consentement est plutôt silencieux à propos du MSSS. Ces éléments sont essentiels afin que les sujets puissent donner un consentement libre, éclairé, spécifique et limité dans le temps.

Cette autorisation est assortie des conditions suivantes :

- vous devez assurer la confidentialité des renseignements personnels que vous recevrez;
- vous devez faire signer un engagement à la confidentialité aux membres de l'équipe de recherche et à toute autre personne qui s'ajoutera par la suite à cette équipe;
- vous devez utiliser les renseignements reçus uniquement pour cette recherche particulière;
- dans vos rapports, vous ne devez pas publier quelque renseignement que ce soit permettant d'identifier une personne physique;
- vous ne devez pas communiquer les renseignements reçus à des personnes autres que celles qui sont autorisées à les recevoir dans le cadre de cette recherche;

M. Michel Préville

- 3 -

2007.03.28

- vous devez fournir à la RAMQ la copie originale des consentements pour vérification;
- vous devez détruire les renseignements personnels reçus et énumérés ci-dessus pour lesquels l'autorisation de la Commission vous est accordée, au plus tard le 31 avril 2012.

Enfin, il est opportun de vous rappeler que la décision de vous communiquer ces renseignements personnels relève d'un pouvoir discrétionnaire conféré aux organismes détenteurs, en l'occurrence la RAMQ et le MSSS.

Veuillez agréer, Monsieur, l'expression de nos sentiments les meilleurs.

HG/MEB/lp

  
Hélène Grenier  
Commissaire

p.j. (7)

c.c. M. Normand Julien, RAMQ  
M<sup>me</sup> Joanne Gaumond, RAMQ  
M. Claude Lamarre, MSSS  
M<sup>me</sup> Danielle Forest, MSSS  
M<sup>me</sup> Lucie Ross, MSSS  
M<sup>me</sup> Louise Bourque, ISQ

Québec, le 27 août 2009

Monsieur Michel Prévile  
Directeur scientifique de l'étude ESA  
Centre de recherche  
Hôpital Charles LeMoine  
3120, boul. Taschereau  
Montréal (Québec) J4V 2H1

**Objet :** Demande 2007-132  
Réf. : CAI : 06 07 57  
Réf. : MSSS : 1847-00/2007-2008.001

---

Monsieur,

Conformément à l'autorisation émise par la Commission d'accès à l'information du Québec (CAI) du 28 mars 2007, vous trouverez, sur support CD, les informations APR-DRG concernant l'étude appelée « ESA – Détresse psychologique des 65 ans et plus - Complément d'individus : production données avant T1 et entre T1 et T2 ». Ces données ont été extraites pour la période du 1<sup>er</sup> avril 2007 au 31 mars 2008. Nous vous enverrons les données 2008-2009 dès que le fichier sera disponible.

Veuillez noter que les données 2006-2007 et 2007-2008 sont passées de la version V12 à la version V24. Nous avons donc repris l'extraction des données 2006-2007 dans la version 24 afin que vous puissiez mieux comparer les données des deux dernières années. Pour vous aider, nous avons inclus sur le CD un document d'aide ainsi que la table des codes DRG en version V24.

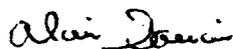
Nous demeurons à votre disposition pour vous communiquer tout renseignement complémentaire concernant la présente demande et apprécierions que vous nous indiquiez les numéros de référence spécifiés ci-dessus.

Nous désirons vous mentionner que les données incluses dans la présente livraison ne doivent être utilisées qu'aux fins propres à cette demande. De plus, la mention de la source, lors de la production de rapports ou études, est souhaitable.

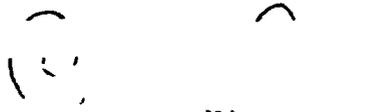
...2

Enfin, nous vous rappelons de respecter intégralement les conditions d'utilisation prescrites par la CAI lors de l'acceptation de votre requête.

Nous vous remercions de votre collaboration et nous vous prions d'agréer, Monsieur, nos salutations distinguées.



Alain Saucier  
Directeur de la gestion intégrée de  
l'information



Claude Lamarre  
Chef du Service de l'accès à  
l'information et des ressources  
documentaires

p. j.

**Annexe 6:**  
**Soumission de l'article 1**

**Submission has been assigned MDC-D-11-00732**

em.mdc.0.271820.06b7c876@editorialmanager.com de la part de Medical Care  
[medicalcare@comcast.net]

**Date** 15 novembre 2011 14:50  
**d'envoi :**  
**À :** Dionne, Pierre-Alexandre

Nov 15, 2011

Dear Dr. Dionne,

Your submission entitled "The clinical and economic impact attributable to the inappropriate prescription of benzodiazepines in the elderly living in the community" has been assigned the following manuscript number: MDC-D-11-00732.

You will be able to check on the progress of your paper by logging on to Editorial Manager as an author.

Please note that any portion of your manuscript which was submitted as a Supplemental Digital Content will not appear in the printed version of the journal. These files will only appear online on our website. If changing any part of the submission please follow the instructions under author's instructions and use the accepted file extensions only.

Tables and figures must be submitted as individual files. Tables must be submitted as .doc files and Figures as eps, ppt or tif files(not as doc files).

<http://mdc.edmgr.com/>

Thank you for submitting your work to Medical Care.

Kind Regards,

Sue Houchin  
Managing Editor  
Medical Care

**Annexe 7:**  
**Formulaire d'autorisation d'intégration de l'article**



**AUTORISATION D'UTILISATION  
D'UN ARTICLE ÉCRIT EN COLLABORATION  
À UN MÉMOIRE OU UNE THÈSE**

Je (nous) soussigné(e), soussignée(s), en collaboration, en compagnie de l'étudiant(e) :  
The economic impact of inappropriate prescribing of benzodiazepines in the elder population in the community

reconnais (reconnaissons) qu'il (ils) ont été (ont été) auteurs principaux participants de mémoire  de thèse

de l'étudiant(e) (nom) : Pierre-Alexandre Digne

inscrit(e) au programme de Sciences Cliniques

de la Faculté de médecine et des sciences de la santé Université de Sherbrooke

ce et de quel, j'ai (nous avons) signé (ont signé) en un document officiel d'acceptation

Signature [Signature] Date: 8 février 2012  
 Nom Hélène-Stasia Vasilopoulos  
 Coordonnées C.R.H.C.H.  
50-466-5000 x 3681

Signature [Signature] Date: 2012-02-08  
 Nom DEMI BÉRICHE  
 Coordonnées C.R.H.C.H.  
50-466-5000 x 3689

Signature [Signature] Date: 08-02-2012  
 Nom Paulette M. Vial  
 Coordonnées C.R.H.C.H.  
50-466-5000 (3691)

Signature [Signature] Date: 8 fév 2012  
 Nom GUY LATHEUR  
 Coordonnées INSTITUT DOUGLAS  
685 R. VILL. LASALLE  
MTL H4H 1P3 514-341-6151 x 2351

\* Un exemplaire pour l'étudiant, l'étudiante; un exemplaire pour chaque personne signataire et un exemplaire pour le Service des bibliothèques (à remettre avec le mémoire ou la thèse au moment du dépôt final).