

PUBLICATION DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE N° 8571**L'impact des psychotropes sur la santé, avec une attention particulière pour les personnes âgées**

06 juillet 2011

1. INTRODUCTION ET QUESTION

Depuis 10 ans la prévalence des troubles psychiatriques dans la population belge n'a pas augmenté mais, la consommation de psychotropes augmente quant à elle et ce malgré les campagnes relatives à l'utilisation des benzodiazépines.

L'administration de la Santé publique (DG 1 – Organisation des établissements de soins) a donc transmis au Conseil Supérieur de la Santé (CSS) une question concernant les effets potentiels et indésirables des benzodiazépines sur l'état de santé des personnes âgées et ce, tout particulièrement en matière de démence. Suite à cette demande, le CSS souligne le rôle d'autres psychotropes que les benzodiazépines, notamment les antidépresseurs et les antipsychotiques et demande une extension du champ de l'étude : pour aborder le rôle non seulement des benzodiazépines mais également celui des antidépresseurs et des antipsychotiques. Ainsi, la prescription rationnelle est ici examinée dans la population générale, avec une attention particulière pour les personnes âgées, spécialement dans les maisons de repos et de soins (MRS).

Pour ce faire, le CSS était par ailleurs bien informé de quelques rapports préoccupants parus ces dernières années en Belgique : l'enquête de santé de l'Institut Scientifique de Santé publique (ISP) (2004 et 2008), Pharmanet, le rapport PHEBE (KCE, 2006), les chiffres et rapports de l'Institut national d'assurance maladie invalidité (INAMI), les études des Mutualités Socialistes (2006) et Chrétiennes (2008) et les conférences de Consensus sur les antidépresseurs (2006 et 2007) ainsi que le récent texte d'opinion du groupe de travail Metaforum (2010). Au niveau international également, on s'inquiète de la surconsommation de psychotropes, spécialement par les patients déments (NHS, 2009).

La particularité de cet avis tient dans un regroupement de données relatives à la prescription rationnelle des trois plus grands groupes de psychotropes (benzodiazépines et produits apparentés, antidépresseurs et antipsychotiques) et ceci spécialement chez les personnes âgées, en maisons de repos et de soins ou non. L'application de ces recommandations peut réduire la consommation de ces psychotropes de manière drastique, avec comme conséquence une amélioration de la santé de la population plus âgée et une économie substantielle pour le patient et l'INAMI. A cela s'ajoutent des recommandations pour développer une stratégie amenant un comportement prescripteur rationnel.

Le CSS a donc tenté de trouver une réponse aux questions suivantes :

- A. Quelle est l'épidémiologie de la problématique des psychotropes: comment consomme-t-on, qui consomme, quel en est le coût pour l'INAMI et le patient?
- B. Quels facteurs influencent le comportement prescripteur?
- C. Quelle est la prescription rationnelle de psychotropes, principalement chez les personnes âgées : ces psychotropes sont-ils actifs? Quels sont les effets secondaires? Quelles sont les indications adéquates, la durée d'administration et les possibilités de sevrage progressif?
- D. Quelles sont les conclusions scientifiques pour ces trois catégories de psychotropes?
- E. Quelles recommandations pouvons-nous donner aux autorités compétentes en la matière?

Afin de pouvoir donner un avis sur l'impact des psychotropes sur la santé en général, avec une attention particulière pour les personnes âgées, un groupe de travail *ad hoc*, composé d'experts dans les disciplines suivantes : psychiatrie, psychologie, gériatrie, pharmacologie, pharmacie et médecine générale a donc été créé. L'avis est basé sur une revue de la littérature scientifique et de la littérature grise ainsi que sur l'opinion des experts.

2. RESUME DE L'AVIS

A. Epidémiologie

- Il ressort de l'enquête de santé 2008 de l'Institut de Santé Publique qu'en Belgique, 15 % des personnes de 15 ans et plus ont, selon leurs propres dires, consommé des psychotropes au cours des deux semaines écoulées: 9 % prenaient un somnifère, 7 % un anxiolytique et 6 % un antidépresseur. L'usage augmente en fonction de l'âge: 3 % chez les plus jeunes jusqu'à 36 % chez les plus âgés.

- Le projet PHEBE révèle également que l'usage chronique de psychotropes dans les MRS est très élevé : 68 % des résidents prennent une benzodiazépine et/ou un antipsychotique, 52 % une benzodiazépine, 46 % un antidépresseur et 33 % un antipsychotique.

- Il ressort des chiffres de l'INAMI que le nombre d'antidépresseurs prescrits est passé de 100 millions *Defined Daily Dose* (DDD) en 1997 à 250 millions DDD en 2008 : un chiffre qui a plus que doublé en 10 ans. Pour l'INAMI, cela signifie une augmentation du coût qui passe de 60 millions d'euros en 1997 à 150 millions d'euros en 2008.

Les chiffres de l'INAMI indiquent également que le nombre de DDD pour les antipsychotiques est passé entre 1997 et 2008 de 20 millions à 37 millions. Le coût global est durant cette même période de 18 millions d'euros à 95 millions d'euros : une multiplication par un facteur cinq, principalement due à un usage plus important d'antipsychotiques atypiques plus récents mais également beaucoup plus chers. En 1997, les antipsychotiques atypiques n'étaient prescrits que dans 10 % des cas alors qu'en 2008 ils le sont dans 65 % des cas.

Le même rapport INAMI donne également un aperçu de l'usage des benzodiazépines sur base des données *International Medical Statistics* (IMS) sachant qu'aucune donnée Pharmanet n'est disponible à ce sujet. En 1998, environ 14 millions de conditionnements ont été vendus. Ce nombre s'élève à près de 16 millions en 2004-2005, et a ensuite légèrement diminué mais le nombre de conditionnements s'élevait encore à plus de 15 millions en 2009. Cela signifie un coût total (pour le patient) d'environ 120 millions d'euros en 2009.

- Enfin, les campagnes pour une prescription rationnelle des benzodiazépines ont sans doute entraîné une diminution (non significative) du nombre de conditionnements vendus. Par contre, le nombre de prescriptions pour des antidépresseurs a plus que doublé durant la dernière décennie

et le nombre de prescriptions pour des antipsychotiques est presque deux fois plus élevé qu'il y a dix ans.

Il est inquiétant de constater que, malgré la campagne relative aux benzodiazépines, la Belgique soit encore le leader mondial en ce qui concerne la consommation globale. Durant la période 2006-2008 nous avons utilisé 15% de somnifères et de calmants en plus que le second pays (France), environ 3 fois plus que la Grande-Bretagne, les Pays-Bas et l'Allemagne et 5 fois plus que la Norvège (INCB, 2009).

B. Facteurs qui augmentent l'usage de psychotropes

Lorsque l'on constate que l'usage de psychotropes augmente de manière inquiétante, on peut immédiatement se poser la question de savoir si la prévalence des troubles psychiatriques a augmenté dans la même proportion. L'étude de Kessler (2005) aux Etats-Unis a cherché une réponse à cette question. La comparaison de la prévalence des troubles psychiatriques en 1990-1992 par rapport à la période 2001-2003 indiquait qu'il n'existait aucune augmentation objective du nombre de syndromes psychiatriques, mais bien une augmentation des demandes d'aide.

C'est pourquoi il est donc important d'identifier les facteurs qui influencent le comportement prescripteur.

Une des conclusions est que les médecins éprouvent des difficultés face à ces demandes d'aide. Ils sont confrontés journallement aux tensions croissantes qui caractérisent notre société moderne : pression de résultats à l'école et au travail, chômage et pauvreté croissante, etc. Ces difficultés s'accompagnent également d'un effritement des structures sociales (Metaforum 2010). Les primo-utilisateurs amplifient l'impact de leurs problèmes et les médecins se sentent démunis et souhaitent aider leur patient. Le manque de compétences pour proposer une approche non médicamenteuse pousse les médecins à une première prescription (Anthierens, 2007). Par ailleurs, le fait que les alternatives non médicamenteuses ne soient pas aussi rapidement efficaces que l'approche médicamenteuse encourage le prescripteur à prescrire un médicament.

De nombreux autres facteurs entrent, en outre, en ligne de compte comme la qualité de la formation et de la post-formation, les caractéristiques de la population et la localisation de la pratique. A cela s'ajoute qu'en Belgique, le paiement s'effectue par prestation : la plupart des pays voisins ont un système forfaitaire ou un système mixte. Cela diminue la pression sur les médecins quant à la prescription des médicaments. Enfin, l'industrie pharmaceutique possède, en Belgique, une grande influence notamment en raison du grand nombre de délégués médicaux par médecin : il est démontré que cet élément a une influence négative sur le comportement prescripteur (Wazana, 2000). Le CSS n'a pas approfondi les recherches dans ce domaine.

C. Prescription rationnelle principalement aux personnes âgées

Confronté à ces chiffres préoccupants, le CSS a réalisé une analyse scientifique de 3 grands groupes de psychotropes : les benzodiazépines et apparentés, les antidépresseurs et les antipsychotiques. Pour chaque groupe, une réponse aux trois questions suivantes a été recherchée :

- Quelle est l'indication adéquate, la durée correcte de la prescription et les possibilités de sevrage progressif?
- Quelle est la répercussion sur et éventuellement quel est le danger pour la santé publique?
- Quelles sont les alternatives non médicamenteuses et les conditions préalables pour parvenir à un comportement prescripteur rationnel? (voir D)

D. Conclusions

En ce qui concerne l'analyse de la prescription rationnelle de psychotropes, principalement aux personnes âgées, les conclusions suivantes peuvent être tirées des recommandations belges, internationales et de la revue de la littérature scientifique récente :

1° Les taux élevés de prescriptions ne concordent pas avec les preuves scientifiques récentes et les directives concernant les indications pour débiter la prise de psychotropes, l'efficacité des alternatives non médicamenteuses et la durée limitée pendant laquelle ces médicaments doivent, en règle générale, être prescrits (en cas d'insomnie, anxiété, stress, dépression aiguë et agressivité).

2° Ces données constituent un problème pour la santé publique et principalement pour la santé des personnes âgées. Il est paradoxal de voir ces produits prescrits principalement à des personnes âgées alors que celles-ci sont précisément plus sensibles aux effets secondaires qui peuvent renforcer les symptômes de démence et rendre le diagnostic encore plus difficile. Non seulement la morbidité mais également la mortalité sont accrues chez les personnes âgées démentes qui prennent des antipsychotiques.

3° La surconsommation d'antidépresseurs et d'antipsychotiques par les personnes âgées entraîne des coûts très importants pour l'assurance maladie. Les benzodiazépines ne sont pas remboursées et le coût est entièrement supporté par le patient.

En résumé, le problème en Belgique est donc triple. Premièrement, ces trois groupes de psychotropes sont trop facilement prescrits. De plus, lorsqu'ils sont prescrits, à mauvais escient, cela se fait généralement pour une durée indéterminée et finalement, chez les utilisateurs de longue durée, on tente rarement de cesser progressivement leur utilisation.

E. Recommandations pour encadrer l'évolution inquiétante

Le CSS est persuadé que nous sommes confrontés à une évolution préoccupante dont les répercussions sur la santé publique seront graves.

Les 3 groupes de psychotropes sont soumis à prescription médicale : la première série de mesures doit donc s'adresser aux médecins. Mais, une approche optimale exige aussi un certain nombre de conditions préalables. Celles-ci constituent même des '*conditions sine qua non*' pour le succès des mesures proposées.

1. La campagne concernant les benzodiazépines, dans le cadre du Fonds Fédéral de lutte contre les assuétudes en collaboration avec le SPF Santé publique et destinée aux médecins concernant les benzodiazépines doit être non seulement poursuivie mais également élargie à la prescription rationnelle d'antidépresseurs et d'antipsychotiques. Dans ce contexte, les pharmaciens et autres professionnels de la santé ont également un rôle important de soutien à la politique du médecin. Enfin, les patients doivent aussi être impliqués comme groupe cible dans la campagne, par le biais des associations de malades et les mutuelles.

Parallèlement à ceci les spécialistes dans les hôpitaux doivent aussi recevoir une formation complémentaire. En effet, l'admission à l'hôpital augmente le risque qu'une prescription de benzodiazépine soit initiée mais aussi que le traitement ne soit pas arrêté à temps. Les comités médico-pharmaceutiques peuvent jouer un rôle important dans ce contexte.

L'essentiel de la mission est triple : l'indication de ces 3 psychotropes doit être posée de manière stricte en privilégiant l'approche non médicamenteuse dans la majorité des cas; la durée d'administration doit être limitée dans le temps et l'administration de ces 3 psychotropes doit être supprimée de manière progressive chez les utilisateurs chroniques, dans la mesure du possible.

2. Les généralistes ainsi que les pharmaciens devraient obtenir des incitants pour suivre une formation en approche non médicamenteuse. Dans ce contexte, le système d'accréditation peut être envisagé. Les consultations faites par les médecins généralistes et basées sur une approche non médicamenteuse doivent également être valorisées financièrement car celles-ci durent souvent plus longtemps qu'une consultation classique.

3. Les médecins devraient recevoir un *feedback* individuel relatif à leur comportement prescripteur en matière de psychotropes. Les médecins qui, selon leur profil prescripteur, se démarquent nettement doivent également être appelés à se justifier.

Une condition pour atteindre cet objectif est l'enregistrement scrupuleux des taux de prescriptions. En ce qui concerne les antidépresseurs et les antipsychotiques (médicaments remboursés), les données sont disponibles grâce à Pharmanet. Pour les benzodiazépines non remboursées, il faut s'adresser à l'Association Pharmaceutique Belge (APB) ou éventuellement à l'IMS.

4. Il est nécessaire de tendre à ce que des conditionnements de benzodiazépines ne contenant pas plus de 10 comprimés soient également disponibles. Un règlement spécial est actuellement élaboré par la Commission des Médicaments.

5. Dans les MRS, l'accent doit être mis davantage sur la formation et l'augmentation du personnel. Il ressort de quelques études qu'il existe un lien entre la réduction de la consommation d'antipsychotiques et de benzodiazépines d'une part et le renforcement du personnel d'autre part. Dans les MRS du Royaume-Uni, le nombre de prescriptions d'antipsychotiques a pu ainsi être diminué de moitié. Dans la même ligne, on plaide ici pour une formation ciblée du personnel infirmier/paramédical des MRS pour être personne de référence en soins psychosociaux. D'autres initiatives possibles sont l'introduction de psychologues cliniciens dans les MRS comme c'est le cas aux Pays-Bas par exemple.

6. L'utilisation du formulaire MRS doit être encouragée de manière plus intensive, avec notamment des formations complémentaires pour les généralistes travaillant dans les MRS. Il faut signaler à ce sujet que le rôle et le statut du Médecin Coordinateur et Conseiller (MCC) doivent être renforcés. On peut envisager des incitants pour les MRS qui peuvent présenter un résultat positif de leur plan de qualité en ce qui concerne l'utilisation des psychotropes.

7. Plus de moyens doivent être attribués aux Centres de Soins de Santé Mentale (CSSM) de sorte que les listes d'attente soient résorbées. Dans ce contexte, il est important d'encourager les projets actuels de collaboration comme « *Therapeutisch Project Zorg* » en Flandre, dans le cadre duquel les MRS peuvent faire appel aux CSSM pour une assistance au personnel et aux patients.

8. L'agrément des psychothérapeutes cliniciens doit être réalisé de sorte qu'un remboursement de leurs prestations puisse être envisagé.

9. Dans ce contexte, le groupe plaide pour la mise en œuvre d'études indépendantes concernant l'évaluation des approches non médicamenteuses par les médecins et autres professionnels de la santé en sus des études épidémiologiques et du diagnostic des affections psychiatriques principalement en MRS.

10. Par analogie avec la campagne réussie du *Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee* (BAPCOC), il est indiqué de créer une commission d'experts « Usage justifié des Psychotropes » composée de gériatres, psychiatres, neurologues, psychologues, pharmacologues, pharmaciens et généralistes, complétée par des membres de la direction des centres universitaires de médecine générale, des associations scientifiques de même que Crataegus/Aframeco

(Association néerlandophone/francophone des médecins coordinateurs et conseillers (MCC) en MRS).

Les autorités doivent dégager les moyens et le personnel pour atteindre ces objectifs. Le BAPCOC a prouvé que la qualité de la santé publique pouvait être améliorée de manière significative (p. ex. diminution de la résistance aux antibiotiques). En outre, le budget très élevé aujourd'hui consacré aux psychotropes pourrait diminuer considérablement. Etant donné qu'il s'agit dans ce cas principalement d'une problématique d'utilisation chronique (contrairement aux antibiotiques), on ne peut néanmoins attendre une amélioration notable du comportement prescripteur qu'à long terme.

3. ELABORATION ET ARGUMENTATION

Liste des abréviations :

AFMPS	:	Agence Fédérale pour les Médicaments et les Produits de Santé
APB	:	Association Pharmaceutique Belge
BAPCOC	:	<i>Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee</i>
CBE	:	Clinical Based Evidence (vérifier existence de la terminologie)
CSS	:	Conseil Supérieur de la Santé
CSSM	:	Centre de Soins de Santé mentale
DDD	:	<i>Defined Daily Dose</i>
DSMIV	:	<i>Diagnostic Statistical Manual IV</i>
DTB	:	<i>Drug and Therapeutics Bulletin</i>
e.a	:	Entre autres
EBM	:	<i>Evidence Based Medicine</i>
FDA	:	<i>Food and Drug Administration</i>
GEBU	:	<i>Geneesmiddelenbulletin</i>
GLEM	:	Groupe Local d'Evaluation Médicale
IECA	:	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
IMS	:	<i>International Medical Statistics</i>
INAMI	:	Institut National d'Assurance Maladie Invalidité
ISP	:	Institut de Santé Publique
KCE	:	Centre fédéral d'expertise des soins de santé
MCC	:	Médecin Coordinateur et Conseiller
MRS	:	Maison de Repos et de Soins
PICO	:	<i>Patient, Intervention, Control and Outcome</i>
QT	:	Intervalle de repolarisation électrocardiographique...
RCM	:	Répertoire Commenté des Médicaments
RCT	:	<i>Randomized Controlled Trial</i>
SSRI	:	<i>Selective serotonin reuptake inhibitors</i>
SPSCAE	:	Santé Publique Sécurité de la Chaîne Alimentaire et Environnement
TCA	:	<i>Tricyclic antidepressant</i> (ATC - Antidépresseurs tricycliques)
TCC	:	Thérapie cognitivo-comportementale

3.1 Elaboration

L'administration de la Santé publique via la DG 1, a transmis au CSS une question concernant les effets potentiels des benzodiazépines sur l'état de santé des personnes âgées, avec une attention particulière en ce qui concerne les démences.

Le CSS a considéré la question comme pertinente mais a constaté que, outre les benzodiazépines, les antidépresseurs et les antipsychotiques avaient également une grande importance. De plus, ces trois groupes de médicaments sont utilisés dès l'adolescence et plus encore chez les adultes et les personnes âgées. C'est la raison pour laquelle il a été demandé d'élargir la problématique à l'utilisation des benzodiazépines, antidépresseurs et antipsychotiques par la population avec une attention particulière pour les personnes âgées et spécialement dans les MRS.

Le CSS était par ailleurs bien informé de quelques rapports préoccupants parus ces dernières années en Belgique : l'enquête de santé de l'Institut Scientifique de Santé publique de 2004 (ISP, 2006) et 2008 (ISP, 2010), Pharmanet (via INAMI, 2008), le rapport PHEBE du Centre d'Expertise (KCE, 2006), les chiffres et rapports de l'INAMI (INAMI, 2008), une étude des Mutualités Socialistes (MS, 2006) et Chrétiennes (MC, 2008), les Conférences de consensus sur les antidépresseurs de 2006 (INAMI, 2006) et 2007 (INAMI, 2007), ainsi que le récent texte d'opinion du groupe de travail Metaforum (Casteels & al., 2010). Au niveau international également, on s'inquiète de la surconsommation de médicaments, spécialement par les patients déments (NHS, 2009).

Le CSS avait donc pour objectifs, sur base d'études bien étayées, de trouver une réponse à quelques questions essentielles :

A. Quelle est l'épidémiologie de cette problématique : comment consomme-t-on, qui consomme principalement et quel en est le coût pour l'INAMI et le patient?

B. Quels facteurs influencent cette consommation?

C. Quelle est la prescription rationnelle de psychotropes, principalement chez les personnes âgées : Ces psychotropes sont-ils actifs? Quels en sont les effets indésirables? Quelles sont les indications adéquates, la durée d'administration et les possibilités de sevrage progressif?

D. Quelles sont les conclusions scientifiques pour ces trois catégories de psychotropes?

E. Quelles recommandations pouvons-nous donner aux autorités compétentes en la matière?

A. Epidémiologie

- Il ressort de l'enquête de santé 2008 de l'ISP qu'en Belgique, 15 % des personnes de 15 ans et plus ont, selon leurs propres dires, consommé des psychotropes au cours des deux semaines écoulées : 9 % prenaient un somnifère, 7 % un anxiolytique et 6 % un antidépresseur. L'usage augmente en fonction de l'âge : 3 % chez les plus jeunes jusqu'à 36 % chez les plus âgés.

La prévalence élevée chez les personnes âgées s'explique surtout par l'usage de somnifères (ainsi qualifiés par la personne âgée elle-même) : 28 % ont utilisé un somnifère au cours des semaines écoulées. Les personnes âgées sont également consommatrices d'anxiolytiques à grande échelle (13 %). Une analyse séparée des données chez les plus de 65 ans datant de 2004 indiquait que la consommation était deux fois plus élevée chez les personnes âgées résidant en institution par rapport aux personnes maintenues à domicile (ISP, 2006).

- Le projet PHEBE (KCE, 2006) révèle que l'usage chronique de psychotropes dans les MRS est très élevé : 68 % prennent une benzodiazépine ou un antipsychotique, 52 % une benzodiazépine, 46 % un antidépresseur et 33 % un antipsychotique.

L'usage combiné d'antidépresseurs et d'antipsychotiques ou de benzodiazépines est constaté chez 25 % des résidents.

- Il ressort des chiffres de l'INAMI (INAMI, 2008) que le nombre d'antidépresseurs prescrits est passé de 100 millions DDD en 1997 à 250 millions DDD en 2008 : un chiffre qui a plus que doublé en 10 ans. Pour l'INAMI, cela signifie une augmentation du coût : il passe de 60 millions d'euros en 1997 à 150 millions d'euros en 2008.

La prévalence d'une dépression majeure est estimée entre 5 et 8 % (MC, 2008 ; Heyman & al., 2008) tandis que l'usage d'antidépresseurs s'élève à 13 %. La différence est donc de 5 % : les antidépresseurs sont donc prescrits également pour d'autres indications (dépression légère, anxiété, troubles du sommeil et douleur neuropathique). Les généralistes prennent 80 % des prescriptions d'antidépresseurs à leur compte.

- Il ressort des données de Pharmanet (INAMI) de 2004 à 2007 que 57 % des patients arrêtent le traitement aux antidépresseurs dans les 3 mois et que 27 % ne prennent même qu'un seul conditionnement.

- Les chiffres de l'INAMI (INAMI, 2008) indiquent que le nombre de DDD pour les antipsychotiques est passé entre 1997 et 2008 de 20 millions à 37 millions et que le coût est passé durant cette même période de 18 millions d'euros à 95 millions d'euros : une multiplication par un facteur cinq, principalement due à un usage plus important d'antipsychotiques atypiques plus récents mais également beaucoup plus chers. En 1997, les antipsychotiques atypiques n'étaient prescrits que dans 10 % des cas alors qu'en 2008 ils le sont dans 65 % des cas. La prévalence des utilisateurs d'antipsychotiques est de 3,4 % dans l'ensemble de la population et nous constatons une augmentation exponentielle chez les personnes âgées (33 % en MRS) (KCE, 2006). Ce taux est inexplicablement beaucoup plus élevé que la prévalence de 0,6 % pour la schizophrénie et les psychoses analogues. Cette constatation est étonnante étant donné que les antipsychotiques sont réservés à une psychose qui apparaît généralement à un âge situé entre 16 et 30 ans. Dans près de trois cas sur quatre, l'antipsychotique est prescrit par un généraliste.

- Le rapport INAMI (INAMI, 2008) donne également un aperçu de l'usage des benzodiazépines sur base des données IMS étant donné qu'aucune donnée Pharmanet n'est disponible à ce sujet. En 1998, quelques 14 millions de conditionnements ont été vendus. Ce nombre s'élève à près de 16 millions en 2004-2005, et a ensuite légèrement diminué mais le nombre de conditionnements s'élevait encore à plus de 15 millions en 2009. Cela signifie un coût total (pour le patient) d'environ 120 millions d'euros en 2009.

- Au cours de la dernière décennie, quatre campagnes fédérales ont cependant été menées concernant la prescription et l'usage judicieux des benzodiazépines. Des formations ont été organisées pour les médecins et les pharmaciens au sujet des possibilités d'alternatives non médicamenteuses en cas d'insomnie, d'anxiété et de stress. Une campagne a également été réalisée pour les patients sous forme de dépliants et de spots TV. Une évaluation au travers d'évaluations antérieures et postérieures à la dernière campagne pour le public (2009-2010) a révélé une diminution de l'utilisation des benzodiazépines et soulignait ainsi l'impact élevé de cette campagne (SPF-SPSCAE, 2009).

Il s'avère positif que le nombre de benzodiazépines prescrites n'a pas augmenté de manière significative au cours des dix dernières années et ce contrairement aux antidépresseurs et aux antipsychotiques : serait-ce un effet positif de la campagne ou plutôt un glissement vers d'autres psychotropes?

En outre, le nombre de prescriptions pour des antidépresseurs a plus que doublé durant la dernière décennie et le nombre de prescriptions pour des antipsychotiques est presque deux fois plus élevé qu'il y a dix ans (INAMI, 2008).

Il est inquiétant de constater que, malgré la campagne relative aux benzodiazépines, la Belgique reste encore le leader mondial en ce qui concerne la consommation globale. Durant la période 2006-2008 nous avons utilisé 15% de somnifères et de calmants en plus que le second pays (France), environ 3 fois plus que la Grande-Bretagne, les Pays-Bas et l'Allemagne et 5 fois plus que la Norvège (INCB, 2009).

B. Facteurs susceptibles d'expliquer l'usage important de psychotropes

Alors que l'on constate que l'usage de psychotropes augmente de manière inquiétante, on peut immédiatement se poser la question de savoir si la prévalence des troubles psychiatriques a augmenté dans la même proportion. L'étude de Kessler (Kessler & al., 2005) aux USA a examiné cette possibilité. La comparaison de la prévalence des troubles psychiatriques en 1990-1992 par rapport à la période 2001-2003 indiquait qu'il n'existait aucune augmentation objective du nombre de syndromes psychiatriques, mais bien une augmentation des demandes d'aide. C'est pourquoi il est important d'identifier les facteurs qui influencent ce comportement prescripteur.

Une des conclusions du CSS est que les médecins éprouvent des difficultés à faire face à ces demandes d'aide. Ils sont confrontés journellement aux tensions croissantes qui caractérisent notre société moderne : pression de résultats à l'école et au travail, chômage et pauvreté croissante, etc. Cela s'accompagne d'un effritement des structures sociales (Casteels & al., 2010). Les primo-utilisateurs amplifient donc l'impact de leurs problèmes et les médecins se sentent démunis. D'autre part, ces derniers souhaitent aussi aider leur patient. Le manque de compétences pour proposer une approche non médicamenteuse pousse les médecins à une première prescription (Anthierens & al., 2007). A cela s'ajoute que la plupart des psychotropes tels que les benzodiazépines et les antipsychotiques ont un effet immédiat contrairement aux thérapies non médicamenteuses. Il s'agit d'une raison supplémentaire pour les médecins d'opter pour un médicament.

Le CSS est d'avis que les conditions préalables, détaillées à l'annexe 2, jouent un rôle important, surtout dans les MRS.

Certains facteurs sont liés aux patients : douleur chronique, infections, difficultés d'adaptation (deuil ou hospitalisations répétées) ou régression cognitive. Des sentiments de culpabilité dans la famille (placement de la personne âgée) peuvent conduire également à une demande de médicaments. Le personnel a aussi un rôle crucial puisque leurs horaires de prestation ont une influence sur les rythmes de vie des résidents (coucher de bonne heure). Dans ce contexte, la formation et le manque de personnel jouent un rôle significatif (voir E).

De nombreux autres facteurs entrent en outre en ligne de compte comme la qualité de la formation et de la post-formation, les caractéristiques de la population et la localisation de la pratique. A cela s'ajoute qu'en Belgique, le paiement s'effectue par prestation : la plupart des pays voisins ont un système forfaitaire ou un système mixte. Cela diminue la pression sur les médecins quant à la prescription des médicaments. Enfin, l'industrie pharmaceutique possède, en Belgique, une grande influence notamment en raison du grand nombre de délégués médicaux par médecin : il est démontré que cet élément a une influence négative sur le comportement prescripteur (Wazana, 2000). Le CSS n'a pas approfondi la recherche de la littérature.

C. Prescription rationnelle de psychotropes, principalement aux personnes âgées

Confronté à ces chiffres préoccupants, le CSS a réalisé une analyse de 3 groupes de psychotropes : les benzodiazépines et apparentés, les antidépresseurs et les antipsychotiques. Pour chaque groupe, une réponse à trois questions a été recherchée :

- Quelle est l'indication adéquate, la durée correcte de la prescription et les possibilités de sevrage progressif?
- Quelle est la répercussion sur et éventuellement le danger pour la santé publique?
- Quelles sont les alternatives non médicamenteuses et les conditions préalables pour parvenir à un meilleur comportement prescripteur? (voir E. Recommandations)

La sensibilité particulière des personnes âgées aux médicaments psychotropes est commune aux trois groupes de psychotropes (Bergeron & al., 2008 ; CBIP, 2010 ; Farmaka, 2010) (voir annexe 1). Les facteurs suivants, propres à ces patients, jouent un rôle :

- les différences pharmacocinétiques telles que le métabolisme diminué et le ralentissement de l'élimination rénale des médicaments ;
- les différences pharmacodynamiques : sensibilité accrue des organes terminaux ; avec aussi un risque d'interactions pharmacodynamiques : aggravation des troubles cognitifs en cas de prise de plusieurs psychotropes ;
- la comorbidité ;
- les problèmes de compliance avec le risque de sous- ou surdosage ;
- la polymédication avec le risque d'interactions médicamenteuses.

C.1. Benzodiazépines et produits apparentés

C.1.1. Efficacité

Il est établi que les benzodiazépines et produits apparentés (*Z-drugs*) sont efficaces en cas d'insomnie (CBIP, 2010 ; Farmaka, 2010 ; Declercq & al., 2005 ; Montgomery et Lily, 2008 ; Anonyme, 2004 ; Anonyme, 2005). La durée du sommeil est prolongée (49 à 61 minutes), tandis que le délai d'endormissement (moyenne 14 minutes) est raccourci.

Cependant, l'efficacité n'est étayée que pour une durée d'une semaine et diminue avec le temps. En cas d'anxiété, l'efficacité est également étayée pour un traitement de quelques semaines seulement (CBIP, 2010 ; Farmaka, 2010 ; CBIP, 2004 ; McIntosh & al, 2004).

C.1.2 Effets indésirables, en particulier chez les personnes âgées

Les effets indésirables des benzodiazépines sont connus depuis des dizaines d'années (CBIP, 2010). Il s'agit de confusion, sédation excessive, somnolence, troubles de la mémoire et de la concentration, effet résiduel, réponses paradoxales aux traitements, dépendance psychique et physique, symptômes de sevrage après l'arrêt et intoxications aiguës potentielles. Un effet myorelaxant a aussi été rapporté.

Ce rapport souligne également le fait que ces effets indésirables sont plus fréquents et plus graves chez les personnes âgées et qu'ils peuvent accentuer les éventuelles démences ou peuvent interférer avec leur diagnostic.

Plusieurs études et rapports de sources indépendantes soulignent l'importance de cette problématique chez les personnes âgées. Tout est parfaitement résumé dans *Drugs and Therapeutic Bulletin* (Anonyme, 2004) dont une traduction néerlandophone est disponible dans le *Geneesmiddelenbulletin* (bulletin des médicaments – Nederland) (Anonyme, 2005).

Il s'agit, chez les personnes âgées en particulier, de sédation et de troubles cognitifs qui peuvent encore se manifester le lendemain de la prise, d'une sensibilité accrue aux effets dépressifs sur le système nerveux central (Curran & al., 2003), d'un risque accru d'interaction avec des médicaments sédatifs et un risque accru de réactions paradoxales, d'un manque de coordination motrice avec pour conséquence un risque plus élevé de chutes et de fractures, tant au domicile qu'ailleurs (Herings & al., 1995 ; Wang & al., 2001 ; Barbone & al., 1998), d'une plus grande sensibilité même à de faibles doses (Farmaka, 2010), un risque plus élevé d'amnésie antérograde (Verwey & al., 2005) et une incontinence urinaire accentuée, principalement avec les benzodiazépines à action prolongée (Landi & al., 2002).

De plus, la plupart des effets indésirables énumérés ci-dessus chez les personnes âgées peuvent être interprétés erronément pour des symptômes de démence débutante (Curran & al., 2003 ; Ashton, 1995 ; Lader, 1999).

En ce qui concerne les *Z-drugs*, « apparentées aux benzodiazépines », le « Répertoire Commenté des Médicaments » (CBIP, 2010) signale qu'elles ne possèdent aucun avantage prouvé par rapport aux benzodiazépines sur le plan de l'efficacité ou de la sécurité. Elles présentent en outre le désavantage que, contrairement aux benzodiazépines, aucun schéma dégressif précis n'est défini (CBIP, 2010).

Le formulaire MRS (Farmaka, 2010) corrobore cet avis et souligne que le risque de dépendance de même que le risque de chutes (fractures de la hanche) sont aussi élevés (Herings & al., 1995 ; Wang & al., 2001 ; Barbone & al., 1998). C'est pourquoi aucun composé non benzodiazépine n'est sélectionné dans ce formulaire. Il existe un consensus dans la littérature indépendante indiquant que les *Z-drugs* ne constituent pas une alternative aux benzodiazépines.

Néanmoins, il n'existe pas de consensus quant à la place à accorder aux extraits de plantes. Les études effectuées sont insuffisantes, certainement chez les personnes âgées. Même au sujet de la valériane, l'efficacité est insuffisamment démontrée mais les effets indésirables sont par contre bien connus : effet résiduel en cas d'overdose et souffrance hépatique (CBIP, 2010).

La place de la mélatonine dans les troubles du sommeil n'est pas suffisamment étayée par des études contrôlées et peu de données sont disponibles concernant son innocuité (CBIP, 2010). Au cours des dernières années, quelques études valables ont été réalisées, principalement concernant les personnes âgées : mais les preuves ne sont pas encore suffisantes pour recommander l'utilisation de la mélatonine vu le manque d'études comparatives avec les benzodiazépines et l'approche non médicamenteuse (DTB, 2009).

C.1.3. Indication adéquate

En cas d'insomnie, les benzodiazépines constituent un deuxième choix après l'approche non médicamenteuse. Chez les personnes âgées, il est préférable de les éviter. Elles ne sont indiquées qu'en cas de forme grave d'insomnie ou si l'approche non médicamenteuse ne rencontre pas de succès ou est difficile à appliquer. En règle générale, une évaluation doit être réalisée après une semaine et l'administration de benzodiazépine est alors interrompue.

En cas de symptômes anxieux, les benzodiazépines ne constituent qu'un troisième choix. Une approche non médicamenteuse est indiquée dans la plupart des formes. Des antidépresseurs ne seront envisagés que pour les formes graves ou si les plaintes ne réagissent pas à l'approche non médicamenteuse. En cas d'anxiété aiguë uniquement, une cure de benzodiazépines de courte durée peut être envisagée.

C.1.4. Existe-t-il un problème de santé publique?

Après l'ère des barbituriques, les benzodiazépines représentaient une alternative bienvenue principalement en raison de leur plus faible toxicité et donc d'un risque moindre de mortalité par suicide.

Il existe toutefois une contradiction nette entre le comportement prescripteur constaté et celui que l'on escompterait sur base de l'étaiement scientifique.

Il ressort des informations ci-dessus que les benzodiazépines ne devraient plus occuper qu'une place limitée, principalement dans la prise en charge de l'insomnie, du stress et de l'anxiété chez les adultes lorsque l'approche non médicamenteuse ne rencontre pas de succès ou dans le cas des formes graves.

Au niveau de la population plus âgée, il ressort de la littérature que les benzodiazépines et apparentés ne constituent qu'un deuxième choix, après l'approche non médicamenteuse. Ceci contraste avec la situation actuelle où, dans les MRS, plus de la moitié des personnes âgées consomment chaque jour une benzodiazépine (KCE, 2006).

C.1.5. Prescription rationnelle des benzodiazépines et produits apparentés

C.1.5.1. Insomnie et anxiété

Toutes les principales sources indépendantes parviennent à la conclusion qu'aussi bien en cas d'insomnie que d'anxiété, l'approche non médicamenteuse constitue le premier choix (CBIP, 2010 ; Farmaka, 2010 ; Declercq & al., 2005 ; Montgomery et Lily, 2008 ; Anonyme, 2004 ; Anonyme 2005 ; CBIP, 2004 ; McIntosh, 2004).

En ce qui concerne les psychothérapies, le CSS a émis un avis retenant quatre types de thérapies (Thérapie cognitivo-comportementale ou TCC, psychodynamique, systémique et centrée sur la personne) comme suffisamment validées (CSS, 2005).

a. Pour les troubles du sommeil

L'information au sujet de l'**hygiène du sommeil** et sa réalisation est élémentaire (Farmaka, 2010 ; CBIP, 2010 ; Declercq & al., 2005 ; CBIP, 2004) :

- ne dormez que le temps nécessaire pour vous sentir en pleine forme le lendemain ;
- levez-vous chaque jour approximativement à la même heure ;
- faites chaque jour de l'exercice physique mais de préférence pas avant le coucher ;
- isolez la chambre à coucher contre le bruit et la lumière ;
- veillez à ce qu'il règne une température idéale dans la chambre à coucher ;
- évitez l'usage du tabac ;
- évitez les repas lourds avant le coucher ;
- évitez l'alcool et les boissons contenant de la caféine avant le coucher ; l'alcool facilite l'endormissement mais entraîne un réveil plus fréquent ;
- si vous ne pouvez vous endormir : changez de pièce et essayez de vous y détendre.

La **thérapie cognitivo-comportementale** (TCC) est recommandée dans de nombreuses directives. Le bénéfice de la TCC est de mieux en mieux étayé, y compris chez les personnes âgées (CBIP, 2010 ; Hunot & al., 2007). Le personnel infirmier pourrait également être impliqué dans ce contexte, ou plus logiquement du personnel paramédical formé en psychologie. La prescription simultanée de benzodiazépines et de TCC diminuerait l'efficacité de cette dernière.

La **luminothérapie** n'a aucune influence sur la durée du sommeil ou le nombre de fois que l'on se réveille. Seule la durée des phases de l'éveil nocturne est favorablement influencée (Wolkone & al., 2007 ; Alessi & al., 2005).

Si nécessaire, le médecin peut diriger le patient vers un thérapeute en relaxation, un thérapeute comportementaliste ou une approche de groupe en cas de plainte en matière de sommeil (Declercq & al., 2005).

b. Pour les symptômes anxieux

La recherche indépendante montre que dans la plupart des cas, la TCC constitue un premier choix. Si une médication est requise, la préférence sera alors accordée aux antidépresseurs qui présentent également de nombreux effets indésirables mais dont le sevrage est plus facile. De plus, ces antidépresseurs n'exercent pas d'influence négative sur l'intervention non médicamenteuse et ont sans doute un meilleur effet à long terme (Heyrman & al., 2008 ; Farmaka, 2010).

En cas d'anxiété généralisée, la TCC et la relaxation se sont avérées efficaces (CBIP, 2004 ; Hunot & al., 2007 ; Gale & Milcamp, 2008).

L'ajout d'une benzodiazépine a par contre, un effet défavorable (CBIP, 2004).

En cas de trouble panique, la TCC représente le premier choix, outre une combinaison avec les *Selective serotonin reuptake inhibitors* (SSRI) et ce en fonction de la préférence du patient (Furakama, 2007).

En cas de phobie spécifique, la thérapie non médicamenteuse constitue l'approche standard, principalement donc la TCC et l'« *exposure in vivo* » (CBIP, 2004).

En cas de stress post-traumatique, les interventions psychologiques représentent certainement le premier choix. Il est généralement nécessaire de diriger le patient vers un spécialiste (Forbes & al., 2007). Si un médicament est nécessaire, les SSRI constituent un premier choix.

La phobie sociale constitue une indication pour un traitement psychologique, de groupe ou individuel (Van der velde, 2003).

Enfin, les troubles obsessionnels compulsifs sont tout d'abord traités par une TCC intense mais dans une partie des cas un SSRI devra y être également adjoint (Van der velde, 2003).

C.1.5.2. Importance de la première prescription

Une thèse a récemment été consacrée à la problématique de la première prescription d'une benzodiazépine (Anthierens & al., 2007). Tentant d'expliquer la surconsommation, l'auteur souligne notamment que les primo-utilisateurs amplifient l'impact de leurs problèmes sur leur vie quotidienne et que les médecins se sentent démunis face à ces problèmes psychosociaux.

Dans ce contexte, les médecins devraient développer des stratégies afin de convaincre le patient qu'ils prennent son problème au sérieux, même si la consultation ne débouche pas toujours sur une prescription. L'encouragement à une formation adéquate et une post-formation en exercices de communication concernant les « patients difficiles et très exigeants » et l'apprentissage de stratégies non médicamenteuses sont primordiaux dans ce contexte. Ces exercices pour les généralistes sont dès à présent au point et sont enseignés depuis de nombreuses années dans le cadre de la formation et de la post-formation (Rogiers, 2000).

Une partie de l'étude a également été réalisée auprès du personnel infirmier dont le rôle capital a été mis en évidence.

C.1.5.3. Sevrage progressif des benzodiazépines

a. Motivation

De nombreuses personnes âgées en première ligne y compris les MRS sont, à l'heure actuelle, dépendantes aux benzodiazépines sans aucune nécessité. Il ressort des points précités que les effets indésirables sont très nombreux et qu'à cela s'ajoute surtout le problème que la démence peut, de ce fait, être masquée.

La motivation au sevrage pour les personnes âgées réside dans le fait qu'elles sont alors débarrassées des effets indésirables liés aux benzodiazépines et que la fonction cognitive en est améliorée (Denis & al., 2006).

b. Etaient

Lors d'une étude en première ligne, 81 des 104 patients (moyenne d'âge de 77 ans) ont pu progressivement cesser l'usage des benzodiazépines. Dans tout le groupe étudié, la fonction cognitive s'est améliorée sans influence négative sur le sommeil et l'anxiété (Denis & al., 2006).

Il existe donc de nombreux arguments pour inciter l'arrêt progressif et de manière systématique des benzodiazépines chez la plupart des personnes âgées dans et en dehors des MRS. Toutes les sources indépendantes plaident dans ce sens (CBIP, 2010 ; Faramka, 2010 ; NCBIP, 2010 ; Declercq & al., 2005 ; Anonyme, 2004 ; Anonyme, 2005 ; CBIP, 2004 ; McIntosh, 2004 ; Has, 2007).

Il est prouvé, à l'heure actuelle, que l'administration de benzodiazépines peut être arrêtée progressivement, même chez les personnes âgées tant dans les MRS qu'en dehors (Curran & al., 2003 ; Zitman & Couvée, 2001 ; Voshaar & al., 2003 ; Gorgels & al., 2005 ; Niessen & al., 2001 ; Oude Voshaar & al., 2001). Des études importantes à ce sujet ont été réalisées en Belgique et ce également en première ligne (Habraken & al., 1997) et dans un département gériatrique (Petrovic, 2002).

c. Méthodes pour cesser progressivement les benzodiazépines

Cesser brutalement un traitement aux benzodiazépines peut s'accompagner de phénomènes de sevrage tels que troubles anxieux, insomnie, confusion, hallucinations et cauchemars (Curran & al., 2003). Néanmoins, ces phénomènes de sevrage se rencontrent rarement lors de l'arrêt progressif de benzodiazépines à longue durée d'action et sont légers pour les benzodiazépines à durée d'action intermédiaire. Une insomnie « de rebond » marquée a été signalée après arrêt progressif du triazolam, une benzodiazépine à courte durée d'action (Greenblatt & al., 1987).

Tant en Belgique qu'à l'étranger, il existe maintenant de nombreux manuels explicitant les protocoles appropriés pour cesser progressivement l'usage de benzodiazépines.

Le « Répertoire Commenté des Médicaments » (CBIP, 2010) et les Folia Pharmacotherapeutica (CBIP, 2002) qui y sont associés, ainsi que les protocoles pour généralistes (De Meyere & al., 2005) fournissent un instrument aux médecins qui veulent cesser progressivement l'administration de benzodiazépines spécialement chez les personnes âgées.

Une *Cochrane review* indique qu'un arrêt progressif est préférable à une cessation soudaine (Denis & al., 2006). La plupart des publications indiquent de diminuer la dose journalière de 10 %

tous les 10 jours après être passé à l'équivalent en milligramme d'une benzodiazépine de longue demi-vie telle que le diazépam. Des listes d'équivalence sont reprises, notamment dans le RCM (CBIP, 2010).

D'autres sources indiquent que le fait de passer à des benzodiazépines de longue demi-vie entraînerait plus de somnolence. D'après ces sources le passage au diazépam n'est réservé qu'aux patients qui, durant la journée, prennent une benzodiazépine de courte demi-vie (Farmaka, 2010). Chez les personnes âgées, un arrêt rapide en une semaine durant une hospitalisation s'est avéré également possible (Petrovic, 2002).

De nombreux principes actifs (hydroxyzine, propranolol, dothiépine, buspirone, progestérone, carbamazépine, imipramine, trazodone, valproate de sodium, flumazénil et mélatonine) ont été peu étudiés quant à leur possibilité d'apporter une aide dans le cadre de l'administration dégressive de benzodiazépines. Aucune preuve convaincante n'existe pour affirmer qu'un produit peut diminuer les phénomènes de sevrage ou augmenter les chances de succès (Murphy & Tyler, 1991 ; CKS, 2009).

Une étude randomisée a démontré qu'offrir une TCC à des patients motivés durant l'administration dégressive augmente les chances de succès. Chez les personnes âgées également, une chance plus grande de succès est constatée lorsque l'administration dégressive va de pair avec une thérapie cognitivo-comportementale, mais les constatations ne sont pas univoques quant au maintien de la plus-value à long terme (Murphy & Tyler, 1991 ; CKS, 2009 ; Anonyme, 2004 ; Oude Voshaar & Couvée, 2006 ; O'Malley & Reed, 2004).

Une étude a démontré que l'administration dégressive de benzodiazépines aux personnes âgées a un effet favorable sur les fonctions cognitives et psychomotrices (HAS, 2007).

C.1.5.4. Arrêt progressif des “z-drugs”

Aucune étude des stratégies pour l'arrêt progressif des “z-drugs” n'a été trouvée. Dans des directives, les mêmes principes d'arrêt progressif que pour les benzodiazépines sont utilisés (CBIP, 2010).

C.2. Antidépresseurs

C.2.1. Efficacité et effets indésirables

C.2.1.1. Efficacité

En cas de dépression légère à modérée, il est démontré qu'une approche non médicamenteuse est efficace, y compris chez les personnes âgées (Clinical evidence, 2009 ; Guidance, 2007 ; Cuijpers & al, 2008). Au cours des dernières années, il a été démontré que les antidépresseurs étaient effectivement actifs en cas de dépressions graves et pas dans les cas de dépressions légères (CBIP, 2010 ; Kirsch & al., 2008 ; De Meyere, 2008). Les *tricyclic antidepressants (TCA)* et les SSRI sont tout aussi actifs (CBIP, 2010 ; Clinical evidence, 2009 ; Mottran & al., 2006).

Il est stipulé également qu'une première évaluation s'effectue après 4 à 6 semaines. En cas de réponse, la thérapie est poursuivie jusqu'à 6 mois et une réévaluation est également indiquée. Ce n'est qu'en cas de rechute, de dépressions récidivantes ou de dépression grave persistante que le traitement devra parfois s'étendre sur plusieurs années.

Les principes ci-dessus sont étayés par toutes les sources indépendantes belges (Heyrman & al., 2008 ; CBIP, 2010 ; Farmaka, 2010 ; De Meyere, 2008 ; Declercq & al., 2009).

C 2.1.2. Effets indésirables et contre-indications

Les effets indésirables des antidépresseurs sont connus depuis longtemps. Un aperçu figure dans le « Répertoire Commenté des Médicaments » (CBIP, 2010).

Il est important de signaler ici que les SSRI et les TCA présentent un profil d'effets indésirables totalement différent. C'est la raison pour laquelle le choix entre TCA et SSRI est surtout déterminé sur base de la comorbidité, d'un traitement antidépresseur antérieur, des contre-indications, des effets indésirables, des interactions avec d'autres médicaments, du coût et de la préférence du patient (CBIP, 2010).

Il est préférable de ne pas prescrire de TCA si l'on craint des effets anticholinergiques (en cas de miction difficile, glaucome et trouble cognitif), en cas de risque cardiaque et de troubles du rythme.

Les SSRI sont quant à eux moins indiqués chez des patients présentant un problème gastro-intestinal (accompagné e.a. d'un risque accru de saignements gastro-intestinaux) et en cas de risque pour le système nerveux central, comme les symptômes extrapyramidaux. Ils sont également anorexigènes, ce qui peut entraîner un amaigrissement et induire une dépression plus profonde. Une prudence particulière s'impose chez les personnes âgées en raison du risque d'hyponatrémie. Associés à d'autres médicaments, ils peuvent certainement provoquer un syndrome sérotoninergique.

Les deux classes induisent durant les premières semaines un risque accru de suicide (CBIP, 2010), surtout chez les enfants et les adolescents (Pieters, 2007 ; Fergusson & al., 2005). En soi, une overdose de TCA est plus toxique que s'il s'agit de SSRI. En cas de dépression grave avec risque accru de suicide, les SSRI méritent donc d'avoir la préférence.

La fréquence d'effets indésirables des TCA est sans doute un peu plus élevée que celle des SSRI mais la pertinence clinique en est encore peu évidente (Declercq & al., 2009).

Aux personnes âgées, on prescrira de préférence un SSRI plutôt qu'un TCA. (Heyrman & al., 2008 ; Farmaka, 2010 ; Declercq & al., 2009 ; Berra & Torra, 2007 ; Petrovic & al., 2005). Il présente moins de risque d'hypotension orthostatique (risque de chute) (Woolcott & al., 2009) ou d'effets anticholinergiques. De plus, il est moins dangereux en cas d'overdose vu la moindre cardiotoxicité.

C.2.1.3. Indication adéquate

Dans la plupart des cas de dépressions légères et modérées, l'approche non médicamenteuse doit être préférée (Heyrman & al., 2008 ; Kirsch & al., 2008 ; De Meyere & al., 2008 ; Clinical evidence, 2009 ; Guidance Dépression, 2007 ; CBIP, 2010).

Les antidépresseurs doivent certainement être utilisés en cas de dépression unipolaire grave, en cas de récurrence ou chez des patients pour qui l'approche psychothérapeutique ne convient pas (Heyrman & al., 2008 ; Farmaka, 2010 ; Declercq & al., 2009).

Il faut encore mentionner à ce sujet que les antidépresseurs constituent actuellement un premier choix si une médication est nécessaire, pour différentes formes d'anxiété (Clinical evidence, 2009) et qu'on peut les utiliser en cas de douleur neuropathique (INAMI, 2007).

C.2.2. Existe-t-il un problème de santé publique?

Il existe une discordance entre la prévalence de la dépression et l'usage d'antidépresseurs en Belgique. Dans la pratique générale, la prévalence de la dépression se situerait entre 1 et 6 % et serait dans la majorité des cas de forme légère à modérée. Les études via un questionnaire montrent un pourcentage allant jusqu'à 15 % (Heyrman & al., 2008). Mais, les antidépresseurs sont consommés par plus de 11 % de la population (MS, 2006).

Dans les MRS, une dépression serait constatée chez 37 % des résidents par les généralistes qui, dans 46 % des cas, prescrivent un antidépresseur (KCE, 2006). Ceci ne correspond pas aux données de la littérature, qui rapportent uniquement 10 à 20 % de dépression chez les patients en MRS (Teresi & al., 2001). A cela s'ajoute que la plupart des formes de dépression ne doivent pas être traitées aux antidépresseurs (Heyrman & al., 2008).

Dans les MRS, se pose donc un problème de surdiagnostic et de médicalisation de la dépression.

Outre les effets indésirables décrits ci-dessus, tant pour les TCA que pour les SSRI, il faut tenir compte du fait que les personnes âgées prennent également de nombreux autres médicaments, en partie aussi d'autres psychotropes. Cela implique un risque encore plus grand pour leur santé (CBIP, 2010).

C.2.3. Prescription rationnelle d'antidépresseurs

L'indication des antidépresseurs **doit se limiter aux dépressions unipolaires graves**. Pour une dépression unipolaire légère à modérée, la préférence doit être accordée à une approche non médicamenteuse. L'efficacité des antidépresseurs n'est, en effet, démontrée que pour la forme grave de dépression unipolaire (voir C.2.1.1). Ceci suppose un diagnostic approprié de la part des médecins. La recommandation actuelle « Dépression en première ligne » utilise notamment les critères du *Diagnostic Statistical Manual IV* (DSM-IV) (Heyrman & al., 2008).

Face à une forme légère ou modérée de dépression, il faut commencer par une approche non médicamenteuse. L'efficacité de cette approche non médicamenteuse a été démontrée par des études scientifiques (Clinical evidence, 2009 ; Mottran & al., 2006 ; Guidance depression, 2007) y compris chez les personnes âgées (Cuipers & al., 2008). Il n'existe pas de grandes différences d'efficacité entre les formes les plus connues de psychothérapie chez des patients présentant une forme légère ou modérée de dépression (Ekers & al., 2008).

Pour les généralistes également ces formations en approche non médicamenteuse existent également et sont accessibles (Rogiers, 2002). Elles doivent constituer une compétence de base de tout généraliste.

Si, lors d'une première dépression grave, l'administration d'un antidépresseur est décidée et qu'aucune rechute n'est constatée, ni une dépression persistante ni des récidives lors de l'anamnèse, les antidépresseurs peuvent, en règle générale, être administrés de manière dégressive après 6 mois.

Pour les personnes qui prennent un antidépresseur depuis de nombreuses années, l'arrêt doit être progressif. Ainsi, étant donné que des symptômes de sevrage sont décrits l'arrêt doit, de préférence, être réparti sur quelques semaines (INAMI, 2006).

C.3. Antipsychotiques

C.3.1. Efficacité et effets indésirables

C.3.1.1. Efficacité.

L'efficacité des antipsychotiques en cas de schizophrénie et de psychoses analogues n'est pas prise en considération dans le cadre du présent rapport.

Les antipsychotiques classiques ont peu d'effet sur la plupart des symptômes neuropsychiatriques (Sink & al., 2005 ; De Paepe & Petrovic, 2006). Une revue systématique Cochrane n'a d'ailleurs trouvé aucun bénéfice de l'halopéridol par rapport à un placebo, sauf en cas d'agressivité. La pertinence clinique en est donc mise en doute (Lonegran & al., 2002).

Les antipsychotiques atypiques offrent les preuves les plus nombreuses quant à leur efficacité, principalement pour le rispéridone avec lequel 5 *Randomized controlled trials* (RCT) valables ont été réalisées et ce pour les formes graves d'agitation et certainement pour l'agressivité.

De plus, il ressort d'une autre revue systématique que les antipsychotiques atypiques n'agissent pas mieux que les typiques (Zuidema & al., 2006).

Il faut souligner à cet égard que peu d'études ont été réalisées sur des périodes supérieures à 6 mois : une étude montre un effet modéré (Lon S. Schneider & al., 2006) tandis que 2 autres ne constatent aucun effet (Ballard & al., 2005 ; Ballard & al., 2008).

Enfin, on constate que les études relatives aux antipsychotiques plus récents sont de meilleure qualité méthodologique que celles réalisées sur les antipsychotiques plus anciens.

C.3.1.2. Effets indésirables

Nous faisons référence au « Répertoire Commenté des Médicaments » (CBIP, 2010) et au formulaire MRS (Farmaka, 2010) qui donnent un aperçu à ce sujet.

- En ce qui concerne les antipsychotiques typiques, les effets indésirables sont connus depuis de nombreuses années : symptômes extrapyramidaux dose-dépendants et dyskinésies tardives surtout après utilisation prolongée.

En outre, ils peuvent être à l'origine d'une diminution du seuil d'apparition de crises d'épilepsie, d'hyperprolactinémie, de l'allongement de l'intervalle de repolarisation électrocardiographique (intervalle QT) et du syndrome malin des antipsychotiques pouvant aller jusqu'à une issue fatale.

Enfin, on rencontre également la sédation et un risque de régression cognitive accélérée.

- Au vu du profil des effets indésirables des antipsychotiques typiques, on attendait beaucoup des antipsychotiques atypiques. Il est rapidement apparu que le risque de prise de poids, d'hyperglycémie et d'hyperlipidémie (syndrome métabolique) était plus grand. Ce risque est le plus élevé avec la clozapine et l'olanzapine.

Il est scientifiquement établi que la clozapine présente moins de risque de troubles extrapyramidaux et de dyskinésie tardive bien que la possibilité subsiste.

Par contre, la clozapine présente un risque accru d'agranulocytose, de myocardite et de cardiomyopathie.

Le « Répertoire Commenté des Médicaments » signale que la clozapine, en raison de ses effets indésirables, ne peut être utilisée que chez les patients résistants aux autres antipsychotiques : un contrôle de la formule sanguine doit être réalisé chaque semaine au début du traitement et la fonction cardiaque doit faire l'objet d'un suivi (CBIP, 2010).

Chez les personnes âgées, tous les antipsychotiques présentent quelques risques auxquels elles sont particulièrement sensibles :

- sédation, très variable en fonction de la molécule ;
- diminution de la cognition ;
- hypotension orthostatique et donc risque de chutes ;
- une plus grande sensibilité aux interactions connues : renforcement de l'effet sédatif des benzodiazépines ou des antidépresseurs sédatifs, diminution de l'effet des antiparkinsoniens, augmentation du risque de symptômes extrapyramidaux, surtout pour les SSRI, augmentation du risque de convulsions, surtout en cas de combinaison avec les antidépresseurs (CBIP, 2010) ;
- on a récemment constaté une mortalité accrue pour tous les antipsychotiques chez les personnes âgées atteintes de démence, probablement en raison d'accidents cérébrovasculaires (Schneider & al., 2006). Sur base de ces constatations, la FDA a publié une mise en garde contre le risque accru de mortalité chez les personnes âgées traitées au moyen d'antipsychotiques atypiques (FDA, 2005).

C.3.2. Indications

Vu la fréquence élevée des effets indésirables, voire le risque accru de mortalité principalement chez les patients déments, l'indication doit être examinée attentivement et réévaluée continuellement. La dose doit rester la plus basse possible et la durée d'administration la plus courte possible. Des sources indépendantes s'accordent sur la nécessité d'une indication stricte des antipsychotiques en cas d'agitation et d'agressivité chez les personnes âgées, e.a. chez les patients déments. (CBIP, 2010 ; Farmaka, 2010 ; Howard & al., 2007 ; NHS, 2009). L'accent est mis également sur la nécessité d'un sevrage progressif grâce à des techniques psychologiques (Ballard & al., 2009 ; Cohen-Mansfield & al., 1999).

L'étude CATIE (Lon S. Schneider & al., 2006), une RCT de 36 semaines portant sur des antipsychotiques atypiques, parvient à la conclusion que l'avantage modéré de ces médicaments en terme d'efficacité est insuffisant par rapport aux effets indésirables fréquents et graves.

D'autres auteurs (Ballard & al., 2009) plaident également pour que les antipsychotiques soient remplacés en première instance par une méthode thérapeutique plus sûre.

Il ressort de la littérature que, dans ce cas également, une approche non médicamenteuse est préférable (Ballard & al., 2009). On exclut tout d'abord les causes médicales (rétention urinaire, infections, délire et douleur) et ensuite seulement, on intervient sur l'environnement avec des adaptations sociales et comportementales.

L'éducation et le soutien des soignants semblent efficaces (Fossey & al., 2009 ; Doody & al., 2001) et la formation psychosociale des prestataires de soins entraîne une diminution de l'utilisation d'antipsychotiques chez les patients déments (CBIP, 2006).

C.3.3. Problème de santé publique?

Il ressort de l'aperçu ci-dessus que les effets indésirables des antipsychotiques sont graves, surtout chez les personnes âgées. A cela s'ajoute la constatation récente suivante : il existe un risque accru de mortalité dû au risque plus élevé d'accidents cardiovasculaires.

Les antipsychotiques ne sont indiqués qu'en cas de forme grave d'agitation et d'agressivité.

Des études montrent que l'efficacité après 6 mois n'est pas prouvée (C.3.1.1) (Lon S. Schneider & al., 2006 ; Ballard & al., 2005 ; Ballard & al., 2008). Tout ceci est en contradiction avec le fait que, dans les MRS en Belgique, 33 % des résidents reçoivent en continu un antipsychotique (KCE, 2006).

C.3.4. Prescription rationnelle d'antipsychotiques

C.3.4.1 Focaliser l'indication: forme grave d'agitation et certainement en cas d'agressivité

Comme mentionné ci-dessus, certains auteurs plaident pour qu'en principe, dans une première phase, aucun antipsychotique ne soit utilisé parce que les avantages ne l'emportent pas sur les effets indésirables parfois graves (Whitaker, 2004).

D'autres limitent l'indication aux formes graves d'agitation et d'agressivité. (NHS, 2009 ; Ballard & al., 2009). La préférence doit être donnée à une approche non médicamenteuse pour les symptômes neuropsychiatriques des patients déments : celle-ci a prouvé son efficacité (Fossey & al., 2006).

Il faut, à l'avenir, s'attacher à l'éducation et au soutien des soignants. On plaide également pour un encadrement et une infrastructure suffisants (Fossey & al., 2006 ; CBIP, 2006 ; Avorn & al., 1992 ; Schmidt & al., 1998 ; Ray & al., 1993).

C.3.4.2. Limiter la durée d'administration à quelques semaines, maximum 3 mois

Il n'est pas justifié de poursuivre l'administration des antipsychotiques de manière systématique et en continu en cas d'agitation et d'agressivité. En effet, les rares études au-delà de 6 mois n'ont pas pu démontrer le maintien de l'effet (Lon S. Schneider & al., 2006 ; Ballard & al., 2005 ; Ballard & al., 2008).

Si un traitement par antipsychotique a débuté, il faut systématiquement tenter d'en cesser progressivement l'administration (CBIP, 2010 ; Farmaka, 2010 ; Whitaker, 2004). Ceci ne vaut bien entendu pas pour la schizophrénie et les psychoses.

C. 3.4. 3. Arrêt des antipsychotiques dans la mesure du possible

Différentes études ont prouvé que l'arrêt des antipsychotiques est possible sans trop de problèmes. La plupart de ces études ont été réalisées auprès de patients présentant une démence de type Alzheimer ou d'autres formes de démence et qui recevaient des antipsychotiques en raison de problèmes comportementaux. Ces études ne concernent pas des patients schizophrènes. Lors de ces études, l'arrêt des antipsychotiques chez les patients atteints

de maladie d'Alzheimer a été effectué brutalement, sans sevrage progressif (Ballard & al., 2008 ; Ballard & al. 2009 ; Cohen-Mansfield & al., 1999 ; Ballard & al., 2004 ; Bridges-Parlet & al., 1997 ; van Reekum & al., 2002 ; Ruths & al., 2004 ; Ruths & al., 2008).

D. CONCLUSION pour les trois groupes de psychotropes

En ce qui concerne l'analyse de la prescription rationnelle de psychotropes, principalement aux personnes âgées, les conclusions suivantes peuvent être tirées des recommandations belges, internationales et de la revue de la littérature scientifique récente :

1. Les taux élevés de prescriptions ne concordent pas avec les preuves scientifiques récentes et les directives concernant les indications strictes **nécessitant la prise de psychotropes**, l'efficacité des **alternatives non médicamenteuses et de la durée limitée** durant laquelle ces médicaments doivent, en règle générale, être prescrits (insomnie, anxiété, stress, dépression légère et moyenne).
2. Ces constatations soulèvent un problème pour la santé publique et principalement pour la santé des personnes âgées. Il est **paradoxal** de voir **ces produits prescrits principalement à des personnes âgées** alors que celles-ci sont précisément plus sensibles aux effets indésirables qui peuvent, en outre, imiter les symptômes de démence et rendre le diagnostic encore plus difficile. Non seulement la morbidité mais également la mortalité sont accrues chez les personnes âgées démentes qui prennent des antipsychotiques.
3. La surconsommation d'antidépresseurs et d'antipsychotiques par les personnes âgées entraîne **des coûts importants** pour l'assurance maladie et pour les patients. Les benzodiazépines ne sont pas remboursées et le coût est entièrement supporté par le patient.

E. Recommandations pour encadrer l'évolution préoccupante

Le CSS est persuadé que nous sommes confrontés à une évolution préoccupante dont les répercussions sur la santé publique seront graves.

Les 3 groupes de psychotropes sont soumis à prescription médicale : la première série de mesures doit donc s'adresser aux médecins. Mais, une approche optimale exige aussi un certain nombre de conditions préalables : celles-ci constituent même des « *conditions sine qua non* » pour le succès des mesures proposées.

1. La campagne concernant les benzodiazépines, dans le cadre du Fonds fédéral de lutte contre les assuétudes en collaboration avec le SPF Santé publique et destinée aux médecins concernant les benzodiazépines doit être non seulement poursuivie mais également élargie à la prescription rationnelle d'antidépresseurs et d'antipsychotiques. Dans ce contexte, les pharmaciens et autres professionnels de la santé ont également un rôle important de soutien à la politique du médecin. Enfin, les patients doivent aussi être impliqués comme groupe cible dans la campagne, par le biais des associations de malades et les mutuelles.

- Les indications pour ces 3 groupes de psychotropes sont limitées (première prescription).
 - Pour les troubles du sommeil, l'anxiété et le stress, la préférence doit être accordée à une approche non médicamenteuse. En cas de formes graves ou chez des patients pour lesquels cette solution n'est pas possible (p. ex. démence grave), les benzodiazépines ou apparentés ont une place temporaire, de même que dans le cadre de certaines formes d'anxiété où les antidépresseurs peuvent être indiqués.

- Dans le cadre des formes légères et modérées de première dépression aiguë, l'approche non médicamenteuse est prioritaire. Un antidépresseur n'est indiqué que dans les cas de dépressions graves, soit dans une minorité des cas en première ligne.
- L'administration d'un antipsychotique ne doit se faire que chez les personnes âgées présentant une agitation grave et en cas d'agressivité, uniquement après en avoir recherché les causes. Les troubles psychiatriques tels que la schizophrénie ou le trouble bipolaire ne sont pas pris en considération ici.

- Lorsqu'un produit appartenant à l'un de ces 3 groupes de psychotropes est administré, il faut, conformément aux recommandations, que cette administration cesse progressivement après un certain temps à moins qu'une raison valable ne nécessite la poursuite de la médication.

- En cas d'insomnie aiguë cela signifie : diminution progressive des benzodiazépines dans les 10 jours et en cas de symptômes d'anxiété aiguë ou de stress, après 2 à 4 semaines : diminution progressive des benzodiazépines.
- En cas de dépression (unipolaire) aiguë : diminution progressive des antidépresseurs après environ 6 mois. En cas d'agressivité ou d'agitation, l'administration d'antipsychotiques doit cesser progressivement au moins endéans quelques mois.
- Chez des patients prenant des psychotropes depuis de longues années, il faut systématiquement tenter de cesser progressivement cette médication. Les recherches ont montré que, pour la grande majorité des patients, cela se déroule sans problème pour autant que cela se fasse graduellement, tant à l'hôpital qu'en première ligne.

- Cette campagne intensive devra agir sur de nombreux facteurs :

- Les sources d'information indépendantes peuvent fournir des informations sur la problématique de la surconsommation de psychotropes sous forme de publications (CBIP-BCFI, vzw Farmaka asbl, etc.) afin de faire parvenir l'information jusque chez les médecins, des visiteurs médicaux indépendants pourraient jouer un rôle important.
- Des formations continues à l'université ou, par des associations scientifiques et de médecins peuvent être complémentaires : formations à l'approche non médicamenteuse de l'insomnie, l'anxiété et la dépression ; formation à la diminution progressive des psychotropes, formation à la prise en charge non médicamenteuse de la problématique psychique.
- Ce thème doit être abordé dans les Groupes locaux d'Evaluation Médicale (GLEM) au sein desquels les taux de prescription des membres du GLEM peuvent constituer un point de départ. Grâce au système de formation des formateurs, ces thèmes peuvent être abordés dans tous les GLEM de Belgique.

- En outre, les spécialistes dans les hôpitaux doivent également bénéficier d'un recyclage concernant l'utilisation limitée des psychotropes et leur diminution progressive systématique. L'admission dans un hôpital ou une autre institution de soins est source de risque d'utilisation d'une benzodiazépine. Malheureusement on oublie souvent d'en cesser l'administration ultérieurement. Les comités médico-pharmaceutiques peuvent jouer un rôle important dans ces contextes.

2. Les généralistes et les pharmaciens doivent recevoir des incitants lorsqu'ils suivent une formation en approche non médicamenteuse de la problématique psychosociale. Dans ce contexte, le système d'accréditation peut jouer un rôle. Les consultations faites par les médecins

généralistes et basées sur une approche non médicamenteuse doivent également être valorisées financièrement car celles-ci durent souvent plus longtemps qu'une consultation classique.

3. Tous les médecins doivent recevoir un *feedback* individuel concernant leur comportement prescripteur en matière de psychotropes. Les médecins qui, selon leur profil prescripteur, se démarquent nettement doivent être appelés à se justifier. Il faut bien entendu tenir compte du type de patients suivis par le médecin concerné. Si un profil déviant est constaté à plusieurs reprises sans qu'une explication claire puisse être fournie, des mesures doivent être possibles.

Une condition de base pour ce faire est l'enregistrement scrupuleux des taux de prescription. En ce qui concerne les antidépresseurs et les antipsychotiques (médicaments remboursés), ceux-ci sont connus grâce à Pharmanet. Pour les benzodiazépines non remboursées, il faut s'adresser à l'APB éventuellement à l'IMS.

4. Il est nécessaire de tendre à ce que des conditionnements de benzodiazépines ne contenant pas plus de 10 comprimés soient également disponibles. Un règlement spécial est élaboré par la Commission des Médicaments.

5. Dans les MRS, l'accent doit être mis davantage sur la formation et un accroissement du personnel. Il ressort de quelques études qu'il existe un lien entre la réduction de l'utilisation d'antipsychotiques et de benzodiazépines d'une part et le renforcement en personnel d'autre part. Dans les MRS du Royaume-Uni, le nombre de prescriptions d'antipsychotiques a pu ainsi être diminué de moitié. Dans la même ligne, on plaide ici pour une formation ciblée du personnel infirmier/paramédical des MRS pour être personne de référence en soins psychosociaux. D'autres initiatives possibles sont l'introduction de psychologues cliniciens dans les MRS comme c'est le cas aux Pays-Bas par exemple.

6. L'utilisation du Formulaire MRS doit être encouragée de manière plus intensive, avec notamment des formations complémentaires pour les généralistes travaillant dans les MRS. Il faut signaler à ce sujet que le rôle et le statut du MCC doivent être renforcés. On peut envisager des incitants pour les MRS qui peuvent présenter un résultat positif de leur plan de qualité en ce qui concerne l'utilisation des psychotropes.

7. Plus de moyens doivent être attribués aux Centres de Soins de Santé mentale de sorte que les listes d'attente soient résorbées. Il est important dans ce contexte de stimuler les projets actuels de collaboration comme « *Therapeutisch Project Zorg* » en Flandre, dans le cadre duquel les MRS peuvent faire appel au CSSM pour une assistance au personnel et aux patients.

8. L'agrément des psychothérapeutes cliniciens doit être réglé de sorte qu'un remboursement de leurs prestations puisse être envisagé.

9. Dans ce contexte, le CSS considère qu'il est nécessaire de réaliser des études indépendantes concernant le problème de l'approche non médicamenteuse de la problématique psychiatrique de première ligne par les médecins et autres professionnels de la santé en sus des études épidémiologiques et du diagnostic des affections psychiatriques principalement en MRS.

10. Par analogie avec la campagne réussie du BAPCOC, il est indiqué de créer une commission d'experts « Usage justifié des Psychotropes » composée de gériatres, psychiatres, psychologues, neurologues, pharmacologues, pharmaciens et généralistes, complétée par des membres de la direction des centres universitaires de médecine générale, des associations scientifiques de même que Crataegus/Aframeco.

Les autorités doivent prévoir des moyens et du personnel pour réaliser ces objectifs. Le BAPCOC a prouvé que la qualité de la santé publique pouvait être améliorée de manière significative par la

formation et la sensibilisation. En outre, le budget très élevé destiné aux psychotropes pourrait diminuer considérablement. Etant donné qu'il s'agit dans ce cas principalement d'une problématique d'utilisation chronique (contrairement aux antibiotiques), on ne peut dès lors attendre une amélioration notable du comportement prescripteur qu'à long terme.

4. REFERENCES

- Alessi CA, Martin JL, Webber AP, Cynthia Kim E, Harker JO, Josephson KR. Randomized, controlled trial of a nonpharmacological intervention to improve abnormal sleep/wake patterns in nursing home residents. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:803-10.
- Anonyme. Insomnie : augmenter les chances de réussite du sevrage en benzodiazépine. *La Revue Prescrire* 2004;24:854-5.
- Anonyme. Wat is er verkeerd aan het voorschrijven van slaapmiddelen? *Geneesmiddelenbulletin* 2005;39:73-79.
- Anonyme. What's wrong with prescribing hypnotics? *Drug and Therapeutics Bulletin* 2004;42:89-93.
- Anthierens S, Habraken H, Petrovic M, Deveugele M, De Maeseneer J, Christiaens T. First benzodiazepine prescriptions: qualitative study of patients' perspectives. *Can Fam Physician* 2007;53:1200-01.
- Ashton H. Toxicity and adverse consequences of benzodiazepine use. *Psychiatric Annals* 1995;25:158-65.
- Avorn J, Dreyer P, Connelly K, Soumerai SB. Use of psychoactive medication and the quality of care in rest homes. *N Engl J Med* 1989;320:227-32.
- Avorn J, Soumerai SB, Everitt DE, Ross-Degnan D, Beers MH, Sherman D et al. A randomized trial of a program to reduce the use of psychoactive drugs in nursing homes. *N Engl J Med* 1992;327:168-73.
- Ballard C, Hanney ML, Theodoulou M, Douglas S, McShane R, Kossakowski K et al. The dementia antipsychotic withdrawal trial (DART-AD): long-term follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2009;8:151-7.
- Ballard C, Lana MM, Theodoulou M, Douglas S, McShane R, Jacoby R et al. A randomised, blinded, placebo-controlled trial in dementia patients continuing or stopping neuroleptics (the DART-AD trial). *PLoS Med* 2008;5:e76.
- Ballard C, Margallo-Lana M, Juszcak E, Douglas S, Swann A, Thomas A et al. Quetiapine and rivastigmine and cognitive decline in Alzheimer's disease: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ* 2005;330:874.
- Ballard CG, Thomas A, Fossey J, Lee L, Jacoby R, Lana MM, et al. A 3-month, randomized, placebo-controlled, neuroleptic discontinuation study in 100 people with dementia: the neuropsychiatric inventory median cutoff is a predictor of clinical outcome. *J Clin Psychiatry* 2004;65:114-9.
- Barbone F, McMahon AD, Davey PG, Morris AD, Reid IC, McDevitt DG, et al. Association of road-traffic accidents with benzodiazepine use. *Lancet* 1998;352:1331-6.

- Bergeron J, Mallet L, Papillon-Ferland L. Principes d'évaluation de la pharmacothérapie en gériatrie: illustration à l'aide d'un cas de patient. *Pharmactuel* 2008;41:11-25.
- Berra C, Torta R. Therapeutic rationale of antidepressant use in the elderly. *Arch. Geront. Geriatrics* 2007;49(S)83-90.
- Bridges-Parlet S, Knopman D, Steffes S. Withdrawal of neuroleptic medications from institutionalized dementia patients: results of a double-blind, baseline-treatment-controlled pilot study. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1997;10:119-26.
- Campbell N, Boustani M, Limbil T, Ott C, Fox C, Maidment I, et al. The cognitive impact of anticholinergics: a clinical review. *Clin Interv Aging* 2009;4:225-33.
- Cancelli I, Beltrame M, Gigli GL, Valente M. Drugs with anticholinergic properties: cognitive and neuropsychiatric side-effects in elderly patients. *Neurol Sci* 2009;30:87-92.
- Casey P. Depression in the dying-disorder or distress? *Prog Palliat Care* 1994;2:1-3.
- Casteels M, Claes S, Danckaerts M, De Lepeleire J, Demyttenaere K, Laekeman G et al. Het toenemend gebruik van psychofarmaca. *Werkgroep Metaforum Leuven*, 2010. Available from: URL: <<http://www.kuleuven.be/metaforum>>.
- Castle NG, Lin M. Top management turnover and quality in nursing homes. *Health Care Manage Rev* 2010;35:161-74.
- Catterson ML, Preskorn SH, Martin RL. Pharmacodynamic and pharmacokinetic considerations in geriatric psychopharmacology. *Psychiatr Clin North Am* 1997;20:205-18.
- CBIP – Centre belge d'information pharmacothérapeutique. Médicaments contre la démence. Fiche de transparence. Gent: CBIP;2006.
- CBIP - Centre belge d'information pharmacothérapeutique. Approche de l'insomnie. Fiche de transparence. Gent: CBIP;2010.
- CBIP - Centre belge d'information pharmacothérapeutique. Approche de l'anxiété. Fiche de transparence. Gent: CBIP;2004.
- CBIP - Centre belge d'information pharmacothérapeutique. Répertoire des médicaments commenté. Gent: CBIP;2010.
- CBIP - Centre belge d'information pharmacothérapeutique. Usage rationnel des benzodiazépines. *Folia Pharmacotherapeutica*. Gent: CBIP;2002.
- CKS – Clinical Knowledge Summaries. Benzodiazepine and z-drug withdrawal. Newcastle: CKS;2009. Available from: [URL:<Http://www.cks.nhs.uk>](http://www.cks.nhs.uk).
- CKS - Clinical Knowledge Summaries. Depression. Newcastle: CKS;2007. Available from: [URL:<https://www.cks.nhs.uk>](https://www.cks.nhs.uk).
- Clinical Evidence. Depression in adults: drugs and physical treatments 2009. Available from: [URL:<https://www.clinicalevidence.bmj.com>](https://www.clinicalevidence.bmj.com).

- Cohen-Mansfield J, Lipson S, Werner P, Billig N, Taylor L, Woosley R. Withdrawal of haloperidol, thioridazine, and lorazepam in the nursing home: a controlled, double-blind study. *Arch Intern Med* 1999;159:1733-40.
- CSH – Conseil Supérieur d’Hygiène. Psychothérapies: définitions, pratiques, conditions d’agrément. Bruxelles : CSH ;2005. Avis n° 7855.
- CSH – Conseil Supérieur d’Hygiène. Avis du Conseil Supérieur d’Hygiène concernant les substances sédatives et hypnotiques. Bruxelles : CSH ;2002. Avis n° 7600.
- Cuijpers P, van Straten A, van Oppen P, Andersson G. Are psychological and pharmacologic interventions equally effective in the treatment of adult depressive disorders? A meta-analysis of comparative studies. *J Clin Psychiatry* 2008;69:1675-85.
- Curran HV, Collins R, Fletcher S, Kee SC, Woods B, Iliffe S. Older adults and withdrawal from benzodiazepine hypnotics in general practice: effects on cognitive function, sleep, mood and quality of life. *Psychol Med* 2003;33:1223-37.
- De Meyere M, Christiaens T, Pelc I, Corten Ph et al Angst, stress, slaapproblemen. Hulpmiddelenboek voor huisartsen. Brussel: FOD Volksgezondheid, veiligheid van de voedselketen en Leefmilieu, 2005.
- De Meyere M. Verband tussen ernst van depressie en werkzaamheid van nieuwere antidepressiva? *Minerva* 2008;7:118-9.
- De Paepe P, Petrovic M. Medicamenteuze behandeling van neuropsychiatrische symptomen bij dementie. *Minerva* 2006;5:7-10.
- Declercq T, Michels J, De Meyere M. Depressie bij volwassenen: aanpak door de huisarts. Opvolgrapport 1. Aanbeveling voor goede medische praktijk. *Domus Medica*; Berchem 2009.
- Declercq T, Rogiers R, Habraken H, Michels J, De Meyere M, Mariman A. Aanpak van slapeloosheid in de eerste lijn: Aanbevelingen voor goede medische praktijkvoering. *Huisarts Nu* 2005;34:346-71.
- Denis C, Fatseas M, Lavie E. et al. Pharmacological interventions for benzodiazepine mono-dependence management in outpatient settings. *Cochrane database of systematic reviews* 2006 Issue 3.
- Doody RS, Stevens JC, Beck C, Dubinsky RM, Kaye JA, Gwyther L et al. Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56:1154-66.
- DTB – Drug and Therapeutic Bulletin. Melatonine for primary insomnia? *DTB* 2009;47:74-77.
- Dunn SL, Corser W, Stommel M, Holmes-Rovner M. Hopelessness and depression in the early recovery period after hospitalization for acute coronary syndrome. *J Cardiopulm Rehabil* 2006;26:152-9.
- Ekers D, Richards D, Gilbody S. A meta-analysis of randomized trials of behavioural treatment of depression. *Psychol Med* 2008;38:611-23.

- Farmaka - WZC-Formularium. Leidraad bij het rationeel voorschrijven van geneesmiddelen bij ouderen. Brussel: vzw Farmaka asbl;2010.
- FDA – Food and Drug Administration. Public Health Advisory: Deaths with Antipsychotics in Elderly Patients with Behavioral Disturbances. Silver Spring 2005. Available from: URL: <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/antipsychotics.htm>.
- Fergusson D, Doucette S, Glass KC, Shapiro S, Healy D, Hebert P et al. Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2005;330:396-402.
- Finclay DJ, Sharma J, Mc Ewen J, Ballinger BR, MaClennan WJ, Mc Harg AM. Double-blind controlled withdrawal of thioridazine treatment in elderly female inpatients with senile dementia. *Int. J Geriatr Psychiatry* 1989;4:115-120.
- Forbes D, Creamer MC, Phelps AJ, Couineau AL, Cooper JA, Bryant RA et al. Treating adults with acute stress disorder and post-traumatic stress disorder in general practice: a clinical update. *Med J Aust* 2007;187:120-3.
- Ford DE, Erlinger TP. Depression and C-reactive protein in US adults: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2004;164:1010-4.
- Fossey J, Ballard C, Juszczak E, James I, Alder N, Jacoby R et al. Effect of enhanced psychosocial care on antipsychotic use in nursing home residents with severe dementia: cluster randomised trial. *BMJ* 2006;332:756-61.
- Furakuwa T, Watanabe N, Churchill R. Combined psychotherapy plus antidepressants for panic disorder with or without agoraphobia. *Cochrane*;2007.
- Gale C, Millichamp J. Generalised anxiety disorder. *BMJ Clin Evid* 2007;11:1002.
- Gorgels WJ, Oude Voshaar RC, Mol AJ, van de Lisdonk EH, van Balkom AJ, van den Hoogen HJ et al. Discontinuation of long-term benzodiazepine use by sending a letter to users in family practice: a prospective controlled intervention study. *Drug Alcohol Depend* 2005;78:49-56.
- Greenblatt DJ, Harmatz JS, Zinny MA, Shader RI. Effect of gradual withdrawal on the rebound sleep disorder after discontinuation of triazolam. *N Engl J Med* 1987; 317:722-8.
- Grenier L. Pharmacologie. In: Arcand M, Hébert R, editors. Précis pratique de gériatrie. 3rd Ed. Edisem-Maloine, St-Hyacinthe;2007.
- Habraken H, Soenen K, Blondeel L et al. Gradual withdrawal from benzodiazepines in residents of homes for the elderly: experience and suggestions for future research. *Eur J Clin Pharmacol.*1997;51:355-8.
- Hammerlein A, Derendorf H, Lowenthal DT. Pharmacokinetic and pharmacodynamic changes in the elderly. *Clin Pharmacokinet* 1998;35:49-64.
- HAS – Haute Autorité de santé. Modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé. France: HAS; 2007.
- Herings RM, Stricker BH, de Boer A, Bakker A, Sturmans F. Benzodiazepines and the risk of falling leading to femur fractures. *Arch Intern Med* 1995;155:1801-7.

- Hermann N. Management of neuropsychiatric disorders. In: Gauthier S., editors. Clinical Diagnosis and Management of Alzheimer's Disease. London: Informa Health Care;2007:265-74.
- Heyrman J, Declercq T, Rogiers R, Pas L, Michiels J, Goetinck M et al. Dépression chez les adultes: prise en charge par le médecin généraliste. Recommandation pour une bonne pratique médicale. Huisarts Nu 2008;37:284-317.
- Howard RJ, Juszcak E, Ballard CG, Bentham P, Brown RG, Bullock R et al. Donepezil for the treatment of agitation in Alzheimer's disease. N Engl J Med 2007;357:1382-92.
- Hunot V, Churchill R, Teixeira V, Silva de Lima M. Psychological therapies for generalised anxiety disorder. Cochrane;2007.
- INAMI – Institut national d'assurance maladie-invalidité. Rapport interne: Utilisation des médicaments psychotropes. Bruxelles: INAMI;2008.
- INAMI – Institut national d'assurance maladie-invalidité. Pharmanet: grâce à l'évaluation de la pratique médicale relative aux médicaments. Bruxelles: INAMI.
- INAMI – Institut national d'assurance maladie-invalidité. L'utilisation efficace des antidépresseurs dans le traitement de la dépression. Conférence de consensus, Bruxelles: INAMI;2006.
- INAMI – Institut national d'assurance maladie-invalidité. L'utilisation efficace des antidépresseurs dans le traitement d'autres indications que les troubles de l'humeur. conférence de consensus. Bruxelles: INAMI;2007.
- INCB – International Narcotics Control Board. Report Part three: Estimated requirements of narcotic drugs. 2009. Available from:
URL : <[http://www.incb.org/pdf/technical-reports-/psychotropics/2009/Publication Parts 09 english/Part three Table IV EFS 2009](http://www.incb.org/pdf/technical-reports-/psychotropics/2009/Publication%20Parts%2009%20english/Part%20three%20Table%20IV%20EFS%202009)>.
- ISP – Institut de Santé Publique. Enquête de santé, 2004. Bruxelles: ISP;2006.
- ISP - Institut de Santé Publique. Enquête de santé. , 2008. Bruxelles: ISP;2010.
- KCE – Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg. Geneesmiddelengebruik in de Belgische rusthuizen en rust-en verzorgingshuizen. Brussel: KCE;2006. KCE Reports 47A.
- Kessler R, Demler O, Frank R, Olfson M, Pincus H, Walters E et al. Prevalence and Treatment of Mental Disorders. N Engl J Med 2005;352:2515-23.
- Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. PLoS Med 2008;5:e45.
- Kotlyar M, Dysken M, Adson DE. Update on drug-induced depression in the elderly. Am J Geriatr Pharmacother 2005;3:288-300.
- Lader MH. Limitations on the use of benzodiazepines in anxiety and insomnia: are they justified? Eur Neuropsychopharmacol 1999;9:S399-405.

- Landi F, Cecari M, Russo A, Graziane O, Sgadari A, Bernabei R et al. Benzodiazepines and the risk of urinary incontinence in frail older persons living in the community. *Clin Pharm Ther* 2002;72:729-34.
- Lantz M. Adjustment Disorders in Later Life. In: Agronin ME, Maletta G, editors. *Principles and Practice of Geriatric Psychiatry*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2006:421-7.
- Lon S, Schneider MD, Pierre N, Tariot MD, Karen S, Dagerman MS et al. Effectiveness of Atypical Antipsychotic Drugs in Patients with Alzheimer's Disease. *N Eng J Med* 2006;355:1525-38.
- Lonergan E, Luxenberg J, Colford J et al. Haloperidol for agitation in dementia. *Cochrane*;2002.
- Mallet L, Grenier L, Guimond J, Barbeau G. *Manuel de soins pharmaceutiques en gériatrie*: Presses de l'Université Laval;2003.
- MC – Mutualité chrétienne. *Gebruik van antidepressiva en antipsychotica: een analyse van de ambulante sector op basis van gegevens van de leden van de christelijke mutualiteit*. Bruxelles: MC;2008.
- McCarberg BH. Rheumatic diseases in the elderly: dealing with rheumatic pain in extended care facilities. *Clin Geriatr Med* 2005;21:543-61.
- McIntosh A, Cohen A, Turnbull N, Esmonde L, Dennis P, Eatock J et al. *Clinical Guidelines and Evidence Review for Panic Disorder and Generalised Anxiety Disorder* Sheffield: University of Sheffield/London: National Collaborating Centre for Primary Care 2004.
- Montgomery P, Lily J. Insomnia in the elderly. *Clinical Evidence Handbook*. BMJ Evidence Centre, dec 2008.
- Morin CM, Bastien C, Guay B, Radouco-Thomas M, Leblanc J, Vallieres A. Randomized clinical trial of supervised tapering and cognitive behavior therapy to facilitate benzodiazepine discontinuation in older adults with chronic insomnia. *Am J Psychiatry* 2004;161:332-42.
- Mottram P, Wilson K, Strobl J. Antidepressants for depressed elderly. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD003491.
- MS – Mutualité socialiste. *Socio-economische gegevens en een longitudinale studie betreffende het voorschrijven van antidepressiva*. Studiedienst. Bruxelles: MS;2006.
- Murphy SM, Tyrer P. A double-blind comparison of the effects of gradual withdrawal of lorazepam, diazepam and bromazepam in benzodiazepine dependence. *Br J Psychiatry* 1991;158:511-6.
- NHS – National Health Service. *Dementia: The use of medication for non-cognitive symptoms, behaviour that challenges and behaviour control*. NICE: Clinical guideline 42;2009.
- NHS. *Dementia: the use of medication for non-cognitive symptoms, behaviour that challenges and behaviour control*. NICE. Clinical guideline 42;2009.

- Niessen W, Stewart R, Broer J. et al. Vermindering van gebruik van benzodiazepines door een brief van de eigen huisarts aan de chronische gebruikers. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;149:356-61.
- O'Malley PG, Reed W. CBT added to tapering helped patients with chronic insomnia discontinue benzodiazepine use. *Evid Based Med* 2004; 9:147. Comment on: Morin C, Bastien C, Guay B, et al. Randomized clinical trial of supervised tapering and cognitive behavior therapy to facilitate benzodiazepine discontinuation in older adults with chronic insomnia. *Am J Psychiatry* 2004;161: 332-42.
- Oude Voshaar R, Couvée J, Van Balkom A, Mulder P, Zitman F. Strategies for discontinuing long-term benzodiazepine use: meta-analysis. *Br J Psychiatrie* 2006;189: 213-20.
- Oude Voshaar RC, Gorgels W, Mol AJ. Behandelmethoden om langdurig benzodiazepine te staken. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145:1347-50.
- Patten SB, Williams JV, Lavorato DH, Modgill G, Jette N, Eliasziw M. Major depression as a risk factor for chronic disease incidence: longitudinal analyses in a general population cohort. *Gen Hosp Psychiatry* 2008;30:407-13.
- Petrovic M, De Paepe P, Van Bortel L. Pharmacotherapy of depression in old age. *Acta Clin Belg* 2005;60:150-6.
- Petrovic M. Use and discontinuation of hypnotic sedative medications in geriatric inpatients. PhD thesis. Gent: Universiteit Gent, 2002.
- Pieters G. Antidepressiva bij kinderen en jongeren. *Minerva* 2007;6:160-1.
- Rantz MJ, Mehr DR, Hicks L, Scott-Cawiezell J, Petroski GF, Madsen RW, et al. Entrepreneurial program of research and service to improve nursing home care. *West J Nurs Res* 2006;28:918-34.
- Ray WA, Taylor JA, Meador KG, Lichtenstein MJ, Griffin MR, Fought R et al. Reducing antipsychotic drug use in nursing homes. A controlled trial of provider education. *Arch Intern Med* 1993;153:713-21.
- Rogiers R. Niet-medicamenteuze aanpak van angst: protocollaire aanpak met cognitieve gedragstherapie. *Huisarts Nu* 2000;29:118-30.
- Rogiers R. Unipolaire depressie: niet-medicamenteuze aanpak door de huisarts. *Tijdschr Geneeskunde* 2002;58:1426-34.
- Rozenzweig A, Prigerson H, Miller MD, Reynolds CF. Bereavement and late-life depression: grief and its complications in the elderly. *Annu Rev Med* 1997;48:421-8.
- Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, McGlinchey RE. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch Intern Med* 2008;168:508-13
- Ruths S, Straand J, Nygaard HA, Aarsland D. Stopping antipsychotic drug therapy in demented nursing home patients: a randomized, placebo-controlled study--the Bergen District Nursing Home Study (BEDNURS). *Int J Geriatr Psychiatry* 2008;23:889-95.
- Ruths S, Straand J, Nygaard HA, Bjorvatn B, Pallesen S. Effect of antipsychotic withdrawal on behavior and sleep/wake activity in nursing home residents with dementia:

a randomized, placebo-controlled, double-blinded study. The Bergen District Nursing Home Study. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:1737-43.

- Schmidt I, Claesson CB, Westerholm B, Nilsson LG, Svarstad BL. The impact of regular multidisciplinary team interventions on psychotropic prescribing in Swedish nursing homes. *J Am Geriatr Soc* 1998;46:77-82.
- Schneider LS, Dagerman K, Insel PS. Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:191-210.
- Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence. *JAMA* 2005;293:596-608.
- Teresi J, Abrams R, Holmes D, Ramirez M, Eimicke J. Prevalence of depression and depression recognition in nursing homes. *Soc.Psych Epid*, 2001;36:613-20.
- Testad I, Ballard C, Bronnick K, Aarsland D. The effect of staff training on agitation and use of restraint in nursing home residents with dementia: a single-blind, randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2010;71:80-6.
- Van der velde V. Multidisciplinaire Richtlijn Angststoornissen. Trimbos Instituut 2003.
- van Reekum R, Clarke D, Conn D, Herrmann N, Eryavec G, Cohen T, et al. A randomized, placebo-controlled trial of the discontinuation of long-term antipsychotics in dementia. *Int Psychogeriatr* 2002;14:197-210.
- Verwey B, Muntendam A, Ensing K, Essink G, Pasker-de Jong PC, Willekens FL, et al. Clinically relevant anterograde amnesia and its relationship with blood levels of benzodiazepines in suicide attempters who took an overdose. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29:47-53.
- Voshaar RC, Gorgels WJ, Mol AJ, van Balkom AJ, van de Lisdonk EH, Breteler MH et al. Tapering off long-term benzodiazepine use with or without group cognitive-behavioural therapy: three-condition, randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2003;182:498-504.
- VVVL - FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu. Slaap- en kalmeermiddelen. Brussel: FVVL; 2009. Available from: URL: <<http://www.health.fgov.be/benzo.campagne>>.
- Wang PS, Bohn RL, Glynn RJ, Mogun H, Avorn J. Zolpidem use and hip fractures in older people. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:1685-90.
- Wassenberg MW, Severs D, Bonten MJ. Psychological impact of short-term isolation measures in hospitalised patients. *J Hosp Infect* 2010;75:124-7.
- Wazana A. Physicians and the pharmaceutical industry: is a gift ever just a gift? *JAMA* 2000;283:373-80.
- Whitaker R. The case against antipsychotic drugs: a 50-year record of doing more harm than good. *Med Hypotheses* 2004; 62:5-13.
- Wolkove N, Elkholy O, Baltzan M, Palayew M. Sleep and aging: 2. Management of sleep disorders in older people. *CMAJ* 2007;176:1449-54.

- Woolcott J, Richardson J, Matthew O et al. Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. Arch. Int. Med 2009;169(21):1952-1960.
- Yohannes AM, Willgoss TG, Baldwin RC, Connolly MJ. Depression and anxiety in chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, relevance, clinical implications and management principles. Int J Geriatr Psychiatry 2010;25:1209-21.
- Zitman FG, Couvee JE. Chronic benzodiazepine use in general practice patients with depression: an evaluation of controlled treatment and taper-off: report on behalf of the Dutch Chronic Benzodiazepine Working Group. Br J Psychiatry 2001;178:317-24.
- Zuidema SU, Van Iersel MB, Koopmans RT, Verhey FR, Olde Rikkert MG. Werkzaamheid en bijwerkingen van antipsychotica voor neuropsychiatrische symptomen bij dementie; een systematische review. Ned Tijdschr Geneesk 2006;150:1565-73.

5. ANNEXE(S)

Les annexes sont fournies à titre informatif et leur contenu n'engage en rien la responsabilité du CSS.

Annexe 1: Pourquoi les personnes âgées sont-elles plus sensibles aux effets iatrogènes liés aux médicaments?

Annexe 2: Les facteurs qui peuvent induire une prescription inappropriée de psychotropes en maison de repos

6. RECOMMANDATIONS POUR LA RECHERCHE

Le CSS considère qu'il est nécessaire de réaliser des études indépendantes concernant le problème de l'approche non médicamenteuse de la problématique psychiatrique de première ligne par les médecins et autres professionnels de la santé en sus des études épidémiologiques et du diagnostic des affections psychiatriques principalement en MRS.

7. COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

Tous les experts ont participé **à titre personnel** au groupe de travail. Les noms des experts du CSS sont annotés d'un astérisque *.

Les experts suivants ont participé à l'élaboration de l'avis :

BOGAERT Marc	Pharmacothérapie	UGent
BRAND Daniel	Psychiatrie	CPAS Bruxelles
CALMEYN Marc	Psychiatrie, psychothérapie	PZ Onze-Lieve-Vrouw Brugge
CORTEN Philippe*	Psychiatre	ULB
DELMEE Evelyne	Pharmacie clinique	Hôpitaux IRIS Sud
DE MEYERE Marc	Médecine générale	UGent
DE MOL Jacques*	Psychologie	ULB
HERMANS Emmanuel	Pharmacologie	UCL
PETROVIC Mirko	Gériatrie	UGent
ROGIERS Anne	Psychiatrie	AFMPS
SALMON Eric	Neurologie	ULg

VAN NES Marie-Claire Gériatologie CHR de la Citadelle - Liège

Les experts suivants ont participé à une peer review :

BEKE Anne-Marie	Infirmière chef de service - Psychiatrie	CHU Brugmann
CHRISTIAENS Thierry	Médecine générale - pharmacologie	Institut Heymans - UGent

Les personnes suivantes ont été entendues :

BORRENBURGEN Karel		DG1, Direction générale Soins de santé psycho-sociaux – Drogues
HUARD Katia		DG1, Direction générale Soins de santé psycho-sociaux
VANDER STICHELE Bob	Pharmacologie	UGent

Le groupe de travail a été présidé par Philippe CORTEN et le secrétariat scientifique a été assuré par Anne-Madeleine PIRONNET.

Au sujet du Conseil Supérieur de la Santé (CSS)

Le Conseil Supérieur de la Santé est un service fédéral relevant du SPF Santé publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement. Il a été fondé en 1849 et rend des avis scientifiques relatifs à la santé publique aux ministres de la santé publique et de l'environnement, à leurs administrations et à quelques agences. Ces avis sont émis sur demande ou d'initiative. Le CSS ne prend pas de décisions en matière de politique à mener, il ne les exécute pas mais il tente d'indiquer aux décideurs politiques la voie à suivre en matière de santé publique sur base des connaissances scientifiques les plus récentes.

Outre son secrétariat interne composé d'environ 25 collaborateurs, le Conseil fait appel à un large réseau de plus de 500 experts (professeurs d'université, collaborateurs d'institutions scientifiques), parmi lesquels 200 sont nommés à titre d'expert du Conseil. Les experts se réunissent au sein de groupes de travail pluridisciplinaires afin d'élaborer les avis.

En tant qu'organe officiel, le Conseil Supérieur de la Santé estime fondamental de garantir la neutralité et l'impartialité des avis scientifiques qu'il délivre. A cette fin, il s'est doté d'une structure, de règles et de procédures permettant de répondre efficacement à ces besoins et ce, à chaque étape du cheminement des avis. Les étapes clé dans cette matière sont l'analyse préalable de la demande, la désignation des experts au sein des groupes de travail, l'application d'un système de gestion des conflits d'intérêts potentiels (reposant sur des déclarations d'intérêt, un examen des conflits possibles, et un comité référent) et la validation finale des avis par le Collège (ultime organe décisionnel). Cet ensemble cohérent doit permettre la délivrance d'avis basés sur l'expertise scientifique la plus pointue disponible et ce, dans la plus grande impartialité possible.

Les avis des groupes de travail sont présentés au Collège. Après validation, ils sont transmis au requérant et au ministre de la santé publique et sont rendus publics sur le site internet (www.css-hgr.be), sauf en ce qui concerne les avis confidentiels. Un certain nombre d'entre eux sont en outre communiqués à la presse et aux groupes cibles parmi les professionnels du secteur des soins de santé.

Le CSS est également un partenaire actif dans le cadre de la construction du réseau EuSANH (*European Science Advisory Network for Health*), dont le but est d'élaborer des avis au niveau européen.

Si vous souhaitez rester informé des activités et publications du CSS, vous pouvez vous abonner à une *mailing-list* et/ou un *RSS-feed* via le lien suivant:
<http://www.css-hgr.be/rss>.

Annexe1 : Pourquoi les personnes âgées sont-elles plus sensibles aux effets iatrogènes liés aux médicaments?

Les personnes âgées, en nombre croissant dans notre société, sont plus sensibles aux effets des médicaments ainsi qu'aux effets indésirables provoqués par ceux-ci.

Plusieurs facteurs peuvent expliquer cette vulnérabilité accrue (Bergeron & al., 2008 ; Grenier, 2007 ; Mallet & al., 2003).

1. La nature des effets indésirables des médicaments psychotropes peut être plus nuisible chez les personnes âgées : risque de chutes avec conséquences plus graves (aussi en raison de l'ostéoporose), hypotension orthostatique fréquente, troubles cognitifs et ralentissement psychomoteur. Les conséquences sur la conduite d'un véhicule sont aussi aggravées.
2. Divers changements physiologiques accompagnent le vieillissement normal et affectent les mécanismes homéostatiques des médicaments. Le métabolisme de la personne âgée est différent : fonction hépatique et fonction rénale diminuées, diminution des taux d'albumine sanguine (Catterson & al, 1997).
3. A ceci s'ajoutent souvent des changements pathologiques associés à une ou plusieurs maladies (comorbidité). Cette fragilité accentue tout autant la susceptibilité que la sévérité des effets indésirables des médicaments, tout en limitant la capacité de récupération. Ces comorbidités se traduisent souvent par la prise simultanée de nombreux autres médicaments, avec interactions pharmacocinétiques probables (inhibition du métabolisme et accumulation). Ces interactions peuvent être à l'origine de nombreux effets iatrogènes, sur-/sous- dosages médicamenteux, etc.
4. La compliance/respect des posologies est problématique chez la personne âgée présentant des troubles cognitifs, ce qui entraîne des effets indésirables (effets rebond/sevrage, etc.).
5. D'une manière générale, ces différents changements physiologiques et pathologiques influencent la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des médicaments.

a. Modifications pharmacocinétiques (Bergeron & al., 2008 ; Hammerlein & al., 1998)

Tableau III : Modifications des paramètres pharmacocinétiques chez la personne âgée

	Modifications	Signification clinique
Absorption	↑ pH gastrique	Modification du degré d'ionisation des acides faibles (↓ possible de l'absorption) et des bases faibles (↑ possible de l'absorption). Impact clinique peu significatif
	↓ motilité gastro-intestinale	Ralentissement de la vidange gastrique Augmentation du temps de transit intestinal des médicaments
	↓ concentration des protéines responsables du transport actif	↓ absorption des médicaments absorbés par transport actif (p. ex. calcium, fer, vitamine B12)
Distribution	↑ masse adipeuse	↑ volume de distribution des médicaments liposolubles par ex. les antidépresseurs, antipsychotiques, benzodiazépines
	↓ eau corporelle totale	↓ volume de distribution des médicaments hydrosolubles par ex. la digoxine, le lithium, l'acétaminophène
	↓ albumine sérique	↑ fraction libre du médicament (ex. phénytoïne, anti-inflammatoires nonstéroïdiens, warfarine)
Métabolisme	↓ flux sanguin hépatique	↓ clairance hépatique des médicaments avec un coefficient d'extraction élevé
	↓ masse hépatique	↓ nombre d'hépatocytes fonctionnels
	↓ activité enzymatique	↓ des réactions de phase I, incluant possiblement les réactions d'oxydation modulées par les enzymes du cytochrome P450
Élimination	↓ filtration glomérulaire	↓ élimination des médicaments ou des métabolites actifs
	↓ sécrétion tubulaire	Accumulation des médicaments sécrétés par voie tubulaire (ex. cimétidine, triméthoprime)

Bergeron et al., 2008 - Pharmactuel 2008;41:S1-11-25

Notes :

- Exemple de médicaments à coefficient d'extraction élevé : TCA, morphine, propranolol, vérapamil, etc.
- La diminution des réactions de métabolisme de phase 1 (oxydation) entraîne une diminution du métabolisme de certains médicaments à coefficient d'extraction faible comme par exemple : diazépam, flurazépam, alprazolam, acide valproïque, carbamazépine, warfarine, etc.
- Dans ce contexte, il est à noter que certains composés échappent au métabolisme de phase 1 et sont donc moins concernés par des variabilités de pharmacocinétique (lorazépam, oxazépam et témazépam).
- Exemple de médicaments à élimination rénale importante : allopurinol, amantadine, anti-H2, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), ciprofloxacine, fluconazole, etc.

b. Modification de la pharmacodynamie (Hammerlein & al., 1998)

Certains changements physiologiques peuvent modifier la réponse de l'organisme aux médicaments. Ces modifications entraînent parfois une augmentation de la sensibilité des personnes âgées aux médicaments ou, à l'inverse, une diminution de leurs effets. Bien souvent, elles rendent les patients âgés plus vulnérables aux effets indésirables.

Au cours du vieillissement, les systèmes cholinergique, dopaminergique, adrénergique et GABAergique sont atteints à des degrés divers. Une diminution de l'activité cholinergique chez la personne âgée contribue probablement à la manifestation relativement fréquente de confusion voire de délire, secondaire aux médicaments anticholinergiques. Le système dopaminergique est

probablement le système le plus altéré par le vieillissement. Le vieillissement normal entraîne la perte progressive des récepteurs D2 de la dopamine dans le striatum du cerveau. Cette perte mène à l'amplification des mouvements correcteurs pour maintenir une posture adéquate. La perte des récepteurs D2 peut aussi expliquer la sensibilité des personnes âgées à la médication antipsychotique ou au métoclopramide.

Les changements observés dans le système adrénergique sont spécifiques à chaque tissu. Il en résulte des effets différents selon l'organe où se trouvent les récepteurs. Par exemple, on observe une diminution de l'effet antihypertenseur des bêtabloquants. Au niveau du système GABAergique, on observe chez la personne âgée une sensibilité accrue aux benzodiazépines, ce qui conduit fréquemment à des effets indésirables comme des pertes de mémoire, des troubles de l'attention, le délire ou des chutes.

6. La présence de multiples pathologies mène à la prescription d'une polymédication et expose le patient aux effets indésirables inhérents à chaque médicament ou résultant d'interactions médicamenteuses pharmacocinétiques (inhibition du métabolisme et accumulation) et pharmacodynamiques (renforcement des troubles cognitifs en cas de prise de plusieurs psychotropes, anticholinergiques, etc...) (Catterson & al., 1997)
7. Enfin, les personnes âgées présentent des difficultés d'adhésion au traitement, particulièrement en présence d'un traitement médicamenteux compliqué, de limitations physiques et de troubles cognitifs.

Annexe 2 : Les facteurs qui peuvent induire une prescription inappropriée de psychotropes en MRS

La prescription d'anxiolytiques, d'antidépresseurs et d'antipsychotiques doit se faire suivant les règles de bonne pratique avec des indications précises. Elle requiert un suivi médical et, pour la majorité des patients âgés avec des difficultés cognitives, elle doit être limitée dans le temps lorsqu'il s'agit des anxiolytiques et des antipsychotiques.

Les circonstances de vie en MRS peuvent induire chez le résident une symptomatologie où il serait plus judicieux d'intervenir sur les causes que de prescrire des médicaments.

Il arrive aussi que les psychotropes soient prescrits pour de mauvaises raisons.

Enfin, les psychotropes utilisés seuls peuvent se révéler insuffisants et ils devraient être associés avec d'autres modalités thérapeutiques.

1. Les facteurs liés au patient

A. La douleur chronique

On estime que 45 à 80 % des résidents en maison de repos souffrent de douleurs d'étiologies diverses et que celles-ci sont, soit non traitées, soit insuffisamment traitées (McCarberg, 2005).

B. Les affections méconnues

Les infections chroniques ou subaiguës (Ford & al., 2004), la décompensation cardiaque (Yohannes & al., 2009 ; Patten & al., 2008), les maladies inflammatoires systémiques peuvent engendrer des tableaux de dépression. Le meilleur traitement est dès lors celui de l'affection sous-jacente. La malnutrition peut à la fois être cause et conséquence de dépression. La pathologie psychologique peut aussi faire partie des maladies méconnues.

C. La non adaptation (Lantz , 2006)

Un patient peut avoir des difficultés à s'adapter à l'apparition d'incapacités liées à des affections chroniques. Il n'est ni réjouissant ni facile d'accepter la nécessité d'un placement en maison de retraite. Il y a lieu de s'adapter à de nouvelles règles, à de nouveaux repères tant sur le plan des personnes que sur le plan de l'environnement. Cette mauvaise adaptation peut se manifester par de l'anxiété, des insomnies et une dépression. La seule approche médicamenteuse se révélera insuffisante.

- Les deuils (Rosenzweig & al., 1997)

Au fil de son parcours de vie, le senior sera confronté à diverses formes de deuils. La perte d'un enfant est très vivement ressentie et semble plus difficile à supporter que le décès du conjoint. Il est à retenir que le deuil est un processus normal et que de ce fait il ne requiert un traitement que s'il devient pathologique dans son intensité ou sa durée.

La perte d'un animal de compagnie lors de l'admission en maison de repos est une source fréquente de difficultés d'adaptation.

La perte de l'image de soi et de l'autonomie rend aussi plus difficile l'adaptation au changement. Lorsqu'on va en maison de repos non seulement on perd son chez soi mais aussi ses biens et son intimité. Trop souvent, le passage en maison de repos est banalisé du fait qu'il s'avère

soudain nécessaire au moment d'une hospitalisation. Le senior n'a alors guère eu l'occasion de s'y préparer.

- Les hospitalisations répétées

Il n'est pas rare qu'un résident soit hospitalisé plusieurs fois sur l'année (Dunn & al., 2006). Chaque admission peut être vécue comme une rupture et un abandon et ce d'autant plus volontiers que la personne concernée souffre de troubles cognitifs. Le résident n'a, la plupart du temps, même pas le choix d'accepter ou non l'hospitalisation.

Les maladies chroniques causent fréquemment un syndrome dépressif et leur traitement peut d'ailleurs aussi y contribuer.

- L'acharnement thérapeutique

L'absence de projet de soins anticipé peut entraîner des investigations médicales lourdes, des hospitalisations et des interventions lourdes dont le patient n'est pas demandeur (Casey, 1994). Cela peut se voir en cas de diagnostic de cancer ou en cas de maladies cardiovasculaires avancées.

D. Les sollicitations de prescriptions

Pour répondre à leur mal-être, certains patients peuvent donc solliciter la prescription. La famille et personnel soignant peuvent aussi être demandeurs.

E. Le déficit cognitif

Les patients atteints de démence peuvent présenter des troubles du comportement tels que : errances, vocalisations et agressivité (Herrmann, 2007) et qui peuvent être difficiles à gérer dans certaines structures de soins. Il est maintenant clairement établi qu'une approche non médicamenteuse s'avère tout aussi nécessaire. De plus, l'utilisation de psychotropes ne peut se faire que pour une période limitée.

L'apathie peut être le résultat d'un délire hypo-actif dont les causes doivent être définies.

Enfin, le refus de manger est une attitude qui préoccupe l'entourage et pour laquelle une réponse multimodale est nécessaire.

La cellule « soins chroniques, soins aux personnes âgées et soins palliatifs » du SPF Santé publique a pris des mesures qui visent particulièrement la nutrition des personnes âgées :

1. Le Plan national Nutrition Santé pour la Belgique 2005-2010 (DG4) contenait un volet spécifique concernant la prévention et la prise en charge de la dénutrition des personnes âgées dans les hôpitaux, les maisons de repos et à domicile. Des groupes de travail traduisent ces dispositions en mesures concrètes.

2. Une étude a également été réalisée par l'université de Gand pour réaliser une stratégie pour l'approche transmurale de la problématique alimentaire.

3. Une étude est actuellement en cours sur « l'évaluation de la dénutrition dans les unités gériatriques ».

F. L'isolement pour infection

Il arrive régulièrement que des personnes âgées soient isolées parce qu'elles sont porteuses de germes résistants (Wassenberg & al., 2010). Il est établi que dans de telles conditions les contacts avec l'entourage sont fortement réduits en raison des mesures d'hygiène à prendre. Il n'est dès lors pas étonnant qu'une symptomatologie dépressive puisse apparaître relativement rapidement.

G. Les effets secondaires des médicaments

Les médicaments ayant une action anti-cholinergique (Campbell & al., 2009 ; Cancelli & al., 2009 ; Rudolph & al., 2008) peuvent entraîner des troubles du comportement et causer un délire. Cette contribution médicamenteuse est souvent méconnue. Au lieu de supprimer la substance causale, on rajoute alors un traitement supplémentaire cumulant les effets secondaires. Une dépression peut aussi parfois être aggravée par la prise de certains antidépresseurs (Kotlyar & al., 2005).

2. Les facteurs liés à la famille

Souvent les familles ne vivent pas bien l'admission en maison de repos de leur proche. Il peut exister un sentiment de culpabilité lié au fait qu'on ne peut l'accueillir chez soi. Il est majoré lorsque le proche donne des signes de difficultés d'adaptation. La famille peut alors demander au médecin traitant de prescrire des psychotropes.

Le contexte familial peut induire angoisse et dépression en cas de conflits familiaux particulièrement lorsqu'il s'agit de biens matériels et financiers. Certaines familles ne viennent pas en visite, ce qui majore l'isolement du résident.

3. Les facteurs liés au personnel soignant

Les horaires que doit respecter le personnel peuvent contribuer au mal-être des résidents. La réalisation très matinale de la toilette, le dernier repas à 17 heures et le coucher précoce peuvent induire des troubles du sommeil.

La qualification du personnel, sa manière de communiquer et son degré de motivation sont autant de paramètres qui influenceront la prise en charge du résident et son degré de bien-être.

La formation joue aussi un rôle important et plus particulièrement face aux troubles du comportement (Testad & al., 2010).

Une rotation fréquente des soignants est un facteur d'insécurité pour la personne. Elle peut en effet perdre le soutien affectif d'une bonne relation avec un membre du personnel.

La prescription de psychotropes peut être considérée comme un indicateur de qualité (Avorn & al., 1989). Moins il est prescrit de psychotropes meilleure est la qualité de la MRS.

4. L'environnement

La maison de repos peut être un environnement qui contribue à une problématique d'adaptation. Certaines d'entre elles sont particulièrement bruyantes. Elles peuvent être sombres et ne pas offrir suffisamment de lumière, facteur pouvant contribuer à l'apparition d'une dépression.

Des chambres de surface réduite où il n'est guère possible de disposer du mobilier personnel et des lieux communs peu conviviaux pour recevoir la famille sont eux aussi inducteurs de troubles de l'adaptation.

5. Le management de la maison de repos

Au vu des nombreuses maladies dont souffrent les résidents, les MRS deviennent des hôpitaux (conversion de lits V) mais, elles ne disposent nullement des mêmes moyens. Elles peinent donc à rester des lieux de vie adéquats.

Gérer une MRS est extrêmement complexe sur le plan de la législation. Elles dépendent de différents ministères fédéraux et régionaux. Leur financement est lui aussi très compliqué. Enfin, les normes de personnels ne permettent pas nécessairement de répondre aux besoins complexes de résidents atteints de pathologies lourdes.

Pour un gestionnaire il n'est donc pas facile d'établir une politique de gestion des ressources humaines qui encourage la prise en charge non médicamenteuse des troubles de l'adaptation que peuvent présenter les résidents et qui découlent des facteurs mentionnés plus haut (Rantz & al., 2006 ; Castle & Lin, 2010).

Réduire la prescription de psychotropes implique par conséquent la prise de mesures structurelles pour rendre plus conviviale la prise en charge en maison de repos et de soins. De plus, il faudra aussi que les patients puissent avoir un accès aux thérapies complémentaires et que celles-ci soient remboursées.