

Université de Sherbrooke

**L'association entre les effets indésirables et l'adhésion aux  
antidépresseurs chez les aînés**

Par  
Raymond Milan  
Programme recherche en sciences de la santé

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 de la santé

Sherbrooke, Québec, Canada  
Août 2018

Membres du jury d'évaluation  
Pre Helen-Maria Vasiliadis, directrice de recherche  
Programmes recherche en sciences de la santé, Université de Sherbrooke  
Pre Catherine Hudon, membre interne du jury  
Programmes recherche en sciences de la santé, Université de Sherbrooke  
Pre Jocelyne Moisan, membre externe du jury  
Faculté de pharmacie, Université Laval

## SOMMAIRE

### **L'association entre les effets indésirables et l'adhésion aux antidépresseurs chez les aînés**

Par

Raymond Milan

Programmes recherche en sciences de la santé

Mémoire présenté à la Faculté de médecine et des sciences de la santé en vue de l'obtention du diplôme de maître ès sciences (M.Sc.) en sciences de la santé, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada, J1H 5N4

Malgré leurs effets indésirables (EI), les antidépresseurs (AD) sont beaucoup utilisés par les aînés. Cependant, très peu d'études se sont intéressées à documenter la survenue des EI ainsi que leurs impacts sur la prise des AD chez cette population dans des conditions réelles d'utilisation. L'objectif de ce mémoire était d'examiner l'association entre les EI et l'adhésion aux AD chez les aînés vivant dans la communauté. Ce projet consistait à effectuer une analyse secondaire des données provenant du troisième volet de l'Étude sur la Santé des Aînés – Services réalisée entre 2015 et 2017 chez des personnes âgées de 65 ans et plus, recrutées dans des salles d'attente de cliniques de première ligne au Québec. Parmi les 845 participants qui ont complété la troisième entrevue, 137 avaient pris un AD dans les six mois précédant celle-ci et ont été inclus indépendamment de l'indication pour laquelle il été reçu. L'adhésion aux AD a été auto-rapportée à l'aide du Questionnaire de Morisky sur l'Adhésion à quatre items. Les EI ont été auto-rapportés à l'aide d'une liste de 20 EI potentiels pouvant survenir à la suite de la prise de l'AD. Ils ont ensuite été regroupés en sept catégories spécifiques aux systèmes ou au fonctionnement du corps humain. Des analyses logistiques multiniveaux ont été réalisées en tenant compte des participants nichés dans les cliniques de première ligne où ils ont été recrutés. Des facteurs sociodémographiques et cliniques ont été inclus dans les modèles de régression multivariés. La majorité des participants étaient adhérents (69,3 %) et 30,7 % étaient partiellement adhérents aux AD. Parmi tous les participants, 75,2 % ont rapporté au moins un EI. La bouche sèche était l'EI tolérable le plus rapporté et la difficulté à dormir était l'EI non-tolérable le plus rapporté par les participants (5,1 %). La présence des EI liés au système gastro-intestinal, au système nerveux et aux troubles de sommeil était associée à une adhésion partielle aux AD. Par contre, la présence de palpitation était associée à une meilleure adhésion à cette thérapie. En tenant compte de la sévérité des EI, la présence d'EI non-tolérables liés au système nerveux était associée à une adhésion partielle aux AD. La présence des EI non-tolérables liés au système gastro-intestinal était associée à une meilleure adhésion aux AD. Cette étude a permis de souligner l'importance de tenir compte des EI lors de la prescription d'un AD aux aînés. D'autres études devront inclure un plus grand échantillon et combiner les données auto-rapportées aux banques de données administratives pour augmenter la validité des résultats.

Mots-clés : antidépresseurs, adhésion médicamenteuse, personnes âgées, effets indésirables.

## SUMMARY

### **The association between side effects and adherence to antidepressants among older adults**

By  
Raymond Milan  
Health sciences Program

A thesis presented to the Faculty of Medicine and Health Sciences in partial fulfillment of the requirements of the degree of Master of Science in Health sciences, Faculty of Medicine and Health Sciences, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada, J1H 5N4

Despite their side effects (SE), antidepressants (AD) are widely used among older adults. However, few studies have documented the occurrence of SE and their impact on AD intake among this population in real-world settings. The purpose of this study was to examine the association between SE and adherence to AD among community-dwelling older adults. Secondary data analyses of the third wave of the *Étude sur la Santé des Aînés – Services* study conducted between 2015 and 2017 was carried out among older adults recruited in waiting rooms of primary health care clinics in Quebec. Of the 845 participants who completed the third interview, 137 received an AD during the six months preceding the interview and were included regardless of the indication for which it was received. Adherence to AD was self-reported using the four-item Morisky Adherence Questionnaire. SE were also self-reported during the interviews from a list of 20 potential SE that may occur following AD use. Subsequently, SE were grouped into seven categories specific to seven organ or function systems. Multilevel logistic regressions were carried out to account for participants nested in primary healthcare clinics. Multivariable analyses were controlled for socio-demographic and clinical factors. The majority of participants were adherent (69.3%) and 30.7% were partially adherent to AD. Among all participants, 75.2% reported at least one SE. Dry mouth was the most reported tolerable SE (49.7%) and difficulty sleep was the most reported non-tolerable SE (5.1%) by the participants. The presence of SE related to the gastrointestinal system, nervous system and sleep disturbances were associated with decreased adherence to AD. In contrast, participants reporting palpitations were more likely to be adherents to therapy. Taking into account the severity of SE, participants reporting non-tolerable SE related to the nervous system were more likely to be partially adherent to AD. Those reporting non-tolerable gastrointestinal system se were more likely to be adherent to AD. This study highlighted the importance of considering SE when prescribing AD for seniors. Future studies need to include a larger sample and combine the self-reported information with data from health administrative databases to increase the validity of the results.

Key words: antidepressants, adherence to medication, seniors, side effects.

## TABLE DES MATIÈRES

<b>SOMMAIRE.....</b>	<b>ii</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>iii</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES.....</b>	<b>iv</b>
<b>Liste des tableaux.....</b>	<b>vi</b>
<b>Liste des figures .....</b>	<b>vii</b>
<b>Liste des abréviations .....</b>	<b>viii</b>
<b>REMERCIEMENTS .....</b>	<b>xii</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>1</b>
<b>CHAPITRE 1 : PROBLÉMATIQUE .....</b>	<b>3</b>
<b>1.1 Les antidépresseurs .....</b>	<b>3</b>
1.1.1 L'utilisation des antidépresseurs par les aînés.....	3
1.1.2 Les différentes classes d'antidépresseurs .....	4
<b>1.2 Les effets indésirables liés à la prise d'antidépresseurs .....</b>	<b>6</b>
1.2.1 Les effets indésirables liés à l'activité pharmacologique primaire des antidépresseurs.....	7
1.2.2 Les effets indésirables liés à l'activité pharmacologique secondaire des antidépresseurs.....	12
<b>1.3 Recommandations cliniques canadiennes sur l'utilisation des antidépresseurs pour des conditions psychiatriques et non-psychiatriques .....</b>	<b>13</b>
1.3.1 Les principales indications approuvées par Santé Canada .....	15
1.3.2 Autres indications approuvées par Santé Canada.....	17
<b>1.4 L'adhésion médicamenteuse.....</b>	<b>19</b>
1.4.1 Définition de l'adhésion médicamenteuse.....	19
1.4.2 Les méthodes de mesure de l'adhésion médicamenteuse.....	20
1.4.3 L'adhésion aux antidépresseurs chez les aînés.....	27
1.4.4 Les facteurs pouvant influencer l'adhésion aux antidépresseurs .....	28
1.4.5 Les conséquences cliniques et économiques reliées à la non-adhésion aux antidépresseurs.....	34
<b>1.5 Conclusion de la problématique.....</b>	<b>35</b>
<b>CHAPITRE 2 : RECENSION DES ÉCRITS.....</b>	<b>36</b>
<b>2.1 Stratégie de recherche documentaire .....</b>	<b>36</b>
<b>2.2 Les études sélectionnées .....</b>	<b>38</b>
2.2.1 Études réalisées chez les aînés .....	38
2.2.2 Études réalisées chez des personnes adultes âgées de 18 ans et plus .....	40
<b>2.3 La synthèse des études sélectionnées.....</b>	<b>45</b>

<b>CHAPITRE 3 : OBJECTIFS, HYPOTHÈSES DE RECHERCHE ET CADRE</b>	
<b>CONCEPTUEL.....</b>	<b>52</b>
3.1 Objectifs de recherche.....	52
3.2 Hypothèses de recherche.....	52
3.3 Cadre conceptuel .....	53
<b>CHAPITRE 4 : MÉTHODOLOGIE.....</b>	<b>54</b>
4.1 Devis de recherche .....	54
4.2 Population à l'étude.....	55
4.2.1 Méthode d'échantillonnage et procédure de recrutement .....	55
4.3 Procédures de collectes de données.....	57
4.3.1 Les entrevues face à face à domicile .....	57
4.3.2 Les banques de données administratives .....	58
4.4 Échantillon analytique .....	58
4.5 Variable dépendante : l'adhésion aux antidépresseurs.....	59
4.6 Variables indépendantes .....	60
4.6.1 Les effets indésirables liés à la prise d'antidépresseurs .....	60
4.6.2 Les autres variables indépendantes .....	62
4.7 Analyses statistiques .....	63
4.8 Considérations éthiques .....	65
<b>CHAPITRE 5 : ARTICLE.....</b>	<b>66</b>
5.1 Avant-propos de l'article .....	66
5.2 Résumé de l'article .....	67
5.3 Article .....	69
<b>CHAPITRE 6 : DISCUSSION.....</b>	<b>95</b>
6.1 Rappel des résultats en fonction des objectifs de recherche.....	95
6.1.1 Objectif 1 : Décrire les effets indésirables liés à la prise d'antidépresseurs rapportés par les personnes âgées de 65 ans et plus .....	95
6.1.2 Objectif 2 : Évaluer l'association entre les effets indésirables et l'adhésion aux antidépresseurs.....	96
6.2 Implications cliniques et pour la santé publique .....	100
6.3 Implications pour la recherche.....	102
6.4 Forces et limites de l'étude.....	103
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>107</b>
<b>RÉFÉRENCES.....</b>	<b>108</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>118</b>
ANNEXE 1 : Approbation éthique pour l'étude ESA-Services .....	119
ANNEXE 2 : Approbation de la commission d'accès à l'information du Québec (CAI) pour l'acquisition des données de la RAMQ et le jumelage avec les données de l'étude ESA-services T <sub>1</sub> .....	121

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Indications approuvées par SC pour l'utilisation des antidépresseurs .....	15
Tableau 2 : Les facteurs pouvant influencer l'adhésion aux antidépresseurs.....	29
Tableau 3 : Synthèse des écrits sur l'association entre les effets indésirables et l'adhésion aux antidépresseurs .....	49
Tableau 4 : Les quatre questions du MAQ (Gregoire <i>et al.</i> , 1992) .....	60
Tableau 5 : Liste des 20 effets indésirables possibles .....	61

### Article

Table 1: Characteristics of study sample .....	81
Table 2: Antidepressants reported by the study sample .....	82
Table 3: Association between side effects and adherence to antidepressants: Multi-level logistic regressions according to the type of primary medical clinic .....	85
Table 4: Association between the tolerability of side effects and adherence to antidepressants: Multi-level logistic regressions according to the type of primary medical clinic.....	86

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Stratégie de recherche documentaire.....	37
Figure 2 : Adaptation du modèle de l'OMS (2003) sur les dimensions interactives qui affectent l'adhésion aux antidépresseurs .....	53
Figure 3 : Ligne de temps du déroulement de l'étude ESA-Services.....	55
Figure 4 : Échantillon analytique.....	59

### Article

Figure 1: Side effects reported by the study sample .....	77
Figure 2: ESA-Services study time-line and study flowchart.....	83

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

AD	Antidépresseur / Antidepressant
AINS	Anti-inflammatoire non-stéroïdien
ATC	Antidépresseur tricyclique
ATeC	Antidépresseur tétracyclique
BZD	Benzodiazépine / Benzodiazepine
BMQ	<i>Beliefs about Medicines Questionnaire</i>
CAD	<i>Canadian Dollar</i>
CANMAT	<i>Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments</i>
CIM-9 / 10	Classification internationale des maladies – neuvième édition/dixième édition
CIM-9-MC	Classification internationale des maladies – neuvième édition – modification clinique
CIC	Corrélation intra-classe
CLSC	Centre local de services communautaires / <i>Local Community Service Centers</i>
DSM-5	<i>Diagnostic and statistical manual of mental disorders – fifth edition</i>
ECR	Étude clinique randomisée
EI	Effet indésirable
ESA-S	Étude sur la santé des aînés-Services
É-U	États-Unis
FMG	<i>Family Medicine Group</i>
GAD-7	<i>7-item Generalized Anxiety Disorder Scale</i>
GAM	<i>Global Adherence Measure</i>
GMF	Groupe de médecin de famille
GP	<i>General Practitioner</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IC <sub>95%</sub>	Intervalle de confiance à 95 %
IMAO	Inhibiteur de la monoamine oxydase
K10	<i>10-item Kessler Psychological Distress Scale</i>
MARS	<i>Medication Adherence Rating Scale</i>
MAQ	<i>Morisky Adherence Questionnaire</i>
MEMS	<i>Medication Event Monitoring System</i>
MMSE	<i>Mini-Mental State Examination</i>
MO	Médecin omnipraticien
MOXXI	<i>Medical Office of the XXI Century</i>
MPR	<i>Medication Possession Ratio</i>
NA	Noradrénaline
OMS	Organisation mondiale de la santé
OR	<i>Odds Ratio</i>
PDC	<i>Proportion of Days Covered</i>

RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
IRSN	Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
ISRS	Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine
RR	Risque relatif
RRR	Rapport de risque relatif
RC	Rapport de cotes
SC	Santé Canada
SE	<i>Side effect</i>
SNRI	<i>Serotonin and Norepinephrin Reuptake Inhibitor</i>
SSRI	<i>Selective Serotonin Reuptake Inhibitor</i>
TCC	Thérapie cognitive comportementale
TSMC	Trouble de santé mentale commun
US	<i>United States</i>
5-HT	Sérotonine

*À mes parents, qui n'ont jamais cessé de croire en moi*

*« Ce qui guérit l'homme peut également le blesser et ce qui l'a blessé peut le guérir »*

*– Paracelse (1493-1541)*

## REMERCIEMENTS

Mes premiers remerciements s'adressent à ma directrice de recherche, Pre Helen-Maria Vasiliadis, pour m'avoir accepté au sein de son équipe de recherche. Je vous remercie pour tout le temps que vous m'avez consacré, pour votre patience et votre grande disponibilité, ainsi que pour la qualité du suivi durant tout mon cheminement à la maîtrise.

Je remercie grandement le statisticien senior du Centre de recherche Charles-Le Moyne – Saguenay–Lac-Saint-Jean sur les innovations en santé (CR-CSIS), Djamel Berbiche, pour son support dans les analyses statistiques et pour ses mots d'encouragements.

Je tiens à remercier tous mes collègues du CR-CSIS, plus particulièrement Ai-Thuy Huynh, Catherine Lamoureux-Lamarche, Samantha Gontijo Guerra, Nicholas Roy, Farhat Saidi Mohamed, Ferial Messaoui, Karine Projean et Hamzah Bakouni pour leur soutien et leurs encouragements durant ces deux années. Ce fut un plaisir de vous rencontrer et de travailler avec vous.

Je souhaiterais exprimer ma gratitude aux membres du jury, Pre Catherine Hudon et Pre Jocelyne Moisan, d'avoir accepté d'évaluer ce mémoire et d'avoir contribué à son amélioration.

Je remercie également les Fonds de recherche de Québec en Santé (FRQS) et les Instituts de Recherche en Santé du Canada (IRSC) pour le financement de l'étude ESA-Services.

Mes derniers remerciements s'adressent à ma famille. Je ne pourrai jamais assez remercier mes parents, mon père Petro et ma mère Oussama, d'avoir sacrifié beaucoup de moments précieux dans leur vie afin que je puisse les avoir dans la mienne. Merci pour votre amour inconditionnel et votre soutien constant. Je remercie également mes deux frères, Petro Junior et Karl, de m'avoir donné le courage et la motivation de poursuivre mes études graduées.

## INTRODUCTION

Les antidépresseurs sont des psychotropes qui modulent l'humeur, d'où leur efficacité dans le traitement de la dépression majeure et des troubles anxieux (Richelson, 2002). Au cours de la dernière décennie, la consommation des antidépresseurs par les aînés au Canada a augmenté de 4 %, et plusieurs études ont rapporté que cette utilisation croissante était liée à l'augmentation des prescriptions pour des conditions non-psychiatriques telles que la douleur et l'insomnie, ainsi que pour d'autres indications non-approuvées par Santé Canada (SC) (Wong *et al.*, 2016). Cependant, très peu d'études observationnelles se sont intéressées à décrire l'adhésion aux antidépresseurs pour le traitement de l'anxiété et aucune n'a inclus les conditions non-psychiatriques.

Les antidépresseurs sont associés à plusieurs effets indésirables pouvant affecter l'adhésion médicamenteuse (Fawzi *et al.*, 2012; Mark *et al.*, 2011). Chez les aînés, la majorité des données probantes sur les effets indésirables sont extrapolées des études réalisées chez des adultes, car les personnes âgées de 65 ans et plus sont souvent exclues des études sur l'utilisation des antidépresseurs (Giron *et al.*, 2005). Par contre, les personnes âgées sont plus à risque que les adultes d'avoir des effets indésirables, car elles ont plus de comorbidités et sont souvent polymédicamentées (Charlesworth *et al.*, 2015; Pollock, 1999).

Ce projet de recherche visait (1) à décrire les effets indésirables rapportés par les personnes âgées traitées avec un antidépresseur, indépendamment de l'indication pour laquelle celui-ci a été prescrit; et (2) à documenter l'association entre les effets indésirables et l'adhésion aux antidépresseurs. Ce mémoire est divisé en six chapitres. Le premier chapitre décrit la problématique du projet de recherche. Le deuxième chapitre présente les études réalisées antérieurement auprès des aînés et des adultes sur l'association entre les effets indésirables et l'adhésion aux antidépresseurs. Le troisième chapitre décrit les objectifs de recherche ainsi que le cadre conceptuel utilisé. Le quatrième chapitre décrit la méthodologie de

recherche. Le cinquième chapitre présente les résultats issus de ce projet sous forme d'un article scientifique. Finalement, le sixième chapitre est consacré à la discussion, aux retombées et aux forces et limites de ce projet de recherche.

## CHAPITRE 1 : PROBLÉMATIQUE

### 1.1 Les antidépresseurs

#### 1.1.1 L'utilisation des antidépresseurs par les aînés

Les antidépresseurs sont parmi les médicaments les plus prescrits au Canada (Rotermann *et al.*, 2014) et au cours des dernières années, leur utilisation par la population âgée de 65 ans et plus a augmenté considérablement, allant de 9,2 % en 2006 jusqu'à 13,4 % en 2012 (Morkem *et al.*, 2015). Au Québec, entre 12,4 % et 17,8 % des aînés vivant dans la communauté consomment des antidépresseurs (Conseil du médicament, 2011; Vasiliadis *et al.*, 2013) et en 2009, cette population représentait 50,1 % des nouveaux utilisateurs (Conseil du médicament, 2011).

Les antidépresseurs sont principalement indiqués pour le traitement de la dépression majeure, mais plusieurs études récentes ont révélé que le nombre d'antidépresseurs dispensé chez les personnes âgées était supérieur au nombre de personnes âgées atteintes de cette maladie (Mojtabai & Olfson, 2011; Patten *et al.*, 2007). Cet écart pourrait être dû au fait que les antidépresseurs sont aussi utilisés pour d'autres indications que la dépression majeure. En utilisant les dossiers de prescriptions électroniques *Medical Office of the XXI Century* (MOXXI) de 207 omnipraticiens au Québec, Wong et collaborateurs (2016) ont rapporté que chez les personnes couvertes par l'assurance médicament de la Régie de l'Assurance maladie du Québec (RAMQ), la majorité des prescriptions d'antidépresseurs, soit 55,2 %, était pour le traitement de la dépression majeure, puis 24,6 % pour des troubles anxieux, et 20,2 % pour l'insomnie, la douleur chronique, la fibromyalgie et autres indications. Les auteurs ont également rapporté que 29,4 % des prescriptions d'antidépresseurs étaient pour un usage hors-indication ou non-approuvé par SC.

### 1.1.2 Les différentes classes d'antidépresseurs

Les antidépresseurs sont des médicaments psychotropes considérés comme des psychoanaleptiques, car ils agissent principalement au niveau du système nerveux central afin de stimuler l'humeur. Ils sont regroupés en deux grandes familles : les antidépresseurs de l'ancienne génération et ceux de la nouvelle génération. Ces deux familles sont composées de plusieurs groupes d'antidépresseurs, classés selon leur structure chimique et leur action pharmacologique (Conseil du médicament, 2011).

#### 1.1.2.1 Les antidépresseurs de l'ancienne génération

Les antidépresseurs de l'ancienne génération sont composés des antidépresseurs tricycliques (ATC) et des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMOA).

Les ATC agissent principalement au niveau des terminaisons nerveuses des neurones sérotoninergiques et noradrénergiques en inhibant les transporteurs de la sérotonine (5-HT) et de la noradrénaline (NA). Cette inhibition va prolonger la durée d'action de la 5-HT et de la NA au niveau de la fente synaptique (Rang *et al.*, 2007). Les ATC incluent l'amytriptyline, la clomipramine, la desipramine, la doxépine, la nortriptyline et la trimipramine (Régie de l'assurance maladie du Québec, 2017). Les antidépresseurs tétracycliques (ATeC), comme la maprotiline, possèdent un mécanisme d'action similaire aux ATC, mais ils se différencient par un noyau à quatre cycles (Nemeroff, 1994). De plus, les ATC et les ATeC possèdent une activité inhibitrice des récepteurs cholinergiques de type muscariniques, des récepteurs à histamine H<sub>1</sub> et des récepteurs adrénergiques de type  $\alpha_1$ , qui sont en grande partie responsables des effets indésirables (Rang *et al.*, 2007; Richelson, 2002).

Les IMOA agissent en bloquant l'enzyme MOA au niveau de la mitochondrie. Cette enzyme est responsable de la dégradation de la 5-HT et de la NA. Son inhibition permet d'accroître leur durée d'action au niveau pré-synaptique. Les premiers IMOA sont la phénelzine et la tranylcypromine, et leur action est non-sélective et irréversible ; ils

bloquent la MOA-a responsable du métabolisme de la 5-HT et de la NA ainsi que la MOA-b, qui métabolise la dopamine et la tyramine. Ces médicaments peuvent causer des problèmes d'hypertension sévère à la suite de l'ingestion d'aliments riches en tyramine (Rang *et al.*, 2007). Par la suite, de nouveaux IMOA, comme la moclobemide, ont été développés avec une action réversible et sélective à la MOA-a (Livingston & Livingston, 1996; Rang *et al.*, 2007).

### ***1.1.2.2 Les antidépresseurs de la nouvelle génération***

Les antidépresseurs de la nouvelle génération sont composés des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) et des antidépresseurs atypiques.

Les ISRS agissent de façon sélective sur la recapture de la 5-HT en inhibant son transporteur au niveau de la terminaison nerveuse. Contrairement aux ATC, les ISRS n'ont aucune activité sur la transmission de la NA (Rang *et al.*, 2007; Weilburg, 2004). Plusieurs ISRS existent : la fluoxétine, le citalopram, l'escitalopram, la fluvoxamine, la paroxétine et la sertraline. Parmi ces antidépresseurs, seule la paroxétine possède une forte affinité pour les récepteurs cholinergiques de type muscariniques, les autres possèdent une très faible affinité pour les récepteurs à histamine, muscariniques et adrénergiques (Richelson, 2002).

Les IRSN incluent la venlafaxine et son métabolite, la desvenlafaxine, ainsi que la duloxétine. Ils possèdent une activité pharmacologique similaire aux ATC, en inhibant la recapture de la 5-HT et de la NA, mais en ayant une très faible affinité pour les récepteurs à histamine, muscariniques et adrénergiques (Rang *et al.*, 2007; Richelson, 2002; Weilburg, 2004).

Les antidépresseurs atypiques possèdent des mécanismes d'action différents des autres classes d'antidépresseurs :

- Le bupropion agit sur la recapture de la NA et de la dopamine en inhibant les transporteurs de ces deux neurotransmetteurs au niveau des terminaisons nerveuses (Khawam *et al.*, 2006; Stahl, 1998).
- La mirtazapine possède une structure similaire aux ATC, mais elle est un antagoniste des auto-récepteurs adrénergiques  $\alpha_2$  et sérotoninergiques 5-HT<sub>1A</sub> au niveau pré-synaptique, ainsi qu'un antagoniste puissant des récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>2</sub> et 5-HT<sub>3</sub> au niveau post-synaptique. Ces activités inhibitrices causent une augmentation de la neurotransmission de la 5-HT et NA. La mirtazapine possède une forte affinité pour le récepteur à Histamine H<sub>1</sub> (Khawam *et al.*, 2006).
- La trazodone est un faible inhibiteur de la recapture de la 5-HT mais un inhibiteur puissant des récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>2A</sub> et 5-HT<sub>2C</sub> ainsi que du récepteur à histamine H<sub>1</sub> (Khawam *et al.*, 2006; Rang *et al.*, 2007).

Les antidépresseurs de la nouvelle génération sont aussi efficaces que ceux de l'ancienne génération, mais ils sont mieux tolérés et c'est pour cette raison qu'ils sont largement utilisés (von Wolff *et al.*, 2013; Weilburg, 2004). Chez les personnes couvertes par l'assurance médicament de la RAMQ, l'utilisation des antidépresseurs de la nouvelle génération a largement dépassé celle de l'ancienne génération ; avec 42,6 % des utilisateurs traités avec des ISRS, 23,5 % avec des IRSN et 23,1 % traités avec des antidépresseurs atypiques, comparés à 10,8 % pour les ATC (Wong *et al.*, 2016).

## 1.2 Les effets indésirables liés à la prise d'antidépresseurs

L'activité pharmacologique primaire des antidépresseurs, caractérisée par l'augmentation de la neurotransmission de la NA et de la 5-HT, n'est pas uniquement associée à des effets bénéfiques, car la présence de ces deux neurotransmetteurs peut aussi causer des effets indésirables (Khawam *et al.*, 2006; Richelson, 2002). De plus, plusieurs antidépresseurs possèdent une activité pharmacologique secondaire, car ils agissent sur des récepteurs qui ne sont pas en lien avec leur principale activité pharmacologique (Richelson, 2002). Plusieurs antidépresseurs sont des antagonistes des récepteurs cholinergiques de type muscariniques, des récepteurs à histamine H<sub>1</sub> ainsi que des récepteurs adrénergiques de

type  $\alpha_1$ . Cette activité inhibitrice peut causer plusieurs effets indésirables (Khawam *et al.*, 2006; Richelson, 2002).

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) (2002) définit un effet indésirable comme tout effet involontaire d'un produit pharmaceutique survenant à des doses normalement utilisées par un patient et qui est lié aux propriétés pharmacologiques du médicament (traduction libre). Chez les aînés, 67 % des admissions à l'hôpital et des visites aux services d'urgence liés aux médicaments seraient dues aux effets indésirables (Institut Canadien d'Information sur la Santé, 2013). De même, le risque de survenue des effets indésirables chez cette population est sept fois plus élevé lorsque comparé à la population adulte (Beard, 1992). Ce risque élevé peut être expliqué par (1) les changements physiologiques liés à l'âge qui mènent à des altérations au niveau des propriétés pharmacocinétiques du médicament telles que le changement de la masse corporelle ainsi que la réduction des fonctions rénales, hépatiques et cardiaques qui sont responsables de la distribution, du métabolisme et de l'élimination des médicaments (Pollock, 1999) ; (2) la présence de comorbidités qui entraînent une détérioration de la santé physique et mentale du patient (Karlmanngla *et al.*, 2007) ; et (3) la polypharmacie chez les aînés qui mène à des interactions médicamenteuses (American Geriatrics Society, 2015; Gurwitz, 2004).

### **1.2.1 Les effets indésirables liés à l'activité pharmacologique primaire des antidépresseurs**

#### ***1.2.1.1 Augmentation de la transmission de la 5-HT***

L'augmentation de la transmission de la 5-HT est associée à plusieurs effets indésirables. L'utilisation des ISRS est surtout associée à ce type d'effets indésirables, car ils agissent spécifiquement sur la recapture de la 5-HT. Cependant, ils ne sont pas spécifiques aux ISRS (Khawam *et al.*, 2006; Stahl, 1998). La prévalence des effets indésirables associés à l'augmentation de la 5-HT varie d'une étude à l'autre, mais ceux souvent rapportés par les patients sont les problèmes de dysfonctionnement sexuel, le gain de poids, les problèmes

liés au système gastro-intestinal, les céphalées et la fatigue (Bull *et al.*, 2002; Hu *et al.*, 2004; Kostev *et al.*, 2014).

#### *1.2.1.1.1 Les problèmes de dysfonctionnement sexuel*

Les problèmes de dysfonctionnement sexuels comme l'anorgasmie (difficulté à atteindre l'orgasme), la diminution de la libido (perte du désir sexuel) et les troubles érectiles sont principalement causés par une hyperprolactinémie (augmentation de la sécrétion de l'hormone prolactine) à la suite de l'inhibition des transporteurs de la 5-HT (Khawam *et al.*, 2006; Richelson, 2002). L'action de la 5-HT sur la sécrétion de la prolactine n'est pas bien définie, mais deux hypothèses principales existent. La première hypothèse est que la relâche importante de 5-HT augmente la sécrétion de la prolactine de façon indirecte à la suite de l'activation des récepteurs sérotoninergiques post-synaptiques  $HT_{1A/C}$ ,  $5-HT_2$  et  $5HT_3$ . La deuxième hypothèse repose sur l'activité inhibitrice de la 5-HT au niveau des inter-neurones GABA qui, à leur tour, affaiblissent l'action inhibitrice de la dopamine sur la sécrétion de la prolactine (Park, 2017).

Due à leur action sélective sur les transporteurs de la 5-HT, les ISRS sont fortement associés à des problèmes de dysfonctionnement sexuels. La venlafaxine et les ATC peuvent aussi causer ce type d'effets indésirables (Bet *et al.*, 2013; Kelly *et al.*, 2008; Khawam *et al.*, 2006; Montejo *et al.*, 2001). Dans une étude prospective multicentrique chez 1022 patients traités avec des antidépresseurs, Montejo et collaborateurs (2001) ont rapporté que l'incidence de survenue des problèmes de dysfonctionnement sexuels était élevée chez les utilisateurs du citalopram (72,7 %), de la paroxétine (70,7 %) et de la venlafaxine (67,3 %). Dans une étude observationnelle par Hu et collaborateurs (2004), 70 % des participants traités avec des ISRS ont rapporté des problèmes de dysfonctionnement sexuel deux semaines après l'initiation de la thérapie. Après trois mois de thérapie, cet effet indésirable s'est poursuivi chez 80 % d'entre eux.

Parmi tous les antidépresseurs, la mirtazapine et le bupropion sont les moins associés à des problèmes de dysfonctionnement sexuel (Khawam *et al.*, 2006). La mirtazapine inhibe les

récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>2</sub> et 5-HT<sub>3</sub> au niveau post-synaptique et le bupropion inhibe la recapture de la dopamine (Khawam *et al.*, 2006). Ces deux actions diminuent la sécrétion de la prolactine qui est responsable des problèmes sexuels chez les utilisateurs de certains antidépresseurs (Richelson, 2002). Bet et collaborateurs (2012), dans une étude rétrospective, ont démontré que l'utilisation de la mirtazapine était associée à une diminution significative de la survenue des effets indésirables sexuels lorsque comparée aux ISRS [Rapport de cote (RC)= 0,36 ; (Intervalle de confiance à 95%) IC<sub>95%</sub> : 0,15–0,88].

#### *1.2.1.1.2 Le gain de poids*

L'utilisation des antidépresseurs est souvent associée à des effets anorexigènes au début de la thérapie, car la présence abondante de la 5-HT active le récepteur sérotoninergique 5-HT<sub>2C</sub> responsable de la satiété. Cependant, une utilisation prolongée des antidépresseurs mène à la désensibilisation du récepteur, causant ainsi à une perte de régulation de l'appétit, d'où la possibilité de gain de poids avec l'utilisation des ISRS, de la venlafaxine, de la mirtazapine et des ATC (Kelly *et al.*, 2008; Khawam *et al.*, 2006). Hu et collaborateurs (2004), dans une étude prospective, ont rapporté que 29 % des participants ont eu un gain de poids après deux semaines de thérapie et 59,6 % ont continué à gagner du poids après trois mois. Dans une étude rétrospective réalisée aux Pays-Bas sur l'utilisation des antidépresseurs à long-terme, le risque de gagner du poids était plus élevé chez les femmes que chez les hommes [RC=1,76 ; IC<sub>95%</sub> : 1,19–2,59] (Bet *et al.*, 2013). Toutefois, dans les études cliniques randomisées (ECR) contrôlées par le placebo, l'utilisation des antidépresseurs n'était pas associée à un gain de poids. Une ECR à double insu entre la fluoxétine et le Placebo chez des patients atteints de dépression majeure n'a montré aucune différence significative sur le gain de poids après 50 semaines de thérapie (Michelson *et al.*, 1999). Un résultat similaire a été observé dans une deuxième ECR ayant comparé le citalopram au placebo durant six mois de thérapie (Kelly *et al.*, 2008).

Il est important de prendre en considération plusieurs facteurs confondants qui peuvent être associés au gain de poids. Le changement de la masse corporelle est un symptôme de la dépression majeure, alors il faudra vérifier si le gain de poids a commencé durant l'épisode

dépressif ou durant la phase de rémission à la suite de la prise de l'antidépresseur (Masand & Gupta, 2002), car ceci pourra être un indicateur d'une amélioration des symptômes (Kelly *et al.*, 2008).

#### *1.2.1.1.3 Les effets indésirables au niveau du système nerveux central*

L'activation des récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>2</sub> peut causer de l'anxiété, des crises de panique, de l'indifférence émotionnelle, de l'insomnie ainsi que des effets extrapyramidaux tels que l'agitation et les tremblements (Khawam *et al.*, 2006; Stahl, 1998). Les effets extrapyramidaux sont causés par l'activation du récepteur 5-HT<sub>2</sub>, qui inhibe de façon indirecte la sécrétion de la dopamine à travers des médiateurs synaptiques (Govoni *et al.*, 2001; Khawam *et al.*, 2006). L'utilisation des ISRS était associée à des tremblements chez 59,7 % des participants après deux semaines de thérapie et cet effet s'est poursuivi chez 71,7 % d'entre eux après trois mois (Hu *et al.*, 2004). Une étude transversale canadienne décrivant la survenue des effets indésirables chez des patients atteints de dépression majeure et nouvellement traités avec le bupropion, moclobemide, la paroxétine, la sertraline ou la venlafaxine a rapporté que les patients traités avec la sertraline rapportaient le plus de tremblements [ $p < 0,05$ ] et ceux traités avec le bupropion rapportaient le plus d'agitation [ $p < 0,05$ ] (Vanderkooy *et al.*, 2002). Selon une revue systématique de plusieurs ECR contrôlées par placebo, la survenue de tremblements était deux à cinq fois plus élevée chez les patients traités avec des ISRS, la venlafaxine et la mirtazapine (Nelson, 1997).

Le mécanisme d'action responsable de l'indifférence émotionnelle reste encore inconnu. Par contre, l'hypothèse repose sur l'inhibition de la sécrétion de la dopamine (Kelly *et al.*, 2008). Cet effet indésirable a été ressenti par les participants traités avec des ISRS (Hoehn-Saric *et al.*, 1990). Dans une étude longitudinale réalisée aux États-Unis (É-U) chez des personnes atteintes de dépression majeure et traitées en première ligne, 71,4 % des participants traités avec des ISRS ont rapporté avoir eu de l'anxiété deux semaines après l'initiation de la thérapie (Hu *et al.*, 2004).

Les problèmes d'insomnie peuvent survenir à la suite de l'utilisation des antidépresseurs, surtout chez les personnes traitées avec la moclobemide, le bupropion, les IRSN et les ISRS (Kelly *et al.*, 2008). Chez 11 % des patients traités avec des ISRS, l'insomnie était considérée comme un effet indésirable dérangerant (Hu *et al.*, 2004). Selon une revue de la littérature, entre 12 % et 22 % des patients traités avec des antidépresseurs ont souffert d'insomnie (Kelly *et al.*, 2008).

L'activation du récepteur sérotoninergique 5-HT<sub>3</sub> est associée à des céphalées chez les utilisateurs de la trazodone, des ISRS et du bupropion (Kelly *et al.*, 2008). Dans une enquête transversale, la présence de céphalées a été rapportée par 66 % des utilisateurs d'ISRS et 10 % des participants les ont considérées dérangerantes (Hu *et al.*, 2004).

#### *1.2.1.1.4 Les effets indésirables gastro-intestinaux*

L'activation du récepteur sérotoninergique 5-HT<sub>3</sub> est associée à des problèmes gastro-intestinaux tels que le vomissement, la nausée et la diarrhée (Stahl, 1998). Les récepteurs 5-HT<sub>3</sub> sont localisés sur les terminaisons nerveuses dans le centre de contrôle du vomissement (*area postrema*), au niveau du tronc cérébral, et leur activation par la 5-HT peut causer des nausées et des vomissements. Selon une revue de la littérature, le risque de nausée est plus élevé avec la venlafaxine, suivi des ISRS, la trazodone et la duloxétine (Kelly *et al.*, 2008; Vanderkooy *et al.*, 2002). La nausée survient surtout au début de la thérapie, car 83 % des patients traités avec des ISRS ont ressenti cet effet indésirable durant les deux premières semaines (Hu *et al.*, 2004). Une méta-analyse de 84 ECR sur les ISRS a démontré que 16 % des patients traités avec cette classe d'antidépresseurs ont eu de la diarrhée (Trindade *et al.*, 1998).

#### *1.2.1.2 Augmentation de la transmission de la NA*

Les IRSN, les ATC, le Bupropion et la Trazodone inhibent les transporteurs de la NA afin de diminuer leur recapture au niveau pré-synaptique. Cependant, une augmentation de la NA est associée à certains effets indésirables cardiovasculaires (Khawam *et al.*, 2006; Licht

*et al.*, 2009). Dans leur étude transversale, Licht et collaborateurs, (2009) ont démontré que les ATC et les IRSN sont tous deux associés à une augmentation de la pression artérielle [RC= 3,19 ; IC<sub>95%</sub> : 1,35–7,55 et RC= 1,72 ; IC<sub>95%</sub> : 1,04–2,84, respectivement]. Cette augmentation peut causer des tremblements et des palpitations (Richelson, 2002). Parmi les IRSN, la venlafaxine et la duloxétine sont les plus associées à l'hypertension et il est important de toujours surveiller la pression artérielle chez les patients traités avec ces antidépresseurs (Khawam *et al.*, 2006). L'effet de la venlafaxine et de la duloxétine sur la pression artérielle est dépendante de la dose (Khawam *et al.*, 2006; Thase, 1998).

## **1.2.2 Les effets indésirables liés à l'activité pharmacologique secondaire des antidépresseurs**

### ***1.2.2.1 Inhibition des récepteurs adrénérgiques de type $\alpha_1$***

Les ATC, la trazodone et les IMAO possèdent une activité inhibitrice des récepteurs adrénérgiques de type  $\alpha_1$  (Khawam *et al.*, 2006). En bloquant ce récepteur, une diminution de la pression artérielle peut survenir, ce qui causera une hypotension orthostatique. L'hypotension orthostatique peut causer des vertiges et même des tachycardies réflexes, car le rythme cardiaque augmente pour compenser le faible débit sanguin causé par la baisse de la pression artérielle (Glassman, 1998). L'utilisation de plusieurs ATC et de la trazodone a été associée à une augmentation du risque de chutes et de fractures chez les aînés, due à une baisse orthostatique de la pression artérielle (Coupland *et al.*, 2011; Joo *et al.*, 2002; Pollock, 1999). De même, plusieurs cas de syndromes du QT long ont été diagnostiqués chez des patients traités avec les ATC (Roose *et al.*, 1989).

### ***1.2.2.2 Inhibition des récepteurs à histamine $H_1$***

Les ATC, les IMAO, la mitrazapine et la trazodone possèdent une activité inhibitrice sur le récepteur à Histamine  $H_1$ . Le blocage de ce récepteur est associé à de la somnolence (Khawam *et al.*, 2006; Richelson, 2002). Dans les ECR, 46 % des participants traités avec

la trazodone et 54 % avec la mirtazapine ont rapporté des problèmes de somnolence lorsque comparés avec le placebo (19 % et 18 %, respectivement) (Kelly *et al.*, 2008).

L'inhibition du récepteur à histamine H<sub>1</sub> au niveau de l'hypothalamus active l'AMP-kinase, stimulant ainsi l'appétit (Kim *et al.*, 2007). La mirtazapine est un antagoniste puissant des récepteurs à histamine H<sub>1</sub> et elle est associée au gain de poids (Khawam *et al.*, 2006; Masand & Gupta, 2002). Une méta-analyse de dix ECR comparant la mirtazapine à des ISRS a conclu que le risque de gain de poids était plus élevé avec la mirtazapine [Risque Relatif (RR)= 3,8 ; IC<sub>95%</sub> : 2,3–6,3] (Papakostas *et al.*, 2008).

### ***1.2.2.3 Inhibition des récepteurs cholinergiques de type muscariniques***

Les ATC en particulier inhibent les récepteurs cholinergiques de type muscariniques. Cette activité antagoniste entraîne des effets anticholinergiques tels que la xérostomie (sècheresse de la bouche), la constipation, la rétention urinaire, la vision perturbée, la démence et la tachycardie (Khawam *et al.*, 2006; Pollock, 1999). De plus, la paroxétine est le seul ISRS associé à des effets anticholinergiques, car elle possède une très forte affinité au récepteur muscarinique (Khawam *et al.*, 2006). Chez les patients traités avec des ISRS (50 % traités avec la paroxétine), 86,4 % ont rapporté une xérostomie, 64 % une constipation et 59,1 % une vision perturbée (Hu *et al.*, 2004). Dans une étude rétrospective de deux ans, Bet et collaborateurs, (2012) ont rapporté que le risque de constipation et de xérostomie était plus élevé chez les patients traités avec des ATC que ceux traités avec des ISRS [RC= 3,18 ; IC<sub>95%</sub> : 1,67–6,06 et RC= 4,00 ; IC<sub>95%</sub> : 2,49–6,43 respectivement]. Chez les aînés, les effets anticholinergiques liés à la prise des ATC peuvent être problématiques, car ils affectent la santé physique et mentale du patient (Pollock, 1999).

## **1.3 Recommandations cliniques canadiennes sur l'utilisation des antidépresseurs pour des conditions psychiatriques et non-psychiatriques**

Plusieurs guides de pratiques cliniques soulignent le manque d'ECR chez les aînés pour l'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité des antidépresseurs (Katzman *et al.*, 2014;

MacQueen *et al.*, 2016). Une revue systématique de 84 ECR sur l'utilisation des antidépresseurs chez des personnes atteintes de dépression majeure a rapporté qu'uniquement 22 études avaient inclus des participants âgés de 65 ans et plus. Par contre, la majorité avait exclu les aînés avec des comorbidités physiques et psychiatriques sévères et la durée de suivi était courte, allant de trois à neuf semaines (Giron *et al.*, 2005). Ces affirmations indiquent que la majorité des recommandations pour les aînés sont extrapolées des données probantes provenant de la population adulte (Giron *et al.*, 2005; Katzman *et al.*, 2014; MacQueen *et al.*, 2016). Les ECR sur la prise d'antidépresseurs réalisées chez des patients âgés de 18 ans et plus ont rapporté, pour la majorité, une efficacité similaire chez les aînés et les adultes. Donc, le choix de l'antidépresseur devrait être basé sur le profil des effets indésirables, sur la présence de comorbidités physiques et psychiatriques ainsi que sur la prise de la médication en concomitance (Katzman *et al.*, 2014; MacQueen *et al.*, 2016). La synthèse de toutes les indications psychiatriques et non-psychiatriques approuvées par SC sur l'utilisation des antidépresseurs est présentée au tableau 1.

**Tableau 1** : Indications approuvées par SC pour l'utilisation des antidépresseurs

Indications		Antidépresseurs approuvés par SC (Santé Canada, 2017)
<b>Indications psychiatriques</b>		
Dépression majeure		Tous les antidépresseurs
Troubles anxieux et troubles connexes	Anxiété généralisée	<b>ISRS</b> : Escitalopram et la Paroxétine <b>IRSN</b> : Venlafaxine Duloxétine
	Phobie sociale	<b>ISRS</b> : Paroxétine <b>IRSN</b> : Venlafaxine
	Trouble de panique	<b>ISRS</b> : Paroxétine et Sertraline <b>IRSN</b> : Venlafaxine
	Trouble obsessionnel compulsif	<b>ISRS</b> : Escitalopram, Fluoxétine, Fluvoxamine, Paroxétine et Sertraline <b>ATC</b> : Clomipramine
	État de stress post-traumatique	<b>ISRS</b> : Paroxétine
Psychonévrose accompagnée de réactions anxieuses et/ou dépressives		<b>ATC</b> : Doxépine
Boulimie		<b>ISRS</b> : Fluoxétine
<b>Indications Non-psychiatriques</b>		
Insomnie		<b>ATC</b> : Doxépine
Douleur neuropathique associée à la neuropathie diabétique périphérique		<b>IRSN</b> : Duloxétine
Fibromyalgie		
Lombalgie chronique		
Arthrose du genou		
Cessation tabagique		<b>Antidépresseurs atypiques</b> : Bupropion
<b>ATC</b> : Antidépresseurs tricycliques, <b>IRSN</b> : Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, <b>ISRS</b> : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, <b>SC</b> : Santé Canada		

### 1.3.1 Les principales indications approuvées par Santé Canada

#### 1.3.1.1 La dépression majeure

Le groupe du *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT) a publié en 2016 la nouvelle version du guide de pratiques cliniques canadiennes sur les traitements pharmacologiques et non-pharmacologiques pour la dépression majeure. Chez les aînés, la psychothérapie, en particulier la thérapie cognitive comportementale (TCC), est recommandée en première ligne pour le traitement de la dépression majeure légère. Pour les stades avancés de la maladie (modérée et sévère), une combinaison entre la TCC et des antidépresseurs est recommandée (Lam *et al.*, 2016). Cependant, l'accessibilité à la psychothérapie dans le secteur public au Québec est limitée à cause des délais d'attente et

du manque de ressources financières, la pharmacothérapie est donc souvent priorisée par les professionnels de la santé (Canadian psychology association, 2013). Les antidépresseurs de la nouvelle génération sont recommandés en première ligne, car ils sont associés à moins d'effets indésirables. Ceux de l'ancienne génération ne sont pas recommandés, dus aux effets anticholinergiques et aux effets cardiovasculaires comme le syndrome du QT long. Cependant, parmi les ISRS, la paroxétine n'est pas recommandée, car elle possède des effets anticholinergiques, tout comme la fluoxétine, en raison de sa longue demi-vie, qui peut causer des interactions médicamenteuses et des problèmes de surdosage (MacQueen *et al.*, 2016). De même, la fluvoxamine n'est pas recommandée, car elle peut causer des interactions médicamenteuses. Cet ISRS est un inhibiteur puissant des CYP3A4 et CYP1A2, qui sont les principaux métaboliseurs de plusieurs médicaments (Canadian Coalition For Seniors' Mental Health, 2006).

Afin que l'antidépresseur soit efficace pour traiter la dépression majeure, le guide de pratiques cliniques du CANMAT propose deux phases de traitements (Lam *et al.*, 2016) :

- (1) La phase aiguë nécessite que le patient soit traité avec un antidépresseur pour une durée moyenne de 8 à 12 semaines. Le but de cette phase est d'assurer une rémission complète des symptômes liés à la dépression majeure ainsi que l'amélioration des fonctions psychosociales. Cette phase est primordiale pour éviter les rechutes. La phase aiguë se maintient jusqu'à la rémission complète des symptômes.
- (2) La phase de maintien nécessite que le patient soit traité avec un antidépresseur à long-terme pour une durée minimale de six mois. Le but de cette phase est de prévenir les récurrences et les rechutes. Afin d'assurer la guérison complète, le professionnel de la santé doit s'assurer que le patient a regagné un fonctionnement complet ainsi que l'amélioration de sa qualité de vie.

Les antidépresseurs possèdent un délai d'action pouvant aller jusqu'à six semaines après l'initiation de la thérapie. Au début, le professionnel de la santé doit suivre le patient chaque deux semaines afin d'évaluer la présence des effets indésirables ainsi que l'amélioration précoce des symptômes. Par la suite, des visites mensuelles doivent être effectuées (Kennedy *et al.*, 2016) .

### ***1.3.1.2 Les troubles anxieux et autres troubles connexes***

Selon la cinquième version du « *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* » (DSM-5), les troubles anxieux incluent l'anxiété généralisée, la phobie spécifique, la phobie sociale, le trouble de panique et l'agoraphobie. Le trouble obsessionnel compulsif et l'état de stress post-traumatique ont été retirés de la catégorie des troubles anxieux et considérés comme des troubles connexes (American Psychiatric Association, 2013).

Comme pour le traitement de la dépression majeure, les guides de pratique cliniques recommandent l'utilisation de la TCC en première ligne (Katzman *et al.*, 2014). Quant à l'utilisation des antidépresseurs, ceux de la nouvelle génération sont recommandés en première ligne. Il est important de noter que les antidépresseurs approuvés par SC varient en fonction du trouble anxieux et des troubles connexes (tableau 1). Afin d'assurer une guérison complète des symptômes et éviter les rechutes, une thérapie à long-terme est aussi recommandée pour le traitement des troubles anxieux et des troubles connexes, allant de 12 à 24 mois (Katzman *et al.*, 2014).

## **1.3.2 Autres indications approuvées par Santé Canada**

### ***1.3.2.1 L'insomnie***

La doxépine est approuvée par SC pour traiter l'insomnie et cet antidépresseur est considéré sécuritaire chez les aînés, car il n'est pas associé à un risque de chute, contrairement aux autres ATC. Les ECR réalisées chez la population gériatrique étaient pour une durée maximale de trois mois (Santé Canada, 2017). Une utilisation à long-terme chez les patients souffrant d'insomnie chronique devrait être évaluée par le médecin prescripteur (Toward Optimized Practice, 2015). Au Québec, selon les dossiers de prescriptions électroniques MOXXI de patients couverts par l'assurance médicament de la RAMQ, 10,2 % des prescriptions d'antidépresseurs étaient pour traiter l'insomnie, dont 97,4 % en hors-indication (Wong *et al.*, 2016). Les patients souffrant d'insomnie étaient

surtout traités avec la trazodone (antidépresseur atypique) et l'amitriptyline (ATC) (Wong *et al.*, 2017).

### ***1.3.2.2 La fibromyalgie, la douleur neuropathique associée à la neuropathie diabétique périphérique, la lombalgie chronique et la douleur associée à l'arthrose du genou***

En se basant sur les dossiers de prescriptions électroniques MOXXI de patients couverts par l'assurance médicament de la RAMQ, 6,1 % des prescriptions d'antidépresseurs étaient pour traiter la douleur et 1,5 % pour le traitement de la fibromyalgie (Wong *et al.*, 2016). La duloxétine est l'unique antidépresseur approuvé par SC pour le traitement de la fibromyalgie, la douleur neuropathique associée à la neuropathie diabétique périphérique, la lombalgie chronique et la douleur associée à l'arthrose du genou. Cependant, la majorité des prescriptions d'antidépresseurs pour le traitement de la douleur et celui de la fibromyalgie ne sont pas approuvées par SC (82,9 % et 60,1 % respectivement) (Wong *et al.*, 2016). Pour la douleur, les ATC, dont l'amitriptyline, la nortriptyline et la desipramine, étaient majoritairement prescrits (Wong *et al.*, 2017).

Une étude réalisée sur des modèles murins tend à démontrer que c'est l'activité agoniste de la duloxétine sur le récepteur sérotoninergique 5-HT<sub>2A</sub> qui est responsable de l'effet analgésique (Arnold *et al.*, 2009). Une méta-analyse de 34 ECR a révélé que l'effet analgésique de la duloxétine était similaire à celui des anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) et des opioïdes (Myers *et al.*, 2014).

La duloxétine est incluse dans la liste des médicaments d'exception et des indications reconnues pour leur paiement de la RAMQ (Régie de l'assurance maladie du Québec, 2017). Cet antidépresseur n'est pas couvert pour le traitement des troubles de santé mentale communs (TSMC), ce qui inclut la dépression majeure et les troubles anxieux. Pour les autres indications non-psychiatriques, certaines exigences doivent être respectées avant que le médecin puisse prescrire la duloxétine et l'autorisation initiale est pour une durée maximale de quatre mois. Pour une prolongation de la durée du traitement, le médecin doit

fournir des données démontrant l'efficacité de la duloxétine dans la réduction de la douleur et il sera autorisé à la prescrire pour une durée maximale de 12 mois (Régie de l'assurance maladie du Québec, 2017).

## **1.4 L'adhésion médicamenteuse**

### **1.4.1 Définition de l'adhésion médicamenteuse**

La définition de l'adhésion varie selon l'époque, les auteurs et les écoles de pensée (Cramer *et al.*, 2008; Osterberg & Blaschke, 2005; Vrijens *et al.*, 2012; Wahl *et al.*, 2005; World Health Organization, 2003). Hippocrate était le premier à décrire l'adhésion, en inscrivant dans un journal si la personne prenait quotidiennement le traitement qui lui avait été prescrit (Osterberg & Blaschke, 2005).

Selon le groupe *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, l'adhésion ou l'observance médicamenteuse est définie par la mesure dans laquelle le patient agit conformément à la dose et à l'intervalle prescrit d'un régime posologique (traduction libre, Cramer *et al.*, 2008). Par contre, lors du *European consensus meeting on the taxonomy and terminology of patient compliance* en 2009, la majorité des experts dans le domaine ont voté pour l'utilisation du terme « adhésion » au lieu d'« observance », pour décrire le comportement des patients envers la prise du médicament (60 % vs 25 % ; 15 % des experts ont voté que les deux termes sont interchangeables). Cette décision était surtout liée au fait que le terme adhésion implique une collaboration entre le patient et le médecin tandis que le terme observance suppose que le patient joue un rôle passif dans la prise de la médication (Osterberg & Blaschke, 2005; Vrijens *et al.*, 2012). Dans cette direction, la définition de l'adhésion qui sera priorisée pour ce projet de maîtrise est celle émise par l'OMS, car elle tient compte du comportement du patient envers la médication et du respect des recommandations émises par le professionnel de la santé (World Health Organization, 2003). La définition est la suivante : l'adhésion est la mesure dans laquelle le comportement d'une personne sur la prise des médicaments correspond aux recommandations convenues par le professionnel de la santé (traduction libre).

## 1.4.2 Les méthodes de mesure de l'adhésion médicamenteuse

Plusieurs méthodes, regroupées en deux catégories, peuvent être utilisées pour mesurer l'adhésion aux médicaments : les méthodes directes et les méthodes indirectes. Aucune de ces mesures n'est considérée comme l'étalon de référence (*gold standard*) pour évaluer l'adhésion médicamenteuse, car chaque outil possède des avantages et des désavantages liés à son utilisation. Le choix de la mesure devrait varier en fonction de la validité de l'outil de mesure, de l'objectif et du devis de l'étude, ainsi que des ressources financières et humaines disponibles (Allenet *et al.*, 2013; Osterberg & Blaschke, 2005).

### 1.4.2.1 Les méthodes directes

Les méthodes directes reposent sur (1) l'observation directe du patient ; (2) le dosage plasmatique ou urinaire du médicament ou de son métabolite ; ou (3) la mesure des marqueurs cliniques ou biologiques.

#### 1.4.2.1.1 L'observation directe du patient

Cette méthode consiste à surveiller de près le patient afin de vérifier s'il respecte la posologie du médicament. Ce type de mesure ne peut pas être adopté dans les pratiques courantes, car il nécessite le suivi continu du patient. De plus, le patient pourra cacher le comprimé sous la langue et le jeter par la suite, ce qui causera une mauvaise estimation de l'adhésion médicamenteuse (Osterberg & Blaschke, 2005).

#### 1.4.2.1.2 Le dosage plasmatique ou urinaire du médicament ou de son métabolite

C'est une méthode très précise qui permet de tracer la présence du médicament ou de son métabolite dans des échantillons sanguins ou urinaires. Cette méthode est invasive et peut être un gros inconvénient pour certaines personnes avec une béliophobie et/ou une hémato-phobie (peur des aiguilles et du sang). Cette méthode est sujette à un biais de comportement du patient (*white coat adherence*), car le patient peut prendre son

médicament uniquement avant les analyses. De plus, il faut prendre en considération les variations inter-individuelles pour le métabolisme des médicaments (Allenet *et al.*, 2013; Osterberg & Blaschke, 2005). Cette méthode est onéreuse et ne peut pas être appliquée dans les pratiques courantes, sauf pour quelques médicaments comme la clozapine et l'acide valproïque (Osterberg & Blaschke, 2005).

#### *1.4.2.1.3 Les marqueurs cliniques ou biologiques*

Souvent utilisés dans les études cliniques afin de démontrer l'efficacité d'un médicament, les marqueurs cliniques ou biologiques peuvent permettre le suivi de l'adhésion médicamenteuse (Osterberg & Blaschke, 2005). Les marqueurs biologiques sont des méthodes invasives, car un prélèvement sanguin est nécessaire. Ce type de mesure peut fluctuer avec le temps à cause de facteurs externes comme le changement de mode de vie (Allenet *et al.*, 2013; Smith-Palmer *et al.*, 2014). Comparativement aux marqueurs biologiques, les marqueurs cliniques sont des méthodes non-invasives et moins onéreuses, mais ils possèdent une plus faible fiabilité (Allenet *et al.*, 2013). Par exemple, la mesure de la tension artérielle peut être utilisée pour évaluer l'adhésion aux antihypertenseurs. Cependant, l'effet de la blouse blanche (*white coat effect*) peut survenir lorsque la tension artérielle est prise par un professionnel de la santé, car certains patients ont tendance à être anxieux lors des visites médicales (Feinstein, 1990).

#### *1.4.2.2 Les méthodes indirectes*

Les méthodes directes reposent sur (1) le décompte des comprimés ; (2) les systèmes de surveillance électroniques de l'adhésion ; (3) les questionnaires auto-rapportés par les patients ; et (4) le renouvellement d'ordonnances à la pharmacie.

##### *1.4.2.2.1 Le décompte des comprimés*

Cette méthode permet d'avoir une vision globale de l'adhésion à la thérapie, en comptant manuellement le nombre de médicaments consommés par le patient. Cette méthode

économique nécessite l'apport de boîtes ou de contenants de tous les médicaments pris par le patient mensuellement, afin que le professionnel de la santé puisse faire le décompte (Allenet *et al.*, 2013). Ce type de mesure n'est pas précis, car il existe un risque élevé de surestimation de l'adhésion médicamenteuse à cause du *Pill dumping*. Le patient peut facilement compromettre les résultats en jetant tous les comprimés avant sa visite médicale (Allenet *et al.*, 2013; Osterberg & Blaschke, 2005). Cette mesure n'est pas valide pour les formes galéniques suivantes : formes topiques, liquides et pour les inhalateurs (Grymonpre *et al.*, 1998).

#### 1.4.2.2.2 Les systèmes de surveillance électroniques de l'adhésion

Ces outils permettent de mesurer le nombre de médicaments pris par jour ainsi que l'intervalle de temps entre les deux doses. Plusieurs dispositifs existent, mais le plus connu est le *Medication Event Monitoring System* (MEMS) (Allenet *et al.*, 2013). Cet outil est composé d'une bouteille renfermant les comprimés, avec un microprocesseur qui permet d'enregistrer la date et l'heure de l'ouverture du bouchon. Le MEMS est une mesure très précise et permet de détecter le biais de comportement du patient (*white coat adherence*). La principale barrière à l'utilisation de ces outils est leur coût, par conséquent, ils sont rarement adoptés dans les pratiques courantes (Allenet *et al.*, 2013).

#### 1.4.2.2.3 Les questionnaires auto-rapportés

Le recours aux questionnaires validés est une méthode souvent utilisée pour rapporter l'adhésion médicamenteuse dans les enquêtes populationnelles. Ce type de mesure est économique et simple à administrer, mais il peut entraîner un biais de désirabilité sociale et un biais de rappel (Allenet *et al.*, 2013; Osterberg & Blaschke, 2005). Plusieurs questionnaires standardisés existent, mais les plus utilisés sont les questionnaires développés par Morisky et ses collaborateurs. La première version intitulée *Morisky Adherence Questionnaire* (MAQ) a été créée en 1986 et est composée de quatre items (Morisky *et al.*, 1986). Cet outil a été validé chez 290 personnes souffrant d'hypertension et traitées avec des antihypertenseurs. Le MAQ a été comparé à la pression artérielle et a

démontré des propriétés psychométriques modérées avec un alpha de Chronbach=0,61, une sensibilité=81 % et une spécificité=44 %. Par la suite, ce questionnaire a aussi été validé chez des personnes traitées avec des ATC pour la dépression majeure (dothiepine ou amitriptyline) et a démontré de meilleures propriétés psychométriques avec une sensibilité de 72,2 % et une spécificité de 74,1 % lorsqu'il a été comparé au MEMS (George *et al.*, 2000). La nouvelle version, développée en 2008, est intitulée le *Morisky Medication Adherence Scale* (MMAS) et est composée de huit items (Morisky *et al.*, 2008). Cette version, initialement validée chez 1367 des personnes traitées avec des hypertenseurs, possède de très bonnes propriétés psychométriques en terme de fiabilité (consistance interne avec un alpha de Cronbach=83 %) et de validité (sensibilité= 93 % et spécificité = 53 %) (Morisky *et al.*, 2008). Les questions du MAQ et du MMAS reposent sur l'oubli volontaire ou non du médicament, ainsi que sur les circonstances entourant le comportement de l'adhésion médicamenteuse (Tan *et al.*, 2014). Les deux questionnaires sont largement utilisés dans les enquêtes populationnelles pour mesurer l'adhésion aux antidépresseurs et ont été traduits en plusieurs langues (Aikens *et al.*, 2015; Al Jumah *et al.*, 2014; De las Cuevas *et al.*, 2014; Gregoire *et al.*, 1992; Lupattelli *et al.*, 2015; Parraga Martinez *et al.*, 2014; Voils *et al.*, 2005). Contrairement au MAQ, l'utilisation du MMAS requiert une licence institutionnelle. La particularité de ces deux questionnaires est que les différentes questions sont formulées pour qu'une réponse négative « non » soit indicatrice d'une bonne adhésion médicamenteuse (sauf pour les questions cinq et huit du MMAS). Le choix de ce type de réponse est dû au fait que les patients ont tendance à répondre par une affirmation « oui » aux questions posées par leur médecin, ce qui peut causer un biais d'acquiescement (Morisky *et al.*, 2008; Morisky *et al.*, 1986). Le MAQ et le MMAS ne permettent pas d'explorer l'auto-efficacité ou le sentiment d'efficacité personnelle du patient envers la thérapie, qui sont des déterminants importants de l'adhésion médicamenteuse (Tan *et al.*, 2014). Par contre, ces questionnaires sont très simples à administrer et peuvent s'adapter à différentes classes de médicaments étudiées (Tan *et al.*, 2014).

D'autres questionnaires auto-rapportés sont disponibles et peuvent être utilisés pour mesurer l'adhésion médicamenteuse. Cependant, la majorité des questionnaires requièrent

une licence :

- Le *Brief Medication Questionnaire* est composé de cinq items et permet de mesurer les barrières à l'adhésion médicamenteuse. Ce questionnaire a été validé chez 44 patients traités avec l'énalapril ou le captopril (deux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine) et possède une bonne fidélité (alpha de Chronbach=0,66) ainsi qu'une excellente validité (sensibilité=80 % et spécificité=100 %) (Svarstad *et al.*, 1999).
- Le *Medication Adherence Rating Scale (MARS)* est composé de 10 items et a été validé chez 66 personnes traitées avec des psychotropes (Thompson *et al.*, 2000). Ce questionnaire a été développé en se basant sur les questions du MAQ et du *Drug Attitude Inventory (DAI)*. Le score total varie entre 0 (non-adhérent) et 10 (adhérent). Ce questionnaire possède une bonne fidélité avec un alpha de Cronbach=0,75 (vs 0,76 pour le MAQ et 0,77 pour le DAI). Il en est de même pour la validité de construit, car ce questionnaire a été corrélé positivement avec le MAQ ( $p < 0,01$ ) et le DAI ( $p < 0,01$ ). La principale force de ce questionnaire est qu'il mesure l'attitude du patient envers le médicament et l'adhésion médicamenteuse (Thompson *et al.*, 2000). Cependant, les participants étaient traités avec différents types de psychotropes, tels que des neuroleptiques, des stabilisateurs de l'humeur et des antidépresseurs, et possédaient différents troubles de santé mentale. La population incluse dans l'étude est donc hétérogène, ce qui peut influencer la validité des résultats (Thompson *et al.*, 2000).
- Le *Global Adherence Measure (GAM)* est composé de 5 items et mesure si le patient a pris son médicament toute la semaine tel que prescrit par le médecin; s'il a été non-adhérent une journée durant la semaine; non-adhérent entre une et cinq journées durant la semaine; non-adhérent 6 jours par semaine ou toujours non-adhérent (traduction libre) (Fawzi *et al.*, 2012; Maidment *et al.*, 2002). Les études réalisées à l'aide de ce questionnaire n'indiquent pas la référence de l'étude ayant validé le GAM.

#### 1.4.2.2.4 Le renouvellement d'ordonnances à la pharmacie

Le renouvellement d'ordonnances à la pharmacie est largement utilisé pour mesurer l'adhésion médicamenteuse dans les études pharmaco-épidémiologiques. Cette méthode non-invasive permet d'avoir des informations sur la fréquence du renouvellement de

chaque médicament pris par le patient (Martin *et al.*, 2009). Plusieurs mesures existent, mais les principales sont le *Proportion of days covered* (PDC) et le *Medication Possession Ratio* (MPR) (Martin *et al.*, 2009) :

$$\text{PDC} = \frac{\text{Nombre de jours couverts par au moins un médicament}}{\text{Nombre de jours de suivi}} \times 100$$

$$\text{MPR} = \frac{\text{Nombre de jours pour lesquels le médicament a été délivré par la pharmacie}}{\text{Nombre de jours de suivi}}$$

Lorsque le patient est traité en monothérapie, le résultat est identique entre le PDC et le MPR. Par contre, en présence d'une bithérapie ou plus, le résultat diffère (Martin *et al.*, 2009). Le MPR tient compte du nombre de médicaments pris par le patient chaque jour durant la période de suivi. Cette mesure mène souvent à une surestimation de l'adhésion médicamenteuse (Martin *et al.*, 2009). Le PDC regarde, durant toute la période de suivi, les journées où le patient a pris son médicament, indépendamment du nombre de médicaments délivrés. Cette mesure peut aussi mener à une surestimation de l'adhésion médicamenteuse si le patient arrête de prendre un des deux médicaments durant la durée étudiée (Bijlsma *et al.*, 2016; Martin *et al.*, 2009). Afin d'éviter cette erreur, le PDC peut être calculé en considérant uniquement les journées avec un chevauchement entre les médicaments délivrés (Bijlsma *et al.*, 2016; Martin *et al.*, 2009).

Cet exemple (adapté de Martin *et al.*, 2009) permettra de mieux illustrer le calcul du PDC et du MPR : un patient doit prendre deux antidépresseurs, la duloxétine et la sertraline, durant trois mois (90 jours). Cependant, en consultant les banques de données administratives, les deux médicaments ont été délivrés durant les deux premiers mois (60 jours). Le calcul sera effectué de la façon suivante :

$$\text{PDC} = \frac{60 \text{ jours (duloxétine et sertraline)}}{90 \text{ jours}} \times 100 = 66,7 \%$$

$$\text{MPR} = \frac{60 \text{ jours (duloxétine)} + 60 \text{ jours (sertraline)}}{90 \text{ jours}} = 1,33 \text{ ou } 133 \%$$

Afin de déterminer si le patient est adhérent, un seuil de 80 % a été défini. Cependant, ce seuil est arbitraire, car il dépend de la maladie et du traitement utilisé (Karve *et al.*, 2009; Paterson *et al.*, 2002). Par exemple, pour le traitement du VIH avec des inhibiteurs de la protéase, le nombre de jours couverts par cette médication durant la durée de suivi doit être d'au moins 95 % pour que la thérapie soit efficace (Paterson *et al.*, 2002). L'utilisation des banques de données administratives pour mesurer l'adhésion médicamenteuse à plusieurs avantages : (1) L'adhésion peut être évaluée à long-terme et dans de grandes cohortes (Assayag *et al.*, 2013; Serna *et al.*, 2010) ; et (2) le recours aux bases de données administratives nécessite un devis rétrospectif, alors cette méthode n'influence pas la décision du patient d'initier et de renouveler son médicament. (Hawkshead & Krousel-Wood, 2007; Osterberg & Blaschke, 2005). Cependant, le recours au renouvellement des ordonnances à la pharmacie possède quelques désavantages : (1) utiliser des bases de données administratives permet d'avoir uniquement des informations sur la délivrance du médicament, mais ces bases de données ne donnent aucune information sur la consommation du médicament, ce qui peut surestimer l'adhésion médicamenteuse (Allenet *et al.*, 2013; Hess *et al.*, 2006; Osterberg & Blaschke, 2005) ; (2) si le patient a été hospitalisé durant la période de suivi, il est impossible d'obtenir de l'information sur la médication prise durant son séjour à l'hôpital ; et (3) aucune information n'est fournie sur la durée de la thérapie, ce qui peut mener à une sous-estimation de l'adhésion médicamenteuse si le médecin a prescrit le médicament pour trois mois et que dans l'étude, l'adhésion a été évaluée durant 12 mois.

Dans les banques de données administratives comme celles de l'assurance médicament de la RAMQ, il est impossible d'obtenir de l'information sur (1) l'indication pour laquelle le médicament a été prescrit ; et (2) les raisons menant à l'arrêt ou au changement de la médication. L'utilisation des dossiers de prescriptions électroniques permet de retracer ces informations (Egualé *et al.*, 2010; Tamblyn *et al.*, 2006). Au Canada, les dossiers de prescriptions électroniques ne sont pas adoptés dans les pratiques courantes. En 2006,

Tamblyn et collaborateurs ont développé le premier dossier de prescriptions électroniques au Québec (MOXXI), qui renferme toutes les informations sur les prescriptions et l'historique médical de 100 000 patients traités par 207 omnipraticiens dans la province (Tamblyn *et al.*, 2006). Le MOXXI permet de mesurer l'adhésion médicamenteuse, car lorsque le patient renouvelle sa prescription, l'information est directement transmise de la pharmacie au dossier de prescriptions électroniques du patient (Tamblyn *et al.*, 2006). L'adhésion médicamenteuse peut-être mesurée à l'aide du MPR ou du PDC. De plus, la durée de traitement est indiquée dans le MOXXI, ce qui améliore son estimation. Le principal désavantage lié à l'utilisation de cette banque de données se situe au niveau de la généralisation des résultats à la population au Québec, car 25 % des médecins éligibles utilisent le MOXXI dans leur pratique courante et 30 % de leurs patients ont consenti à donner accès à leurs données pharmaceutiques (Egualé *et al.*, 2010).

### **1.4.3 L'adhésion aux antidépresseurs chez les aînés**

Les études réalisées chez des aînés ou incluant des participants âgés de 65 ans et plus ont rapporté un pourcentage d'adhésion aux antidépresseurs variant entre 29,4 % et 89,5 %. Cet écart important entre les différentes études peut être expliqué par la variabilité entre la population étudiée, la période de suivi, le devis et par le niveau du choix de l'outil pour mesurer l'adhésion médicamenteuse (Bogner *et al.*, 2006; Cantrell *et al.*, 2006; Maidment *et al.*, 2002; Merrick *et al.*, 2012; Sanglier *et al.*, 2011; Sawada *et al.*, 2009; Serna *et al.*, 2010; Sheehan *et al.*, 2008; Stein *et al.*, 2006; Voils *et al.*, 2005; White *et al.*, 2003). La majorité de ces études ont été réalisées chez des personnes atteintes de dépression majeure, mais certaines ont inclus des patients atteints de troubles anxieux (Cantrell *et al.*, 2006; Sheehan *et al.*, 2008; Stein *et al.*, 2006).

Bogner et collaborateurs (2006) ont réalisé une étude prospective chez des personnes âgées de 60 ans et plus ayant recours aux services de soins de première ligne pour la dépression majeure. L'adhésion aux antidépresseurs a été mesurée à l'aide du décompte des comprimés. À chaque visite (trois, six, neuf et 12 semaines), le patient était considéré adhérent s'il prenait son médicament au moins 80 % du temps. Les auteurs ont rapporté que

l'adhésion aux antidépresseurs diminuait lorsque la période de suivi augmentait : après trois semaines de thérapie, 57,5 % des participants étaient adhérents et après 12 semaines de thérapie, uniquement 29,4 % des participants étaient adhérents aux antidépresseurs. Une étude rétrospective à l'aide de banques de données administratives a été réalisée par Serna et collaborateurs (2010) chez des personnes âgées de 18 ans et plus (29,5 % des participants étaient des aînés). L'utilisation du MPR pour mesurer l'adhésion a permis d'observer une distribution bimodale (sous forme de U) de l'adhésion aux antidépresseurs. Le nombre de jours couverts par un antidépresseur, maximal après un mois de thérapie, était de 100 %. Par la suite, l'adhésion a diminué, car en consultant les banques de données administratives, le nombre de jours couverts par un antidépresseur après 24 mois a diminué jusqu'à atteindre 52 %. Cependant, elle a augmenté de 14 % chez les patients traités pour une durée supérieure à 24 mois. Les auteurs ont émis l'hypothèse que les utilisateurs chroniques d'antidépresseurs étaient des patients avec une dépression majeure sévère et souvent polymédicamentés, ils connaissent donc les conséquences liées à l'arrêt de la médication. Finalement, l'étude ayant rapporté un pourcentage d'adhésion aux antidépresseurs le plus élevé a eu recours au MAQ, qui est une mesure auto-rapportée (Voils *et al.*, 2005). Dans cette étude, 89,5 % des participants ont obtenu un score maximal, signifiant ainsi qu'ils sont complètement adhérents à leur antidépresseur. Parmi toutes les sources de mesures, l'adhésion auto-rapportée par les participants est celle qui mène le plus souvent à une surestimation de l'adhésion médicamenteuse (George *et al.*, 2000; Grymonpre *et al.*, 1998). Néanmoins, plusieurs questionnaires valides existent et ils sont souvent utilisés en clinique et dans les enquêtes populationnelles, car ils sont facilement administrables et permettent d'obtenir le point de vue des patients sur l'adhésion médicamenteuse (Allenet *et al.*, 2013; Osterberg & Blaschke, 2005).

#### **1.4.4 Les facteurs pouvant influencer l'adhésion aux antidépresseurs**

L'OMS a publié en 2003 un rapport sur les causes et conséquences cliniques et économiques d'une mauvaise adhésion médicamenteuse à long-terme pour les maladies chroniques. Selon l'OMS, l'adhésion médicamenteuse est un phénomène multidimensionnel déterminé par l'interaction de plusieurs facteurs. Le modèle proposé

permet de regrouper tous les déterminants de l'adhésion médicamenteuse en cinq dimensions interactives: les caractéristiques (1) démographiques et socio-économiques ; (2) de la thérapie ; (3) de l'utilisateur ; (4) de l'état de santé ; et (5) du système de santé et des professionnels de la santé. La synthèse des facteurs pouvant influencer l'adhésion aux antidépresseurs est présentée au tableau 2.

**Tableau 2** : Les facteurs pouvant influencer l'adhésion aux antidépresseurs

Les caractéristiques démographiques et socio-économiques	L'âge L'ethnie Le revenu, la scolarité et le statut matrimonial (résultats contradictoires)
Les caractéristiques de la thérapie	Les effets indésirables La polymédication (résultats contradictoires) La prise de benzodiazépines (BZD) en concomitance
Les caractéristiques de l'utilisateur	Le locus de contrôle interne Le soutien social La relation entre le patient et le médecin La perception de la nécessité de prendre des antidépresseurs La préoccupation concernant la prise des antidépresseurs
Les caractéristiques de l'état de santé	La présence de comorbidités physiques La présence de comorbidités psychiatriques La sévérité de la maladie (résultats contradictoires)
Les caractéristiques du système de santé et des professionnels de la santé	Le type du médecin traitant Le type de l'assurance médicaments La contribution du bénéficiaire

#### ***1.4.4.1 Les caractéristiques démographiques et socio-économiques***

L'âge est un prédicteur important de l'adhésion aux antidépresseurs. Selon une revue systématique de 25 études observationnelles réalisées chez des patients atteints de dépression majeure, 14 des 22 études ayant considéré l'âge dans les analyses multivariées ont rapporté que le risque d'être non-adhérent aux antidépresseurs était plus élevé chez les personnes âgées de moins de 60 ans (Rivero-Santana *et al.*, 2013). Ces études ont été réalisées à l'aide de différents outils de mesure de l'adhésion, telles que des questionnaires auto-rapportés valides (MAQ, BMQ et MMAS) et le renouvellement d'ordonnances à la

pharmacie à l'aide du MPR (seuil de 80 %) (Rivero-Santana *et al.*, 2013). Selon les auteurs, les études ayant rapporté une association significative entre l'âge et l'adhésion aux antidépresseurs avaient, pour la majorité, divisé l'âge en plusieurs catégories, indiquant ainsi une association non-linéaire entre ces deux facteurs (Rivero-Santana *et al.*, 2013). Une enquête transversale réalisée chez 383 patients atteints de dépression majeure et nouvellement traités avec des antidépresseurs a rapporté que les patients âgés de 60 à 74 ans et ceux de 75 ans et plus avaient davantage tendance à être adhérents aux antidépresseurs lorsque comparés aux patients âgés de 45 ans et moins [RC= 2,4 ; IC<sub>95%</sub> : 1,2–4,8 et RC= 2,7 ; IC<sub>95%</sub> : 1,4–5,4 respectivement] (Merrick *et al.*, 2012). Cependant, cette association n'était pas significative avec les patients âgés entre 46 et 59 ans [RC= 1,8 ; IC<sub>95%</sub> : 0,8–3,7] (Merrick *et al.*, 2012).

Dans cette revue systématique, quatre des six études ayant considéré l'ethnie, ont rapporté que le risque d'être non-adhérent était plus élevé chez les afro-américains et les hispaniques que chez les caucasiens (Rivero-Santana *et al.*, 2013). Selon les auteurs, les personnes caucasiennes possèdent souvent un statut socio-économique supérieur aux autres ethnies, donc elles peuvent se procurer facilement le médicament et comprennent mieux le régime posologique imposé par le médecin (Rivero-Santana *et al.*, 2013). Les études ayant considéré le revenu, la scolarité et le statut matrimonial dans les analyses multivariées ont rapporté des résultats contradictoires quant à leur association avec l'adhésion aux antidépresseurs (Rivero-Santana *et al.*, 2013).

#### ***1.4.4.2 Les caractéristiques de la thérapie***

L'impact de la survenue des effets indésirables sur la prise d'antidépresseurs est bien documenté dans les ECR. Une méta-analyse de 11 ECR réalisées chez les aînés atteints de dépression majeure a conclu que le risque d'arrêt d'antidépresseurs était plus élevé chez les patients traités avec des ATC lorsque comparés à ceux traités avec des ISRS [RR= 1,30 ; IC<sub>95%</sub> : 1,02–1,64] (Wilson & Mottram, 2004). Cependant, peu d'études se sont intéressées à étudier cette association dans des conditions réelles d'utilisation, surtout chez des personnes âgées de 65 ans et plus, qui représentent une population à risque élevé d'avoir

des effets indésirables, et aucune étude n'a considéré les autres indications psychiatriques et non-psychiatriques. Les études ayant évalué l'association entre les effets indésirables et l'adhésion aux antidépresseurs chez les aînés sont décrites dans le deuxième chapitre.

Les résultats de l'impact de la polymédication sur le niveau de l'adhésion aux antidépresseurs sont contradictoires. Une étude réalisée chez des patients atteints de dépression majeure et nouvellement traités avec des antidépresseurs a rapporté qu'un pourcentage plus élevé de participants étaient adhérents aux antidépresseurs lorsqu'en moyenne neuf médicaments étaient dispensés par mois vs 8 médicaments [p <0,0001] (White *et al.*, 2003). Cependant, cette étude avait utilisé le MPR avec un seuil de 70 % pour différencier entre les participants adhérents et non-adhérents (White *et al.*, 2003). D'autres études ont rapporté que la polymédication chez les aînés était associée à une réduction de l'adhésion aux antidépresseurs (Mark *et al.*, 2011; Salzman, 1995).

Deux études réalisées chez des patients adultes âgés de 18 ans et plus et atteints de dépression majeure ont rapporté que la prise de BZD en concomitance était associée à une meilleure adhésion aux antidépresseurs (Goethe *et al.*, 2007; Sawada *et al.*, 2009). L'effet anxiolytique et hypnotisant des BZD peut réduire les problèmes d'anxiété et d'insomnie chez les patients traités avec des antidépresseurs, d'où l'effet bénéfique sur l'adhésion médicamenteuse (Goethe *et al.*, 2007). Cependant, il est important de noter que les BZD font partie des critères de Beers en tant que médicaments inappropriés chez les aînés dus aux interactions médicamenteuses et aux effets indésirables (American Geriatrics Society, 2015).

#### ***1.4.4.3 Les caractéristiques de l'utilisateur (facteurs psychosociaux)***

Au cours des deux dernières décennies, les chercheurs se sont intéressés à étudier l'influence des facteurs psychosociaux sur l'adhésion médicamenteuse. Les facteurs psychosociaux incluent la croyance et l'attitude du patient et de son entourage envers la maladie et le traitement (World Health Organization, 2003). Voils et collaborateurs (2005) ont constaté que les aînés atteints de dépression majeure, qui possèdent un locus de contrôle

interne (croyance que la maladie est sous leur contrôle) avec un bon soutien social, avaient plus tendance à être adhérents aux antidépresseurs [ $\beta=0,55$ ,  $p<0,001$ ].

La relation entre le patient et le médecin est un prédicteur important de l'adhésion aux antidépresseurs. Plusieurs études transversales ont rapporté que les risque d'être non-adhérent aux antidépresseurs était plus élevé chez les patients n'ayant reçu aucune information sur la prise d'antidépresseurs avant l'initiation de la thérapie (Bull *et al.*, 2002; Lin *et al.*, 1995; Maidment *et al.*, 2002). Une étude transversale réalisée en Arabie Saoudite chez des patients adultes (64 ans et moins) et atteints de dépression majeure a montré une corrélation positive entre la satisfaction de la prise d'antidépresseurs et l'adhésion à cette médication [ $p=0,1$ ] (Aljumah *et al.*, 2014). Plusieurs études transversales ont rapporté que les patients préoccupés par les effets à long-terme des antidépresseurs avaient plus tendance à obtenir un score moins élevé sur le MAQ et le MMAS (Aljumah *et al.*, 2014; De las Cuevas *et al.*, 2014; Fawzi *et al.*, 2012). Ces résultats soulèvent l'importance d'éduquer les patients avant de leur prescrire un antidépresseur.

#### ***1.4.4.4 Les caractéristiques de l'état de santé***

Dans la revue systématique sur les facteurs associés à l'adhésion aux antidépresseurs, la sévérité de la dépression majeure n'était pas un prédicteur important de l'adhésion à cette thérapie (Rivero-Santana *et al.*, 2013). Selon les auteurs, les études ayant mesuré la sévérité de la dépression avaient eu recours à un devis transversal, alors la sévérité a été évaluée à un moment précis. Il faudra mesurer l'évolution des symptômes et de la qualité de vie du patient dans le temps, d'où la nécessité d'avoir des études longitudinales. Cependant, il est important de tenir compte de la sévérité de la dépression majeure dans les analyses, car elle est associée à la présence de comorbidités psychiatriques (Rivero-Santana *et al.*, 2013).

La présence de comorbidités physiques et psychiatriques est un bon prédicteur de l'adhésion aux antidépresseurs. Stein et collaborateurs (2006) ont rapporté qu'un pourcentage plus élevé de personnes atteintes de dépression majeure et d'un trouble anxieux étaient plus adhérentes à leur antidépresseur que celles atteintes uniquement d'un

trouble anxieux [48,5 % vs 40,7 %,  $p < 0,001$ ]. Les auteurs ont suggéré que les patients avec une comorbidité psychiatrique avaient un meilleur suivi médical, ce qui a pu influencer l'adhésion aux antidépresseurs (Stein *et al.*, 2006). De même, White et collaborateur, (2003) ont rapporté que les patients adhérents à leur antidépresseur avaient en moyenne plus de comorbidités physiques que les patients non-adhérents [3.8 vs 3.4,  $p < 0.0001$ ] (White *et al.*, 2003).

#### ***1.4.4.5 Les caractéristiques du système de santé et des professionnels de la santé***

Le type du médecin traitant peut influencer l'adhésion aux antidépresseurs. Stein et collaborateurs (2006) ont rapporté qu'un pourcentage plus élevé de personnes traitées par un psychiatre étaient adhérentes aux antidépresseurs que celles traitées en première ligne [46,8 % vs 40,2 %,  $p < 0,001$ ].

Étant donné que le Canada ne possède pas d'assurance médicaments universelle (Campbell *et al.*, 2017), le type d'assurance médicaments est un déterminant important pour l'adhésion, car une barrière financière peut être la cause d'une mauvaise adhésion aux antidépresseurs. Une étude de cohorte appariée réalisée chez des patients adultes a rapporté que les personnes couvertes par une assurance médicament privée étaient 19,2 % [IC<sub>95%</sub> : 7,2-31,3] plus adhérentes à leur antidépresseur que celles couvertes par l'assurance médicament de la RAMQ (Assayag *et al.*, 2013). Selon les auteurs, cette différence au niveau de l'adhésion est due aux coûts du bénéficiaire (*out-of-pocket costs*) supérieurs pour les personnes couvertes par la RAMQ. Concernant les coûts du bénéficiaire, une étude réalisée chez des résidents âgés en Colombie-Britannique a révélé que l'introduction du copaiement, un montant fixe payé à chaque renouvellement de la prescription, était associée à une réduction significative de 12,3 nouveaux utilisateurs d'antidépresseurs par 1000 habitants [IC<sub>95%</sub> : -21,9 - -2,7] (Wang *et al.*, 2008). Cette étude avait utilisé la banque de données *PharmaNet*, qui renferme des informations sur tous les médicaments délivrés par les pharmacies de la Province (Wang *et al.*, 2008).

### 1.4.5 Les conséquences cliniques et économiques reliées à la non-adhésion aux antidépresseurs

Une mauvaise adhésion aux antidépresseurs chez les aînés est associée à des conséquences cliniques et économiques graves pour le patient et le système de soins de santé. Chez les patients atteints de dépression majeure, ceux ayant arrêté prématurément leur antidépresseur étaient 77 % plus à risque de rechute et de récurrence de la maladie comparativement aux patients ayant reçu un traitement continu [RR= 1,77 ; IC<sub>95%</sub> : 1,47–2,14] (Melfi *et al.*, 1998). La non-adhésion aux antidépresseurs chez des personnes atteintes de dépression majeure a été aussi associée au suicide, car l'efficacité des antidépresseurs n'était pas optimale, alors les symptômes de la maladie s'aggravaient (Johnson *et al.*, 1992; Lam *et al.*, 2016). Chez des patients atteints de diabète et de dépression majeure, l'utilisation de la sertraline durant 6 mois a été associée à une réduction significative du taux d'hémoglobine glyquée A1c [p=0,018], menant ainsi à un meilleur contrôle glycémique (Goodnick *et al.*, 1997). Ce résultat suggère qu'une prise adéquate d'antidépresseurs pourrait non seulement améliorer les symptômes associés à la dépression, mais aussi contribuer au contrôle glycémique chez les patients diabétiques. De plus, chez les patients atteints de neuropathie diabétique et traités avec des antidépresseurs, une mauvaise adhésion à cette médication a été associée à une aggravation de la douleur ainsi qu'à une diminution de la qualité de vie (Van Acker *et al.*, 2009). Aux É-U, une mauvaise adhésion aux antidépresseurs chez des patients couverts par le *Managed Care Organization* était associée à une augmentation significative des coûts liés aux soins médicaux [1915 USD vs 1123 USD, p <0,0001] (White *et al.*, 2003). Finalement, l'utilisation des antidépresseurs de l'ancienne génération a été associée à une diminution significative de l'adhésion médicamenteuse [RC= 0,26 ; IC<sub>95%</sub> : 0,25–0,28], à davantage d'hospitalisations [RC= 1,39 ; IC<sub>95%</sub> : 1,30–1,46] et à une augmentation des coûts liés aux soins [5744 USD vs 3284 USD] (Sheehan *et al.*, 2008). Ces résultats peuvent être expliqués par le fait que les antidépresseurs de l'ancienne génération entraînent plus d'effets indésirables, ce qui affecte l'adhésion à ces médicaments, menant ainsi à une augmentation des coûts médicaux.

## **1.5 Conclusion de la problématique**

Malgré la prévalence élevée d'utilisation des antidépresseurs chez les aînés, une proportion importante reste non-adhérente à cette thérapie. Peu d'études populationnelles ont été effectuées chez des personnes âgées de 65 ans et plus afin d'évaluer les facteurs pouvant mener à une mauvaise adhésion médicamenteuse, et aucune ne s'est intéressée aux patients traités pour des conditions différentes que les troubles anxieux et dépressifs. Plusieurs études ont rapporté que les effets indésirables étaient dérangeants chez les patients traités avec des antidépresseurs, et durant les ECR, la survenue effets indésirables était une cause importante de l'arrêt de cette médication chez les aînés. En utilisant des données secondaires provenant d'une enquête chez des patients recrutés en première ligne, ce projet de recherche permettra de documenter l'association entre plusieurs effets indésirables liés à la prise d'antidépresseurs et à l'adhésion à cette thérapie dans une population vieillissante au Québec. À notre connaissance, cette étude sera la première réalisée au Québec.

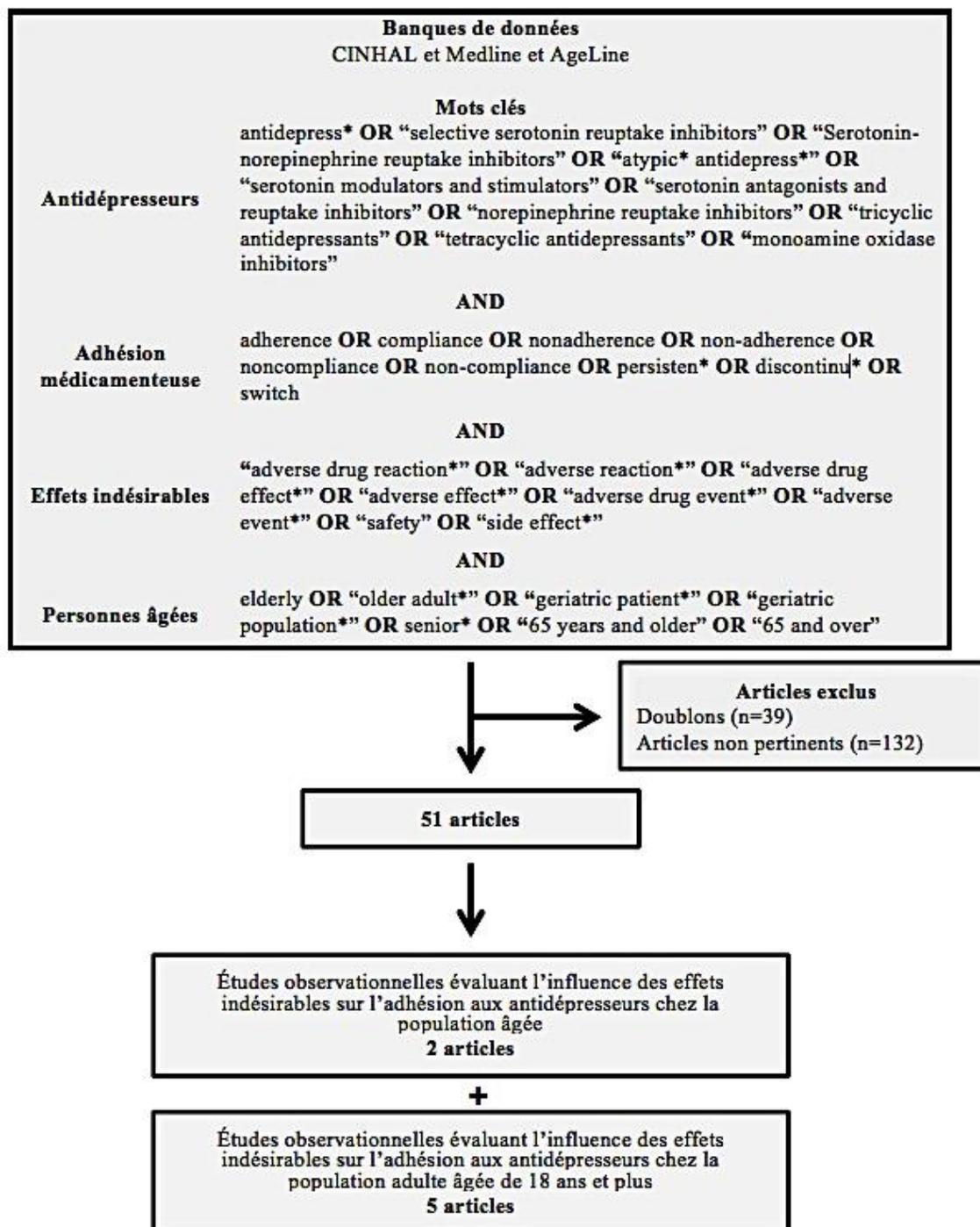
## CHAPITRE 2 : RECENSION DES ÉCRITS

### 2.1 Stratégie de recherche documentaire

Une recherche documentaire a été effectuée en consultant les banques de données CINHALL, Medline et AgeLine, à l'aide du moteur de recherche EBSCOhost, pour recenser les études se rapportant à l'association entre les effets indésirables et l'adhésion aux antidépresseurs chez les aînés. Afin de cibler les études pertinentes, la stratégie de recherche consistait à utiliser des mots clés en lien avec le projet de recherche. Plusieurs définitions existent pour l'« adhésion médicamenteuse », alors afin de recueillir le plus grand nombre d'articles, les termes persistance, arrêt (*discontinuation*) et changement de médicament (*switch*) ont été ajoutés. Un filtre a été utilisé pour sélectionner les écrits rédigés en français ou en anglais. En revanche, aucune limite n'a été choisie pour la date de publication.

Dans un premier temps, les doublons ont été éliminés et à la suite de la lecture des titres et des résumés, les articles jugés non pertinents, incluant les études cliniques ainsi que les études de cas, ont été exclus. Dans un deuxième temps, une lecture critique des articles a été effectuée et uniquement les études observationnelles portant sur l'association entre les effets indésirables et l'adhésion aux antidépresseurs ont été sélectionnées. Afin de recueillir le plus d'articles pertinents, la méthode de boule de neige a été appliquée en consultant les références des études sélectionnées. De plus, une recherche de la littérature grise a été effectuée à l'aide des moteurs de recherche *Google* et *Google Scholar*. Un nombre limité d'articles répondaient à la question de recherche, un élargissement auprès de la population adulte âgée de 18 ans et plus a donc été effectué à l'aide de la méthode de boule de neige et en consultant la banque de données Pubmed. La figure 1 présente la stratégie de recherche documentaire.

Figure 1 : Stratégie de recherche documentaire



## 2.2 Les études sélectionnées

Au total, sept études observationnelles se sont intéressées à étudier l'association entre les effets indésirables et l'adhésion aux antidépresseurs. Deux études ont été réalisées chez les aînés et cinq études chez la population adulte âgée de 18 ans et plus.

### 2.2.1 Études réalisées chez les aînés

En 2011, Mark et collaborateurs ont effectué une étude rétrospective d'un an aux É-U chez 39 512 personnes âgées de 65 ans et plus atteintes de dépression majeure. L'objectif de l'étude était de déterminer la prévalence des effets indésirables et des interactions médicamenteuses chez des nouveaux utilisateurs d'antidépresseurs et leurs implications sur l'arrêt et le changement de cette médication. Toutes les données ont été prélevées dans la base de données *MarketScan Medicare database*. Les codes diagnostics CIM-9-CM ont été utilisés pour identifier les effets indésirables. Dans cette étude, 66 % des participants étaient traités avec des ISRS. Parmi tous les participants, 5,6 % ont ressenti au moins un effet indésirable et les plus communs étaient la somnolence et l'insomnie (2,6 %), suivi de l'étourdissement (1,1 %). Les analyses de régressions logistiques multinomiales ont montré que durant un an de suivi, les effets indésirables étaient associés à 35 % plus de risque d'arrêter la médication [rapport de risque relatif (RRR)= 1,35 ; IC<sub>95%</sub> : 1,21–1,50] et à 48 % plus de risque de changement d'antidépresseurs [RRR= 1.48 ; IC<sub>95%</sub> : 1,32–1,65] lorsque comparés aux participants n'ayant expérimenté aucun effet indésirable. La principale force de cette étude est l'utilisation d'un grand échantillon représentatif de tous les aînés aux É-U couverts par l'assurance médicamenteuse *Medicare*, ce qui peut augmenter la généralisation des résultats. Cependant, l'utilisation des banques de données administratives peut sous-estimer le nombre d'effets indésirables ressentis par les participants, car uniquement les effets indésirables nécessitant une visite médicale sont rapportés par les médecins. Certains effets indésirables, comme ceux liés au dysfonctionnement sexuel, sont souvent sous-déclarés durant les visites médicales, puisque les patients ont peur de se faire juger par leur médecin traitant (Montejo-Gonzalez *et al.*, 1997). De plus, le recours aux bases de données administratives peut surestimer l'adhésion

aux antidépresseurs, car ce type de données fournit uniquement de l'information sur la délivrance et non pas sur la consommation du médicament (Hess *et al.*, 2006). Cette étude n'a pas permis de déterminer les effets indésirables qui influençaient le plus l'arrêt et le changement d'antidépresseurs chez les aînés.

Fawzi et collaborateurs ont conduit en 2012 une enquête transversale chez 108 patients égyptiens âgés de 55 ans et plus, atteints de dépression majeure et traités avec des antidépresseurs depuis un minimum de 30 jours. Ils ont tous été recrutés dans deux cliniques psychiatriques universitaires. Le but de l'étude était de déterminer les variables associées à l'adhésion aux antidépresseurs chez cette population. L'adhésion médicamenteuse était mesurée à l'aide de deux questionnaires auto-rapportés validés : (1) le MARS composé de 10 items; et (2) le GAM composé de cinq items. Les effets indésirables ont été évalués à l'aide du *Udvalg for Kliniske Undersøgelser Side Effects Rating Scale*; qui regroupe les effets indésirables en quatre catégories (autonomes, psychiatriques, neurologique et autres). Soixante et un pour cent des patients étaient traités avec la maprotiline, un ATeC de l'ancienne génération. Une corrélation négative a été observée entre le score du questionnaire MARS et la préoccupation aux effets indésirables [corrélation de Pearson ( $r$ )= -0,34  $p < 0,001$ ] ainsi qu'avec les effets indésirables autonomes (incluant la bouche sèche et la rétention urinaire) [ $r$ = -0,31  $p=0,001$ ] et psychiatriques (incluant la difficulté à se concentrer et la perte de mémoire) [ $r$ = -0,33  $p < 0,000$ ]. Dans le modèle de régression linéaire, l'adhésion aux antidépresseurs était réduite uniquement en présence des effets indésirables autonomes [ $\beta$ = -0,199  $p=0,014$ ]. La principale force de l'étude est l'utilisation de plusieurs questionnaires validés pour mesurer l'adhésion aux antidépresseurs ainsi que pour les effets indésirables. De plus, le questionnaire GAM a permis de valider le score du questionnaire MARS [corrélation de Spearman  $\rho$ = 0,66  $p < 0,000$ ]. Cependant, le recours aux questionnaires auto-rapportés peut surestimer l'adhésion aux antidépresseurs, car il existe un risque de biais de désirabilité sociale et de rappel (Allenet *et al.*, 2013). De plus, la maprotiline est un antidépresseur rarement prescrit aux É-U et au Canada (Canadian Institute for Health Information, 2018; Conseil du médicament, 2011; Mark *et al.*, 2011). Cet antidépresseur est surtout associé à des effets anticholinergiques, ce qui n'est pas le cas avec les antidépresseurs de la nouvelle

génération, sauf pour la paroxétine. Par conséquent, les résultats de cette étude peuvent ne pas être généralisés à un contexte canadien, car la majorité des antidépresseurs dispensés chez les aînés sont de la nouvelle génération (Canadian Institute for Health Information, 2018). Finalement, le recours à un devis transversal permet uniquement de déterminer une association entre les effets indésirables et l'adhésion aux antidépresseurs.

### **2.2.2 Études réalisées chez des personnes adultes âgées de 18 ans et plus**

Lin et collaborateurs ont conduit aux É-U, en 1995, une étude longitudinale de quatre mois chez 155 patients âgés de 18 ans à 75 ans, atteints de dépression majeure et nouvellement traités avec des antidépresseurs. L'objectif de cette étude était de déterminer les prédicteurs de l'adhésion médicamenteuse. Les participants étaient sélectionnés à partir des fichiers médicaux de deux cliniques de soins primaires pour des patients couverts par le *Health Maintenance Organisation*. Des entrevues téléphoniques ont été réalisées un mois et trois mois suivant l'initiation de la thérapie. La non-adhésion était définie par l'arrêt de l'antidépresseur et cette information, ainsi que les effets indésirables, étaient rapportés durant les entrevues. Cependant, l'outil utilisé pour rapporter les effets indésirables n'a pas été mentionné dans l'étude. Au total, 56 % des participants étaient traités avec des antidépresseurs de l'ancienne génération. Les participants ayant rapporté des effets indésirables de type sévère étaient plus à risque d'arrêter prématurément leur antidépresseur lorsque comparés à ceux n'ayant rapporté aucun effet indésirable ou ayant rapporté des effets indésirables de type léger ( $p=0,049$ ). L'effet indésirable sévère associé à la non-adhésion était la somnolence durant la journée [ $p=0,036$ ]. Après trois mois, les effets indésirables sévères n'étaient plus des prédicteurs de l'adhésion aux antidépresseurs [ $p=0,24$ ]. Cependant, lorsqu'évalués séparément, plusieurs effets indésirables étaient associés à un arrêt après trois mois : fatigue [ $p=0,013$ ], vision perturbée [ $p=0,01$ ], difficulté à dormir [ $p=0,003$ ], changement dans l'appétit [ $p=0,04$ ] et anxiété [ $p=0,03$ ]. La principale force de cette étude est l'utilisation de deux temps de mesure afin d'évaluer les prédicteurs de l'adhésion médicamenteuse. Le recours aux entrevues téléphoniques permet de réduire le biais de désirabilité sociale, mais le risque ne sera pas complètement éliminé. De plus, un biais de rappel peut survenir, car les patients ayant arrêté leur traitement ont plus tendance à

se rappeler des effets indésirables sévères lorsque comparés à ceux ayant continué la thérapie (Lin *et al.*, 1995).

Bull et collaborateurs ont effectué en 2002 une étude longitudinale aux É-U, sous forme d'une enquête téléphonique en deux temps de mesure chez des nouveaux utilisateurs de fluoxétine et paroxétine (ISRS) pour le traitement de la dépression majeure, afin de déterminer les raisons pouvant mener à un arrêt ou un changement prématuré et à long-terme de la médication. Au total, 672 patients âgés entre 34 et 72 ans ont été sélectionnés par leur médecin de famille ou leur psychiatre (72 % et 28 % respectivement). La première entrevue téléphonique s'est déroulée trois mois après l'initiation de la thérapie et les patients devaient rapporter s'ils avaient discontinué ou changé leurs antidépresseurs ainsi que les raisons principales et secondaires associées. Les patients n'ayant pas arrêté ou changé d'antidépresseur durant la première entrevue ont été recontactés après trois mois (six mois de thérapie) afin d'évaluer l'adhésion à long-terme. Les effets indésirables étaient mesurés à l'aide d'une liste contenant 13 effets indésirables pouvant survenir avec des ISRS. Au total, 226 participants ont rapporté avoir arrêté ou changé leur antidépresseur prématurément, comparés à 62 participants à long-terme. Les participants ont rapporté que l'arrêt prématuré de leur antidépresseur était principalement causé par la survenue des effets indésirables. La proportion de participants ayant rapporté des effets indésirables à court-terme était plus élevée que ceux rapportés à long-terme [43,4 % vs 27,4 %,  $p=0,023$ ]. La fatigue/somnolence (10,2 %), l'anxiété (6,2 %), les céphalées (5,8 %) et les nausées (5,3 %) étaient les principaux effets indésirables rapportés par les patients ayant arrêté prématurément leur antidépresseur. Toutefois, à long-terme, la fatigue/somnolence (6,5 %), le dysfonctionnement sexuel (6,5 %), l'indifférence émotionnelle (4,8 %) et l'anxiété (3,2 %) étaient davantage rapportés chez les patients ayant arrêté leur antidépresseur. Ces résultats indiquent que la majorité des effets indésirables surviennent à court-terme, sauf pour le dysfonctionnement sexuel et l'indifférence émotionnelle. Finalement, la probabilité de changer ou de d'arrêter le traitement avec un antidépresseur était plus élevée chez les patients ayant rapporté au moins un effet indésirable sévère [RC= 3,44 ;  $P=0,0001$ ]. La principale force de l'étude est l'inclusion des participants traités par des omnipraticiens et des psychiatres, ce qui augmente la validité externe de celle-ci, car des patients avec

différents profils cliniques ont été inclus dans l'étude. Ceci permet d'augmenter la généralisation des résultats à la population cible : les personnes atteintes de dépression majeure et traitées avec des antidépresseurs. Le recours aux entrevues téléphoniques permet de réduire le biais de désirabilité sociale. Cependant, comme pour l'étude de Lin et collaborateurs (1995), un biais de rappel peut survenir. L'inclusion des participants uniquement traités avec des ISRS peut limiter la généralisation des résultats aux patients traités avec différentes classes d'antidépresseurs.

En 2007, Burra et collaborateurs ont conduit à Toronto (dans la province d'Ontario) une enquête transversale chez 80 personnes âgées de 18 ans et plus et atteintes de dépression majeure pour identifier les déterminants de la non-adhésion aux antidépresseurs. Les participants provenaient de cliniques psychiatriques communautaires (29 %) et de cliniques psychiatriques d'hôpitaux (71 %). Le questionnaire utilisé durant les entrevues était une adaptation du *Adults AIDS Clinical Trials Group*. Pour mesurer l'adhésion aux antidépresseurs, les participants devaient estimer le pourcentage du temps où ils prenaient le médicament comme prescrit par leur médecin et les effets indésirables ont été auto-rapportés à l'aide de questions ouvertes. Les participants étaient adhérents s'ils estimaient prendre leur antidépresseur au moins 80 % du temps. L'âge moyen des participants inclus à l'étude était de 46 ans. Quarante-quatre pour cent des participants étaient traités avec des ISRS et 25 % avec la venlafaxine (IRSN). Au total, 75 % des participants ont pris leur antidépresseur plus de 80 % du temps comme prescrit par le médecin. Parmi tous les effets indésirables auto-rapportés, les femmes rapportaient plus un gain de poids que les hommes (14 % vs 0 %) et les hommes rapportaient plus d'effets indésirables sexuels tels que la diminution de la libido et le dysfonctionnement érectile lorsque comparés aux femmes (31 % vs 14 %). Cependant, dans le modèle de régression logistique multivarié, seuls les effets indésirables sexuels étaient associés à une diminution de l'adhésion aux antidépresseurs [RC= 10,3 ; IC<sub>95%</sub> : 1,88–56,1]. Le recours aux questions ouvertes pour les effets indésirables permet de réduire le biais d'information lié aux questionnaires fermés, car les réponses des participants ne sont pas influencées par les choix de réponses présentés dans les questionnaires fermés (Schuman & Presser, 1979). De plus, l'inclusion des participants provenant des cliniques psychiatriques et des centres communautaires permet

d'augmenter la généralisation des résultats. Cependant, ce type de questionnaire ne permet pas de mesurer la sévérité des effets indésirables et ceux rapportés par les participants peuvent ne pas être en lien avec la prise d'antidépresseurs. Pour les limites, le questionnaire utilisé n'a pas été validé chez cette population, les données peuvent donc être sujettes à un biais d'information. De plus, un biais de désirabilité sociale peut survenir, car les données étaient auto-rapportées par des entrevues face à face. La présence de ce biais peut sous-estimer la présence de certains effets indésirables, comme les problèmes de dysfonctionnement sexuel (Montejo-Gonzalez *et al.*, 1997), et surestimer le pourcentage de participants adhérents aux antidépresseurs (George *et al.*, 2000).

De las Cuevas et collaborateurs ont réalisé en 2014 une enquête transversale dans les Îles Canaries (en Espagne) afin de déterminer les facteurs qui influencent l'adhésion aux antidépresseurs chez 145 patients avec des troubles de l'humeur et provenant de deux centres communautaires en santé mentale. Tous les questionnaires utilisés pour cette étude étaient auto-rapportés. L'adhésion aux antidépresseurs a été mesurée à l'aide de la version espagnole du MAQ. Le *Antidepressant side-effect checklist* a été utilisé pour mesurer la présence de 20 effets indésirables, tout en prenant compte leur sévérité à l'aide d'une échelle de Likert à 4 niveaux (0=absent, 1=léger, 2=modéré et 3=sévère). Environ 39 % des participants avaient 60 ans et plus et 70,3 % des participants étaient traités avec ISRS. Pour cette étude, 53,4 % des participants ont obtenu un score maximal sur le questionnaire MAQ et ont été considérés adhérents à leur thérapie. Les résultats des analyses ANOVA à un facteur ont montré que effets indésirables les plus sévères rapportés par les participants non-adhérents étaient la bouche sèche [2,5 vs 2,0 p=0,005], la diarrhée [2,3 vs 1,4 p=0,01] et la sensation que la pièce tourne [2,1 vs 1,5 p=0,016]. Chez les patients adhérents, l'effet indésirable le plus sévère était le gain de poids [2,3 vs 2,0 p=0,04]. Afin de déterminer le rôle des différentes mesures auto-rapportées dans la prédiction de l'adhésion aux antidépresseurs, une analyse discriminante a été réalisée en contrôlant les facteurs sociodémographiques. La préoccupation des effets indésirables à long-terme [coefficient=0,5] et la sévérité des effets indésirables [coefficient=50] étaient reliées à une mauvaise adhésion aux antidépresseurs. La principale force de l'étude est l'utilisation du MAQ, car c'est le questionnaire valide le plus utilisé lorsque l'adhésion médicamenteuse

est auto-rapportée (Tan *et al.*, 2014). Pour les limites, l'utilisation des questionnaires auto-rapportés peut être associée à un biais de désirabilité sociale.

La dernière étude a été réalisée par Kostev et collaborateurs en 2014. Elle avait pour objectif de déterminer les effets indésirables qui ont un impact sur l'arrêt des ISRS dans les 30 jours suivant la première la première délivrance chez 50 824 patients atteints de dépression majeure. Environ 37 % des participants avaient 60 ans et plus. La base de données utilisée était le *Disease analyzer Database* et elle contenait les renseignements médicaux et pharmaceutiques de tous les patients des médecins omnipraticiens (MO) et spécialistes en Allemagne. Les effets indésirables ont été prélevés à l'aide des codes CIM-10. Pour qu'un effet indésirable soit pris en considération, il devait survenir dans les 30 jours suivant la première délivrance. À la suite de la première délivrance d'un ISRS, les effets indésirables les plus ressentis par les participants étaient : les symptômes impliquant le système digestif et l'abdomen (10 %), les troubles de sommeil (8,6 %), les troubles du rythme cardiaque (4 %), le vertige (3,6 %), la fatigue et le malaise (3,5 %), les céphalées (3 %) et les symptômes concernant la prise de fluides et de nourriture (1,5 %). Dans le modèle de régression de Cox, le risque d'arrêt des ISRS était supérieur chez les patients ayant ressenti de la somnolence lorsque comparés à ceux n'ayant pas rapporté ces effets indésirables [*Hazard Ratio* (HR)= 8,42 ; IC<sub>95%</sub> : 1,86–38,10] et des céphalées [HR= 1,32 ; IC<sub>95%</sub> : 1,05–1,66]. L'utilisation d'un grand échantillon représentatif de la population en Allemagne présente la principale force de l'étude, car celui-ci permet d'augmenter la généralisation des résultats à la population cible, surtout que les bases de données utilisées renferment les renseignements médicaux et pharmaceutiques des patients de tous les MO et spécialistes de l'Allemagne. En revanche, l'utilisation des banques de données administratives permet uniquement de capter les effets indésirables sévères, elle peut donc sous-estimer le nombre d'effets indésirables ressentis par les patients s'ils ne rapportent pas ces derniers à leur médecin. L'évaluation de l'arrêt des ISRS uniquement après 30 jours peut aussi sous-estimer le nombre et le type d'effets indésirables ressentis par les participants, car certains effets indésirables tels que le dysfonctionnement sexuel, le gain de poids et l'indifférence émotionnelle surviennent à long-terme (Bet *et al.*, 2013; Bull *et al.*, 2002; Hu *et al.*, 2004).

### 2.3 La synthèse des études sélectionnées

En résumé, cette revue de la littérature a permis de souligner l'impact des effets indésirables sur l'adhésion aux antidépresseurs, car la majorité des effets indésirables, à part le gain de poids (De las Cuevas *et al.*, 2014), étaient associés à une diminution de l'adhésion à cette pharmacothérapie (Bull *et al.*, 2002; Burra *et al.*, 2007; Fawzi *et al.*, 2012; Kostev *et al.*, 2014; Lin *et al.*, 1995; Mark *et al.*, 2011). La majorité des effets indésirables étaient rapportés chez les patients ayant arrêté prématurément leurs antidépresseurs, après 30 et 90 jours de thérapie (Bull *et al.*, 2002; Lin *et al.*, 1995). Seuls le dysfonctionnement sexuel et l'indifférence émotionnelle étaient rapportés chez ceux ayant arrêté ou changé leur antidépresseur après 180 jours (Bull *et al.*, 2002). De plus, les patients ayant rapporté des effets indésirables sévères et ceux qui se préoccupaient des effets indésirables avaient plus tendance à être moins adhérents aux antidépresseurs (Bull *et al.*, 2002; De las Cuevas *et al.*, 2014; Lin *et al.*, 1995).

Bien que les résultats des études présentés ci-dessus montrent une association entre les effets indésirables et la non-adhésion aux antidépresseurs, il serait important de prendre en considération les différences méthodologiques entre les études recensées. Premièrement, une variabilité importante a été observée pour le choix de la population. La majorité des études ont recruté les participants dans des cliniques psychiatriques. Cette clientèle possède souvent un profil clinique plus sévère lorsque comparé à ceux traités par des MO (Bull *et al.*, 2002). Une seule étude a inclus des patients provenant des cliniques psychiatriques et de médecine générale, et il n'existait aucune différence significative sur l'arrêt et le changement d'antidépresseurs entre ces deux types de patients (Bull *et al.*, 2002). Toutes les études ont inclus des personnes atteintes de dépression majeure ou de troubles de l'humeur, mais aucune n'a considéré des personnes avec d'autres conditions psychiatriques ou non-psychiatriques. Deuxièmement, les outils utilisés pour la mesure de la variable d'intérêt étaient différents d'une étude à l'autre. L'adhésion aux antidépresseurs a été mesurée à l'aide du MAQ (De las Cuevas *et al.*, 2014), du MARS (Fawzi *et al.*, 2012), ou simplement les participants devaient indiquer le pourcentage de temps où ils étaient adhérents à leur thérapie (Burra *et al.*, 2007). Dans deux études longitudinales, l'arrêt de

l'antidépresseur a été auto-rapporté par les participants (oui ou non) (Bull *et al.*, 2002; Lin *et al.*, 1995). Pour les études dans les banques de données administratives, l'arrêt et/ou le changement d'antidépresseurs ont été étudiés (Kostev *et al.*, 2014; Mark *et al.*, 2011). Ces études ont été réalisées en Allemagne et aux É-U, deux pays qui possèdent des régimes médicamenteux différents de ceux offerts au Canada. À notre connaissance, aucune étude n'a comparé le régime d'assurance Allemand avec celui du Canada. Cependant, plusieurs chercheurs se sont intéressés à comparer les É-U et le Canada sur la couverture des soins médicaux et pharmaceutiques. Kennedy et collaborateurs (2006) ont rapporté que le pourcentage de non-adhésion liée aux coûts de la médication était plus élevé au É-U qu'au Canada [5,1 % vs 9,9 %;  $p < 0.001$ ]. Selon les auteurs, plusieurs citoyens américains n'avaient aucune assurance médicaments (J. Kennedy & Morgan, 2006). Avec la nouvelle réforme de l'administration de Trump en 2016 sur le « *Affordable Care Act* » (Jones *et al.*, 2018), on peut présumer que ce pourcentage a augmenté au cours des dernières années. Troisièmement, aucune étude n'a été réalisée dans un contexte québécois. Une seule étude s'est déroulée dans la province de l'Ontario (Burra *et al.*, 2007), mais au Canada, le système d'assurances médicaments n'est pas universel et varie d'une province à l'autre, en conséquence, l'accès à la médication peut être différent entre les provinces canadiennes (Campbell *et al.*, 2017). De plus, une enquête téléphonique nationale réalisée au Canada a montré des différences provinciales quant à la non-adhésion liée aux coûts des médicaments (Law *et al.*, 2012). Quatrièmement, la mesure des effets indésirables varie d'une étude à l'autre. L'utilisation de codes diagnostiques CIM-9-CM et CIM-10 dans les banques de données administratives permet d'obtenir uniquement les effets indésirables qui ont nécessité une visite médicale (Kostev *et al.*, 2014; Mark *et al.*, 2011). Donc, ce type de mesure peut sous-estimer le nombre d'effets indésirables ressentis par le patient, si ce dernier ne les a pas rapportés à son médecin. De plus, aucune information n'est fournie afin de confirmer si l'effet indésirable est lié à la prise de l'antidépresseur ou à un autre médicament pris en concomitance (Kostev *et al.*, 2014). D'autres études ont utilisé des questionnaires pour décrire les effets indésirables tels que le *Antidepressant Side Effects Checklist* et le *Udvalg for Kliniske Undersøgelser Side Effects Rating Scale* (De las Cuevas *et al.*, 2014; Fawzi *et al.*, 2012) ou des questions ouvertes (Burra *et al.*, 2007). Étant donné que la majorité de ces études avaient inclus des nouveaux utilisateurs d'antidépresseurs et

que les questions sur les effets indésirables étaient spécifiques à la prise de cette médication, on peut supposer que les réponses des participants sont valides. Cependant, il est impossible de complètement éliminer le risque que l'effet indésirable rapporté par le participant soit causé par un médicament pris en concomitance. L'un des principaux avantages des questionnaires auto-rapportés est la prise en considération de la sévérité des effets indésirables (Bull *et al.*, 2002; De las Cuevas *et al.*, 2014; Lin *et al.*, 1995). Ces trois études ont comparé les participants ayant rapporté au moins un effet indésirable sévère à ceux n'ayant rapporté aucun effet indésirable ou ayant rapporté des effets indésirables de type léger à modéré. À notre connaissance, une seule étude a évalué chaque effet indésirable séparément, et elle a été effectuée auprès de personnes âgées de 18 ans et plus (Lin *et al.*, 1995). Aucune étude réalisée chez les aînés n'a tenu compte de la sévérité et n'a comparé les effets indésirables séparément. De plus, étant donné que certaines études ont rapporté une association entre l'adhésion aux antidépresseurs et la présence d'effets indésirables, indépendamment de leur sévérité (Burra *et al.*, 2007; Fawzi *et al.*, 2012; Kostev *et al.*, 2014; Mark *et al.*, 2011), il serait pertinent d'examiner s'il s'agit du fait de rapporter un effet indésirable ou si c'est leur sévérité qui influence l'adhésion aux antidépresseurs. Cinquièmement, un manque d'études longitudinales a été observé, car uniquement deux études ont été réalisées pour une durée de six mois et un an (Bull *et al.*, 2002; Mark *et al.*, 2011). Toutes les autres études étaient, pour la majorité, des enquêtes transversales (Burra *et al.*, 2007; De las Cuevas *et al.*, 2014; Fawzi *et al.*, 2012) et deux études longitudinales à court-terme pour une durée d'un mois et de trois mois ont été effectuées (Kostev *et al.*, 2014; Lin *et al.*, 1995). Finalement, cette revue de la littérature permet de mettre en évidence le manque d'études chez la population âgée de 65 ans et plus. Le tableau 3 présente un résumé de toutes les études recensées.

Pour ce projet de recherche de maîtrise, l'association entre les effets indésirables et l'adhésion aux antidépresseurs sera étudiée chez des personnes âgées de 65 ans et plus, recrutées dans des cliniques de première ligne. L'adhésion aux antidépresseurs sera auto-rapportée par les participants, car c'est un outil facilement administrable, qui permet de tenir compte du comportement du participant envers la médication (Allenet *et al.*, 2013; Osterberg & Blaschke, 2005). Quant aux effets indésirables, nous allons examiner plusieurs

effets indésirables selon: (1) leur présence, oui ou non ; et (2) la sévérité perçue de l'effet indésirable. L'utilisation des données auto-rapportées provenant des entrevues face-à-face a permis (1) de réduire le biais d'information associé à l'utilisation des banques de données administratives qui rapportent la délivrance d'un médicament et non la prise du médicament par le patient ; et (2) d'inclure l'information sur les prescriptions délivrées des participants couverts par une assurance médicament privée, ce qui augmente la généralisation des résultats. En 2016, jusqu'à 7 % des aînés étaient couverts par une assurance médicament privée et pour qui les médicaments délivrés ne seraient pas enregistrés dans le registre pharmaceutique de la RAMQ (Régie de l'assurance maladie du Québec, 2016).

**Tableau 3 : Synthèse des écrits sur l'association entre les effets indésirables et l'adhésion aux antidépresseurs**

	Devis ; Objectif	Échantillon	Mesures		Analyses	Résultats
			EI	Adhésion aux AD		
<b>Chez les aînés</b>						
<b>Mark et al, 2011 ;</b> É-U	<b>Rétrospective (1 an) ;</b> Évaluer l'impact des EI sur l'arrêt et le changement d'AD chez les nouveaux utilisateurs des AD atteints de DM	39 512 Personnes âgées de 65 ans et plus provenant de la base de données <i>MarketScan Medicare</i>	Code CIM-9-CM	- Arrêt de l'AD : aucun renouvellement d'AD après maximum 90 jours - Changement d'AD : AD délivré est différent que celui reçu à la date de première délivrance après le diagnostic de DM.	Régressions logistiques multinomiales (RRR= Ratio de risque relative)	EI associés à : - 35% plus risque d'arrêt de l'AD (RRR= 1,35 IC <sub>95%</sub> : 1,21-1,50) - 48% plus de risque de changement d'AD (RRR= 1,48 IC <sub>95%</sub> : 1,32-1,65)
<b>Fawzi et al, 2012 ;</b> Égypte	<b>Transversale ;</b> Étudier les variables qui influencent l'adhésion aux AD chez des patients atteints de DM	108 personnes âgées de 55 ans et plus provenant de 2 cliniques psychiatriques universitaires	<i>Udvalg for Kliniske Undersøgelser Side Effects Rating Scale</i> (EI autonomes, psychiatriques, neurologique et autres)	- <i>Medication Adherence rating scale</i> (MARS) - <i>Global adherence measure</i>	- Corrélation de Pearson ou Spearman entre le score du questionnaire MARS et les variables indépendantes. - Régressions linéaires multivariées.	- Corrélation négative entre le score au MARS et EI autonomes (r=-0,31, p=0,001) - Corrélation négative entre le score au MARS et EI psychiatriques (r=-0,33 p<0,000) - Adhésion aux AD a diminué avec EI autonomes (β=-0,199 p=0,014)
<b>Chez la population adulte âgée de 18 ans et plus</b>						
<b>Lin et al, 1995 ;</b> É-U	<b>Longitudinale ;</b> Déterminer les prédictors de l'adhésion aux AD après 1 et 3 mois de thérapies chez des patients atteints de DM	155 patients âgés entre 18 et 75 ans, couverts par le <i>Health Maintenance Organisation</i>	Auto-rapporté	Arrêt de l'AD : Auto-rapporté	Analyses de survie multivariées (uniquement les valeurs p ont été présentées)	- EI sévères prédictors de l'adhésion aux AD après 1 mois de thérapie (p=0,049), mais pas après 3 mois (p=0,23). - EI sévères associés à l'arrêt prématuré : somnolence p=0,036 - EI sévères associés à

						l'arrêt après 3 mois : fatigue (p=0,013), vision perturbée (p=0,01), difficulté à dormir (p=0,003), changement dans l'appétit (p=0,04) et anxiété (p=0,03).
<b>Bull et al, 2002 ;</b> É-U	<b>Longitudinale ;</b> déterminer les raisons pouvant mener à l'arrêt ou un changement d'ISRS prématuré (3 mois) vs long-terme (6 mois) chez des patients atteints de DM	672 patients âgés entre 34 et 72 ans, traités auprès d'omnipraticiens et psychiatres	Liste de 13 EI ainsi que leur niveau de sévérité (léger, modéré ou sévère)	Discontinuation et changement des AD : Auto-rapporté	Régressions logistiques multivariées	- EI raison principale d'arrêt et changement d'ISRS prématuré vs long-terme (43,4% vs 27,4%, p=0,023) - Avoir au moins un EI sévère augmente la probabilité d'arrêter et/ou de changer l'ISRS [RC= 3,44, P=0,0001]
<b>Burra et al, 2007 ;</b> Canada (Toronto)	<b>Transversale ;</b> Identifier les déterminants de la non-adhésion aux AD chez des patients atteints de DM	80 personnes âgées de 18 ans et plus (âge moyen 46 ans) provenant des cliniques psychiatriques communautaires (29%) et Cliniques psychiatriques hospitalières (71%)	Questions ouvertes	Chaque participant indique le pourcentage du temps où il prend son médicament comme prescrit	Régressions logistiques multivariées	Les EI sexuels sont des déterminants de non-adhésion aux AD (RC=10,3, IC95%=1,88-56,1)
<b>De las Cuevas et al, 2014 ;</b> Espagne	<b>Transversale ;</b> Déterminer les facteurs qui influencent l'adhésion aux AD chez des patients avec des troubles de l'humeur	145 personnes âgées de 18 ans et plus (38,6% ont 60 ans et plus) provenant de 2 centres communautaires en santé mentale	- <i>Antidepressant Side-Effect Checklist</i> (20 EI possibles) incluant la sévérité des EI (0=absent, 1=faible, 2=modérée et 3=sévère)	<i>Morisky Adherence Questionnaire</i>	- ANOVA à 1 facteur - Analyse discriminante (Coefficient $\geq 0,5$ )	- EI les plus sévères chez les non-adhérents : Bouche sèche (2,5 vs 2,0 p=0,005), diarrhée (2,3 vs 1,4 p=0,01), sensation que la pièce tourne (2,1 vs 1,5 p=0,016) EI les plus sévères chez les adhérents : Gain de poids (2,3 vs 2,0 p=0,04) - Le niveau de sévérité

						des EI était relié à la non-adhésion aux AD (coefficient=50) - La préoccupation des EI était reliée à la non-adhésion aux AD (coefficient=0,5)
<b>Kostev et al, 2014 ;</b> Allemagne	<b>Rétrospective (1 mois)</b> ; Déterminer les EI qui ont un impact sur le taux d'arrêt des ISRS, 30 jours suivant la date de la première délivrance chez des patients avec une DM	50 824 personnes âgées de 18 ans et plus (37% ont plus que 60 ans) provenant de la banque de données <i>Disease analyzer Database</i>	Codes CIM-10 (dans les 30 jours suivant la date de la première délivrance)	Discontinuation du ISRS : Absence d'une deuxième délivrance d'un ISRS	Régressions de Cox	EI associés à une discontinuation des ISRS : Somnolence (HR=8,42 ; IC <sub>95%</sub> =1,86-38,10) et céphalées (HR=1,32 ; IC <sub>95%</sub> =1,05-1,66)
<b>AD</b> : Antidépresseurs, <b>CIM</b> : Classification internationale des maladies, <b>DM</b> : dépression majeure, <b>EI</b> : Effets indésirables, <b>É-U</b> : États-Unis, <b>ISRS</b> : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine,						

## CHAPITRE 3 : OBJECTIFS, HYPOTHÈSES DE RECHERCHE ET CADRE CONCEPTUEL

### 3.1 Objectifs de recherche

Les objectifs de ce mémoire étaient de :

1. Décrire les effets indésirables liés à la prise d'antidépresseurs rapportés par les personnes âgées de 65 ans et plus ;
2. Évaluer l'association entre :
  - les effets indésirables et l'adhésion aux antidépresseurs, en tenant compte des facteurs de confusion potentiels ;
  - la sévérité perçue (tolérabilité) des effets indésirables et l'adhésion aux antidépresseurs, en tenant compte des facteurs de confusion potentiels.

### 3.2 Hypothèses de recherche

La première hypothèse de recherche était que les effets indésirables étaient associés à l'adhésion aux antidépresseurs chez les aînés :

$$H_0 : \text{Adhésion}_{EI} = \text{Adhésion}_{\text{aucun EI}}$$

$$H_1 : \text{Adhésion}_{EI} \neq \text{Adhésion}_{\text{aucun EI}}$$

La deuxième hypothèse de recherche était que les effets indésirables non-tolérables étaient associés à l'adhésion aux antidépresseurs chez les aînés :

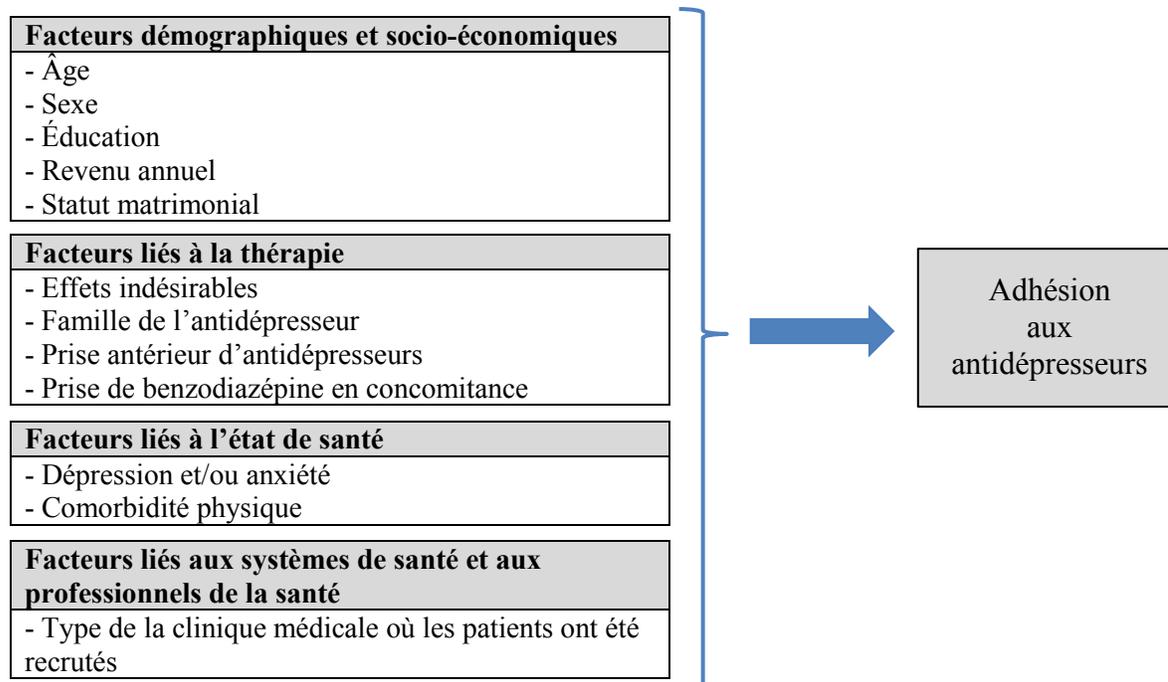
$$H_0 : \text{Adhésion}_{EI \text{ non-tolérables}} = \text{Adhésion}_{\text{aucun EI} / EI \text{ tolérables}}$$

$$H_1 : \text{Adhésion}_{EI \text{ non-tolérables}} \neq \text{Adhésion}_{\text{aucun EI} / EI \text{ tolérables}}$$

### 3.3 Cadre conceptuel

Le cadre conceptuel utilisé pour ce projet de recherche est une adaptation du modèle développé par l’OMS sur les cinq dimensions interactives qui influencent l’adhésion médicamenteuse (World Health Organization, 2003). En consultant les études antérieures qui ont évalué l’adhésion aux antidépresseurs, plusieurs facteurs de confusion potentiels ont été sélectionnés et ont été regroupés en fonction de quatre dimensions interactives affectant l’adhésion médicamenteuse : (1) démographiques et socio-économiques ; (2) de la thérapie ; (3) de l’état de santé ; et (4) du système de santé et des professionnels de la santé. Les facteurs psychosociaux (de l’usager) tels que les croyances et les attitudes envers la prise des antidépresseurs n’ont pas été considérés dans cette étude, car aucune variable liée à cette dimension n’a été mesurée dans l’étude principale. La figure 2 représente le cadre conceptuel utilisé dans ce mémoire.

**Figure 2 :** Adaptation du modèle de l'OMS (2003) sur les dimensions interactives qui affectent l'adhésion aux antidépresseurs



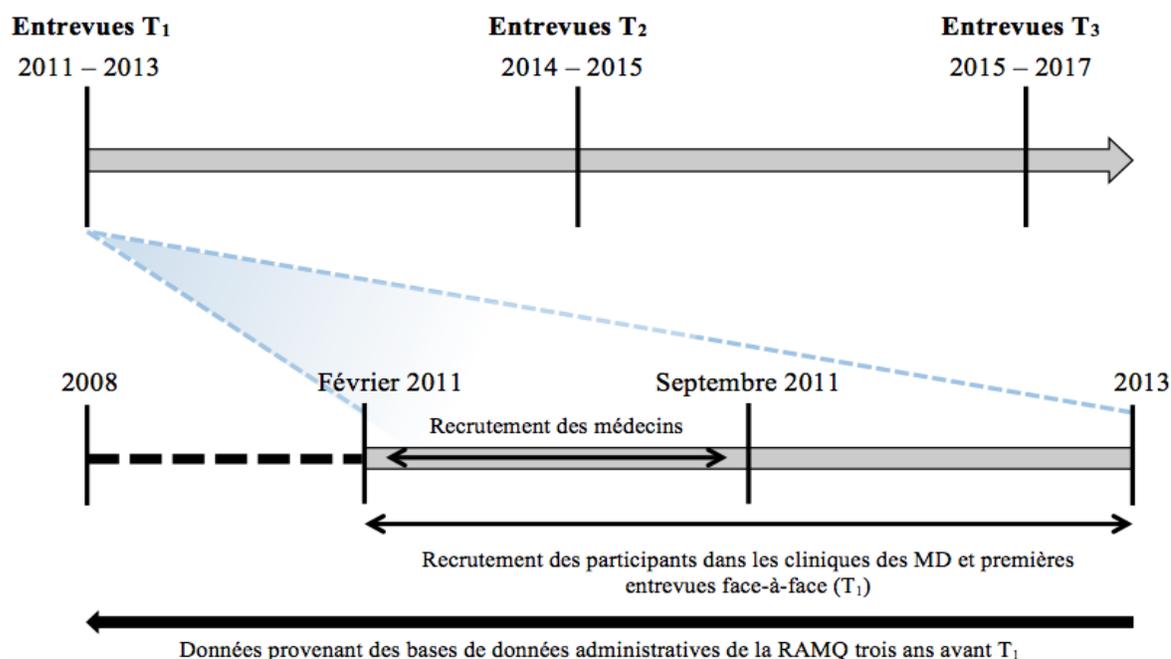
## CHAPITRE 4 : MÉTHODOLOGIE

### 4.1 Devis de recherche

Ce mémoire s'intègre dans le cadre de l'étude sur la santé des aînés - Services (ESA-Services), menée entre 2011 et 2017 auprès d'un échantillon représentatif de 1810 personnes âgées de 65 ans et plus et recrutées dans des salles d'attente de cliniques de première ligne de la Montérégie (région située dans la rive sud de Montréal). L'étude ESA-Services avait pour objectif de (1) documenter les épisodes de détresse psychologique ; et (2) déterminer les facteurs individuels prédisposant et facilitants associés à l'utilisation des services de santé médicaux et pharmaceutiques pour des problèmes de santé mentale dans la population âgée. Cette étude a été réalisée à l'aide un devis longitudinal rétrospectif et prospectif à trois temps de mesure. Le premier volet de l'étude a été mené entre 2011 et 2013 par Prévaille et collaborateurs et financé par les Fonds de recherche du Québec en Santé (numéro de fond : 22251). Les deux derniers volets ont été menés entre 2014 et 2017 par Vasiliadis et collaborateurs et ont été financés par les Instituts de Recherche en Santé du Canada (numéro de fond : 201403).

Ce projet de maîtrise, réalisé sous la direction du Pre Helen-Maria Vasiliadis, consistait à effectuer une analyse secondaire des données auto-rapportées provenant du troisième volet de l'étude ESA-Services, réalisé entre 2015 et 2017. Ce projet a contribué à l'amélioration des connaissances sur l'utilisation des services pharmaceutiques chez les aînés. La figure 3 représente la ligne de temps du déroulement de l'étude ESA-Services ainsi que le processus de recrutement et la collecte de données.

**Figure 3 : Ligne de temps du déroulement de l'étude ESA-Services**



## 4.2 Population à l'étude

La population cible de l'étude inclut l'ensemble des personnes âgées de 65 ans et plus qui consultent un MO dans la province de Québec. La population accessible à notre étude était les personnes âgées de 65 ans et plus qui consultent un MO dans la région de la Montérégie.

### 4.2.1 Méthode d'échantillonnage et procédure de recrutement

Le recrutement des participants de l'étude ESA-Services s'est effectué en deux temps. En premier lieu ont été recrutés des MO, puis dans un second temps, les participants.

#### 4.2.1.1 Recrutement des médecins

Le recrutement des médecins a été effectué à l'aide du registre des MO de l'agence de la Montérégie entre février 2011 et septembre 2011. Afin d'être admissible à l'étude, le médecin devait travailler à temps plein (au moins quatre jours par semaine) et exercer sa

pratique au moins 75 % du temps dans la Montérégie. Un échantillon probabiliste aléatoire en grappe a été utilisé pour le recensement des MO. Des 1011 médecins admissibles, 536 (53 %) ont accepté de participer à l'étude. Les MO ont été stratifiés en fonction du type d'organisation auquel ils appartenaient : 55 % provenaient des groupes de médecin de famille (GMF), 46 % provenaient de cliniques privées et les 4 % restant provenaient des centres locaux de santé communautaires (CLSC).

#### ***4.2.1.2 Recrutement des participants***

Les participants potentiels ont été recrutés selon un échantillon non probabiliste par quotas. Les personnes âgées de 65 ans et plus, visitant les médecins qui ont participé à l'étude entre février 2011 et avril 2013, ont été sollicitées dans les salles d'attente avant leur rendez-vous avec le médecin. Les critères d'inclusion étaient l'âge (65 ans et plus) ainsi que comprendre et parler le français. Un feuillet d'information renfermant les objectifs de l'étude ESA-Services a été distribué aux patients et ceux qui étaient intéressés à participer à l'étude devaient remplir deux questionnaires présents dans le feuillet d'information. Le premier questionnaire était le Kessler-10 (K-10), portant sur les symptômes de la détresse psychologique, et le second questionnaire était le *Generalized Anxiety Disorder* à sept items (GAD-7), portant sur les symptômes de l'anxiété. Il est également important de mentionner que les résultats des deux questionnaires n'étaient pas transmis à leur médecin traitant. Les patients volontaires devaient laisser un numéro de téléphone à la coordonnatrice de recherche pour qu'elle puisse les rejoindre dans les 30 jours suivant leur visite médicale, afin de planifier l'entrevue face à face à domicile. Les premières entrevues se sont déroulées entre février 2011 et mai 2013 et au total, 1810 participants ont accepté de participer à l'étude (Preville *et al.*, 2014).

### 4.3 Procédures de collectes de données

#### 4.3.1 Les entrevues face à face à domicile

Au total, 19 professionnels de la santé ayant reçu une formation sur l'administration du questionnaire ESA-Services ont conduit les entrevues à domicile. Tous les participants ont reçu une compensation de \$15 pour leur participation à l'étude. Avant de débiter les entrevues, l'intervieweur a obtenu le consentement écrit des répondants. Au début de chaque entrevue, le test *Mini-Mental State Examination* (MMSE) a été administré afin d'évaluer la fonction cognitive des répondants, car les problèmes de mémoire peuvent affecter la validité des réponses fournies. Ceux ayant obtenu un score inférieur à 22 ont été exclus de l'étude pour minimiser les biais d'information en lien avec la présence d'un trouble cognitif modéré à sévère (n=46). Au total, 1765 participants ont complété la première entrevue (T<sub>1</sub>) à domicile qui a duré en moyenne 90 minutes. À la fin de l'entrevue, les participants ont donné un consentement pour jumeler leurs données auto-rapportées durant les entrevues aux données de la RAMQ pour les services médicaux et pharmaceutiques au Québec pour les trois années précédant l'entrevue. Le couplage a été effectué pour 1675 participants, avec un taux de réussite de 95 %.

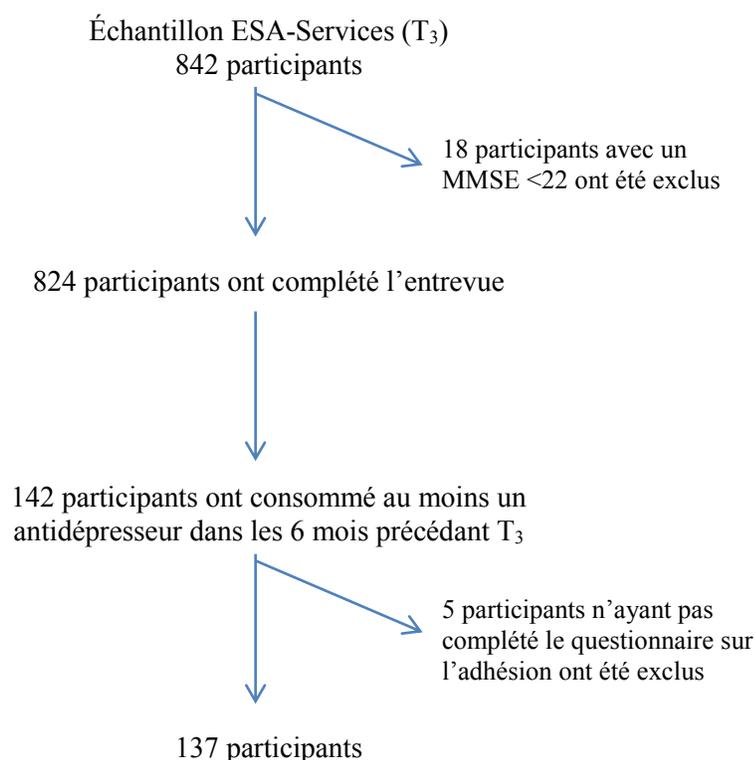
Pour le deuxième volet de l'étude (T<sub>2</sub>), 1505 participants ont accepté d'être recontactés. Les deuxièmes entrevues à domicile se sont déroulées entre 2014 et 2015 et au total, 1035 participants ont répondu au questionnaire. Enfin, pour le troisième volet de l'étude (T<sub>3</sub>), 1030 participants ont accepté d'être recontactés. Les troisièmes entrevues se sont déroulées entre 2015 et 2017 avec un taux de participation de 82 % (n=842). Toutes les entrevues se sont déroulées dans l'endroit le plus isolé de la maison et les participants répondaient à certaines questions, comme celles sur les effets indésirables, à l'aide d'une manette. De cette façon, leurs réponses n'étaient pas influencées par la présence d'un membre de la famille et de l'intervieweur, ce qui a permis de réduire le biais de désirabilité sociale et de rappel.

### **4.3.2 Les banques de données administratives**

Pour l'étude ESA-Services, les fichiers médicaux et pharmaceutiques des personnes couvertes par la RAMQ ont été prélevés des banques administratives de la RAMQ. Les fichiers médicaux contiennent toutes les données des services médicaux pour chaque acte médical, incluant le code de l'acte, la date de l'acte, le code de diagnostic correspondant aux codes CIM-9 ainsi que les honoraires des médecins facturés pour chaque acte médical. Les fichiers des services pharmaceutiques contiennent les informations sur la date de la délivrance et le type d'ordonnance, la durée du traitement, la quantité de médicaments, le coût total de la prescription, le coût de chaque médicament (frais payés par la RAMQ et par le bénéficiaire) ainsi que les informations relatives aux médicaments délivrés telles que le code d'identification du médicament, sa classe thérapeutique, sa forme posologique et le dosage.

## **4.4 Échantillon analytique**

L'échantillon analytique a été restreint aux utilisateurs d'antidépresseurs au T<sub>3</sub>. Parmi les 842 participants, 824 ont obtenu un score  $\geq 22$  sur le questionnaire MMSE et ont complété les entrevues. Des 824 participants, 142 ont rapporté avoir pris un antidépresseur au cours des six mois précédant l'entrevue. Ceux n'ayant pas répondu au questionnaire sur l'adhésion aux antidépresseurs ont été exclus (n=5). Finalement, l'échantillon analytique était composé de 137 participants. Le diagramme présenté à la figure 4 montre l'échantillon analytique pour le projet de recherche.

**Figure 4 : Échantillon analytique**

#### 4.5 Variable dépendante : l'adhésion aux antidépresseurs

Tel que mentionné précédemment, il n'existe aucun outil considéré comme un étalon de référence pour mesurer l'adhésion médicamenteuse. Chaque outil possède ses avantages et ses inconvénients. Pour cette étude, l'adhésion aux antidépresseurs est la variable dépendante et elle a été mesurée en utilisant le *Morisky Adherence Questionnaire* (MAQ). Il s'agit du questionnaire le plus utilisé lorsque l'adhésion médicamenteuse est auto-rapportée (Tan *et al.*, 2014). De plus, il a été traduit et validé en français (Gregoire *et al.*, 1992), et son utilisation ne requiert aucune licence.

Durant le troisième volet de l'étude ÉSA-Services, tous les participants ayant rapporté avoir pris un antidépresseur durant les six derniers mois devaient répondre à la version française du MAQ (Gregoire *et al.*, 1992). Ce questionnaire a été validé chez 109 personnes recrutées dans la province de Québec, atteintes d'hypertension et ayant reçu un antihypertenseur durant les six mois précédant l'entrevue. La version française du MAQ possède des

propriétés psychométriques modérées [ $\alpha$  de cronbach=0,54, sensibilité=44 % et spécificité=79 %] (Gregoire *et al.*, 1992).

Le MAQ comprend quatre questions évaluant si le patient a déjà oublié de prendre ses médicaments, s'il prenait ses médicaments avec insouciance, s'il cessait de prendre ses médicaments lorsqu'il se sentait mieux ou lorsqu'il se sentait pire. La particularité de ce questionnaire est qu'il permet de réduire le biais d'acquiescement, car une réponse négative « non » est indicatrice d'une bonne adhésion médicamenteuse. Finalement, un score total allant jusqu'à quatre a été calculé. Un score de 4 a été l'indicateur d'une bonne adhésion, un score de 2 ou 3 a indiqué une adhésion partielle et un score de 0 ou 1 a été l'indicateur d'une mauvaise adhésion aux antidépresseurs (Morisky *et al.*, 1986). Le tableau 4 présente les quatre questions du MAQ.

**Tableau 4 :** Les quatre questions du MAQ (Gregoire *et al.*, 1992)

Questions	Score	
	Oui=0	Non=1
Vous arrive-t-il d'oublier de prendre votre antidépresseur ?		
Vous arrive-t-il parfois de ne pas vous soucier de prendre votre antidépresseur ?		
Lorsque vous vous sentez mieux, vous arrive-t-il de cesser de prendre votre antidépresseur ?		
Si parfois vous vous sentez mal lorsque vous prenez votre antidépresseur cessez-vous de le prendre ?		

## 4.6 Variables indépendantes

### 4.6.1 Les effets indésirables liés à la prise d'antidépresseurs

Pour le troisième volet de l'étude, une version adaptée du *Patient Rated Inventory Side Effects* a été utilisée pour détecter les effets indésirables possiblement liés à la prise d'antidépresseurs (Katz *et al.*, 2012). Ce questionnaire a été développé dans le cadre d'une étude clinique programmatique sur l'efficacité des antidépresseurs pour la dépression majeure et son utilisation ne requiert aucune licence (Katz *et al.*, 2012). Ce questionnaire est composé d'une liste de 20 effets indésirables possibles. Chaque patient ayant rapporté

avoir pris un antidépresseur durant les six derniers mois devait répondre à ce questionnaire. Pour chaque question, le participant devait répondre « Non » s'il n'avait pas ressenti cet effet indésirable ou « Oui, mais tolérable » ou « Oui, mais non tolérable », dans le cas contraire. Le tableau 5 présente la liste des 20 effets indésirables.

**Tableau 5 :** Liste des 20 effets indésirables possibles

<b>Catégorie selon les systèmes ou le fonctionnement du corps humain.</b>	<b>Effets indésirables</b>
<b>Système gastro-intestinal</b>	Diarrhée
	Constipation
	Bouche sèche
	Nausée
<b>Système nerveux</b>	Maux de tête
	Tremblement
<b>Dysfonctionnement sexuel</b>	Perte de désir sexuel
	Difficulté à atteindre l'orgasme
	Troubles érectiles
<b>Perturbation du sommeil</b>	Difficulté à dormir (Insomnie)
	Dormir trop (Hypersomnie)
<b>Problèmes du rythme cardiaque</b>	Palpitations
	Sudation
	Vertiges
<b>Perturbation des conduites alimentaires</b>	Augmentation de l'appétit
	Gain de poids
<b>Autres</b>	Anxiété
	Agitation
	Diminution de l'énergie
	Indifférence émotionnelle

Si le participant a répondu oui à au moins une des questions sur les effets indésirables, indépendamment de la tolérabilité, il a été considéré comme ayant rapporté au moins un effet indésirable (aucun vs un ou plusieurs effets indésirables). La sévérité des effets indésirables a été examinée en comparant les participants ayant répondu « oui, mais non tolérable » à ceux ayant répondu « non » ou « oui mais tolérable ». Les participants ayant répondu « non » ou « oui mais tolérable » ont été regroupés, car plusieurs études antérieures ont évalué la sévérité des effets indésirables de cette façon (Bull *et al.*, 2002; Lin *et al.*, 1995). Finalement, les différents types d'effets indésirables ont été regroupés en sept catégories spécifiques aux systèmes ou au fonctionnement du corps humain : système gastro-intestinal, système nerveux, dysfonctionnement sexuel, perturbation du sommeil,

problèmes du rythme cardiaque, perturbation des conduites alimentaires et autres effets indésirables (Katz *et al.*, 2012).

#### **4.6.2 Les autres variables indépendantes**

Plusieurs variables potentiellement confondantes ont été prises en considération dans les analyses et ont été regroupées selon le cadre conceptuel de l’OMS. Le choix de ces variables a été effectué en se basant sur les études recensées dans le premier chapitre et sur la disponibilité des variables dans la base de données de l’enquête ESA-Services. Durant les entrevues, aucune information n’a été fournie sur l’indication, la dose de l’antidépresseur, les facteurs psychosociaux directement liés à la prise de cette médication ainsi que sur la polymédication. Donc, ces variables n’ont pas été considérées dans les analyses.

##### ***4.6.2.1 Les facteurs démographiques et socio-économiques***

Tous les facteurs démographiques et socio-économiques ont été auto-rapportés durant le troisième volet de l’étude ESA-Services : l’âge (65-74 ans vs  $\geq 75$  ans), le sexe (homme vs femme), le statut matrimonial (marié : oui vs non), le revenu annuel ( $< \$25000$  vs  $\geq \$25000$ ) et le niveau de scolarité ( $\leq$  secondaire vs post-secondaire).

##### ***4.6.2.2 Les facteurs liés à la thérapie***

Les facteurs liés à la thérapie incluent la famille de l’antidépresseur (ancienne génération vs nouvelle génération), la prise de BZD en concomitance (oui vs non) et la prise antérieure d’antidépresseurs (oui vs non). Cette dernière a été prélevée des banques de données pharmaceutiques de la RAMQ, trois ans précédant la première entrevue. Les 137 participants étaient couverts par la RAMQ durant cette période et ceux traités antérieurement devaient avoir dispensé un antidépresseur pour une durée  $\geq 60$  jours. Les autres variables ont été auto-rapportées durant la troisième entrevue.

#### ***4.6.2.3 Les facteurs liés à l'état de santé***

Les facteurs liés à l'état de santé incluent la présence d'une dépression et/ou anxiété qui a été mesurée à l'aide des questionnaires K10 et GAD-7. Le Questionnaire K10 a été validé chez des participants de l'étude ESA-Services pour le diagnostic de la dépression mineure avec un seuil de détection au score de 19 (score total variant entre 10 et 50) [sensibilité=79 % et spécificité=57 %] (Vasiliadis *et al.*, 2015). Le questionnaire GAD-7 aussi été validé auprès de la même population pour le diagnostic d'un trouble anxieux avec un seuil de détection au score de 5 (score total variant entre 0 et 21) [sensibilité=71 % et spécificité=66 %] (Vasiliadis *et al.*, 2015). La présence de comorbidités physiques (variable continue) a été auto-rapportée durant les entrevues à l'aide d'une liste renfermant 17 maladies chroniques possibles : hypertension ; arthrite ou des rhumatismes ; maladie du cœur ; maladie de l'œil ; maux de dos ou de la colonne vertébrale ; troubles digestifs fonctionnels ou ulcères d'estomac, gastriques ou duodénaux ; un goitre ou un trouble de la thyroïde ; autres troubles du métabolisme ; le diabète ; anémie ; hypercholestérolémie ; asthme, emphysème, bronchite chronique ou toux persistante ; maladie du foie ; maladie du rein ou problème urinaire ; maladies de peau ou allergies cutanées ; migraines ou maux de tête fréquents; et cancer. Cette liste est similaire à celle utilisée dans l'enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes (Statistique Canada, 2016)

#### ***4.6.2.4 Les facteurs liés au système de santé et aux professionnels de la santé***

Les facteurs liés au système de santé et aux professionnels de la santé incluent le type de la clinique médicale où les participants ont été recrutés (GMF et CLSC vs privée >3 médecins vs privée ≤3 médecins).

### **4.7 Analyses statistiques**

La puissance statistique a été mesurée à l'aide du logiciel statistique SAS 9,4. Pour le calcul de la puissance, on a assumé que les patients âgés de 65 ans et plus étaient 1,35 fois plus à risque d'arrêter leur antidépresseur s'ils rapportaient au moins un effet indésirable (Mark *et*

*al.*, 2011). Dans notre étude, 95 participants étaient adhérents (69,3 %) et 42 étaient partiellement adhérents (30,7 %), on a donc obtenu une puissance statistique qui s'élevait à 97 % pour pouvoir rapporter un RC similaire avec une erreur de type I=0,05.

Les analyses statistiques répondant aux deux objectifs de cette étude ont été effectuées à l'aide du Logiciel statistique SPSS 24,0. Des analyses descriptives ont été utilisées pour comparer les caractéristiques sociodémographiques et cliniques entre les groupes adhérents et partiellement adhérents. Pour les variables catégorielles, des tests de Chi-carré ou Exact de Fisher ont été utilisés. Pour la variable continue « Comorbidités physiques auto-rapportées », le test non-paramétrique U de Mann-Whitney a été utilisé, car cette variable ne suit pas une distribution normale ( $p < 0,001$  avec le test non-paramétrique de Kolmogorov-Smirnov). Parmi toutes les variables indépendantes, uniquement le revenu annuel contenait des données manquantes ( $n=3$ ) et ces dernières ont été incluses dans la catégorie  $< \$25\ 000$ .

Pour décrire les effets indésirables, des pourcentages ont été présentés en fonction du nombre de participants ayant rapporté chaque effet indésirable. Pour évaluer l'association entre les effets indésirables et l'adhésion aux antidépresseurs, des régressions logistiques multi-niveaux ont été utilisées. Les analyses multi-niveaux sont des modèles de régressions robustes qui prennent en considération un facteur de groupe en plus des facteurs individuels, pour permettre une meilleure identification des personnes ayant un risque de développer une certaine issue (Chaix & Chauvin, 2002). Pour cette étude, les participants étaient nichés dans plusieurs cliniques de première ligne où ils ont été recrutés (GMF/CLSC, privée  $\geq 3$  médecins, privée  $< 3$  médecins), le type de clinique était donc considéré comme la variable de groupe (niveau supérieur) et les autres variables faisaient partie des facteurs individuels (niveau inférieur). Une analyse de corrélation intra-classe (CIC) entre l'adhésion aux antidépresseurs rapportée par les participants et le type de la clinique médicale a donné un coefficient de  $CIC=0,68$ . Ce résultat reflète une grande variabilité de l'adhésion aux antidépresseurs entre les participants dans les différentes cliniques médicales, d'où la pertinence d'effectuer ce type d'analyse. De plus, le recours aux régressions logistiques multi-niveaux a permis de contrôler indirectement plusieurs

facteurs liés au système de santé, qui n'ont pas été considérés dans les entrevues de l'étude ESA-Services, tels que le type du médecin prescripteur (Stein *et al.*, 2006) et le nombre de médecins dans les cliniques (Rice, 2011) qui sont tous des prédicteurs importants de l'adhésion aux antidépresseurs (Demyttenaere, 2009). Plusieurs interactions ont été testées entre la variable « rapporté au moins un effet indésirable » et les variables suivantes : le sexe, la famille de l'antidépresseur, la prise antérieure d'antidépresseurs, la prise de BZD en concomitance et la présence d'une dépression et/ou anxiété. Cependant aucune interaction n'était significative [ $p=0,16$ ,  $p=0,47$ ,  $p=0,93$ ,  $p=0,17$  et  $p=0,21$  respectivement], alors elles n'ont pas été considérées dans les analyses. Des analyses multivariées ont été effectuées pour chaque effet indésirable et chaque catégorie des effets indésirables en contrôlant pour les effets de confusions potentiels (décrits dans la section 4.6). Pour la tolérabilité, seules les catégories ont été considérées, car peu de participants avaient rapporté des effets indésirables non-tolérables.

#### **4.8 Considérations éthiques**

L'étude ESA-Services a été approuvée par le comité d'éthique de l'Institut universitaire de gériatrie de Sherbrooke (voir annexe 1), et cette approbation est renouvelée chaque année. La Commission d'accès à l'information du Québec a autorisé le jumelage des données auto-rapportées avec celles de la RAMQ, afin d'obtenir les renseignements sur les visites médicales et les délivrances des médicaments trois avant la première entrevue (voir annexe 2). Finalement, les données utilisées dans le cadre de ce projet ont été dénominalisées pour assurer la confidentialité de tous les participants.

## CHAPITRE 5 : ARTICLE

### 5.1 Avant-propos de l'article

#### **The association between side effects and adherence to antidepressants among primary care community-dwelling older adults in Quebec**

**Auteurs :** Raymond Milan, Helen-Maria Vasiliadis

**Statut :** soumis à la revue *Drugs & Aging*

**Avant-propos :** Cet article a été rédigé dans le cadre de ce mémoire de maîtrise et inclut les résultats répondant aux objectifs du projet de recherche de maîtrise (chapitre 3). Dans cet article, les antidépresseurs prescrits pour les aînés vivant à domicile ainsi que les effets indésirables liés à la prise des antidépresseurs rapportés par cette population ont été décrits. En outre, l'association entre l'adhésion aux antidépresseurs et les effets indésirables a été évaluée, tout en tenant compte de leur sévérité. L'article a été rédigé par Raymond Milan et il a été révisé par sa directrice de recherche, Pr Helen-Maria Vasiliadis. La préparation des banques de données utilisées a été effectuée par le biostatisticien senior de l'étude ESA-Services Djamel Berbiche (mentionné dans les remerciements de l'article). Le plan d'analyse a été rédigé par Raymond Milan et Pr Helen-Maria Vasiliadis. Les variables ont été créées par Raymond Milan avec l'aide des Prs Helen-Maria Vasiliadis et Djamel Berbiche. Les analyses statistiques ont été effectuées par Raymond Milan à l'aide du logiciel statistique SPSS 24,0.

## 5.2 Résumé de l'article

**INTRODUCTION :** Les personnes âgées sont plus à risque d'avoir des effets indésirables liés à la prise des médicaments. Cependant cette population est souvent exclue des études cliniques randomisées pour les antidépresseurs. Il est donc important d'examiner l'impact des effets indésirables sur l'adhésion des antidépresseurs chez les aînés.

**OBJECTIF :** L'objectif de cette étude était d'évaluer l'association entre l'adhésion aux antidépresseurs et les effets indésirables auto-rapportés, en tenant compte de leur tolérabilité, chez les aînés vivant dans la communauté, dans des conditions réelles d'utilisation.

**MÉTHODES :** C'est une analyse secondaire des données provenant du troisième volet de l'Étude sur la Santé des Aînés (ESA) – Services (2015–2017), réalisée chez de 842 personnes âgées de 65 ans et plus, initialement recrutées dans des cliniques de première ligne entre 2011 et 2013. L'échantillon analytique était composé de 137 participants traités avec des antidépresseurs. L'adhésion aux antidépresseurs a été mesurée à l'aide de la version française du Questionnaire de Morisky sur l'adhésion (MAQ) à 4 items. Les participants avec un score total de 4 étaient considérés adhérents, 3-2 partiellement adhérents et 1-0 non-adhérents. Les effets indésirables ont été auto-rapportés à l'aide d'une liste renfermant 20 effets indésirables potentiels liés à la prise d'antidépresseurs, tout en considérant leur sévérité (tolérable et non-tolérable). Par la suite, ils ont été regroupés selon sept catégories spécifiques aux systèmes ou au fonctionnement du corps humain. Des analyses logistiques multi-niveaux ont été effectuées pour évaluer l'association entre l'adhésion aux antidépresseurs et la présence des effets indésirables en tenant compte des participants nichés dans les différentes cliniques de première ligne.

**RÉSULTATS :** Dans cette étude, 88,3 % des participants ont reçu un antidépresseur de la nouvelle génération et 14,6 % ont reçu un antidépresseur de l'ancienne génération. Selon le MAQ, 69,3 % des participants étaient adhérents aux antidépresseurs et 30,7 % des participants étaient partiellement adhérents. Les participants ayant rapporté des effets

indésirables liés aux troubles de sommeil (RC= 0,58 ; IC<sub>95%</sub> : 0,47–0,72), au système gastro-intestinal (RC= 0,64 ; IC<sub>95%</sub> : 0,45–0,92) et au système nerveux (RC= 0,60 ; IC<sub>95%</sub> : 0,48–0,78) avaient moins tendance à être adhérents aux antidépresseurs lorsque comparés à ceux n'ayant pas rapporté ces effets indésirables. Cependant, les participants ayant rapporté de la palpitation avaient plus tendance à être adhérents aux antidépresseurs lorsque comparés à ceux n'ayant pas rapporté la palpitation (RC= 2,20 ; IC<sub>95%</sub> : 1,03–4,67). En tenant compte de la sévérité, les participants ayant rapporté des effets indésirables non-tolérables liés au système nerveux avaient moins tendance à être adhérents aux antidépresseurs lorsque comparés à ceux n'ayant pas rapporté ce type d'effets indésirables (RC= 0,37 ; IC<sub>95%</sub> : 0,26–0,53). Les participants ayant rapporté des effets indésirables non-tolérables liés au système gastro-intestinal avaient plus tendance à être adhérents aux antidépresseurs lorsque comparés à ceux n'ayant pas rapporté ce type d'effet indésirable (RC= 1,82 ; IC<sub>95%</sub> : 1,08–3,08).

**CONCLUSION** : L'adhésion aux antidépresseurs est associée aux effets indésirables, et plus précisément aux effets indésirables liés aux troubles de sommeil, au système gastro-intestinal et au système nerveux. Plusieurs antidépresseurs non-recommandés par les guides de pratiques cliniques sont toujours prescrits aux aînés. Les professionnels de la santé devraient discuter de l'importance de ces effets indésirables et des risques pour la santé lorsqu'ils traitent des personnes âgées.

### **POINTS CLÉS**

- Les aînés qui rapportent des troubles de sommeil et des effets indésirables neurologiques liés à la prise d'antidépresseurs avaient plus tendance à être partiellement adhérents.
- Ce ne sont pas tous les effets indésirables qui influencent négativement l'adhésion aux antidépresseurs.
- Les aînés sont toujours traités avec des antidépresseurs de l'ancienne génération (ATC et moclobémide), la paroxétine, la fluoxétine et la fluvoxamine, qui ne sont pas recommandés par les guides de pratiques cliniques. Ces antidépresseurs sont associés à plusieurs effets indésirables qui peuvent réduire l'adhésion médicamenteuse.

### **5.3 Article**

**The association between side effects and adherence to antidepressants among primary care community-dwelling older adults in Quebec**

Raymond Milan, B.Sc<sup>1</sup>

Helen-Maria Vasiliadis, M.Sc, Ph.D<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Faculty of medicine and Health Sciences, Université de Sherbrooke. Longueuil, Quebec, Canada.

<sup>2</sup>Centre de recherche Charles-Le Moyne – Saguenay–Lac-Saint-Jean sur les innovations en santé (CR-CSIS), Longueuil, Canada.

**Running head:** Side effects and adherence to antidepressants among older adults

**Word count:** 3565

**Number of tables:** 4

**Number of figures:** 2

**Corresponding author:** Raymond Milan

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Older adults are more at risk of having drug-related side effects. However, they are often excluded from clinical trials on antidepressants. It is important to examine the impact of side effects on antidepressant use among seniors.

**OBJECTIVES:** The aim of the study was to evaluate the association between adherence to antidepressants and self-reported side effects while considering their tolerability among community-dwelling older adults, in real-world settings.

**METHODS:** This is a secondary analysis of data available for individuals participating in the third wave of the *Étude sur la Santé des Aînés – Services* study (2015-2017) conducted among 842 older adults aged  $\geq 65$  years that were initially recruited in primary care clinics in 2011-2013. The analytic sample included 137 participants treated with antidepressants. Adherence to antidepressants was assessed with the French version of 4-item Morisky Medication Questionnaire (MAQ). Participants with a score of 4 were adherent, 3-2 partially adherent and 1-0 non-adherent. Side effects were also self-reported from a list of 20 potential side effects related to antidepressant use, while considering their severity (tolerable and non-tolerable). Side effects were then grouped into seven categories specific to seven organ or function systems. Multilevel logistic regression analyses were carried out to assess the association between adherence and the presence of SE accounting for participants nested with primary clinics.

**RESULTS:** In this study, 88.3% of participants reported taking second generation antidepressants 14.6% were taking first generation antidepressants. According to the MAQ, 69.3% of participants were adherent and 30.7% were partially adherent to their antidepressants. Participants reporting sleep disturbance (OR=0.58, 95%CI=0.47-0.72), gastrointestinal system (OR=0.65, 95%CI: 0.45-0.93), and nervous system (OR=0.60, 95%CI=0.48-0.78) related side effects were less likely to be adherent to their AD. Participants reporting palpitation were more likely to be adherent to their antidepressants when compared to those who did not reported this side effect (OR=2.18, 95%CI: 1.03-

4.67). With regards to severity, participants reporting non-tolerable nervous system related side effects were less likely to be adherent when compared to those who did not reported these side effects (OR=0.37, 95% CI: 0.26-0.53). Participants reporting non-tolerable gastrointestinal system side effects were more likely to be adherent to their antidepressants when compared to those who did not reported this side effect (OR=1.82, 95%CI: 1.08-3.08).

**CONCLUSION:** Adherence to antidepressants was associated with side effects, and more precisely with sleep disturbances, gastrointestinal and nervous systems side effects. Several antidepressants that are not recommended by clinical guidelines are still prescribed for older adults. Healthcare professionals should discuss the importance of these side effects and health risks when treating older adults.

#### **KEY POINTS**

- Older adults experiencing sleeping disturbances and neurologic side effects due to antidepressants report decreased adherence to therapy.
- Not all side effects have a negative influence on adherence to antidepressants.
- Older adults are treated with first generation antidepressants (tricyclic antidepressants and moclobemide), Paroxetine, Fluoxetine and Fluvoxamine that are not recommended in clinical guidelines and may cause side effects that will reduce adherence.

## 1. INTRODUCTION

The prevalence of antidepressant use among the Canadian geriatric population has increased in the past decade by 4.3% [1]. This is mostly due to an expanding array of indications for non-depressive conditions, which include anxiety disorders, insomnia, fibromyalgia, pain conditions and smoking cessation [2]. However, little empirical research has been conducted in older adults. According to a systematic review by Giron et al. (2005), patients aged  $\geq 65$  years are often excluded from clinical trials on the efficacy of antidepressants [3]. The safety and efficacy data used for treatment recommendations in this population are often extrapolated from studies conducted in younger adults [4].

Second generation antidepressants, shown to be as effective as the first generation drugs, are widely recommended because of their improved safety profile [4-6]. Nevertheless, these antidepressants have also been associated with side effects such as sexual dysfunction [7, 8], headache [9], somnolence [9], weight gain [7, 8, 10], and drowsiness [7-9], which can influence adherence to therapy. When compared to younger adults, older patients are at higher risk of developing side effects because of polypharmacy and the higher prevalence of comorbidities [11, 12]. A recent population study in the United States (US) reported a significant increase in hospital admissions among older adults due to antidepressant-related adverse events along with greater hospital charges [13].

Adherence to medication regimens is essential for achieving optimal efficacy of antidepressants [14]. Medication adherence varies according to the methods of measurement, the target population and the length of follow-up period. When self-reported measures were used to examine adherence to antidepressants, between 53.4% and 89.5% of the participants, including older adults, received a maximum score on the questionnaires indicating that they were adherent to therapy [10, 15-17]. Previous studies conducted to evaluate the influence of side effects on adherence to antidepressants have only included participants with major depression [8-10, 16, 18-20]. A study carried out in Egypt among patients aged  $\geq 55$  years showed that the autonomic side effects, such as dry mouth and urinary retention (anticholinergic effects), were associated with non-adherence to

antidepressants [16]. Most of the participants in this study were treated with maprotiline, a tetracyclic antidepressant within the first generation of antidepressants. [21]. In a study conducted in the province of Ontario among patients aged  $\geq 18$  years with major depression, side effects related to sexual dysfunction predicted non-adherence to antidepressants [8]. Results from these studies are difficult to generalize as countries and provinces do not provide universal drug insurance programs and reimburse different drugs [22]. Further to this, prescribing patterns and out-of-pocket costs, have also been associated with non-adherence [23], and can vary between provinces within the same country [24].

Canadian clinical guidelines for the management of major depression [4, 5], anxiety and related disorders [6], fibromyalgia [25] and neuropathic pain [26] recommend long-term treatment with antidepressants in order to prevent relapse and recurrence of mental disorders, and to control pain. Side effects related to antidepressants will appear within the first two weeks of initiating treatment and can persist up to 6 months of therapy [7, 9, 18, 19]. In a one-year retrospective study conducted in the United States (US), older adults with a documented side effect were 35% more likely to discontinue and 48% more likely to switch to another type of antidepressant [20].

With the ageing of the population and the increase in antidepressant use in this population, it is important to conduct a study, within a real world setting, in order to identify those vulnerable to non-adherence and better guide healthcare professionals when prescribing antidepressants to older adults. The aim of this study was to evaluate the association between adherence to antidepressants and side effects while considering their tolerability among community-dwelling older adults. This study is based on a large representative sample of primary care community-dwelling older adults that were covered under a public or private drug insurance plan in Quebec (91.5% and 8.5%) for whom socio-demographic and clinical factors were available and used to control for potential confounding effects.

## **2. METHODS**

### **2.1 Study design**

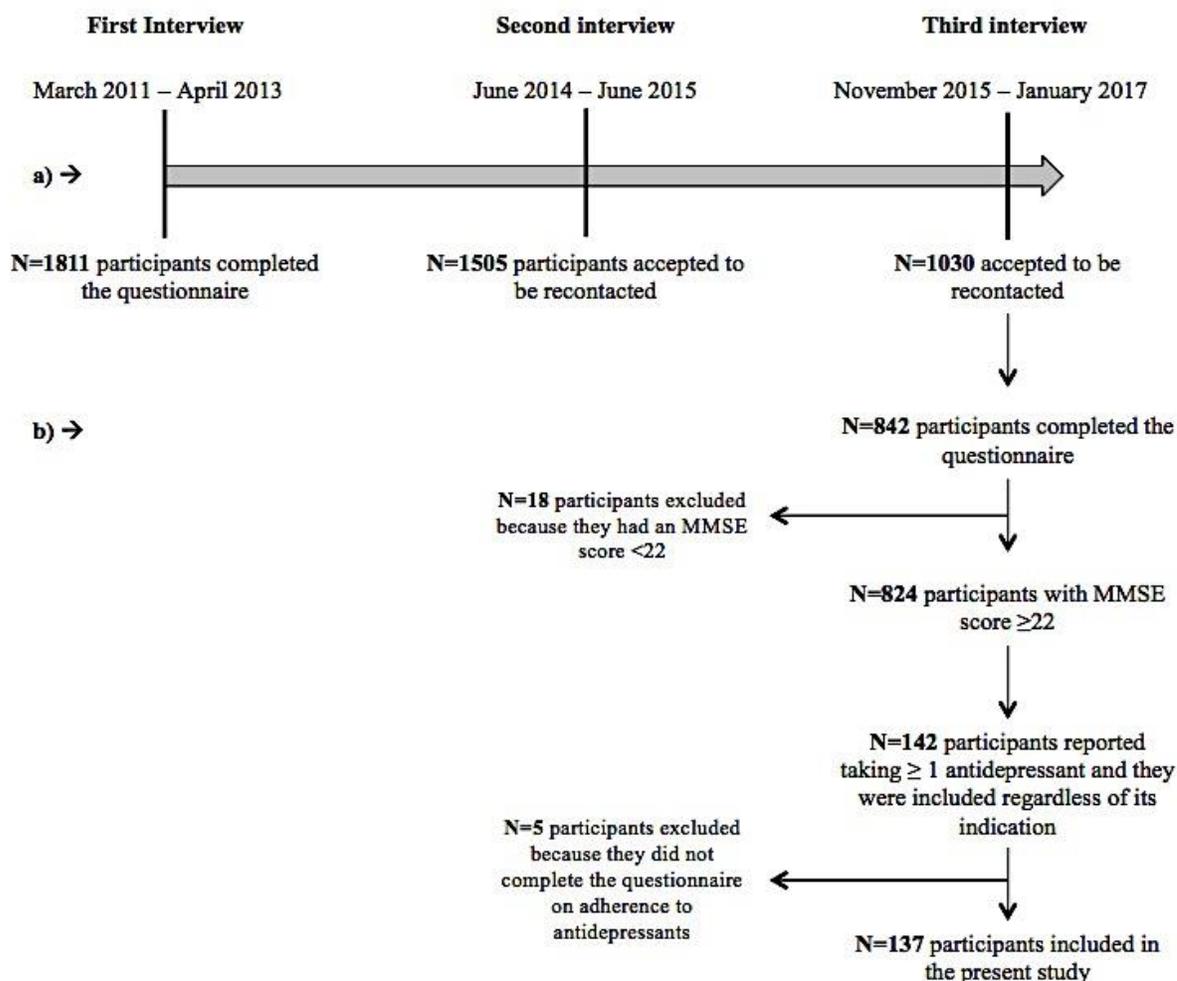
This is a secondary analysis of data retrieved from the Étude sur la Santé des Aînés (ESA) - Services study conducted between 2011 and 2017 among n=1811 older adults aged 65 years and older recruited in the waiting rooms of primary health clinics of a representative health region located in the province of Quebec. A sample of general practitioner (GP) working full time in a health administrative region in Quebec was established. The sampling method included stratification according to 4 types of primary medical health services organizations: Family medicine groups (FMG), local community service centers (CLSC) and private clinics with less than 3 GP or at least 3 GP. More details on the methodology can be obtained elsewhere [27].

### **2.2 Data collection**

Patients aged 65 years and older waiting for a medical consultation by one of the GP recruited, received a pamphlet explaining the purpose of ESA-Services study. Patients interested in being part of the study gave their phone numbers and were reached by a research agent within 30 days to book an appointment for the first interview. Face-to-face interviews assisted on a computer were conducted by trained health professionals and lasted on average 90 minutes. For the first interview, n=1811 participants completed the questionnaire between March 2011 and April 2013. Of these, n=1505 gave written consent to access their pharmaceutical information provided by the Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) three years prior the interview and accepted to be recontacted for the second interview which took place three years after the first one. From all participants who completed the second questionnaire, n=1030 accepted to be recontacted for a third interview that was conducted between November 2015 and January 2017. Of these, n=842 participants completed the questionnaire (figure 1.a).

### **2.3 Study sample**

The third interview contained questions on adherence to antidepressants and side effects related to this medication. Therefore, for this study only participants who completed the third questionnaire were considered (N=842). Participants with an MMSE score less than 22 indicating moderate to severe cognitive impairment were excluded (n=18) [28]. Of all the participants who completed the questionnaire, n=142 reported taking an antidepressant during the 6 months preceding the interview and were considered for the analyses regardless of the indication for which the antidepressant was prescribed. Of these, five did not complete the questionnaire on adherence and were therefore excluded. The final analytic sample included 137 participants (figure 1.b).

**Figure 1:** ESA-Services study time-line and study flowchart

**Notes:** a) ESA-Services study time-lime ; b) study flowchart

**Abbreviations:** ESA-Services: *Étude sur la Santé des Aînés – Services* ; MMSE: Mini-Mental State Examination.

## 2.4 Dependent variable

Adherence to antidepressants was assessed with the French version of the Morisky Adherence Questionnaire (MAQ) [29]. This self-reported questionnaire was validated among antihypertensive users and demonstrated moderate psychometric properties (sensitivity=81% and specificity=44%) [29]. The 4-item MAQ measures if individual (yes=0 and no=1) (1) sometimes forgot to take their antidepressants, (2) was careless with therapy, (3) stopped taking antidepressants when felt worse and (4) stopped taking antidepressant when felt better [29, 30]. The particularity of this questionnaire is its ability

to reduce the acquiescence bias because a negative response is an indicator of good adherence. Participants with a total score of 4 were considered adherent, 2-3 partially adherent and 0-1 and non-adherent [30].

## **2.5 Independent variables**

The independent variable of interest was the presence of side effects related to antidepressants. A list of 20 potential side effects was administered and it included dry mouth, nausea, diarrhea, constipation, dizziness, palpitation, increased perspiration, headache, tremors, difficulty sleeping, sleeping too much, loss of sexual desire, trouble achieving orgasm, trouble with erection, increased appetite, weight gain, anxiety, restlessness, decreased energy and apathy. This list was adapted from the Patient-Rated Inventory of Side Effects used in the STAR\*D pragmatic trial on antidepressants [31]. For each side effect, three responses were possible: (1) no, if the participant did not experience this particular side effect, (2) yes, but tolerable or (3) yes, but not tolerable. Side effects were then grouped into seven categories specific to seven organ or function systems: gastrointestinal system, heart rhythm, nervous system, sleep disturbance, sexual dysfunction, eating behavior and other side effects [31]. The presence of side effects (yes vs no) was measured regardless of the tolerability. Severity of side effects was assessed as follows: yes but not-tolerable vs no/yes but tolerable.

Other independent variables considered as potential confounders, influencing adherence to therapy included the following [32]:

*Social and economic factors:* Age (65-74 years or  $\geq 75$  years), sex (male or female), marital status (married or single/widowed/divorced), education (Primary/secondary or post-secondary) and annual income (<25 000 \$ or  $\geq 25$  000 \$).

*Therapy-related factors:* Type of antidepressant used (first or second generation) and concomitant use of a benzodiazepine (yes or no) were reported during the interviews. Previous antidepressant use (yes or no) was retrieved from the RAMQ pharmaceutical

database and included participants that have been delivered an antidepressant for  $\geq 60$  days prior the first interview.

*Health status-related factors:* The presence of depression and/or anxiety was assessed with the 10-item Kessler Psychological distress (K10) (minimum 10 and maximum 50) and the 7-item Generalized Anxiety Disorder (GAD-7) scales (minimum 0 and maximum 21). For the K10, a score above 19 indicates the presence of depression with a sensitivity of 0.749 and a specificity of 0.664. As for the GAD-7, a score above 5 indicates the presence of anxiety with a sensitivity of 0.709 and a specificity of 0.568 [33]. The presence of physical comorbidities was also self-reported during the interviews (continuous variable) and included a list of 18 possible chronic conditions: Hypertension, atherosclerosis, other cardiovascular diseases, arthritic diseases, eye diseases, musculoskeletal disorders, gastrointestinal system disorders, hypercholesterolemia, other metabolic disorders, thyroid problems, diabetes, anemia, respiratory diseases, chronic liver diseases, urinary system disorders, skin conditions, migraine and cancer.

*Healthcare system-related factors:* The type of primary medical health clinic the participants were recruited.

## **2.6 Statistical Analysis**

The statistical software package SPSS 24.0 was used for analyses. Patient's characteristics were presented with Chi-square or Fisher's exact test for categorical variables and Mann-Whitney U test for continuous variables.

The intraclass correlation coefficient between the score on MAQ and the type of primary care clinics was 0.68, indicating a high variability in adherence to antidepressants among participants from different primary care clinics (private  $>3$  GP or private  $\leq 3$  GP or FMG/CLSC). Multi-level logistic regression analyses were therefore conducted to examine the association between the presence of side effects and adherence to antidepressants while accounting for individuals nested within primary care clinics. Multivariable analyses were

carried out for each side effect and categories while adjusting for study variables. For the examination of the tolerability of side effects, only categories were considered in the analyses. A p-value  $<0.05$  was considered statistically significance.

### **3. RESULTS**

The sample characteristics are presented in table 1. Based on MAQ total scores, participants were predominately adherent (69.4%) to their antidepressant. Adherent and partially adherent participants differed with respect to the concomitant use of benzodiazepine ( $p <0.01$ ).

**Table 1:** Characteristics of study sample

Characteristics	N=137	MAQ		p-Value
		Score 2-3 N=42 (30.7)	Score 4 N=95 (69.3)	
<b>Age</b>				0.93
65-74 years	105 (76.6)	32 (76.2)	73 (76.8)	
≥75 years	32 (23.4)	10 (23.8)	22 (23.2)	
<b>Sex</b>				0.38
Male	32 (23.4)	12 (28.6)	20 (21.1)	
Female	105 (76.6)	30 (71.4)	75 (78.9)	
<b>Marital status</b>				0.55
Single/Divorce/widow	60 (43.8)	20 (47.6)	40 (42.1)	
Married	77 (56.2)	22 (52.4)	55 (57.9)	
<b>Annual revenue</b>				0.57
<25 000 CAD	80 (58.4)	23 (54.8)	57 (60.0)	
≥25 000 CAD	57 (41.6)	19 (45.2)	38 (40.0)	
<b>Education</b>				0.29
≤ Secondary	89 (65.0)	30 (71.4)	59 (62.1)	
Post-secondary	48 (35.0)	12 (28.6)	36 (37.9)	
<b>Presence of depression and/or anxiety<sup>a</sup></b>				0.74
No	82 (64.2)	26 (61.9)	56 (58.9)	
Yes	55 (35.8)	16 (38.1)	39 (41.1)	
<b>Type of AD</b>				0.65
Second generation	117 (85.4)	35 (83.3)	82 (86.3)	
First generation <sup>b</sup>	20 (14.6)	7 (16.7)	13 (13.7)	
<b>Previous AD use</b>				0.85
No	44 (32.1)	13 (30.9)	31 (32.6)	
Yes	93 (67.9)	29 (69.1)	64 (67.4)	
<b>Concomitant use of BZD</b>				<0.01
No	85 (62.0)	19 (45.2)	66 (69.5)	
Yes	52 (38.0)	23 (54.8)	29 (30.5)	
<b>Type of primary health clinic</b>				0.84
Private > 3 GP	37 (27.0)	11 (26.2)	26 (27.4)	
FMG / LCSC	50 (36.5)	14 (33.3)	36 (37.9)	
Private ≤3 GP	50 (36.5)	17 (40.5)	33 (34.7)	
	Median (minimum - maximum)			
<b>Physical comorbidities</b>	4 (0, 12)	4 (0, 11)	4 (0, 12)	0.506

<sup>a</sup> Measured by the K10 and GAD-7 scales

<sup>b</sup> Also including patients treated with both first and second generation AD (N=4)

**Abbreviations:** AD: antidepressants, BZD: benzodiazepine, CAD: Canadian dollars, LCSC: Local community service centers, GP: general practitioner, MAQ: Morisky Adherence Questionnaire

Of the 137 participants, 90.2% were treated with one antidepressant and 88.3% were prescribed second-generation antidepressants (table 2). Citalopram was prescribed the most (29.9%) followed by venlafaxine (20.4%), trazodone (16.8%), amitriptyline (11.7%) and paroxetine (9.5%).

**Table 2:** Antidepressants reported by the study sample

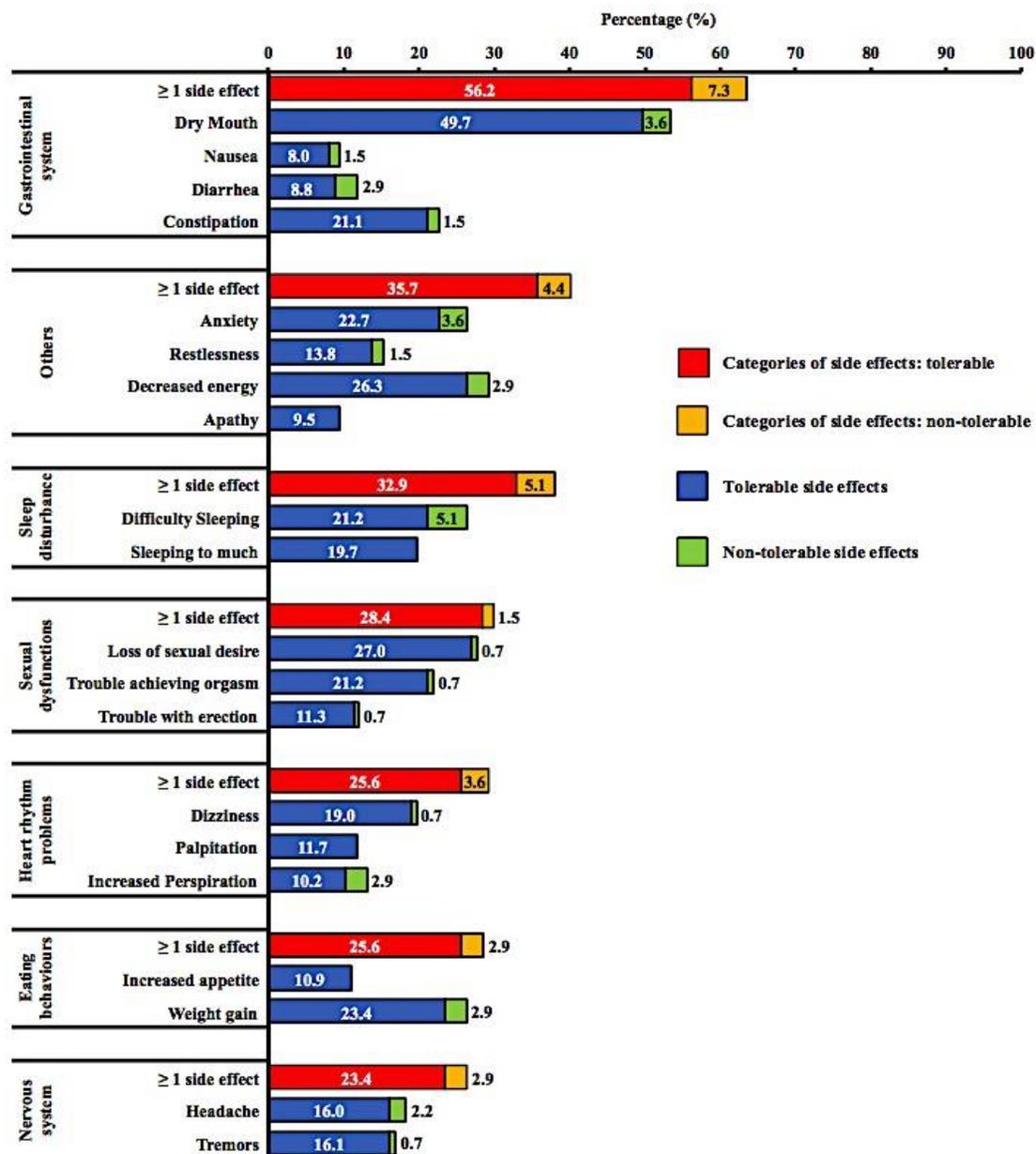
		<b>N=137</b>
Number of AD		
	1	125 (91.2)
	2 <sup>a</sup>	12 (8.8)
<b>Second generation</b>		<b>121 (88.3)</b>
<b>SSRI</b>		
	Citalopram	41 (29.9)
	Fluoxetine	4 (2.9)
	Paroxetine	13 (9.5)
	Sertraline	5 (3.6)
	Fluvoxamine	3 (2.2)
	Escitalopram	1 (0.7)
<b>SNRI</b>		
	Venlafaxine	28 (20.4)
	Duloxetine	3 (2.2)
<b>Atypical AD</b>		
	Mirtazapine	5 (3.6)
	Trazodone	23 (16.8)
	Bupropion	3 (2.2)
<b>First generation</b>		<b>20 (14.6)</b>
<b>TCA</b>		
	Amitriptyline	16 (11.7)
	Doxepin	1 (0.7)
	Clomipramine	1 (0.7)
	Desipramine	1 (0.7)
<b>MOAI</b>		
	Moclobemide	1 (0.7)

<sup>a</sup> Including participants treated with both, first and second generation antidepressants (N=4)  
*Abbreviations:* AD: antidepressants, MOAI: Monoamine oxidase inhibitors, TCA: Tricyclic antidepressants, SNRI: Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors, SSRI: Selective serotonin reuptake inhibitors

### 3.1 Description of side effects reported by the participants

Seventy-five percent of the study sample reported experiencing at least one antidepressant-related side effect, of which 27.2% were considered non-tolerable. The majority of participants reported gastro-intestinal system-related side effects (63.5%) followed by nervous system-related side effects (26.3%). Among all tolerable side effects, dry mouth was reported the most (49.5%). Difficulty sleeping was the most common non-tolerable side effect reported (5.1%) (Figure 2).

Figure 2: Side effects reported by the study sample



### **3.2 Association between reported side effects and adherence to antidepressants**

The presence of at least one side effect, regardless of tolerability, was associated with reduced adherence to antidepressants (OR= 0.43, 95%CI: 0.26–0.70). Reporting side effects related to the gastrointestinal system (OR= 0.64, 95%CI: 0.45–0.92), nervous system (OR= 0.60, 95%CI=0.48–0.78) and sleep disturbance (OR= 0.58, 95%CI=0.47–0.72) were also associated with reduced adherence to antidepressants. When analyzing the side effects separately, participants experiencing difficulty sleeping and sleeping too much were less likely to be adherent (OR= 0.47, 95%CI: 0.37–0.60 and OR= 0.49, 95%CI: 0.28–0.87 respectively). Those reporting palpitations however were more likely to be adherent to antidepressants (OR= 2.20, 95%CI: 1.03–4.67) (Table 3).

**Table 3:** Association between side effects and adherence to antidepressants: Multi-level logistic regressions according to the type of primary medical clinic

	Odds Ratios			
	Unadjusted	95% CI	Adjusted <sup>a</sup>	95% CI
≥1 side effect	<b>0.40</b>	<b>0.28 – 0.57</b>	<b>0.43</b>	<b>0.26 – 0.70</b>
<b>≥1 side effect related to gastrointestinal system</b>	<b>0.66</b>	<b>0.43 – 0.83</b>	<b>0.64</b>	<b>0.45 – 0.92</b>
Dry Mouth	0.69	0.29 – 1.68	0.62	0.30 – 1.31
Nausea	0.99	0.19 – 5.22	0.97	0.14 – 6.67
Diarrhea	1.37	0.64 – 2.92	1.74	0.94 – 3.21
Constipation	0.28	0.79 – 2.37	1.54	0.81 – 2.92
<b>≥1 side effect related to heart rhythm</b>	<b>1.48</b>	<b>0.89 – 2.46</b>	<b>1.50</b>	<b>0.60 – 3.70</b>
Dizziness	<b>1.33</b>	<b>1.19 – 1.49</b>	1.21	0.81 – 1.80
Palpitation	<b>2.06</b>	<b>1.87 – 2.27</b>	<b>2.20</b>	<b>1.03 – 4.67</b>
Increased Perspiration	<b>1.64</b>	<b>1.04 – 2.60</b>	1.95	0.89 – 4.30
<b>≥1 side effect related to nervous system</b>	<b>0.71</b>	<b>0.50 – 1.02</b>	<b>0.60</b>	<b>0.48 – 0.78</b>
Headache	0.60	0.36 – 1.00	0.57	0.26 – 1.19
Tremors	0.80	0.42 – 1.50	0.73	0.50 – 1.06
<b>≥1 side effect related to sleep disturbance</b>	<b>0.56</b>	<b>0.36 – 0.86</b>	<b>0.58</b>	<b>0.47 – 0.72</b>
Difficulty Sleeping	<b>0.43</b>	<b>0.35 – 0.53</b>	<b>0.47</b>	<b>0.37 – 0.60</b>
Sleeping to much	0.57	0.28 – 1.16	<b>0.49</b>	<b>0.28 – 0.87</b>
<b>≥1 side effect related to sexual dysfunction</b>	<b>1.30</b>	<b>0.60 – 2.80</b>	<b>1.34</b>	<b>0.67 – 2.71</b>
Loss of sexual desire	1.12	0.52 – 2.39	1.15	0.60 – 2.20
Trouble achieving orgasm	1.60	0.41 – 6.22	1.89	0.72 – 4.96
Trouble with erection	0.87	0.17 – 4.57	1.24	0.10 – 14.93
<b>≥1 side effect related to eating behaviour</b>	<b>0.84</b>	<b>0.46 – 1.55</b>	<b>0.66</b>	<b>0.32 – 1.36</b>
Increased appetite	1.24	0.61 – 2.51	0.81	0.38 – 1.74
Weight gain	1.00	0.56 – 1.80	0.84	0.43 – 1.62
<b>≥1 other side effects</b>	<b>0.98</b>	<b>0.58 – 1.64</b>	<b>1.01</b>	<b>0.55 – 1.85</b>
Anxiety	0.84	0.55 – 1.29	0.92	0.37 – 2.28
Restlessness	0.86	0.37 – 2.00	0.83	0.38 – 1.81
Decreased energy	1.04	0.58 – 1.90	1.03	0.52 – 2.04
Apathy	0.99	0.74 – 1.33	0.80	0.43 – 1.46

<sup>a</sup> Every side effect was adjusted for all study variables

### 3.3 Association between the tolerability of side effects and adherence to antidepressants

Participants who reported non-tolerable nervous system-related side effects were less likely to be adherent to antidepressants (OR= 0.37, 95% CI: 0.26–0.53) and those reporting non-tolerable gastrointestinal side effects were more likely to be adherent to antidepressants (OR= 1.82, 95%CI: 1.08–3.08) (Table 4).

**Table 4:** Association between the tolerability of side effects and adherence to antidepressants: Multi-level logistic regressions according to the type of primary medical clinic

	Odds Ratios			
	Unadjusted	95% CI	Adjusted <sup>a</sup>	95% CI
≥1 non-tolerable side effect	1.13	0.32 – 3.99	1.46	0.45– 4.79
≥1 non-tolerable side effect related to Gastrointestinal system	1.03	0.30 – 3.60	<b>1.82</b>	<b>1.08 – 3.08</b>
≥1 non-tolerable side effect related to Heart rhythm	1.80	0.11 – 30.19	4.03	0.24 – 68.41
≥1 non-tolerable side effect related to Nervous system	<b>0.43</b>	<b>0.37 – 0.50</b>	<b>0.37</b>	<b>0.26 – 0.53</b>
≥1 non-tolerable side effect related to Sleep disturbance	0.31	0.08 – 1.16	0.43	0.14 – 1.35
≥1 non-tolerable side effect related to Sexual dysfunction <sup>b</sup>	–	–	–	–
≥1 non-tolerable side effect related to Eating behaviour	0.43	0.03 – 5.43	0.24	0.02 – 3.59
≥1 non-tolerable other side effects	2.28	0.18 – 28.10	4.16	0.55 – 31.14

<sup>a</sup> Every side effect was adjusted for all study variables  
<sup>b</sup> Only 2 participants reported non-tolerable side effects related to sexual dysfunction

## 4. DISCUSSION

The aim of the present study was to document the association between reported side effects and adherence to antidepressants among primary care older adults. Our study showed that 69% of participants were adherent to antidepressants, which is consistent with previous studies conducted among older adults [16, 17]. More than 72% of participants in this study experienced at least one antidepressant-related side effect. This finding was in range with previous cross-sectional studies [8, 10, 18, 19, 34]. However, in studies where side effects were retrieved from medical claims data, lower frequencies were reported [9, 20]. The fact

that participants were being interviewed and given a list in our study may have influenced the number of side effects reported [19], whereas in administrative databases, one mainly finds severe side effects diagnosed by a healthcare professional.

Side effects related to the gastro-intestinal system were reported the most followed by the 'other' category with sleep disturbances and sexual dysfunctions. Although, reporting of these side effects were similar to previous studies, the order in which they were reported varied between studies [8-10, 16, 18-20]. Dry mouth, an anticholinergic side effect, was reported by 53.3% of participants. However, only 27% participants were treated with antidepressants that are associated with this type of side effect, which includes tricyclic antidepressants (13.9%), paroxetine (9.5%) and Mirtazapine (3.6%) [35]. This finding is in contrast to a previous study conducted among selective serotonin reuptake inhibitors users where a greater number of participants reported dry mouth (51%) in comparison to Paroxetine users (29.3%) [34]. Dry mouth is one of the most common drug-related side effects [36]. Therefore, this side effect might be caused by another medication that was concomitantly used.

In our study, side effects related to sleep disturbance, which include sleeping too much and difficulty sleeping, were associated with reduced adherence to antidepressants. These findings are consistent with results from previous studies [9, 18]. Sleep problems are considered as a public health concern for patient's mental health [37] and have been negatively correlated with quality of life in older adults [38].

Overall, reporting non-tolerable side effects was not associated with adherence to antidepressants. In previous studies, the severity of side effects influenced antidepressant discontinuation in incident users [18, 19]. In our study however approximately 70% of participants were previously treated with antidepressants. We can hypothesize that the study sample of participants were mostly prevalent users and therefore accustomed to the severity of side effects. Only non-tolerable nervous system side effects were associated with a decrease in the likelihood of being adherent to antidepressants. In a recent review from national surveillance studies in the US, severe headaches were associated with pain

and disability, and were the fifth leading cause of emergency department visits [39]. As for tremors, Lorenz et al (2006) reported that patients with tremors had a lower quality of life [40], which may explain why participants experiencing these side effects are less likely to adhere to antidepressants.

Although previous studies found weight gain [8, 34, 41] and sexual dysfunction to predict adherence to antidepressants [8, 10, 18, 34], these were not significant in our study. In studies reporting an association between sexual dysfunction and decreased adherence to antidepressants, one mainly finds this association in participants aged  $\geq 18$  years [8, 10, 18, 34]. The differing results are in part due to our cohort that was aged  $\geq 65$  years. In a survey on erectile dysfunction among men aged  $\geq 18$  years, those over 60 years were less bothered by this problem [42]. This result suggests that sexual dysfunction, even if reported by 30% of the participants, are not a concern for older adults and therefore not associated with adherence to antidepressants.

Previous studies have also shown a positive association between weight gain and adherence to antidepressants among those with major depression [10, 34]. Weight gain could be a sign of improvement in patients suffering from weight loss during their depressive episode [43]. This study included antidepressant users regardless of indication. We can therefore hypothesize that weight gain will not interfere with adherence in patients treated with antidepressants for non-depressive conditions.

In this study, participants reporting palpitations and non-tolerable gastrointestinal system-related side effects were more likely to be adherent. We are not aware of any prior study that reported similar results. In cross-sectional studies, causal association cannot be assessed. Therefore, it is difficult to determine whether these side effects will cause adherence to antidepressants or are the result of being adherent to antidepressants; that is the more adherent patients will more likely experience palpitations and severe gastrointestinal system-related side effects. Since palpitations are a sign of heart rhythm side effects and older adults are, in general, preoccupied by cardiovascular diseases, we can assume that these participants consulted their healthcare professionals to receive the

appropriate care. Regarding severe gastrointestinal system-related side effects, further studies are needed to better understand the nature of this association. Participants reporting palpitations were more likely to also report hypertension ( $p=0.03$ ) and other cardiovascular diseases ( $p < 0.01$ ), and those reporting severe gastro-intestinal system-related side effects had more gastro-intestinal system disorders ( $p=0.04$ ).

It is worth mentioning that several antidepressants reported by the participants are not recommended for older adults [4, 5, 44]. Approximately 15% of the participants were treated with first generation antidepressants despite. TCA and MOAI are associated with severe cardiac effects and anticholinergic side effects [35, 45]. Among the second-generation antidepressants, warnings have also been given against the use of paroxetine, fluoxetine and fluvoxamine for older adults [4, 44]. Nonetheless, these were prescribed in 9.5%, 2.9% and 2.2% of the participants, respectively. Paroxetine is also associated with anticholinergic side effects and fluoxetine has the longest half-life of all SSRI, which can cause overdoses and unwanted drug interactions in polymedicated older adults [4, 35]. Fluvoxamine inhibit several cytochromes P450 responsible for metabolizing drugs, therefore unwanted drug interactions may also occur [44]. In this study, 56.2% of participants reported dry mouth and 21.1% reported constipation, two anticholinergic side effects. However, other anticholinergic side effects such as urinary retention and blurred vision, previously associated with non-adherence to antidepressants [16, 18], were not considered in this study.

Shared decision making between healthcare professionals and patients in the process of prescribing antidepressants is recommended to improve adherence to therapy [46]. Patients who receive information on potential side effects before initiating therapy with antidepressants are 55% more likely to report mild to moderate side effects [19]. The likelihood of premature discontinuation of antidepressants can also be reduced when healthcare professionals such as the GP and the pharmacists discuss the management of antidepressants-related side effects before initiating therapy [46]. It is therefore important to educate patients with regards to antidepressant side effects and provide adequate follow-up visits to monitor side effects in order to enhance long-term adherence to therapy [46].

Several limitations must be considered while interpreting the results of this study. First, the use of antidepressants and the presence of side effects were based on self-reported data, which may be subject to recall and social desirability bias. Second, in previous studies examining adherence to antidepressants, self-reported measures can overestimate adherence to therapy [15, 17]. Nonetheless, the MAQ is a valid tool for identifying adherent patients due to its ability to reduce the acquiescence bias [30, 47]. Third, side effects reported by participants may not be directly related to antidepressant use, especially in older adults who are often polymedicated [11]. However, analyses were controlled for concomitant use of benzodiazepine and the presence of physical comorbidities. Fourth, the majority of our participants were previously treated with antidepressants. Therefore, a depletion of susceptibles bias may occur if these participants are prevalent users, because side effects influencing antidepressant discontinuation vary according to the length of therapy [7, 18, 19, 41]. Fifth, this study excluded participants who stopped taking their antidepressants six months prior the interview. Finally, ESA-Services study did not include institutionalized older adults and those living in nursing homes, thus limiting the generalization of the results. A recent Canadian reported showed that 60.3% of seniors living long-term care facility were treated with antidepressants compared to 19.1% of community-dwelling older adults [48].

Despite these limitations, this study has several strengths. To our knowledge, this is the first study to document the association between side effect and adherence to antidepressants among primary care older adults in Quebec and to include all antidepressants users regardless of the indication. Our sample was taken from a large population of older adults seeking care in primary care in the province of Quebec and ESA-Services study provided data that allowed controlling for several potential confounding variables. Finally, the use of multilevel logistic regression enabled us to account indirectly for health system factors such as the type of healthcare profession who prescribed the antidepressant and the number of GP in the clinics, two important predictors of adherence to medication [49, 50].

## **5. CONCLUSION**

This study showed that adherence to antidepressants is associated with reported side effects and their tolerability. Healthcare professionals need to address the presence of SE, especially those related to sleep disturbance, gastro-intestinal and nervous system when treating older adults. Calling for a better follow-up for patients treated with antidepressants and implementing shared-decision making may help improve adherence to medications. Future studies should combine self-reported measures with information from health databases to increase the accuracy and validity of results.

## **ACKNOWLEDGEMENTS**

The authors sincerely acknowledge the contribution of Djamal Berbiche, Ph.D for creating dataset and statistical support.

## **COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS**

Ethical approval: This project was reviewed and authorized by the ethics committee of the University Institute of Geriatrics of Sherbrooke.

Funding: This study was supported in part by the Canadian Institute of Health Research (CIHR) operating grant # 201403 and by the Fonds de Recherche du Québec en Santé (FRQ-S) operating grant # 22251.

Conflict of interest: Helen-Maria Vasiliadis is a senior scientist with the FRQ-S. However, no conflicts of interest are directly relevant to the content of this study.

## REFERENCES

1. Morkem, R., et al., *A Canadian Primary Care Sentinel Surveillance Network Study Evaluating Antidepressant Prescribing in Canada From 2006 to 2012*. Can J Psychiatry, 2015. **60**(12): p. 564-70.
2. Wong, J., et al., *Treatment Indications for Antidepressants Prescribed in Primary Care in Quebec, Canada, 2006-2015*. JAMA, 2016. **315**(20): p. 2230-2.
3. Giron, M.S., J. Fastbom, and B. Winblad, *Clinical trials of potential antidepressants: to what extent are the elderly represented: a review*. Int J Geriatr Psychiatry, 2005. **20**(3): p. 201-17.
4. MacQueen, G.M., et al., *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 6. Special Populations: Youth, Women, and the Elderly*. Can J Psychiatry, 2016. **61**(9): p. 588-603.
5. Kennedy, S.H., et al., *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments*. Can J Psychiatry, 2016. **61**(9): p. 540-60.
6. Katzman, M.A., et al., *Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders*. BMC Psychiatry, 2014.
7. Hu, X.H., et al., *Incidence and duration of side effects and those rated as bothersome with selective serotonin reuptake inhibitor treatment for depression: patient report versus physician estimate*. J Clin Psychiatry, 2004. **65**(7): p. 959-65.
8. Burra, T.A., et al., *Predictors of self-reported antidepressant adherence*. Behav Med, 2007. **32**(4): p. 127-34.
9. Kostev, K., et al., *Which Adverse Effects Influence the Dropout Rate in Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (Ssri) Treatment?* Value Health, 2014. **17**(7): p. A460.
10. De las Cuevas, C., W. Penate, and E.J. Sanz, *Risk factors for non-adherence to antidepressant treatment in patients with mood disorders*. Eur J Clin Pharmacol, 2014. **70**(1): p. 89-98.
11. Maher, R.L., J. Hanlon, and E.R. Hajjar, *Clinical consequences of polypharmacy in elderly*. Expert Opin Drug Saf, 2014. **13**(1): p. 57-65.
12. Institut de la statistique du Québec. *Portrait social du Québec: Données et analyses*. 2010 June 29, 2018]; Available from: <http://www.stat.gouv.qc.ca/docs-hmi/statistiques/conditions-vie-societe/portrait-social2010.pdf> - page=65.
13. Parihar, H.S., et al., *Trends in hospital admissions due to antidepressant-related adverse drug events from 2001 to 2011 in the U.S*. BMC Health Serv Res, 2017. **17**(1): p. 51.
14. Melfi, C.A., et al., *The effects of adherence to antidepressant treatment guidelines on relapse and recurrence of depression*. Arch Gen Psychiatry, 1998. **55**(12): p. 1128-32.
15. Voils, C.I., et al., *Social support and locus of control as predictors of adherence to antidepressant medication in an elderly population*. Am J Geriatr Psychiatry, 2005. **13**(2): p. 157-65.

16. Fawzi, W., et al., *Beliefs about medications predict adherence to antidepressants in older adults*. *Int Psychogeriatr*, 2012. **24**(1): p. 159-69.
17. Maidment, R., G. Livingston, and C. Katona, *Just keep taking the tablets: adherence to antidepressant treatment in older people in primary care*. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2002. **17**(8): p. 752-7.
18. Lin, E.H., et al., *The role of the primary care physician in patients' adherence to antidepressant therapy*. *Med Care*, 1995. **33**(1): p. 67-74.
19. Bull, S.A., et al., *Discontinuing or switching selective serotonin-reuptake inhibitors*. *Ann Pharmacother*, 2002. **36**(4): p. 578-84.
20. Mark, T.L., et al., *Antidepressant use in geriatric populations: the burden of side effects and interactions and their impact on adherence and costs*. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2011. **19**(3): p. 211-21.
21. Conseil du médicament. *Portrait de l'usage des antidépresseurs chez les adultes assurés par le régime public d'assurance médicaments du Québec*. 2011 June 29, 2018]; Available from: <https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/CDM/Etudes/CdM-Portrait-antidépresseurs-201101.pdf>.
22. Morgan, S.G., J.R. Daw, and M.R. Law. *Rethinking Pharmacare in Canada*. 2013 June 29, 2018]; C.D. Howe Institute:[Available from: [https://www.cdhowe.org/sites/default/files/attachments/research\\_papers/mixed/Commentary\\_384\\_0.pdf](https://www.cdhowe.org/sites/default/files/attachments/research_papers/mixed/Commentary_384_0.pdf)].
23. Wang, P.S., et al., *The impact of cost sharing on antidepressant use among older adults in British Columbia*. *Psychiatr Serv*, 2008. **59**(4): p. 377-83.
24. Campbell, D.J.T., et al., *Comparison of Canadian public medication insurance plans and the impact on out-of-pocket costs*. *CMAJ Open*, 2017. **5**(4): p. E808-E813.
25. Fitzcharles, M.A., et al., *2012 Canadian Guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia syndrome: executive summary*. *Pain Res Manag*, 2013. **18**(3): p. 119-26.
26. Ministère de la Santé et des Services Sociaux. *Algorithme de prise en charge de la douleur neuropathique*. 2014 June 9, 2018]; Available from: <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2014/14-947-04W.pdf>.
27. Preville, M., et al., *The 6-month prevalence of posttraumatic stress syndrome (PTSS) among older adults: validity and reliability of the PTSS scale*. *Can J Psychiatry*, 2014. **59**(10): p. 548-55.
28. Derouesne, C., et al., *[Mini-Mental State Examination: a useful method for the evaluation of the cognitive status of patients by the clinician. Consensual French version]*. *Presse Med*, 1999. **28**(21): p. 1141-8.
29. Gregoire, J.P., et al., *Medication Compliance in a Family Practice: Testing a self-report questionnaire in a primary care setting*. *Can Fam Physician*, 1992. **38**: p. 2333-7.
30. Morisky, D.E., L.W. Green, and D.M. Levine, *Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence*. *Med Care*, 1986. **24**(1): p. 67-74.
31. Katz, A.J., et al., *Distressing adverse events after antidepressant switch in the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR\*D) trial: influence of adverse events during initial treatment with citalopram on development of subsequent adverse events with an alternative antidepressant*. *Pharmacotherapy*, 2012. **32**(3): p. 234-43.

32. World Health Organization. *Adherence to long-term therapies: Evidence for action*. 2003; Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42682/1/9241545992.pdf>.
33. Vasiliadis, H.M., et al., *Screening instruments for a population of older adults: The 10-item Kessler Psychological Distress Scale (K10) and the 7-item Generalized Anxiety Disorder Scale (GAD-7)*. *Psychiatry Res*, 2015. **228**(1): p. 89-94.
34. Goethe, J.W., et al., *Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation: side effects and other factors that influence medication adherence*. *J Clin Psychopharmacol*, 2007. **27**(5): p. 451-8.
35. Khawam, E.A., G. Laurencic, and D.A. Malone, Jr., *Side effects of antidepressants: an overview*. *Cleve Clin J Med*, 2006. **73**(4): p. 351-3, 356-61.
36. Food and Drug Administration. *Learning about Side Effects*. 2017 June 29, 2018]; Available from: <https://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/ucm196029.htm>.
37. Robotham, D., *Sleep and mental health*. *Ment Health Today*, 2011: p. 21-3.
38. Uddin, M.A., et al., *Factors related to quality of life among older adults in Bangladesh: A cross sectional survey*. *Nurs Health Sci*, 2017. **19**(4): p. 518-524.
39. Smitherman, T.A., et al., *The prevalence, impact, and treatment of migraine and severe headaches in the United States: a review of statistics from national surveillance studies*. *Headache*, 2013. **53**(3): p. 427-36.
40. Lorenz, D., et al., *Quality of life and personality in essential tremor patients*. *Mov Disord*, 2006. **21**(8): p. 1114-8.
41. Bet, P.M., et al., *Side effects of antidepressants during long-term use in a naturalistic setting*. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2013. **23**(11): p. 1443-51.
42. de Boer, B.J., et al., *The prevalence of bother, acceptance, and need for help in men with erectile dysfunction*. *J Sex Med*, 2005. **2**(3): p. 445-50.
43. Kelly, K., M. Posternak, and J.E. Alpert, *Toward achieving optimal response: understanding and managing antidepressant side effects*. *Dialogues Clin Neurosci*, 2008. **10**(4): p. 409-18.
44. Canadian Coalition For Seniors' Mental Health. *National guidelines for senior's mental health: the assessment and treatment of depression*. 2006 June 29, 2018]; Available from: [https://ccsmh.ca/wp-content/uploads/2016/03/NatlGuideline\\_Depression.pdf](https://ccsmh.ca/wp-content/uploads/2016/03/NatlGuideline_Depression.pdf).
45. Glassman, A.H., *Cardiovascular effects of antidepressant drugs: updated*. *Int Clin Psychopharmacol*, 1998. p. S25-30.
46. Demyttenaere, K., *Factors underlying antidepressant nonadherence: Questions and answers*. *Primary Psychiatry*, 2009. **16**(9).
47. George, C.F., et al., *Compliance with tricyclic antidepressants: the value of four different methods of assessment*. *Br J Clin Pharmacol*, 2000. **50**(2): p. 166-71.
48. Canadian Institute for Health Information. *Drug use among seniors in Canada, 2016*. 2018 June 29, 2018]; Available from: [https://secure.cihi.ca/free\\_products/drug-use-among-seniors-2016-en-web.pdf](https://secure.cihi.ca/free_products/drug-use-among-seniors-2016-en-web.pdf).
49. Rice, A.M., *Successful affiliations: principles and practices*. *Front Health Serv Manage*, 2011. **27**(4): p. 13-8; discussion 39-41.
50. Stein, M.B., et al., *Antidepressant adherence and medical resource use among managed care patients with anxiety disorders*. *Psychiatr Serv*, 2006. **57**(5): p. 673-80.

## CHAPITRE 6 : DISCUSSION

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

Les objectifs de ce mémoire étaient 1) de décrire les effets indésirables liés à la prise d'antidépresseurs rapportés par les personnes âgées de 65 ans et plus ; et 2) d'évaluer l'association entre les effets indésirables auto-rapportés et l'adhésion aux antidépresseurs, tout en tenant compte de la sévérité perçue des effets indésirables.

Dans cette étude, 16,2 % des personnes âgées de 65 ans et plus avaient reçu un antidépresseur. Parmi ces participants, 64,2 % n'avaient pas une dépression et/ou anxiété. Donc, on peut présumer qu'ils sont en rémission ou qu'ils ont reçu un antidépresseur pour des conditions non-psychiatriques. Selon un rapport canadien publié en 2018, l'utilisation des antidépresseurs chez les aînés a augmenté considérablement pour des conditions non-psychiatriques, surtout pour l'insomnie (Canadian Institute for Health Information, 2018).

#### 6.1.1 Objectif 1 : Décrire les effets indésirables liés à la prise d'antidépresseurs rapportés par les personnes âgées de 65 ans et plus

Cette étude a montré que 75,2 % des participants avaient rapporté au moins un effet indésirable lié aux antidépresseurs. Ce résultat est similaire aux études transversales réalisées antérieurement (Bull *et al.*, 2002; Burra *et al.*, 2007; Goethe *et al.*, 2007). Les principaux effets indésirables rapportés par les participants étaient la bouche sèche (49,7 %), la perte du désir sexuel (27 %), la diminution de l'énergie (26,4 %), le gain de poids (23,4 %), l'anxiété (22,7 %), la difficulté à dormir (21,2 %), la difficulté à atteindre l'orgasme (21,2 %) et la constipation (21,1 %). Peu d'études se sont intéressées à étudier la survenue des effets indésirables chez les aînés. Mark et collaborateurs (2011) ont rapporté que les personnes âgées de 65 ans et plus éprouvaient surtout des troubles du sommeil et des vertiges. En revanche, aucun patient n'avait rapporté des problèmes de

dysfonctionnements sexuels à son médecin, comparé à notre étude où ce type d'effets indésirables était présent chez 28,4 % des participants. Montejo-Gonzalez et collaborateurs (1997) ont rapporté que les effets indésirables sexuels sont souvent sous-déclarés durant les visites médicales. Dans leur étude, 14 % des patients déclaraient de façon spontanée ce type d'effet indésirable à leurs médecins vs 58 % lorsque le professionnel de la santé posait la question (Montejo-Gonzalez *et al.*, 1997). Dans les études réalisées chez des personnes âgées de 18 ans et plus, les effets indésirables rapportés majoritairement par les participants étaient similaires à ceux de notre étude (Bull *et al.*, 2002; Burra *et al.*, 2007; De las Cuevas *et al.*, 2014; Goethe *et al.*, 2007; Kostev *et al.*, 2014; Lin *et al.*, 1995). Les effets indésirables liés au système gastro-intestinal, dont principalement la bouche sèche, étaient rapportés le plus souvent (Bull *et al.*, 2002; De las Cuevas *et al.*, 2014; Goethe *et al.*, 2007; Kostev *et al.*, 2014). Dans notre étude, les effets indésirables liés au système neurologique, incluant les céphalées et les tremblements, étaient les moins rapportés par les participants. Ce résultat est en opposition avec certaines études (Burra *et al.*, 2007; De las Cuevas *et al.*, 2014), comme celle réalisée en Ontario où les effets neurologiques étaient rapportés par un nombre élevé de participants, soit 30 % des participants traités avec un antidépresseur (Burra *et al.*, 2007).

Concernant les effets indésirables non-tolérables, les participants de cette étude ont rapporté le plus de la difficulté à dormir (5,1 %) suivi de la bouche sèche (3,6 %), de l'anxiété (3,6 %), de la diarrhée (2,9 %), de la sudation excessive (2,9 %), du gain de poids (2,9 %) et des céphalées (2,2 %). Dans l'ensemble, ces résultats sont similaires à d'autres études réalisées antérieurement (Bull *et al.*, 2002; Goethe *et al.*, 2007; Lin *et al.*, 1995).

### **6.1.2 Objectif 2 : Évaluer l'association entre les effets indésirables et l'adhésion aux antidépresseurs**

Dans cette étude, 69,3 % des participants étaient adhérents et 30,7 % étaient partiellement adhérents aux antidépresseurs. Ce résultat est similaire à d'autres études transversales ayant rapporté qu'entre 66,5 % et 67,2 % des aînés étaient adhérents aux antidépresseurs (Fawzi *et al.*, 2012; Maidment *et al.*, 2002). L'absence de participants complètement non-adhérents

peut être en partie expliquée par le fait que les personnes âgées 65 ans et plus sont plus adhérentes aux antidépresseurs, lorsque comparés aux participants plus jeunes (Rivero-Santana *et al.*, 2013). Une étude ayant été réalisée à l'aide du MAQ a rapporté un pourcentage d'adhésion aux antidépresseurs plus faible [53,8 %] (De las Cuevas *et al.*, 2014). Toutefois, les patients inclus dans cette étude avaient 18 ans et plus.

Dans notre étude, les participants ayant rapporté au moins un effet indésirable, indépendamment de leur tolérabilité, avaient moins tendance à être adhérents aux antidépresseurs lorsque comparés à ceux n'ayant rapporté aucun effet indésirable. Ce résultat est concordant avec l'étude réalisée par Mark et collaborateurs (2011) chez des aînés. Parmi les différentes catégories d'effets indésirables, le risque d'être partiellement adhérents aux antidépresseurs était plus élevé chez ceux ayant rapporté des effets indésirables liés au système gastro-intestinal, au système nerveux et aux troubles du sommeil, qui influençaient négativement l'adhésion aux antidépresseurs. À notre connaissance, aucune étude n'a rapporté que les effets indésirables liés au système gastro-intestinal étaient associés à une diminution de l'adhésion aux antidépresseurs. Par contre, plusieurs études réalisées à court-terme et à long-terme avaient rapporté que les effets indésirables liés au système nerveux, en particulier les céphalées (Bull *et al.*, 2002; Kostev *et al.*, 2014), ainsi que les troubles de sommeil (Bull *et al.*, 2002; Kostev *et al.*, 2014; Lin *et al.*, 1995) réduisaient l'adhésion aux antidépresseurs. Les troubles du sommeil et les problèmes neurologiques sont associés à une mauvaise qualité de vie chez les aînés (Lorenz *et al.*, 2006; Smitherman *et al.*, 2013; Uddin *et al.*, 2017), ce qui pourrait expliquer l'association négative entre ces effets indésirables et l'adhésion aux antidépresseurs.

Lorsque les effets indésirables ont été évalués séparément, une association négative avec l'adhésion a été uniquement observée pour les problèmes d'insomnie et de somnolence. Cependant, à notre grande surprise, les participants ayant rapporté des palpitations, un effet indésirable lié au rythme cardiaque, avaient plus tendance à être adhérents aux antidépresseurs lorsque comparés à ceux n'ayant pas rapporté cet effet indésirable. Étant donné que les aînés sont, en général, souvent préoccupés par les problèmes

cardiovasculaires (Yazdanyar & Newman, 2009), on peut présumer qu'ils ont consulté un professionnel de la santé pour être pris en charge.

Concernant la sévérité des effets indésirables, rapporter au moins un effet indésirable non-tolérable n'était pas associé à l'adhésion aux antidépresseurs. Par contre, ceux ayant rapporté des effets indésirables liés au système nerveux non-tolérables avaient moins tendance à être adhérents aux antidépresseurs lorsque comparés à ceux n'ayant pas rapporté ce type d'effets indésirables. Ce résultat indique que ce n'est pas le fait de rapporter des effets indésirables sévères qui influence l'adhésion aux antidépresseurs, mais plutôt la nature de l'effet indésirable. Étonnamment, les effets indésirables liés au système gastro-intestinal non-tolérables étaient associés à une bonne adhésion aux antidépresseurs.

Les associations positives entre les effets gastro-intestinaux sévères, la palpitation et l'adhésion aux antidépresseurs pourraient être dues à l'utilisation d'un devis transversal, car il est impossible de déterminer un lien de causalité. Donc, il est probable que plus la personne est adhérente aux antidépresseurs, plus elle va expérimenter ces effets indésirables. Des études observationnelles longitudinales et des ECR sont alors nécessaires afin de mieux expliquer la nature de ces associations.

Des analyses complémentaires ont été effectuées en tenant compte de la polymédication. Cette variable a été prélevée des registres pharmaceutiques de la RAMQ et a inclus tous les médicaments dispensés trois ans avant  $T_1$  pour chaque participant, à l'exception des délivrances d'antidépresseurs et de BZD. Après l'ajout de cette variable, les résultats trouvés étaient similaires à ceux présentés dans le cinquième chapitre, sauf pour les effets indésirables gastro-intestinaux non-tolérables, car ils n'étaient plus associés à l'adhésion aux antidépresseurs [RC= 1,855 ; IC<sub>95%</sub> : 0,980–3,513]. Ce résultat indique que les problèmes gastro-intestinaux peuvent être causés par d'autres médicaments pris en concomitance, surtout que la bouche sèche, la diarrhée et les nausées sont parmi les effets indésirables les plus communs pouvant être causés par des médicaments (Food and Drug Administration, 2017). Il serait cependant plus judicieux d'avoir des informations plus

récentes sur la polymédication, car le nombre et le type de médicaments consommés par les aînés peut varier dans le temps (Charlesworth *et al.*, 2015).

Plusieurs études, incluant celle de Fawzi et collaborateurs (2012) réalisée chez les aînés, ont rapporté que les effets indésirables anticholinergiques tels que la rétention urinaire, la vision perturbée et la bouche sèche réduisaient l'adhésion aux antidépresseurs (De las Cuevas *et al.*, 2014; Fawzi *et al.*, 2012; Lin *et al.*, 1995). Dans notre étude, la bouche sèche n'était pas associée à l'adhésion aux antidépresseurs, même s'il s'agissait de l'effet indésirable le plus rapporté par les participants. Quant aux autres effets indésirables, ils n'ont pas été considérés dans cette étude. Les effets anticholinergiques réduisent la qualité de vie des aînés (Khawam *et al.*, 2006) et les guides de pratiques cliniques ne recommandent pas l'utilisation de la paroxétine (ISRS) et des antidépresseurs de l'ancienne génération, en particulier les ATC, car ils sont associés à ce type d'effets indésirables (Canadian Coalition For Seniors' Mental Health, 2006; MacQueen *et al.*, 2016). De plus, les antidépresseurs de l'ancienne génération peuvent causer des problèmes cardiovasculaires sévères pouvant mettre la vie des aînés en danger (Khawam *et al.*, 2006). La fluoxétine et la fluvoxamine, deux ISRS, ne sont pas recommandées chez les aînés, car elles peuvent mener à des interactions médicamenteuses chez les personnes polymédicamentées (Canadian Coalition For Seniors' Mental Health, 2006). Dans notre étude, 14,6 % des participants étaient traités avec des antidépresseurs de l'ancienne génération et plusieurs étaient traités avec la paroxétine, la fluoxétine et la fluvoxamine (9,5 %, 2,9 % et 2,2 % respectivement). Une enquête réalisée en 2001 auprès des médecins de famille en Ontario a rapporté que 26 % des médecins ont prescrit la paroxétine en première ligne aux aînés et 6 % avaient prescrit la fluoxétine pour la dépression majeure (Fitch *et al.*, 2005). Les professionnels de la santé doivent être plus vigilants dans le choix de l'antidépresseur pour les patients âgés de 65 ans et plus.

Notre étude a inclus tous les utilisateurs d'antidépresseurs, indépendamment de l'indication pour laquelle ils ont été prescrits. Approximativement 17 % des participants étaient traités avec la trazodone et 12% étaient traités avec l'amitriptyline. Ces deux antidépresseurs sont souvent prescrits en doses inférieures pour le traitement de l'insomnie et la douleur

chronique. Une étude réalisée chez des aînés couverts par l'assurance médicaments de la RAMQ a rapporté que seules 9 % des délivrances d'amitriptyline et 7 % des délivrances de trazodone étaient pour le traitement de la dépression majeure (Massamba *et al.*, 2017). Donc, on peut supposer que plusieurs participants ont reçu ces antidépresseurs pour des conditions non-dépressives. L'inclusion de ces participants pourrait en partie expliquer le manque d'association entre le gain de poids et l'adhésion aux antidépresseurs. Chez les personnes atteintes de dépression majeure, le gain de poids peut être un signe de rétablissement des symptômes (Kelly *et al.*, 2008). Les études ayant rapporté une association positive entre le gain de poids et l'adhésion aux antidépresseurs avaient uniquement inclus des patients atteints de dépression majeure (Goethe *et al.*, 2007; Kostev *et al.*, 2014).

## **6.2 Implications cliniques et pour la santé publique**

L'adhésion médicamenteuse est l'un des principaux facteurs associés à l'efficacité des médicaments (Melfi *et al.*, 1998) et d'après notre étude, certains effets indésirables peuvent être un frein à l'adhésion aux antidépresseurs. Cependant, malgré la présence d'effets indésirables, 69,3 % des participants de cette étude étaient adhérents aux antidépresseurs. Ce résultat indique qu'un nombre élevé de patients suit les recommandations des médecins sur la prise d'antidépresseurs de façon continue, car ils perçoivent le bénéfice de la prise de cette médication (Bennabi *et al.*, 2015).

Ce projet de mémoire souligne l'importance de s'attarder sur les effets indésirables liés à la prise des antidépresseurs chez les aînés. Afin d'améliorer l'adhésion aux antidépresseurs, la prise de décision partagée entre les professionnels de la santé et les patients lors de la prescription d'un antidépresseur est recommandée (Demyttenaere, 2009). Avant d'initier la thérapie, le médecin doit donner toutes les informations nécessaires sur les antidépresseurs disponibles, ainsi que sur les effets indésirables qui peuvent survenir, car les patients étaient trois fois moins susceptibles d'arrêter leur traitement s'ils étaient bien pris en charge par le médecin et le pharmacien (Demyttenaere, 2009). De plus, les patients ayant reçu des informations adéquates sur les effets indésirables potentiels avant d'initier le traitement

avec un antidépresseur étaient moins susceptibles de rapporter des effets indésirables sévères (Bull *et al.*, 2002). Donc, il est important d'éduquer les patients sur les effets indésirables et de fournir des suivis adéquats pour surveiller la survenue de ceux-ci, dans le but d'améliorer l'adhésion à long-terme aux antidépresseurs.

Dans certaines situations, l'arrêt de l'antidépresseur est nécessaire, surtout si l'effet indésirable est dangereux et qu'il perturbe la qualité de vie du patient. De plus, les antidépresseurs sont associés à plusieurs événements indésirables graves chez les aînés, tels que la survenue d'événements cardiovasculaires, le risque de chute et de fracture ainsi que la présence d'idéations suicidaires (Coupland *et al.*, 2011). Si le patient ressent des symptômes liés à ces événements, les professionnels de la santé devront immédiatement arrêter ou changer l'antidépresseur.

Les résultats de cette étude indiquent que les antidépresseurs sont largement utilisés par les personnes âgées de 65 ans et plus. Même si certains antidépresseurs sont approuvés par SC pour des indications différentes que les TSMC, en particulier pour l'insomnie et la douleur chronique, les professionnels de la santé devront uniquement prescrire des antidépresseurs lorsque cela est nécessaire, afin d'éviter la survenue des effets indésirables pouvant affecter la qualité de vie et la santé des aînés. La duloxétine est le seul antidépresseur approuvé par SC pour le traitement de la douleur chronique, et lorsque comparé aux ATC, cet antidépresseur causait moins d'effets indésirables (Khawam *et al.*, 2006; Wong *et al.*, 2016). En revanche, les professionnels de la santé prescrivent souvent des ATC, dont l'amitriptyline, pour cette condition (Wong *et al.*, 2016). La raison pour laquelle la duloxétine n'est pas priorisée est due à son inclusion dans la liste des médicaments d'exception de la RAMQ (Régie de l'assurance maladie du Québec, 2017). Donc, afin que cet antidépresseur soit remboursable, le médecin doit effectuer plusieurs évaluations physiques du patient et doit fournir des documents pour démontrer l'efficacité de ce médicament à chaque visite. Une méta-analyse de plusieurs ECR a démontré que les AINS et les opioïdes étaient aussi efficaces que la duloxétine dans la réduction de la douleur (Myers *et al.*, 2014). Cependant, ces deux classes de médicaments ainsi que les ATC sont inclus dans la liste des critères de Beers sur les médicaments potentiellement inappropriés

chez les aînés (American Geriatrics Society, 2015). L'ajout de la duloxétine dans la liste des médicaments remboursables par la RAMQ pourrait favoriser la prescription de cet antidépresseur par les professionnels de la santé, surtout qu'il est associé à peu d'effets indésirables (Khawam *et al.*, 2006). Plusieurs antidépresseurs prescrits aux aînés ne sont pas recommandés par les guides de pratiques cliniques canadiens. Afin de réduire certains effets indésirables et d'éviter les interactions médicamenteuses non-voulues, il faut implanter des programmes d'éducation aux professionnels de la santé pour assurer une prescription adéquate des antidépresseurs. Avant de prescrire un antidépresseur, le médecin devra évaluer le rapport entre les risques et les bénéfices associés à la prise de cette médication. Pour certains patients, en particulier ceux polymédicamentés et avec plusieurs comorbidités, les antidépresseurs ne sont pas la meilleure option, car ils peuvent interagir avec d'autres médicaments et causer des événements indésirables graves (American Geriatrics Society, 2015). D'autres thérapies non-pharmacologiques pourraient alors être prioritaires. Pour le traitement de la dépression majeure et des troubles anxieux, la TCC est plus efficace que les antidépresseurs à long-terme et elle est associée à moins d'effets indésirables (Institut National d'Excellence en Santé en Services Sociaux, 2015).

### **6.3 Implications pour la recherche**

Les personnes âgées de 65 ans et plus sont rarement incluses dans les ECR et dans les études observationnelles, alors cette étude a contribué à une meilleure compréhension des effets indésirables associés à l'adhésion aux antidépresseurs chez cette population. L'utilisation des entrevues à domicile a permis de dresser le portrait des effets indésirables liés à la prise d'antidépresseurs. Bien que tous les utilisateurs d'antidépresseurs aient été inclus dans les analyses, cette étude n'a pas réussi à déterminer l'indication pour laquelle l'antidépresseur a été prescrit. De futures études devront être conduites en couplant les données auto-rapportés par les participants aux données administratives, afin d'avoir plus d'information sur les antidépresseurs délivrés, plus précisément sur l'indication et la dose, ainsi que sur la polymédication. De plus, cette combinaison permettra de mesurer l'adhésion aux antidépresseurs à l'aide des renouvellements d'ordonnances à la pharmacie (Hess *et al.*, 2006). De cette façon, on pourra augmenter la validité des résultats en

mesurant la concordance entre les différentes mesures (Osterberg & Blaschke, 2005). Il serait aussi important de considérer (1) des facteurs psychosociaux tels que les croyances et les attitudes envers les antidépresseurs mesurés à l'aide du BMQ, le soutien social et la relation entre le médecin et le patient (Al Jumah *et al.*, 2014; De las Cuevas *et al.*, 2014; Voils *et al.*, 2005); (2) la qualité de vie; et (3) d'autres facteurs liés aux systèmes de santé tels que la contribution du bénéficiaire pour l'antidépresseur (Wang *et al.*, 2008). Ces facteurs sont des prédicteurs importants de l'adhésion aux antidépresseurs. Plusieurs études populationnelles ont rapporté qu'une surexpression de certains récepteurs sérotoninergiques a été associée à une augmentation du risque de survenue d'effets indésirables chez les personnes traitées avec des antidépresseurs (Fabbri *et al.*, 2015; Garfield *et al.*, 2014). Il serait intéressant d'étudier l'effet des tests pharmacogénétiques sur l'adhésion et la survenue des effets indésirables liés à la prise d'antidépresseurs. Cependant, ce type d'étude peut être onéreux et il faudra tenir compte de l'acceptabilité personnelle de la personne à effectuer ce test, car celles qui refusent de participer peuvent avoir des caractéristiques différentes. L'inclusion d'un test de génotypage dans les pratiques courantes permettra au médecin de choisir l'antidépresseur approprié, ce qui pourrait contribuer à l'amélioration de l'adhésion à cette thérapie. Finalement, des futures études pourront utiliser un devis mixte avec un volet qualitatif afin de mieux comprendre la perception des patients et des professionnels de la santé sur les effets indésirables et leurs impacts sur l'adhésion aux antidépresseurs.

#### **6.4 Forces et limites de l'étude**

Certaines limites doivent être prises en considération, car elles peuvent porter atteinte à la validité interne et externe de cette étude. Premièrement, il faut considérer la présence potentielle d'un biais de sélection lié à l'attrition des participants. L'étude ESA-Services possède trois temps de mesures et pour ce projet de mémoire, seules les données des participants du troisième volet ont été considérées. Des analyses complémentaires ont été effectuées pour examiner les caractéristiques sociodémographiques et cliniques des participants perdus de suivi entre T<sub>1</sub> et T<sub>2</sub> ainsi que pour T<sub>2</sub> et T<sub>3</sub>. Les participants ayant poursuivi au T<sub>2</sub> étaient plus des femmes [ $p=0,02$ ], plus jeunes [ $p < 0,001$ ] et avaient reçu

une meilleure éducation [ $p < 0,0001$ ]. Ceux ayant poursuivi au T<sub>3</sub> étaient plus jeunes [ $p < 0,001$ ], avaient reçu une meilleure éducation [ $p < 0,0001$ ], avaient moins de maladies chroniques [ $p < 0,001$ ], et avaient un plus faible score aux questionnaires K10 [ $p < 0,001$ ] et GAD-7 [ $p = 0,012$ ]. D'après ces analyses, on peut conclure que les aînés ayant participé au troisième volet de l'étude ESA-Services étaient plus éduqués et en meilleure santé physique et mentale. Un deuxième biais de sélection à considérer est le biais de non-réponse si les caractéristiques des médecins et des patients ayant accepté de participer à l'étude ESA-Services diffèrent des non-répondants. Pour les médecins (taux de réponse de 53 %), des analyses complémentaires ont été effectuées et aucune différence significative n'a été détectée pour le sexe [ $p = 0,09$ ] et le type d'organisation auquel ils appartiennent [ $p = 0,09$ ]. Quant au biais de non-réponse pour les participants, aucune différence significative n'a été observée pour le sexe [ $p = 0,52$ ] et le score sur le questionnaire K10 mesurant la détresse psychologique [ $p = 0,26$ ]. De plus, le recrutement des patients dans les salles d'attente de cliniques de première ligne était basé sur un échantillon de convenance, ce qui peut affecter la généralisation des résultats. En revanche, des analyses complémentaires ont montré que notre échantillon était similaire à la distribution des aînés dans la province du Québec quant à la moyenne d'âge [ $p = 0,74$ ] et le sexe [ $p = 0,13$ ].

Deuxièmement, il faut considérer la présence potentielle d'un biais d'information. L'utilisation des entrevues face-à-face avec les participants peut mener à un biais de désirabilité sociale. Pour limiter le biais en lien avec les effets indésirables rapportés, les participants ont utilisé une manette pour répondre aux différentes questions. Donc, il était impossible à l'intervieweur de connaître la réponse. De plus, les entrevues ont été effectuées dans la chambre la plus isolée de la maison afin que les réponses des participants ne soient pas influencées par la présence d'un membre de la famille. L'utilisation d'un questionnaire auto-rapporté pour mesurer l'adhésion aux antidépresseurs peut mener à une surestimation de celle-ci. Par contre, le MAQ est le questionnaire valide le plus utilisé dans les enquêtes épidémiologiques lorsque l'adhésion médicamenteuse est auto-rapportée, car il permet de réduire le biais d'acquiescement (Morisky *et al.*, 1986; Osterberg & Blaschke, 2005). Une erreur d'association peut survenir pour les effets indésirables, car ceux rapportés par les participants peuvent ne pas être directement reliés à la prise

d'antidépresseurs, mais à la prise d'un autre médicament en concomitance. Cependant, les analyses ont été contrôlées pour la prise de BZD en concomitance et la présence de comorbidités physiques.

Troisièmement, la dose de l'antidépresseur n'a pas été considérée durant les analyses, sachant que les effets indésirables sont considérés dose-dépendants (Khawam *et al.*, 2006; Richelson, 2002). Pour certaines indications, comme l'insomnie et la douleur chronique, les antidépresseurs sont prescrits à de plus faibles doses (Canadian Coalition For Seniors' Mental Health, 2006). Ceci pourrait influencer la survenue des effets indésirables, surtout que notre étude a inclus tous les utilisateurs sans tenir compte de l'indication.

Quatrièmement, cette étude est sujette au biais de déplétion des susceptibles. Ce biais se rapporte au fait que l'expérience passée d'un patient avec un médicament peut influencer le risque de développer l'évènement indésirable d'intérêt (Moride & Abenhaim, 1994). Ainsi, les personnes nouvellement traitées avec un antidépresseur sont plus sensibles aux effets indésirables et elles sont plus à risque d'arrêter la médication que les utilisateurs prévalents. Selon des analyses complémentaires, 16 % des nouveaux utilisateurs d'antidépresseurs ont arrêté leur médication dans l'année qui précède la troisième entrevue, alors ils n'ont pas été considérés comme des utilisateurs prévalents dans nos analyses. Si ce groupe a une plus grande probabilité de rapporter des effets indésirables que ceux qui sont devenus des cas prévalents, les résultats présentés dans cette étude pourraient sous-estimer la véritable association entre les effets indésirables et l'adhésion aux antidépresseurs.

Cinquièmement, cette étude a été réalisée chez des personnes âgées de 65 ans et plus ayant consulté en première ligne au Québec, vivant à domicile, ne présentant aucun problème cognitif et ayant pris un antidépresseur au cours des six mois précédant la troisième entrevue. Donc les résultats ne sont pas généralisables aux aînés ayant arrêté leur antidépresseur six mois précédant l'entrevue ainsi qu'aux aînés institutionnalisés qui présentent souvent des profils cliniques plus sévères. Les aînés vivant dans des établissements de soins de longue durée étaient les principaux consommateurs d'antidépresseurs au Canada, avec une prévalence d'utilisation s'élevant à 60,3 %

comparés à 19,1 % des aînés vivant dans la communauté (Canadian Institute for Health Information, 2018). Finalement, le devis utilisé dans l'étude ESA-Services ne permet pas de déterminer un lien de causalité entre les effets indésirables et l'adhésion aux antidépresseurs chez cette population.

En dépit des limites, plusieurs forces émergent de cette étude. À notre connaissance, c'est la première étude réalisée au Canada ayant évalué l'association entre les effets indésirables et l'adhésion aux antidépresseurs chez les aînés. Deuxièmement, le recours aux entrevues à domicile nous a permis d'inclure les participants couverts par les régimes médicament privés et publics, ce qui augmente la généralisation des résultats. Troisièmement, il n'y a eu aucune restriction sur l'indication pour l'antidépresseur, ce qui influence aussi la généralisation des résultats. Quatrièmement, les données provenant des entrevues de l'étude ESA-Services ont permis d'inclure plusieurs variables sociodémographiques et cliniques considérées comme des facteurs de confusion potentiels et qui ne sont pas présentes dans les bases de données administratives. Finalement, l'utilisation des régressions logistiques multi-niveaux nous a permis de tenir compte de la variabilité au niveau de l'adhésion aux antidépresseurs parmi les participants nichés dans les cliniques de première ligne. Le recours à ce modèle robuste nous a permis de contrôler de façon indirecte pour le nombre de médecins dans les cliniques médicales (Rice, 2011) ainsi que pour le type du médecin prescripteur (Stein *et al.*, 2006), deux prédicteurs importants de l'adhésion médicamenteuse.

## CONCLUSION

En conclusion, les travaux présentés dans ce mémoire ont montré que les personnes âgées de 65 ans et plus rapportant des effets indésirables, en particulier ceux liés aux troubles de sommeil et au système neurologique étaient plus susceptibles d'être non-adhérents aux antidépresseurs que ceux n'ayant pas rapportés ces effets indésirables. Par contre, la présence d'effets indésirables liés au système gastro-intestinal non-tolérables et des palpitations était associée à une meilleure adhésion aux antidépresseurs. Il s'agit d'une problématique importante, car l'utilisation des antidépresseurs chez cette population est en croissance surtout pour des conditions non-dépressives et les personnes âgées de 65 et plus sont rarement incluses dans les études observationnelles et les ECR. Des études épidémiologiques futures devront inclure un plus grand échantillon et utiliser des bases de données administratives pour obtenir des informations plus détaillées sur l'antidépresseur délivré, telles que l'indication, la durée du traitement et la dose. Il serait aussi intéressant de mener des études longitudinales afin d'évaluer l'impact de la survenue des effets indésirables à court-terme et à long-terme sur l'adhésion aux antidépresseurs chez les patients ayant reçu un antidépresseur pour des conditions psychiatriques et non-psychiatriques. Finalement, afin de réduire le fardeau associé aux effets indésirables et améliorer l'adhésion aux antidépresseurs, les professionnels de la santé devront suivre les guides de pratiques cliniques et s'assurer, en évaluant le rapport risque et bénéfice, que le l'antidépresseur est la meilleure option de traitement. De plus, le choix de l'antidépresseur devra être effectué en collaboration avec le patient et toutes les informations nécessaires sur le médicament, incluant les effets indésirables, doivent être mentionnées avant de commencer la thérapie.

## RÉFÉRENCES

- Aikens, J. E., Trivedi, R., Heapy, A., Pfeiffer, P. N., & Piette, J. D. (2015). Potential Impact of Incorporating a Patient-Selected Support Person into mHealth for Depression. *J Gen Intern Med*, *30*(6), 797-803.
- Al Jumah, K., Hassali, M. A., Al Qhatani, D., & El Tahir, K. (2014). Factors associated with adherence to medication among depressed patients from Saudi Arabia: a cross-sectional study. *Neuropsychiatr Dis Treat*, *10*, 2031-2037.
- Aljumah, K., Ahmad Hassali, A., & AlQhatani, S. (2014). Examining the relationship between adherence and satisfaction with antidepressant treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat*, *10*, 1433-1438.
- Allenet, B., Baudrant, M., Lehmann, A., Gauchet, A., Roustit, M., Bedouch, P., et al. (2013). [How can we evaluate medication adherence? What are the methods?]. *Ann Pharm Fr*, *71*(2), 135-141.
- American Geriatrics Society. (2015). American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*, *63*(11), 2227-2246.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Arnold, L. M., Hudson, J. I., Wang, F., Wohlreich, M. M., Prakash, A., Kajdasz, D. K., et al. (2009). Comparisons of the efficacy and safety of duloxetine for the treatment of fibromyalgia in patients with versus without major depressive disorder. *Clin J Pain*, *25*(6), 461-468.
- Assayag, J., Forget, A., Kettani, F. Z., Beauchesne, M. F., Moisan, J., & Blais, L. (2013). The impact of the type of insurance plan on adherence and persistence with antidepressants: a matched cohort study. *Can J Psychiatry*, *58*(4), 233-239.
- Beard, K. (1992). Adverse reactions as a cause of hospital admission in the aged. *Drugs Aging*, *2*(4), 356-367.
- Bennabi, D., Aouizerate, B., El-Hage, W., Doumy, O., Moliere, F., Courtet, P., et al. (2015). Risk factors for treatment resistance in unipolar depression: a systematic review. *J Affect Disord*, *171*, 137-141.
- Bet, P. M., Hugtenburg, J. G., Penninx, B. W., & Hoogendijk, W. J. (2013). Side effects of antidepressants during long-term use in a naturalistic setting. *Eur Neuropsychopharmacol*, *23*(11), 1443-1451.
- Bijlsma, M. J., Janssen, F., & Hak, E. (2016). Estimating time-varying drug adherence using electronic records: extending the proportion of days covered (PDC) method. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, *25*(3), 325-332.
- Bogner, H. R., Lin, J. Y., & Morales, K. H. (2006). Patterns of early adherence to the antidepressant citalopram among older primary care patients: the prospect study. *Int J Psychiatry Med*, *36*(1), 103-119.

- Bull, S. A., Hunkeler, E. M., Lee, J. Y., Rowland, C. R., Williamson, T. E., Schwab, J. R., et al. (2002). Discontinuing or switching selective serotonin-reuptake inhibitors. *Ann Pharmacother*, 36(4), 578-584.
- Burra, T. A., Chen, E., McIntyre, R. S., Grace, S. L., Blackmore, E. R., & Stewart, D. E. (2007). Predictors of self-reported antidepressant adherence. *Behav Med*, 32(4), 127-134.
- Campbell, D. J. T., Manns, B. J., Soril, L. J. J., & Clement, F. (2017). Comparison of Canadian public medication insurance plans and the impact on out-of-pocket costs. *CMAJ Open*, 5(4), E808-E813.
- Canadian Coalition For Seniors' Mental Health. (2006). National guidelines for senior's mental health: the assessment and treatment of depression. Retrieved from [https://ccsmh.ca/wp-content/uploads/2016/03/NatlGuideline\\_Depression.pdf](https://ccsmh.ca/wp-content/uploads/2016/03/NatlGuideline_Depression.pdf)
- Canadian Institute for Health Information. (2018). Drug use among seniors in Canada, 2016. Retrieved from [https://secure.cihi.ca/free\\_products/drug-use-among-seniors-2016-en-web.pdf](https://secure.cihi.ca/free_products/drug-use-among-seniors-2016-en-web.pdf)
- Canadian psychology association. (2013). An imperative for change: Access to psychological services for Canada. Retrieved from [http://www.cpa.ca/docs/File/Position/An\\_Imperative\\_for\\_Change.pdf](http://www.cpa.ca/docs/File/Position/An_Imperative_for_Change.pdf).
- Cantrell, C. R., Eaddy, M. T., Shah, M. B., Regan, T. S., & Sokol, M. C. (2006). Methods for evaluating patient adherence to antidepressant therapy: a real-world comparison of adherence and economic outcomes. *Med Care*, 44(4), 300-303.
- Chaix, B., & Chauvin, P. (2002). [The contribution of multilevel models in contextual analysis in the field of social epidemiology: a review of literature]. *Rev Epidemiol Sante Publique*, 50(5), 489-499.
- Charlesworth, C. J., Smit, E., Lee, D. S., Alramadhan, F., & Odden, M. C. (2015). Polypharmacy Among Adults Aged 65 Years and Older in the United States: 1988-2010. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 70(8), 989-995.
- Conseil du médicament. (2011). Portrait de l'usage des antidépresseurs chez les adultes assurés par le régime public d'assurance médicaments du Québec. Retrieved from <https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/CDM/Etudes/CdM-Portrait-antidepressseurs-201101.pdf>
- Coupland, C., Dhiman, P., Morriss, R., Arthur, A., Barton, G., & Hippisley-Cox, J. (2011). Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study. *BMJ*, 343, d4551.
- Cramer, J. A., Roy, A., Burrell, A., Fairchild, C. J., Fuldeore, M. J., Ollendorf, D. A., et al. (2008). Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health*, 11(1), 44-47.
- De las Cuevas, C., Penate, W., & Sanz, E. J. (2014). Risk factors for non-adherence to antidepressant treatment in patients with mood disorders. *Eur J Clin Pharmacol*, 70(1), 89-98.
- Demyttenaere, K. (2009). Factors underlying antidepressant nonadherence: Questions and answers. *Primary Psychiatry*, 16(9).
- Egualé, T., Winslade, N., Hanley, J. A., Buckeridge, D. L., & Tamblyn, R. (2010). Enhancing pharmacosurveillance with systematic collection of treatment indication in electronic prescribing: a validation study in Canada. *Drug Saf*, 33(7), 559-567.

- Fabbri, C., Souery, D., Calati, R., Crisafulli, C., Chierchia, A., Albani, D., et al. (2015). Genetics of psychotropic medication induced side effects in two independent samples of bipolar patients. *J Neural Transm (Vienna)*, *122*(1), 43-58.
- Fawzi, W., Abdel Mohsen, M. Y., Hashem, A. H., Moussa, S., Coker, E., & Wilson, K. C. (2012). Beliefs about medications predict adherence to antidepressants in older adults. *Int Psychogeriatr*, *24*(1), 159-169.
- Feinstein, A. R. (1990). On white-coat effects and the electronic monitoring of compliance. *Arch Intern Med*, *150*(7), 1377-1378.
- Fitch, K., Molnar, F. J., Power, B., Wilkins, D., & Man-Son-Hing, M. (2005). Antidepressant use in older people: family physicians' knowledge, attitudes, and practices. *Can Fam Physician*, *51*, 80-81.
- Food and Drug Administration. (2017). Learning about Side Effects. Retrieved from <https://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/ucm196029.htm>
- Garfield, L. D., Dixon, D., Nowotny, P., Lotrich, F. E., Pollock, B. G., Kristjansson, S. D., et al. (2014). Common selective serotonin reuptake inhibitor side effects in older adults associated with genetic polymorphisms in the serotonin transporter and receptors: data from a randomized controlled trial. *Am J Geriatr Psychiatry*, *22*(10), 971-979.
- George, C. F., Peveler, R. C., Heiliger, S., & Thompson, C. (2000). Compliance with tricyclic antidepressants: the value of four different methods of assessment. *Br J Clin Pharmacol*, *50*(2), 166-171.
- Giron, M. S., Fastbom, J., & Winblad, B. (2005). Clinical trials of potential antidepressants: to what extent are the elderly represented: a review. *Int J Geriatr Psychiatry*, *20*(3), 201-217.
- Glassman, A. H. (1998). Cardiovascular effects of antidepressant drugs: updated. *Int Clin Psychopharmacol*, *13 Suppl 5*, S25-30.
- Goethe, J. W., Woolley, S. B., Cardoni, A. A., Woznicki, B. A., & Piez, D. A. (2007). Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation: side effects and other factors that influence medication adherence. *J Clin Psychopharmacol*, *27*(5), 451-458.
- Goodnick, P. J., Kumar, A., Henry, J. H., Buki, V. M., & Goldberg, R. B. (1997). Sertraline in coexisting major depression and diabetes mellitus. *Psychopharmacol Bull*, *33*(2), 261-264.
- Govoni, S., Racchi, M., Masoero, E., Zamboni, M., & Ferini-Strambi, L. (2001). Extrapyramidal symptoms and antidepressant drugs: neuropharmacological aspects of a frequent interaction in the elderly. *Mol Psychiatry*, *6*(2), 134-142.
- Gregoire, J. P., Guibert, R., Archambault, A., & Contandriopoulos, A. P. (1992). Medication Compliance in a Family Practice: Testing a self-report questionnaire in a primary care setting. *Can Fam Physician*, *38*, 2333-2337.
- Grymonpre, R. E., Didur, C. D., Montgomery, P. R., & Sitar, D. S. (1998). Pill count, self-report, and pharmacy claims data to measure medication adherence in the elderly. *Ann Pharmacother*, *32*(7-8), 749-754.
- Gurwitz, J. H. (2004). Polypharmacy: a new paradigm for quality drug therapy in the elderly? *Arch Intern Med*, *164*(18), 1957-1959.
- Hawkshead, J., & Krousel-Wood, A. (2007). Techniques for Measuring Medication Adherence in Hypertensive Patients in Outpatient Settings: Advantages and Limitations. *Dis Manage Health Outcome*, *15*(2), 109-118.

- Hess, L. M., Raebel, M. A., Conner, D. A., & Malone, D. C. (2006). Measurement of adherence in pharmacy administrative databases: a proposal for standard definitions and preferred measures. *Ann Pharmacother*, *40*(7-8), 1280-1288.
- Hoehn-Saric, R., Lipsey, J. R., & McLeod, D. R. (1990). Apathy and indifference in patients on fluvoxamine and fluoxetine. *J Clin Psychopharmacol*, *10*(5), 343-345.
- Hu, X. H., Bull, S. A., Hunkeler, E. M., Ming, E., Lee, J. Y., Fireman, B., et al. (2004). Incidence and duration of side effects and those rated as bothersome with selective serotonin reuptake inhibitor treatment for depression: patient report versus physician estimate. *J Clin Psychiatry*, *65*(7), 959-965.
- Institut Canadien d'Information sur la Santé. (2013). Hospitalisations liées aux réactions indésirables aux médicaments chez les personnes âgées, de 2006 à 2011. Retrieved from [https://secure.cihi.ca/free\\_products/Hospitalizations for ADR-FRweb.pdf](https://secure.cihi.ca/free_products/Hospitalizations%20for%20ADR-FRweb.pdf)
- Institut National d'Excellence en Santé en Services Sociaux. (2015). Avis sur l'accès équitable aux services de psychothérapie: Volet I – Examen des données probantes sur l'efficacité et le coût de la psychothérapie comparativement à ceux de la pharmacothérapie dans le traitement des adultes atteints de troubles anxieux et dépressifs. Retrieved from [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/PsychiatriePsychologie/INESSS Psychotherapie VoletI cout psycho compare cout pharmaco.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/PsychiatriePsychologie/INESSS_Psychotherapie_VoletI_cout_psycho_compare_cout_pharmaco.pdf)
- Johnson, J., Weissman, M. M., & Klerman, G. L. (1992). Service utilization and social morbidity associated with depressive symptoms in the community. *JAMA*, *267*(11), 1478-1483.
- Jones, D. K., Gusmano, M. K., Nadash, P., & Miller, E. A. (2018). Undermining the ACA through the executive branch and federalism: what the Trump administration's approach to health reform means for older Americans. *J Aging Soc Policy*, *30*(3-4), 282-299.
- Joo, J. H., Lenze, E. J., Mulsant, B. H., Begley, A. E., Weber, E. M., Stack, J. A., et al. (2002). Risk factors for falls during treatment of late-life depression. *J Clin Psychiatry*, *63*(10), 936-941.
- Karlamangla, A., Tinetti, M., Guralnik, J., Studenski, S., Wetle, T., & Reuben, D. (2007). Comorbidity in older adults: nosology of impairment, diseases, and conditions. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, *62*(3), 296-300.
- Karve, S., Cleves, M. A., Helm, M., Hudson, T. J., West, D. S., & Martin, B. C. (2009). Good and poor adherence: optimal cut-point for adherence measures using administrative claims data. *Curr Med Res Opin*, *25*(9), 2303-2310.
- Katz, A. J., Dusetzina, S. B., Farley, J. F., Ellis, A. R., Gaynes, B. N., Castillo, W. C., et al. (2012). Distressing adverse events after antidepressant switch in the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR\*D) trial: influence of adverse events during initial treatment with citalopram on development of subsequent adverse events with an alternative antidepressant. *Pharmacotherapy*, *32*(3), 234-243.
- Katzman, M. A., Bleau, P., Blier, P., Chokka, P., Kjernisted, K., Van Ameringen, M., et al. (2014). Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. *BMC Psychiatry*, *14* Suppl 1, S1.

- Kelly, K., Posternak, M., & Alpert, J. E. (2008). Toward achieving optimal response: understanding and managing antidepressant side effects. *Dialogues Clin Neurosci*, *10*(4), 409-418.
- Kennedy, J., & Morgan, S. (2006). A cross-national study of prescription nonadherence due to cost: data from the Joint Canada-United States Survey of Health. *Clin Ther*, *28*(8), 1217-1224.
- Kennedy, S. H., Lam, R. W., McIntyre, R. S., Tourjman, S. V., Bhat, V., Blier, P., et al. (2016). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *Can J Psychiatry*, *61*(9), 540-560.
- Khawam, E. A., Laurencic, G., & Malone, D. A., Jr. (2006). Side effects of antidepressants: an overview. *Cleve Clin J Med*, *73*(4), 351-353, 356-361.
- Kim, S. F., Huang, A. S., Snowman, A. M., Teuscher, C., & Snyder, S. H. (2007). From the Cover: Antipsychotic drug-induced weight gain mediated by histamine H1 receptor-linked activation of hypothalamic AMP-kinase. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *104*(9), 3456-3459.
- Kostev, K., Ehlken, B., Rex, J., Engelhard, J., Altmann, V., & Heilmaier, C. (2014). Which Adverse Effects Influence the Dropout Rate in Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (Ssri) Treatment? *Value Health*, *17*(7), A460.
- Lam, R. W., McIntosh, D., Wang, J., Enns, M. W., Kolivakis, T., Michalak, E. E., et al. (2016). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 1. Disease Burden and Principles of Care. *Can J Psychiatry*, *61*(9), 510-523.
- Law, M. R., Cheng, L., Dhalla, I. A., Heard, D., & Morgan, S. G. (2012). The effect of cost on adherence to prescription medications in Canada. *CMAJ*, *184*(3), 297-302.
- Licht, C. M., de Geus, E. J., Seldenrijk, A., van Hout, H. P., Zitman, F. G., van Dyck, R., et al. (2009). Depression is associated with decreased blood pressure, but antidepressant use increases the risk for hypertension. *Hypertension*, *53*(4), 631-638.
- Lin, E. H., Von Korff, M., Katon, W., Bush, T., Simon, G. E., Walker, E., et al. (1995). The role of the primary care physician in patients' adherence to antidepressant therapy. *Med Care*, *33*(1), 67-74.
- Livingston, M. G., & Livingston, H. M. (1996). Monoamine oxidase inhibitors. An update on drug interactions. *Drug Saf*, *14*(4), 219-227.
- Lorenz, D., Schwieger, D., Moises, H., & Deuschl, G. (2006). Quality of life and personality in essential tremor patients. *Mov Disord*, *21*(8), 1114-1118.
- Lupattelli, A., Spigset, O., Bjornsdottir, I., Hameen-Anttila, K., Mardby, A. C., Panchaud, A., et al. (2015). Patterns and factors associated with low adherence to psychotropic medications during pregnancy--a cross-sectional, multinational web-based study. *Depress Anxiety*, *32*(6), 426-436.
- MacQueen, G. M., Frey, B. N., Ismail, Z., Jaworska, N., Steiner, M., Lieshout, R. J., et al. (2016). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 6. Special Populations: Youth, Women, and the Elderly. *Can J Psychiatry*, *61*(9), 588-603.

- Maidment, R., Livingston, G., & Katona, C. (2002). Just keep taking the tablets: adherence to antidepressant treatment in older people in primary care. *Int J Geriatr Psychiatry, 17*(8), 752-757.
- Mark, T. L., Joish, V. N., Hay, J. W., Sheehan, D. V., Johnston, S. S., & Cao, Z. (2011). Antidepressant use in geriatric populations: the burden of side effects and interactions and their impact on adherence and costs. *Am J Geriatr Psychiatry, 19*(3), 211-221.
- Martin, B. C., Wiley-Exley, E. K., Richards, S., Domino, M. E., Carey, T. S., & Sleath, B. L. (2009). Contrasting measures of adherence with simple drug use, medication switching, and therapeutic duplication. *Ann Pharmacother, 43*(1), 36-44.
- Masand, P. S., & Gupta, S. (2002). Long-term side effects of newer-generation antidepressants: SSRIS, venlafaxine, nefazodone, bupropion, and mirtazapine. *Ann Clin Psychiatry, 14*(3), 175-182.
- Massamba, V., Vasiliadis, H. M., & Preville, M. (2017). Determinants of follow-up care associated with incident antidepressant use in older adults. *BMC Res Notes, 10*(1), 419.
- Melfi, C. A., Chawla, A. J., Croghan, T. W., Hanna, M. P., Kennedy, S., & Sredl, K. (1998). The effects of adherence to antidepressant treatment guidelines on relapse and recurrence of depression. *Arch Gen Psychiatry, 55*(12), 1128-1132.
- Merrick, E. L., Hodgkin, D., Panas, L., Soumerai, S. B., & Ritter, G. (2012). Is Customization in Antidepressant Prescribing Associated with Acute-Phase Treatment Adherence? *J Pharm Health Serv Res, 3*(1), 11-16.
- Michelson, D., Amsterdam, J. D., Quitkin, F. M., Reimherr, F. W., Rosenbaum, J. F., Zajecka, J., et al. (1999). Changes in weight during a 1-year trial of fluoxetine. *Am J Psychiatry, 156*(8), 1170-1176.
- Mojtabai, R., & Olfson, M. (2011). Proportion of antidepressants prescribed without a psychiatric diagnosis is growing. *Health Aff (Millwood), 30*(8), 1434-1442.
- Montejo, A. L., Llorca, G., Izquierdo, J. A., & Rico-Villademoros, F. (2001). Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. Spanish Working Group for the Study of Psychotropic-Related Sexual Dysfunction. *J Clin Psychiatry, 62 Suppl 3*, 10-21.
- Montejo-Gonzalez, A. L., Llorca, G., Izquierdo, J. A., Ledesma, A., Bousoño, M., Calcedo, A., et al. (1997). SSRI-induced sexual dysfunction: fluoxetine, paroxetine, sertraline, and fluvoxamine in a prospective, multicenter, and descriptive clinical study of 344 patients. *J Sex Marital Ther, 23*(3), 176-194.
- Moride, Y., & Abenhaim, L. (1994). Evidence of the depletion of susceptibles effect in non-experimental pharmacoepidemiologic research. *J Clin Epidemiol, 47*(7), 731-737.
- Morisky, D. E., Ang, A., Krousel-Wood, M., & Ward, H. J. (2008). Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich), 10*(5), 348-354.
- Morisky, D. E., Green, L. W., & Levine, D. M. (1986). Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care, 24*(1), 67-74.
- Morkem, R., Barber, D., Williamson, T., & Patten, S. B. (2015). A Canadian Primary Care Sentinel Surveillance Network Study Evaluating Antidepressant Prescribing in Canada From 2006 to 2012. *Can J Psychiatry, 60*(12), 564-570.

- Myers, J., Wielage, R. C., Han, B., Price, K., Gahn, J., Paget, M. A., et al. (2014). The efficacy of duloxetine, non-steroidal anti-inflammatory drugs, and opioids in osteoarthritis: a systematic literature review and meta-analysis. *BMC Musculoskeletal Disord*, *15*, 76.
- Nelson, J. C. (1997). Safety and tolerability of the new antidepressants. *J Clin Psychiatry*, *58 Suppl 6*, 26-31.
- Nemeroff, C. B. (1994). Evolutionary trends in the pharmacotherapeutic management of depression. *J Clin Psychiatry*, *55 Suppl*, 3-15; discussion 16-17.
- Osterberg, L., & Blaschke, T. (2005). Adherence to medication. *N Engl J Med*, *353*(5), 487-497.
- Papakostas, G. I., Homberger, C. H., & Fava, M. (2008). A meta-analysis of clinical trials comparing mirtazapine with selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of major depressive disorder. *J Psychopharmacol*, *22*(8), 843-848.
- Park, Y. M. (2017). Serum Prolactin Levels in Patients with Major Depressive Disorder Receiving Selective Serotonin-Reuptake Inhibitor Monotherapy for 3 Months: A Prospective Study. *Psychiatry Investig*, *14*(3), 368-371.
- Parraga Martinez, I., Lopez-Torres Hidalgo, J., del Campo del Campo, J. M., Villena Ferrer, A., Morena Rayo, S., Escobar Rabadan, F., et al. (2014). [Adherence to patients antidepressant treatment and the factors associated of non-compliance]. *Aten Primaria*, *46*(7), 357-366.
- Paterson, D. L., Potoski, B., & Capitano, B. (2002). Measurement of adherence to antiretroviral medications. *J Acquir Immune Defic Syndr*, *31 Suppl 3*, S103-106.
- Patten, S. B., Esposito, E., & Carter, B. (2007). Reasons for antidepressant prescriptions in Canada. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, *16*(7), 746-752.
- Pollock, B. G. (1999). Adverse reactions of antidepressants in elderly patients. *J Clin Psychiatry*, *60 Suppl 20*, 4-8.
- Preville, M., Lamoureux-Lamarche, C., Vasiliadis, H. M., Grenier, S., Potvin, O., Quesnel, L., et al. (2014). The 6-month prevalence of posttraumatic stress syndrome (PTSS) among older adults: validity and reliability of the PTSS scale. *Can J Psychiatry*, *59*(10), 548-555.
- Rang, H. P., Dale, M. M., Ritter, J. M., & Flower, R. J. (2007). Chapter 39: Antidepressant drugs *Rang & Dale's pharmacology*. Edinburgh: Churchill Livingstone.
- Régie de l'assurance maladie du Québec. (2016). Principales variables selon la catégorie de personnes assurées Régime public d'assurance médicaments, Québec, 2016. Retrieved from [https://www4.prod.ramq.gouv.qc.ca/IST/CD/CDF/DifsnInfoStats/CDF1/CnsulInfoStatsCNC\\_iut/DifsnInfoStats.aspx?ETAPE\\_COUR=3&IdPatronRapp=12&Annee=2016&Per=0&LANGUE=fr-CA](https://www4.prod.ramq.gouv.qc.ca/IST/CD/CDF/DifsnInfoStats/CDF1/CnsulInfoStatsCNC_iut/DifsnInfoStats.aspx?ETAPE_COUR=3&IdPatronRapp=12&Annee=2016&Per=0&LANGUE=fr-CA)
- Régie de l'assurance maladie du Québec. (2017). List des médicaments. Retrieved from [http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/liste\\_med/liste\\_med\\_2\\_017\\_10\\_18\\_fr.pdf](http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/liste_med/liste_med_2_017_10_18_fr.pdf)
- Rice, A. M. (2011). Successful affiliations: principles and practices. *Front Health Serv Manage*, *27*(4), 13-18; discussion 39-41.
- Richelson, E. (2002). The clinical relevance of antidepressant interaction with neurotransmitter transporters and receptors. *Psychopharmacol Bull*, *36*(4), 133-150.
- Rivero-Santana, A., Perestelo-Perez, L., Perez-Ramos, J., Serrano-Aguilar, P., & De Las Cuevas, C. (2013). Sociodemographic and clinical predictors of compliance with

- antidepressants for depressive disorders: systematic review of observational studies. *Patient Prefer Adherence*, 7, 151-169.
- Roose, S. P., Glassman, A. H., & Dalack, G. W. (1989). Depression, heart disease, and tricyclic antidepressants. *J Clin Psychiatry*, 50 Suppl, 12-16; discussion 17.
- Rotermann, M., Sanmartin, C., Hennessy, D., & Arthur, M. (2014). Prescription medication use by Canadians aged 6 to 79. *Health Rep*, 25(6), 3-9.
- Salzman, C. (1995). Medication compliance in the elderly. *J Clin Psychiatry*, 56 Suppl 1, 18-22; discussion 23.
- Sanglier, T., Saragoussi, D., Milea, D., Auray, J. P., Valuck, R. J., & Tournier, M. (2011). Comparing antidepressant treatment patterns in older and younger adults: a claims database analysis. *J Am Geriatr Soc*, 59(7), 1197-1205.
- Santé Canada. (2017). Recherche de produits pharmaceutiques en ligne. Retrieved from <https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>
- Sawada, N., Uchida, H., Suzuki, T., Watanabe, K., Kikuchi, T., Handa, T., et al. (2009). Persistence and compliance to antidepressant treatment in patients with depression: a chart review. *BMC Psychiatry*, 9, 38.
- Schuman, H., & Presser, S. (1979). The Open and Closed Question. *American Sociological Review*, 44(5), 692-712.
- Serna, M. C., Cruz, I., Real, J., Gasco, E., & Galvan, L. (2010). Duration and adherence of antidepressant treatment (2003 to 2007) based on prescription database. *Eur Psychiatry*, 25(4), 206-213.
- Sheehan, D. V., Keene, M. S., Eaddy, M., Krulewicz, S., Kraus, J. E., & Carpenter, D. J. (2008). Differences in medication adherence and healthcare resource utilization patterns: older versus newer antidepressant agents in patients with depression and/or anxiety disorders. *CNS Drugs*, 22(11), 963-973.
- Smith-Palmer, J., Brandle, M., Trevisan, R., Orsini Federici, M., Liabat, S., & Valentine, W. (2014). Assessment of the association between glycemic variability and diabetes-related complications in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, 105(3), 273-284.
- Smitherman, T. A., Burch, R., Sheikh, H., & Loder, E. (2013). The prevalence, impact, and treatment of migraine and severe headaches in the United States: a review of statistics from national surveillance studies. *Headache*, 53(3), 427-436.
- Stahl, S. M. (1998). Selecting an antidepressant by using mechanism of action to enhance efficacy and avoid side effects. *J Clin Psychiatry*, 59 Suppl 18, 23-29.
- Statistique Canada. (2016). Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes - Composante annuelle (ESCC). Retrieved from [http://www23.statcan.gc.ca/imdb/p2SV\\_f.pl?Function=getSurvey&Id=259374](http://www23.statcan.gc.ca/imdb/p2SV_f.pl?Function=getSurvey&Id=259374)
- Stein, M. B., Cantrell, C. R., Sokol, M. C., Eaddy, M. T., & Shah, M. B. (2006). Antidepressant adherence and medical resource use among managed care patients with anxiety disorders. *Psychiatr Serv*, 57(5), 673-680.
- Svarstad, B. L., Chewning, B. A., Sleath, B. L., & Claesson, C. (1999). The Brief Medication Questionnaire: a tool for screening patient adherence and barriers to adherence. *Patient Educ Couns*, 37(2), 113-124.
- Tamblyn, R., Huang, A., Kawasumi, Y., Bartlett, G., Grad, R., Jacques, A., et al. (2006). The development and evaluation of an integrated electronic prescribing and drug management system for primary care. *J Am Med Inform Assoc*, 13(2), 148-159.

- Tan, X., Patel, I., & Chang, J. (2014). Review of the four item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-4) and eight item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8). *Inov Pharm*, 5(3).
- Thase, M. E. (1998). Effects of venlafaxine on blood pressure: a meta-analysis of original data from 3744 depressed patients. *J Clin Psychiatry*, 59(10), 502-508.
- Thompson, K., Kulkarni, J., & Sergejew, A. A. (2000). Reliability and validity of a new Medication Adherence Rating Scale (MARS) for the psychoses. *Schizophr Res*, 42(3), 241-247.
- Toward Optimized Practice. (2015). Assessment to management of adult insomnia - Clinical Practice Guideline. Retrieved from [http://www.topalbertadoctors.org/cpgs/?sid=18&cpg\\_cats=79](http://www.topalbertadoctors.org/cpgs/?sid=18&cpg_cats=79)
- Trindade, E., Menon, D., Topfer, L. A., & Coloma, C. (1998). Adverse effects associated with selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants: a meta-analysis. *CMAJ*, 159(10), 1245-1252.
- Uddin, M. A., Soivong, P., Lasuka, D., & Juntasopeepun, P. (2017). Factors related to quality of life among older adults in Bangladesh: A cross sectional survey. *Nurs Health Sci*, 19(4), 518-524.
- Van Acker, K., Bouhassira, D., De Bacquer, D., Weiss, S., Matthys, K., Raemen, H., et al. (2009). Prevalence and impact on quality of life of peripheral neuropathy with or without neuropathic pain in type 1 and type 2 diabetic patients attending hospital outpatients clinics. *Diabetes Metab*, 35(3), 206-213.
- Vanderkooy, J. D., Kennedy, S. H., & Bagby, R. M. (2002). Antidepressant side effects in depression patients treated in a naturalistic setting: a study of bupropion, moclobemide, paroxetine, sertraline, and venlafaxine. *Can J Psychiatry*, 47(2), 174-180.
- Vasiliadis, H. M., Chudzinski, V., Gontijo-Guerra, S., & Preville, M. (2015). Screening instruments for a population of older adults: The 10-item Kessler Psychological Distress Scale (K10) and the 7-item Generalized Anxiety Disorder Scale (GAD-7). *Psychiatry Res*, 228(1), 89-94.
- Vasiliadis, H. M., Latimer, E., Dionne, P. A., & Preville, M. (2013). The costs associated with antidepressant use in depression and anxiety in community-living older adults. *Can J Psychiatry*, 58(4), 201-209.
- Voils, C. I., Steffens, D. C., Flint, E. P., & Bosworth, H. B. (2005). Social support and locus of control as predictors of adherence to antidepressant medication in an elderly population. *Am J Geriatr Psychiatry*, 13(2), 157-165.
- von Wolff, A., Holzel, L. P., Westphal, A., Harter, M., & Kriston, L. (2013). Selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants in the acute treatment of chronic depression and dysthymia: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*, 144(1-2), 7-15.
- Vrijens, B., De Geest, S., Hughes, D. A., Przemyslaw, K., Demonceau, J., Ruppar, T., et al. (2012). A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol*, 73(5), 691-705.
- Wahl, C., Gregoire, J. P., Teo, K., Beaulieu, M., Labelle, S., Leduc, B., et al. (2005). Concordance, compliance and adherence in healthcare: closing gaps and improving outcomes. *Healthc Q*, 8(1), 65-70.

- Wang, P. S., Patrick, A. R., Dormuth, C. R., Avorn, J., Maclure, M., Canning, C. F., et al. (2008). The impact of cost sharing on antidepressant use among older adults in British Columbia. *Psychiatr Serv*, *59*(4), 377-383.
- Weilburg, J. B. (2004). An overview of SSRI and SNRI therapies for depression. *Manag Care*, *13*(6 Suppl Depression), 25-33.
- White, T. J., Vanderplas, A., Ory, C., Dezii, C. M., & Chang, E. (2003). Economic impact of patient adherence with antidepressant therapy within a managed care organization. *Dis Manag Health Outcomes*, *11*(12), 817-822.
- Wilson, K., & Mottram, P. (2004). A comparison of side effects of selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants in older depressed patients: a meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*, *19*(8), 754-762.
- Wong, J., Motulsky, A., Abrahamowicz, M., Egualé, T., Buckeridge, D. L., & Tamblyn, R. (2017). Off-label indications for antidepressants in primary care: descriptive study of prescriptions from an indication based electronic prescribing system. *BMJ*, *356*, j603.
- Wong, J., Motulsky, A., Egualé, T., Buckeridge, D. L., Abrahamowicz, M., & Tamblyn, R. (2016). Treatment Indications for Antidepressants Prescribed in Primary Care in Quebec, Canada, 2006-2015. *JAMA*, *315*(20), 2230-2232.
- World Health Organization. (2003). Adherence to long-term therapies: Evidence for action. Retrieved from <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42682/1/9241545992.pdf>
- Yazdanyar, A., & Newman, A. B. (2009). The burden of cardiovascular disease in the elderly: morbidity, mortality, and costs. *Clin Geriatr Med*, *25*(4), 563-577, vii.

**ANNEXES**

ANNEXE 1 : Approbation éthique pour l'étude ESA-Services



Sherbrooke, le 31 janvier 2018

Pre Helen-Maria Vasiliadis  
FMSS Département des sciences de la santé communautaire  
Université de Sherbrooke - Campus Longueuil

**Objet : Approbation d'une demande de renouvellement annuel par le  
Comité d'éthique de la recherche du CIUSSS de l'Estrie - CHUS**

**Projet #2014-437-IUGS - ESA SERVICES CYCLE**

La qualité de vie et les coûts associés aux traitements basés sur des données probantes pour la dépression et l'anxiété chez les personnes âgées en soins primaires

Bonjour Pre Vasiliadis,

La présente est pour vous informer que nous avons reçu le formulaire de demande de renouvellement annuel (F9 - 18519) pour le projet mentionné ci-haut.

**Une nouvelle approbation a été émise par le Comité d'éthique de la recherche du CIUSSS de l'Estrie - CHUS via révision accélérée et sera valide du 7 février 2018 au 7 février 2019.**

Il est à noter qu'aucun membre du comité d'éthique participant à l'évaluation et à l'approbation de ce projet n'est impliqué dans celui-ci.

**Attestation du CÉR (REBA) :**

En ce qui concerne ce projet de recherche, à titre de représentant du Comité d'éthique de la recherche du CIUSSS de l'Estrie - CHUS, je certifie que:

1. La composition de ce comité d'éthique satisfait aux exigences pertinentes prévues dans le titre 5 de la partie C du Règlement sur les aliments et drogues.
2. Le comité d'éthique de la recherche exerce ses activités de manière conforme aux bonnes pratiques cliniques.
3. Ce comité d'éthique a examiné et approuvé le formulaire de consentement et le protocole d'essai clinique qui sera mené par le chercheur susmentionné, au lieu d'essai indiqué. L'approbation et les opinions du présent comité ont été consignées par écrit.
4. Ce Comité est conforme aux normes américaines. (FWA #00005894 et IRB #00003849)

Espérant le tout à votre convenance, je vous prie d'agréer, Pre Vasiliadis, mes salutations distinguées.

Annabelle Cumyn, MDCM, MHPE  
Co-Présidente du CÉR du CIUSSS de l'Estrie - CHUS

ANNEXE 2 : Approbation de la commission d'accès à l'information du Québec (CAI) pour l'acquisition des données de la RAMQ et le jumelage avec les données de l'étude ESA-services T<sub>1</sub>



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

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

**Bureau de Montréal**  
Bureau 18.200  
500, boulevard René-Lévesque Ouest  
Montréal (Québec) H2Z 1W7  
Téléphone : 514 873-4196  
Télécopieur : 514 844-6170

Sans frais : 1 888 528-7741 | [cai.communications@cai.gouv.qc.ca](mailto:cai.communications@cai.gouv.qc.ca) | [www.cai.gouv.qc.ca](http://www.cai.gouv.qc.ca)

Québec, le 28 octobre 2011

Monsieur Michel Prévile  
Centre de recherche  
Hôpital Charles LeMoyné  
3120, boul. Taschereau  
Greenfield Park (Québec) J4V 2H1

N/Réf. : 11 03 68

Monsieur,

Nous avons bien reçu votre demande d'autorisation afin de recevoir communication de renseignements personnels du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) et du MSSS, par l'entremise de ses mandataires, la RAMQ et l'Institut de la statistique du Québec (ISQ), pour votre étude intitulée « *Programme de recherche en santé mentale et vieillissement : pour soutenir le changement* ». Cette étude vise à fournir des données probantes aux chercheurs, aux cliniciens et aux décideurs sur la réponse des services de santé primaires aux besoins d'évaluation et de traitement en santé mentale de la population âgée de la région de la Montérégie et, également, de documenter le changement sur cinq ans dans la performance des services de santé primaires dans le domaine de la santé mentale et du vieillissement.

Pour réaliser cette étude, la Commission comprend qu'une cohorte composée d'environ 2 000 participants admissibles, âgés de 65 ans et plus et recrutés dans la salle d'attente de médecins omnipraticiens volontaires ayant leur pratique médicale en Montérégie, sera constituée. Cette cohorte sera répartie en deux groupes de participants présentant ou non au moins un symptôme de détresse psychologique. Tous les participants seront interviewés à leur domicile par une infirmière de recherche dans les deux jours suivant leur consentement. La cohorte finale est évaluée à environ 1 800 participants.

Pour tous les participants qui consentiront par écrit à participer à l'étude, nous comprenons que vous désirez obtenir l'autorisation de la Commission afin de recevoir communication des renseignements personnels énumérés en annexe, lesquels seront extraits des fichiers de la RAMQ, du MSSS et de l'ISQ pour une période de trois ans précédant

l'entrevue jusqu'à trois ans suivant cette entrevue. Cette période correspond approximativement à la période comprise entre 2008 et 2015, puisque les premières entrevues ont été initiées en février 2011.

Nous comprenons que pour la constitution d'un fichier d'analyse anonymisé comprenant l'ensemble des renseignements recueillis auprès des participants et ceux extraits des fichiers médico-administratifs, vous communiquerez les renseignements personnels suivants à la RAMQ, afin qu'elle puisse identifier les participants aux fichiers « *Personnes assurées* » de la RAMQ et des hospitalisations du MSSS :

- Numéro d'identification du participant (numéro unique attribué par le chercheur);
- Numéro d'assurance maladie (NAM);
- Nom et prénom du participant;
- Date de naissance (AAAA-MM-JJ);
- Adresse complète du participant;
- Date de l'entrevue (AAAA-MM-JJ).

À la suite de l'identification des participants, la RAMQ fera parvenir les renseignements personnels énumérés ci-dessous au MSSS et à l'ISQ, afin qu'ils puissent également identifier les participants dans les fichiers « *Performance hospitalière* » et « *Décès* » du MSSS :

**Fichier « APR\_DRG—MSSS » (*Performance hospitalière*)**, pour chacun des participants de l'étude dont la date de départ du séjour hospitalier est comprise dans la période étudiée :

- Numéro séquentiel banalisé du séjour hospitalier;
- Numéro banalisé de l'individu (attribué par la RAMQ);
- Numéro établissement MSSS (ou code d'installation);
- Type de soin (ou type d'établissement);
- Numéro de dossier médical du centre hospitalier;
- Date d'admission (AAAA-MM-JJ);
- Date de départ (AAAA-MM-JJ).

**Fichier « Décès—ISQ »**, pour chacun des participants de l'étude :

- Numéro banalisé de l'individu;
- NAM;
- Nom et prénom du participant;
- Sexe;
- Date de naissance (AAAA-MM-JJ).

Finalement, la RAMQ, le MSSS et l'ISQ vous communiqueront les renseignements nécessaires pour l'étude tels que décrits en annexe.

La Commission comprend que tous les renseignements communiqués à la RAMQ par votre équipe de recherche ainsi que ceux communiqués par la RAMQ, le MSSS et l'ISQ seront entreposés sur des CD protégés par des mots de passe et seront transférés de manière sécuritaire, par courrier recommandé. Les mots de passe seront transmis séparément.

Les renseignements personnels, tels que les nom, prénom, adresse, NAM et date de naissance, seront enregistrés dans un fichier séparé et la correspondance entre ces noms et les numéros de participants sera conservée séparément et ne sera pas accessible aux chercheurs. Seuls vous et votre statisticien aurez accès à ces renseignements, lesquels seront enregistrés de manière sécuritaire sur le serveur de l'Hôpital Charles LeMoine (HCLM).

Tous les renseignements communiqués par la RAMQ ou recueillis au cours des entrevues seront enregistrés dans un répertoire protégé sur le serveur de l'HCLM. Le fichier d'analyse créé pour l'étude comprendra les renseignements médico-administratifs ainsi que les renseignements recueillis lors des enquêtes, mais tous ces renseignements seront anonymisés. Chaque participant sera identifié par son numéro d'identification unique ou son numéro banalisé de l'individu, sa date de naissance sera remplacée par son âge et son code postal comprendra les trois premiers caractères uniquement. Les noms des médecins traitants ou des médecins identifiés par les participants ne seront pas enregistrés dans le fichier d'analyse. À des fins de sécurité, une copie de tous les fichiers sera enregistrée sur un serveur externe sécurisé, situé dans un bureau verrouillé au Centre de recherche de l'HCLM, sur un ordinateur sécurisé.

La Commission comprend également qu'un fichier de recherche anonymisé et sécurisé, comprenant des valeurs de calculs, des sommes ou des totaux, sera constitué afin de faciliter la collaboration avec vos chercheurs. Ce fichier ne permettra pas d'identifier un participant.

Ainsi, après étude 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* (L.R.Q., c. A-2.1), la Commission vous autorise à recevoir communication des renseignements personnels décrits en annexe, lesquels seront extraits des fichiers de la RAMQ, du MSSS et de l'ISQ selon les modalités susmentionnées quant aux périodes d'extraction des renseignements, et ce, pour environ 1 800 participants ayant consenti à participer à l'étude.

La présente autorisation est également 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 qui n'ont pas signé le formulaire de demande d'autorisation et à toute autre personne qui pourrait s'y joindre;

- vous devez utiliser les renseignements reçus aux seules fins de cette étude;
- dans vos rapports, vous ne devez pas publier de renseignement permettant d'identifier une personne physique;
- vous ne devez pas communiquer un renseignement reçu à d'autres personnes que celles qui sont autorisées à le recevoir dans le cadre de cette recherche;
- vous devez transmettre à la Commission une copie de l'avis favorable du comité d'éthique de la recherche de l'HCLM;
- vous devez conserver de manière sécuritaire tous les formulaires de consentement signés par les participants afin qu'ils puissent être consultés, si nécessaire, par le MSSS, la RAMQ, l'ISQ ou la Commission;
- vous devez détruire tous les renseignements pour lesquels l'autorisation de la Commission vous est accordée, au plus tard le **31 octobre 2016**.

La Commission prend note que la RAMQ, le MSSS et l'ISQ détruiront tous les renseignements personnels communiqués par vous pour cette étude dès que le jumelage, la validation et la communication des renseignements médico-administratifs seront terminés.

Outre la présente autorisation, la Commission vous rappelle que la décision de vous communiquer les renseignements personnels demandés relève de la compétence du MSSS, de la RAMQ et de l'ISQ qui les détiennent légalement.

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

Le président,

  
M. Jean Chartier

c. c. M<sup>me</sup> Chantal Garcia, RAMQ  
M<sup>me</sup> Joanne Gaumond, RAMQ  
M. Claude Lamarre, MSSS  
M<sup>me</sup> Guylaine St-Pierre, MSSS  
M<sup>me</sup> Latifa Elfassihi, MSSS  
M<sup>me</sup> Marie-José Péan, ISQ