



HAL
open science

Comparaison de la prise en charge de la dépression chez le sujet âgé et l'adulte non âgé par l'utilisation de systèmes administratifs automatisés.

Thibaut Sanglier

► To cite this version:

Thibaut Sanglier. Comparaison de la prise en charge de la dépression chez le sujet âgé et l'adulte non âgé par l'utilisation de systèmes administratifs automatisés.. Médecine humaine et pathologie. Université Claude Bernard - Lyon I, 2011. Français. NNT: 2011LYO10324 . tel-00755118

HAL Id: tel-00755118

<https://theses.hal.science/tel-00755118>

Submitted on 20 Nov 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE DE L'UNIVERSITE DE LYON
Délivrée par
L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1
ECOLE DOCTORALE
-
DIPLOME DE DOCTORAT
(Arrêté du 7 août 2006)
-
SPECIALITE : EPIDEMIOLOGIE

Soutenue publiquement le 16 décembre 2011

par Thibaut SANGLIER

**Comparaison de la prise en charge de la dépression
chez le sujet âgé et l'adulte non âgé
par l'utilisation de systèmes administratifs automatisés.**

Devant le jury composé de :

Monsieur M LAMURE, Professeur	– Président
Monsieur G JADOT, Professeur	– Rapporteur
Monsieur N MOORE, Professeur	– Rapporteur
Monsieur D BOURGEOIS, Professeur	– Examineur
Monsieur M TOUMI, Professeur	– Examineur
Monsieur P VERPILLAT, Docteur	– Examineur
Monsieur JP AURAY, Professeur	– Directeur de thèse
Madame M TOURNIER, Docteur	– Co-directeur de thèse

Remerciements

Je souhaite tout particulièrement remercier les mentors, amis et collègues qui m'ont permis de trouver ma voie. Ces remerciements n'auraient que peu de sens s'ils ne commençaient pas avec John Cochran, sans qui je n'aurais pas connu Lundbeck, Bordeaux. Merci encore plus John pour ton amitié et ta confiance.

Merci à Marie Tournier pour avoir partagé ton savoir et pour m'avoir tant soutenu. J'ai vite réalisé à quel point il est bon d'avoir un psychiatre co-directeur de thèse...

Merci à ma mère et mes sœurs, ainsi qu'à Tiphaine Lamblot, Lucie Riolland et Marine Poulain pour leurs encouragements habilement distillés.

Merci à Pierre Engel et à Alban Fabre pour leurs conseils et leur amitié, mais aussi pour avoir suivi le chemin inverse d'autres personnes: Patrice Verpillat et Antoine Pariente anciens collègues devenus amis. Merci à Alexandre Bosles, Manuel Larriaga et Gail Wilson leur affection durant ces longues années. Merci à vous tous pour avoir été présent malgré la distance et des disponibilités parfois limitées.

Je remercie mes collègues de Lundbeck, qui par leur compétence, leurs conseils et leur disponibilité ont été des partenaires inestimables dans la réalisation de ces travaux. Je souhaite aussi plus particulièrement exprimer ma gratitude envers Mondher Toumi, Dominique Miléa et Delphine Saragoussi qui m'ont beaucoup appris.

Je souhaite remercier mon directeur de thèse, le Professeur Jean-Paul Auray, et mon président de jury, le Professeur Michel Lamure, qui m'ont tous deux encouragé et suivi dans cette entreprise en prodiguant conseils et critiques constructives.

Je souhaite aussi remercier les professeurs Paul Landais, Nathalie Seta et Marcel Goldberg pour leur suivi et leurs conseils lors de mon orientation au cours de mes études de pharmacie. Merci à toute l'équipe de l'unité de pharmacologie de Bordeaux II pour leur accueil, pédagogie et leur soutien dispensés durant, mais aussi à la suite de mon cursus universitaire.

Merci aux juges qui ont accepté d'évaluer ces travaux et ainsi contribuer leur amélioration.

Table des matières

REMERCIEMENTS	2
<u>PAGES LIMINAIRES</u>	<u>10</u>
<u>RESUME</u>	<u>11</u>
<u>MOTS-CLEFS</u>	<u>11</u>
<u>SUMMARY</u>	<u>12</u>
<u>KEY-WORDS</u>	<u>12</u>
<u>INTITULE ET ADRESSE DU LABORATOIRE</u>	<u>13</u>
<u>LISTE DES ABBREVIATIONS</u>	<u>14</u>
<u>INTRODUCTION</u>	<u>15</u>
CONTEXTE	15
OBJECTIFS ET CONTENU DE CE TRAVAIL	16
<u>SECTION1 : DONNEES CONTEXTUELLES</u>	<u>18</u>
<u>1 LES TROUBLES DEPRESSIFS</u>	<u>19</u>
1.1 GENERALITES	19
1.2 DIAGNOSTIC	19
1.2.1 CRITERES DU DSM-IV CONCERNANT L'EPISODE DEPRESSIF CARACTERISE	20
1.2.2 CRITERES DU DSM-IV CONCERNANT LES TROUBLES DEPRESSIFS	21
1.3 PREVALENCE	24
1.3.1 ENQUETES DE PREVALENCE	24
1.3.2 DONNEES DE PREVALENCE DE LA DEPRESSION	27
1.4 FACTEURS DE RISQUE	29
1.4.1 LE SEXE	29
1.4.2 L'AGE	29
1.4.3 LE NIVEAU SOCIOPROFESSIONNEL	30

1.4.4	LA SITUATION FAMILIALE	30
1.4.5	UNE SENSIBILITE GENETIQUE	30
1.4.6	UNE FORTE COMORBIDITE	31
1.5	PHYSIOPATHOLOGIE, EVOLUTION ET TRAITEMENT DES TROUBLES DEPRESSIFS	32
1.5.1	APPROCHE NEUROBIOLOGIQUE DE LA DEPRESSION ET DES ANTIDEPRESSEURS	32
1.5.2	SUIVI DE L'EVOLUTION DE LA MALADIE	34
1.6	TRAITEMENT DE LA DEPRESSION	34
1.6.1	LES DIFFERENTES PHASES DU TRAITEMENT	34
1.6.2	TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES DE LA DEPRESSION	36
1.6.3	TRAITEMENTS NON PHARMACOLOGIQUES DE LA DEPRESSION	38
1.6.4	1. LA PSYCHOTHERAPIE	38
1.6.5	2. L'ELECTROSTIMULATION	38
1.7	IMPACT DE LA DEPRESSION	40
1.7.1	GENERALITES	40
1.7.2	INCAPACITE ET QUALITE DE VIE	40
1.7.3	COUTS ET CONSOMMATION DE RESSOURCES	41
2	TROUBLES DEPRESSIFS ET SUJET AGE	44
2.1	LA PERSONNE AGEE	44
2.2	SYMPTOMATOLOGIE DEPRESSIVE SPECIFIQUE CHEZ LE SUJET AGE	44
2.2.1	SYMPTOMES LIES AU VIEILLISSEMENT	44
2.2.2	TRAITS SPECIFIQUES	44
2.2.3	EVOLUTION SEMIOLOGIQUE	45
2.2.4	SOMATISATION	46
2.3	COMORBIDITES FREQUENTES CHEZ L'AGE	48
2.3.1	COMORBIDITE AVEC D'AUTRES TROUBLES PSYCHIATRIQUES	48
2.3.2	COMORBIDITE AVEC UNE PATHOLOGIE SOMATIQUE	48
2.4	DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS	52
2.4.1	DEPRESSION ET DEMENCE	52
2.4.2	DEPRESSION ET ANXIETE	53
2.5	RECOMMANDATIONS DE PRISE EN CHARGE ET EFFICACITE DES TRAITEMENTS	55
2.5.1	PHARMACOCINETIQUE ET RECOMMANDATIONS DE PRISE EN CHARGE	55
2.5.2	EFFICACITE DES TRAITEMENTS	56
2.5.3	ADAPTATIONS SPECIFIQUES DU TRAITEMENT AU SUJET AGE.	56
2.6	IMPACT DES TROUBLES DEPRESSIFS CHEZ LE SUJET AGE	57

3	<u>LES BASES DE DONNEES UTILISEES EN PHARMACOEPIDEMIOLOGIE</u>	59
3.1	GENERALITES	59
3.2	LES BASES DE DONNEES DE REMBOURSEMENT	60
3.3	BASES DE DONNEES MEDICALES	61
3.4	UTILISATION DE CES BASES DE DONNEES EN PHARMACO-EPIDEMIOLOGIE	62
3.4.1	CONTENU DES BASES DE DONNEES MEDICALES ET DE REMBOURSEMENT	62
3.4.2	COMPARAISON DES BASES DES DONNEES MEDICALES ET DE REMBOURSEMENT	62
3.4.3	LIMITES DES BASES DE DONNEES DE PRESCRIPTION ET DE REMBOURSEMENT	64
3.4.4	LIMITES SPECIFIQUES AUX BASES DE DONNES DE REMBOURSEMENT	66
3.4.5	LIMITES SPECIFIQUES AUX BASES DE DONNES MEDICALES	67
3.4.6	AVANTAGES DES BASES DE DONNEES	67
3.4.7	INTERETS SPECIFIQUES DES BASES DE DONNES MEDICALES	68
4	<u>LE SYSTEME DE SOIN AUX ETATS UNIS</u>	69
4.1	GENERALITES	69
4.2	L'ORGANISATION EN RESEAUX DE SOINS	71
4.3	LE SYSTEME MEDICARE	73
4.3.1	REMBOURSEMENT DES MEDICAMENTS PAR MEDICARE.	74
4.4	LE SYSTEME MEDICAID ET LE STATE CHILDREN'S HEALTH INSURANCE PROGRAM	75
4.5	SYNTHESE	76
	<u>SECTION2 : TRAVAIL PERSONNEL DE RECHERCHE</u>	77
5	<u>LA BASE DE DONNEES LIFELINK®</u>	78
5.1	GENERALITES ET STRUCTURE	78
5.2	PRINCIPALES DONNEES COLLECTEES.	79
5.2.1	DONNEES INDIVIDUELLES ADMINISTRATIVES ET DEMOGRAPHIQUES	79
5.2.2	DONNEES DE DELIVRANCE MEDICAMENTEUSE	79
5.2.3	DONNEES DE SOINS DELIVRES NON MEDICAMENTEUX	81
5.3	UTILISATION DE LA BASE DE DONNEES LIFELINK®	81
5.4	AVANTAGES ET LIMITES DE LA BASE DE DONNEES LIFELINK®	82
5.5	CONCLUSION	83

<u>6</u>	<u>ETUDE PERSONNELLE : ETUDE DU COUT DE LA DEPRESSION CHEZ LES ASSURES MEDICARE</u>	84
6.1	JUSTIFICATION	84
6.2	OBJECTIFS	84
6.3	PRECISIONS METHODOLOGIQUES	85
	NAIR KV, VAN DEN BOS J, PERLMAN DJ, SANGLIER T, VALUCK RJ: TREATMENT PATTERNS AND COSTS OF DEPRESSION IN AN ELDERLY US POPULATION	86
<u>7</u>	<u>ETUDE PERSONNELLE: ETUDE DE LA PREVALENCE ANNUELLE DE LA DEPRESSION DANS LA BASE LIFELINK® PAR GROUPE D'AGE</u>	102
7.1	JUSTIFICATION	102
7.2	OBJECTIF	103
7.3	METHODES	103
7.3.1	DEFINITION DIAGNOSTIQUE	103
7.3.2	SUJETS	103
7.3.3	METHODE DE CALCUL	104
7.3.4	ESTIMATION DU NUMERATEUR	104
7.3.5	ESTIMATION DU DENOMINATEUR	105
7.3.6	PREVALENCE ANNUELLE	105
7.4	RESULTATS	105
7.5	DISCUSSION	106
7.6	CONCLUSION	108
<u>8</u>	<u>ETUDE PERSONNELLE: FACTEURS ASSOCIES A LA DELIVRANCE DE PSYCHOTHERAPIE OU D'ANTIDEPRESSEUR CHEZ LES SUJETS DEPRIMES AGES ET NON AGES</u>	109
8.1	JUSTIFICATION	109
8.2	OBJECTIF	111
8.3	CONSIDERATIONS METHODOLOGIQUES	111
8.3.1	SELECTION DES GROUPES DE COMPARAISON	111
8.3.2	FENETRE D'OBSERVATION	113
8.3.3	VARIABLES D'AJUSTEMENT	114
	SANGLIER T, SARAGOUSSI D, MILEA D, AURAY JP, TOURNIER M: ARE DEPRESSED ELDERLY LESS CARED FOR THAN DEPRESSED ADULTS?	118

8.4	COMPLEMENTS A LA DISCUSSION	130
8.5	CONCLUSION	131
9	<u>ETUDE PERSONNELLE: EVALUATION ET COMPARAISON DES MODALITES DE TRAITEMENT PAR ANTIDEPRESSEUR CHEZ LES SUJETS AGES ET ADULTES</u>	132
9.1	JUSTIFICATION	132
9.2	OBJECTIF	133
9.3	METHODE DE CONSTRUCTION DES MESURES D'EVALUATION DU TRAITEMENT	133
9.3.1	DOSE JOURNALIERE DE TRAITEMENT DELIVREE	133
9.3.2	DEROULEMENT DU TRAITEMENT	136
9.4	METHODE D'ANALYSE STATISTIQUE, ADAPTATION DU MODELE DE COX	142
9.4.1	HYPOTHESES DU MODELE	143
9.4.2	APPLICATION ET SPECIFICITES DE L'ETUDE DE L'ARRET DU TRAITEMENT EN UTILISANT LES DONNEES ISSUES DE SYSTEMES AUTOMATISES	145
9.5	COMPLEMENTS A LA DISCUSSION	149
	SANGLIER T, SARAGOSSI D, MILEA D, AURAY JP, VALUCK RJ, TOURNIER M: COMPARING ANTIDEPRESSANT TREATMENT PATTERNS IN OLDER AND YOUNGER ADULTS: A CLAIMS DATABASE ANALYSIS. JAGS 59:1197–1205, 2011	151
10	<u>ETUDE PERSONNELLE COMPLEMENTAIRE: COHERENCE DES RESULTATS</u>	161
10.1	JUSTIFICATION	161
10.2	OBJECTIF	161
10.3	METHODES	161
10.3.1	GROUPES DE COMPARAISON	162
10.3.2	MESURES	162
10.3.3	ANALYSE	162
10.4	RESULTATS	162
10.5	DISCUSSION	166
10.6	CONCLUSION	168
11	<u>CONCLUSION GENERALE</u>	169
12	<u>ANNEXES</u>	173

12.1	ANNEXE 1 : SANGLIER T, MILEA D, SARAGOUSSI D, TOUMI M: INCREASING ESCITALOPRAM DOSE IS ASSOCIATED WITH FEWER DISCONTINUATIONS THAN SWITCH OR COMBINATION APPROACHES IN PATIENTS INITIALLY ON ESCITALOPRAM 10MG. EUR PSYCHIATRY. 2010	173
12.2	ANNEXE 2 : GENERALITES SUR L'APPARIEMENT	182
12.3	ANNEXE 3 : ANALYSE STATISTIQUE ET APPARIEMENT	182
12.3.1	FORMALISATION	183
13	<u>ANNEXE 4 : COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES</u>	185
13.1	POSTER DANS UN CONGRES AVEC COMITE SCIENTIFIQUE	185
13.2	PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES DANS DES REVUES INTERNATIONALES A COMITE DE LECTURE	186
13.3	ARTICLES EN COURS DE SOUMISSION DANS DES REVUES INTERNATIONALES A COMITE DE LECTURE	186
13.4	AUTRES PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES DANS DES REVUES INTERNATIONALES A COMITE DE LECTURE	187
14	<u>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES</u>	188

Table des figures

Figure 1: Arbre décisionnel aidant à la détection de trouble de l'humeur. ³⁰ _____	23
Figure 2: Evolution des symptômes dépressifs et phases de traitement _____	36
Figure 3: Parcours de l'information de remboursement et alimentation des bases de donnée. _____	61
Figure 5 : Schéma du système d'assurance aux Etats-Unis _____	70
Figure 6: traitement des données de remboursement. _____	78
Figure 7: Sélection d'un épisode de dépression selon les critères combinés de l'HEDIS et du design de l'étude. _____	112
Figure 8: Prise en compte de la survenue de traitement durant une période supérieur à 4 mois _____	114
Figure 9. Estimation de la période de renouvellement autorisé _____	139
Figure 10. Estimation de la durée d'exposition continue aux antidépresseurs _____	140
Figure 11. Estimateurs de Kaplan Meier et courbe de risque correspondante avec ou sans correction. _____	148

Table des tableaux

Tableau 1 - Prévalence à 12 mois des troubles psychiatrique – Etude WMHS _____	27
Tableau 2 - Prévalence à 12 mois et vie des troubles de l'humeur - ESEMeD et NCS-R _____	28
Tableau 3: Distinction entre démence et dépression, selon Yesavage (1993). _____	52
Tableau 4: Diagnostic différentiel entre l'épisode dépressif caractérisé et d'autre état _____	54
Tableau 5: Nature de l'information collectée dans chaque type de base _____	64
Tableau 6: Structure du codage NDC. _____	80
Tableau 7: structure du codage GPI. _____	80
Tableau 8: Codes de la classification internationale des maladies utilisés pour approximer la présence de dépression _____	104
Tableau 9:Prévalence annuelle de la dépression selon le group d'âge _____	105
Tableau 10: Prévalence annuelle de la délivrance de traitement antidépresseur selon le group d'âge _____	106
Tableau 11: Spécialité du praticien ayant posé le diagnostic de dépression. _____	163
Tableau 12: Scores de comorbidité sur l'année précédant le diagnostic de dépression. _____	163
Tableau 13: Historique des diagnostics rapportés durant l'année précédant le diagnostic de dépression. _____	164
Tableau 14: Historique des délivrances durant l'année précédant le diagnostic de dépression. _____	165
Tableau 15: traitements délivrés durant les 120 jours suivant le diagnostic de dépression. _____	165
Tableau 16: type de pharmacothérapie délivrée. _____	166
Tableau 17: premier evenement médicamenteux durant les 180 jours suivant l'initiation du traitement et persistance à 180 jours. _____	166

Pages liminaires

Résumé

Les bases de données des plans d'assurance maladie permettent de reconstruire l'évolution des patients dans le système de soins sans influencer le comportement du prescripteur ou du patient. Les troubles dépressifs sont largement étudiés en population générale, ils ont cependant fait l'objet d'une attention tardive chez le sujet âgé. Malgré les singularités de la dépression chez les sujets âgés, les traitements demeurent efficaces dans cette population. L'objectif de ce travail était d'utiliser une base de données de remboursements afin de comparer la prise en charge de la dépression chez les sujets âgés de 65 ans et plus et les adultes plus jeunes. Nous avons comparé 6 316 sujets dépressifs âgés à 25 264 sujets dépressifs adultes plus jeunes, en termes d'initiation et de durée de traitement antidépresseur. Comparé à l'échantillon plus jeune, notre échantillon de sujets âgés est apparu sous-traité alors que les sujets âgés initiant un traitement semblaient mieux y adhérer. La présence de comorbidités favorisait l'initiation d'un traitement sans être associée à une durée de traitement différente. De plus, une amélioration du remboursement des médicaments dans notre population fut concomitante d'un allongement de la durée de traitement chez les sujets âgés. Ces résultats, supportés par d'autres études plus classiques, suggèrent que la déviation ? de données collectées à des fins autres que la recherche épidémiologique est une approche permettant d'étudier des cohortes de patients en conditions réelles de prescription, de décrire des groupes spécifiques de patients et de mesurer des expositions médicamenteuses ainsi que de potentiels impacts de politiques de santé.

Mots-clefs

Adhésion, Antidépresseurs, Bases de données, Dépression, Persistance, Pharmacoépidémiologie, Psychothérapie, Sujet âgé.

Summary

Healthcare databases allow exhaustive and strictly observational follow-up of patients in the healthcare system. Mood disorders are well described in the literature, but depressed elderly raised less concern. In this work, we have developed methods and strategies allowing the comparison of the management of depression between elderly people and their younger adult counterpart. Aging was associated with lower treatment rates and higher comorbidities. Conversely, in both age groups, the presence of comorbid condition mitigated the risk of being untreated. Besides, in any age group, having comorbid condition was not found associated with difference in persistence rate to antidepressants. Implementation of Medicare Part D was associated with substantial improvement in treatment of older adults with depression. Supported by other field studies, our results show that valuable data can be derived from healthcare databases. The full potential of this rich computerized database has yet to come.

Key-words

Adherence, Antidepressants, Depression, Elderly, Healthcare Databases, Pharmacoepidemiology, Psychotherapy.

INTITULE et ADRESSE du LABORATOIRE

Cette thèse s'est déroulée en partenariat au sein du laboratoire ERIC, des laboratoires Lundbeck et de l'Association Nationale de la Recherche et de la Technologie (ANRT).

ERIC, Equipe de Recherche en Ingénierie des Connaissances,
Université Claude Bernard Lyon 1
Bâtiment Doyen Jean Braconnier
43 Boulevard du 11 novembre 1918
69622 VILLEURBANNE CEDEX

Lundbeck SAS,
37-45 Quai du Président Roosevelt
92445 Issy Les Moulineaux Cedex

LISTE DES ABBREVIATIONS

Les dénominations françaises ont été utilisées de manière préférentielle dans le texte qui suit, sauf pour certaines terminologies spécifiques non traduites en général ou pour les acronymes d'études épidémiologiques.

APA	American Psychiatric Association
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical
CCI	Chronic Comorbidity Index
CDI	Chronic Disease Index
CIM	Classification Internationale des Maladies
CPT-4	Current Procedural Terminology
DALY	Disability-Adjusted Life Year
DDD	Defined Daily Dose
dMPR	Derived Medication Possession Ratio
DSM-IV	Diagnostic of Mental Disorders 4th release
EDC	Episode Dépressif Caractérisé
ESEMeD	European Study of the Epidemiology of Mental Disorders
GPI	Generic Product Identifier
HAMD	Hamilton Depression Rating Scale
HCPCS	Healthcare Common Procedure Coding System
HMO	Health Maintenance Organizations
IMAO	Inhibiteurs non sélectifs de la Monoamine Oxydase
IRSN	Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline
ISRS	Inhibiteur Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine
MADRS	Montgomery Asberg Depression Rating Scale
MCO	Managed Care Organizations
MPR	Medication Possession Ratio
NCS-R	National comorbidity Survey - Replicate
NDC	National Drug Code
NIMH	National Institute for Mental Health
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PDD	Prescribed Daily dose
PPO	Preferred Provider Organization
QALY	Quality-Adjusted Life Year
WMHS	World Mental Health Survey

INTRODUCTION

CONTEXTE

En ce début de XXI^e siècle, la dépression constitue l'un des principaux problèmes de santé mentale et son importance, en termes de santé publique, ne fait qu'augmenter.¹⁻³ La dépression est en grande partie à l'origine de plus d'un million de suicides déclarés par an. En population générale sa prévalence mensuelle est estimée à 5% et son incidence annuelle serait de 9%.⁴ L'Organisation Mondiale de la Santé considère qu'en 2020 la dépression sera l'affection qui, après les maladies cardiovasculaires, entraînera les plus gros coûts de santé en termes de mortalité, morbidité, incapacité de travail et utilisation de soins médicaux.⁵

La population âgée est grandissante du fait d'un meilleur contrôle des pathologies chroniques associées au vieillissement. Par ailleurs, en dehors des modifications physiologiques, le fait de vieillir est associé à des changements psychologiques et sociaux qui pourraient favoriser la survenue d'un état dépressif.⁶⁻⁸ La dépression du sujet âgé est donc une pathologie de plus en plus fréquemment rencontrée.

Pourtant, cette population est peu représentée dans les essais cliniques évaluant l'efficacité des antidépresseurs. En effet, elle présente des caractéristiques qui lui sont propres en termes de métabolisme, de morbidité et de traitement; celles-ci pourraient perturber les résultats des essais et leur interprétation. Ces patients sont donc le plus souvent exclus. Afin d'imputer les bénéfices ou les risques associés au composé étudié, il est nécessaire d'inclure des patients présentant un tableau clinique simple, c'est à dire peu de pathologies autres que celle pour laquelle le médicament est testé. De plus, peu d'autres médicaments sont autorisés afin d'éviter des interactions et des effets secondaires. Il en résulte ainsi une artificielle sous représentation des patients de plus de 65 ans ou 70 ans dans les essais cliniques,⁹⁻¹¹ même lorsque la pathologie étudiée (infarctus, cancer...) concerne directement le troisième âge. Cette sélection des patients jeunes et / ou indemnes de comorbidités associées rend contestable l'extrapolation des résultats d'efficacité et de tolérance à la pratique gériatrique courante.^{12,13} Les antidépresseurs n'échappent pas à cette controverse.¹⁴ Cependant, une récente étude est en faveur de la généralisation des résultats d'efficacité des essais cliniques en conditions de vie réelles, même si elle met en avant les différences entre les populations "cibles" incluses dans les essais randomisés et les populations "rejointes", réellement traitées.¹⁵

Ainsi, le vieillissement sépare deux populations distinctes: une population d'adultes jeunes pour lesquels l'efficacité et la tolérance des antidépresseurs sont assez bien établis et une population âgée, plus fragile, plus vulnérable pour la dépression et pourtant délaissée dans les essais cliniques. De plus, la cessation de l'activité professionnelle et la réduction de l'autonomie peuvent modifier l'accès au soin, d'autant plus que de multiples phénomènes sont suspectés d'influencer la perception de la dépression et de ses traitements.¹⁶⁻¹⁸

Aux Etats-Unis d'Amérique, depuis le début des années 80, les divers intervenants du système de soins et plus particulièrement les compagnies d'assurance maladie rassemblent les informations relatives au parcours de soin de leurs assurés sous forme de bases de données. Bien que non conçues dans une perspective de recherche scientifique ou médicale, les informations contenues dans ces bases peuvent devenir le support d'études observationnelles. Elles ont pour principal intérêt d'être objectives et exhaustives en ce qui concerne la consommation des soins médicaux et paramédicaux.

Peu d'études ont eu pour but de comparer la prise en charge de la dépression chez les sujets âgés et les adultes non âgés, que ce soit en termes de profils de morbidités, d'accès aux traitements et de coûts.¹⁹⁻²¹ Ces études ne présentent que des effectifs de taille modeste. A notre connaissance, aucune comparaison n'a été réalisée à grande échelle.

Objectifs et contenu de ce travail

Dans ce travail, nos objectifs ont été de développer des outils et des méthodes afin d'explorer les caractéristiques de la dépression chez les sujets âgés aux Etats-Unis d'Amérique en utilisant des systèmes d'information automatisés.

La première partie de ce travail est consacrée aux coûts directs associés à la dépression chez les sujets âgés.

La deuxième partie est consacrée à la description comparative des profils des patients dépressifs en fonction de leur âge et à l'influence de ces caractéristiques sur la potentielle délivrance d'un traitement.

La troisième partie de ce travail compare le déroulement du traitement des sujets dépressifs ayant initié un traitement antidépresseur, chez les sujets âgés et les adultes non âgés.

Enfin, la quatrième partie de ce travail porte sur la généralisabilité de nos des conclusions à un échantillon constitué à partir des données fédérales Medicare.

SECTION1 : Données contextuelles

1 LES TROUBLES DEPRESSIFS

1.1 Généralités

Les états dépressifs sont décrits depuis le XVI^e siècle avant notre ère, dans le *livre des cœurs* du papyrus d'Hebers. Depuis l'Égypte ancienne, la caractérisation de la dépression a évolué au cours des âges, à travers les cultures.

La dépression est un trouble de l'humeur. Selon la définition de Jean Delay, l'humeur est la disposition affective de base qui donne à chacun de nos états d'âme une tonalité agréable ou désagréable oscillant entre les deux pôles extrêmes du plaisir et de la douleur. On évoque un trouble de l'humeur lorsque celle-ci est désadaptée par rapport au contexte, soit de manière qualitative, soit de manière quantitative. Lorsque que l'humeur est triste, elle est de tonalité dépressive. C'est la persistance des symptômes ainsi que leur influence sur le fonctionnement social et la souffrance du sujet qui confèrent à l'état dépressif son caractère pathologique. Au sens clinique contemporain, le syndrome dépressif est constitué de deux éléments fondamentaux: l'humeur dépressive, qui correspond à une vision pessimiste du monde et de soi-même, et l'inhibition ou perte de l'élan vital, qui comporte une diminution globale des forces pulsionnelles, de l'activité motrice et des processus intellectuels.

Cette définition pouvant prêter à des interprétations et des variations de diagnostic d'un pays à l'autre, avec l'avènement des traitements médicamenteux, des classifications diagnostiques internationales ont été élaborées. L'objectif était d'harmoniser les échantillons de sujets inclus dans les essais thérapeutiques et de préciser les pathologies cibles des médicaments.

1.2 Diagnostic

Le *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* est élaboré par l'Association des Psychiatres Américains; il s'agit actuellement de la quatrième version (DSM-IV, 1996).²² La Classification Internationale des Maladies est écrite sous l'égide de l'OMS. Elle rassemble toutes les pathologies connues à ce jour, dont les troubles psychiatriques. Il s'agit de la dixième version (CIM-10, 1993)²³ Ces deux classifications nous apportent des éléments cliniques standards et internationalement reconnus concernant les troubles dépressifs. Ce sont tous deux des systèmes théoriques, classant les troubles selon une description clinique détaillée. Le DSM-IV a la particularité de proposer en plus, des systèmes décisionnels et des aides au diagnostic différentiel. Dans le DSM-IV, les troubles de l'humeur incluent le trouble dépressif, les troubles bipolaires, et les autres troubles dépressifs (dû à une affection médicale,

ou induits par une substance). Les troubles bipolaires requérant une prise en charge différente des autres troubles de l'humeur, nous nous focaliserons sur les troubles dépressifs non bipolaires.

1.2.1 Critères du DSM-IV concernant l'épisode dépressif caractérisé

Au moins 5 des symptômes suivants doivent avoir été présents pendant une même période d'une durée de deux semaines et avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur ; au moins un des symptômes est soit une humeur dépressive, soit une perte d'intérêt ou de plaisir.

- A. Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours, signalée par le sujet ou observée par les autres ; se sent triste, vide, pleure.
- B. Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités pratiquement toute la journée, presque tous les jours.
- C. Perte ou gain de poids significatif en l'absence de régime, ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours.
- D. Insomnies ou hypersomnies presque tous les jours.
- E. Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours.
- F. Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.
- G. Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée presque tous les jours.
- H. Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours.

Les symptômes ne répondent pas aux critères d'épisode mixte.

Les symptômes induisent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.

Les symptômes ne sont pas imputables aux effets d'une substance ou d'une affection médicale générale.

Les symptômes ne sont pas mieux expliqués par un deuil, les symptômes persistent pendant plus de deux mois ou s'accompagnent d'une altération marquée du fonctionnement, de préoccupations morbides de dévalorisation, d'idées suicidaires, de symptômes psychotiques ou d'un ralentissement psychomoteur.

1.2.2 Critères du DSM-IV concernant les troubles dépressifs

Trouble dépressif majeur, épisode isolé

- A. présence d'un épisode dépressif majeur
- B. celui-ci n'est pas mieux expliqué par un autre trouble ou pas surajouté à un autre trouble
- C. il n'y a jamais eu d'épisode maniaque, mixte ou hypomaniaque.

Trouble dépressif majeur, récurrent

- A. présence d'au moins deux épisodes dépressifs majeurs
- B. ceux-ci ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble ou pas surajoutés à un autre trouble
- C. il n'y a jamais eu d'épisode maniaque, mixte ou hypomaniaque.

Trouble dysthymique

- A. une humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, plus d'un jour sur deux pendant au moins deux ans
- B. au moins deux des symptômes suivants : (1) perte d'appétit ou hyperphagie, (2) insomnie ou hypersomnie, (3) baisse d'énergie ou fatigue, (4) faible estime de soi, (5) difficultés de concentration ou difficultés à prendre des décisions, (6) sentiment de perte d'espoir
- C. Le sujet n'a jamais eu de périodes de plus de deux mois consécutifs sans présenter les symptômes des critères A et B au cours de la période de deux ans de perturbation thymique
- D. Au cours des deux premières années de la perturbation thymique, aucun épisode dépressif majeur n'a été présent, c'est à dire que la perturbation thymique n'est pas mieux expliquée par un trouble dépressif majeur chronique ou par un trouble dépressif majeur en rémission partielle.
- E. Il n'y a jamais eu d'épisode maniaque, mixte ou hypomaniaque, et les critères du trouble cyclothymique n'ont jamais été réunis.
- F. La perturbation thymique ne survient pas uniquement au cours de l'évolution d'un trouble psychotique chronique, tel une schizophrénie ou un trouble délirant.
- G. Les symptômes ne sont pas dus aux effets physiologiques directs d'une substance ou d'une affection médicale générale.

Trouble dépressif non spécifié

Cette catégorie comprend les troubles ayant des caractéristiques dépressives qui ne remplissent pas les critères d'un trouble dépressif majeur, d'un trouble dysthymique, d'un

trouble de l'adaptation avec humeur dépressive, ou d'un trouble de l'humeur avec anxiété et humeur dépressive. On y trouve:

Le *trouble dysphorique prémenstruel*, dans lequel les symptômes surviennent lors des phases lutéales des cycles menstruels.

Le *trouble dépressif mineur*, qui comprend des épisodes d'au moins 2 semaines de symptômes dépressifs comportant moins de symptômes que les 5 requis pour un trouble dépressif majeur.

Le *trouble dépressif bref récurrent*, comporte des épisodes dépressifs d'une durée de 2 jours à 2 semaines, survenant au moins une fois par mois pendant 12 mois.

Le *trouble dépressif post-psychotique de la schizophrénie* : il s'agit d'un épisode dépressif majeur survenant au cours de la phase résiduelle d'une schizophrénie.

L'épisode dépressif majeur surajouté à un trouble délirant, un trouble psychotique non spécifié, ou à la phase active d'une schizophrénie.

Toutes les situations où un trouble dépressif est présent mais pour lequel on ne peut déterminer l'étiopathogénie.

L'*American Psychiatric Association* (APA) a proposé une approche didactique pour faciliter la reconnaissance des troubles de l'humeur avec l'arbre de décision présenté en Figure 1. Il est à noter que la détection d'un trouble de l'humeur n'implique pas le diagnostic d'un épisode de dépression caractérisée.

Les outils d'évaluation de la dépression reposent sur les critères du DSM-IV ou de la CIM-10. Malheureusement, plusieurs auteurs s'accordent à dire que ces classifications ne sont pas adaptées pour les personnes âgées,^{24-26,26,27} et que leur pertinence en gériatrie est discutable, d'autant que les tableaux atypiques ne figurent pas dans ces classifications.²⁸ La classification du DSM-IV pourrait sous estimer les troubles dépressifs du sujet âgé. C'est d'ailleurs une des raisons avancées pour rendre compte du fait que ce trouble reste sous-diagnostiqué.²⁹

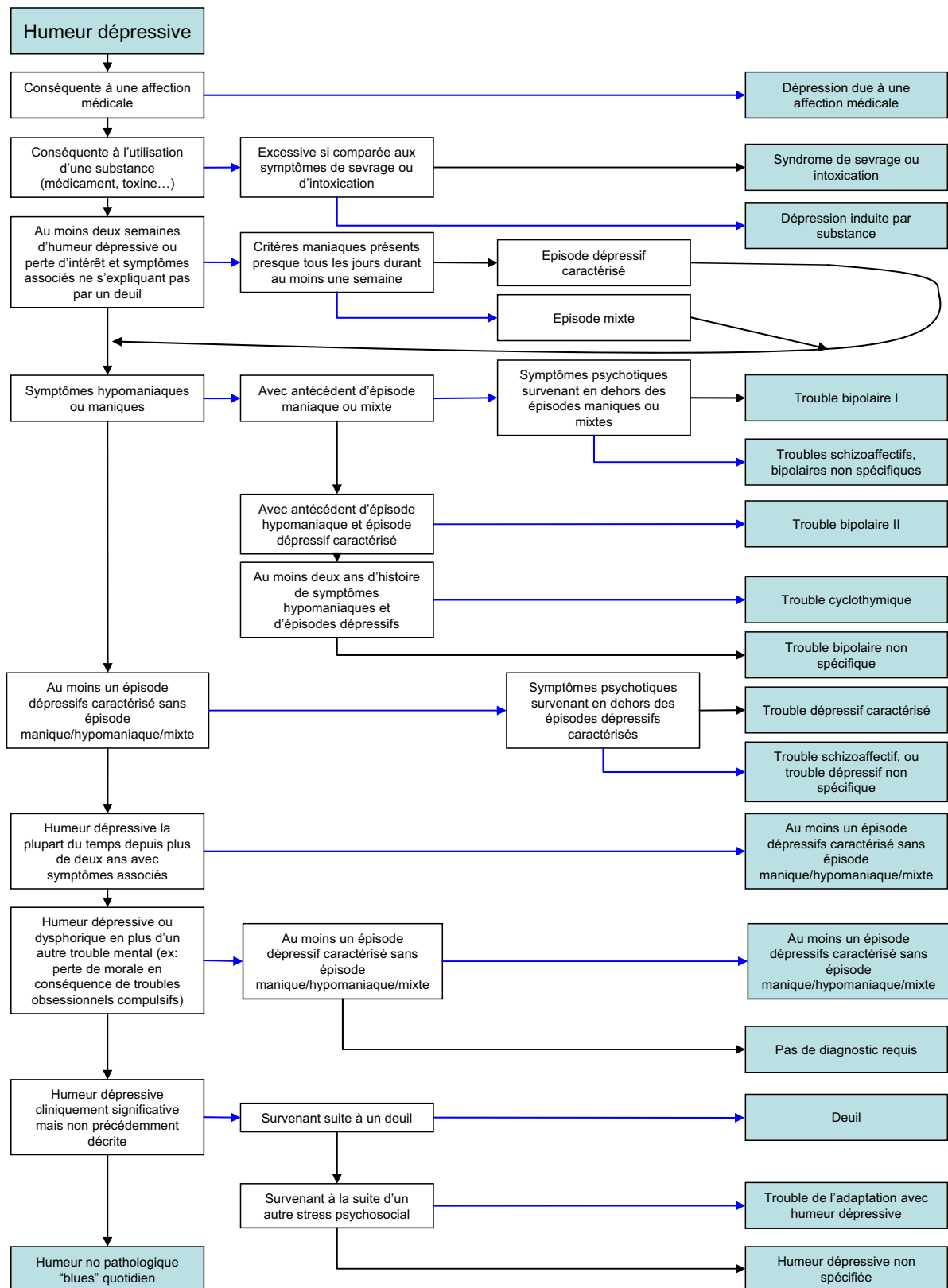


Figure 1: Arbre décisionnel aidant à la détection de trouble de l'humeur, une flèche bleue indique l'existence de la condition mentionnée.³⁰

1.3 Prévalence

1.3.1 Enquêtes de prévalence

Toutes les enquêtes épidémiologiques réalisées en population générale adulte rapportent des chiffres de prévalence élevés bien que très variables d'une étude à l'autre. Cette variabilité s'explique par des approches différentes (conduisant à une représentativité plus ou moins grande) ou des critères diagnostiques différents. Les études reposent sur différentes versions du DSM, III, III-R ou IV, qui recouvrent des définitions différentes des troubles. La plus grande différence se situe entre la version DSM-III et les suivantes ; dans ces dernières, les manifestations symptomatiques doivent générer soit une souffrance subjective, soit un retentissement sur le fonctionnement socioprofessionnel, conférant ainsi un critère d'intensité symptomatique.

Afin de pallier à ces différences de méthodologie, nous nous sommes concentrés sur l'enquête la plus récente, la World Mental Health Survey (WMHS).

1.3.1.1 World Mental Health Survey (WMHS)

La WMHS est une vaste enquête conduite sous l'égide de l'OMS, dans de nombreux pays, afin de déterminer la prévalence, la sévérité et l'impact fonctionnel des troubles psychiatriques ainsi que leur traitement.³¹ L'étude WMHS a été développée afin de mieux cerner la problématique de la prévalence et de l'accès aux soins, en contournant les limites des précédentes évaluations. D'une part, l'objectif principal de l'étude, centré sur l'évaluation de la sévérité et de l'impact fonctionnel des différents troubles mentaux. D'autre part, le développement d'un outil spécifique évaluant de façon systématique la sévérité des troubles et les traitements reçus (une version modifiée du CIDI appelée la WMH-CIDI) permettait une estimation plus fiable et une comparaison entre les pays pour ces paramètres. Enfin, l'inclusion de pays développés et sous développés permettait une meilleure généralisation des résultats.

L'étude a été initiée dans 28 pays, dans les années 2000. Elle a été implémentée dans un premier temps dans six pays développés d'Europe sous le nom d'ESEMED.³² La composante américaine de l'étude est plus connue sous le nom de NCS-R.³³

Cette étude connaît beaucoup de limites, à commencer par des taux de réponse faibles et variables d'un pays à l'autre : en moyenne de 61,2% dans l'étude européenne (allant de 45,9% dans l'échantillon français jusqu'à 78,6% en Espagne).³⁴ Ce taux reste néanmoins très honorable si on considère la lourdeur de la procédure d'évaluation pour les sujets participants,

même si l'on ne peut pas exclure que les sujets ayant accepté de participer diffèrent de manière systématique des non-participants, en particulier concernant la fréquence des troubles psychiatriques et la fréquence d'usage des psychotropes. Les données de la littérature montrent que cette fréquence est plus élevée chez les sujets refusant de participer à des enquêtes sur la santé mentale. Si un tel biais de sélection a existé dans l'étude, il a probablement entraîné une sous-évaluation de la fréquence d'usage des psychotropes. Des ajustements statistiques ont été menés *a posteriori* mais ne peuvent pas pallier à tous les biais, notamment pour les différences de sévérité des troubles recherchés.

Par ailleurs, certains pays avaient décidé *a priori* de ne pas évaluer des troubles considérés comme peu pertinents pour ces pays, ce qui a conduit à un manque de cohérence dans les résultats entre les pays. Par exemple, la méthode de recueil des informations sur le retentissement a été moins exhaustive dans les pays inclus dans l'étude ESEMeD. Enfin, il est apparu que la précision de la WMH-CIDI variait entre les pays, cet instrument n'avait pas été validé dans tous les pays, notamment les pays sous-développés.

Enfin, la nature transversale de l'étude ne permet d'obtenir qu'une perspective limitée de la prévalence des troubles psychiatriques au sein de la population générale. Il sera nécessaire de mener des études prospectives longitudinales afin d'appréhender l'impact de ces troubles sur la santé publique de façon plus complète et plus précise.

En raison du manque de comparabilité de l'approche entre les différents pays, les résultats de la partie ESEMeD, qui ont été implémentés de façon homogène, et ceux de l'étude américaine National Comorbidity Survey Replicate (NCS-R) seront principalement évalués dans ce document. Ces deux enquêtes font office de référence dans l'évaluation des troubles psychiatriques.

1.3.1.2 Etude NCS-R, Etats-Unis

Aux Etats-Unis, la NCS-R fait suite à ³⁵⁻³⁷ la National Comorbidity Survey (NCS), réalisée entre 1990 et 1992 sur un échantillon de 8 098 adultes, et à l'Epidemiologic Catchment Area (ECA), conduite entre 1980 et 1985 sur un échantillon de 20 000 adultes.^{38,39} Ces trois études longitudinales sont des initiatives publiques développées sous l'égide du *National Institute for Mental Health* (NIMH). L'expérience acquise avec chaque étude a permis de bâtir des designs plus robustes au cours du temps. Pour ECA, le diagnostic était basé sur les critères du DSM-III et était établi avec le *Diagnostic Interview Schedule* (DIS). Les limites essentielles de cette première étude reposaient sur la représentativité de la population puisque l'étude portait sur

cinq sites et ses résultats ne sont donc pas représentatifs de la population américaine dans son ensemble. Une approche structurée a donc été mise en place pour la sélection des personnes à partir de la NCS dont les résultats sont extrapolables à la population américaine. La NCS-R est la réplique de la NCS avec un design similaire, à ceci près que les critères diagnostiques étaient fondés sur le DSM-III dans la NCS et le DSM-IV dans la NCS-R, donc sur des critères diagnostiques plus larges dans la première étude. Davantage de questions sont posées dans la NCS-R afin de permettre une évaluation plus approfondie des troubles mentaux, de leurs facteurs de risque et conséquences. Cependant NCS avait l'énorme intérêt d'être longitudinale.

La NCS-R porte sur un échantillon représentatif de 10 843 personnes adultes, non institutionnalisées et parlant l'anglais. Les données sont recueillies lors d'un entretien au domicile des sujets en utilisant une technique d'entretien assisté par ordinateur. Les diagnostics psychiatriques étaient portés selon les critères du DSM-IV à partir de l'entretien diagnostique structuré WMH-CIDI. L'enquête recueillait également les consommations de psychotropes au cours des derniers 12 mois de façon systématique. Au total, 9 282 personnes ont répondu au questionnaire ; toutes les personnes pour lesquelles un diagnostic de pathologie mentale a été identifié ainsi qu'un échantillon de personnes ne présentant pas de pathologie psychiatrique (soit au total 5 692 personnes) ont répondu à d'autres questions visant à identifier les facteurs de risque et les conséquences de ces pathologies, ainsi que d'autres pathologies.

Cette étude permet de plus de préciser la fréquence des troubles "sévéres: trouble bipolaire de type I; dépendance aux substances avec un syndrome de dépendance physiologique; tentative de suicide; retentissement sévère sur le fonctionnement psychosocial.

1.3.1.3 Etude ESEMeD, Europe

L'étude ESEMeD (*European Study of the Epidemiology of Mental Disorders* ou étude européenne de l'épidémiologie des troubles mentaux) est la composante européenne^{32,40} de l'étude épidémiologique WMHS.⁴¹ Il s'agit d'une étude transversale conduite entre 2001-2003 en population générale, chez 21 425 sujets de 18 ans et plus, non institutionnalisés, et ayant un domicile fixe. Six pays européens ont participé à cette enquête : Allemagne (n = 3 555 sujets inclus), Belgique (n = 2 419), Espagne (n = 5 473), France métropolitaine (n = 2 894), Pays-Bas (n = 2 372) et Italie (n= 4 712).

Un échantillon représentatif de la population de chaque pays a été sélectionné par tirage au sort en utilisant la base de sondage disponible la plus représentative pour chaque pays : les

listes électorales en Italie, le registre postal aux Pays-Bas, les registres municipaux en Allemagne, Belgique et Espagne, la liste téléphonique en France.⁴²

Les données étaient recueillies lors d'un entretien au domicile des sujets en utilisant une technique d'entretien assisté par ordinateur. Les diagnostics psychiatriques utilisaient les critères du DSM-IV à partir de l'entretien diagnostic structuré WMH-CIDI.³⁶ L'enquête recueillait également les consommations de psychotropes au cours des derniers 12 mois de façon systématique.

Cette étude permet de préciser la fréquence des troubles "sévères", comme NCS-R : trouble bipolaire type I; dépendance aux substances avec un syndrome de dépendance physiologique; tentative de suicide; retentissement sévère sur le fonctionnement psychosocial.

1.3.2 Données de prévalence de la dépression

Les résultats disponibles à ce jour montrent que l'ensemble des troubles de l'humeur sont très fréquents dans les différents pays concernés, notamment en Europe et en Amérique.³¹

Les résultats disponibles de l'étude WMHS indiquent une prévalence vie entière des troubles psychiatriques entre 4,7% (Nigéria) et 26,4% (Etats-Unis) de la population (Tableau 1). Les troubles anxieux sont les plus fréquents suivis des troubles de l'humeur.⁴³ Les troubles de l'humeur affectent 4,2% de la population en Europe.^{34,44}

Tableau 1 - Prévalence à 12 mois des troubles psychiatrique – Etude WMHS

Country	% (95% Confidence Interval)				
	Anxiety	Mood	Impulse-Control	Substance	Any
Americas					
Colombia	10.0 (8.4-11.7)	6.8 (6.0-7.7)	3.9 (3.2-4.7)	2.8 (2.0-3.7)	17.8 (16.1-19.5)
Mexico	6.8 (5.6-7.9)†	4.8 (4.0-5.6)	1.3 (0.9-1.8)‡	2.5 (1.8-3.3)	12.2 (10.5-13.8)
United States	18.2 (16.9-19.5)	9.6 (8.8-10.4)	6.8 (5.9-7.8)	3.8 (3.2-4.5)	26.4 (24.7-28.0)
Europe					
Belgium	6.9 (4.5-9.4)	6.2 (4.8-7.6)§	1.0 (0.3-1.8)‡	1.2 (0.6-1.9)‡‡	12.0 (9.6-14.3)
France	12.0 (9.8-14.2)	8.5 (6.4-10.6)§	1.4 (0.7-2.0)‡	0.7 (0.3-1.2)‡‡	18.4 (15.3-21.5)
Germany	6.2 (4.7-7.6)	3.6 (2.8-4.3)§	0.3 (0.1-0.6)‡	1.1 (0.4-1.7)‡‡	9.1 (7.3-10.8)
Italy	5.8 (4.5-7.1)	3.8 (3.1-4.5)§	0.3 (0.1-0.5)‡	0.1 (0.0-0.2)‡‡	8.2 (6.7-9.7)
Netherlands	8.8 (6.8-11.0)	6.9 (4.1-9.7)§	1.3 (0.4-2.2)‡	3.0 (0.7-5.2)‡‡	14.9 (12.2-17.6)
Spain	5.9 (4.5-7.3)	4.9 (4.0-5.8)§	0.5 (0.2-0.8)‡	0.3 (0.0-0.5)‡‡	9.2 (7.8-10.6)
Ukraine	7.1 (5.6-8.6)‡‡	9.1 (7.3-10.9)§	3.2 (2.4-4.0)†††	6.4 (4.8-8.1)‡‡	20.5 (17.7-23.2)
Middle East and Africa					
Lebanon	11.2 (8.9-13.5)	6.6 (4.9-8.2)	1.7 (0.8-2.6)††	1.3 (0.0-2.8)	16.9 (13.6-20.2)
Nigeria	3.3 (2.4-4.2)	0.8 (0.5-1.0)	0.0 (0.0-0.1)†††	0.8 (0.3-1.2)	4.7 (3.6-5.8)
Asia					
Japan	5.3 (3.5-7.0)†	3.1 (2.2-4.1)	1.0 (0.4-1.5)†††††	1.7 (0.3-3.0)	8.8 (6.4-11.2)
People's Republic of China					
Beijing	3.2 (1.8-4.6)†	2.5 (1.5-3.4)	2.6 (1.3-3.9)†††	2.6 (1.2-3.9)	9.1 (6.0-12.1)
Shanghai	2.4 (0.9-3.9)†	1.7 (0.6-2.9)	0.7 (0.4-1.1)†††	0.5 (0.3-0.6)	4.3 (2.7-5.9)

Tableau tiré de ⁴⁵

1.3.2.1 Prévalence sur les 12 derniers mois et la vie entière

La dépression représente la majorité des troubles de l'humeur. La prévalence sur la vie entière varie de 9,9% en Italie et en Allemagne à 21% en France ; elle est de 16,6% aux Etats-Unis (Tableau 2).⁴⁴

Tableau 2 - Prévalence à 12 mois et vie des troubles de l'humeur - ESEMeD et NCS-R

Pays	Prévalence sur les 12 derniers mois	Prévalence vie entière
Etats-Unis	6,7 (0,3)	16,6 (+/- 0,6)
France	Non communiqué	21,0 (+/- 1,1)
Pays-Bas	4,9 (0,5)	17,9 (+/- 1,0)
Espagne	4,0 (0,3)	10,6 (+/- 0,5)
Italie	3,0 (0,2)	9,9 (+/- 0,5)
Allemagne	5,0 (0,5)	9,9 (+/- 0,6)

Source Kessler 2008³¹

Il existe des différences notables entre l'Europe et les Etats-Unis (où la prévalence est plus élevée) et même entre les pays d'Europe d'ESEMeD, la France présentant la prévalence la plus élevée.

Cette différence, observée après prise en compte des différences de structure sociodémographique telle que sexe, âge, zone d'habitation rural/urbain et statut résidentiel, s'amointrit si le degré de sévérité est pris en compte. Ces différences entre pays européens sont cohérentes avec les résultats des précédentes enquêtes européennes.^{46,47} Les instruments d'évaluation diagnostiques utilisés étant supposés contrôler les variations culturelles de réponse à des questions explorant les symptômes psychiatriques, il n'est pas possible d'invoquer ce mécanisme comme seule explication de ces différences de prévalence. Il ne faut toutefois pas sous-estimer les différences culturelles entre pays et les continents ; des attitudes différentes vis-à-vis de la santé mentale et donc une possible stigmatisation des troubles psychiatriques peuvent affecter de façons différentes et la perception que les sujets ont de leur trouble et les réponses qu'ils apportent aux enquêteurs. A noter également que les estimations fournies par les études comparatives entre pays ne prennent pas en compte des facteurs explicatifs potentiels tels que des facteurs socio-économiques comme le taux de chômage.

1.3.2.2 Prévalence dans le temps

La comparaison des études entre elles ne permet pas d'évaluer les différences de prévalence dans le temps pour de nombreuses raisons : fourchette de temps trop courte, approches différentes, instruments de mesures différents, différences culturelles...

Néanmoins, il est intéressant de noter ici qu'un des objectifs de l'étude NCS-R était d'évaluer l'évolution de la prévalence des troubles psychiatriques dans le temps ; le design de la NCS-R est en effet une réplique de la NCS et les deux études se sont déroulées à 10 ans d'intervalle.

Les outils diagnostiques étant différents, il était impossible de procéder à une comparaison directe. Une analyse de tendance a donc été réalisée, sur la base d'un recalibrage des deux études selon un score de sévérité développé pour la NCS-R et appliqué a posteriori aux résultats de la NCS.⁴⁸ Les tendances étaient calculées avec des rapports de risques définis comme l'augmentation proportionnelle de la prévalence de la NCS-R comparée à celle de la NCS.

Il semble que la prévalence de troubles mentaux n'a pas changé sur les 10 années d'intervalle (29,4% entre 1990 et 1992 et 30,5% entre 2000 et 2003, $p=0,52$), de même que la répartition des différents scores de sévérité des troubles psychiatriques. Il n'y a pas de données détaillées sur les troubles dépressifs.

1.4 Facteurs de risque

1.4.1 Le sexe

Même si les prévalences globales varient d'une étude à l'autre, la prévalence des troubles dépressifs est toujours plus élevée chez les femmes que chez les hommes.⁴ Dans toutes les études épidémiologiques, il apparaît clairement que les femmes présentent plus fréquemment de dépression que les hommes dans toutes les tranches d'âge.^{31,49-52} Dans l'étude ESEMeD par exemple, cette probabilité que les femmes présentent un trouble dépressif est multipliée par deux (OR 1,97 [1,60 – 2,42])³⁴, et dans l'étude NCS-R par 1,7 (OR de 1,7 [1,5 – 2,0])⁵³ par rapport aux hommes.

1.4.2 L'âge

Une revue systématique des études de prévalence, publiées jusqu'en 2000, a conclu que la prévalence des troubles dépressifs majeurs ne variait pas en fonction de l'âge, tandis que celle

de la dysthymie augmentait légèrement.⁵⁴ Il est à noter cependant que les résultats de l'étude NCS-R indiquent que la prévalence de la dépression est plus élevée entre 30 et 60 ans qu'avant 30 ans puis décline de moitié chez les personnes de plus de 60 ans.⁵⁵ Cette diminution significative de la prévalence des troubles dépressifs avec l'âge est également observée dans les pays d'Europe.³¹

1.4.3 Le niveau socioprofessionnel

Les troubles dépressifs sont plus fréquents dans les populations de bas niveau professionnel, la prévalence étant plus élevée chez les personnes disposant de faibles revenus et décroît régulièrement lorsque le revenu total du ménage augmente.⁵⁶ De même, la prévalence de la dépression est plus élevée chez les personnes sans emploi, ou ayant un faible niveau d'études.⁵⁷

1.4.4 La situation familiale

Les troubles dépressifs sont plus fréquents chez les personnes divorcées ou séparées.⁵⁸ Par exemple, en France, la prévalence sur les 12 derniers mois des troubles dépressifs chez les sujets mariés (5,6%) est inférieure à celle des sujets ayant été mariés (8,6%) ou n'ayant jamais été mariés (9,7%).⁵⁹

1.4.5 Une sensibilité génétique

Depuis une soixantaine d'années, plusieurs études montrent que certaines personnes présentent une vulnérabilité génétique vis à vis de la dépression. Ainsi, des études d'agrégation familiale ont montré que les personnes ayant une histoire familiale de dépression présentent un risque supérieur de développer elles-mêmes une dépression.⁶⁰⁻⁶² Le risque accru peut résulter de facteurs génétiques communs et d'une exposition aux mêmes facteurs environnementaux. D'autres études ont bien démontré l'existence de facteurs génétiques. Ces études étaient conduites notamment chez des jumeaux homozygotes et hétérozygotes, montrant un risque bien supérieur chez les jumeaux monozygotes d'une personne présentant une dépression.⁶³ Des études d'adoption ont également été menées chez des enfants adoptés issus de parents biologiques atteints ou non d'une dépression.⁶⁴ L'impact des troubles des parents biologiques était bien supérieur à celui des parents adoptifs, même si ce dernier était non nul. Enfin, des études ont estimé le risque de dépression chez des jumeaux mono ou hétérozygotes qui furent adoptés par des familles différentes.⁶⁵

1.4.6 Une forte comorbidité

Les études épidémiologiques montrent que les troubles dépressifs sont fréquemment associés à d'autres troubles mentaux et en particulier aux troubles anxieux.

Aux Etats-Unis, dans la NCS-R, la dépression était associée dans trois cas sur quatre (72,1%) à un autre trouble psychiatrique, et dans plus d'un cas sur deux à un trouble anxieux (59,2%).⁵⁵

En France, environ un quart (25,7%) des patients présentant un trouble dépressif au cours des 12 derniers mois présentait au moins un trouble anxieux (OR de 10,2 [8,2 – 12,7]).³⁴ nous verrons ultérieurement que le vieillissement s'associe à une modification des comorbidités.

1.5 Physiopathologie, évolution et traitement des troubles dépressifs

1.5.1 Approche neurobiologique de la dépression et des antidépresseurs

Les données neuroscientifiques de la dépression sont encore éparées et mal connues chez l'adulte. Chez le sujet âgé, la compréhension de ce phénomène est encore plus lacunaire.^{66,67} Les difficultés techniques principales sont : la difficulté d'accès in vivo à la biologie cérébrale des patients et les limites de l'interprétation des données paracliniques chez l'homme. De plus, la nature de la maladie limite l'utilisation de modèles animaux. Cependant certains dysfonctionnements associés à la pathologie dépressive, comme « l'apprentissage de la résignation », ont été modélisés par Seligman en 1975 et font encore l'objet de nombreuses publications.⁶⁸⁻⁷⁴ Cependant, de nombreux effets démontrés in vitro ou chez l'animal ont été transposés chez l'homme avec un succès plutôt mitigé.⁷⁵

Il est généralement admis que l'étiologie de la dépression est multifactorielle. Elle résulte de l'interaction d'un ensemble de facteurs environnementaux, biologiques et génétiques.⁷⁵ La dépression possède une forte composante génétique. En effet, les études familiales ont montré que les enfants d'un sujet dépressif avaient un risque trois fois supérieur à celui de la population générale de développer la pathologie. Un autre point important est que la transmission n'est pas mendélienne réfutant ainsi l'implication d'un gène unique.⁷⁶ Cependant, il est généralement admis que cette composante ne favorise qu'une « susceptibilité » accrue de développer la maladie et une particulière vulnérabilité à l'action dépressogène de l'environnement.⁷⁷

L'efficacité des antidépresseurs est soutenue par certains mécanismes pharmacologiques listés ci-dessous:

1.5.1.1 1. L'hypothèse monoaminergique

Elle est aussi connue sous le nom d' « hypothèse des amines biogènes ». Selon cette théorie, la dépression serait la conséquence d'un déficit ou d'un déséquilibre noradrénergiques,^{78,79} ou sérotoninergiques.⁸⁰ Il est séduisant de penser que c'est sur cette hypothèse que se fondent les traitements pharmacologiques. En réalité, cette théorie découle plutôt des observations réalisées lors de l'exposition aux antidépresseurs. En effet, il a été constaté une augmentation des concentrations synaptiques de noradrénaline ou de sérotonine sous antidépresseur.

Cependant, cette théorie est confortée par le fait qu'une déplétion en monoamines synaptique à la suite de l'utilisation de réserpine ou d'un régime alimentaire spécifique est associée à la survenue de symptômes dépressifs.^{78,79,81-83}

Ce modèle a cependant des limites.⁸⁴ L'augmentation de la concentration en noradrénaline suite à l'exposition aux antidépresseurs pourrait être due à une diminution de sa clairance.⁸⁵ De plus, puisque leur action synaptique est rapide, la question du délai d'action des antidépresseurs ne trouve pas de réponse claire.⁸⁶ Une approche pharmacogénétique fait cependant l'hypothèse que ce délai pourrait s'expliquer le temps nécessaire de l'expression de gènes activés par les antidépresseurs.⁸⁷

1.5.1.2 2. L'hypothèse des neuropeptides

Une activation maintenue du système central sympathique a été constatée chez les sujets dépressifs.^{85,88} Par ailleurs, les expériences portant sur l'hypercortisolémie mettent en avant une absence du rétrocontrôle négatif du cortisol sur l'hormone régulant sa libération, et se sont avérées être parmi les expériences les plus reproductibles.⁸⁹⁻⁹³ D'autres pistes tendent à supporter l'implication des neuropeptides dans la régulation de l'humeur. Parmi ces candidats, ont été décrits les hormones de croissances, divers agents régulateurs de l'axe hypothalamo-hypophysaire, les récepteurs opioïdes et la substance P.^{94,95}

Ces médiateurs nouvellement découverts sont autant de perspectives concrètes pour les futurs traitements pharmacologiques de la dépression.

1.5.1.3 3. Autres facteurs biologiques pouvant expliquer l'action des antidépresseurs

De multiples fonctions, comme le sommeil, l'appétit, la cognition, la régulation neuroendocrine, sont perturbées lors de dépression avérée.^{96,97} Ces fonctions ont en commun leur sensibilité aux cytokines, des médiateurs de l'inflammation. Ce lien est d'autant plus plausible que la très récente revue de De Berardis et coll. envisage une action indirecte des antidépresseurs sur les cytokines.⁹⁸ Ils précisent que l'exposition aux antidépresseurs a tendance à promouvoir la sécrétion de cytokines anti-inflammatoires, tout en inhibant la production de cytokines pro-inflammatoires. Ce rétablissement de l'équilibre inflammatoire serait alors étroitement lié à la réponse au traitement antidépresseur, peut être même au point d'expliquer la rémission.⁹⁸

Parmi les autres facteurs pouvant influencer les états de l'humeur on pourra retrouver une dérégulation du rythme circadien, où une privation de sommeil et de lumière sont reconnus

comme susceptibles d'induire de symptômes dépressifs.⁹⁹⁻¹⁰³ Aussi, l'implication de certains virus de type Borna virus dans certains sous type de dépression est plausible mais encore controversé.¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ On peut souligner ici l'efficacité des thérapies de type photothérapie ou psychothérapie d'adaptation des rythmes sociaux. Un antidépresseur a récemment été développé avec pour objectif primaire de réguler le sommeil.

1.5.2 Suivi de l'évolution de la maladie

Outre la pose du diagnostique, l'évaluation de la sévérité d'un état dépressif est effectuée par l'utilisation d'échelles psychométriques. Parmi ces échelles, nous pourrions citer la *Hamilton Depression Rating Scale* (HAMD) et la *Montgomery Asberg Depression Rating Scale* (MADRS). Ces outils sont assez lourds à administrer et sont de ce fait assez peu utilisés en routine.

1.6 Traitement de la dépression

La prise en charge de la dépression repose sur plusieurs types d'activités ou d'interventions que les soignants doivent initier et continuer à prodiguer au cours des différentes phases du traitement. Classiquement on scinde le traitement de la dépression en trois phases distinctes (voir Figure 2).

1.6.1 Les différentes phases du traitement

En fonction de l'évolution des symptômes du patient, il est classique de distinguer différentes étapes dans traitement de la dépression.

1.6.1.1 La phase aiguë

C'est la période pendant laquelle le traitement est initié, elle a pour but d'amener à la rémission des symptômes dépressifs. Lors de cette phase, le traitement peut reposer sur la pharmacothérapie, la psychothérapie orientée sur la dépression, une combinaison des deux alternatives précédentes. D'autres approches moins classiques sont aussi possibles comme la thérapie électro-convulsive, la stimulation magnétique trans-crânienne ou la luminothérapie. Le choix du traitement est influencé par les caractéristiques cliniques du patient (sévérité des symptômes, présence de comorbidités ou de facteurs de stress environnementaux), mais aussi par d'autres facteurs (préférence du patient, compétences du soignant ou précédentes

stratégies déjà essayées lors de potentiels épisodes antérieurs). Si le patient répond au traitement cette phase dure en général 4 à 8 semaines.

1.6.1.2 La phase de consolidation

C'est la période suivant la rémission du patient. Elle a pour but de prévenir la rechute du patient, c'est à dire la réapparition de l'épisode précédemment traité. Le traitement initié en phase aigue doit alors être maintenu au moins durant les quatre à neuf mois suivant le retour du patient à la normothymie.¹⁰⁷ Cette durée sera d'autant plus longue que le patient est à risque de rechute (nombre d'épisodes dépressifs antérieurs, existence de symptômes résiduels).¹⁰⁸ Pour les patients ayant reçu un traitement par électroconvulsivothérapie durant la phase aigue, l'*American Psychiatric Association* recommande de recourir à un traitement médicamenteux, antidépresseur.¹⁰⁷

1.6.1.3 La phase de maintenance

C'est la période qui suit la phase de consolidation. Elle a pour but d'éviter la récurrence c'est à dire la survenue d'un nouvel épisode dépressif caractérisé (EDC). La durée de la phase de prévention sera fonction du patient; plus la patient aura eu d'EDC au préalable plus la phase sera longue. De même, plus le patient présente un âge avancé, plus la phase sera longue. Par exemple, dans le cas d'une récurrence chez un sujet âgé, la *British Association for Psychopharmacology's* recommande une durée de traitement préventif d'au moins cinq ans, voire à vie.¹⁰⁹ L'interruption du traitement antidépresseur doit faire l'objet d'une réduction progressive des doses lors de la pharmacothérapie et ce point doit être abordé bien avant la dernière session lors de psychothérapie. Néanmoins, bien que le traitement soit arrêté, le sujet doit être évalué à intervalles réguliers durant les mois suivant l'arrêt du traitement.¹⁰⁹

Il est à noter que lorsque le patient ne répond pas à un traitement d'intensité et de durée adéquate, on qualifie alors son état de dépression résistante.¹¹⁰

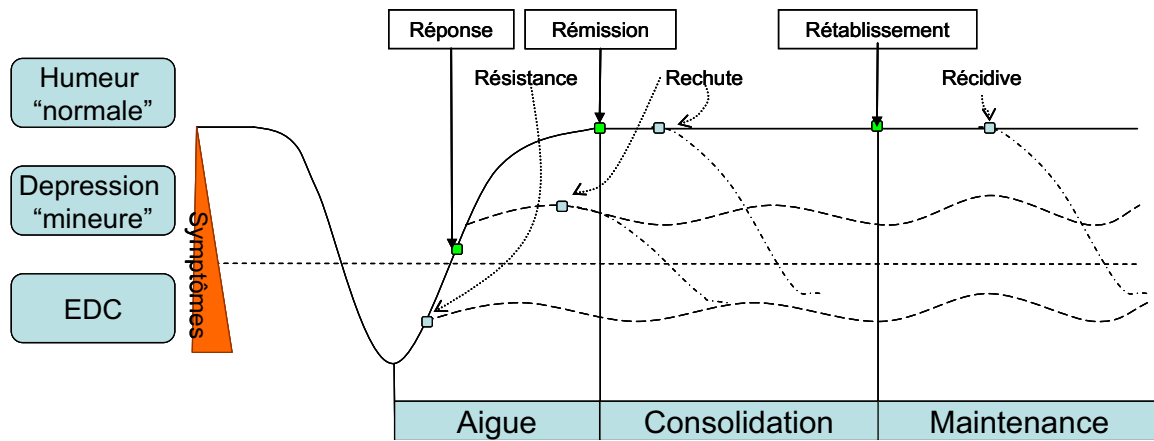


Figure 2: Evolution des symptômes dépressifs et phases de traitement

1.6.2 Traitements pharmacologiques de la dépression

Selon les recommandations de bonne pratique, l'utilisation des antidépresseurs est recommandée comme traitement initial de la dépression modérée à sévère et elle est fortement recommandée pour les cas les plus sévères, à moins qu'une électroconvulsivothérapie ne soit envisagée.¹¹¹

1.6.2.1 Choix du traitement

La FDA a accordé une autorisation de mise sur le marché à plus de 20 composés antidépresseurs. L'efficacité de ces traitements est en général similaire.¹¹² De ce fait, le choix du produit à utiliser sera fait en fonction des effets secondaires à anticiper, des précédentes réponses obtenues dans les cas d'un EDC antérieur, du coût, de la préférence du patient et du prescripteur, ainsi que des propriétés pharmacologiques de la substance (durée de demi-vie, actions sur les cytochromes, profil d'interaction potentielle avec d'autres médicaments).¹¹³ Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), la mirtazapine ou le bupropion (non commercialisé en France dans cette indication) seront recommandés dans la plupart des cas.^{107,109,114-116} De par un profil de tolérance moins intéressant, l'utilisation des inhibiteurs non sélectifs de la monoamine oxydase (IMAO) et des antidépresseurs tricycliques devrait être limitée aux traitements de seconde intention. Dans le cas d'une ferme préférence du patient, l'utilisation du millepertuis peut être envisagée. Cependant, l'efficacité du millepertuis est largement controversée.

Pour certains composés comme la venlafaxine, il est recommandé d'initier le traitement antidépresseur à faible dose, le temps nécessaire à atteindre la dose thérapeutique de la substance utilisé dépendra de la tolérance du patient et de la possible existence de

comorbidités. La régularité du suivi dépendra de la sévérité des symptômes dépressifs et du risque de suicide et permettra de surveiller la survenue d'éventuels effets secondaires. Parmi les effets indésirables les plus classiques on pourra retenir : symptômes gastro-intestinaux, sédation, insomnie, agitation, changement de poids, troubles cardiovasculaires, troubles neurologiques, troubles anticholinergiques ou sexuels. En cas de survenue d'effet secondaires significatifs la dose du traitement devra être réduite ou la substance devra être changée en faveur d'un autre composé.

1.6.2.2 Durée du traitement

Dans ses recommandations l'*American Psychiatric Association* conseille de continuer le traitement par antidépresseur durant les 4 à 5 mois suivant la disparition des symptômes,¹¹⁷ dans son *Guidelines for Treating Depressive Disorders with Antidepressants* la *British Association for Psychopharmacology's* recommande une durée minimale de 6 mois de traitement après rémission.¹⁰⁹ C'est pourquoi il est classique de considérer une durée de 6 mois, ou 180 jours comme la durée standard minimum pour un épisode de traitement par antidépresseur.¹¹⁸⁻¹²²

1.6.2.3 Effets indésirables

La régularité du suivi dépendra de la sévérité des symptômes dépressifs et du risque de suicide et permettra de surveiller la survenue d'éventuels effets secondaires. Parmi les effets indésirables les plus classiques, on pourra retenir : symptômes gastro-intestinaux, sédation, insomnie, agitation, changement de poids, troubles cardiovasculaires, troubles neurologiques, troubles anticholinergiques ou sexuels. En cas de survenue d'effet secondaires significatifs la dose du traitement devra être réduite ou la substance devra être changée en faveur d'un autre composé.

1.6.2.4 Efficacité

En général l'effet thérapeutique des antidépresseurs est constaté après 4 semaines de traitement,¹²³ et ce chez 40 à 65% des patients. Nous verrons plus tard que ces taux peuvent être différents dans les sous groupes de patients les plus âgés.

Les extraits et préparations phytothérapeutiques connus et commercialisés sous le nom de « millepertuis », sont tirés de l'espèce *Hypericum perforatum*. Ils sont connus

traditionnellement pour agir sur les troubles de l'humeur et ont également montré leur efficacité dans la dépression dans des essais randomisés en double aveugle contre placebo ou même d'autres antidépresseurs dans la dépression légère à modérée.^{124,125}

1.6.3 Traitements non pharmacologiques de la dépression

1.6.4 1. La psychothérapie

La psychothérapie orientée sur la dépression est le traitement de première intention recommandé pour les cas de dépression légère à modérée. La psychothérapie peut se dérouler en groupe ou de manière individuelle et recourir à différentes méthodes : psychothérapie cognitivo-comportementale, psychothérapie interpersonnelle, psychothérapie psychodynamique et autres.

Le choix du type de psychothérapie repose sur l'objectif à atteindre, la préférence du patient et les compétences du thérapeute. La régularité du suivi des patients suivant une psychothérapie est déterminée par les mêmes facteurs que ceux évoqués pour le suivi de la pharmacothérapie.¹²⁶ Elle est également déterminante dans l'efficacité de la prise en charge.

La combinaison de psychothérapie et de pharmacothérapie est recommandée dans les cas de dépression modérée à sévère.¹²⁷ L'efficacité de la psychothérapie en tant que traitement préventif de la récurrence est plus controversée que celle des antidépresseurs.¹²⁸ Cependant, ces études se sont principalement intéressées à l'intérêt d'un composé spécifique dans cette procédure. L'efficacité de la psychothérapie étant un objectif secondaire, il est raisonnable de s'interroger sur la capacité du design de l'étude à mettre en avant une différence statistiquement significative.

1.6.5 2. L'électrostimulation

L'électroconvulsivothérapie est recommandée pour les cas de dépression les plus sévères ou lors de dépression résistante aux précédentes alternatives thérapeutiques.¹²⁹ Les formes sévères sont les troubles dépressifs présentant des caractéristiques psychotiques, catatonique ou requérant un rétablissement rapide (pour cause de dénutrition, risque suicidaire majeur etc.). C'est une technique particulièrement bien tolérée, hormis des troubles transitoires de la mémoire et les inconvénients d'une anesthésie générale brève, que l'on peut privilégier dans des populations vulnérables qui présentent des contre-indications médicamenteuses, comme les sujets âgés ou les femmes enceintes.

Il existe d'autres formes de traitement, par exemple la stimulation par champs magnétique ou la stimulation transcutanée. Ces techniques bien que menant à des résultats encourageants et très bien tolérées, sont encore expérimentales et ne seront pas plus abordées.

1.7 IMPACT DE LA DEPRESSION

1.7.1 Généralités

La dépression est indépendamment associée à une réduction de divers indicateurs de la santé générale.¹³⁰ Parmi les indicateurs, on retrouve l'espérance de vie, le fonctionnement cognitif et mental, la durée d'hospitalisation, le fonctionnement et handicap ainsi que la qualité de vie. La chronologie permet parfois de distinguer l'impact de la dépression sur ces indicateurs de santé. Cependant, le sens du lien de causalité associant la survenue de dépression et la survenue d'autre pathologie est encore controversé. Par exemple, l'association entre dépression et pathologie cardiovasculaire est à ce jour clairement établie. Cependant, de nombreuses études concluent que la dépression pourrait être un facteur de risque cardiovasculaire^{131 132,133} et, inversement, d'autres études décrivent une augmentation du risque de dépression post accident cardiovasculaire. Il peut être envisagé que ces études traitent de deux phénomènes distincts. Ainsi, dans l'exemple d'une dépression associée à une lésion cérébrale, cette lésion étant la conséquence d'un micro-anévrisme ayant lui même pour origine une fragilité vasculaire de l'individu, il est plausible que la dépression soit un facteur de risque cardiovasculaire, étant le signe prodromique d'une fragilité vasculaire (du tissu conjonctif par exemple). A contrario,¹³⁴ une séquelle invalidante d'un accident vasculaire cérébral (hémiplégié, altération de la zone du langage) peut favoriser la survenue de troubles dépressifs.

Ainsi, il est parfois peu aisé de distinguer précisément l'impact de la dépression sur d'autres indicateurs de santé globale.

1.7.2 Incapacité et qualité de vie

Traditionnellement, l'impact d'une maladie est mesuré en terme de mortalité ce qui amène à négliger les pathologies non ou peu mortelles.¹³⁵ Cependant, avec le vieillissement de la population, la tendance n'est plus seulement à la comptabilité de la longévité de vie mais à sa qualité.¹³⁶ Le Disability-Adjusted Life Year (DALY) est une mesure développée par l'OMS dans le but de quantifier le fardeau d'une maladie. Les DALYs expriment le nombre total d'années de bonne santé perdues en résumant en une seule dimension le temps perdu à cause d'une invalidité ou d'une mort prématurée.

Selon l’OMS, la dépression est un problème de santé publique majeur à un niveau mondial, puisqu’elle était classée comme la quatrième pathologie le plus handicapante en lui attribuant 4,4% de la totalité des DALY de l’année 2000 et plus de 12% des années de vie avec une invalidité.¹³⁷ Dans une étude plus récente, elle était classé deuxième derrière le virus d’immunodéficience humaine (VIH) et si l’on se focalise sur la population des pays riches, la dépression est alors classée en première position.¹³⁸ D’ici 2020, la dépression pourrait devenir la seconde cause d’invalidité après l’ischémie cardiaque voir même passer en première position d’ici 2030.¹³⁹

Une autre approche de l’impact général d’une pathologie sur un individu peut se quantifier en mesurant la qualité de vie. La qualité de vie est classiquement estimée en utilisant les Quality-Adjusted Life Year (QALY). Les QALYs mesurent le nombre d’années vécues « en bonne santé ». La dépression est associée à une moins bonne qualité de vie.¹⁴⁰

DALYs et QALYs sont évaluées selon la déclaration des patients et leur estimation pourrait être biaisée par la subjectivité des individus. Ce biais pourrait être d’autant plus fort que le patient est déprimé. Néanmoins, les mesures utilisant des auto-questionnaires restent très concordantes avec les hétéro-évaluations.¹⁴¹

Une autre approche de mesure de l’impact d’une pathologie sur le quotidien d’un patient est la cotation de ses incapacités dans la vie quotidienne. Cette évaluation peut utiliser l’échelle de Katz (*Activities of Daily Living* ou A.D.L.).¹⁴² Selon cette méthode, la dépression serait même plus invalidante que les troubles physiques chroniques.¹⁴³ En effet, le fonctionnement cognitif des sujets est sévèrement altéré chez les sujets dépressif.¹⁴⁴ De plus, la résolution des symptômes dépressifs est associée à une amélioration du fonctionnement physique des individus.¹⁴⁵

La dépression est donc une pathologie très invalidante et a sur la santé un impact plus délétère que l’angine de poitrine, l’arthrite, l’asthme et le diabète.¹⁴⁶

1.7.3 Coûts et consommation de ressources

Le poids économique de la dépression est porté par un certain nombre de facteurs, incluant la prévalence de la dépression, le taux de traitement, et le handicap qu’elle génère. Un changement de l’un ou l’autre de ces facteurs influence le poids économique de la pathologie. D’une façon générale, les conséquences économiques de la dépression, qui concernent les patients mais également leur entourage, s’expriment tant en termes de coûts directs (ensemble

des soins médicaux et paramédicaux) que de coûts indirects (perte de productivité par exemple) et de coûts associés à la prévention et à la détection des troubles. La dépression influence également le recours au système de soins. Les patients déprimés ont des dépenses de santé beaucoup plus importantes que les patients non déprimés. Par exemple, ils ont recours à leur médecin généraliste pour des plaintes somatiques trois fois plus souvent que les patients non déprimés.¹⁴⁷

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la dépression sera en 2020 au deuxième rang des maladies les plus sévères en termes de coût global (après les maladies cardiovasculaires), alors qu'elle était en 1990 au 4^{ème} rang mondial des pathologies. En 1990, le poids économique de la dépression était estimé à 52,9 milliards de dollars aux Etats-Unis.¹⁴⁸ Malgré une augmentation de 50% de la consommation des antidépresseurs sur la période de 1990 à 2000, le coût de la dépression est resté relativement stable sur cette période puisqu'il n'a augmenté que de 7%.¹⁴⁹ Cependant ce données mériteraient d'être actualisées compte tenu de l'arrivée des génériques.

Sur le coût total de 83,1 milliards de dollars estimé dans le monde.¹⁵⁰

- 31% (26,1 milliards) étaient des coûts directs (pour 12% liés aux médicaments, 10% aux hospitalisations et 8% aux consultations)
- 7% (5,4 milliards) étaient des coûts liés aux suicides
- 62% (51,5 milliards de dollars) étaient des coûts indirects liés au travail, soit 44% pour absentéisme.

En Europe, le coût de la dépression a été évalué sur la base d'un modèle intégrant des données économiques et des données épidémiologiques pour l'année 2004. Dans les 28 pays d'Europe, soit une population de 466 millions d'habitants, environ 21 millions de personnes auraient été affectées d'un trouble dépressif en 2004. Le coût total de la dépression a été estimé à 118 milliards d'euros, c'est-à-dire à 253 euros par habitant ! Les coûts directs s'élevaient à 42 milliards d'euros (35%) et les coûts indirects à 76 milliards d'euros. Les coûts directs étaient liés aux consultations pour 22 milliards, aux traitements pour 9 milliards et aux hospitalisations pour 10 milliards d'euros.¹⁵¹

1.7.3.1 Moyens alloués à la dépression

Malgré cela, les ressources allouées aujourd'hui à la santé mentale ne sont pas à la mesure du poids que représentent les troubles mentaux.

- Les 24 pays de la Région européenne pour lesquels on dispose de données consacrent en moyenne 5,7 % de leur budget national ou fédéral de la santé à la santé mentale, alors que les troubles mentaux représentent 20 % de la charge de morbidité. ¹⁵²
- La dépression, en particulier, est la pathologie du cerveau la plus onéreuse en Europe ; elle est à l'origine de 6,2 % de la charge totale de morbidité, mais elle ne représente que 1 % du PIB de l'Europe. ¹⁵³
- Aux Etats-Unis, où les dépenses de santé représentent 16% du PIB du pays, la dépression ne représente que 6% de ces dépenses. ¹⁵²

En matière de santé mentale, l'inadéquation des politiques et du financement mène à un important déficit des services et des traitements destinés aux patients atteints de troubles psychiatriques.

2 TROUBLES DEPRESSIFS ET SUJET AGE

2.1 La personne âgée

Le vieillissement est le fait de devenir vieux, de prendre de l'âge. Différents seuils d'âge ont arbitrairement été proposés pour qualifier une personne d'âgée. Bien que l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ait retenu l'âge de 60 ans ou plus pour définir la personne âgée, la plupart de des pays occidentaux se réfèrent aux âges de 65 ans ou plus. En raison de l'origine nord américaine des données que nous avons utilisées pour nos travaux et le système de soin idoïne, c'est la tranche d'âge des 65 ans et plus que nous avons retenu pour définir la personne âgée.¹⁵⁴

2.2 Symptomatologie dépressive spécifique chez le sujet âgé

2.2.1 Symptômes liés au vieillissement

Le problème posé par certains symptômes est de distinguer un signe normal de vieillissement et un processus dépressif. Copeland et coll. ont recherché des symptômes d'allure dépressive chez des sujets âgés de différents pays européens, tous étant non-déprimés.¹⁵⁵ Il a été observé que le *manque subjectif d'énergie* et le *sentiment d'être épuisé* étaient marqués. Les auteurs retrouvent tous les intermédiaires sémiologiques entre déprimés et non-déprimés.

2.2.2 Traits spécifiques

Selon Hazif-Thomas et Thomas, les traits spécifiques de la dépression de la personne âgée seraient :²⁸

- l'instabilité, l'agressivité, la colère
- la somatisation fréquente, l'hypochondrie
- la démotivation, l'ennui, la sensation douloureuse et vide intérieur
- le repli sur soi, l'isolement
- l'angoisse matinale
- la confusion
- la dépendance
- les troubles mnésiques allégués
- l'impression d'être inutile

- les suicides programmés et réussis.

La dépression évolue souvent à « bas bruit » ou masquée par d'autres traits,^{156,157} rendant le tableau clinique souvent trompeur.^{27,28,158} Ainsi, la culpabilité, l'expression de la douleur morale, la baisse de l'efficacité dans les actes de la vie sociale et professionnelle, la baisse de la libido, l'idéation suicidaire sont moins habituels chez les personnes âgées par rapport aux sujets jeunes. Les personnes âgées auraient plus tendance à présenter de la tension, de l'agitation, de l'anxiété, une diminution de l'appétit et du sommeil ainsi que des manifestations hypochondriaques.¹⁵⁹⁻¹⁶³ De plus, le sujet âgé aura plus facilement tendance que le sujet plus jeune à nier la pathologie.^{158,164,165}

2.2.3 Evolution sémiologique

Comme dans beaucoup de pathologies de l'âge avancé, on assiste à des inflexions sémiologiques et une atténuation de la symptomatologie avec l'avancement de l'âge.¹⁶⁶⁻¹⁷² La présentation clinique de la dépression du sujet âgé est souvent moins évidente et moins franche que celle d'un sujet plus jeune. Ainsi, la tristesse est moins souvent verbalisée;¹⁶⁵ les troubles de l'humeur peuvent être masqués par des problèmes somatiques;^{173,174} la symptomatologie clinique habituelle peut être présente mais sous une forme atténuée; la dépression peut s'exprimer par des somatisations, des modifications du comportement habituel ou des troubles cognitifs qui peuvent être au premier plan du tableau clinique.^{175,176} Restent très fréquents chez le sujet âgé certains symptômes d'irritabilité, de perte d'intérêt, de sentiment de ne pas pouvoir faire les choses correctement.¹⁷⁷ Plus on se rapprochera de la neuvième décennie de la vie, plus les stigmates de la sénescence auront des risques d'être présents. De ce fait, la symptomatologie exprimée ne sera pas identique pour tous les patients. Certains présenteront les aspects classiques que l'on peut trouver chez l'adulte, d'autres des manifestations peu classiques gênant le diagnostic. Cependant ce n'est pas la présence d'un signe clinique qui permettra de distinguer la dépression de l'adulte de celle de l'âgé, mais plutôt l'intensité de celui-ci. *L'anxiété et l'agitation psychomotrice* peuvent prédominer le tableau clinique plus fréquemment chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes.¹⁷⁸ Brodaty et coll. montrent un taux plus élevé de *délire, d'agitation, d'appétit perturbé, d'hypersomnie, d'idées de culpabilité*.^{179,180} Blazer, a avancé que la *perte de l'estime de soi est assez habituelle* en rapport avec une conscience par le sujet âgé de son incapacité à subvenir à certains de ses besoins et à sa sécurité.

2.2.4 Somatisation

La plainte somatique est très fréquente dans la dépression chez le sujet âgé. Elle peut être parfois attribuée à des affections physiques, des pathologies douloureuses, une situation de handicaps. Les préoccupations somatiques peuvent également refléter un accès dépressif, la plainte somatique faisant partie de la sémiologie dépressive. Selon certains auteurs, les plaintes somatiques pourraient constituer le symptôme initial de la maladie.¹⁵⁸ Elles peuvent concerner des troubles de la mémoire ou *de difficultés de concentration*, des désordres gastro-intestinaux, un *mauvais état général*, des douleurs ostéo-articulaires et musculaires, des troubles cardio-vasculaires, des céphalées. Il existe parfois une exacerbation de phénomènes douloureux anciens, jusque-là bien supportés. Les symptômes sont souvent plus physiques que psychologiques, conduisant à la forme de dépression dite « masquée ». Même s'il existe fréquemment des maladies physiques concomitantes, la symptomatologie hypochondriaque est fréquente,^{178,181} avec des plaintes principalement cardio-vasculaires, urinaires, gastro-intestinales.¹⁸² Ces idées hypochondriaques peuvent parfois atteindre une intensité délirante,¹⁷⁸ pouvant réaliser à l'extrême un syndrome de Cotard (conviction délirante de transformation corporelle et de négation d'organe).

Quelques particularités

Des troubles du comportement de type irritabilité, hostilité, agressivité, colère peuvent se retrouver. Le patient crie, est agressif, s'alcoolise.¹⁸³ Les patients peuvent refuser de répondre aux questions ou de manger. L'état de nervosité peut conduire à des activités désordonnées, voire à la confusion.

L'anhédonie est un signe manifeste de la dépression : le sujet se plaint d'une fatigue, d'un manque de vigueur, d'une incapacité à prendre du plaisir à une quelconque activité. On peut considérer qu'il y a une perte normale des intérêts avec le vieillissement, mais celle-ci diffère du manque d'intérêt dans la dépression qui prend un caractère pénible et qui peut même toucher les derniers plaisirs du grand âge comme l'alimentation.¹⁸⁴ Cette présentation anhédonique peut s'associer chez le sujet âgé à des sentiments de vide intérieur, une impossibilité de penser, de raisonner et d'accomplir une tâche.

Le sommeil est modifié de manière naturelle avec le vieillissement. Celui-ci est souvent surinvesti par la personne âgée. Il est donc nécessaire de préciser la plainte verbalisée par le sujet déprimé.

L'anxiété est très fréquente, et peut masquer la dépression. Ce phénomène n'est pas très différent que ce qui est observé chez les sujets non âgés. L'anxiété peut s'observer après le début du trouble dépressif ou au contraire peut la précéder. Il s'agit en général d'une anxiété intense qui apparaît sans raison apparente, chez un sujet se plaignant d'une grande appréhension, de craintes inexplicables, d'une impossibilité à se détendre.¹⁸⁵ Elle peut se manifester par une peur de sortir, une dépendance grandissante vis-à-vis de l'entourage, voire parfois des symptômes conversifs telle qu'une incapacité à marcher ou à déglutir.

Enfin, ajoutons que le vécu dépressif est souvent mis sur le compte de la vieillesse, sur l'acceptation trop facile que la personne âgée est « normalement » triste et ralentie. Il n'est pas rare que les symptômes centraux de la dépression, tels que la perte d'intérêt, l'asthénie et la perte d'énergie, la diminution de l'appétit, les changements dans le sommeil, le ralentissement psychomoteur et la difficulté à penser et à se concentrer, soient attribués de façon erronée au vieillissement normal.^{186,187} Les modifications somatiques contemporaines du vieillissement et leur intrication fréquente avec les troubles dépressifs ne font que compliquer les choses. De plus certains sujets âgés ont des difficultés à se reconnaître déprimés et à s'en plaindre.^{158,164,188}

La sémiologie de la dépression du sujet âgé fait donc appel à des éléments cliniques « classiques » du *Diagnostic of Mental Disorders 4th release* (DSM-IV), et à des particularités cliniques. Il n'y a pas, à proprement parler, une sémiologie spécifique des états dépressifs du sujet âgé. Le constat d'une méconnaissance de la maladie dépressive chez le sujet âgé a conduit les cliniciens à s'interroger sur l'existence d'une sémiologie dépressive spécifique à cet âge, mais les études ont échoué à en identifier une. Cliniquement, la dépression prend des masques symptomatiques trompeurs empruntés à des maladies physiques, psychiatriques, ou accentue l'effet du vieillissement lui-même. La perte des fonctions sociales, émotionnelles, physiologiques et cognitives, associée à des symptômes dépressifs vrais et durables, même s'ils ne suffisent pas toujours, doit être prise en compte. Ainsi, la détection d'un trouble dépressif, surtout à un stade précoce, n'est pas toujours facile chez le sujet âgé.

2.3 Comorbidités fréquentes chez l'âgé

La comorbidité se définit comme la coexistence d'un syndrome dépressif complet et d'un autre trouble complet pendant une période de temps définie (simultanément, sur 6 mois, sur un an, sur la vie complète).

2.3.1 Comorbidité avec d'autres troubles psychiatriques

Les études récentes sur la comorbidité chez les sujets déprimés ont permis de souligner l'importance des associations avec d'autres troubles psychiatriques.^{189,190} La comorbidité chez l'adulte serait la règle, puisque 75% des sujets présenteraient un trouble associé. Sur la période de la vie entière, il s'agit de troubles anxieux (58%), de dépendance à l'alcool ou aux substances (38%), de trouble du comportement (16%) et de dysthymie (6%).¹⁹¹ L'analyse des différents résultats amènent Boyer et coll. à constater que l'épisode dépressif majeur est souvent secondaire d'un autre trouble psychiatrique ;¹⁹¹ Le trouble primaire serait un trouble anxieux (68% des cas), un trouble lié à l'utilisation d'alcool ou d'autres substances (19% des cas), et un trouble du comportement (12% des cas). La dépression est souvent secondaire chez les hommes, et plus souvent isolée chez les femmes. Les situations de comorbidité sont plus sévères, présentent un risque suicidaire plus élevé, répondent moins bien aux traitements usuels, et nécessitent une prise en charge plus complexe.

L'anxiété accompagne fréquemment un syndrome dépressif chez les sujets âgés.¹⁹² Un trouble anxieux chez un sujet âgé signe souvent la présence d'un syndrome dépressif associé. L'anxiété généralisée est le trouble anxieux le plus fréquemment diagnostiqué et, dans 50 à 70% des cas, il est associé à un épisode dépressif majeur. Lorsque ces deux syndromes coexistent, l'intensité de l'anxiété est corrélée positivement à celle de la dépression. Les manifestations anxieuses peuvent être, chez les sujets âgés, secondaires à des événements de vie négatifs tels que des chutes, à des problèmes médicaux, à des agressions, à des changements de lieux de vie.

2.3.2 Comorbidité avec une pathologie somatique

Dans le DSM-IV,²² l'existence d'une catégorie de « syndrome dépressif induit par une pathologie organique » met l'accent sur la relation étroite entre la dépression et certaines affections somatiques telles que la démence, des affections neurologiques, virales, cancéreuses, ou endocriniennes. Ces syndromes sont directement souvent liés à la pathologie

somatique, n'ont souvent pas d'origine psychiatrique, et répondent mal ou pas du tout aux traitements utilisés en psychiatrie. Ils peuvent être différenciés des dépressions d'origine psychiatrique par l'existence d'une relation temporelle avec la maladie primitive, et parfois par une symptomatologie inhabituelle.

Cependant, la relation de cause à effet entre dépression et pathologie somatique est encore mal connue. Elle varie en fonction des pathologies somatiques. La dépression peut être une expression précoce de l'affection somatique ou sa conséquence.¹⁹⁰ Elle pourrait également être primaire et contribuer à l'écllosion d'une pathologie organique du fait des perturbations physiologiques sous-tendant et accompagnant la dépression et des modifications du comportement du sujet déprimé. Les relations entre dépression, perturbations endocriniennes et immunologiques ainsi que leurs implications dans le développement d'une pathologie somatique autre sont encore peu étudiées. Chez le sujet âgé, la polyopathie et la polythérapie sont fréquentes et les syndromes dépressifs induits doivent être systématiquement suspectés, particulièrement lorsqu'il s'agit d'un premier épisode à un âge avancé.

Les liens entre *dépression et démences* ont été beaucoup étudiés. La prévalence de la symptomatologie dépressive chez les sujets souffrant de la maladie d'Alzheimer varie de 28 à 85% selon les études et la méthodologie. La dysthymie est plus fréquente au début du processus démentiel, et semble associée à une meilleure conscience du déficit cognitif. Les épisodes dépressifs majeurs pourraient être liés à des facteurs biologiques encore mal connus.¹⁹³ Cependant, la littérature récente tend à envisager la dépression comme directement liée à la démence, même dans la phase prodromique, plusieurs années avant le déclin cognitif.¹⁹⁴

Dépression et maladie de Parkinson : La prévalence de la dépression chez les malades de Parkinson varie de 40 à 50% selon les études.¹⁹⁵⁻¹⁹⁸ La dépression serait liée à la dégénérescence neurobiologique des systèmes dopaminergiques et à la prise de conscience du handicap. Dans un nombre non négligeable de cas, l'épisode dépressif est antérieur au diagnostic de maladie de Parkinson. Il semble qu'il existe un sous-groupe de sujets atteints de maladie de Parkinson chez lesquels la dépression est plus fréquente. Il serait caractérisé par une rigidité et une bradykinésie plus importantes, un âge de début plus précoce, et des antécédents familiaux de maladie de Parkinson.

Dépression et accident vasculaire cérébral : L'incidence des épisodes dépressifs, dans les suites immédiates ou plus lointaines d'un accident vasculaire cérébral (AVC), varie de 30 à 50%.^{199,200} La survenue d'un épisode dépressif semble corrélée à l'importance des troubles cognitifs séquellaires et à une atteinte des ganglions de la base de l'hémisphère gauche. Sur le

plan clinique, il existe une véritable difficulté dans la reconnaissance d'un épisode dépressif dans les suites d'un AVC. Le profil de dépression vasculaire a été décrit par Alexopoulos.²⁰¹ Il inclut la présence d'une maladie vasculaire avec lésions neurologiques apparues avec l'âge, des déficits cognitifs sous-corticaux significatifs, une régression motrice, une quasi absence de pensées dépressives, une apathie.²⁰¹ La grande différence avec le trouble dépressif psychiatrique est l'absence d'humeur dépressive et l'absence de cognitions dépressives. Cette notion de dépression vasculaire est controversée et fait encore l'objet de recherches.^{131,202-204}

Dépression et cancer : La dépression pourrait favoriser la survenue de pathologies somatiques, et en particulier de cancers. Par exemple, les modifications biologiques liées à la dépression pourraient potentialiser l'action cancérogène du tabac. Aucune étude n'a permis de confirmer cette hypothèse. Chez les patients atteints de cancer, la prévalence des états dépressifs est évaluée à environ 50%. Dans les tumeurs cérébrales, le syndrome dépressif peut être inaugural ou être incident de l'évolution. De plus, un syndrome dépressif peut constituer un syndrome paranéoplasique et répondre au traitement anti-tumoral. A l'inverse, la survenue d'un cancer est un événement de vie majeur et peut favoriser le développement d'une dépression chez les sujets vulnérables.

Dépression et pathologie cardio-vasculaire : Il existerait jusqu'à 50% de comorbidité.¹³³ Les dépressions secondaires aux infarctus du myocarde sont particulièrement résistantes aux antidépresseurs.

Sclérose en plaque : Les syndromes dépressifs peuvent être liés à un pronostic péjoratif de la maladie, ou à son caractère chronique. Des états hypomaniaques peuvent également apparaître.

Dépression et endocrinopathies : l'hypothyroïdie, l'hyperthyroïdie, la maladie d'Addison, et le syndrome de Cushing sont des pathologies endocriniennes au cours desquelles un syndrome dépressif apparaît très fréquemment. Il est directement lié au dysfonctionnement thyroïdien et son traitement est celui de la pathologie thyroïdienne.

Dépression et autres affections médicales : Un état dépressif peut inaugurer une affection métabolique (diabète, hyperparathyroïdie, porphyrie, etc.) ou une infection microbienne (tuberculose, hépatite virale). Son traitement est alors celui de la pathologie somatique. A l'inverse, les dépressions secondaires aux maladies chroniques résultent de la menace pour le pronostic vital.

Dépression et prise de médicaments : De nombreux médicaments favorisent l'apparition d'un syndrome dépressif.²⁰⁵ Il est cependant difficile d'évaluer avec certitude la part de responsabilité de l'activité dépressogène du médicament, de la prédisposition

psychopathologique, ou encore de la maladie traitée. Les médicaments incriminés sont, par exemple, les neuroleptiques, les anorexigènes, certains antihypertenseurs, les oestro-progestatifs, les glucocorticoïdes.

2.4 Diagnostics différentiels

La dépression du sujet âgé offre des tableaux cliniques parfois complexes où se mélangent éléments dépressifs, anxieux et signes d'altération cognitive. Comme nous l'avons vu, les pathologies somatiques peuvent constituer une comorbidité mais également un diagnostic différentiel. Dans une perspective diagnostique, la recherche d'une étiologie organique est prioritaire chez les sujets âgés et doit s'axer sur l'intrication possible d'autres signes aux éléments dépressifs.

2.4.1 Dépression et démence

L'intrication des signes dépressifs et des signes démentiels est fréquent en gériatrie, et les relations entre syndrome dépressif et syndrome démentiel sont très complexes. Yesavage a proposé des critères de distinction entre démence et dépression (Tableau 3).²⁰⁶

Tableau 3: Distinction entre démence et dépression, selon Yesavage (1993).

Critère	Démence	Dépression
Mode d'installation	Insidieux.	Aigu ou subaigu.
Antécédents dépressifs	Non.	Oui, parfois très anciens.
État affectif	Superficiel et labile.	Désespoir, tristesse, culpabilité.
Insertion sociale	Conservée au début.	Rapidement mauvaise.
Plaintes	Déficits niés ou minimisés.	Exagérés.
Bilan neuropsychologique	Bonne participation. Réponses approchantes. Performances en accord avec la sévérité du déficit. Parfois réaction de catastrophe.	Faible participation. Réponses « je ne sais pas ». Performances variables, supérieures à l'attente.
Troubles de la mémoire	Faits récents plus touchés que les faits anciens. Troubles d'apprentissage.	Atteinte globale des faits récents ou anciens. Troubles de restitution.
Attention	Altérées.	Souvent préservées.
Orientation spatio-temporelle	Perturbée.	Préservée, fluctuante.
Anomalie de dénomination	En fonction de l'évolution.	Habituellement absente.
Évolutivité	Lente, sur plusieurs années.	Progression rapide puis stabilisation.
Variabilité nyctémérale	Aggravation vespérale, confusion nocturne.	Aggravation matinale, amélioration vespérale.

Dans les cas de déclin cognitif chez les sujets âgés, une amélioration de l'état clinique du patient suite à la prescription d'antidépresseur est le diagnostic différentiel avec la maladie d'Alzheimer.

2.4.2 Dépression et anxiété

L'anxiété est définie comme un sentiment pénible d'attente, une peur sans objet, la crainte d'un danger imprécis, un sentiment d'insécurité indéfinissable. Bien qu'elle ne soit pas considérée comme un critère spécifique de la dépression, l'anxiété figure systématiquement dans les critères diagnostiques de la dépression, car elle peut en constituer un signe majeur.

Physiquement, le sujet déprimé éprouve l'angoisse sous des formes variées : impression de boule au creux de l'estomac, gorge serrée, difficultés à déglutir, muscles contractés au niveau de la mâchoire, sensation de chaud et froid, palpitations, sueurs, nausées, diarrhée, difficultés d'endormissement du fait de ruminations anxieuses, réveils nocturnes par des cauchemars. Le retentissement cognitif de l'anxiété passe par un déficit de l'attention, notamment lié à une hypervigilance face à tout nouveau stimulus, mais aussi par des troubles mnésiques, un sentiment de tête vide et de ne plus savoir penser.

Bien qu'elle ne soit pas considérée comme un critère spécifique de la dépression, l'anxiété figure dans les signes associés, car elle peut en constituer un signe majeur. Trente à 50% des patients dépressifs âgés présentent une anxiété marquée.^{207,208} La coexistence d'une dépression et d'un trouble anxieux sévère ou d'une condition médicale majeure le risque de passage à l'acte suicidaire.^{209,210} En gériatrie, le diagnostic différentiel anxiété-dépression est toujours un problème. L'anxiété peut être un signe précurseur de troubles tels que la dépression, mais aussi une démence débutante ou une confusion mentale.

Afin de ne pas confondre la dépression avec d'autres troubles psychiatrique, l'*American Psychiatric Association* (APA), suggère les diagnostics différentiels présentés dans le Tableau 4.

Tableau 4: Diagnostic différentiel entre l'épisode dépressif caractérisé et d'autre état¹

Le trouble dépressif caractérisé doit être distingué du	comparativement à l'épisode dépressif caractérisé l'autre état...
Trouble bipolaire I ou II	<ul style="list-style-type: none"> comporte une ou plusieurs phases de manie ou d'hypomanie. Les deux diagnostics ne peuvent coexister.
Etat dépressif consécutif à une autre affection médicale	<ul style="list-style-type: none"> requiert ma présence d'une affection médicale pouvant induire une altération de l'humeur par une voie physiologique. Les deux diagnostics ne peuvent coexister.
Trouble dépressif induit par substance	<ul style="list-style-type: none"> est la conséquence d'une activité psychotrope d'une substance médicamenteuse ou non. Les deux diagnostics ne peuvent coexister.
Dysthymie	<ul style="list-style-type: none"> est caractérisé par une humeur dépressive la plupart du temps durant au moins deux ans. Les deux premières années de dysthymie ne doivent pas comporter d'épisode dépressif caractérisé. Cependant les deux diagnostic peuvent être posés dans le cas d'un épisode de dysthymie avéré depuis plus de deux ans.
Trouble schizoaffectifs	<ul style="list-style-type: none"> est caractérisé par une phase d'au mois deux semaines d'hallucinations ou de délire sans présenter de trouble de l'humeur.
Trouble schizophrène, délire, autres troubles psychotiques	<ul style="list-style-type: none"> peut inclure des phases dépressives à condition que leur durée soit inférieure à celle des phases psychotiques. Un épisode dépressif caractérisé venant s'ajouter aux phases psychotiques sera alors désigné comme "autre trouble dépressif".
Démence	<ul style="list-style-type: none"> est caractérisé par la préexistence d'un déclin cognitif
Dépression réactionnelle et trouble de l'adaptation	<ul style="list-style-type: none"> est caractérisé par des symptômes dépressifs suivant une période de stress, la dépression réactionnelle ne doit pour autant pas emplier les critères d'un trouble dépressif caractérisé.
Deuil	<ul style="list-style-type: none"> survient en réaction à la perte d'une proche, est en général moins sévère qu'un trouble dépressif caractérisé. Si toutefois les critères du trouble dépressif caractérisé venaient à être rempli, ils ne doivent pas excéder deux mois, perturber l'activité du sujet, comporter de idées suicidaires, symptômes psychotiques ou troubles psychomoteurs.
Episode dépressif non pathologique	<ul style="list-style-type: none"> est caractérisé par une labilité de l'état dépressif, une symptomatologie peu marqué, une absence de troubles fonctionnels importants et une détresse moindre.

¹ [Site internet de l'APA](#), accédé le 01/08/2010.

2.5 Recommandations de prise en charge et efficacité des traitements

2.5.1 Pharmacocinétique et recommandations de prise en charge

Plusieurs particularités ressortent de la comparaison des recommandations de la prise en charge du sujet dépressif âgé à celles de l'adulte.

Premièrement, des changements physiologiques accompagnent le vieillissement normal et affectent de façon hétérogène les mécanismes homéostatiques des individus. À ceci s'ajoutent très souvent des changements d'ordre pathologique associés à quelques ou à plusieurs maladies qui, en entraînant des déficiences des organes et des séquelles fonctionnelles, réduisent davantage la capacité d'adaptation au stress physiologique. Cette fragilité accentue autant la sensibilité aux effets indésirables des médicaments que la gravité de ces effets, tout en limitant la capacité de récupération.^{211,212} Ces effets ont déjà été relatés pour les antidépresseurs chez le sujet âgé.^{213,214} D'une manière générale le vieillissement va modifier la pharmacocinétique du médicament en chacun de ses stades.

L'absorption sera impactée via des changements physiologiques du tractus gastro-intestinal, soit une diminution de la motilité gastro-intestinale, de la surface d'absorption, du flux sanguin splanchnique et de la concentration des protéines responsables du transport actif. Ces changements pourraient influencer l'absorption de certains médicaments. La réduction de la sécrétion de l'acide gastrique, secondaire soit à une gastrite atrophique, soit à la prise de certains médicaments qui suppriment la sécrétion d'acide gastrique, entraîne une augmentation du pH gastrique. Il y a augmentation de la biodisponibilité des médicaments qui subissent normalement un important effet de premier passage hépatique.

La distribution de substances dans l'organisme sera elle aussi modifiée une réduction de la masse musculaire et de l'eau corporelle totale. Le volume de distribution des médicaments hydrosolubles (digoxine, lithium, acétaminophène, par exemple) se trouve donc diminué. L'utilisation de diurétiques peut exacerber la diminution de l'eau extracellulaire et avoir pour conséquence l'apparition d'effets indésirables. On note en revanche une augmentation du volume de distribution des médicaments liposolubles (antidépresseurs, antipsychotiques, benzodiazépines, par exemple). Les patients âgés courent un risque élevé de présenter une accumulation de ces médicaments avec pour conséquence la présence d'effets indésirables.^{215,216}

Le métabolisme hépatique sera réduit en conséquence d'une masse hépatique moindre, et le flux sanguin hépatique diminue d'environ 40 %.²¹⁷

L'excrétion par le rein sera elle aussi amoindrie puisque la masse rénale et la sécrétion tubulaire sont réduites. Entre l'âge de 20 et 90 ans, la filtration glomérulaire diminue de l'ordre de 25 à 50 %.²¹⁷

Deuxièmement, avec le vieillissement les morbidités chroniques sont de plus en plus fréquentes, il en résulte alors une plus fréquente médication augmentant ainsi le risque d'interaction médicamenteuses.^{218,219} Ainsi une tolérance potentiellement amoindrie et une poly médication justifient pour le sujet âgé d'initier les traitements par antidépresseurs à des doses moindres que celles utilisées pour l'adulte plus jeune. Cependant utiliser un antidépresseur à une dose inférieure à la dose thérapeutique ne permettra pas d'améliorer les symptômes de la dépression, c'est pourquoi la dose d'initiation est progressivement augmentée jusqu'à atteindre la dose thérapeutique usuelle.^{176,195,220,221}

2.5.2 Efficacité des traitements

Malgré des EDC plus long et de plus fréquentes comorbidités,²²² l'efficacité des traitements pharmacologiques et psychothérapeutiques a été démontrée chez le sujet âgé à travers de nombreux essais randomisés.²²³⁻²²⁶

D'un point de vue plus général la prise en charge de la dépression devrait consister en un traitement combinant d'un antidépresseur avec une psychothérapie.^{127,227-230}

Les antidépresseurs tricycliques seront à éviter car ils représentent un risque cardiotoxique accru et les inhibiteurs de la monoamine oxydase ont un indice thérapeutique plus étroit.²²⁰

La réponse au traitement peut être plus longue chez le sujet âgé (12 semaines) qu'elle ne l'est chez l'adulte (4 à 6 semaines).²³¹⁻²³⁴

2.5.3 Adaptations spécifiques du traitement au sujet âgé.

Deux points sont à retenir. Premièrement, comme nous l'avons vu précédemment, de par les modifications physiologiques liées au vieillissement, les traitements par antidépresseurs doivent être initiés à une dose moindre avant qu'elle ne soit progressivement augmentée jusqu'à la dose thérapeutique usuelle. Deuxièmement, plus le patient présentera un épisode dépressif caractérisé à un âge avancé plus la phase de consolidation du traitement sera longue.¹⁰⁹ Par exemple dans le cas de sujets âgés avec récurrence la *British Association for Psychopharmacology's* recommande une maintenance d'au moins cinq ans, voire à vie.¹⁰⁹ Aussi les sujets âgés semblent plus à risque de rechute, suggérant un plus grand bénéfice d'un traitement maintenu au long cours.^{176,235-241} Ce point est à retenir dans le sens où il légitime la

comparaison de la mesure de l'adhérence entre le sous-groupe des patients traités par antidépresseur et de 65 et plus avec un sous-groupe homologue d'adultes plus jeunes.

2.6 Impact des troubles dépressifs chez le sujet âgé

Chez le sujet âgé, la dépression a un impact différent de celui observé chez le sujet adulte. Une relation de type dose-effet entre sévérité et la chronicité de la dépression avec la mortalité a été montrée par Schoever et al supportant ainsi un lien de causalité en dépression et mortalité.²⁴² D'autres études supportent une mortalité plus élevée chez les patients âgés déprimés.²⁴³⁻²⁴⁵ Un des effets désormais les plus connus est que chez sujets âgés dépressifs le risque de suicide est plus marqué (5 à 10% chez l'âgé vs. 6% et 1% respectivement pour le sujets dépressifs adultes et la population générale),^{246,247} avec moins de signes avant coureurs et une mortalité plus élevée.²⁴⁸ Cela dit, l'excès de risque de mortalité ne s'explique pas que par l'augmentation du risque de suicide dans cette population. Aussi, la présence de d'une seconde pathologie à la dépression a sur la santé un effet plus délétère que si l'on ajoutait l'effet indépendant des deux pathologies.¹⁴⁶ De plus la dépression est associée à un risque accru de développer des pathologies cardiovasculaires et du diabète.^{133,249} Comme nous l'avons vu précédemment, la dépression souvent comorbide chez l'âgé, le dysfonctionnement du patient et la douleur qu'il ressent s'en retrouvent décuplés.^{250,251}

Les risques de développer une hyponatrémie est aussi plus développé chez la femme âgée que chez l'homme ou la femme plus jeune.²⁵²

En termes de consommation de ressources de santé, la dépression du sujet âgé augmente de 19% les consultations en ambulatoire et de 30% les hospitalisations.²⁵³⁻²⁵⁵ On comprendra aussi que puisque moins de 50% des sujets âgé dépressifs suivent un traitement antidépresseur,²⁵⁵⁻²⁵⁹ ou vont consulter un spécialiste en santé mentale,^{260,261} cette pathologie un impact populationnel important chez le sujet âgé. En plus d'être associée à un allongement de la durée d'hospitalisation,²⁶² la dépression est aussi associée à une ré-hospitalisation plus rapide.²⁶³

De nombreuses études ont aussi démontré une altération du fonctionnement et des activités de la vie quotidienne chez les sujets âgés lorsqu'ils sont déprimés.^{197,264-266} La dépression pourra aussi avoir un impact tout particulier sur l'évolution des pathologies qui lui sont concomitantes. En effet, la motivation est altérée l'observance de la prescription est minimisée et son pronostic est moins bon, on comprendra les conséquences de ce phénomène chez les sujets âgés, souvent polymorbides.^{250,251} Dans une étude observationnelle, Katon et al soulignent que de par une influence probable sur l'adhérence au traitement,^{267,268} mais aussi

de par des voies physiologiques, la dépression se retrouve associée à une augmentation de 50% des coûts de pathologies comorbides.²⁶⁹ Le corollaire des points précédents pourrait être qu'il est important de traiter la dépression, et ce, surtout chez le sujet comorbide puisque résoudre les symptômes dépressifs pourrait améliorer le pronostic des dites comorbidités.²⁷⁰⁻

272

3 LES BASES DE DONNEES UTILISEES EN PHARMACOEPIDEMOLOGIE

3.1 Généralités

La pharmacoépidémiologie est l'étude du comportement des médicaments dans les populations, c'est à dire leur utilisation et leur impact. Les données généralement utilisées dans ces études peuvent être classées en trois types :

1. Données médicales
2. Données de prescriptions
3. Données sociodémographiques

Les études observationnelles s'appuient sur l'étude du suivi de cohortes d'individus sujets ou non à une exposition d'intérêt. Les associations potentielles entre les paramètres considérés d'intérêt sont ensuite testées. Si l'on s'intéresse à un médicament sur le marché, l'idée pourrait souvent se résumer en la création une cohorte de novo afin de collecter des informations sur le comportement du médicament en population générale au cours du temps.

Or, cette information existe déjà. En effet, différents organismes, privés ou publiques, ayant une activité économique ou un objectif de statistiques sanitaires ont depuis plusieurs années mis en place le recueil et l'enregistrement quasi systématique de ce type d'information, donnant ainsi naissance aux bases de données dites automatisées. Dans la grande majorité des cas, il s'agit d'outils développés dans un but différent de la pharmacoépidémiologie. Chaque type de base de données possède différentes qualités en fonction de l'information qu'elle contient et du mode de recueil de l'information. On distingue classiquement les types de bases de données suivants :

1. Bases administratives
2. Bases de prescription médicale
3. Bases de délivrance ou de remboursement

D'autres bases de données telles que les bases de données cas-témoins, les bases de pharmacovigilance, des centres antipoison ou les registres ont, elles, été développées dans le

but d'être utilisée en pharmacoépidémiologie. Mais leur utilisation ne sera pas abordée dans ce chapitre.

Chaque type de base de données possède différentes qualités en fonction de l'information qu'elle contient, ainsi que de la méthode et de l'objectif du recueil de l'information.

Historiquement, les bases de données automatisées sont utilisées en pharmacoépidémiologie depuis le début des années 80 aux Etats-Unis. Leur fonction initiale est la centralisation et l'enregistrement des demandes de remboursement des actes médicaux ou pharmaceutiques (*claims*). En Europe, les bases de données utilisées en pharmacoépidémiologie ont, dans un premier temps, été élaborées dans un objectif de recherche médicale. L'utilisation des bases de remboursement est donc initialement d'origine américaine, tandis que l'utilisation de bases médicales a plutôt été initiée en Europe. Depuis les années 1990, l'utilisation de ce type de base de données dans une perspective médicale mais aussi économique s'est plus largement répandue favorisant leur développement à travers le monde.

3.2 Les Bases de données de remboursement

Les bases de données de remboursement reposent sur la collecte systématique de données administratives : les demandes de remboursement des organismes de soins aux assurances maladie.

Leur fonction première est de centraliser les informations relatives aux soins prodigués à un patient afin de garder trace des demandes de remboursement des coûts de santé.

Lors d'un acte médical, l'acteur de santé le prodiguant l'enregistre, le codifie selon une cotation et le facture. Il adresse ensuite une demande de remboursement au système d'assurance présumé prendre en charge la dépense. La quasi-totalité des acteurs de santé (pharmacie, médecin, hôpital, laboratoire...) fonctionnent selon cette méthode. Ainsi, pour le traitement d'une pathologie, les différentes activités engendrées telles que la visite chez le médecin, la délivrance des médicaments prescrits à la pharmacie, les examens complémentaires et les éventuels soins paramédicaux donneront lieu à de multiples demandes de remboursement. Chaque demande sera liée à un acte : un diagnostic et une prescription lors de la consultation du médecin, une délivrance de médicaments (nom du produit, dose délivrée, quantité de comprimés donnée, nombre de jours qu'est censée couvrir la prescription etc.) pour l'acte du pharmacien, les actes effectués par les autres structures. Chaque demande est datée et comporte les identifiants du patient et de l'acteur de santé. On reconstruit alors

l'histoire médicale de chaque patient en regroupant chronologiquement les demandes de remboursement qui lui sont liées. Le circuit suivi par l'information est illustré par la Figure 3.

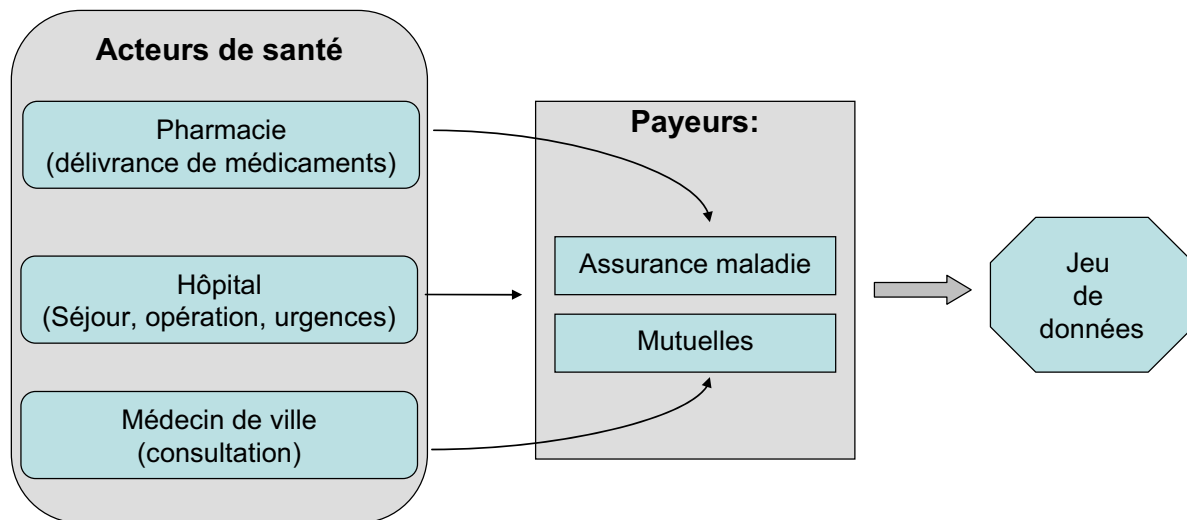


Figure 3: Parcours de l'information de remboursement et alimentation des bases de donnée.

3.3 Bases de données médicales

L'informatisation des cabinets des médecins libéraux a rendu très facile la collecte et l'enregistrement de leur pratique journalière dans des bases de données médicales. Les informations contenues dans ces bases sont enregistrées par le praticien ou un membre de son équipe. On peut communément y retrouver l'interrogatoire médical usuel pour chaque patient, *i.e.* ses antécédents médicaux, son statut tabagique, son indice de masse corporelle, sa consommation d'alcool, les pathologies détectées et les soins prodigués par le praticien lors des visites au cabinet. Lorsqu'il s'agit d'un cabinet de médecine générale, le praticien ou son équipe peuvent avoir la responsabilité de noter les diagnostics et les examens faits par les médecins spécialistes auxquels le patient a été adressé. C'est particulièrement le cas pour les systèmes de santé dans lesquels le médecin généraliste a pour rôle de centraliser les informations médicales et d'être un « gate keeper » vers la médecine spécialisée. Certaines bases contiennent aussi les résultats des analyses biomédicales. Les prescriptions médicamenteuses suivent en général le même processus ; la prescription est enregistrée informatiquement avant d'être imprimée sur une ordonnance papier. L'information médicale est très détaillée mais, selon les pratiques de chaque médecin, certaines données peuvent être plus ou moins bien remplies (statut tabagique, alcool et indice de masse corporelle sont malgré tout souvent partiellement renseignés). Dans l'idéal, il s'agit du dossier médical électronique du patient.

En se fondant sur les informations enregistrées par les médecins dans leur exercice, ces bases reflètent « le point de vue du médecin ».

3.4 Utilisation de ces bases de données en pharmaco-épidémiologie

Les bases de données précédentes sont utilisées dans différents types d'étude pharmacoépidémiologiques. Ces études peuvent être distinguées par leur objectif. Les questions les plus classiques traitent de :

- l'utilisation des médicaments en conditions réelles de prescription,
- l'effet de médicaments en conditions réelles de prescription
- l'impact d'interventions visant à modifier les pratiques d'utilisation.

En raison de leur construction, les bases de données ne peuvent pas être utilisées dans tous les contextes. Par exemple, elles imposent que le médicament d'intérêt soit délivré sur ordonnance uniquement, que l'événement d'intérêt soit systématiquement rapporté aux services de soins et que les potentiels facteurs de confusion soit mesurables. De même, la qualité des données est essentielle à la validité de l'étude.

3.4.1 Contenu des bases de données médicales et de remboursement

Le Tableau 5 reprend l'information usuellement rapportée dans les bases de remboursement ou de prescription.

Elles sont généralement croisées avec une base de données administrative. Ces dernières renseignent, généralement, pour un individu sur le sexe, l'âge, la catégorie socioprofessionnelle, l'employeur, le type de prise en charge.

3.4.2 Comparaison des bases des données médicales et de remboursement

L'événement générant une saisie de données constitue la différence majeure entre ces types de bases. Puisque les bases de données médicales sont issues des cabinets de médecin, c'est la visite du patient qui donne lieu à un enregistrement et, si elle donne lieu à prescription, l'ordonnance sera enregistrée lors de sa rédaction. Pour les bases de demande de remboursement, c'est lors de la délivrance des médicaments que l'information sera générée. Cette délivrance pourrait approcher davantage la prise réelle du médicament par le patient que la prescription, puisqu'il s'est donné la peine de se procurer le traitement prescrit.

De plus, les bases de données médicales étant remplies par un praticien généraliste, l'information concernant les soins prodigués hors du cabinet est souvent manquante ou partielle. Un exemple habituel est le renouvellement à distance d'ordonnance par le médecin. S'il n'y a pas eu de consultation, le renouvellement sera moins souvent enregistré. Les bases de données administratives ont, par contre, l'avantage de présenter une image exhaustive des actes et prescriptions. Peu importe le lieu et le type d'acte à partir du moment où le patient demande à être remboursé. Le patient est ainsi suivi tout au long de son parcours dans le système de soin (visite chez différents spécialistes, traitement délivré lors d'une hospitalisation, durée d'hospitalisation...).

Les bases de données médicales comprennent une information clinique beaucoup plus importante et valide en ce qui concerne nombre de *facteurs de confusion* tels que le poids, le tabagisme, la prise d'alcool, les comorbidités mais aussi et surtout la sévérité de la pathologie. Elles peuvent également mieux rendre compte de l'utilisation de médicaments délivrés sans ordonnance ou non remboursés. Par contre, l'expérience a montré que ces bases présentent de nombreuses données manquantes (nombre de comprimés etc.).

Ainsi, d'une part les bases de données de remboursement offrent une information exhaustive mais résumée et difficile à agréger, car les événements ne sont pas faciles à lier entre eux et différents postulats sont nécessaires pour traiter ces données. Il faut faire des hypothèses sur les causes et les liens entre les événements observés (hospitalisation, délivrance etc.). Ces causes seront plus précisément renseignées dans les bases médicales, mais de manière moins exhaustive, particulièrement lorsque le patient est sorti de la structure en charge de la base de donnée médicale.

Tableau 5: Nature de l'information collectée dans chaque type de base

Information	Bases de prescription médicales	Bases de remboursement
Description des patients	Antécédents médicaux + caractéristiques des patients	Antécédents de prise en charge + caractéristiques sociodémographiques
Date des évènements	Date de la prescription	Date de délivrance ou de remboursement
Type de produit	Actes médicaux et médicaments prescrits (code ATC,...)	Médicaments et actes médicaux soumis au remboursement
Posologie	Modalités de prescription	+/- posologie, durée, quantité
Origine de la prescription	Indications de ces traitements	inconnue
Représentativité	Inclusion d'un échantillon de médecins (souvent généralistes) représentatif quantitativement et qualitativement de l'ensemble des médecins généralistes du pays	Exhaustif au sein d'un plan d'assurance, toutes les spécialités sont représentées.
Suivi du patient	Information parcellaire sur ce qui est effectué hors du cabinet	Tout parcours du patient dans la système de soin
Gestion	équipe universitaire, gouvernement, organismes de protection sociale principalement.	Gouvernement ou groupe privé
Informations supplémentaires		+/- croisement à d'autres fichiers (accidents de la route, mortalité...)
Exemples	GPRD, Medic-gp, Diogene	MEDICAID, MEDICARE, Kaiser Permanente, Memo, Ramq, Lifelink®, CNAMTS

3.4.3 Limites des bases de données de prescription et de remboursement

Qu'elles soient d'origine médicale ou de remboursement, ces bases de données ne peuvent, par définition, que fournir de l'information sur des événements ayant suscité une attention médicale. De même, il n'est pas possible de prendre en compte l'exposition aux produits utilisés en automédication^{273,274}.

Par ailleurs, les résultats des études menées sur ces bases données sont parfois difficilement généralisables. En effet, certaines bases contiendront une plus grande proportion de sujets

actifs, or ce type de population est connu pour être en meilleure santé²⁷⁵. Ce phénomène est couramment décrit comme «*healthy-worker effect*». A contrario, les bases U.S. Medicare Medicaid regroupent des sujets âgés, ou ayant un revenu mensuel très modéré ou souffrant de certaines pathologies chroniques. Les sujets recrutés dans ces bases de données, les sujets seront en général en moins bonne santé globale que la population générale.

De plus, l'exposition médicamenteuse fait toujours l'objet d'hypothèses plus ou moins lourdes selon le type de base. La chaîne des hypothèses est résumée dans la Figure 4.

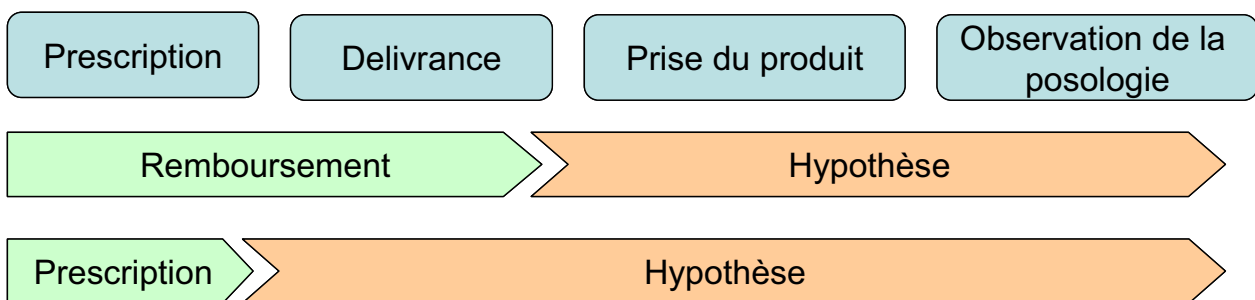


Figure 4: Hypothèses inhérentes à la chronologie de la collecte de l'information

Ainsi, dans une base données de prescription, il faut faire les hypothèses que i) le patient est allé demander la délivrance l'ordonnance et ii) qu'il a ensuite bien pris ses médicaments en respectant la fréquence, la posologie et la durée de la prescription. Les bases de données de remboursement permettent de s'affranchir de la première hypothèse car c'est la délivrance qui donne lieu à un enregistrement. Cependant, comme dans toute étude observationnelle, il n'est jamais possible de connaître l'observance du patient. La délivrance requérant que le patient fasse acte d'aller chercher sa délivrance, l'exposition sera a priori plus juste avec des données de remboursement.

Il est souvent important de mesurer l'intensité de l'exposition médicamenteuse : si le patient saute des prises, l'exposition médicamenteuse mesurée via les bases de données sera à priori *surestimée*. L'intensité de l'exposition est approximée par la répétition des prescriptions ou des délivrances de médicaments. Une autre limite qui se présente alors est l'interprétation des jours de chevauchement ou des jours séparant deux prescriptions/délivrances. Plusieurs méthodes permettent de faire des hypothèses et de limiter ce biais d'information. Les détails de ce point dépassent le champ du présent chapitre et sont évoqués dans la partie méthode traitant des séquences de traitement.

Enfin, l'information étant collectée à priori, l'utilisation de mesures spécifiques à un phénomène ou une pathologie n'est pas envisageable (échelles de qualité de vie, échelles psychométriques de la dépression).

3.4.4 Limites spécifiques aux bases de données de remboursement

L'exhaustivité et le caractère rétrospectif des bases de données de remboursement représentent un avantage important sur les bases de données médicales. Cependant elles possèdent certaines limites.

Tout d'abord, tout acte ou événement doit être codé. Ce processus nécessite l'emploi de termes génériques ; l'information perd donc en précision. Par exemple, lors d'un examen, un médecin pourra justifier de sa prise en charge par un diagnostic qui sera par la suite attribué à un groupe de diagnostics. Les diagnostics des dossiers médicaux sont enregistrés sous forme de codes (i.e. CIM-9 CM ou CIM-10). Or, à chaque diagnostic ne correspond pas un code unique. Cette codification peut parfois mener à une perte de précision en fonction de la pathologie. Par exemple, il est compliqué d'identifier un type de cancer²⁷⁶.

De plus, les bases de remboursement ayant principalement une fonction financière, les diagnostics associés aux actes ne sont souvent transmis qu'à titre indicatif. Il est encore plus rare d'avoir accès à une information valide sur la sévérité de la maladie. Ainsi, quand le diagnostic est renseigné, sa validité peut parfois être remise en question. Par exemple, aux Etats Unis, le montant remboursé à l'hôpital par l'assureur dépend du groupe diagnostique associé à l'admission. Bien qu'il n'y ait pas de raison que le diagnostic enregistré ne soit pas correct, ces données ne font pas l'objet d'audit comme les données de délivrance de médicament à l'officine. De plus, en réalité, la majorité des hôpitaux ont une liste des diagnostics donnant droit au meilleur remboursement. L'hôpital peut avoir tendance à renseigner le diagnostic le mieux remboursé plutôt que le plus cliniquement pertinent²⁷⁷.

Tous les actes étant dissociés, il devient difficile de regrouper l'information afin de dresser le tableau clinique du patient. En effet, diagnostics et délivrances médicamenteuses sont séparés par leur lieu d'enregistrement, le cabinet et la pharmacie, mais aussi dans le temps selon le temps que met le patient pour aller chercher son traitement. Dans le cas de médicaments aux multiples indications, comme les antalgiques, il devient parfois quasiment impossible de savoir qu'elle est l'origine de la prescription. Il faut alors faire certaines hypothèses.

L'absence d'importants facteurs de confusion est également à déplorer. Par exemple, l'activité physique et l'indice de masse corporelle ne sont jamais disponibles dans les bases de données

de remboursement, ce qui prive les chercheurs de la prise en compte de ces facteurs de confusion²⁷³.

De plus, les bases de données de remboursement sont victimes d'une certaine instabilité des populations. En effet, aux Etats-Unis par exemple, les assurances maladies sont souvent associées aux emplois.

3.4.5 Limites spécifiques aux bases de données médicales

Les bases de données médicales ont l'intérêt de présenter une information plus juste du patient. Cependant, l'enregistrement de ces données peut être pénible et alourdir le travail du praticien. Il est donc fréquent de se retrouver face à des données partiellement manquantes. A contrario, lorsque l'information est présente, il peut devenir pénible de l'exploiter si elle est rédigée en texte plein.

De plus, le suivi au long cours du patient est moins aisé dans ce type de base de données, car les patients peuvent facilement changer de praticien. Nous avons aussi vu que le praticien peut parfois s'affranchir des garder traces de ses actes, lors d'un renouvellement à distance par exemple.

3.4.6 Avantages des bases de données

Par comparaison à une étude de terrain, les bases de données présentent de nombreux avantages :

- La taille des échantillons mobilisables est considérable.
- Les données sont longitudinales et objectives, elles reflètent « *la vie réelle* »
- La collection en routine des données prévient tout biais de mémorisation et tout biais lié à l'interviewer. Ces biais peuvent être particulièrement importants lors d'expositions médicamenteuses intermittentes. Les données de remboursement se sont montrées plus appropriées pour estimer ce type d'exposition²⁷⁴.
- Les données sont déjà collectées et immédiatement disponibles. Il n'y a donc pas à effectuer la période de suivi des patients.
- Selon les bases utilisées, elles peuvent souvent représentatives de la population ciblée.
- Les données enregistrées sont connues pour avoir une bonne validité.
- Comparés aux coûts de la mise en place d'une cohorte et son suivi, ceux de l'achat et de l'exploitation d'une base de données sont bien moindres.

3.4.7 Intérêts spécifiques des bases de données médicales

Puisque la molécule délivrée et sa quantité déterminent le montant du remboursement associé, la déclaration de valeurs erronées peut vite être assimilée à de la fraude. Il existe de nombreux audits sur ces demandes de remboursement. Ainsi, les données concernant les médicaments sont en général considérées comme parmi les plus valides disponibles²⁷⁸. Si l'on s'intéresse aux coûts des pathologies, ces données sont directement renseignées lors de tout événement enregistré.

Au total, les bases de données médicales offrent une vision relativement restreinte mais plutôt précise de l'état clinique des patients. Les bases de données de remboursement permettent un cliché vraiment populationnel et exhaustif quant aux trajectoires des patients dans le système de soins. Leur utilisation contraint le chercheur à faire certaines hypothèses qu'il sera difficile de vérifier.

Bien qu'imparfaites, les bases de données automatisées se sont révélées être des outils pratiques, performants et adaptés aux problématiques couramment rencontrées en pharmacoépidémiologie. Les biais consubstantiels à ces outils sont connus et doivent être considérés lors de l'interprétation des résultats.

4 LE SYSTEME DE SOIN AUX ETATS UNIS

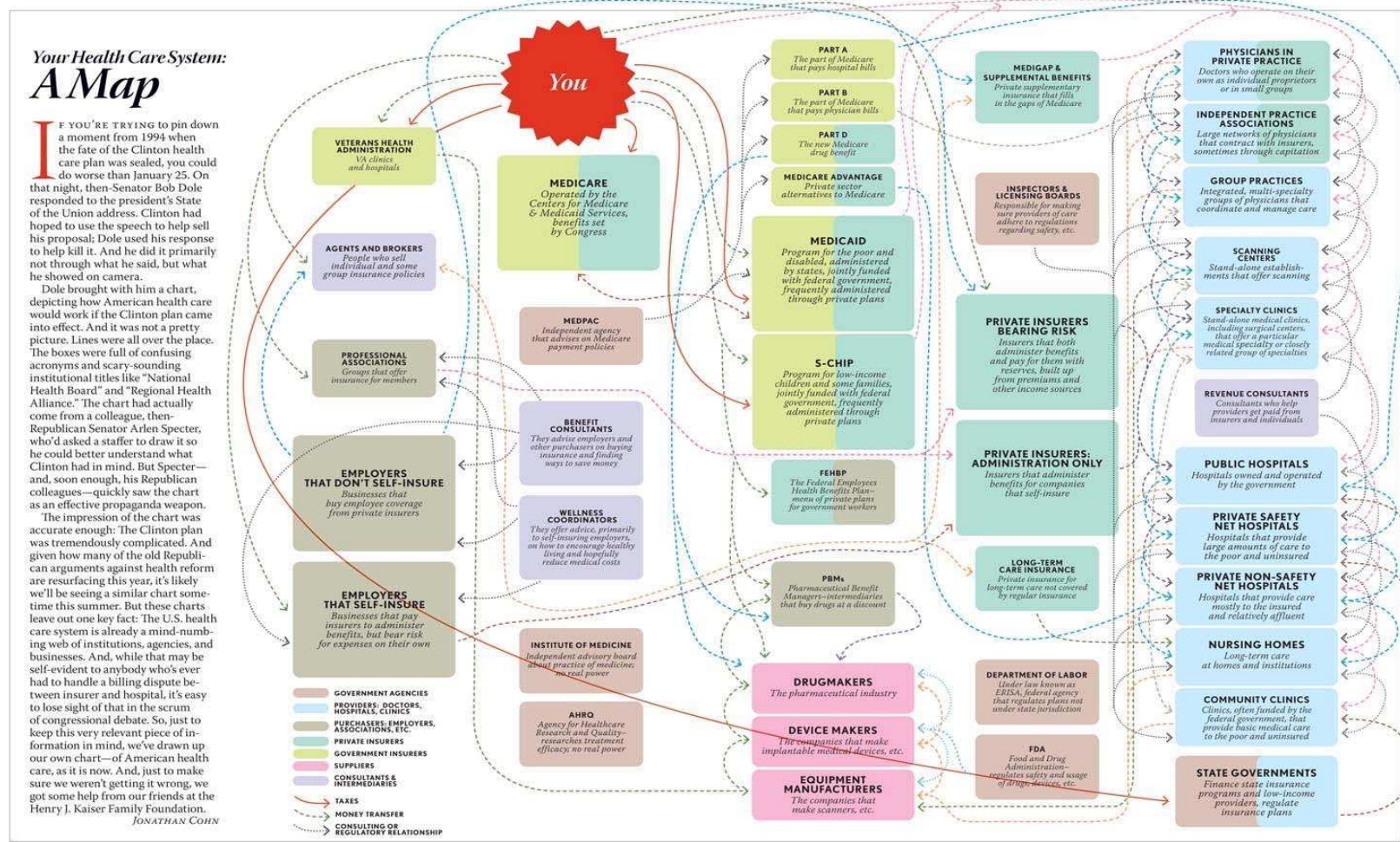
4.1 Généralités

Aux Etats-Unis d'Amérique, 60% de la population est couverte par une assurance privée de santé. Celle-ci est la plupart du temps liée à l'activité salariée des bénéficiaires et prise en charge par l'employeur. Il existe aussi des plans d'aide publique prenant en charge une partie très spécifique de la population. En effet, certaines conditions doivent être remplies afin de pouvoir bénéficier de ce type d'aide. Les assurances publiques concernent les personnes âgées de plus de 65 ans et les personnes handicapées dans l'incapacité de travailler pour le programme Medicare d'une part, et certaines familles pauvres, ainsi que des enfants, pour les programmes Medicaid et *State Children's Health Insurance Program* (SCHIP) d'autre part. En revanche, 15,9 % de la population ne dispose d'aucune couverture maladie.

Les réseaux de soins proposés par les compagnies privées, les « *Managed Care Organisation* », représentent le modèle dominant par rapport à l'assurance maladie traditionnelle. Ils réunissent les fonctions d'assurance et de production des soins. Plus de 70 % des Américains ont souscrit, sous diverses formes, à un plan de *Managed Care* dans le cadre de leur entreprise ou à titre individuel. Il est à noter que les différents types de plans peuvent se cumuler. Ainsi, il est par exemple possible d'améliorer une couverture publique par l'adjonction d'une souscription privée complémentaire ; il en résulte alors que le système de soin américain est particulièrement complexe comme l'illustre la Figure 5. Contrairement à une opinion très répandue, le financement par l'assurance privée n'est pas majoritaire puisqu'il a couvert 37 % des dépenses de santé en 2004, alors que la part de financement publique est de 45 %, la partie restante étant financée par la patients eux mêmes.

Nous nous intéressons aux particularités de la personne âgée en regard de l'adulte plus jeune. Ces deux population bénéficient d'une prise en charge différente et donc d'un panel de soins différent.

Figure 5 : Schéma du système d'assurance aux Etats-Unis



4.2 L'organisation en réseaux de soins

Aux États-Unis, l'assurance santé est organisée de façon décentralisée et concurrentielle. Toute une gamme de produits est proposée par des compagnies privées allant des réseaux de soins très intégrés ou *integrated health care* à des organismes plus proches de l'assurance traditionnelle. Le mode d'organisation des soins dominant est le « *Managed Care* », modèle concurrent à celui de l'assurance maladie traditionnelle dont les contrats sont fondés sur un remboursement des coûts supportés par les patients. Le *Managed Care* réunit les fonctions d'assurance et de production des soins au sein d'un même organisme. Ce n'est pas un concept nouveau puisque les premières HMO (*Health Maintenance Organizations*) ou réseaux de soins datent des années 1930. Malgré la forte opposition des associations de médecins à ce type d'organismes, les HMO apparaissent dans quelques États, au début des années 1970 dans le cadre du programme Medicaid. Ce n'est qu'à partir des années 1980 que les *Managed Care Organizations* prennent véritablement leur essor, répondant aux préoccupations des employeurs concernant le coût de l'assurance maladie. Les assureurs privés mettent alors au point un système de gestion coordonnée de filières de services médicaux, et abandonnent le rôle de financeur strictement passif (simple remboursement des actes). Plus de 70 % des Américains sont inscrits dans un plan de *Managed Care*, soit par l'intermédiaire de leur employeur, soit individuellement, ou encore dans le cadre des programmes publics Medicare et Medicaid. Près de neuf entreprises sur 10 n'offrent qu'un seul type de plan à leurs salariés. Malgré leur grande diversité, les *Managed Care Organizations* (MCO) présentent souvent des caractéristiques communes :

- choix limité des praticiens,
- filière d'accès aux soins secondaires,
- conventionnement sélectif des médecins, incitations financières pour les praticiens,
- gestion de la qualité des soins et de l'utilisation des services.

Plusieurs modèles coexistent en fonction de la liberté laissée aux patients dans le choix du médecin et des types de contrats passés avec les praticiens, des HMO aux *Preferred Provider Organization* (PPO), sans oublier les *Point of Service* (POS) qui allient certaines caractéristiques des deux modèles précédents.

Les HMO offrent à leurs adhérents l'accès à un réseau de praticiens et d'hôpitaux moyennant un budget fixé préalablement, indépendant du recours effectif aux services. Sauf cas

d'urgence, l'assuré ne peut en principe s'adresser qu'à un praticien qui fait partie du réseau. Parmi les HMO, le « *staff model* » emploie directement des médecins salariés et possède ses propres centres de soins ambulatoires et hôpitaux. Mais de nouveaux modèles de HMO sont apparus plus récemment, comme les IPA (*Independent Practice Association*)²⁷⁹. Dans cette formule, le HMO ne possède pas d'hôpitaux en propre et ne gère pas directement les médecins, mais il passe des contrats avec des groupes de praticiens exerçant dans leur cabinet et rémunérés à l'acte ou par un forfait per capita.

Par ailleurs, dans beaucoup de HMO désormais, les patients peuvent se faire soigner en dehors du réseau et recevoir tout de même un remboursement partiel pour leurs soins (*Point of Service*).

Les PPO (*Preferred Provider Organization*) reposent sur la mise en place d'une contractualisation sélective entre organismes assureurs et prestataires de soins, payés à l'acte, qui s'engagent à pratiquer des tarifs préférentiels pour leurs assurés. Les assurés sont financièrement incités à consulter des médecins affiliés à ce réseau de soins car, s'ils ne le sont pas, ils doivent acquitter un ticket modérateur assez élevé.

Les assurances maladie traditionnelles (*Managed Indemnity Insurance Policy*) ont, elles aussi, imposé à leurs adhérents, à l'image des MCO, certaines limitations comme la nécessité de consulter un praticien avant tout recours à l'hôpital, le non remboursement au patient ou un remboursement partiel lorsque les soins ne correspondent pas aux référentiels de soins définis par la compagnie d'assurance ou lorsqu'elle juge les dépenses de santé excessives. Les assureurs pratiquant le *Managed Care* passent généralement des contrats avec des *Pharmaceutical Benefits Management* (PBM) qui négocient avec l'industrie pharmaceutique des tarifs préférentiels sur les médicaments. Plus de la moitié des bénéficiaires de Medicaid (56 %) reçoivent des soins par le biais d'un plan de *Managed Care*, négocié avec des HMO par les gouvernements des États à des tarifs préférentiels. Ces tarifs étant bien inférieurs à ceux couramment pratiqués, les praticiens et les cliniques sont souvent réticents pour prendre en charge et soigner les assurés qui relèvent de Medicaid. Des standards de qualité et de performance ont été développés par les États pour contrôler les MCO contractant avec Medicaid.

Des différences géographiques dans l'implantation des différents modèles demeurent cependant, l'adhésion aux plans HMO étant, par exemple, plus importante dans l'Ouest des États-Unis que dans le Sud. Curieusement, il semble que les personnes ignorent souvent la nature de leur plan d'assurance santé. Selon une étude du *Centre for Studying Health System*

Change, environ un quart des personnes interrogées se trompent, en effet, sur le type de plan auquel elles ont souscrit.

4.3 Le système Medicare

Medicare est le programme national d'assurance-maladie destiné aux personnes âgées d'au moins 65 ans. Certaines personnes de moins de 65 ans peuvent remplir également les conditions requises pour bénéficier de Medicare, notamment celles qui présentent une invalidité ou souffrant d'insuffisance rénale ou de sclérose latérale amyotrophique (SLA). Le programme prend partiellement en charge les coûts des soins de santé, mais il ne couvre pas l'ensemble des frais médicaux, ni le coût de la majorité des soins de longue durée.

Medicare est financé en partie par les prélèvements salariaux acquittés par les salariés et par leurs employeurs. Ce programme est également partiellement financé par les primes mensuelles déduites des chèques de Sécurité sociale.

Medicare comporte quatre parties :

- Une assurance hospitalisation (Partie A) qui contribue à prendre en charge les soins effectués lors d'une hospitalisation, les soins infirmiers qualifiés effectués à la suite d'un séjour en établissement hospitalier, certains soins de santé à domicile, ainsi que certains soins palliatifs en établissement spécialisé ;
- Une assurance médicale (Partie B) qui est une assurance médicale supplémentaire optionnelle payante pour les soins ambulatoires, ou plus exactement les honoraires des professionnels de santé. La plupart (93 %) des personnes éligibles à Medicare adhèrent à cette assurance volontaire.
- *Medicare Advantage* (Partie C) est disponible dans de nombreuses régions. Les personnes bénéficiant des Parties A et B de Medicare peuvent choisir de bénéficier de soins de santé prodigués uniquement par une organisation figurant dans la partie C. Elle permet aux bénéficiaires de s'affilier à des plans de santé proposés par des compagnies d'assurance privées
- Une assurance couvrant le coût des médicaments délivrés sur ordonnance (Partie D) contribue à la prise en charge des médicaments prescrits par les médecins dans le cadre d'un traitement.

4.3.1 Remboursement des médicaments par Medicare.

Initialement, la partie D de Medicare n'existait pas. Tous les projets de loi qui proposaient une extension du remboursement aux médicaments s'étaient heurtés à l'hostilité de l'industrie pharmaceutique qui craignait que l'État ne mette en place, à cette occasion, un contrôle des prix, afin de limiter la croissance des dépenses de santé largement due aux prix très élevés des médicaments aux USA. Les deux tiers des bénéficiaires de Medicare avaient toutefois souscrit des assurances privées pour couvrir au moins partiellement leurs dépenses de médicaments, souvent par le biais de plans offerts par les entreprises à leurs employés retraités.

En 2003, une réforme de Medicare a étendu les prestations. La loi adoptée par le Congrès, *The Medicare Prescription Drug Improvement and Modernization Act of 2003* (MMA), apparaît comme un compromis entre les deux chambres qui, au départ, avaient débattu et adopté en parallèle deux projets différents. Elle étend les prestations offertes par Medicare au remboursement des médicaments à partir de 2006. Elle vise à une privatisation progressive de l'assurance publique offerte aux personnes âgées à compter de 2010, à la suite d'expérimentations menées sur plusieurs sites durant six ans.

En effet, depuis 2006, les personnes âgées peuvent bénéficier, si elles le souhaitent, d'une prise en charge des médicaments prescrits en médecine de ville, moyennant une cotisation mensuelle. Les assurés ont le choix entre deux options :

- soit demeurer dans le cadre de Medicare traditionnel et choisir de rejoindre un plan de prise en charge des médicaments (PDP, *Prescription Drug Plan*)
- soit bénéficier d'un plan intégré privé couvrant à la fois les soins et les médicaments (MA, *Medicare Advantage Plan*), qui peut être offert par n'importe quel assureur.

Les dépenses pharmaceutiques sont prises en charge sur la base de 75 % des dépenses jusqu'à un plafond de 2 400 dollars, avec une franchise de 265 dollars, en 2007. Au-delà de 2 400 dollars et jusqu'à 5 451 dollars, les dépenses de médicaments ne sont plus couvertes (« *donough hole* »). Ce « trou » dans la couverture ne correspond qu'à une logique comptable pour éviter l'accroissement des coûts pesant sur Medicare. À partir de 5 451 dollars, les dépenses de médicaments sont de nouveau prises en charge à un taux de 95 % (*benefit's catastrophic coverage*) car les assurés sont considérés comme atteints de maladies graves ou chroniques. Certaines assurances privées peuvent couvrir les dépenses en médicaments non prises en charge par Medicare (*donough hole*), mais elles sont de plus en plus rares. Pour les personnes disposant de revenus inférieurs à 12 000 dollars par an, les achats de médicaments

sont pris en charge à hauteur de 95 % et en totalité dès lors que la dépense à la charge réelle de l'assuré dépasse 3 850 dollars par an. Des mesures spécifiques sont prévues pour les personnes à bas revenus qui bénéficiaient auparavant d'une assurance complémentaire à Medicare par le biais de Medicaid (*Dual eligibles*) pour leurs dépenses de médicaments. Ces dernières ne sont plus, en principe, prises en charge par Medicaid. La loi prévoit, par ailleurs, des mesures visant à accélérer la mise sur le marché des médicaments génériques. En revanche, l'interdiction actuelle d'importation de médicaments sur prescription est maintenue et surtout, le gouvernement n'est pas autorisé, selon la loi de réforme de Medicare, à négocier avec l'industrie pharmaceutique le prix des médicaments distribués dans le cadre de Medicare, à la différence des assurances privées. À compter du début de l'année 2007, la prise en charge de la partie B sur les soins ambulatoires devient, sur une durée de cinq ans, progressivement proportionnelle au revenu de la personne âgée en fonction d'une grille dégressive. Seules les personnes disposant de revenus inférieurs à 80 000 dollars par an bénéficient du maintien du taux de couverture à 75 %. Au-delà de 200 000 dollars de revenu annuels, les dépenses des assurés âgés ne seront couvertes qu'à hauteur de 20 %. Entre ces deux seuils, trois autres tranches de revenus ont été définies.

La nouvelle partie de Medicare relative au remboursement de médicaments (partie D) représenterait à elle seule un surcoût de 30 % à l'horizon 2015. Le *donought hole* serait compris, en 2013, entre 4 000 et 9 066 dollars.

4.4 Le système Medicaid et le State Children's Health Insurance Program

Medicaid, une assurance pour certaines familles pauvres gérée par les différents États et *State Children's Health Insurance Program* (SCHIP) sont des programmes d'assurance financés en grande partie au niveau fédéral mais mis en œuvre par les différents États qui en financent aussi une part.

Medicaid ne couvre que certaines populations pauvres : les parents et leurs enfants, les femmes enceintes et les personnes handicapées bénéficiaires du SSI (*Supplemental Security Income*, revenu minimum de subsistance). Les couples sans enfant et les personnes seules à partir de 19 ans ne sont pas, en principe, éligibles au programme Medicaid, même si leurs revenus sont en dessous du seuil de pauvreté fédéral. Pour pouvoir bénéficier de Medicaid, les catégories éligibles doivent, en effet, disposer de revenus inférieurs au seuil de pauvreté

fédéral ou d'un niveau maximum de 133 % du seuil pour les femmes enceintes et les enfants. La loi fédérale sur Medicaid permet aux États de prendre en charge certaines catégories de population supplémentaires. L'État de l'Arizona a ainsi institué une couverture médicale minimum pour toutes les personnes disposant de revenus inférieurs au seuil de pauvreté, même si elles n'ont pas d'enfant. Les dépenses de Medicaid sont prises en charge de façon variable par l'État fédéral : de 50 % (New York, Californie) à 77 % (Mississippi). Cette participation fédérale est déterminée par un mécanisme de péréquation (*Federal Medical assistance Percentage*, FMAP) qui vise à corriger partiellement les inégalités de richesse entre États.

Le programme d'État SCHIP (*State Children's Health Insurance Program*), créé en 1997, complète Medicaid pour fournir une assurance aux enfants vivant dans des ménages ne relevant pas de Medicaid et disposant de revenus inférieurs à 200 % du seuil de pauvreté fédéral, soit pour une famille de trois personnes, en 2006, 33 200 dollars par an.

Medicaid comme SCHIP ouvrent droit à un panier de soins et de biens médicaux. Ce panier est souvent plus étendu dans les programmes Medicaid que dans SCHIP. Les États qui ont élargi les critères d'admission à SCHIP ont souvent prévu des participations financières pour les patients, en fonction de leurs revenus.

4.5 Synthèse

La majorité des Américains (60 %) sont couverts par une assurance privée de santé, le plus souvent proposée par les employeurs. Les assurances publiques concernent respectivement les personnes âgées de plus de 65 ans ou les personnes handicapées dans l'incapacité de travailler (Medicare) et certaines familles pauvres, ainsi que des enfants, au travers des programmes Medicaid et SCHIP. 15,9 % de la population ne dispose en revanche d'aucune couverture maladie. Le système de santé des États-Unis se distingue par son coût très élevé et la hausse des primes d'assurance a récemment conduit à un certain désengagement de la part des employeurs. Les réseaux de soins proposés par les compagnies privées, les *Managed Care Organization*, sont devenus le modèle dominant par rapport à l'assurance maladie traditionnelle et réunissent les fonctions d'assurance et de production des soins. Plus de 70 % des Américains, âgé de moins de 65 ans ou non, ont souscrit, sous diverses formes, un plan de *Managed Care* dans le cadre de l'entreprise ou à titre individuel.

**SECTION2 : TRAVAIL PERSONNEL DE
RECHERCHE**

5 LA BASE DE DONNEES LIFELINK®

5.1 Généralités et structure

Aux Etats-Unis, la souscription à un plan d'assurance de santé privé (*Commercial Health Plan*) donne accès à un panel complet de médecins, clinique et laboratoires affiliés au plan d'assurance.

La base de données Pharmedics®, récemment rebaptisée Lifelink® est une base dite de remboursement. Elle regroupe 94 organismes d'assurance privée et centralise leurs demandes de remboursement concernant les actes de soin prodigués aux assurés par les prestataires affiliés. Au total, plus de 60 millions de patients sont identifiés et individualisés dans la base. A ces patients peuvent être rattachés plus de quatre milliards de demandes de remboursement. De par la multitude des plans d'assurance et leurs différentes façons de collecter les demandes de remboursement, la centralisation des données peut poser problème. L'information fournie par un plan d'assurance doit tout d'abord être validée par un processus d'assurance qualité. La validation s'intéresse uniquement à l'intégrité de l'information transmise par le plan, les demandes de remboursement ne sont donc pas modifiées. Si la qualité des données du plan d'assurance est acceptable, l'information sera standardisée et insérée dans la base Lifelink®.

Le processus de vie des demandes de remboursement est décrit dans la Figure 6.



Figure 6: traitement des données de remboursement.

La base de données est structurée en deux entités. La première regroupe les demandes de remboursement elles-mêmes. La seconde regroupe les informations relatives au patient ayant

fait l'objet d'une prise en charge ; elle détaille la ou les fenêtres de temps durant lesquelles le patient était couvert par le plan d'assurance. On définit comme période d'éligibilité la fenêtre de temps durant laquelle un sujet est rattaché à un plan d'assurance de santé privé.

5.2 Principales données collectées.

Cette section a pour but de décrire les données susceptibles d'intérêt lors d'une étude pharmaco-épidémiologique, l'exposé se limitera donc à celles-ci.

5.2.1 Données individuelles administratives et démographiques

A chaque inscription d'un individu sont systématiquement enregistrés son nom, son genre sexuel, son année de naissance, sa zone résidentielle, sa date d'entrée dans le plan, les périodes de temps durant lesquelles le sujet était hors plan, et la date de perte d'éligibilité (date à laquelle une nouvelle cotisation doit être payée). Il est à noter que dans le but de préserver l'anonymat des patients chaque nom est substitué par un identifiant numérique. De même, la zone résidentielle est transformée en zone géographique (Est, Ouest, Midwest et Sud). De plus, pour les sujets de plus de 85 ans, l'âge est automatiquement passé à 99 ans par modification de l'année de naissance. Les données ainsi utilisées sont totalement anonymes.

Une fois le patient enregistré dans la base, toutes les demandes de remboursement liées à un acte de soin seront collectées prospectivement. A toutes ces demandes sont systématiquement associés la date du soin prodigué, la spécialité du praticien, le coût total facturé au patient ainsi que le montant remboursé par le plan d'assurance.

Il est classique de distinguer les données de délivrance médicamenteuses et les autres offres de soin.

5.2.2 Données de délivrance médicamenteuse

En plus des données précédemment énumérées, chaque demande de remboursement pour un médicament contient le code des détails du produit délivré (code national du médicament ou « *National Drug Code* » détaillé ci-dessous).²⁸⁰ Le *National Drug Code* (NDC) est un code attribué à tout médicament à usage humain, il comporte trois segments formant un code à 10 chiffres, les configurations usuelles sont 4-4-2, 5-3-2 ou 5-4-1. Sa structure est décrite dans le Tableau 6.

Tableau 6: Structure du codage NDC.

Description	Segment 1	Segment 2	Segment 3
	Code fabricant	Code produit	Code boîte
Nombre de Chiffres	4 à 5	3 à 4	1 à 2
Information	fabricant du produit, la substance active du produit, et le nombre de comprimés contenus dans la boîte commercialisée	la dose de substance active contenue dans chaque comprimé, la forme galénique et sa formulation	code de la boîte, sa taille et son type

Le code NDC peut varier dans sa structure et, puisqu'il est différent pour chaque forme, fabricant et format de vente d'une substance, il n'est pas aisé d'étudier l'exposition à un type de substance en utilisant directement ce code. Il est alors plus pratique de faire une sélection des substances d'intérêt en utilisant une classification puis de récupérer les codes NDC correspondant aux substances choisies. La classification utilisée est la codification par Identifiant de Produit Générique ou « *Generic Product Identifier* » (GPI)²⁸¹ développée par Medispan® et repose sur une structure hiérarchique. Le code GPI est un code à 14 chiffres et deux segments, le premier à 10 chiffres définit la classe thérapeutique alors que le second définit le dosage et son mode d'administration. La structure du codage GPI est décrite dans le Tableau 7.

Tableau 7: structure du codage GPI.

Système de classification Medi-span™ - L'exemple d'un antidépresseur		
GPI	Codage	Exemple
58-	Groupe thérapeutique	Antidépresseur
58-20-	Classe thérapeutique	Tricyclique
58-20-00-	Sous-classe thérapeutique	--
58-20-00-60	Substance chimique	Nortriptyline
58-20-00-60-10	Forme	Hydrochloride
58-20-00-60-10-01	Dosage	10mg

La structure hiérarchique du codage GPI facilite la sélection d'un groupe de substances. Par exemple, il suffit de sélectionner les produits ayant 58 au niveau des deux premiers chiffres de leur code GPI pour sélectionner l'ensemble des antidépresseurs. Ensuite une procédure automatisée permettra la collecte des codes NDC correspondants dans les données de remboursement brutes.

A chaque demande de remboursement, en plus du code NDC propre au produit, vont être renseignées des informations sur le traitement: nombre de jours couverts par la délivrance et nombre de comprimés délivrés.

5.2.3 Données de soins délivrés non médicamenteux

Les données de délivrance non médicamenteuses vont concerner les autres types de soins prodigués comme une consultation, une psychothérapie, une chirurgie ou autre examen ou intervention médicale. Ces pratiques vont être codées en utilisant la quatrième version de la classification des codes des procédures actuelles « *Current Procedural Terminology* » (CPT-4) établie par l'association médicale américaine et qui fait l'objet de droits d'auteur.²⁸² De plus, afin de justifier de l'acte prodigué, la demande de remboursement devra rapporter le ou les diagnostics qui y sont associés. Au maximum, quatre diagnostics peuvent être associés à un acte. Les diagnostics font eux aussi l'objet de codage en utilisant la version révisée de la neuvième classification internationale des maladies, CIM-9 établie par l'OMS.²⁸³ Cette classification est de structure hiérarchique et englobe l'ensemble des maladies, des traumatismes et de l'ensemble des motifs de recours aux services de santé.

Nous avons ainsi traité trois types d'information : les données d'éligibilités et démographiques, les données de délivrance médicamenteuse et les données relatives aux autres types de soin dispensés.

5.3 Utilisation de la base de données Lifelink®

Les bases de données de remboursement sont fréquemment utilisées pour l'analyse de coût. Plus récemment, diverses équipes ont commencé à étendre l'utilisation de ces bases à la mesure des comportements de prescription et à la comparaison d'événements de traitement « *comparative effectiveness* ». Actuellement, de nombreuses méthodes sont développées pour améliorer la qualité des études et minimiser les biais de sélection. Dans l'objectif de mieux appréhender les données, une étude conduite par Lundbeck a comparé la durée de traitement

et les coûts associés à diverses stratégies de potentialisation d'un médicament antidépresseur (confère ANNEXE 1 : Sanglier T, Milea D, Saragoussi D, Toumi M: Increasing escitalopram dose is associated with fewer discontinuations than switch or combination approaches in patients initially on escitalopram 10mg. Eur Psychiatry. 2010).

5.4 Avantages et limites de la base de données Lifelink®

Il faut garder à l'esprit que le but premier de la base de données utilisée est la gestion des coûts générés par les actes médicaux prodigués. L'information la plus valide serait donc les données de coûts. On imagine que les données relatives aux traitements délivrés (nom du médicament et dosage) ont elle aussi une bonne validité compte tenu du haut degré d'informatisation des officines et de leur intérêt en termes de gestion. En revanche, les données de type « diagnostic » associé à l'acte et « nombre de jours censés être couverts par une délivrance » sont rentrées à titre informatif/déclaratif. Nous sommes donc en droit de nous interroger sur leur validité.

Ainsi les principaux avantages de cet outil sont la taille des échantillons qu'il est possible de construire, puisque nous partons de plusieurs millions d'individus, et l'exhaustivité des données d'utilisation des soins, puisque le système de plans d'assurance privé permet de retracer le parcours complet du patient dans le système de soin sans être soumis à des biais de mémorisation. Il est ainsi possible d'examiner le comportement et les habitudes des patients en situation réelle sans avoir à se préoccuper d'un quelconque effet lié au fait de se savoir observé. On comprendra facilement cet intérêt dans le cas d'une étude d'utilisation évaluant la durée de traitement en conditions réelles de prescription, durant laquelle le patient ne sera pas interrogé sur ses renouvellements de prescription.

Ces avantages pourront, selon la question que l'on se pose, être contrebalancés par les limites suivantes. La principale carence de cette source d'information est celle de la mesure de la sévérité de la maladie, plus généralement on soulignera l'absence de certains facteurs de confusion d'intérêt en particulier cliniques (indice de masse corporelle, hygiène de vie etc.) ou d'échelles cliniques. Cette limite impose donc de se limiter à l'enregistrement d'un diagnostic. De plus, certains actes seront notifiés de façon à faire rembourser une procédure qui ne le devrait pas. Enfin, les limites inhérentes aux études sur bases administratives et les postulats qu'elles supposent ont été détaillées plus haut.

En conclusion, Lifelink® est un outil permettant d'avoir une vision en vie réelle des soins prodigués pour la dépression aux Etats Unis d'Amérique.

5.5 Conclusion

Lifelink® est un outil permettant d'avoir une vision en vie réelle de la dépression aux U.S.

6 Etude personnelle : Etude du coût de la dépression chez les assurés Medicare

6.1 Justification

Pour la société, le fardeau des maladies chroniques est pleine croissance. En 2010, l’OMS estime qu’il représente environ 60% du fardeau mondial des maladies.³ Parmi les maladies contribuant à ce fardeau mondial, la dépression est au quatrième rang et devrait arriver en seconde position en 2020 selon les projections de l’organisation mondiale de la santé.²⁸⁴ De plus, la dépression pourrait contribuer au fardeau des autres maladies quand elles lui sont concomitantes.²⁸⁵

Durant les 25 dernières années, de nombreuses études ont montré une augmentation des coûts et de l’utilisation des services de santé chez les patients atteints de dépression. Six études²⁸⁶⁻²⁹¹ ont comparé les coûts médicaux générés par des patients selon qu’ils soient déprimés ou non. Elles ont estimé des coûts annuels augmentés de 686 à 4635 U.S \$ chez les patients lorsqu’ils sont déprimés. Quatre autres études menées chez des patients diabétiques ont montré que les sujets déprimés avaient en moyenne un coût en soins médicaux 1,6 à 4,5 fois supérieur à celui de leurs homologues non déprimés.²⁹²⁻²⁹⁵ Des comparaisons similaires menées chez des patients atteints d’insuffisance cardiaque congestive montrent que les sujets déprimés engendraient un coût 1,3 fois supérieur.²⁹⁶

Peu d’études récentes se sont intéressées au coût de dépression chez le sujet âgé. Comme nous l’avons exposé dans notre première partie, la population âgée déprimée se caractérise par une forte prévalence d’autres pathologies chroniques. Si la dépression a un impact sur les pathologies qui lui sont concomitantes, alors elle devrait avoir un retentissement particulièrement lourd sur les coûts générés chez les sujets âgés en termes de soins médicaux.

6.2 Objectifs

Dans cette étude, nous avons estimé la différence de coût et de consommation de service de santé associé à la dépression chez les sujets âgés en tenant compte de multiples facteurs de confusion. De plus, nous avons comparé chez les sujets déprimés et non déprimés, les prévalences de divers pathologies fréquentes ou graves chez l’âgé.

6.3 Précisions méthodologiques

Il est à noter que nos travaux de recherche se fondent sur l'exploitation d'une extraction de la base de remboursement Lifelink®. Cette extraction comporte l'ensemble des patients ayant un diagnostic psychiatrique ou ayant fait appel à un service de soin de santé mentale à un moment de leur histoire.

Cette extraction ne nous permet donc pas de constituer un échantillon de « sujets âgés sains ». Constituer un échantillon de sujet âgé déprimé et le comparer à un échantillon de sujets âgés non déprimés nous imposait de faire appel à une autre source de données. Il était alors possible de soit constituer un autre échantillon à partir d'une extraction différente de Lifelink®, ou de collaborer avec une université ayant accès à des données d'une autre origine. Grâce à une collaboration avec l'université de Denver (Colorado, U.S.A) et plus particulièrement avec les professeurs Robert Valuck et Kavita Nair, nous avons pu constituer deux échantillons de sujets âgés de 65 ans et plus, l'un déprimé et l'autre non.

Cette collaboration nous a permis d'accéder à des données de plans d'assurance Medicare et de réaliser des mesures supplémentaires sur la prise en charge de la dépression chez le sujet âgé. En effet, notre base de données Lifelink restreint nos études aux sujets souscrivant à un plan d'assurance maladie privé et la population des sujets âgés assurés se répartit entre des plans privés et les plans Medicare. Ces mesures supplémentaires obtenues sur Medicare nous permettent d'apprécier dans quelle mesure les résultats de nos études menées sur Lifelink sont généralisables à une population de sujets âgés déprimés pris en charge par Medicare.

***Nair KV, Van Den Bos J, Perlman DJ, Sanglier T, Valuck RJ:
Treatment Patterns and Costs of Depression in an Elderly US
Population***

Publication soumise au journal *BMC Geriatrics* le 19 Septembre 2011 (en révision)

Target Journals: *BMC Geriatrics*

Original Research:

Treatment Patterns and Costs of Depression in an Elderly US Population

Nair KV, PhD; Van Den Bos J, MA; Perlman DJ, BS; Sanglier T, PharmD, MPH; Valuck RJ, RPh, PhD.

Address for Correspondence and Reprints:

Kavita V. Nair, PhD

Associate Professor (Center for Pharmaceutical Outcomes Research)

University of Colorado Anschutz Medical Campus | School of Pharmacy

Mail Stop C238 | 12850 E. Montview Blvd. Room V20-1202| Aurora, CO 80045

Running headline: Costs of Depression in the Elderly

Word count: 3,274

Pages: 29

References: 33

Tables: 5

Figures: 2

Treatment Patterns and Costs of Depression in an Elderly US Population

ABSTRACT

Objectives: To compare comorbidities, medication use, utilization and costs in newly diagnosed depressed elderly to those without depression.

Methods: Retrospective study utilizing a large US claims database. Patients aged ≥ 65 were included in the depressed cohort if they had ≥ 1 claim for depression, no antidepressant use in the 90 days prior to index diagnosis claim, and no diagnosis for bipolar disorder or schizophrenia. A non-depressed matched group was also developed. Outcomes were assessed during the pre and post-index periods for both groups.

Results: The depressed cohort (N=1,530) had more comorbidities, higher use of psychotropic and non-psychotropic medications, and greater medical utilization pre and post-index vs. the non-depressed cohort (N=5,620). They incurred \$2,875 higher total healthcare costs per person.

Discussion: Findings quantified the higher costs for depressed vs. their non-depressed counterparts. What remains unknown is whether highest costs are due to depression itself or the result of depression induced by comorbidities.

Abstract word count: 150

Key words: depression, Medicare, health care costs, comorbidities, elderly, resource utilization

Treatment Patterns and Costs of Depression in an Elderly US Population

BACKGROUND

Among elderly adults in the United States, prevalence of depression has been estimated at 6.5% to 9%.¹ However, many depressed patients do not present to a physician for diagnosis, so the true prevalence is difficult to establish, and likely much higher.

Depression in the elderly often occurs concomitantly with other chronic medical problems such as asthma, cardiovascular disease, cancer, diabetes, and hypertension.^{2,3,4,5} However, the relationship between depression and development of chronic illness among older adults is not well understood.⁵ Some evidence suggests that depression leads to other illnesses such as diabetes, heart problems, and arthritis⁶; other studies have demonstrated the reverse relationship – i.e., that chronic illness causes or leads to depression.^{7,8} Regardless of which occurs first, depression has been shown to be associated with poor medical outcomes in patients with chronic illness.^{4,9,10}

Expert consensus guidelines for treating major depressive disorder in geriatric patients, published in 2001, recommend combination treatment with antidepressants and psychotherapy.¹¹ Studies published since the release of those guidelines continue to support the use of selective serotonin reuptake inhibitors and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors as first-line treatment agents among the elderly. Augmentation therapy with atypical antipsychotics or other agents have demonstrated effectiveness in some patients with resistant depression and in those who suffer from agitation or psychotic symptoms.¹² There is considerable evidence in the medical literature demonstrating greater health service use and higher costs among elderly patients with

depression than among their non-depressed counterparts.^{13,14,15,16,17,18} This study was designed to gain a more thorough understanding of the demographic and clinical characteristics, treatment patterns, and costs of the depressed elderly in the United States. Specifically, the objectives were to compare the demographic, clinical, and comorbidity characteristics of a cohort of newly diagnosed depressed elderly patients to those of a matched cohort of non-depressed elderly individuals; and to compare medication use, healthcare resource utilization, and associated medical costs of these two cohorts both during the baseline period (i.e., prior to diagnosis of depression) and during the post-index period (following the diagnosis of depression).

METHODS

Data Source

This retrospective cohort study utilized data from a large US health insurance claims database known as the Consolidated HCG Source Database (CHSD). This proprietary claims database, developed by an actuarial consulting firm (Milliman, Inc.), contains information for approximately 1 million member years of covered lives aged 65 and over for the 4-year study period from calendar year 2004 through 2007.

Inclusion Criteria

The *primary study cohort* represented elderly patients aged 65 years or older with new-onset depression. An elderly non-depressed *comparison cohort* (controls) was matched on age, gender, index year, and geographic region of enrollment. The definition of a new episode of depression was based on the following specifications of the National

Committee for Quality Assurance (NCQA) Healthplan and Employer Data and Information Set (HEDIS): any patients who had a depression diagnosis code (296.2*, 296.3*, 300.4, or 311*), without any depression diagnosis code(s) in the prior 120 days or prior antidepressant prescription fill(s) in the prior 90 days.¹⁹

Criteria for inclusion in the depressed cohort were as follows: (1) availability of complete medical, pharmacy, and enrollment data³; (2) at least one claim that included any of the *International Classification of Diseases, Ninth Revision (ICD-9)* codes for depression (296.2* or 296.3* or 300.4, or 311*) for any medical service claim (hospitalizations, emergency department visits, office visits, laboratory/diagnostic tests, or outpatient surgeries); (3) a minimum of 6 months eligibility prior to the index diagnosis claim for depression; (4) a minimum of 12 months eligibility following the index diagnosis claim for depression; (5) no diagnosis for depression (296.2* or 296.3* or 300.4, or 311*) in the 120 days *prior* to the index diagnosis claim for depression; (6) no prescription claim for any antidepressant in the 90 days *prior* to the index diagnosis claim for depression; (7) no diagnosis for schizophrenia (295.x) or bipolar disorder (296.0, 296.1, 296.4, 296.5, 296.6, 296.7, or 296.8) in the 6 months preceding the index date (*pre-index period*) or the 12 months following the index date (*post-index period*); and (8) no prescription claim for valproate/VPA or lithium (Redbook THERCLS = 76 or 68 and THERGRP = 08) *without* a diagnosis of seizure disorder (ICD-9 code: 345.8, 345.9, or 780.39) during the pre- or post-index periods.

³ The requirement for subjects to have evidence of both medical and substantive drug benefit coverage in the group to which they belonged was intended to minimize the transition of Medicare coverage during this period.

These criteria were applied during the observation period, which started on January 1, 2004 and ended on December 31, 2007. Where there were multiple episodes, the last episode was considered to be the index episode. All prior episodes were recorded.

Potential controls were identified by selecting all non-depressed elderly individuals who met the same continuous enrollment requirements as the cases in the depressed cohort and who did not have a diagnosis of depression or a prescription for an antidepressant on claims. The depressed cohort was matched to the control cohort at a ratio of 1:4.

Since there was no “index date” for these persons, the midpoint of their continuous enrollment period was designated as a synthetic index date to use for matching purposes and for all analyses. The geographic region used in the matching process was three-digit zip code where possible, or state if there were not enough eligible matches based on the three-digit zip code.

Study Measures

Demographic and Clinical Characteristics:

Patient demographic and clinical characteristics were evaluated during the 6-month pre-index period. The mean number of mental health conditions (defined as a count of the following conditions: bipolar disorder, schizophrenia, psychotic disorder, anxiety, attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD), substance use disorder, and other mental health disorder) was determined for patients in each cohort. Relevant comorbidities measured at baseline included myocardial infarction, congestive heart failure, peripheral vascular disease, cerebrovascular disease, chronic pulmonary disease, diabetes with and

without complications, diabetic neuropathy, fibromyalgia, chronic pain, headaches, low back pain, stress urinary incontinence, cancer, ADHD, substance abuse disorder, dementia, depressive disorder, adjustment reaction, anxiety, bipolar disease, schizophrenia, psychotic disorder, and other mental health diseases. These comorbidities were chosen due to their frequent co-occurrence with depressive disorders, or because they are frequently treated with antidepressant medications, and were identified as the count and percentage of the cohort having a minimum of one claim with the diagnoses of interest preceding the index date. Summary statistics on the Charlson Comorbidity Index (CCI)²⁰ and Chronic Disease Index (CDI)²¹ prior to the index date were conducted using SAS statistical software version 9.2.

Treatment Behavior

The total numbers of distinct treatments prescribed during the pre- and post-index periods were recorded for each cohort. Percentages of each cohort having claims for various relevant therapy categories (psychotherapy; psychiatric drugs that included antidepressants, anti-anxiety agents, hypnotics, antipsychotics; and non-psychiatric drugs that included anticonvulsants, opioid analgesics, and antihistamines) were determined.

Medical Utilization

Inpatient visits related to any condition including depression were captured for each cohort.

Expenditures

Unadjusted total all-cause costs generated during the 6-month pre-index period and costs incurred during the 12 months following the index date were assessed.

Statistical Analysis

Descriptive statistics were used for comparisons of all variables, and appropriate tests were used for continuous variables (mean, SD), categorical variables (N, percent), or unadjusted odds ratio for binary outcome variables. Multivariate analysis was conducted only when making comparisons of cost data. Differences in utilization, drug use, and comorbidities were analyzed descriptively, as the sample sizes were too small to warrant conducting adjusted analysis.

Adjusted costs were examined using Heckman two-stage models.²² Medical cost data exhibit unique statistical properties that require the use of appropriate econometric techniques. For example, cost data are strongly right-skewed and have a significant percentage of zero-cost observations in a typical aged population. To address these properties, Heckman selection models with logarithmic transformation and smearing retransformation were developed.²³ The maximum likelihood Heckman selection model simultaneously takes into account the likelihood of having positive healthcare expenditures and estimates the relationship between independent covariates and logarithm of cost.²⁴ The likelihood estimation part is referred to as the selection equation, while the cost part is the main equation.

After running the Heckman selection model, smearing retransformation is used to recover the cost variable and obtain the marginal effects of independent covariates in US

dollars. In this analysis, to estimate the impact of being depressed, a maximum likelihood Heckman selection model was used with logarithmic transformation of expenditures and smearing retransformation using the naive (normal) assumption for residuals.²⁵

The selection model included pre-index costs in the form of categorical variables indicating percentile ranges along with the following variables: age, gender, study group, specific comorbidities selected from the list of relevant comorbidities measured at baseline (i.e., substance abuse, headaches, stress urinary incontinence, fibromyalgia, diabetic neuropathy, lower back pain, and other mental health disorders) and total number of distinct medications.

RESULTS

After applying all inclusion and exclusion criteria, the depressed and non-depressed cohorts contained 1,530 patients and 5,620 patients, respectively.

Patient Demographic and Clinical Characteristics

The mean age was 73.1 years for the depressed group and 72.8 for the non-depressed group (Table 1). Approximately 39% of each cohort was male. The western US was the region of health plan enrollment for the vast majority of patients. Over 60% of each group had an index date in 2006. The PPO (preferred provider organization) was the most common type of plan, with 67% to 70% of each group enrolled in a PPO. The depressed cohort had twice as many members in indemnity plans (13.7%) as compared to the non-depressed cohort (6.6%).

The mean [SD] CCI score was 0.9 [1.2] for the depressed cohort and 0.5 [0.9] for the non-depressed cohort ($p<0.000$), and the mean [SD] CDI scores were 1.3 [2.1] and 0.8 [1.6], respectively ($p<0.0001$). Depressed cases had a mean of 0.29 [SD 0.54] comorbid mental health conditions (which included bipolar disorder, schizophrenia, psychotic disorder, anxiety, ADHD, substance use disorder, and other mental health disorder), compared with 0.05 [0.24] for non-depressed controls.

Compared with the non-depressed cohort, the depressed cohort had significantly higher percentages of patients with all of the comorbidities evaluated (Table 2; $p<0.0001$ for all comparisons). Differences were particularly pronounced for congestive heart failure (8.7% of the depressed group vs. 3.8% of the non-depressed group), dementia (2.7% vs. 0.6%, respectively), anxiety (7.1% vs. 1.2%), psychotic disorder (2.7% vs. 0.4%), and other mental health disorders (16.5% vs. 2.8%).

The most prevalent comorbidities in both groups were diabetes without complications (18.5% in the depression cohort vs. 13.5% in the non-depressed control cohort; $p<0.0001$), chronic pulmonary disease (13.6% and 7.1%, respectively; $p<0.0001$), and low back pain (13.3% and 7.8%, respectively; $p<0.0001$) (Table 2).

Pre-Index Medication Utilization and Associated Unadjusted Costs

As shown in Figure 1, during the pre-index period, the depressed cohort had higher rates of medication use, notably opioid analgesics (14.7% in the depression cohort vs. 6.8% in the non-depressed cohort) and anti-anxiety agents (8.7% vs. 2.6%, respectively). Figure 2 shows the costs incurred by the two cohorts during the pre-index period for inpatient

visits, non-psychotropic drugs, psychotropic drugs, other psychiatric drugs, and other non-psychiatric drugs.

During the pre-index period, the mean [SD] utilization count for psychotropic drugs was higher for the depressed cohort than for the non-depressed cohort, and the depression cohort also had a higher mean [SD] count of non-psychotropic drugs (Table 3). The mean number of inpatient visits was also higher for the depressed cohort. Mean costs associated with these categories followed a similar trend.

Post-Index Medication Utilization and Associated Adjusted Costs

Compared with the non-depressed group, depressed patients had higher rates of psychotropic drug claims (mean [SD] 2.71 [5.60] vs. 0.27 [1.57]), non-psychotropic drug claims (16.32 [25.20] vs. 10.59 [20.21]), other psychiatric service counts (5.80 [8.19] vs. 0.52 [3.21]), and all other non-psychiatric service counts (62.51 [72.79] vs. 38.91 [48.91]) during the 12-month post-index period (Table 4).

Costs incurred during the post-index period are shown in Table 5. The unadjusted average costs for cases and controls are presented in the first two columns. Adjusted costs using Heckman two-stage models for these categories of services/prescriptions are also presented. The “Average Marginal Impact” column presents the coefficient from the cost equation for the case indicator variable multiplied by the average recovered adjusted cost. It represents the average impact of being a member of the case cohort rather than a member of the control cohort on cost. For example, the “psychotropic drugs” average marginal impact is \$724. This implies that, on average, depressed elderly patients spend \$724 more than non-depressed elderly patients on psychotropic drugs, after controlling

for all covariates. Based on Table 5, depressed cases incurred higher costs across the board than non-depressed controls. Differences between the cohorts were only significant for inpatient visits (\$6,897 higher for depressed patients; $p=0.0020$), psychotropic drugs (\$724 higher for the depressed patients; $p=0.0000$), and total healthcare costs (\$2,875 higher for the depressed patients compared to the non-depressed controls; $p=0.0030$).

DISCUSSION

Current research on the costs of depression supports prior research. It has been well established that elderly patients who are depressed incur higher healthcare resource utilization^{13,14,15,16,17} and higher costs^{13,14,16,17,18} than their non-depressed counterparts, and the present study supports these previously published findings, even after adjusting for multiple covariates.

Katon et al.¹⁴ observed results similar to ours – i.e., that depressive symptoms and depressive disorders were associated with significantly higher healthcare costs, even after adjustment for comorbidity, age, sex, race/ethnicity, and health insurance. In their study of 11,679 patients aged 60 or older, total ambulatory and inpatient costs were 47% to 51% higher among depressed patients compared with non-depressed patients after adjustment for chronic medical illness. The increase was observed for every component of healthcare costs, with only a small percentage of those costs attributable to mental health treatments.

In addition to higher costs, we also observed higher rates of medication and health service utilization (psychiatric and non-psychiatric services) and more inpatient visits among patients who were diagnosed with new-onset depression than among those who

were not depressed. This finding is consistent with results reported in a study conducted in the UK by Byford and colleagues¹³ between 2001 and 2006, which compared health service use and costs incurred by depressed patients who were being treated with at least two antidepressant prescriptions in the first 3 months after their index prescription to health service use and costs incurred by patients who were considered to be in remission (i.e., not using antidepressants for at least 6 months after their antidepressant treatment ended). They found that, during the 12-month period following their index prescription, patients on active treatment used more primary care services and had more contact with secondary care psychiatrists and other specialists than did patients whose depression was in remission.

Not surprisingly, our findings suggest that depression is associated with higher rates of comorbidities compared to the non-depressed cohort. The higher CCI and CDI scores we observed in our depressed cohort versus our non-depressed cohort during the pre-index period indicate that the former group was sicker than the latter group and are consistent with reports in the medical literature suggesting that chronic illness such as myocardial infarction,⁸ stroke, cardiovascular disease,⁷ cancer, arthritis, and diabetes⁶ is associated with, or causative of, depression. Since it appears that depression likely occurs in patients with greater comorbidity, the increased cost of treating elderly patients with depression as compared to those without depression was to be expected. Previous research has shown that elderly patients with depression and comorbid chronic conditions have a significantly higher incidence of somatic complaints and functional impairment as compared to patients with medical illness alone, which leads to more outpatient visits and higher prescription costs.^{14,26,27,28} However, the difference in cost observed in our study

is above and beyond the additional cost attributable to the presence of comorbidities. That is not to say that the higher costs we observed are necessarily a result of depression itself – but depression did play a role.

It is not clear from the results of our study whether depression appears independently of comorbidities or whether the presence of comorbidities induces depression. The literature supports the latter. The increasing prevalence of depressive disorders among elderly adults has been attributed in part to the extended life expectancy of people suffering from chronic physical disorders.²⁹ Regardless of whether depression is induced by the presence of comorbidities, its frequent occurrence among patients with comorbidities suggests that depression should be managed and treated as a priority. This can be challenging for the healthcare provider, as patients often do not perceive treatment of their depression as being a high priority. In a study of older adults (aged ≥ 60 years) conducted by Proctor et al.,³⁰ 45% of the study sample ranked depression as their lowest priority among all of their problems, and only 6% ranked depression as the most important priority to address. The authors of that study recommend motivational interviewing, health education, and assessment of treatment priorities to help older adults accept and place a value on treatment of their depression.³⁰

Study Limitations

Certain limitations must be taken into account when interpreting the results of our study. Retrospective studies, in general, are limited in their ability to account for the unobserved differences between study cohorts. Several limitations inherent to claims-based analyses must also be taken into account. First, claims are generated for the purposes of payment,

not research. Second, there are limits to the degree to which claims data can accurately capture an individual's medical history. Third, claims data are subject to possible coding errors, coding for the purpose of rule-out of a specific condition rather than diagnosis of actual disease, and undercoding.

Limitations specific to this study should also be considered. First, the matching process only involved a few key variables -- namely, age, gender, index year, and region. Other variables that were not considered may also have influenced the differences we observed between the two groups on measures that were either not included in the matching process or were not available in claims databases.

Second, differences in medication utilization, drug use, and comorbidities between the depressed and non-depressed groups were only examined descriptively. A decision was made not to develop any multivariate models to examine these differences as the sample sizes were too small to warrant conducting adjusted analysis.

Third, the definition of medical utilization was limited to inpatient visits, pharmacy utilization (psychiatric and other), and all psychiatric and non-psychiatric visits. Such a categorization may be too broad to identify possible differences in medical utilization between the depressed and non-depressed cohorts.

Fourth, the introduction of Medicare Part D in 2006 could exacerbate cost-sharing issues for Medicare beneficiaries with depression; however, our inclusion criterion requiring patients to have evidence of both medical and substantive drug benefit coverage was intended to negate or at least minimize the number of patients who were in the coverage gap phase.

And finally, because our study population was a sample of Medicare-eligible retirees, results may not be generalizable to a commercially insured national population.

CONCLUSIONS

Despite the aforementioned limitations, this study provides a better understanding of the demographics, clinical characteristics, treatment patterns, and costs of a large group of depressed elderly enrollees in comparison to a matched cohort of non-depressed elderly individuals.

From a payer perspective, providing healthcare for the depressed elderly is expensive. However, the higher costs incurred by depressed patients may be a result of the presence of depression among patients with higher comorbidities rather than being attributable to the disease itself, and without treatment, depression has a negative impact on quality of life, interferes with patient adherence to medications needed to manage comorbid conditions,^{31,32,33} and can lead to poor medical outcomes,⁴⁹¹⁰ especially among patients with comorbid illness.

It is therefore imperative that this condition be effectively managed in order to ensure better outcomes for elderly patients -- especially among those with comorbid chronic conditions, as they tend to have higher treatment costs.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Victoria Porter, medical writer, for her assistance with the preparation of this manuscript and Anne Jackson, FSA, Principal and Consulting Actuary, for her careful review of this manuscript.

DISCLOSURES

Dr. Nair has received research funding from Novartis, Amgen, Daiichi Sankyo, Centecor Ortho Biotech and H Lundbeck A/S pharmaceutical manufacturers.

Dr. Valuck has received research funding from the Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) and from antidepressant manufacturers H Lundbeck A/S, Eli Lilly and Company, and Forest Research Institute.

Jill Van Den Bos has received research funding from the National Institutes of Drug Abuse (NIDA), the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), and from manufacturers H Lundbeck A/S, Eli Lilly and Company, Centocor Ortho Biotech, Novartis Pharmaceuticals, Daiichi Sankyo, Takeda Pharmaceuticals, King Pharmaceuticals, Eisai Pharmaceuticals, and Actelion Pharmaceuticals.

Daniel Perlman has received research funding from the National Institutes of Drug Abuse (NIDA), and from manufacturers H Lundbeck, Centocor Ortho Biotech, King Pharmaceuticals, and Eisai Pharmaceuticals.

Table 1. Patient Demographic and Clinical Characteristics at Baseline

Variable	Depressed Cohort		Non-depressed Cohort		P-value	
	Value	Frequency	Value	Frequency		
N	1,530	N/A	5,620	N/A	N/A	
Age	73.1	N/A	72.8	N/A	N/A	
(SD)	7.5	N/A	7.3	N/A	N/A	
% Male	38.6%	591	38.5%	2,166	N/A	
Region	% Northeast	0.1%	1	0.0%	0	N/A
	% North Central	1.0%	15	0.5%	27	N/A
	% South	1.0%	15	0.2%	12	N/A
	% West	98.0%	1,499	99.3%	5,581	N/A
	% Other/Unknown region	0.0%	0	0.0%	0	N/A
Index Date	2004	10.8%	165	11.4%	638	N/A
	2005	28.0%	429	22.8%	1,283	N/A
	2006	61.2%	936	65.8%	3,699	N/A
	2007	0.0%	0	0.0%	0	N/A
Plan Type	CMM	13.7%	209	6.6%	369	0.9963*
	HMO	10.8%	166	15.5%	872	
	POS	8.1%	124	7.9%	443	
	PPO	67.4%	1,031	70.0%	3,935	
	Other	0.0%	0	0.0%	1	

Table 2. Comorbidities Recorded during the 6-month Pre-Index Period

History of Chronic Morbidities	Depressed Cohort (N=1,530)		Non-depressed Cohort (N=5,620)		Odds Ratio	95% C.I.	P value
	N	(%)	N	(%)			
Myocardial infarction	41	(2.7)	65	(1.2)	2.35	[1.59 - 3.49]	<0.0001
Congestive heart failure	133	(8.7)	216	(3.8)	2.38	[1.90 - 2.98]	<0.0001
Peripheral vascular disease	104	(6.8)	241	(4.3)	1.63	[1.28 - 2.06]	<0.0001
Cerebrovascular disease	132	(8.6)	228	(4.1)	2.23	[1.79 - 2.79]	<0.0001
Chronic pulmonary disease	208	(13.6)	400	(7.1)	2.05	[1.72 - 2.45]	<0.0001
Diabetes without complications	283	(18.5)	757	(13.5)	1.46	[1.25 - 1.69]	<0.0001
Diabetes with complications	75	(4.9)	143	(2.5)	1.97	[1.48 - 2.63]	<0.0001
Diabetic neuropathy	95	(6.2)	176	(3.1)	2.05	[1.58 - 2.65]	<0.0001
Cancer	142	(9.3)	396	(7.0)	1.35	[1.10 - 1.65]	<0.0001
Depressive disorder	131	(8.6)			N/A	N/A	N/A
Adjustment reaction	30	(2.0)	14	(0.2)	8.01	[4.24 - 15.14]	<0.0001
Dementia	41	(2.7)	32	(0.6)	4.81	[3.02 - 7.66]	<0.0001
Anxiety	109	(7.1)	68	(1.2)	6.26	[4.60 - 8.53]	<0.0001
Fibromyalgia	49	(3.2)	87	(1.5)	2.10	[1.48 - 3.00]	<0.0001
Headaches	77	(5.0)	114	(2.0)	2.56	[1.91 - 3.44]	<0.0001
Low back pain	204	(13.3)	436	(7.8)	1.83	[1.53 - 2.18]	<0.0001
Bipolar disorder	-				N/A	N/A	N/A
Schizophrenia	-				N/A	N/A	N/A
Psychotic disorder	41	(2.7)	22	(0.4)	7.01	[4.16 - 11.80]	<0.0001
Attention deficit-hyperactivity disorder	-		2	(0.0)	N/A	N/A	N/A

Substance abuse disorder	37	(2.4)	60	(1.1)	2.30	[1.52 - 3.47]	<0.0001
Other mental health disorder	252	(16.5)	156	(2.8)	6.91	[5.61 - 8.51]	<0.0001
Chronic pain	-		2	(0.0)	N/A	N/A	N/A
Stress urinary incontinence	17	(1.1)	36	(0.6)	1.74	[0.98 - 3.11]	<0.0001

Table 3. Utilization during the 6-month Pre-Index Period: Depressed vs. Non-depressed Cohort

Visits/prescriptions	Depressed Cohort (N=1,530)		Non-depressed Cohort (N=5,620)	
	Mean	SD	Mean	SD
Psychotropic drugs	0.60	1.74	0.12	0.72
Non-psychotropic drugs	8.23	13.30	5.12	9.97
Inpatient visits	0.25	0.78	0.09	0.44
Other psychiatric encounters	1.00	3.62	0.22	1.60
Other non-psychiatric encounters	31.11	35.77	18.88	26.48

Table 4. Medical Utilization during the 12-month Post-Index Period

Number of visits /prescriptions	Depressed Cohort		Non-depressed Cohort	
	Mean	SD	Mean	SD
Psychotropic drugs	2.71	5.60	0.27	1.57
Non-psychotropic drugs	16.32	25.20	10.59	20.21
Inpatient visits	0.52	1.27	0.20	0.68
Other psychiatric encounters	5.80	8.19	0.52	3.21
Other non-psychiatric encounters	62.51	72.79	38.91	48.91

Table 5. Costs Incurred during the 12-month Post-index Period: Depressed vs. Non-depressed Cohort					
	Unadjusted Costs		Average Marginal Impact	Adjusted Cost	P-Value
	Cases	Controls			
Psychotropic drugs	\$157	\$13	\$724	\$737	0.0000
Non-psychotropic drugs	\$1,119	\$617	\$128	\$745	0.1510
Inpatient visits	\$5,399	\$1,984	\$8,881	\$6,897	0.0020
Other psychiatric encounters	\$514	\$63	(\$43)	\$20	0.8370
Other non-psychiatric encounters	\$6,348	\$3,657	\$402	\$4,059	0.2780
Total healthcare costs	\$13,537	\$6,333	\$2,875	\$9,208	0.0030

Figure 1. Treatments Prescribed during the 6 Months Prior to Index Diagnosis

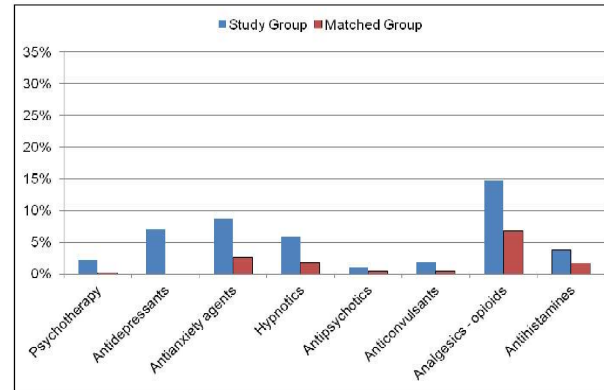
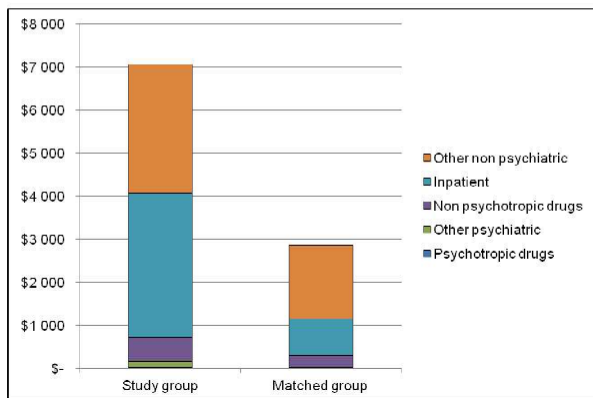


Figure 2. Costs Generated during the 6 Months Prior to Index Diagnosis



REFERENCES

- ¹ Wu E, Greenberg PE, Yang E, Yu A, Ben-Hamadi R, Erder MH. Comparison of treatment persistence, hospital utilization and costs among major depressive disorder geriatric patients treated with escitalopram versus other SSRI/SNRI antidepressants. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(10):2805-2813.
- ² Katon W, Lin EH, Kroenke K. The association of depression and anxiety with medical symptom burden in patients with chronic medical illness. *Gen Hosp Psychiatry.* 2007;29:147-155.
- ³ Katon WJ. Clinical and health services relationships between major depression, depressive symptoms, and general medical illness. *Biol Psychiatry.* 2003;54(3):216-226.
- ⁴ Harpole LH, Williams JW Jr, Olsen MK, et al. Improving depression outcomes in older adults with comorbid medical illness. *Gen Hosp Psychiatry.* 2005;27:4-12.
- ⁵ Wells KB, Stewart A, Hays RD, et al. The functioning and well-being of depressed patients: Results from a medical outcome study. *JAMA.* 1989;262(7):914-919.
- ⁶ Karakus MC, Patton LC. Depression and the Onset of Chronic Illness in Older Adults: A 12-Year Prospective Study. *J Behav Health Serv Res.* 2011 Feb 4. [Epub ahead of print]
- ⁷ Larsen KK, Agerbo E, Christensen B, Søndergaard J, Vestergaard M. Myocardial infarction and risk of suicide: a population-based case-control study. *Circulation.* 2010;122(23):2388-93.
- ⁸ Goodwin GM. Depression and associated physical diseases and symptoms. *Dialogues Clin Neurosci.* 2006;8(2):259-265.

⁹ Petrak F, Hertz S. Treatment of depression in diabetes: an update. *Curr Opin Psychiatry*. 2009;22(2):211-217.

¹⁰ Silver MA. Depression and heart failure: an overview of what we know and don't know. *Cleve Clin J Med*. 2010;77(Suppl 3):S7-S11.

¹¹ Alexopoulos GS, Katz IR, Reynolds CF III, Carpenter D, Docherty JP. The Expert Consensus Guideline Series: Pharmacotherapy of Depressive Disorders in Older Patients. Postgraduate Medicine Special Report. 2001. Copyright © 2001 by Expert Knowledge Systems, L.L.C., and Comprehensive NeuroScience, Inc., all rights reserved. Available at: <http://senon.pagesperso-orange.fr/Documentation/telechargement/guidelines/autres/guideline%20canada%20dep%20older%20adults.pdf>. Accessed August 18, 2011.

¹² Alexopoulos GS. Pharmacotherapy for late-life depression. *J Clin Psychiatry*. 2011;72(1):e94.

¹³ Byford S, Barrett B, Despiégl N, Wade A. Impact of treatment success on health service use and cost in depression: longitudinal database analysis. *Pharmacoeconomics*. 2011;29(2):157-70.

¹⁴ Katon WJ, Lin E, Russo J, Unutzer J. Increased medical costs of a population-based sample of depressed elderly patients. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(9):897-903.

¹⁵ Luber MP, Meyers BS, Williams-Russo PG, et al. Depression and service utilization in elderly primary care patients. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2001;9(2):169-176.

¹⁶ Abbas Tavallaii S, Ebrahimi M, Shamspour N, Assari S. Effect of depression on health care utilization in patients with end-stage renal disease treated with hemodialysis. *Eur J Intern Med*. 2009;20(4):411-414.

¹⁷ Egede LE, Zheng D, Simpson K. Comorbid depression is associated with increased health care use and expenditures in individuals with diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25(3):464-470.

¹⁸ Kalsekar ID, Madhavan SM, Amonkar MM, Scott V, Douglas SM, Makela E. The effect of depression on health care utilization and costs in patients with type 2 diabetes. *Manag Care Interface*. 2006;19(3):39-46.

¹⁹ National Committee for Quality Assurance. HEDIS® Volume 2: Technical Specifications. Washington, D.C.: National Committee for Quality Assurance; 2004.

²⁰ Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis*. 1987;40:373-83.

²¹ Malone DC, Billups SJ, Valuck RJ, Carter BL. Development of a chronic disease indicator score using a Veterans Affairs Medical Center Medication Database. *J Clin Epidemiol*. 1999;52(6):551-557.

²² Heckman JJ. Sample selection bias as specification error. *Econometrica*. 1979;47:153-61.

²³ Duan N. Smearing estimate: a non parametric retransformation method. *J Am Stat Assoc* 1983;78:605-10.

²⁴ Manning WG. The logged dependent variable, heteroscedasticity and the retransformation problem. *J Health Econ*. 1998; 17:283-295.

²⁵ Mullahy J. Much ado about two; reconsidering retransformation and the two part model in health econometrics. *J Health Econ*. 1998;17:247-281.

²⁶ Dwight M, Kowdley K, Russo J, Ciechanowski P. Fatigue, depression and functional disability in patients with chronic hepatitis C. *J Psychosom Res.* 2000;49:311-317.

²⁷ Ciechanowski P, Katon W, Russo J, Hirsch L. The relationship of depressive symptoms to symptom reporting, self-care and glucose control in diabetes. *Gen Hosp Psychiatry.* 2003;25(4):246-252.

²⁸ Walker EA, Gelfand MD, Gelfand AN, Creed F, Katon WJ. The relationship of current psychiatric disorder to functional disability and distress in patients with inflammatory bowel disease. *Gen Hosp Psychiatry.* 1996;18:220-229.

²⁹ Sartorius N. The economic and social burden of depression. *J Clin Psychiatry.* 2001;62(Suppl 15):8-11.

³⁰ Procter EK, Hasche L, Morrow-Howell N, Shumway M, Snell G. Perceptions about competing psychosocial problems and treatment priorities among older adults with depression. *Psychiatr Serv.* 2008;59(6):670-675.

³¹ Bambauer KZ, Safran DG, Ross-Degnan D, et al. Depression and cost-related medication nonadherence in Medicare beneficiaries. *Arch Gen Psychiatry.* 2007;64:602-608.

³² Katon W, Russo J, Lin EH, et al. Diabetes and poor disease control: is comorbid depression associated with poor medication adherence or lack of treatment intensification? *Psychosom Med.* 2009;71(9):965-972.

³³ Sobel RM, Markov D. The impact of anxiety and mood disorders on physical disease: the worried not-so-well. *Curr Psychiatry Rep.* 2005;7(3):206-212.

7 Etude personnelle: Etude de la prévalence annuelle de la dépression dans la base Lifelink® par groupe d'âge

7.1 Justification

A travers l'étude précédente, nous avons montré dans un échantillon de sujets assurés par Medicare que la dépression chez le sujet âgé était associée à une augmentation des coûts de santé. Cet excès de coût a récemment été montré par Byford et al dans une population de sujets âgés souscrivant à un plan d'assurance privé.²⁹⁷ Nous ne répliquerons pas cette étude dans notre base de données Lifelink®. L'étude ici présentée ainsi que celles qui suivront sont toutes réalisées à partir de la même extraction de la base de données Lifelink®. L'extraction comportait tous les patients de la base complète ayant un diagnostic de trouble dépressif, ou au moins une délivrance de médicament psychotrope ou une procédure relative à un soin psychiatrique entre le premier Janvier 2002 et le 31 Décembre 2009.

La population retrouvée dans la base de données est a priori et d'après les experts d'IMS, représentative de la population générale couverte par un plan d'assurance privé.²⁹⁸ Cette représentativité est importante puisque de nombreuses publications soulignent une grande variabilité dans la prévalence de la dépression en fonction des populations étudiées. En effet, dans les études en population générale, la prévalence de la dépression se trouve classiquement entre 1% et 4% ,que l'on soit dans la population âgée ou non.²⁹⁹⁻³⁰¹ Ces chiffres peuvent être multipliés par 10 dans les populations hospitalières.³⁰²⁻³⁰⁴ Dans une enquête nationale (Etude NCS-R, Etats-Unis), la prévalence des troubles de l'humeur était estimée à 5% chez les plus de 55 ans avec une tendance à la décroissance avec l'âge.³⁰⁵ Cependant, les symptômes dépressifs tendant à s'exprimer différemment avec le vieillissement, les sujets âgés déprimés pourraient plutôt être diagnostiqués comme présentant une dépression dite mineure ou des symptômes subsyndromaux plutôt qu'un épisode dépressif caractérisé.³⁰⁶⁻³⁰⁹ Lorsque l'on s'intéresse aux symptômes dépressifs, leur prévalence se retrouve en général entre 5 et 30%^{310,311}. La dépression, même mineure est invalidante et associé à un risque accru de décès.^{26,312-315}

Dans la mesure où notre échantillon de population n'est pas représentatif de l'ensemble de la population générale américaine, il est à craindre que la prévalence de la dépression ne soit pas similaire dans ces deux groupes, ce qui pourrait introduire un phénomène de sélection

susceptible d'introduire des biais dans les études pharmaco-épidémiologiques menées sur cet échantillon.

7.2 Objectif

Dans le but de pouvoir interpréter les résultats de nos études ultérieures, il était important de vérifier au préalable que la prévalence de la dépression dans notre population n'était pas différente de celle de la population générale. Nous avons donc réalisé une étude visant à évaluer la prévalence des sujets décrits comme déprimés au sein de la base de données en général. Nos objectifs étaient d'estimer la prévalence de la dépression dans la base de données Lifelink® chez les sujets âgés de 65 et plus et chez les adultes de moins de 65 ans, ainsi que de comparer la prévalence de la dépression d'un groupe d'âge à l'autre.

7.3 Méthodes

7.3.1 Définition diagnostique

Les données utilisées durant nos travaux résultent de la collecte systématique par les plans d'assurance des notifications des diagnostics cliniques des médecins lors de leur pratique clinique. Notre estimation repose sur l'hypothèse que les diagnostics sont systématiquement notifiés par les médecins. Or, comme nous l'avons vu précédemment, les experts s'accordent à dire que bien que généralement valides, ces enregistrements n'ont pas le même degré de validité que celui des données médicamenteuses.³¹⁶ C'est pourquoi il était intéressant de confronter les déclarations diagnostiques aux demandes de remboursement d'antidépresseurs. Il faudra cependant garder à l'esprit qu'approximer l'estimation de la prévalence de la dépression par la prévalence de la délivrance de composé antidépresseur présente des limites que nous aborderons dans la discussion.

7.3.2 Sujets

IMS nous a fourni le nombre de sujets présents dans la base par sexe, année de naissance et par année calendaire. N'ayant pas la date d'entrée et de sortie des patients et ne sachant pas quels patients étaient communs à plusieurs années, nous avons été contraints d'estimer une prévalence de la dépression par année.

7.3.3 Méthode de calcul

La prévalence d'une maladie est le nombre de sujet atteint de la maladie à un temps t divisé par le nombre de sujets susceptibles de présenter la maladie au même temps t .

Afin de déterminer si les prévalences annuelles étaient significativement différentes entre les groupes d'âge, nous avons pour chaque année effectué un test du χ^2 . Cette approche nous a permis de tester la plausibilité d'une disproportion entre les pourcentages de sujets présentant au moins un diagnostic de dépression ou au moins une délivrance d'antidépresseur dans chacun de deux groupes : âgé et non âgé. Nous avons pour cela calculé « manuellement » une statistique de test χ^2 telle que:

$$\chi^2 = \frac{(p_1 - p_2)^2}{\left(\frac{k_1 + k_2}{n_1 + n_2}\right)\left(1 - \frac{k_1 + k_2}{n_1 + n_2}\right)\left(1/n_1 + 1/n_2\right)}$$

Où, i vaut un pour les sujets âgés et deux pour les sujets non âgés. p est la proportion de sujets présentant un diagnostic de dépression, k le nombre de sujets présentant un diagnostic de dépression et n le nombre de sujets.

7.3.4 Estimation du numérateur

Pour la première mesure nous avons pris comme cas prévalent tout patient présentant au moins un diagnostic de dépression (le codes utilisés sont décrits Tableau 8) durant l'année concernée. Pour la seconde mesure, nous avons pris comme cas prévalent tout patient présentant au moins une demande de remboursement pour un traitement antidépresseur (code GPI:58*) durant l'année concernée.

Tableau 8: Codes de la classification internationale des maladies utilisés pour approximer la présence de dépression

CIM-9	Description
296.2	Psychose maniaque dépressive, forme circulaire, en période maniaque
296.3	Psychose maniaque dépressive, forme circulaire, en période dépressive
300.4	Dépression névrotique
311	Troubles dépressifs non classés ailleurs

7.3.5 Estimation du dénominateur

Pour les deux mesures le dénominateur était le même. Nous avons ainsi considéré comme effectif des sujets à risque la somme de sujets présents dans la base durant l'année concernée. Ainsi, à titre d'exemple le dénominateur chez le sujet âgé en 2003 était, pour les sujets nés entre 1909 et 1938:

$$\sum_{1909}^{1938} N_{\text{femmes}_{2003}} + \sum_{1909}^{1938} N_{\text{hommes}_{2003}}$$

7.3.6 Prévalence annuelle

Pour l'année 2003 elle était ainsi calculée selon la formule:

$$\text{Prévalence chez l'agé en 2003} = \frac{N_{\text{déprimés}_{2003}}}{\sum_{1909}^{1938} N_{\text{femmes}_{2003}} + \sum_{1909}^{1938} N_{\text{hommes}_{2003}}}$$

7.4 Résultats

Le Tableau 9 donne le détail des prévalences de la dépression par groupe d'âge et par année. Si l'on prend en compte la totalité de l'échantillon, elle était comprise entre 4,06% et 5,01% selon l'année considérée. Chez les sujets adultes non âgés, elle était comprise entre 4,10% à 5,04%, alors que chez les sujets âgés, elle se situait entre 2,31% à 3,23%. Le rapport des prévalences par groupe d'âge était significativement différent de 1 pour toutes les années de l'étude et s'étendait en fonction des années de 0,50 à 0,64 (Tableau 9).

Tableau 9:Prévalence annuelle de la dépression selon le group d'âge

Année	Jeunes adultes	Sujets âgés	Total	Estimation du rapport de prévalence	p-value
2003	5,04%	3,23%	5,01%	0.6404	<.0001
2004	5,04%	3,02%	5,01%	0.5984	<.0001
2005	4,62%	2,31%	4,57%	0.5016	<.0001
2006	4,52%	2,50%	4,49%	0.5527	<.0001
2007	4,10%	2,33%	4,06%	0.5686	<.0001

Le Tableau 10 donne le détail des prévalences de la délivrance d'antidépresseur par groupe d'âge et par année. Si l'on prend en compte la totalité de l'échantillon, elle était comprise entre 6,94 et 7,66% selon l'année considérée. Chez les sujets adultes, elle était comprise entre 6,94% à 7,67%, alors que chez le sujet âgé elle se situait entre 4,68% à 6,83%. Le rapport des

prévalences par groupe d'âge était significativement différent de 1 pour toutes les années de l'étude à l'exception de 2007 et s'étendait en fonction des années de 0,65 à 0,98 (Tableau 10).

Tableau 10: Prévalence annuelle de la délivrance de traitement antidépresseur selon le group d'âge

Année	Jeunes adultes	Sujets âgés	Total	Estimation du rapport de prévalence	p-value
2003	7,52%	5,38%	7,50%	0,72	<.0001
2004	7,67%	6,52%	7,66%	0,85	<.0001
2005	7,16%	4,85%	7,13%	0,68	<.0001
2006	7,22%	4,68%	7,19%	0,65	<.0001
2007	6,94%	6,83%	6,94%	0,98	0,0525

7.5 Discussion

Les prévalences retrouvées à partir de nos données sont du même ordre que celles retrouvées dans la littérature, 3% chez le sujets âgés et 5% à 10% chez l'adulte.^{300,317-320} De plus, la comparaison des prévalences dans la base de données des diagnostics et des délivrances d'antidépresseur par groupe d'âge soutient l'hypothèse d'une prévalence de dépression identifiée chez le sujet âgé significativement inférieure à celle de l'adulte. De plus, la prévalence des diagnostics était inférieure à celle des délivrances d'antidépresseurs.

La différence de prévalence de diagnostic de dépression entre les groupes d'âge pourrait s'expliquer par une plus grande difficulté à détecter la dépression chez le sujet âgé, mais aussi une moindre propension des sujets âgés à rechercher de l'aide pour leur trouble psychiatrique.³²¹⁻³²⁶ Ce point souligne que notre échantillon de sujets âgés pourrait se caractériser par une moindre capacité à générer une notification de diagnostic quand la dépression est présente.

La différence de prévalence de délivrance d'antidépresseurs entre les groupes d'âge pourrait s'expliquer par les mêmes raisons que celles évoquées pour les diagnostics. De plus, la population âgée est plus à risque de ne pas recevoir de traitement si la dépression est perçue comme une conséquence normale du vieillissement ou si le sujet ne peut pas payer le traitement.³²⁷

Les deux approches adoptées pour estimer la prévalence de la dépression sont complémentaires mais possèdent aussi leurs propres inconvénients. En effet, l'utilisation des diagnostics est doublement limitée, d'une part par la moindre notification des diagnostics chez le sujet âgé et d'autre part par une sous notification générale dans les bases de remboursement. Cette sous notification pourra être amplifiée dans les cas où la maladie est traitée depuis longtemps et que le prescripteur comprend moins la nécessité d'associer un diagnostic à une prescription. De plus, en amont de la notification, la dépression chez le sujet âgé est plus difficilement identifiée, réduisant ainsi la sensibilité de notre marqueur à indiquer les cas de dépression. Nous avons essayé de limiter ce manque de sensibilité en élargissant le groupe de codes diagnostiques utilisés pour la dépression (épisode simple dépressif caractérisé, épisode dépressif caractérisé récurrent, dépression névrotique, trouble dépressif non détaillé) afin de capturer des syndromes dépressifs en général et non pas seulement des troubles caractérisés.

L'utilisation de la délivrance d'un antidépresseur comme indicateur de dépression est elle aussi sujette à caution. Premièrement, nombre de sujets dépressifs ne sont pas traités par antidépresseurs.³²⁸⁻³³² A cette insuffisance de traitement en population générale, nous pouvons ajouter un probable biais différentiel lié au statut âgé, les personnes âgées recevant moins fréquemment un traitement.³³³ Un troisième élément susceptible de distordre nos estimations serait que la population âgée est plus à même de se voir prescrire des antidépresseurs pour une utilisation hors indication.³³⁴ Enfin, bien qu'étant l'indication principale à l'utilisation des antidépresseurs, la dépression pourrait ne représenter qu'un peu plus de la moitié des prescriptions des antidépresseurs.³³⁵⁻³³⁸ En effet, les antidépresseurs peuvent être utilisés dans les troubles anxieux, les douleurs neuropathiques, l'énurésie, le sevrage tabagique... Notre indicateur de dépression voit donc sa spécificité limitée par ce dernier point.

Une plus grande prévalence de délivrance d'antidépresseurs que de notification de diagnostic a déjà été décrite par Sihvo *et al.* qui rapportent une prévalence d'utilisation d'antidépresseurs estimée à 7%, supérieure à leur estimation de la prévalence de dépression qui se situait à 5%.³³⁹ Cependant, en raison de la méthode de collecte des informations (entretien en tête à tête avec le patient) et de la nature observationnelle de leur étude, il n'est pas exclu que les patients traités et en rémission aient tendance à ne pas divulguer la présence d'un trouble psychiatrique. Il est cependant possible que nous ayons sous estimé la « vraie » prévalence de la dépression. Premièrement, comme nous l'avons cité plus haut, les antidépresseurs ne sont

pas uniquement donnés dans la dépression.³³⁵⁻³³⁸ De plus, nombre de sujets dépressifs identifiés ne sont pas traités.^{331,332}

Bien que nos résultats soient très cohérents avec la littérature, nous ne pouvons pas exclure une part de chance dans nos estimations. En effet, n'ayant pas à disposition toutes les durées de suivi pour chaque patient, nous avons considéré les chiffres d'IMS tels quels. Enfin, les traitements antidépresseurs, s'ils sont utilisés comme marqueurs de la dépression, auront une spécificité limitée par la multiplicité de leurs indications. Ces résultats soulignent les limites de l'utilisation des bases de données de remboursement ne contenant pas l'enregistrement des diagnostics. Dans le contexte d'une aire thérapeutique différente (asthme, diabète etc.), ces indicateurs pourraient cependant montrer des performances bien plus intéressantes.

7.6 Conclusion

Les estimations de la prévalence de la dépression chez les sujets âgés sont inférieures à celles retrouvées chez des adultes plus jeunes. Nos données, bien qu'issues de la pratique clinique courante, présentent certaines limites menant à une probable sous estimation générale de la prévalence de la dépression, mais aussi et probablement dans une moindre mesure à une sous estimation de la dépression détectée par les acteurs de soins.

Cependant, nos résultats illustrent un plus grand risque de non détection de la dépression chez le sujet âgé. En effet, nos estimations sont très proches de la littérature et témoignant même d'une étonnante robustesse compte tenu des différentes méthodes de collecte de l'information. Nous avons cherché à approcher la prévalence de la dépression par deux approches différentes. En utilisant les codes diagnostiques, nous avons construit notre analyse sur un marqueur spécifique mais potentiellement peu sensible. La seconde approche s'appuyait sur la délivrance d'antidépresseur, un marqueur moins spécifique de la dépression mais potentiellement plus sensible que les diagnostics de par son enregistrement systématique dans nos données.

8 Etude personnelle: Facteurs associés à la délivrance de psychothérapie ou d'antidépresseur chez les sujets déprimés âgés et non âgés

8.1 Justification

Qu'il s'agisse d'une prise en charge de type psychothérapie cognitivo-comportementale ou pharmacologique, l'efficacité des traitements de la dépression a été démontrée. Cependant, de nombreuses études ont souligné que la dépression reste souvent non traitée, et ce malgré la présence de symptômes invalidants.^{328,329,331,332,340} Il est difficile de donner une estimation précise de la proportion de dépression non traitée. En effet, cette proportion varie grandement d'une publication à l'autre de par les différents *designs* d'étude, les différentes populations sources utilisées pour constituer l'échantillon, et les différentes méthodes d'évaluation des patients.

De plus, il est essentiel de ne pas confondre deux types d'approches. La première est de s'intéresser aux cas de dépression non identifiés lors de l'entretien clinique. De fait, une dépression non détectée ne sera pas traitée. C'est la démarche de l'étude *National Comorbidity Survey Replication* (NCS-R) qui fait référence pour ce qui est de l'épidémiologie de la dépression.³⁴¹ Dans cette étude, 40% des sujets identifiés comme déprimés n'avaient reçu aucun traitement dans les 12 mois précédant l'entretien.³⁴¹ Ce résultat illustre d'une part la prise en charge insuffisante des patients dépressifs, mais aussi la difficulté à détecter la dépression. Lors de la pratique clinique de routine, le diagnostic de dépression se fonde rarement sur un interrogatoire systématique concernant les critères du DSM-IV mais plutôt sur l'impression du clinicien.³⁴² Dans l'étude NCS-R, les sujets tirés au sort dans la population étaient évalués au cours d'un entretien diagnostique structuré validé, les instruments alors systématiquement utilisés augmentaient la chance de détecter un sujet dépressif par rapport à un entretien de routine classique. Il est estimé que seulement 15 à 50% des cas de dépression se présentant en médecine générale sont détectés.³⁴³⁻³⁴⁵ On comprend facilement les variabilités de détection et de prise en charge de la dépression constatées en fonction de la spécialité du praticien.³⁴⁵

La seconde approche consiste à s'intéresser aux cas de dépression diagnostiquée mais non prise en charge. En effet, de multiples barrières entravent l'accès aux soins. Les plus

fréquemment avancées sont : le coût des soins, une réticence des patients à se faire traiter du fait de la stigmatisation des pathologies psychiatriques, une moindre expertise des soignants non psychiatres, la compétition entre la prise en charge de la dépression et celle d'autres pathologies.³⁴⁶⁻³⁴⁸ Ainsi, la question des facteurs associés à une délivrance moindre des traitements de la dépression n'a pas de réponse simple. Il est à souligner que, paradoxalement, la sous-utilisation des antidépresseurs chez les sujets pouvant en bénéficier coexiste avec leur usage abusif dans la population générale avec un diagnostic de dépression plus souvent en excès en médecine générale.^{349,350}

En raison du vieillissement de la population des pays industrialisés, la dépression du sujet âgé est un sujet d'intérêt croissant. Relativement peu d'études ont cherché à comparer directement les populations dépressives âgées et adultes.³⁵¹⁻³⁵⁷

De manière générale, la population des sujets âgés se caractérise par une faible fréquentation des secteurs psychiatriques et une réticence à leur usage.³⁵⁸⁻³⁶⁰ Les personnes âgées déprimées sont donc fréquemment suivies par leur généraliste,³⁶¹ ce qui influence la prise en charge de la dépression dans cette population. En effet, les praticiens non psychiatres prendraient moins bien en charge la dépression, avec une moindre utilisation de la psychothérapie.^{362,363} De plus, Fischer et coll. soulignent que cette tendance est encore plus prononcée lorsqu'il s'agit de sujet âgés avec leur concept d'« *invisibility of the ordinary* », traduisant une normalisation de la dépression avec les vieillissements.³⁶⁴ Cette perception fataliste de la dépression chez le sujet âgé pourrait contribuer à sa moindre prise en charge.

Une idée similaire peut aussi apparaître dans les cas de morbidité concomitante. En effet, les symptômes dépressifs peuvent être imputés à des pathologies liées au vieillissement.³⁶⁵⁻³⁶⁷ Or, une des caractéristiques principales de la dépression chez le sujet âgé est qu'elle s'accompagne souvent de comorbidités (90% dans l'étude de Sihvo et coll.).^{258,368-370} Des comorbidités non psychiatriques comme les troubles cardiaques, les accidents vasculaires cérébraux, le diabète ou la maladie d'Alzheimer peuvent exacerber, voir même générer des symptômes dépressifs.³⁷¹⁻³⁷³

Ainsi, le moindre recours aux services spécialisés en psychiatrie et les comorbidités pourraient influencer la prise en charge de la dépression dans la population âgée.³⁷⁴⁻³⁷⁶ Il existe un lien complexe entre polymorbidité et spécialité du médecin qui fait le diagnostic. Ces deux facteurs intimement liés pourraient tous deux influencer sur la prise en charge de la dépression, tout particulièrement chez le sujet âgé.

L'utilisation de bases de données issues de systèmes automatisés permet d'analyser la délivrance des soins en pratique réelle et ce, pour chaque patient enregistré. L'étude des soins

prodigués au patient en fonction de ses caractéristiques permet de décrire la population des sujets dépressifs âgés et de la comparer à celle des plus jeunes adultes, mais aussi d'identifier les patients les plus à risque de ne pas recevoir de traitement.

La population des sujets dépressifs est hétérogène et le sous-groupe âgé présente de nombreuses particularités susceptibles d'influencer la prise en charge de la dépression. Identifier les facteurs associés à la délivrance des traitements de la dépression chez les sujets, qu'ils soient adultes ou âgés, pourrait contribuer à mieux comprendre les spécificités du sujet âgé et aider à identifier les sujets les plus à risque de ne pas recevoir de traitement.

8.2 Objectif

Cette étude comportait deux objectifs : i) Comparer la prise en charge pharmacologique ou psychothérapeutique de la dépression chez les sujets dépressifs selon qu'ils soient âgés ou jeunes adultes ; ii) Identifier dans chacun des groupes d'âge les facteurs associés à la délivrance d'un soin qu'il soit d'origine pharmacologique ou psychologique et évaluer l'impact potentiel des comorbidités.

8.3 Considérations méthodologiques

8.3.1 Sélection des groupes de comparaison

L'objectif principal de notre étude était de décrire les caractéristiques des sujets dépressifs âgés et d'un âge plus jeune. Les sujets à sélectionner étaient donc l'ensemble des patients de l'extraction Lifelink® présentant un trouble dépressif. Comme il a été décrit précédemment, les diagnostics sont codés au format de la neuvième version de la classification internationale des maladies (CIM-9). Afin de limiter un potentiel différentiel dans la présentation de la dépression au sein des différents groupes d'âge, nous n'avons pas souhaité focaliser l'étude sur le trouble dépressif caractérisé.³⁷⁷ Nous avons alors considéré la dépression au sens large, telle qu'elle est décrite dans le DSM-IV (4ème édition du *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*).²² Notre définition de la dépression incluait donc : les épisodes non récurrents de trouble dépressif caractérisé (296.2), les épisodes récurrents de trouble dépressif caractérisé (296.3), les troubles dysthymiques (300.4) ainsi que les troubles dépressifs non spécifiés. Cette approche est assez classique si l'on se réfère à la littérature existante.³⁷⁸⁻³⁸⁰

La chronologie de survenue des codes diagnostiques de dépression permettait de dater le début de l'épisode de dépression. La date de début d'épisode était définie selon les critères de

l'HEDIS² et correspondait à la survenue de tout diagnostic de dépression précédé d'une période d'au moins 3 mois sans traitement antidépresseur et d'une période d'au moins 4 mois sans diagnostic de dépression.³⁸¹ La date de début d'épisode définissait la date index de l'étude (voir Figure 7).

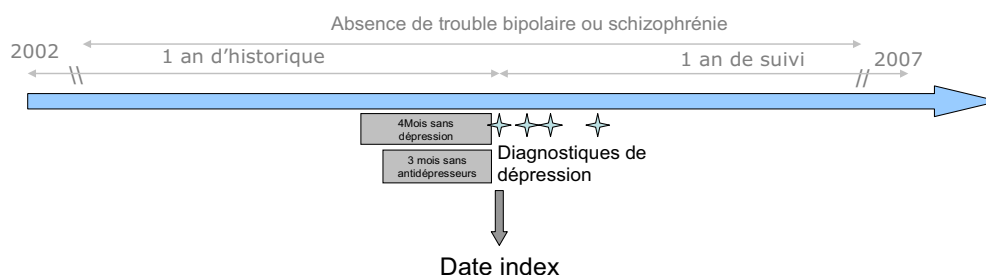


Figure 7: Sélection d'un épisode de dépression selon les critères combinés de l'HEDIS et du design de l'étude.

Les patients présentant un âge trop jeune (<25 ans), un trouble bipolaire ou schizophrénique ont été exclus de l'étude puisqu'ils font l'objet d'une prise en charge trop différente de celle d'un épisode dépressif plus classique. De plus, les patients présentant une période d'inéligibilité (absence de suivi temporaire ou définitive) durant l'année précédant ou suivant la date index étaient systématiquement exclus de l'étude puisqu'il était alors impossible de valider les critères de sélection ou d'évaluer leur utilisation des soins.

Ainsi, le groupe des sujets dépressifs âgés était constitué par l'ensemble des sujets de plus de 65 ans présentant un premier épisode dépressif ainsi que l'ensemble des critères d'inclusion et aucun des critères d'exclusion.

Le groupe des sujets adultes plus jeunes a été constitué différemment. L'extraction mise à disposition pour l'étude comportait plus de 5 millions de patients. Outre les problèmes de puissance informatique, le traitement statistique d'un tel volume d'individus mène quasi systématiquement à une situation de « surpuissance statistique ». On pourra illustrer ce phénomène en montrant une différence statistiquement significative entre deux groupes si, en moyenne, l'un des groupes est plus vieux d'un an. Au sein de la population source (l'ensemble des individus ayant souscrit à une des 85 assurances privées fournissant ses données à IMS), la population des sujets âgés tend à être sous représentée par rapport aux

²La *National Committee for Quality Assurance (NCQA)* a développé le *Healthcare Effectiveness Data and Information Set (HEDIS)*, un outil de mesure de la performance des soins et services dispensés au sein de plans d'assurance.

tranches d'âges plus jeunes. De plus, l'exploration de certains facteurs de confusion comme la région géographique, le sexe sont connus et ne nous intéressaient pas. Dans ces conditions, l'utilisation d'une technique d'appariement semblait présenter l'avantage de limiter la taille du groupe des sujets non âgés tout en conservant une puissance statistique confortable.^{382,383}

Ainsi, après identification de tous les épisodes de dépression, nous les avons répartis entre deux groupes : « âgé » ou « adulte plus jeune » selon que le sujet avait 65 ans ou plus, ou entre 18 et 64 ans. Les épisodes concernant les sujets âgés étaient ensuite appariés individuellement par tirage au sort sans remise à quatre sujets non âgés présentant exactement les mêmes caractéristiques en termes de sexe, de région géographique et d'année de diagnostic de dépression. Les quadruplés ainsi constitués sont par la suite désignés comme « Nuplés ». Un sujet non âgé ne pouvait donc être retenu plusieurs fois pour constituer plusieurs Nuplés. Dans les rares cas où il n'y avait pas assez de sujets non âgés disponibles pour constituer tous les Nuplés, c'est-à-dire dans les cas où les combinaisons sexe-région-année ne présentaient pas quatre fois plus de sujets non âgés que de sujet âgés, alors le sujet âgé ne pouvant être apparié n'était pas inclus dans l'analyse.

8.3.2 Fenêtre d'observation

Les épisodes de dépression ont été construits selon les critères de l'HEDIS et nous avons imposé un temps de suivi minimum d'un an pour les sujets. Ainsi, dans le cas d'un traitement antidépresseur survenant plus de quatre mois après la date index, il était possible qu'il s'agisse du traitement d'un épisode dépressif ultérieur à celui identifié à la date index (voir Figure 8). En revanche, la pathologie suivant un processus chronique sur un mode épisodique, les épisodes dépressifs sont liés entre eux. Ainsi, la survenue du traitement pour un épisode ultérieur à celui de la date index peut aussi être considérée comme une dégradation au long cours de l'état dépressif du patient. C'est pourquoi il était intéressant d'étudier la survenue d'un traitement sur ces différentes durées d'observation. En revanche, il semblait plus approprié de focaliser l'analyse multivariable sur les traitements les plus directement liés à la date index (ceux survenant dans les 120 jours suivant le diagnostic de dépression).

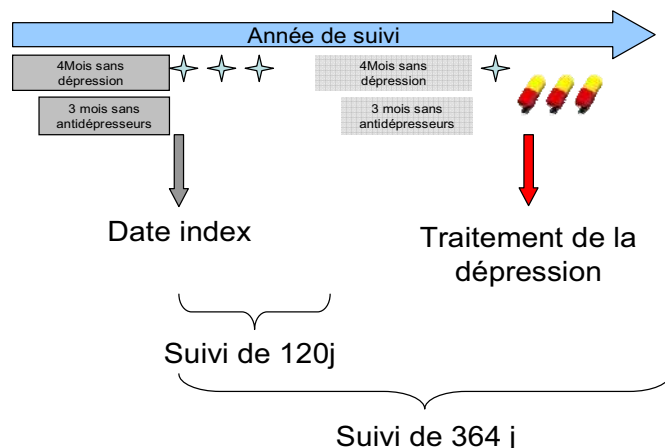


Figure 8: Prise en compte de la survenue de traitement durant une période supérieur à 4 mois

8.3.3 Variables d'ajustement

8.3.3.1 Sévérité de la dépression

Un des principaux facteurs conditionnant la nécessité de prise en charge d'un patient ainsi que le résultat de son traitement est le degré de sévérité de sa pathologie. En théorie, cette information était à disposition. En effet, dans la terminologie *ICD-9*, le cinquième chiffre renseigne la gravité de la maladie parmi les stades léger, modéré ou sévère. Pourtant ces codes de sévérité sont rarement retrouvés dans la littérature.³⁷⁸⁻³⁸⁰ L'examen des fréquences des codes diagnostiques rapportés pour notre population d'étude a révélé qu'il s'agissait principalement des codes 311, notifiant ainsi une dépression mais sans plus de précision. De plus l'analyse du sous groupe des patients identifiés avec un diagnostic et une sévérité de la maladie (code à 5 chiffre) n'a mis en avant aucun lien entre la sévérité de la maladie et la survenue d'un traitement antidépresseur, et ce dans aucun des groupes d'âge. La surreprésentation des codes peu spécifiques ainsi que l'absence de lien entre la délivrance des soins et la sévérité de la maladie ne supportait donc pas l'exploitation d'un niveau de détail trop poussé. Ainsi, bien que théoriquement présente et importante, la sévérité de la maladie ne remplissait pas des assez critères probants pour être utilisée.

8.3.3.2 Profil de médication : comorbidité et polymédication

Une des questions de l'étude porte sur la comorbidité, qui se définit par la présence d'une maladie tierce concomitante à la dépression. Nous avons pour hypothèse qu'elle pourrait, elle aussi, être susceptible de modifier l'utilisation des soins après le diagnostic de dépression.

Lorsqu'elle est appréhendée de manière générale, la comorbidité s'étudie classiquement par la construction d'indice. Une des indices les plus usités est celui de Charlson (*Charlson's Comorbidity Index* ou CCI). Cet indice a initialement pour vertu de prédire le risque de décès à trois ans en fonction de la présence ou de l'absence de certaines pathologies chroniques parmi une liste de 17. Cet indice est souvent utilisé dans les bases de données sous sa modification par Deyo qui a l'avantage de reposer sur les codes diagnostiques CIM-9.³⁸⁴ Cependant, compte tenu des quelques réserves liées au risque de sous notification et des problèmes de codages des diagnostics, l'utilisation du CCI n'est peut être pas une approche optimale à retenir lors de l'utilisation de bases de données de dispensation.^{316,385} En effet, cet indice a été développé dans l'objectif de quantifier un risque de décès. On peut alors légitimement s'interroger sur sa pertinence lorsque la survie n'est pas la mesure d'intérêt. De surcroît, dans notre design d'étude, nous avons imposé un suivi d'au moins un an. Si l'indice est une mesure de mortalité, les sujets les plus à risques seront exclus de notre sélection de patients. Le design de notre étude nous place donc dans un cadre bien spécifique. Enfin, il semble peu probable qu'une même valeur de ce score de survie ait le même sens chez un sujet âgé et chez un adulte plus jeune.

Une approche alternative à l'indice de comorbidité de Charlson a été proposée par Malone et coll.ref Leur stratégie est d'approcher la comorbidité par les prescriptions médicamenteuses.³⁸⁶ Le *Chronic Disease Index* (CDI) établit le nombre probable de comorbidités chroniques dont souffre un sujet en fonction de la présence ou de l'absence de prescription pour des groupes de substances. Bien qu'apparemment convergentes, ces deux approches de la comorbidité ne traitent pas du tout du même problème. Le CDI focalisera sur des pathologies lourdes et associées à un risque de décès prématuré (infection VIH, cancer) et ne considèrera pas la dépression. Le CDI lui, sera plus axé sur un profil de patient sans pour autant se centrer sur la mortalité. Nous avons ainsi étudié la comorbidité de chaque patient par le calcul de leur CDI durant les six mois précédant le diagnostic de dépression.

L'une étant la conséquence de l'autre, polymédication et comorbidité sont mécaniquement liées. La polymédication se définit comme l'usage simultané de plusieurs médicaments. Nous avons pour hypothèse qu'elle pourrait elle aussi modifier le comportement de prescription des praticiens une fois la dépression détectée. Pour définir la polymédication, nous avons utilisé une définition consensuelle de la littérature, à savoir la présence d'au moins quatre médicaments, antidépresseurs exclus, autour de la date de diagnostic (période recouvrant le mois précédant et le mois suivant la date index).³⁸⁷ Les variables CDI et polymédication apportent une information partiellement redondante puisque fondée sur les délivrances des

traitements. Cependant, le CDI tendrait à caractériser l'historique au long cours du patient (six mois avant) en se concentrant sur des pathologies chroniques. Elles ont donc de fortes chances d'être encore présentes au moment de la détection de la dépression. La variable polymédication se focalise plus sur les délivrances « tout venant » (sans liste restrictive) au moment où la dépression devrait être prise en charge. Les deux variables sont corrélées, au point de perturber l'ajustement des modèles de régression. C'est pourquoi il convenait de construire une nouvelle variable dénommée profil de médication, basée sur l'information apportée par le CDI et la polymédication. Parmi les possibilités de regroupement des variables, nous avons retenu celle qui résumait au mieux l'information en nous basant sur le critère d'Akaike ainsi que sur les effectifs constituant chaque modalité de la variable.³⁸⁸

8.3.3.3 Spécialité du médecin

Un autre déterminant connu de la délivrance de traitement est la spécialité du médecin. En effet, selon leur spécialisation les praticiens n'ont ni la même perception de la dépression, ni la même connaissance des traitements.^{122,362,389-391} Il aurait donc été pertinent d'intégrer la spécialité du praticien dans notre analyse. L'analyse univariée de l'association entre délivrance de traitement antidépresseur et spécialité du médecin qui a fait le diagnostic de dépression donnait des résultats surprenants, notamment pour ce qui était de la modalité « non renseignée ». En effet, comparativement à la modalité médecin généraliste, les spécialités « non renseignée » avaient tendance à moins prescrire (OR=0,73 IC95%[0,54-0,98]). En général, la variable de spécialité est assez mal renseignée, il n'est pas étonnant de retrouver 30% de valeur manquantes.³⁹² Dans notre base les valeurs manquantes représentaient moins de 5% de l'information. En réalité, IMS corrige ces valeurs manquantes avec une technique d'imputation basée sur les habitudes de prescription du médecin. Ainsi, le renseignement de notre variable « spécialité du médecin auteur du diagnostic » était liée à la réalisation de notre événement d'intérêt risquant ainsi de sérieusement biaiser notre étude. De plus, puisque nous avons tenu compte de l'historique médicamenteux du patient, le modèle faisait face à des problèmes de corrélation entre historique médicamenteux et spécialité du médecin. C'est pourquoi, bien qu'elles soient d'un intérêt certain, ni la sévérité de la maladie ni la spécialité du médecin n'ont été introduites dans les modèles de régression.

8.3.3.4 Interactions

Lors de l'étude des facteurs associés à la délivrance d'un traitement de la dépression, le statut « âgé » modifiait l'effet de nombreux facteurs de risque. Puisque ces effets dépendaient du statut âgé ou non âgé, il était incorrect de procéder à un ajustement et de conclure à l'effet « moyen » de ces facteurs. Par exemple, le fait de vieillir de 5 ans diminuait la chance de recevoir un traitement chez les sujets non âgés, alors que vieillir de 5 ans n'était pas significativement associé à une modification des chances de recevoir un traitement une fois que l'on avait plus de 65 ans. Cette modification d'effet liée au statut âgé ou non nous a contraint à séparer la population d'étude selon le groupe d'âge, en stratifiant la modélisation sur le groupe d'âge (à ne pas confondre avec l'utilisation de modèle stratifié comme décrit précédemment). Nous avons donc étudié les facteurs associés à la délivrance d'un traitement de la dépression au sein de chacun des groupes âgé ou non âgé. Les Nuplés étant alors « cassés », les mesures d'association pouvaient se faire via une méthode de régression logistique non conditionnelle. Il fallait alors juste considérer les anciens facteurs d'appariement comme potentiels facteurs d'ajustement afin de limiter la confusion résiduelle qui leur était due. Les détails de la prise en compte de l'appariement sont fournis en annexe page 174.

Sanglier T, Saragoussi D, Milea D, Auray JP, Tournier M: Are depressed elderly less cared for than depressed adults?

Article en cours de soumission.

1 **Title:** Are depressed elderly less cared for than depressed adults?

2 Thibaut Sanglier, PharmD, MPH^{*†}, Delphine Saragoussi, MD, MPH[‡], Dominique Milea,
3 PharmD^{*†}, Jean-Paul Auray, PhD^{*‡}, Marie Tournier, MD, PhD^{§¶}

4

5 ^{*} Université Claude Bernard Lyon I, Villeurbanne, France;

6 [†] H. Lundbeck A/S, Global Outcomes Research Division, Issy-les-Moulineaux, France;

7 [‡] CNRS UMR5823, Villeurbanne, France;

8 [§] INSERM U657, Bordeaux, France;

9 [¶] Université Victor Segalen Bordeaux 2, Bordeaux, France;

10

11 **Corresponding author:** Thibaut Sanglier, H. Lundbeck A/S, Global Outcomes Research
12 Division, 37-45 Quai du Président Roosevelt, 92445 Issy-les-Moulineaux Cedex, France.

13 **Tel:** +33 (0)1 79 41 29 28; **Fax:** +33 (0)1 79 41 29 08; **E-mail:** thsa@lundbeck.com

14

15 **Alternate corresponding author:** Delphine Saragoussi, H. Lundbeck A/S, Global Outcomes
16 Research Division, 37-45 Quai du Président Roosevelt, 92445 Issy-les-Moulineaux Cedex,
17 France. **Tel:** +33 (0)1 79 41 29 22; **Fax:** +33 (0)1 79 41 29 08; **E-mail:** desa@lundbeck.com

18

19 **Funding:** This study was supported by Lundbeck A/S.

20 **Abbreviate title:** age related differences in depression care

21 **Word count:** 256+3153

22 **ABSTRACT:**

23 **Background:** Depression is a major source of potentially treatable morbidity. Our objectives
24 were to investigate depression treatment use, either psychotherapy (PT) or antidepressant
25 drugs (ADT), their determinants and time to treatment initiation in depressed elderly and
26 depressed non-elderly persons.

27 **Method:** Elderly (≥ 65 years) and matched non-elderly (25-64 years) cohorts with newly
28 diagnosed episode of depression were created from a large national integrated claims database
29 of managed care plans from January 2003 to December 2006. Patients' characteristics were
30 compared across cohorts and factors associated with ADT or PT were assessed in each cohort
31 using multivariate logistic models.

32 **Results:** 6,316 depressed elderly (median age 77 years) and 25,264 matched depressed non-
33 elderly (Median age 45 years) patients were selected. During the 120 days following the date
34 of depression diagnosis, the elderly persons were less often treated than the younger adults
35 either by ADT (25.6% vs. 33.8%) or by PT (13.0% vs. 34.4%). ADT dispensing occurred later
36 in the elderly group (51 vs. 14 days, log rank $p < .0001$). ADT was associated with comorbid
37 chronic conditions or polypharmacy in the elderly (OR 6.3; CI95% 5.2-7.5) and younger
38 adults (OR 3.3; CI95% 3-3.6). PT use decreased with older age in both groups, ADT use
39 decreased with age in the younger adult group ($p < 0.0001$) but not in elderly group ($p = 0.7$). The
40 selection of treatment was associated with the history of depression treated using the same
41 type of treatment in both groups.

42 **Conclusions:** Depression goes commonly untreated. The presence of condition concomitant
43 to depression was associated with higher ADT dispensing rates. However, although depressed
44 elderly commonly presented with comorbidity, this age group was at higher risk of untreated
45 illness or later treatment.

46 **Key words:** Antidepressants; Claims; Depression; Elderly; Psychotherapy.

47

48 **1. Introduction :**

49 As depression is one of the most common and burdensome diseases worldwide,¹ its
50 treatment is of the utmost importance. Particularly, the depressed elderly who commonly
51 present with concomitant medical conditions may benefit from depression treatment, as
52 alleviating depressive symptoms can contribute to improve symptom severity related to
53 other diseases.²

54 In these patients, treating depression may raise several challenges.³ First, diagnosis may
55 be difficult because depressive symptoms can be shared with other conditions^{4,5} or are
56 sometimes considered as a normal part of aging by caregivers.^{6,7} Secondly, treatment may
57 be difficult because of concomitant polypharmacy resulting in an increased risk of drug-
58 drug interaction.⁸ However, psychotherapy (PT) and antidepressants drug treatments
59 (ADT) are effective in treating depression in the elderly,^{3,9} even in the case of concomitant
60 morbidities.¹⁰

61

62 High rates of untreated depression were reported in both elderly and non-elderly
63 populations.¹¹ But, very few studies compared depressed elderly and depressed non-
64 elderly persons (Sanglier et al, in press) and, to the author's knowledge no one has
65 focused on factors associated with the selection of depression treatment using large U.S.
66 claims database. In a previous study, ADT drug treatment was improved in the elderly
67 after the implementation of Medicare Part D and increased refund (Sanglier et al, in
68 press). However, the use of PT was not modified. Large automated healthcare claims
69 databases provide a very broad and accurate picture of dispensed care in real-life settings.

70 Highlighting specificities of healthcare use in depressed elderly population compared with

71 younger adults may allow identifying potential unmet need and optimizing disease
72 management in this population.

73

74 Our objectives were (i) to compare the characteristics and the use of depression treatment
75 between elderly depressed patients (65 years old and over) and non-elderly depressed
76 adults (25-64 years old) and; (ii) to assess the factors associated with the use of depression
77 treatment, either ADT or PT, in each age group.

78

79 **2. Methods**

80 **2.1. Study design and data source**

81 A matched cohorts study was conducted using IMS lifelink® healthplan database, an
82 anonymized US administrative claims database that includes medical, specialty, facility
83 and pharmacy paid claims from more than 85 national managed care plans representing
84 more than 47 million patients. However, only HMO Medicare risk plans are included in
85 this database. None of the insurance plans included in this analysis had carve-outs that
86 contractually separate mental health specialty care from primary care, or in any way
87 prevent the identification of psychiatric medications, specialists, primary care physicians,
88 or paediatricians. Billing diagnoses are coded using ICD-9 codes, procedures are coded
89 using the Current Procedural Terminology (CPT) and Healthcare Common Procedure
90 Coding System (HCPCS) codes, and dispensing drug claims are coded using the Generic
91 Product Identifier (GPI).

92

93 A schematic of the study design is given in Fig. 1. A group of elderly depressed patients
94 was compared with a group of adult depressed patients. Then, in each age group, the

95 associations between ADT or PT dispensing on the one hand and patients' characteristics
96 on the other hand were assessed.

97

98 **2.2. Study population**

99 For the elderly cohort, eligible patients were aged 65 years and over and diagnosed with a
100 new episode of depression as defined by Health Plan Employer Data and Information Set
101 (HEDIS).¹² A new episode was defined as any incident depression diagnosis from
102 2003/01/01 to 2006/12/31 (International Classification of Diseases, Ninth Revision,
103 Clinical Modification [ICD-9-CM] code 296.2, 296.3, 300.4, or 311.x) without any
104 depression diagnosis code during the previous 4 months and without any antidepressant
105 claims during the previous 3 months. Four non-elderly adults (25-64 years old) with a new
106 episode of depression (using the same definition) were matched to each elderly patient
107 with respects to sex, year of diagnosis and region. The index date was the first date of the
108 new depression diagnosis in the database.

109 Patients were excluded from the analysis if they had any gap in plan enrolment over the
110 year pre or post index date, or the presence of a diagnosis of schizophrenia (295.x) or
111 bipolar disorder (296.0, 296.1, 296.4, 296.5, 296.6, 296.7, or 296.8) in the year pre or post
112 index date.

113 Young adults aged 18-24 were not considered for this analysis since they are subject to
114 different regulatory warnings with respect to ADT prescribing in the U.S.

115

116 **2.3. Study independent variables**

117 Both age groups were compared in terms of patients' characteristics and type of provided
118 care. Assessed patients' characteristics included:

5

119 ○ *Demographic characteristics at index date:* age (categorised in 5 years groups
120 until 85 years old and older, in order to preserve patient anonymization), type of
121 insurance coverage (HMO or not).

122 ○ *Depression diagnoser specialty,* categorized as mental health specialist
123 (psychiatrist or psychologist), primary care physician (i.e. general or family
124 practitioner, physician assistant...), other or unknown.

125 ○ *Anxiety disorder* at index date, defined as the presence of at least one claim
126 with anxiety diagnosis (ICD-9-CM code: 300.0, 300.01, 300.02, 300.09) recorded
127 during the month prior and the month after index date.

128 ○ *Depression history* was assessed through the presence of claim indicating that
129 patient had a prior diagnosis for depression or not, had a claim for ADT (Generic
130 Product Indicator codes GPI=58*), or had at least 2 claims for psychotherapy (i.e.
131 having a Current Procedural Terminology [CPT-4] codes 908*) in the year prior to
132 index date. Two or more occurrences of PT code during the period of interest were
133 used as proxy for PT because patients with a single PT code may have undergone
134 assessment or referral and not have yet received PT per se. Depression history was
135 then categorized into 5 mutually exclusive categories: no depression history (no
136 depression diagnosis and no ADT and no PT); prior untreated depression
137 (diagnosis recorded and no ADT use and no PT); prior PT treated depression (prior
138 PT use without ADT use); prior ADT treated depression (prior ADT use without
139 PT); prior ADT and PT treated depression (prior use of PT and ADT).

140 ○ *Medical history* was assessed using specific ICD-9-CM diagnosis codes and
141 through Chronic Disease Index (CDI),¹³ a score based on drug-dispensing. CDI
142 score ≥ 1 defined the presence of one or more chronic morbidity.¹³ Depression

6

143 items of CDI were discarded in order to avoid overlap with depression history
144 assessment.

145 ○ *Polypharmacy* at index date was defined as the presence of 4 or more distinct
146 non-antidepressant drugs (using the first 8 digits of the GPI code,) in the claims
147 recorded during the month prior and the month after index date.

148 ○ *Medication profile*. Since chronic morbidities were explored using CDI,
149 correlation with polypharmacy was likely to occur. These two binary variables
150 were combined to create a new variable, which was called medication profile. The
151 different medication profiles could be: i) light: no comorbidity and no
152 polypharmacy, or ii) intermediate: comorbidity or polypharmacy, or iii) heavy:
153 comorbidity and polypharmacy.

154 ○ *Healthcare co-payment history* was estimated summing all the co-payments
155 costs associated with claims recorded during the year prior index diagnosis.

156

157 **2.4. Study outcomes**

158 The type of care provided for depression was assessed during two different time horizons:
159 the 120 days or the 364 days following index date. According to HEDIS episode
160 construct, defining a 120 days observation period lowers the risk that the dispensed
161 treatment is related to another diagnosis than index. Conversely, the 364 days follow-up
162 period depicts long-term treatment needs disregarding episode construct. Two outcomes
163 were assessed over those time periods:

164 ○ *Psychotherapy dispensing*, defined two or more occurrences of PT code during
165 the period of interest.

166 ○ *Antidepressant dispensing*, defined as presence of any ADT claim (GPI=58x)
167 during the considered time horizon. Time to ADT initiation was defined as the
168 number of days between index date and the first following antidepressant claim.

169

170 **Statistical analysis:**

171 Descriptive statistics were used to characterize study subjects by age groups. Measures of
172 association between age group and patient characteristics were performed using univariate
173 conditional logistic regression.

174 Cumulative incidence plots were created to describe the crude relationships between age
175 group and time to treatment for depression. Log-rank tests were used to compare curves
176 for statistical differences between groups. A second plot analysis was performed using age
177 group, medication profile and time to ADT depicting the crude relation between ADT
178 dispensing and medication profile in each age group.

179 Associations between the use of ADT or PT and patients' characteristics were assessed in
180 each age group using unconditional logistic regression models. The following covariates
181 were included in the models: age, gender, depression history, comorbid anxiety,
182 medication profile, U.S census region, year of depression diagnosis, type of plan (HMO or
183 other) and co-payment <100 U.S. \$. Because diagnoser specialty is computed via IMS
184 algorithm, this characteristic was not suitable for the multivariate analyses. Indeed, the
185 algorithm relies on claim records and generates many missing data information, it may not
186 be as accurate as needed and may be correlated with the outcome. For example, a
187 physician with a high propensity to prescribe will have a specialty whereas the opposite
188 would lead to missing specialty.

189

190 When different coding options were possible for adjustment variables, the authors selected
191 the coding minimising Bayesian Information Criteria (BIC). All analyses were performed
192 using SAS (Version 9.2; SAS Institute, Inc., Cary, NC).

193 3. Results

194 Description of the study population

195 A total of 6,316 depressed elderly were matched to 25,264 depressed adults. Clinical and
196 demographic characteristics are given in Table 1. Compared with the non-elderly group,
197 depression was less frequently diagnosed by mental health specialist and more frequently
198 diagnosed by another specialist in the elderly group.

199 While both age-groups had comparable rates of depression history, prior untreated
200 depression rate was higher in the elderly group (12.7% vs. 6.2%; OR=2.01 95%CI[1.83-
201 2.20]) and prior PT use was less frequent in the elderly group (6.2% vs.14.5%; OR=0.39
202 95%CI[0.35-0.43]).

203

204 Type of care provided for depression and time to treatment during follow-up

205 During the 120 days following the index date, depression treatments were less frequently
206 provided to the elderly than to the younger adults whether it was ADT (25.6% vs. 33.8%
207 OR=0.67;95%CI[0.63-0.72]) or PT (13% vs. 34.4% OR=0.28;95%CI[0.26-0.31]) (Figure
208 2). Only few patients received combination of ADT and PT whether they were elderly or
209 younger adults (4.2% and 10.2% OR=0.39;95%CI[0.34-0.44]).

210

211 The probability of receiving an ADT was modified by elderly status and medication
212 profile. Cumulative incidence probability plot showed that ADT use increased with
213 heavier medication profile in both groups. Among the patients with the heaviest

214 medication profile, ADT dispensing reached comparable rates in both age groups (52.7%
215 vs. 53.3%, log rank p-value=0.9) (Figure 3).

216 Extending the observation period to the year following index date, ADT dispensing rate
217 reached approximately 40% in both groups and PT was still less frequently provided in
218 the elderly group than to the younger adults (16% vs. 39% OR=0.39;95%CI[0.34-0.44]).
219 Altogether 53% of the elderly did not receive any ADT or PT vs. 36% of the adult group.
220 ADT dispensing occurred later in the elderly group (median number of days between
221 index diagnosis and first following antidepressant claim 51 vs. 14 days, log rank $p<.0001$)
222 (Figure 2).

223

224 Associations of depression treatment selection and patient characteristics (Table 2)

225 In the elderly, ADT dispensing showed no significant association with age. Conversely, in
226 the younger adult group, ADT dispensing decreased with aging with ADT dispensing rate
227 starting from 39% in the [25-29 year-old] decreasing to 28% in the [60-64 year-old],
228 which is close to the rate of 26% among the youngest elder [65-69 years-old].

229 In both groups, ADT was associated with heavier medication profile, depression history
230 and comorbid anxiety disorder. In both groups, PT use showed decreased odds with older
231 age, no significant association with medication profile, significant association with
232 depression history).

233 The history of type of treatment dispensed for previous depressive episodes was
234 significantly associated with the type of treatment selected for the current depressive
235 episode.

236

237 **DISCUSSION:**

238 Depression was under-treated, as more than a half of the elderly patients and a third of the
239 younger adult patients did not receive any treatment for depression. Furthermore, in spite of
240 more frequent comorbid conditions, elderly people were treated less often or at least later than
241 younger adult patients. Heavier medication profile and previous treatments for depression
242 were associated with higher chance of ATD dispensing.

243

244 This study illustrates that older depressed patients may be undertreated compared with
245 younger adults. Indeed, treating the older depressed population may raise concerns due to age
246 related metabolic changes,^{14,15} and more frequent medical comorbidities.¹⁶ But, the older
247 depressed population is also characterized by other factors impeding treatment access. Such
248 factors includes healthcare involving multiple prescribers,^{17,18} differences in depression
249 perception and stigmatization,^{19,22} and lower income.

250 A further finding is that ADT rate dropped with increasing age between ages 25 and 65
251 reaching a lower bound at 65 years old. This surprising floor effect may reflect that the
252 managed care depressed elderly may constitute a more homogeneous group than non elderly
253 group. Prescribers may be more reluctant to antidepressant dispensing to the elderly because
254 of a higher risk of drug-drug interaction or safety issues. However, under-treating the
255 depressed elderly is of particular concern, especially when considering that this age group
256 seems to gain the highest benefit from ADT regarding suicidal risk.²³

257 In the context of concomitant heavy medical condition, caregivers tend to give to emotional
258 problems a lower priority than to other medical conditions.²⁴ This may have impacted the
259 depression diagnosis recording. But, our sample selection criteria required depression
260 diagnosis. Hence, from a treatment dispensing perspective, our data cannot answer this
261 question. However, patients with a heavier medication profile were associated with an

262 increased chance of being dispensed with antidepressant. Moreover, cumulative incidence
263 plots showed that age group differences regarding antidepressant' dispensing rates narrowed
264 between patients with the heaviest medication profile. These points support the hypothesis
265 that a heavier medication profile may increase antidepressant dispensing by promoting a more
266 frequent medical examination. Since alleviating depression symptoms may improve the
267 outcome of depression comorbid conditions,²⁵ a more frequent antidepressant dispensing in
268 the heavier medication profile sub-sample may result in a very specific benefit.

269

270 However, chronic non-psychiatric conditions may also have hampered the optimization of the
271 dispensed care for depression by naturally driving comorbid patients to non mental-health
272 care environment. Furthermore, elderly subjects are less likely to seek help in mental-health
273 care settings and may be more worried than younger adults about stigmatization associated
274 with mental health care.^{26,27} Hence, their chance of being cared from a practitioner with a
275 better expertise in depression treatment may be lowered. This may have contributed to
276 mitigate psychotherapy use, and to the longer time between depression diagnosis and
277 treatment. This highlights the importance of improving depression knowledge in non-mental
278 health physicians.²⁸ As found in prior studies, PT was rarely used, especially in the elderly
279 group.²⁹ Moreover, PT use was found associated with lower age in all age groups. Many
280 barriers as comorbidity, limited mobility and lower income in older patients may have
281 contributed to a lesser PT use in the elderly.³⁰

282

283 Similar rates of patient with no prior evidence of depression were observed in both age
284 groups. However, among patients presenting evidence of prior depression episode, the
285 depressed elderly had higher rates of prior untreated depression. In both age groups, a prior
286 use of ADT or PT was associated with more frequent later use of similar treatment. Moreover,

287 one being a protective risk factor of the other, antidepressant and psychotherapy use appeared
288 to compete, pointing up patient or prescriber preference for a kind, and potentially opposing
289 pharmacotherapy to psychotherapeutic approach. This may have contributed to the very rare
290 use of ADT and PT combination approach. However, the study did not allow taking into
291 account the depression seriousness.

292

293 In the non-elderly group, prior untreated depression was associated with current absence of
294 treatment. However, this was not the case in the elderly group. This result is in line with the
295 cumulative incidence plots suggesting that it may take longer to initiate depression treatment
296 in the elderly. Indeed, balancing the risks and benefits of multiple drug therapies is a
297 challenging endeavor for prescribers, especially in older adults. However, stronger barriers
298 preventing the elderly accessing depression treatment (i.e. lower income, lesser expectation
299 from treatment benefit in late life) may also have contributed to delay depression treatment
300 initiation resulting in the longer duration of untreated illness observed in the elderly group.
301 This finding is of utmost importance since longer duration of untreated illness weakens
302 treatment response,^{31,32,33} and increases the risk of relapse.³⁴

303

304 Our study has some limitations. Association between age and treatment dispensing is a
305 complex phenomenon because of multiple and hardly assessable confounding. A major
306 constraint of claims database studies is that they collect only diagnosis records. Reasons for
307 not receiving treatment are multiple,^{35,36} furthermore exposure was assessed through
308 dispensing claims assuming that the drugs were actually ingested. We cannot rule out that
309 differential bias may have occurred and, for example, indication of ADT may be influenced
310 by clinical characteristics that were not available such as depression severity. This study
311 focuses on the initiation of depression treatment and did not consider treatment dosage or

312 duration or concomitant treatment with other psychotropic medications. As these findings
313 applies to a Medicare managed care plans population, it is uncertain to generalize such effect
314 to Medicare fee for service population. But, restricting the elderly group to those who were
315 enrolled in Medicare risk plans likely has led to select more ill elderly patients with a better
316 access to treatment potentially mitigating differences between age groups.

317

318 Strength of claims database resides in their ability to provide a valid and broad overview of
319 the dispensing among a huge, real-life setting population. Such databases give full details of
320 the medications dispensed avoiding recall bias.³⁷ Furthermore, although selecting managed
321 care population probably selected our elderly sample it allowed to compare an elderly sample
322 to a non-elderly group from real life perspective. For example, because it only includes
323 elderly or disabled subjects, using Medicare data solely would have prevented age group
324 comparison.

325

326 CONCLUSION:

327 Depression commonly goes untreated. Depressed elderly showed a less frequent and
328 potentially more delayed treatment for depression than depressed non-elderly. Considering
329 that duration of untreated illness may adversely impact prognosis of depression and also
330 comorbid conditions, the elderly population may benefit from earlier access to depression
331 treatments. Differences in medical morbidity and prior depression experience are associated
332 with a different depression management. Those results point out that there may be room for
333 improving care for the depressed elderly.

334

335

336

337

338

339 1. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-
340 2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349(9064):1498-1504. Available at:
341 PM:9167458.

342 2. DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance
343 with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient
344 adherence. *Archives of internal medicine*. 2000;160(14):2101-7. Available at:
345 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10904452>.

346 3. Alexopoulos GS. Depression in the elderly. *Lancet*. 2005;365(9475):1961-1970. Available
347 at: PM:15936426.

348 4. Gottfries CG. Is there a difference between elderly and younger patients with regard to the
349 symptomatology and aetiology of depression? *Int Clin Psychopharmacol*. 1998;13 Suppl
350 5:S13-S18. Available at: PM:9817615.

351 5. Walker EM, Steffens DC. Understanding Depression and Cognitive Impairment in the
352 Elderly. *Psychiatric Annals*. 2010;40(1):29.

353 6. Alexopoulos GS, Borson S, Cuthbert BN, et al. Assessment of late life depression.
354 *Biological Psychiatry*. 2002;52(3):164-174.

355 7. VanItallie TB. Subsyndromal depression in the elderly: underdiagnosed and undertreated.
356 *Metabolism*. 2005;54(5 Suppl 1):39-44. Available at: PM:15877312.

357 8. Mallet L, Spinewine A, Huang A. Prescribing In Elderly People 2 The challenge of
358 managing drug interactions in elderly people. 2007:185-191.

359 9. Wilson K, Mottram P, Sivananthan A, Nightingale A. Antidepressant versus placebo for
360 depressed elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(2):CD000561. Available at:
361 PM:11405969.

362 10. Sheikh JJ, Cassidy EL, Doraiswamy PM. Efficacy, safety, and tolerability of sertraline in
363 patients with late-life depression and comorbid medical illness (vol 52, pg 90, 2004). *Journal*
364 *of the American Geriatrics Society*. 2004;52(7):1228. Available at: ISI:000222070900043.

365 11. Esearch R, Ohayon MM. JOURNAL OF Epidemiology of depression and its treatment in
366 the general population. *Journal of Psychiatric Research*. 2007;41:207-213.

367 12. Scholle SH. NCQA behavioral health measurement efforts. *Journal of managed care*
368 *pharmacy: JMCP*. 2005;11(3 Suppl):S9.

369 13. Malone DC, Billups SJ, Valuck RJ, Carter BL. Development of a chronic disease
370 indicator score using a Veterans Affairs medical center medication database. *Journal of*
371 *Clinical Epidemiology*. 1999;52(6):551-557.

372 14. Cusack BJ. Pharmacokinetics in older persons. *American Journal of Geriatric*
373 *Pharmacotherapy*. 2004;2(4):274-302.

374 15. Mangoni AA, Jackson SHD. Age-related changes in pharmacokinetics and
375 pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *British Journal of Clinical*
376 *Pharmacology*. 2004;57(1):6.

377 16. Anderson G, Horvath J, Anderson C. Chronic conditions: Making the case for ongoing
378 care. *Baltimore, MD*. 2002.

379 17. Delafuente JC. Understanding and preventing drug interactions in elderly patients.
380 *Critical Reviews in Oncology and Hematology*. 2003;48(2):133-143.

381 18. Tamblyn RM, McLeod PJ, Abrahamowicz M, Laprise R. Do too many cooks spoil the
382 broth? Multiple physician involvement in medical management of elderly patients and
383 potentially inappropriate drug combinations. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*.
384 1996;154(8):1177.

385 19. Cole MG, Bellavance F, Mansour A. Prognosis of depression in elderly community and
386 primary care populations: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*.
387 1999;156(8):1182-1189. Available at: PM:10450258.

388 20. Reynolds III CF, Frank E, Kupfer DJ, et al. Treatment outcome in recurrent major
389 depression: a post hoc comparison of elderly (" young old") and midlife patients. *Am J*
390 *Psychiatry*. 1996;153(10):1288.

391 21. Reynolds III CF, Frank E, Perel JM, et al. Treatment of consecutive episodes of major
392 depression in the elderly. *Am J Psychiatry*. 1994;151(12):1740.

393 22. Rush AJ. STAR*D: What Have We Learned? *Am J Psychiatry*. 2007;164(2):201-204.
394 Available at: <http://ajp.psychiatryonline.org>.

395 23. Stone M, Laughren T, Jones ML, et al. Risk of suicidality in clinical trials of
396 antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug
397 Administration. *British Medical Journal*. 2009;339. Available at: ISI:000269161800002.

398 24. Garrard J, Rolnick SJ, Nitz NM, et al. Clinical detection of depression among community-
399 based elderly people with self-reported symptoms of depression. *J Gerontol. A Biol Sci Med*
400 *Sci*. 1998;53(2):M92-101. Available at: PM:9520914.

401 25. Kalsekar ID, Madhavan SS, Amonkar MM, et al. Depression in patients with type 2
402 diabetes: Impact on adherence to oral hypoglycemic agents. *ANNALS OF*
403 *PHARMACOTHERAPY*. 2006;40(4):605-611.

404 26. Roy-Byrne PP, Joesch JM, Wang PS, Kessler RC. Low Socioeconomic Status and Mental
405 Health Care Use Among Respondents With Anxiety and Depression in the NCS-R.
406 *Psychiatric Services*. 2009;60(9):1190-1197. Available at:
407 <http://ps.psychiatryonline.org/cgi/content/abstract/60/9/1190>.

408 27. Bartels SJ, Dums AR, Oxman TE, et al. Evidence-based practices in geriatric mental
409 health care. *Focus*. 2004;2(2):268.

410 28. Chen S-Y, Hansen RA, Farley JF, et al. Follow-Up Visits by Provider Specialty for
 411 Patients With Major Depressive Disorder Initiating Antidepressant Treatment. *PSYCHIATRIC*
 412 *SERVICES*. 2010;61(1):81-85.

413 29. Wei W, Sambamoorthi U, Olfson M, Walkup JT, Crystal S. Use of psychotherapy for
 414 depression in older adults. *Am J Psychiatry*. 2005;162(4):711.

415 30. Ganguli G. Consumers devise drug cost-cutting measures: medical and legal issues to
 416 consider. *The Health Care Manager*. 2003;22(3):275.

417 31. Okuda A, Suzuki T, Kishi T, et al. Duration of untreated illness and antidepressant
 418 fluvoxamine response in major depressive disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*.
 419 2010;64(3):268-273. Available at: ISI:000277917200007.

420 32. Diego-Adelino J de, Portella MJ, Puigdemont D, et al. A short duration of untreated
 421 illness (DUI) improves response outcomes in first-depressive episodes. *Journal of Affective*
 422 *Disorders*. 2010;120(1-3):221-225. Available at: ISI:000273907100031.

423 33. Altamura AC, Dell'osso B, Vismara S, Mundo E. May duration of untreated illness
 424 influence the long-term course of major depressive disorder? *European psychiatry the journal*
 425 *of the Association of European Psychiatrists*. 2008;23(2):92-96. Available at:
 426 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18248964>.

427 34. Mueller TI, Leon AC, Keller MB, et al. Recurrence after recovery from major depressive
 428 disorder during 15 years of observational follow-up. *Am J Psychiatry*. 1999;156(7):1000.

429 35. Chassin MR. Is health care ready for six sigma quality? *Milbank Quarterly*.
 430 1998;76(4):565-+. Available at: ISI:000077653800003.

431 36. Young AS, Klap R, Sherbourne CD, Wells KB. The quality of care for depressive and
 432 anxiety disorders in the United States. *Archives of General Psychiatry*. 2001;58(1):55-61.
 433 Available at: ISI:000166349500006.

434 37. West SL, Savitz DA, Koch G, et al. Recall accuracy for prescription medications: self-
 435 report compared with database information. *American Journal of Epidemiology*.
 436 1995;142(10):1103.

437
 438
 439
 440

441
 442

Table 1. Characteristics of 31,580 patients with a diagnosis for depression, based on retrospective analysis of a large claims database.

Characteristics	Age group		OR	[95% CI]
	Elderly N=6,316 (%)	Adults N=25,264 (%)		
Age, Median [Q1-Q3]	77 [73.0-82.0]	45 [37.0-53.0]	NA	
Female	4440 (70.3)	17760 (70.3)	NA	
Diagnoser specialty				
Mental Health Specialist	2909 (46.1)	12093 (47.9)	ref	
Primary Care Physician	672 (10.6)	4853 (19.2)	0.57	[0.52-0.62]
Other specialist	2470 (39.1)	8118 (24.2)	1.89	[1.59-1.80]
Unknown specialist	265 (4.2)	2200 (8.7)	0.5	[0.43-0.57]
Medication profile				
Light α	3141 (49.7)	16185 (64.0)	ref	
Medium β	1846 (29.2)	6112 (24.2)	1.59	[1.49-1.70]
Heavy γ	1329 (21.0)	2987 (11.8)	2.35	[2.18-2.54]
Anxiety disorder				
Depression history	760 (12.0)	4235 (16.8)	0.68	[0.62-0.73]
Depression history				
No prior depression	4463 (70.7)	17596 (69.6)	ref	
Prior depression: untreated	801 (12.7)	1574 (6.2)	2.01	[1.83-2.20]
Prior depression: PT treated	302 (4.8)	2992 (11.8)	0.4	[0.35-0.45]
Prior depression: ATD treated	662 (10.5)	2428 (9.6)	1.08	[0.98-1.19]
Prior depression: ATD+PT treated	88 (1.4)	674 (2.7)	0.51	[0.41-0.64]
HMO plan vs. other†				
HMO plan vs. other†	3735 (59.1)	7000 (27.7)	7.54	[7.0-8.13]
Copayment during history <100\$				
Copayment during history <100\$	2258 (35.8)	9597 (38.0)	0.9	[0.85-0.96]

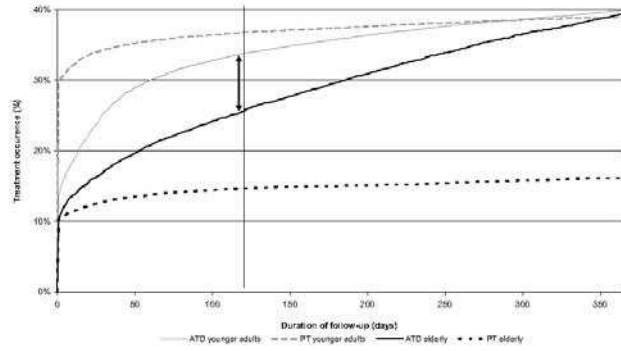
OR: odds ratio for matched pairs;
 α CDI=0 and polypharmacy=0
 β CDI \geq 1 or polypharmacy=1
 γ CDI \geq 1 and polypharmacy=1
 CDI: chronic disease index; PT: psychotherapy; ATD: antidepressant;
 † Consumer Directed Health Care, Indemnity Plan, Point Of Service, Preferred Provider Organization,
 Other or unknown;
 NA: not applicable due to matching.

443

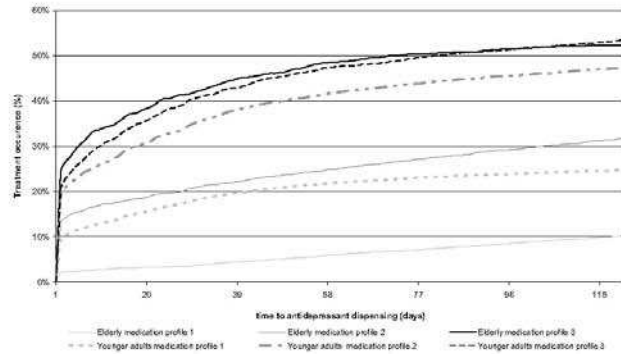


444

445 **Figure 1: Study design.**



446
447 **Figure 2: Cumulative incidence plots of depression treatment dispensing during the year following**
448 **depression diagnosis according to age group.**



449
450 **Figure 3: Cumulative incidence plots of antidepressant dispensing during the 120 days following**
451 **depression diagnosis according to age group and medication profile.**

Table 2. Factors associated with antidepressant or psychotherapy use in the elderly.

Predictor	ATD use (%)	no ATD use (%)	OR	[95%CI]	P value	PT use (%)	no PT use (%)	OR	[95%CI]	P-value
Age					0.6812					<.0001
65-70	(26.0)	(26.4)	1.00	ref		(28.9)	(26.2)	1.00	ref	
70-75	(26.8)	(26.1)	1.13	[0.89-1.42]		(25.6)	(25.4)	0.74	[0.57-0.95]	
75-80	(20.3)	(21.1)	1.09	[0.86-1.37]		(19.8)	(21.0)	0.65	[0.50-0.84]	
80-85	(15.8)	(16.7)	1.02	[0.80-1.30]		(10.5)	(17.3)	0.65	[0.49-0.85]	
85-+	(10.1)	(9.9)	1.00	[0.78-1.29]	<.0001	(15.2)	(9.1)	0.41	[0.30-0.56]	0.3069
Medication profile										
Light (CDI=0 and polypharmacy=0)	(20.1)	(39.9)	1.00	ref		(46.2)	(60.3)	1.00	ref	
Medium (CDI=1 or polypharmacy=1)	(36.6)	(26.7)	3.09	[2.61-3.65]		(30.6)	(29.0)	1.11	[0.90-1.36]	
Heavy (CDI=1 and polypharmacy=1)	(43.3)	(13.4)	6.27	[5.22-7.53]	0.0019	(23.2)	(20.7)	1.20	[0.95-1.51]	<.0001
Anxious depression										
No	(86.6)	(88.5)	1.00	ref		(81.1)	(89.0)			
Yes	(13.4)	(11.6)	1.35	[1.12-1.64]	0.0090	(18.9)	(11.0)	1.83	[1.48-2.25]	<.0001
Depression history										
No prior depression diagnosis nor antidepressant	(69.2)	(71.2)	1.00	ref		(60.2)	(72.2)	1.00	ref	
Prior depression: untreated	(9.0)	(14.0)	0.91	[0.74-1.12]		(8.1)	(13.4)	0.76	[0.58-1.00]	
Prior depression: PT treated	(3.0)	(5.4)	0.78	[0.55-1.09]		(19.2)	(2.6)	8.43	[6.58-10.85]	
Prior depression: ATD treated	(16.5)	(8.4)	1.31	[1.08-1.58]		(7.2)	(11.0)	0.73	[0.55-0.99]	
Prior depression: ATD+PT treated	(2.4)	(1.1)	1.36	[0.88-2.16]		(5.4)	(0.8)	7.06	[4.53-10.98]	

Logistic regression models. Odds ratios are adjusted on comorbid anxiety, gender, U.S. census region, year of depression diagnosis, type of plan (HMO or not), copayment (>100 U.S.\$ or not), OR, odds ratio; NA, not applicable.

Table 3. Factors associated with antidepressant or psychotherapy use in non elderly.

Predictor	ATD use (%)	no ATD use (%)	OR	[95%CI]	p value	PT use (%)	no PT use (%)	OR	[95%CI]	p-value
Age					<.0001					<.0001
[24-30]	(9.0)	(7.2)	1.00	ref		(9.2)	(7.0)	1.00	ref	
[30-35]	(12.2)	(10.2)	0.94	[0.83-1.07]		(12.7)	(9.9)	0.96	[0.85-1.09]	
[35-40]	(14.6)	(13.7)	0.85	[0.76-0.96]		(15.4)	(13.2)	0.84	[0.74-0.94]	
[40-45]	(18.1)	(15.3)	0.79	[0.70-0.89]		(15.7)	(15.5)	0.73	[0.65-0.82]	
[45-50]	(15.9)	(16.7)	0.87	[0.80-0.76]		(15.6)	(16.8)	0.69	[0.61-0.77]	
[50-55]	(14.9)	(16.4)	0.65	[0.57-0.73]		(14.9)	(16.4)	0.64	[0.56-0.72]	
[55-60]	(12.6)	(14.3)	0.59	[0.52-0.67]		(11.8)	(14.7)	0.55	[0.49-0.62]	
[60-65]	(4.8)	(6.3)	0.52	[0.44-0.61]		(4.7)	(6.4)	0.50	[0.42-0.58]	
Medication profile					<.0001					0.0525
Light (CDI=0 and polypharmacy=0)	(47.3)	(72.5)	1.00	ref		(65.9)	(63.0)	1.00	ref	
Medium (CDI≥1 or polypharmacy=1)	(34.0)	(19.2)	2.36	[2.20-2.52]		(24.0)	(24.3)	1.05	[0.96-1.12]	
Heavy (CDI≥1 and polypharmacy=1)	(18.7)	(8.3)	3.28	[3.00-3.58]		(10.1)	(12.7)	0.93	[0.84-1.02]	
Anxious depression										
No	(80.0)	(94.9)	1.56	[1.45-1.68]		(81.7)	(84.1)	1.05	[0.97-1.13]	
Yes	(20.0)	(15.1)			<.0001	(18.3)	(15.9)			<.0001
Depression history										
No prior depression diagnosis nor antidepressant	(69.4)	(69.8)	1.00	ref		(61.6)	(73.9)	1.00	ref	
Prior depression: untreated	(2.9)	(7.9)	0.44	[0.38-0.51]		(3.3)	(7.8)	0.53	[0.46-0.60]	
Prior depression: PT treated	(6.6)	(14.5)	0.49	[0.45-0.55]		(24.5)	(6.2)	5.57	[5.10-6.08]	
Prior depression: ATD treated	(17.0)	(5.6)	2.25	[2.05-2.46]		(6.8)	(11.6)	0.64	[0.57-0.71]	
Prior depression: ATD+PT treated	(4.0)	(2.0)	1.56	[1.32-1.83]		(4.8)	(1.6)	3.74	[3.18-4.40]	

Logistic regression models, odds ratio are adjusted on comorbidity anxiety, gender, U.S. census region, year of depression diagnosis, type of plan (HMO or not), copayment (>100 U.S\$ or not), OR, odds ratio; NA, not applicable.

8.4 Compléments à la discussion

Les barrières de l'accès au traitement évoquées en introduction seraient plus marquées dans la population âgée. Ces résultats ont déjà été observés en utilisant d'autres outils que les bases de données de délivrance.^{393,394} Cependant, nos résultats auront nécessité de moindres efforts comparés à ceux qu'il faut mobiliser pour mener une étude de terrain.

Il est à noter que de récents changements politiques sont venus bouleverser le système de soin américain. En effet, pour les bénéficiaires de Medicare l'accès au médicament a été facilité par la réforme de « Medicare Part D ». Cette réforme n'a pas légalement influencé les plans d'assurance privés ; cependant, ces derniers ont dû s'adapter afin de rester compétitifs. L'impact potentiel de la réforme sur les taux de délivrance d'antidépresseurs a été recherché mais ne semble pas statistiquement significatif. Ce résultat pourrait s'expliquer comme une moindre influence chez les bénéficiaires d'assurance privée du taux de remboursement des prescriptions sur l'initiation des traitements. Cependant, nous verrons à travers notre étude publiée dans la *Journal of American Geriatric Association* qu'elle semble avoir un impact le déroulement traitement.

Les sujets déprimés que nous avons étudiés avaient reçu un diagnostic de dépression. Il est probable que notre méthode de détection des dépressions non traitées soit modérément efficace. Ce phénomène pourrait même être amplifié chez les sujets âgés ainsi que chez les sujets polymorbides en général, compte tenu de la plus grande difficulté à les identifier.^{395,396} Notre étude a pour principale limite de reposer sur un échantillon de sujets âgés potentiellement sélectionnés car rattachés à un système d'assurance privé. Cependant, dans une très récente publication basée sur des données de remboursement néerlandaises, Eijk et coll montrent que, à comorbidité égale, les sujets déprimés âgés ont en moyenne moins de chance de recevoir un traitement pour la dépression que les sujets plus jeunes.³⁹⁷ Aussi, les sujets déprimés présentant des comorbidités reçoivent plus fréquemment des psychotropes que leurs homologues non polymorbides. Toujours dans la même étude, le diabète et les troubles cardiovasculaires sont particulièrement associés à la prescription de psychotropes. Ainsi, malgré les grandes différences des systèmes de soins fournissant les échantillons d'étude, les résultats semblent converger.

De plus, se baser sur les diagnostics déclarés n'est pas sans faire de lourdes hypothèses.^{316,396} Nous avons tenté de limiter ce biais en répliquant l'analyse chez les sujets présentant au moins deux diagnostics de dépression à deux dates différentes, ces résultats n'ont pas impacté

nos conclusions. Cependant, imposer deux diagnostics peut mener à divers problèmes. Premièrement, il devient nécessaire de définir une fenêtre de temps durant laquelle le second diagnostic doit apparaître. Si cette fenêtre est trop grande, deux diagnostics pourront provenir de deux épisodes distincts. Deuxièmement, vient le problème de datation du début de la maladie. *Stricto sensu*, si une période de temps est imposée, tout ce qui inclut cette période devrait être considéré comme valeur initiale, le cas contraire présente un fort risque d'introduction d'un biais de temps immortel. De plus, imposer deux diagnostics résulterait probablement en la sélection d'un échantillon de sujets pour lesquels la dépression fait déjà l'objet d'une considération particulière liée à un mode de prise en charge. Ce qui pourrait grandement favoriser la sélection de sujets traités au détriment des sujets non traités.

Olfson et coll. ont souligné dans une étude observationnelle portant sur plus de 20 000 sujets qu'entre 1996 et 2005, la prescription d'antidépresseur est passée de 5 à 10% de la population.ref Parallèlement, chez les sujets traités par antidépresseur, l'usage concomitant de psychothérapie a considérablement diminué (31% à 20%) alors que celui des antipsychotiques (normalement contre-indiqués chez le sujet âgé déprimé) s'est accru (5% à 9%), soulevant ainsi la question du bon usage du médicament.³⁹⁸

8.5 Conclusion

Comparativement au sujet adulte, chez le sujet âgé la dépression semble moins souvent faire l'objet d'une prise en charge pharmaco ou psychothérapeutique. Sachant que la dépression peut aussi retentir sur le pronostic des comorbidités, la prise en charge des sujets les plus à même d'être polymorbides devrait faire l'objet d'une attention particulière. Cependant, la présence de comorbidité chronique semble favoriser la prise en charge de la dépression. De plus, étendre notre fenêtre d'observation montre que la différence de risque de ne pas recevoir d'antidépresseur semble devenir nulle à un an. Cependant, ce résultat pourrait indiquer une prise en charge plus tardive de la dépression chez les sujets âgés. S'il existe, ce retard pourrait compliquer le pronostic des patients et faire l'objet de recommandations afin d'améliorer la prise en charge de la dépression chez le sujet âgé.

9 Etude personnelle: Evaluation et comparaison des modalités de traitement par antidépresseur chez les sujets âgés et adultes

9.1 Justification

Le suivi non optimal d'un traitement, en termes de posologie et de durée d'exposition, est associé à une augmentation de la morbidité, de la mortalité ou des dépenses de santé.³⁹⁹⁻⁴⁰⁴ Les traitements de la dépression ne font pas exception.⁷ En effet, la réponse à un traitement antidépresseur est, entre autres, influencée par la dose absorbée,^{405,406} et la durée du traitement.⁴⁰⁷ De plus, l'arrêt de la prise en charge pharmacologique en présence de symptômes résiduels favoriserait fortement la rechute.⁴⁰⁸ Ainsi, les principales qualités d'un traitement par antidépresseur reposent sur l'utilisation d'un dosage adéquat et d'une exposition au médicament prolongée dans le temps.

Le traitement de la dépression chez le sujet âgé pose cependant de nombreux problèmes. En effet, bien que les antidépresseurs et la psychothérapie aient fait preuve de leur efficacité dans cette population, de nombreux facteurs fréquemment retrouvés dans la population vieillissante (faible revenu, faible attente des bénéfices liés au traitement) sont associés à des arrêts de traitement, ou une moins bonne réponse à ce dernier.⁴⁰⁹ D'autres facteurs, comme les comorbidités ou la polymédication, font encore l'objet de controverses quand à leur influence sur l'arrêt au traitement.^{115,410-417}

En raison du vieillissement, la population âgée, déprimée ou non, se caractérise par une morbidité plus fréquente que celle de la population adulte, notamment en ce qui concerne les pathologies chroniques. De multiples études ont mis en avant le fait que la dépression peut sérieusement altérer le pronostic des pathologies comorbides.^{295,418-422} Ainsi, un trouble dépressif serait d'autant plus délétère qu'il est associé à une comorbidité.¹⁴⁶ Chez un sujet polymorbide, la prise en charge de la dépression et le suivi d'un traitement adéquat pourraient donc revêtir un intérêt tout particulier.⁴¹⁸

La dépression chez le sujet âgé est une préoccupation de Santé Publique d'importance grandissante d'une part en raison du vieillissement de la population des pays industrialisés et d'autre part du fait de l'impact fonctionnel de la dépression. En effet, la dépression pourrait devenir une des premières causes de handicap d'ici 2020.^{137,423,424} Elle est aussi reconnue comme plus nuisible pour la santé que le sont l'angine de poitrine, l'arthrose, le diabète et

l'asthme.¹⁴⁶ Sa prise en charge est une priorité de Santé Publique. Evaluer la fréquence et les déterminants associés à l'arrêt des traitements antidépresseurs permettrait d'identifier les sujets les plus à risque d'une prise en charge moins efficace et, ainsi, d'identifier en quel(s) point(s) la prise en charge pharmacologique de la dépression pourrait être améliorée. Les bases de données de remboursement contiennent le suivi exhaustif des traitements remboursés délivrés au cours du temps. Il est alors possible de caractériser l'utilisation du traitement délivré en termes de dose et de durée d'exposition au traitement, approximée par la mesure de la durée de traitement construite à partir du renouvellement des délivrances. Ces mesures permettent de discriminer si un traitement suit les recommandations de bonne pratique.

De récents changements politiques sont venus bouleverser le système de soins américain ; le système Medicare qui prend en charge la population des sujets de 65 ans et plus a été réformé. Pour les bénéficiaires de Medicare, l'accès au médicament a été facilité. L'impact potentiel de ce changement est donc à prendre en compte.

9.2 Objectif

Notre étude a pour objectifs de i) décrire et comparer les caractéristiques des traitements antidépresseurs dans le groupe des sujets âgés et le groupe des plus jeunes adultes ; ii) d'identifier dans chacun des groupes d'âge les facteurs associés à un arrêt prématuré de traitement.

9.3 Méthode de construction des mesures d'évaluation du traitement

Seront pris en compte les caractéristiques du traitement par antidépresseur à l'initiation en termes de type de produit et de dose, ainsi que les modalités de prescription en termes d'adhérence, de durée de traitement et de potentiel changement de stratégie médicamenteuse.

9.3.1 Dose journalière de traitement délivrée

L'exposition à une dose adéquate est un pré-requis à l'efficacité d'un traitement, une dose trop faible est souvent associée à une absence de réponse thérapeutique et un arrêt de traitement.^{425,426} Une comparaison directe entre différents médicaments n'est pas possible puisque chaque composé a sa dose thérapeutique propre. Ainsi, par exemple, une dose de 50 mg peut correspondre à une dose thérapeutique pour la sertraline et à un surdosage pour l'escitalopram qu'il est recommandé de prescrire à 10 ou 20 mg.

9.3.1.1 Evaluation des doses journalières

Afin de comparer les doses délivrées pour plusieurs produits, plusieurs stratégies sont envisageables. Les deux principales méthodes reposent sur l'utilisation « d'équivalent produit de référence » ou la création d'un rapport menant à un chiffre sans unité.

Loosbrok et al ont décrit la création de leur «équivalent fluoxétine ». ³⁴⁹ Dans cette étude, la dose initialement prescrite pour un produit *X* était multipliée par le rapport de la dose recommandée de la fluoxétine divisée par la dose recommandée du produit *X* en question. ⁴²⁷

Une alternative à la méthode précédente est l'établissement du ratio de la dose quotidienne effectivement prescrite ou « *prescribed daily dose* » (PDD) à une dose référence pour le même produit, par exemple sa dose définie journalière ou « *defined daily dose* » (DDD). La DDD est définie par un panel d'experts internationaux de l'OMS. Cette unité, correspond à la dose journalière d'entretien moyenne estimée pour l'indication principale du médicament pour un adulte de 70 kg. ⁴²⁸ Les DDD constituent une unité de mesure indépendante du prix et de la forme pharmaceutique, ce qui permet de faire des comparaisons entre groupes de population et systèmes de santé. Il s'agit d'une unité théorique qui correspond à la dose usuelle d'une infection traitée en ambulatoire. Les patients traités en milieu hospitalier peuvent nécessiter des dosages différents suivant leur pathologie. La DDD est donc une unité de mesure de la consommation et un outil de comparaison. Le rapport PDD/DDD a souvent été utilisé pour des comparaisons inter molécules comme les antibiotiques, ⁴²⁹ les antiépileptiques, ⁴³⁰ les benzodiazépine, ⁴³¹ les antipsychotiques, ⁴³² mais assez peu pour les antidépresseurs. ⁴³³

De par sa plus fréquente utilisation, nous avons retenu pour notre étude le rapport PDD/DDD. Dans l'étude de *Procyshyn et al*, un rapport supérieur à 1,5 était considéré comme excessif. ⁴³² Aussi, nous avons pris le parti de considérer comme faible une dose inférieure à la moitié de la DDD. Cependant, il faut garder à l'esprit que la DDD n'a pas pour but d'indiquer une dose recommandée. Dans notre étude, la PDD était définie comme la dose journalière maximale dispensée entre l'initiation du traitement antidépresseur et le premier changement de traitement (ajout ou suppression de tout composé antidépresseur, ATC N06). La dose journalière de chaque délivrance était définie par :

Dosage de chaque comprimé X nombre de comprimés délivrés

Nombre de jours couverts par la délivrance

9.3.1.2 Rapport PDD/DDD, avantages et Limites

La comparaison des doses délivrées à différentes populations implique de faire certaines hypothèses. En effet, la dose délivrée dépend de multiples facteurs comme la sévérité de la pathologie, le poids, l'âge et le sexe qui, à l'exception de ces dernières, sont des données absentes de bases de remboursement.

L'étude de *Kairuz et al* montre que le rapport PDD/DDD est susceptible de varier d'une classe d'antidépresseur à l'autre.⁴³³ En effet, un produit recommandé en seconde ligne, donc chez des patients plus sévères, aura une plus grande chance d'être prescrit à une dose équivalente plus élevée qu'un produit de première intention. Une comparaison de doses précisément délivrées n'aurait donc que peu de sens. Cependant, notre but était de discriminer les patients dont le déroulement du traitement aurait été fortement influencé par la dose délivrée, à savoir les sujets vraiment sous-dosés ou vraiment sur-dosés. Nous avons donc adopté des seuils assez larges permettant de bien discriminer ces patients ; de petites adaptations de doses n'ont donc pas significativement perturbé nos estimations.

Il est à noter que le vieillissement étant associé à de nombreux changements métaboliques (plus faible indice de masse corporelle, plus grande absorption intestinale, liaison protéique moindre, ralentissement du métabolisme), il est recommandé d'initier le traitement chez le sujet âgé à des doses plus faibles que chez l'adulte plus jeune. Cette phase d'initiation devra être suivie d'une augmentation progressive jusqu'à atteindre la dose usuelle. Ainsi, les sujets âgés et plus jeunes ne font pas l'objet des mêmes recommandations de traitement.^{112,229,434-436}

Nous avons limité ce biais potentiel en adaptant notre méthode de calcul. Nous n'avons pas calculé notre PDD/DDD sur la première délivrance (le suivi des recommandations devrait résulter en un PDD faible chez les sujets âgés), mais sur l'ensemble des prescriptions tant que les délivrances étaient fréquemment renouvelées (tant que le patient était persistant au traitement tel que défini plus bas). C'est ensuite le rapport maximal observé avant changement ou arrêt de la première molécule prescrite que nous avons retenu comme PDD/DDD. Ainsi, dans le cas d'une titration, le PDD/DDD estimé était celui obtenu à la fin de l'adaptation de la dose. De plus, il est fréquent de sous-doser des molécules lorsqu'elles sont prescrites en association. Le rapport PDD/DDD de chaque molécule est alors inférieur au PDD/DDD réellement reçu par le patient. Ce potentiel biais a été pris en compte en sommant les PDD/DDD des composés délivrés le même jour.

De plus, comme exposé dans notre section « Recommandations de prise en charge et efficacité des traitements », les populations adultes âgées et plus jeunes ne font pas l'objet de la même dose recommandée. En effet, le vieillissement est associé à des modifications métaboliques pouvant mener à un abaissement de la dose requise pour atteindre un effet thérapeutique.^{214,437} La dose thérapeutique est souvent exprimée sous forme d'intervalle de dose thérapeutique recommandée. Dans les cas de la venlafaxine et des antidépresseurs tricycliques, les intervalles de dose d'initiation chez les sujets âgés sont très différents des doses usuelles d'utilisation.⁴³⁸ Notre approche ne permet pas de considérer ce phénomène. Cependant, il est à noter que pour les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), qui représentent près de 80% des prescriptions les doses recommandées chez les sujets âgés et plus jeunes sont très proches. De plus, nous avons défini un sujet âgé comme tout sujet de 65 ans ou plus. Cette classe d'âge est large et seulement une faible proportion des individus la composant a pu faire l'objet d'une prise en charge suivant les standards gériatriques qui seront plutôt suivis chez les personnes de plus de 75 ans. Notre méthode a donc pour principale limite de prendre un dénominateur (DDD) commun à tous les patients, négligeant ainsi les adaptations de dose dictées par d'éventuelles modifications physiologiques. Ce compromis est d'autant plus acceptable que *Schotte et al* ont montré que l'association trouvée entre la dose maximale prescrite et l'âge des patients bien que significative lors de leur analyse univariée devenait négligeable lors de la prise en compte du sexe et de la sévérité.⁴²⁶ Cette étude montre que l'effet de l'âge, bien qu'existant très probablement, n'est pas quantitativement très important lorsqu'on le compare aux effets des autres caractéristiques des patients.

9.3.2 Déroulement du traitement

Les caractéristiques du déroulement d'un traitement peuvent se décrire à l'aide de plusieurs concepts :

- l'observance (le traitement est utilisé selon la prescription du médecin)
- l'adhésion (souvent définie par le rapport du nombre de jours pendant lesquels le patient peut prendre le traitement par le nombre de jours pendant lesquels le patient est censé être sous traitement)
- la persistance (nombre de jours pendant lesquels le traitement a été pris sans interruption significative). La persistance peut ensuite se décrire plus précisément selon que le traitement a fait l'objet d'adaptations (dose, changement de molécule, combinaison de molécules) ou non.

Puisque nos données sont issues des délivrances et que la prise réelle du produit ne peut être relevée, nous ne pouvons nous intéresser à l'observance des prescriptions.

Afin de pouvoir au mieux caractériser le déroulement d'un traitement antidépresseur, nous avons défini une période de temps égale à celle décrite par les recommandations. Puis, nous avons observé la survenue de tous les changements de délivrance (arrêt de traitement, changement de traitement, ajout de traitement en combinaison) survenant au cours de cette période de temps.

9.3.2.1 Durée standard pour un épisode de traitement par antidépresseur

Comme nous l'avons évoqué plus haut, il est recommandé de considérer une durée de six mois ou 180 jours^{109,439} comme la durée standard minimum pour un épisode de traitement par antidépresseur.¹¹⁸⁻¹²² Nous avons aussi vu dans la partie « Recommandations de prise en charge et efficacité des traitements » que les sujets âgés mettent en moyenne plus de temps à répondre au traitement par antidépresseur que les sujets adultes plus jeunes.^{231,233,234} Selon *Gildengers et al*, cet effet âge se retrouve graduellement chez les plus jeunes avant de stagner dans les différentes tranches d'âges des sujets de plus de 59 ans.⁴⁴⁰ Il a de plus été montré que le maintien d'un traitement antidépresseur après résolution des symptômes pouvait être particulièrement bénéfique en terme de prévention de la rechute.^{128,176,238,239,441,442} Définir une durée de référence d'au moins 180 jours de traitement semblait donc bien adapté à notre étude qui cherche à caractériser les sujets âgés à risque de ne pas avoir un traitement optimal.

9.3.2.2 Persistance au traitement.

L'exposition au traitement peut s'apprécier selon que l'on s'intéresse à sa durée en terme d'exposition continue (persistance) ou au nombre de jours durant lesquels le traitement était disponible sans se soucier du délai séparant les délivrances du traitement (adhésion). Mesurer la persistance ou l'adhésion à un traitement antidépresseur nécessite de faire les hypothèses suivantes.

L'évaluation de la persistance aux traitements antidépresseurs est réalisée en analysant la répétition des délivrances et de leurs durées. La définition de persistance au traitement antidépresseur nécessite de définir la continuité d'une exposition médicamenteuse, ce qui revient à définir une interruption de traitement. Il faut alors déterminer une durée maximale entre deux délivrances pour laquelle une interruption de traitement ne sera pas significative ; on parle alors de « période de renouvellement autorisé ». Ainsi, si un patient renouvelle sa

délivrance dans le délai inférieur ou égal à la période autorisée, il sera considéré comme continuellement exposé au traitement entre les deux délivrances. Par exemple, *Claxton et al* en s'intéressant à de multiples pathologies ont montré qu'en général les patients utilisent en moyenne deux tiers des doses prescrites.^{443,444} Dans le cas des antidépresseurs, il a été constaté que des patients pouvaient avoir une mauvaise perception de l'usage des antidépresseurs ce qui peut mener à l'utilisation de doses inférieures à celle prescrite.^{445,446} La majorité des prescriptions d'antidépresseurs couvre une période de trente jours ; il est usuel de considérer un délai maximum de 30 jours entre la fin d'une délivrance et son renouvellement pour définir un traitement comme continu.^{447,448}

Cependant, selon le type de données, le choix d'une fenêtre de temps fixe peut engendrer certains problèmes car elle ne permet pas de prendre en compte l'hétérogénéité des durées des délivrances. *Esposito et al* ont pris le parti de supprimer de leur analyse les sujets ayant une délivrance couvrant plus de 45 jours.³⁷⁸ Les différents organismes qui alimentent notre base de données peuvent traiter ces informations de manières diverses. En effet, certaines délivrances de 90 jours sont en réalité l'agrégation de trois délivrances distinctes.⁴⁴⁹ Dans notre cas, plutôt que de supprimer ces patients, il était plus intéressant d'adopter une fenêtre de temps s'adaptant à la durée de la prescription précédente. Nous avons ainsi considéré qu'un traitement entre deux délivrances était continu à condition que le temps qui les sépare soit inférieur ou égal à la durée de la précédente délivrance (Figure 9).

Par ailleurs, en cas d'hospitalisation, il était important d'apporter un élément correcteur. En effet, une délivrance réalisée lors d'une hospitalisation n'est pas notifiée dans notre base de données ; il était important de prolonger la période de renouvellement autorisée de la dernière délivrance par une durée égale à celle de l'hospitalisation.

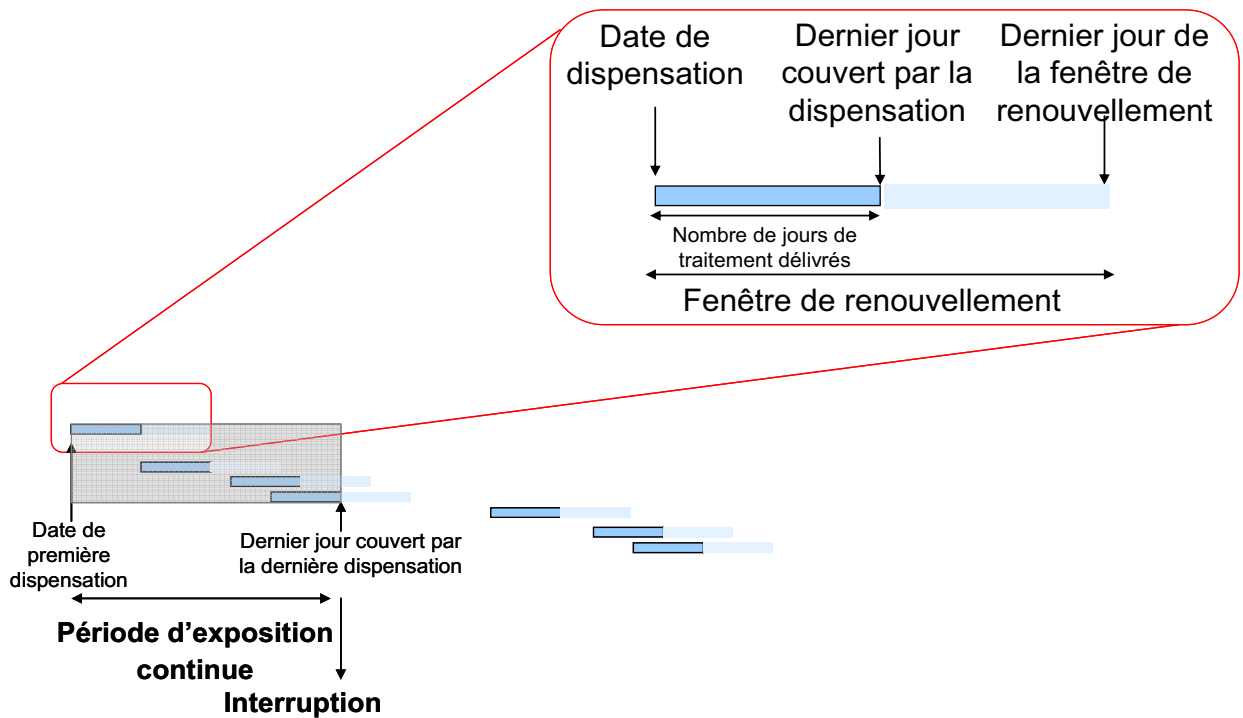


Figure 9. Estimation de la période de renouvellement autorisé

Ainsi un patient était considéré comme continuellement exposé à un traitement antidépresseur tant qu'une nouvelle délivrance survenait au cours des fenêtres de renouvellement autorisé. En d'autres termes, la période d'exposition continue était donc définie comme la fenêtre de temps entre la première prescription d'antidépresseur et la fin théorique de dernière prescription observée au cours des fenêtres de renouvellement autorisé (Figure 10). La persistance au traitement à 180 jours était donc définie par le fait qu'un patient ait une première période d'exposition continue au moins égale à 180 jours.

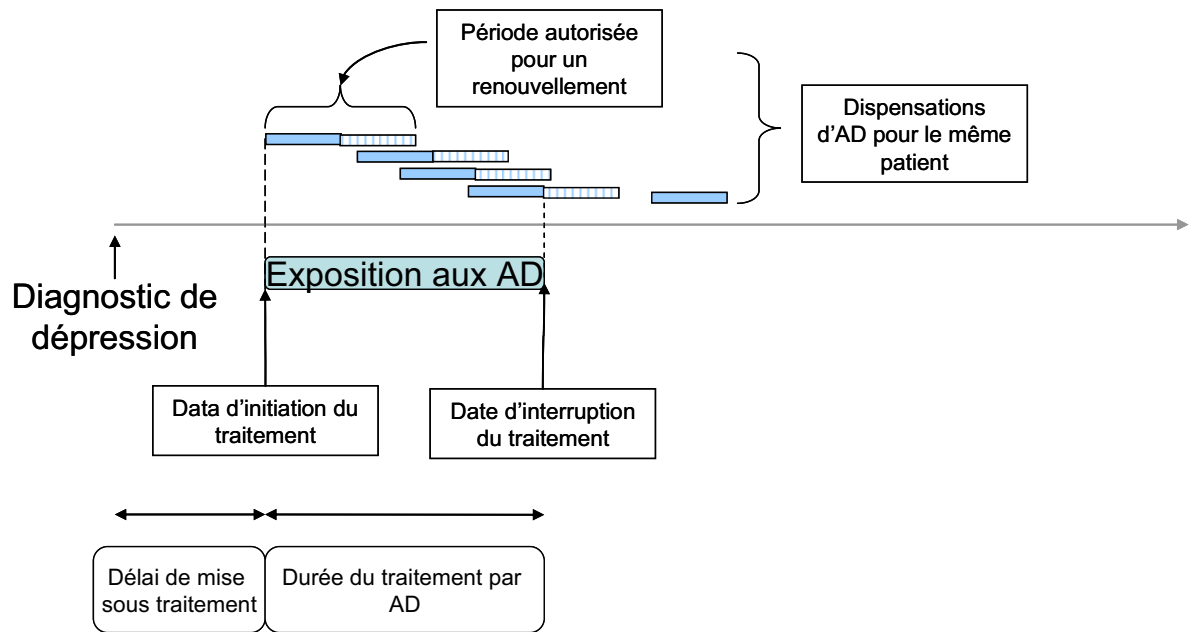


Figure 10. Estimation de la durée d'exposition continue aux antidépresseurs

9.3.2.2.1 Limites et avantages de notre mesure de la persistance au traitement

Notre estimation de la persistance se veut conservatrice car elle utilise une période de renouvellement autorisée relativement large (certains auteurs se basant sur un délai maximal de 15 jours entre deux délivrances) et s'adapte à la durée de la prescription précédente.⁴⁵⁰

Ainsi, notre définition privilégie la spécificité (les sujets non persistants seront plutôt de vrais non persistants) à la sensibilité (parmi les sujets persistants certains ne seront en réalité qu'imparfaitement persistants). De plus, ajouter la durée d'une éventuelle hospitalisation à la période de renouvellement autorisée a permis de minimiser un biais différentiel dû à une probabilité accrue d'hospitalisation chez les sujets âgés.

Une limite de notre stratégie est liée à l'hypothèse qu'un traitement délivré est effectivement pris par le patient. Elle peut conduire à surestimer la durée réelle de traitement. De plus, cette approche ne permet pas la prise en compte d'une reprise du traitement après l'arrêt, c'est pourquoi il est nécessaire de compléter l'évaluation de la persistance au traitement avec celle de l'adhésion.

9.3.2.3 Adhésion au traitement

Dans le cas de l'adhésion, il n'y a pas de notion de continuité. Il doit en revanche être définie la durée au cours de laquelle seront comptabilisés les jours de traitement délivrés.

Les bases de données de délivrances sont reconnues comme l'un des meilleurs outils la mesure de l'adhésion.⁴⁵¹ *Andrade et al* ont inclus dans une revue 136 études utilisant des bases de données administratives afin d'évaluer la persistance et l'adhésion au traitement.⁴⁵² Près de 57% des études utilisaient le MPR (*Medication Possession Ratio*) ou un de ses dérivés, 10% utilisaient la période de temps séparant la première et la dernière délivrances, et 43% se sont intéressés au changement de traitement et à l'arrêt. Parmi les études utilisant le MPR, ses définitions variaient substantiellement. Dans un autre revue, *Hess et al* ont relevé 11 méthodes de calcul pour l'adhésion. Il a fallu attendre 2008 et 2009 pour que soit proposée une définition consensuelle de l'adhésion^{451,453}.

Néanmoins, la vitesse d'évolution de la pathologie et la pharmacocinétique des traitements *ad hoc* sont à considérer. En effet, la mesure de l'adhésion n'a de sens que pour les produits prescrits au long cours et non de manière ponctuelle et elle est incompatible avec un usage « au besoin » (*i.e.* les antalgiques). Dans notre étude, nous nous sommes intéressé à l'exposition aux antidépresseurs en général ; changer de composé n'était pas une rupture de l'adhésion. Aussi, étudier de manière binaire la présence ou non d'un antidépresseur au 180^{ème} jour après initiation du traitement sans considérer l'entre deux n'aurait pas exploité tout le potentiel de nos données. Nous avons adaptée à notre étude la mesure nous semblant le plus pertinente.

Dans notre contexte, nous nous sommes fondés sur les recommandations en définissant une durée fixe de 180 jours comme standard pour un épisode de traitement par antidépresseur.¹¹⁸⁻

¹²² Notre MPR dérivé (dMPR) est donc défini par le nombre de jours de traitement délivrés au cours des 180 jours suivant l'initiation du traitement antidépresseur. Dans le cas particulier d'une délivrance couvrant une période supérieure à 180 jours, les jours excédentaires n'étaient pas comptés.

Nous avons ensuite retenu le seuil consensuel de 80% pour discriminer les patients ayant une bonne adhésion des autres. Nous nous sommes également intéressés aux patients ayant un seuil inférieur à 20%. En effet, selon la méthode d'estimation retenue, un sujet ayant un MPR inférieur à 20% aura cumulé moins de 36 jours de traitement, donc l'équivalent d'une seule délivrance de 30 jours. Ces sujets sont particuliers car l'absence de renouvellement peut être

indicatrice d'une particularité du patient (i.e. réticence à l'initiation du traitement ou prescription induite).

9.3.2.4 Limites et avantages du dMPR

Tout comme la mesure de la persistance au traitement, notre dMPR comporte certaines limites. Selon le type de produit utilisé, une valeur de l'adhésion n'aura pas la même signification en fonction de la demi-vie du produit utilisé, ce qui aura un impact critique sur l'association entre adhésion et efficacité du traitement. Cette limite de la mesure ne concerne pas les traitements antidépresseurs à demi-vie comparable dans leur forme galénique standard. Cependant, notre mesure de l'adhésion tend à surestimer l'exposition réelle puisque nous considérons chaque délivrance comme intégralement ingérée.

De plus, notre dMPR a pu mener à une surestimation de l'adhésion dans certains cas. En effet, il ne nous était pas possible de distinguer les patients ayant une combinaison de différents antidépresseurs. Ainsi, certains patients recevant une combinaison de deux antidépresseurs durant 90 jours auront un dMPR de 100%. De même, lors d'un changement de traitement, un patient passant à un autre antidépresseur au cours d'une prescription en cours se verra comptabilisé la totalité des jours de traitement délivrés pour les deux molécules. La mesure est donc assez permissive pour les patients compliqués.

En revanche, notre dMPR permet d'évaluer l'ensemble de l'exposition aux antidépresseurs indépendamment de la fréquence de renouvellement des délivrances. Ainsi cette mesure permet de compléter l'estimation de la persistance et d'identifier les patients n'ayant pas reçus le nombre de jours de traitement minimum nécessaire pour atteindre l'objectif thérapeutique visé.⁴⁵⁴ De plus, un patient renouvelant sa délivrance en avance (donc avec chevauchement des délivrances) se verra attribué une valeur identique à celle du cas où toutes les délivrances sont renouvelées sans intervalle de temps les séparant. Aussi de nombreuses études ont publié des estimations de l'adhésion sérieusement biaisées en utilisant un MPR évalué sur la période séparant la première et la dernière délivrance. Ainsi le cas d'une délivrance unique résultait mécaniquement en un MPR de 100%. Notre mesure était protégée de ce biais par l'utilisation d'une fenêtre de temps homogène entre les patients.^{455,456}

9.4 Méthode d'analyse statistique, adaptation du modèle de Cox

Notre étude a pour but d'évaluer l'association entre non persistance au traitement à 180 jours et le groupe d'âge des patients tout en tenant compte de leurs caractéristiques. Notre étude

comporte quelques particularités de par son *design* (étude de cohortes appariées) et la nature des données (les durées des délivrances sont assez homogènes), ce qui implique quelques adaptations méthodologiques.

Lors de l'étude de la survenue d'un évènement au cours du temps, comme la persistance au traitement, il est intéressant de considérer le phénomène de censure. Il est classique d'utiliser les méthodes d'analyse de survie. En pratique, un modèle de survie comme le modèle de Cox permet d'associer la survie d'un patient, ou d'un traitement, à une liste de facteurs pronostiques tout en mettant en évidence le poids spécifique de chacun d'entre eux. Dans une étude de type survie, le nombre d'évènements doit être environ dix fois plus élevé que le nombre de covariables étudiées (c'est-à-dire celles parmi lesquelles on va sélectionner les facteurs pronostiques).⁴⁵⁷ Pour les caractéristiques continues, il semble que la perte d'information résultant de la catégorisation soit relativement faible si l'on choisit une séparation en trois classes ou plus.⁴⁵⁸ Ces caractéristiques ont été prises en compte lors du développement des modèles statistiques.

9.4.1 Hypothèses du modèle

D'un point de vue plus théorique, le modèle de Cox postule que $h(t)$, le risque instantané de survenue de l'évènement d'intérêt chez un patient, s'il est caractérisé par un ensemble de p variables explicatives Z_1, \dots, Z_p peut s'écrire sous la forme:

$$h(t) = h_0(t) \cdot \exp(\beta_1 Z_1 + \dots + \beta_p Z_p)$$

Où $h_0(t)$ est une fonction dépendant du temps exprimant le « risque de base », arbitraire et non définie, elle correspond à la situation où tous les facteurs de risque sont absents c'est-à-dire que les Z_p sont nuls.

Z_p est le vecteur associé à la variable explicative p pour chaque individu.

β_p est le vecteur à estimer associant les variables explicatives à la variable expliquée.

Ainsi pour une variable dichotomique, le rapport des risques instantanés de deux individus présents dont l'un présente Z ($Z=1$) et l'autre non ($Z=0$) s'écrit :

$$RR = h(t, Z1) / h(t, Z0)$$

$$RR = h_0(t) \cdot \exp(\beta Z1)$$

$$h_o(t).exp(\beta Z_0)$$

$$RR= exp(\beta Z_1- \beta Z_0)$$

$$RR= exp(\beta.1 - \beta.0)$$

$$RR= exp(\beta)$$

Ainsi, au sein de l'échantillon et durant l'observation, β est estimé pour tout individu à chaque temps t de survenue d'un événement.

A chaque temps t est estimée une vraisemblance dite partielle. C'est le produit des vraisemblances partielles qui déterminera la vraisemblance totale du modèle. Il existe différentes méthodes de maximisation de la vraisemblance, une méthode spécifique utilisée dans le contexte de notre étude est décrite en annexe 12.3.

Des postulats précédents peuvent se déduire les deux hypothèses sous-jacentes à l'utilisation du modèle de Cox. La première est que le β_p estimé par la méthode du maximum de vraisemblance sera considéré commun à tous les individus de l'échantillon. La seconde est que le logarithme de $h(t)$ est une fonction linéaire de Z . En effet :

$$\ln(h(t))=\ln(h_o(t)) + (\beta_1 Z_1+\dots+\beta_p Z_p)$$

Le fait que β_p est constant traduit que le rapport de risques instantanés de survenue de l'événement d'intérêt chez deux sujets est indépendant du temps. Ainsi, tout au long de la période d'observation l'influence du facteur étudié ne doit pas varier significativement, c'est l'hypothèse des risques proportionnels. La seconde hypothèse est dénommée hypothèse de log linéarité.

9.4.1.1 Application et spécificités de l'étude de l'arrêt du traitement en utilisant les données issues de systèmes automatisés

Les durées que nous cherchons à étudier sont calculées par la succession des temps séparant deux délivrances d'antidépresseur et le nombre de jours censé être couverts par ces traitements délivrés. La plus part des délivrances observées résultent d'en général d'une prescription 14, 30, 60 ou 90 jours. Ces durées « unitaires » n'ont au final qu'assez peu de

modalités ce qui peut engendrer quelques particularités à considérer lors de l'étude de la survenue de discontinuation du traitement. D'une part les durées des délivrances observées ne permettent pas de dater avec précision la survenue de la discontinuation et cette dernière ne peut survenir au cours de la première délivrance, ce qui pourra perturber l'estimation de la durée avant discontinuation du traitement. D'autre part la faible hétérogénéité des durées de prescriptions génère un nombre important d'événements identifiés comme simultanés, ce qui peut perturber l'estimation des effets associées aux variables explicatives des modèles.

9.4.1.2 Estimation de la durée avant discontinuation du traitement

Dans le contexte de notre étude, l'hypothèse de proportionnalité des risques implique que le différentiel de risque de discontinuation entre le groupe âgé et non âgé reste constant au cours du temps. Plusieurs méthodes peuvent être mises à contribution afin de vérifier la plausibilité de cette condition. La plus simple est une méthode graphique reposant sur l'analyse des courbes de risque tracées à partir des estimateurs de survie de Kaplan-Meier, la proportionnalité des risques est alors acceptée sous à la condition idéale que les courbes de risque au cours du temps (on représente alors classiquement pour chaque groupe la courbe du logarithme du logarithme de l'inverse de la probabilité de survie en fonction du logarithme du temps) restent parallèles. En pratique, des courbes qui ne se croisent pas suffiront à valider l'hypothèse. Cette approche est facile à mettre en œuvre mais ne permet pas la prise en compte de l'influence de multiples facteurs entre eux. Elle est donc fonctionnelle pour la sélection des variables candidates, mais dans le cas d'une analyse multivariable une vérification à posteriori du modèle final retenu sera nécessaire. Cette vérification passera par le test de l'interaction entre chacune des variables d'intérêt et le temps.

9.4.2 Application et spécificités de l'étude de l'arrêt du traitement en utilisant les données issues de systèmes automatisés

Les durées que nous cherchons à étudier sont calculées par la succession des temps séparant deux délivrances d'antidépresseur et le nombre de jours censés être couverts par ces traitements délivrés. La plupart des délivrances observées résultent d'une prescription pour 14, 30, 60 ou 90 jours. Ces durées « unitaires » n'ont au final qu'assez peu de modalités ce

qui peut engendrer quelques particularités à considérer lors de l'étude de la survenue de l'arrêt du traitement. D'une part, les durées observées de délivrance ne permettent pas de dater avec précision la survenue de l'arrêt et l'arrêt ne peut survenir au cours de la période couverte par la première délivrance, ce qui pourra perturber l'estimation de la durée du traitement. D'autre part, la faible hétérogénéité des durées de prescriptions génère un nombre important d'événements identifiés comme simultanés, ce qui peut perturber l'estimation des effets associées aux variables explicatives des modèles.

9.4.2.1 Estimation de la durée avant arrêt du traitement

Dans le contexte de notre étude, l'hypothèse de proportionnalité des risques implique que le différentiel de risque d'arrêt entre le groupe âgé et non âgé reste constant au cours du temps. Plusieurs méthodes peuvent être mises à contribution afin de vérifier la plausibilité de cette condition. La plus simple est une méthode graphique reposant sur l'analyse des courbes de risque tracées à partir des estimateurs de survie de Kaplan-Meier. La proportionnalité des risques est alors acceptée sous la condition idéale que les courbes de risque au cours du temps (on représente alors classiquement pour chaque groupe la courbe du logarithme du logarithme (log-log) de l'inverse de la probabilité de survie en fonction du logarithme du temps) restent parallèles. En pratique, des courbes qui ne se croisent pas suffiront à valider l'hypothèse. Cette approche est facile à mettre en œuvre mais ne permet pas la prise en compte de l'influence de multiples facteurs entre eux. Elle est donc fonctionnelle pour la sélection des variables candidates mais, dans le cas d'une analyse multivariable, une vérification *a posteriori* du modèle final retenu sera nécessaire. Cette vérification passera par le test de l'interaction entre chacune des variables d'intérêt et le temps.

9.4.2.2 Application à la survenue d'évènements de délivrance

Dans notre contexte, deux points se sont révélés problématiques. Premièrement, la proportionnalité des risques n'était pas respectée entre les deux groupes. Deuxièmement, la plupart des prescriptions ont une durée de 30 jours. Ainsi, par construction, les arrêts de traitement avaient une grande chance de survenir à $N \times 30$ jours ou N est le nombre de délivrances. Il en résulte donc un grand nombre d'évènements survenant au même temps, on parle alors d'*ex-aequo*.

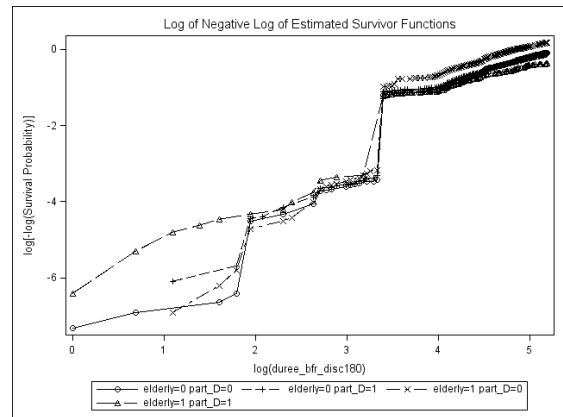
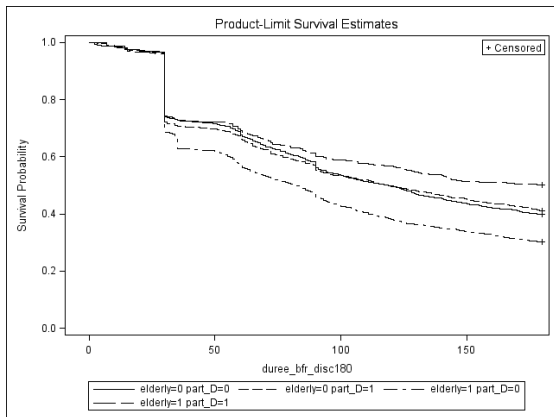
9.4.2.2.1 Proportionnalité des risques

Revenons sur le premier point. Lors de notre étude, l'hypothèse de proportionnalité des risques était violée. Une analyse plus détaillée de la survenue des arrêts de traitement au sein de chacun des groupes a montré un différentiel significatif après la première délivrance. En effet, la probabilité de survenue d'une seconde délivrance était plus faible chez les sujets âgés. Or, le délai de la survenue d'un arrêt après la première délivrance est par construction la durée couverte par la première délivrance. Cette première durée pourrait se rapprocher du concept de *bais de temps immortel*,^{459,460} puisqu'un arrêt ne peut y être observé.

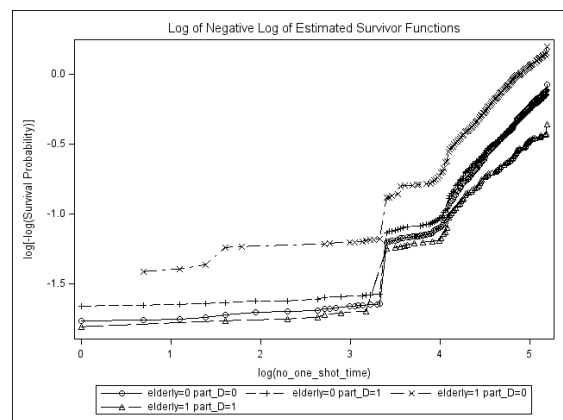
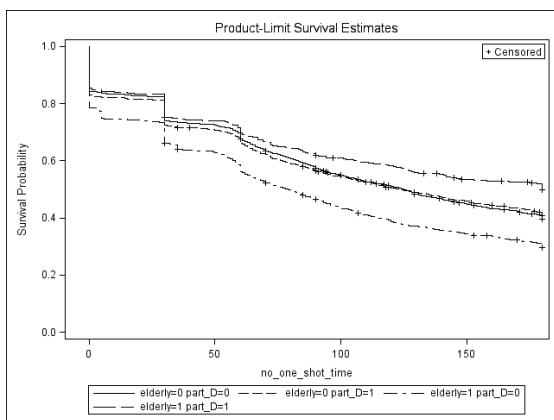
Cette première durée de traitement vierge de tout arrêt se matérialise en une droite dans la partie supérieure gauche des courbes traçant de survies Figure 11 (on remarquera par ailleurs que la droite n'est d'ailleurs pas parfaite à cause des rares délivrances de moins de 30 jours). Lorsque nous traçons les courbes de risque cumulé, les courbes de risque se croisent et s'imbriquent. Ce phénomène indique que notre période de « temps immortel » n'est pas répartie équitablement entre les groupes, menant au rejet de l'hypothèse des risques proportionnels. Ce résultat pourrait résulter d'une différence d'appréhension des traitements antidépresseurs entre les sujets âgés et adultes déjà rapportée dans la littérature.^{234,461-463}

Comme nous l'avons vu précédemment, il était plus plausible que ces délivrances uniques soient plutôt le marqueur d'un traitement non initié que d'un traitement vite arrêté. Nous avons ainsi pris le parti de compter comme nul le temps d'exposition des patients n'ayant pas renouvelé leur première délivrance. En d'autres termes nous n'avons considéré dans notre modèle de survie que les sujets ayant au moins deux délivrances d'antidépresseurs à des temps distincts. Une approche similaire a été adoptée dans d'autres études s'intéressant à l'évaluation des durées de traitement à travers l'utilisation de bases de données de délivrance.³⁸⁰

Cette correction résulte en une modification des courbes de risque. Cette approche nous a finalement permis de conclure au non rejet de l'hypothèse de proportionnalité des risques légitimant ainsi l'utilisation un modèle de Cox comme modèle de régression (Figure 11).



Estimateurs de Kaplan Meier et courbe de risque correspondante (pas de correction)



Estimateurs de Kaplan Meier et courbe de risque correspondante (avec correction)

Figure 11. Estimateurs de Kaplan Meier et courbe de risque correspondante avec ou sans correction.

9.4.2.2.2 La gestion des événements simultanés

Les données de temps à notre disposition, à savoir le nombre de jours couverts par une délivrance, étant étroitement liées aux standards de la pratique médicale ainsi qu'au rythme des visites, la majorité de nos durées étaient ainsi un multiple de trente. Nous avons ainsi rencontré un nombre significatif de sujets présentant un arrêt après le même temps passé sous traitement (13% des sujets ayant arrêté après leur seconde délivrance avaient reçu 30 jours de traitement). En fait, nous nous sommes intéressés à des événements arrivant à des temps différents mais non discernables. Ce cas de figure est assez rare lors de l'étude de phénomènes de type survie. Cette atypie nous a fait préférer la technique d'approximation d'Efron plutôt que celle de Breslow. En effet, l'estimation d'Efron semblait plus appropriée car elle utilise une approche combinatoire. Ainsi, pour chaque ordonnancement possible des sujets *ex aequo* la vraisemblance partielle pour chacun des effets étudiés est estimée.⁴⁶⁴

Afin de conforter la fiabilité de nos estimations, nous avons aussi procédé à l'estimation des mêmes associations en utilisant le temps sous une forme discrète par unités de 30 jours. L'utilisation de cette technique sous-entend que les *ex aequo*, surviennent exactement au même temps.

9.4.2.3 La gestion de l'appariement

Le *design* de notre étude permettait de s'affranchir de potentiels effets de confusion que nous ne voulions explorer, à savoir ceux du sexe, de l'année, et de la région géographique. Nous avons donc apparié pour chaque sujet âgé trois sujets non âgés de même sexe, région et ayant reçu un diagnostic de dépression la même année. L'appariement de cohorte est surtout utilisée en accidentologie,⁴⁶⁵⁻⁴⁷¹ mais rarement en épidémiologie à cause des contraintes impliquée lors du recrutement des patients. Ce n'était pas le cas de notre étude puisque nous utilisons des données déjà enregistrées, comportant un nombre considérable de patients. De plus, tous nos patients avaient le même temps de suivi.⁴⁷² L'avantage de cette technique est qu'elle permet une estimation valide du risque de survenue d'un évènement.^{382,466,468,473} Cependant, elle a un coût : En effet, en appariant, nous avons forcé notre échantillon des sujets non âgés à être identiques à notre échantillon de sujets âgés en termes de sexe, de répartition géographique et d'année de détection de la dépression. Il est alors possible de s'interroger sur la représentativité de notre échantillon de sujets dépressifs adultes non âgés.

9.5 Compléments à la discussion

Il aurait été possible de procéder différemment pour l'évaluation de la persistance au traitement antidépresseur. En effet, nous nous sommes appuyés sur les écarts entre le renouvellement des délivrances afin d'apprécier la continuité du traitement. Bien qu'ayant opté pour une stratégie plus robuste que ce qui se fait habituellement, nous restons toujours tributaires d'une information de durée de délivrance qui pourrait être sujette à caution. Lors de l'étude NCS-R,³⁴¹ Kessler *et al* ont utilisé d'autres critères issus des recommandations de l'*American Psychiatric Association*,^{107,474} afin de définir un traitement minimal adéquat selon qu'il réponde à l'un des deux critères suivants : Dans le contexte d'une pharmacothérapie d'au moins trente jours par stabilisateur d'humeur ou antidépresseur, le patient devait aussi s'être rendu à au moins quatre consultations pour dépression. Dans le contexte d'une thérapie comportementale, un minimum de huit visites d'au moins trente minutes était requis. Nous aurions donc pu créer une variable dont la valeur aurait changé selon la présence ou non des critères précédents. Cependant, cette méthode aurait nécessité de s'appuyer surtout sur les

diagnostics associés aux visites. Or nous avons précédemment vu que les données de délivrance médicamenteuse étaient plus robustes car font l'objet d'audits plus fréquents.

Nos résultats sont assez proches de ceux obtenus par Sawada *et al* qui, dans une revue des dossiers de patients, ont déterminé une persistance à six mois de 40% à 50%, avec une persistance accrue (près de 60%) chez les sujets âgés de plus de 60 ans.⁴⁷⁵ Ces taux sont aussi comparables à ceux retrouvés dans d'autres études.⁴⁷⁶

Lors de l'étude de l'association entre PDD/DDD et persistance, il est important de considérer qu'un problème de tolérance pourrait mener à un arrêt du traitement avant la fin de la titration. Ainsi un faible PDD/DDD associé à une moindre persistance pourrait autant être le reflet d'un traitement sous-dosé donc sous-efficace, que le reflet d'un traitement mal toléré dès une faible dose.

Pour ce qui est des mesures d'adhésion, il aurait pu être intéressant de tester l'effet d'une variable « nombre de prises journalières ». En effet, il a été rapporté une corrélation négative entre le nombre croissant de prises journalières et l'adhésion au traitement.^{454,477}

La persistance au traitement antidépresseur comporte de nombreux déterminants dont certains ne sont pas liés à l'état de santé du patient. En effet, en étudiant les données collectées lors de la NCS-R, Wu et coll. rapportent que 41% des sujets ont oublié ou moins pris leur traitement qui était prescrit, avec pour principales raisons : l'absence d'efficacité ressentie (31%), la présence d'effets secondaires (14%) et le coût financier du traitement (13%).³²⁹

Bien que la persistance au traitement soit une condition de la rémission, elles ne doivent être confondues. Dans notre étude, la persistance au traitement ne semblait pas influencée par la présence de comorbidités autres que l'anxiété. Cependant, on peut s'interroger sur les mécanismes d'une telle association. En effet, il est connu que les comorbidités peuvent altérer la réponse aux traitements de la dépression,⁴⁷⁸⁻⁴⁸² et diminuer les chances de guérison.⁴⁸³

Sanglier T, Saragoussi D, Milea D, Auray JP, Valuck RJ, Tournier M: Comparing Antidepressant Treatment Patterns in Older and Younger Adults: A Claims Database Analysis. JAGS 59:1197–1205, 2011

Comparing Antidepressant Treatment Patterns in Older and Younger Adults: A Claims Database Analysis

Thibaut Sanglier, PharmD, MPH,^{*†} Delphine Saragoussi, MD, MPH,[†] Dominique Milea, PharmD,^{*†} Jean-Paul Auray, PhD,^{*†} Robert J. Valuck, PhD, RPh,[§] and Marie Tournier, MD, PhD^{||#}

OBJECTIVES: To compare depressed older (≥ 65) and younger (25–64) adults with regard to antidepressant treatment patterns and to assess factors associated with 180-day nonpersistence.

DESIGN: Retrospective matched cohort study.

SETTING: U.S. managed care population.

PARTICIPANTS: Older and matched younger adults diagnosed with depression and treated with antidepressants.

MEASUREMENTS: Sociodemographic characteristics, comorbidities, polypharmacy, and characteristics of antidepressant treatment at 180 days were compared between older and younger adults. Analyses were conducted before and after the implementation of Medicare Part D on January 1, 2006, to consider the effect of this policy.

RESULTS: Few participants received psychotherapy, especially older ones; rates were constant before and after 2006. Before 2006, older adults more frequently received antidepressants at lower (odds ratio (OR) = 5.38, 95% confidence interval (CI) = 3.57–8.13) or intermediate dose (OR = 2.42, 95% CI = 1.93–3.02) and had poorer adherence to treatment ($P < .001$) than younger adults. After 2006, older adults received similar proportions of intermediate or high antidepressant doses as younger adults, but a lower dosage was still more likely to be prescribed (OR = 1.87, 95% CI = 1.09–3.20) and had higher treatment adherence ($P < .001$). Medication profile did not significantly affect the risk of nonpersistence, but increased with lower antidepressant dose ($P < .001$). Whereas nonpersistence was higher in older adults before 2006 (hazard ratio (HR) = 1.25, 95% CI = 1.22–1.46), the trend reversed after 2006 (HR = 0.76, 95% CI = 0.66–0.88).

CONCLUSION: More than half of participants with depression discontinued antidepressant treatment, and psychotherapy was rarely used. Implementation of Medicare Part D was associated with substantial changes in treatment of older adults with depression. The presence of comorbidities or polypharmacy was not associated with nonpersistence in depressed older adults. *J Am Geriatr Soc* 59:1197–1205, 2011.

Key words: adherence; antidepressants; depression; elderly; persistence

Depression is one of the most burdensome diseases worldwide and is expected to be the second most frequent cause of disability by 2020.¹ With the rapid growth of the elderly population in the United States and the expansion of the Medicare program to include outpatient prescription drug coverage for older adults, effective identification and treatment of depression in older adults is of considerable importance to patients, providers, and policy-makers.

Antidepressants have long been the standard of care for the treatment of depression in adults. Persistence with antidepressant treatment is critical to achieve remission of depressive symptoms. Although much is known about patterns of antidepressant treatment for depression in younger and middle-aged adults, depression in older adults is less well understood and presents unique clinical challenges, including more comorbidities and longer time to treatment response.^{2,3} Guidelines usually recommend that antidepressant treatment continue for at least 4 to 6 months after symptom resolution in working-age adults, whereas a longer duration is often recommended in older adults.^{3–5} In addition, older age stigmatization and lower socioeconomic status may impede treatment access in several ways.^{6,7} Such characteristics may increase the perception that depressed older adults are difficult to treat, but growing evidence suggests that benefits from treatment are similar to those observed in younger people with depression.³

From the *Université Claude Bernard Lyon I, Villeurbanne, France; †H. Lundbeck A/S, Global Outcomes Research Division, Issy-les-Moulineaux, France; ‡CNRS UMR5823, Villeurbanne, France; §School of Pharmacy, Anschutz Medical Campus, University of Colorado, Aurora, Colorado; ||INSERM U657, Bordeaux, France; and #Université Victor Segalen Bordeaux 2, Bordeaux, France.

Address correspondence to Thibaut Sanglier, H. Lundbeck A/S, Global Outcomes Research Division, 37-45 Quai du Président Roosevelt, 92445 Issy-les-Moulineaux Cedex, France. E-mail: thsa@lundbeck.com

DOI: 10.1111/j.1532-5415.2011.03457.x

Furthermore, when considering suicide risk, some evidence suggests that antidepressant treatment may confer even greater protection in older than younger adults.⁶ Finally, to the authors' knowledge, no prior studies have compared nonpersistence rates of older and younger adults with depression or the possible determinants of nonpersistence.

Observational data can be used to help identify differences between older and younger adults with regard to the pattern and duration of depression treatment. In that respect, large medical claims databases available in the United States are of particular interest. They provide medical data from large, nationally representative populations, and the availability of data for large numbers of subjects over long periods of time allows for retrospective description of the evolution of medical practices and drug utilization patterns.

The aims of this study were to compare antidepressant-treated, depressed older adults (≥ 65) and younger (25–64) adults with regard to antidepressant treatment patterns and to assess associations between patient characteristics and the risk of nonpersistence.

METHODS

Design

This study was a matched cohort analysis of depressed individuals treated with an antidepressant drug who were members of health plans contained in the IMS LifeLink Healthplan Database (Watertown, MA). Characteristics of patients, their diagnosis history and antidepressant treatment patterns at inclusion and during a 6-month follow-up period were extracted from the data set from July 1, 2002, to December 31, 2007.

IMS LifeLink Healthplan Database

The IMS LifeLink Healthplan Database is an anonymized U.S. health insurance claims database that includes medical, specialty, facility, and pharmacy paid claims from more than 85 national managed care plans representing more than 47 million people. The distributions of age, sex, and region are not statistically different from those of the 2000 U.S. Census data. Of Medicare plan options, only Medicare managed care plans are included in this database. None of the insurance plans included in this analysis had carve-outs that contractually separated mental health specialty care from primary care or in any way prevented the identification of psychiatric medications, specialists, or primary care physicians. Billing diagnoses are coded using *International Classification of Diseases, Ninth Revision* (ICD-9) codes, procedures are coded using the *Current Procedural Terminology-4* (CPT-4) and *Healthcare Common Procedure Coding System* (HCPCS) codes, and dispensed prescription drug claims are coded using the *Generic Product Identifier* (GPI) coding system.

Study Population

Participants meeting the following inclusion criteria constituted the older group: aged 65 and older at time of depression diagnosis; had a new episode of depression as defined by the Health Plan Employer Data and Information Set (HEDIS) criteria (ICD-9 Clinical Modification code of 296.2, 296.3, 300.4, or 311), no other depression-related diagnoses during the 120 days before depression diagnosis,

and no antidepressant medication claims (GPI code 58) in the 90 days before depression diagnosis;⁸ had their first antidepressant medication claim (index dispensing) recorded within 120 days of first depression diagnosis (index diagnosis) of the new episode; had continuous enrollment in the database during the year preceding or after the index diagnosis date to ensure equal follow-up for outcome observation; and had no diagnosis of schizophrenia (ICD-9 code 295) or bipolar disorder (ICD-9 codes 296.0, 296.1, 296.4–296.8) in the year preceding or after the depression diagnosis date. Each older adult identified was matched with respect to sex, year of diagnosis, and U.S. Census region to three younger adults with a new episode of depression treated with an antidepressant and meeting the above inclusion criteria (except for age).

Measures

Patient Characteristics

Participants were described according to the following variables recorded in the database: sex, history of depression, chronic diseases, type of healthcare plan (commercial, Medicare, Medicaid), and the provider of this plan (health maintenance organization or other). A history of depression was defined as the report of at least one previous diagnosis of depression or at least one antidepressant dispensing within the year before the index diagnosis date. Chronic diseases were assessed over the 12 months before the index diagnosis date using the *Chronic Disease Indicator* (CDI),⁹ disregarding depression items. A CDI score greater than 0 defined the presence of chronic comorbidity. Polypharmacy at the index dispensing date was defined as the presence of four or more different, nonantidepressant compounds (unique 8 first digits of the GPI code) in the claims recorded during the month before the index dispensing date, the month after, or both. Because assessment of chronic morbidities and polypharmacy were likely to be correlated, these factors were studied using a combination of these two binary variables, which were called the medication profile. The different medication profiles (levels of complexity) considered were low (no comorbidity or polypharmacy), intermediate (comorbidity or polypharmacy), and high (comorbidity and polypharmacy).

Characteristics of Antidepressant Treatment

Treatment of depression was assessed using the following variables: specialty of prescriber, product and dispensed dose. Specialty of prescriber comprised four categories: primary care physician (general practitioner, family practitioner, internist, gynecologist, pediatrician, physician assistant, nurse practitioner), mental health specialist (psychiatrist), other, and unknown. The type of dispensed antidepressant was described according to newer-generation agents (selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs; GPI code 5816) and serotonin or norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs; GPI code 5818)) and other agents (e.g., alpha-2 receptor antagonists (GPI code 5803), monoamine oxidase inhibitors (GPI code 5810), modified cyclics (GPI code 5812), tricyclic antidepressants (TCAs; GPI code 5820), miscellaneous antidepressants (GPI code 5830)). Cases of treatment episode having multiple antidepressant compounds dispensed the first day were categorized as

combination therapy. Combinations were categorized as SSRIs or SNRIs if such antidepressants were present.

The dose of each antidepressant dispensed was assessed using the dispensed daily dose:defined daily dose ratio (DispDD:DDD ratio). The World Health Organization Collaborating Center (WHOCC) for Drug Statistics Methodology defined DDD as the "assumed average maintenance dose per day for a drug used for its main indication in adults."¹⁰ DispDD was calculated as follows; for the first antidepressant initiated: (maximum tablet (or therapeutic unit) dosage × number of delivered tablets)/number of days theoretically covered by the dispensing. For analytical purposes, the DispDD:DDD ratio was split into three categories: low (<0.5), medium (0.5–1.5) and high (>1.5).

Time from diagnosis to dispensing was defined as the number of days between diagnosis date and dispensing date. Psychotherapy was assessed using CPT-4 codes 908x. Two or more occurrences of a psychotherapy code during the 180 days of follow-up were used as proxy for psychotherapy. It was assumed that patients with only one claim for psychotherapy might have undergone, for instance, assessment or referral without receiving psychotherapy per se.

Antidepressant Treatment Adherence and Course

Adherence and treatment course were assessed during the following 180 days after the index dispensing (follow-up period). A derivation of the Medication Possession Ratio (dMPR) was used as a proxy for adherence and was calculated by dividing the number of days covered by any antidepressant dispensing occurring during follow-up by 180. In case of a dispensing exceeding the end of the period, days in excess were not taken into account. dMPR was categorized as poor (<0.20) (patients with only one claim), intermediate (0.20–0.79), or good (≥0.80).

Treatment course was explored during the follow-up period through two dimensions: nonpersistence and first treatment change. Considering usually poor adherence with regard to antidepressant treatments and heterogeneity in dispensing durations, a grace period was allowed until refill, which corresponded to twice the period covered by the latest prescription fill. For example, participants who received 30 days of antidepressant treatment was declared still on treatment if they refilled on the 60th day or before. If the refill occurred on the 61st day, later, or never, the treatment was considered as interrupted on the 31st day. The refill could be for the same antidepressant or another, and addition of a second antidepressant or modification of the initial antidepressant dispensing was allowed. In case of hospitalization during the treatment period (because patients are then dispensed drugs by the hospital, and claims are not recorded in the database), the length of stay was added to the grace period. A patient was then defined as nonpersistent if the treatment was interrupted before the 180th day after the index dispensing.

Treatment changes were assessed for the index antidepressant(s) only. Treatment change could correspond to four mutually exclusive events occurring during follow-up: discontinuation (patient stopping the first antidepressant without any reimbursement claim for any other antidepressant over the grace period); combination (addition of one or more antidepressant(s) to that (those) dispensed at first dis-

persing date, with antidepressant claims overlapping 31 days or more); switch (patient stopping at least one of the antidepressant(s) dispensed at the first dispensing date and having a claim for another antidepressant (International Nonproprietary Name (INN) different from that dispensed at the diagnosis date), with two dispensing overlapping 30 days or less); and reduction (in case of dispensing of several antidepressants at first dispensing date, discontinuation of at least one but not all antidepressants during follow-up). Patients who presented with consecutive reimbursement claims for the same antidepressant(s) as at the diagnosis date (same INN, whatever the dosage) were classified as "no change." Antidepressant treatment duration was defined as the number of days between first antidepressant dispensing date and last day covered by any antidepressant delivered before discontinuation, disregarding switching.

Statistical Analysis

Descriptive statistics were used to describe patient characteristics and treatment patterns. Categorical variables were described using frequencies and percentages. Apart from age, which is presented as mean ± standard deviation, continuous variables were categorized.

Associations between age group (older vs younger adults) and patient characteristics were measured using conditional logistic regression. Selection of variables in the model was based on univariate analyses ($P < .20$), and those kept in the final model were chosen according to a backward manual procedure. The variables DispDD:DDD ratio, history of depression, medication profile, and type of antidepressant dispensed at index diagnosis date were retained. Prescriber specialty was not included because of interactions with polypharmacy and missing data.

The effect of patient characteristics on the risk of nonpersistence was assessed using Kaplan-Meier curves and stratified Cox proportional hazards models. All variables associated with nonpersistence at 180 days at $P < .20$ were tested in multivariable regression analyses and were selected according to a forward manual procedure. Because, by construct, the first antidepressant claim fell in a time period during which nonpersistence could not be observed, this time period was discarded in patients with a single antidepressant dispensed. The proportional hazard hypothesis was verified using interaction terms between each risk factor and time. As for analysis of the variables associated with age group, type of prescriber was not included in the models.

Because of a significant modification effect of the antidepressant dispensing year on other variables, analyses were conducted separately according to the antidepressant dispensing date (before 2006 or after 2006). All analyses were performed using SAS software version 9.2 (SAS Institute, Inc., Cary, NC).

RESULTS

Patient Characteristics

One thousand six hundred fifteen older adults meeting inclusion criteria and 4,845 matched younger adults with depression were identified. Participant characteristics are summarized in Table 1. Older participants were more likely to have a high (47.6% vs 19.7%) or intermediate medication

profile (complexity) (37.4% vs 33.9%) than younger participants. This difference was still observed after 2006, but the magnitude of the difference narrowed between the groups (Table 2).

Treatment Characteristics According to Age Group

In the older group, SSRIs (78%) were the most frequently dispensed class of antidepressant (12%), followed by SNRIs (5%), TCAs (3%) and combinations (2%). The five most frequently dispensed antidepressants at treatment initiation were sertraline (24%), paroxetine (18%), escitalopram (15%), citalopram (11%) and fluoxetine (10%). In the younger adult group, SSRIs (66%) were also more frequently dispensed than other classes (17%), followed by SNRIs (12%), TCAs (2%), and combinations (3%). The five most frequently dispensed antidepressants were escitalopram (22%), sertraline (16%), bupropion (14%), fluoxetine (12%), and venlafaxine (8%). During the entire study period, primary care physicians were the most frequent prescribers of antidepressants, especially in younger adults (Table 2).

Patients in both groups were usually treated within the range of intermediate antidepressant doses (DispDD:DDD ratio 0.5–1.5), although older adults were significantly more frequently dispensed low (odds ratio (OR) = 5.38, 95% confidence interval (CI) = 3.57–8.13) or intermediate (OR = 2.42,

95% CI = 1.93–3.02) doses before 2006 than after and more frequently than younger adults. After 2006, older participants had no significant differences in proportions of intermediate or high doses than younger adults, but older age was still associated with more frequent dispensing of lower doses (OR = 1.87, 95% CI = 1.09–3.20), as seen before 2006. Psychotherapy use during follow-up was less frequent in older participants than younger before (OR = 0.51, 95% CI = 0.41–0.63) and after (OR = 0.45, 95% CI = 0.34–0.60) 2006.

Nonpersistence and Switching of First Antidepressant

Nonpersistence and switch rates of the index antidepressant treatment differed between age groups and also between periods of time. Before 2006, the proportion of participants nonpersistent with 180 days of antidepressant treatment was higher in the older group than in the younger group (univariate OR = 1.55, 95% CI = 1.30–1.84) (Table 2). The opposite trend was observed after 2006 (univariate OR = 0.65, 95% CI = 0.53–0.80). In addition, whereas no difference was shown before 2006 between older and younger adults with regard to the proportion of subjects receiving treatment, older adults were less likely than younger adults to be switched to another antidepressant after 2006 (univariate OR = 0.58, 95% CI = 0.42–0.85).

Treatment Adherence

Adherence to treatment, as measured using the dMPR, was intermediate (0.20–0.79) or good (≥ 0.80) in more than three-quarters of participants in both groups (Table 2). Whereas older adults were more frequently found to have poor (<0.20) or intermediate dMPR before 2006 (univariate OR = 2.00, 95% CI = 1.64–2.43; univariate OR = 1.26, 95% CI = 1.07–1.49, respectively), this trend was reversed after 2006, when older adults were more frequently found to have good dMPR.

Risk of Nonpersistence

Kaplan-Meier curves of treatment survival estimate (Figure 1) showed significantly shorter duration of treatment in the older group before 2006 (median 84.0, interquartile ratio (IQR) 150 days vs 119, IQR 150 days, LogRank $P < .001$). After 2006, the duration of treatment in the older group was significantly longer (median 180, IQR 149 days vs 119 IQR 150 days, LogRank $P < .001$). During the same periods of time, younger adults did not show any modification in their nonpersistence on antidepressant treatment.

The shift in older participants' nonpersistence rates was further analyzed by assessing the effect of patient characteristics on the risk of nonpersistence (Table 3). Before 2006, older participants showed a greater risk of nonpersistence (hazard ratio (HR) = 1.25, 95% CI = 1.12–1.38), whereas this trend reversed after 2006 (HR = 0.76, 95% CI = 0.66–0.88). The medication profile (complexity) and prior history of depression did not significantly affect the risk of nonpersistence. There was a greater risk of nonpersistence for older participants receiving an intermediate (HR = 1.71, 95% CI = 1.54–1.90 before 2006 and OR = 1.76, 95% CI = 1.52–2.03 after 2006) or low dose (HR = 2.50, 95% CI = 2.05–3.05 before 2006 and HR = 2.18, 95% CI = 1.64–2.90 after 2006) than a high

Table 1. Participant Characteristics at Depression Diagnosis

Characteristic	Older n = 1,615	Younger n = 4,845
Female, n (%)	1,138 (70.5)	3,414 (70.5)
Age, mean \pm standard deviation	78.1 \pm 7.8	43.8 \pm 9.9
Region, n (%)		
Midwest	812 (50.3)	2,436 (50.3)
East	403 (25.0)	1,209 (25.0)
South	352 (21.8)	1,056 (21.8)
West	48 (3.0)	144 (3.0)
Type of healthcare plan, n (%)		
Commercial	2 (0.1)	4,573 (94.4)
Medicaid	0 (0.0)	82 (1.7)
Medicare	1,613 (99.9)	11 (0.2)
Self-insured	0 (0.0)	159 (3.3)
Medicare gap	0 (0.0)	1 (0.0)
Missing or unknown	0 (0.0)	19 (0.4)
Type of provider for healthcare plan, n (%)		
Health maintenance organization	1,332 (82.5)	1,757 (36.3)
Other (e.g., point of service, preferred provider organization, consumer-driven health care, indemnity, and unknown)	283 (17.5)	3,088 (63.7)
History of depression or antidepressant prescription during the 12 months preceding diagnosis date, n (%)*	429 (26.6)	1,153 (23.8)
Year of depression diagnosis, n (%)		
2003	195 (12.1)	585 (12.1)
2004	411 (25.5)	1,233 (25.5)
2005	435 (26.9)	1,305 (26.9)
2006	574 (35.5)	1,722 (35.5)

Table 2. Factors Associated with Depression Treatment in Older and Younger Adults Before and After 2006

Factor	Antidepressant Initiated Before 2006*				Antidepressant Initiated After 2006*			
	%		AOR (95% CI)	P-Value	%		AOR (95% CI)	P-Value
	Older	Younger			Older	Younger		
Medication profile [§]								
Low	15.0	46.3	1	<.001	27.9	44.0	1	<.001
Intermediate	37.4	33.9	3.33 (2.69–4.12)		33.9	36.3	1.41 (1.11–1.80)	
High	47.6	19.7	7.25 (5.81–9.03)		38.2	19.7	2.89 (2.26–3.70)	
History of depression or antidepressant prescription	24.1	24.1	0.89 (0.74–1.08)	NS	30.7	23.3 [†]	1.34 (1.07–1.68)	.01
Type of antidepressant provided								
Other	16.5	20.0	1	<.001	14.1	19.3	1	.001
Serotonin norepinephrine reuptake inhibitor or selective serotonin reuptake inhibitor	83.5	80.0	1.86 (1.47–2.36)		85.9	80.7	1.66 (1.23–2.23)	
Psychotherapy provided	14.0	26.8 [†]	0.51 (0.41–0.63)	<.001	12.6	24.3 [†]	0.45 (0.34–0.60)	<.001
Dispensed daily dose: defined daily dose ratio								
High	13.9	27.2	1	<.001	21.5	25.1	1	.045
Intermediate	78.0	68.4	2.42 (1.93–3.02)		73.4	71.0	1.25 (0.98–1.59)	
Low	8.1	4.4	5.38 (3.57–8.13)		5.1	4.0	1.87 (1.09–3.20)	
Days from diagnosis to prescription								
<14	62.9	60.0	NA		46.1	60.3	NA	
14–90	32.2	36.0	NA		39.3	34.7	NA	
>90	4.9	4.0	NA		14.6	5.0	NA	
Prescriber specialty								
Primary care physician	47.4	63.3	NA		42.3	60.6	NA	
Mental health specialist	8.6	11.8	NA		9.7	11.2	NA	
Other specialist	31.6	14.0	NA		33.0	14.7	NA	
Unknown specialist	12.4	11.0	NA		15.1	13.6	NA	
Change in index antidepressant treatment								
No change	23.6	30.9	NA		42.5	32.2	NA	
Switch	10.0	11.4	NA		8.0	10.7	NA	
Combination	1.9	3.0	NA		2.5	2.9	NA	
Reduction	0.9	1.5	NA		0.3	1.1	NA	
Discontinuation	63.7	53.3	NA		46.7	53.1	NA	
Derived medication possession ratio [¶]								
Good	34.7	43.8	NA		53.0	43.5	NA	
Intermediate	39.8	40.0	NA		31.3	39.0	NA	
Poor	25.5	16.2	NA		15.7	17.5	NA	
Nonpersistent at 180 days	70.5	60.1	NA		51.0	58.8	NA	

Adjusted odds ratios (AORs) are presented for variables finally kept in the multivariable conditional logistic regression models.

* Group sizes were as follows: older adults before 2006, n = 1,005; younger adults before 2006, n = 3,047; older adults after 2006, n = 610; younger adults after 2006, n = 1,798.

[†] P < .05, [‡] .001 during univariate analysis.

[§] Low, no comorbidity and no polypharmacy; intermediate, comorbidity or polypharmacy; high, comorbidity and polypharmacy.

^{||} Low, < 0.5; intermediate, 0.5–1.5; high, > 1.5.

[¶] Poor, < 0.2; intermediate, 0.2–0.8; good, > 0.8.

CI = confidence interval.

dose. After 2006, the dispensing of an SSRI or SNRI decreased the risk of nonpersistence for older participants (HR = 0.79, 95% CI = 0.69–0.91).

DISCUSSION

Based on the treatment patterns identified in the study population, it was found that fewer than half of the participants

fulfilled 180 days of continuous antidepressant treatment and that treatment patterns for depression differed between older and younger adults. Before 2006, older adults had lower antidepressant dosages, poorer adherence to treatment, and higher nonpersistence than their younger adult counterparts. After 2006, older participants showed no significant differences in antidepressant dosages but higher DMPR and lower nonpersistence rates than younger adult

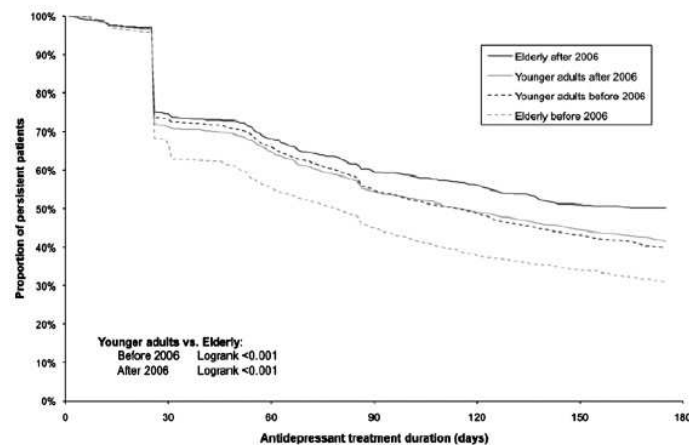


Figure 1. Antidepressant treatment duration according to age and time period for antidepressant initiation.

participants. The proportion of participants receiving psychotherapy was low, especially older participants, and did not change after 2006.

The lower observed dosage dispensed (lower DispDD:DDD ratio) is consistent with age-related metabolic considerations in older adults and a greater risk of polypharmacy. Although older participants were more often prescribed newer (and presumably better tolerated) antidepressants than younger adults, the often-complex medical profile of older adults leads to potentially greater risk of drug-drug interactions and requires caution when prescribing an antidepressant.¹¹ However, lower antidepressant dosages (DispDD:DDD ratio <0.5) and older age before 2006 independently increased the risk of nonpersistence. Previous studies showing that older adults frequently have shorter-term antidepressant use and receive lower dosages support these data.^{12–16} Although care should always be taken when initiating antidepressant treatment in older adults, they often benefit from longer periods of maintenance treatment after symptom resolution.^{17,18} Therefore, the lower antidepressant dosages and earlier discontinuation observed in older participants before 2006 may be an indication of undertreatment.

In addition, even though psychotherapy has been proven effective and is recommended in various sets of guidelines for the treatment of depression,^{3,12} it was rarely observed in the study sample. This may result from a lack of awareness of its clinical efficacy by physicians who do not refer patients to psychotherapy.¹⁹ Furthermore, the results showed that older participants received psychotherapy only half as often (13–14%) as younger adults (24–27%). The two-times greater proportion of older participants for whom an “other specialist” dispensed an antidepressant supports the hypothesis of a lack of consideration of depression or of awareness as to the recommendations for the treatment of depression^{19,20} and may explain the lower proportion of psychotherapy observed in older than younger adults. A lack of popularity of psychotherapy in older adults could contribute to this phenomenon.²¹ The higher proportion of “other specialists” is consistent with

higher comorbidity index scores in older adults and the increase in rates of chronic medical conditions with age,²² which led to nonpsychiatrists routinely caring for older adults. These results may also be due to potential differences in mobility or in help-seeking attitudes of older adults for mental disorders or because of relatively high copayments associated with psychotherapy services. It is known that lower socioeconomic status reduces access to treatment,²³ and prior studies have showed that depression is associated with cost-related medication nonadherence, especially in older adults.²⁴

Data required stratifying the analyses on pre- and post-2006 periods and showed substantial changes in the pattern of depression treatment in older participants, whereas no changes were observed in the younger adult group. It could be hypothesized that, because private health plans have to be competitive, this change can be related to the concomitant implementation of Medicare Part D on January 1, 2006, which increased drug coverage for the older population. The three following observations support this assumption. First, no modification of nonpersistence or treatment pattern in younger adults, whom the changes in Medicare coverage did not affect, followed January 1, 2006. Second, the frequency of psychotherapy in older participants, which is reimbursed through Part B of the Medicare plan, was similar before and after January 1, 2006. Third, there was a higher rate of older than younger treated participants presenting with previously untreated depression, also suggesting greater access to antidepressant treatment. The longer delay between diagnosis and antidepressant dispensing in the older group after 2006 (not observed in younger adults) seems to contradict this last point, but because most data after 2006 were recorded just after implementation of Medicare Part D, this may be due to a “launch” effect. Older adults may have been waiting for the reform to come into effect and needed time to choose an insurance plan before being dispensed an antidepressant.

Before January 1, 2006, drug coverage was a strong incentive for medically ill older adults to enroll in a private insurance plan. This enticement might have applied to a lesser extent after Medicare Part D implementation, potentially

Table 3. Patient Characteristics Associated with the Risk of Nonpersistence at 180 Days, Before and After 2006

Characteristic	Hazard Ratio (95% Confidence Interval)			
	Antidepressant Initiated Before 2006*		Antidepressant Initiated After 2006*	
	Crude [†]	Adjusted [‡]	Crude [†]	Adjusted [‡]
Older participant	1.34 (1.22–1.46) [§]	1.25 (1.12–1.38) [§]	0.81 (0.72–0.92)	0.76 (0.66–0.88)
Dispensed daily dose:defined daily dose ratio				
High (> 1.5)	1	1		1
Intermediate (0.5–1.5)	1.73 (1.56–1.92)	1.71 (1.54–1.90)	1.81 (1.57–2.09)	1.76 (1.52–2.03)
Low (< 0.5)	2.48 (2.08–2.96)	2.50 (2.05–3.05)	2.50 (1.92–3.25)	2.18 (1.64–2.90)
Serotonin norepinephrine reuptake inhibitor or selective serotonin reuptake inhibitor provided	0.89 (0.81–0.98)	1.09 (0.97–1.21)	0.66 (0.58–0.75) [§]	0.79 (0.69–0.91)
Health maintenance organization	1.16 (1.07–1.26)	1.05 (0.96–1.15)	1.07 (0.96–1.20)	1.20 (1.07–1.36)
Previous history of depression	1.08 (0.98–1.18)		0.90 (0.80–1.02)	
Medication profile [#]				
Low	1		1	
Intermediate	1.05 (0.96–1.15)		0.95 (0.84–1.08)	
High	0.99 (0.90–1.09)		0.87 (0.76–1.00)	

Estimates were calculated using stratified proportional hazards models.

* Group sizes were as follows: persistent before 2006, n = 1,511; nonpersistent before 2006, n = 2,541; persistent after 2006, n = 1,039; nonpersistent after 2006, n = 1,369.

[†] For matched pairs.

[‡] For matched pairs adjusted on factors presented in the column.

[§] $p < .001$, ^{||} .05.

[#] Low, no comorbidity and no polypharmacy; intermediate, comorbidity or polypharmacy; high, comorbidity and polypharmacy.

modifying the managed care population. Although the requirement of 1 year of history and closing the data collection by the end of 2007 might have limited this modification, the modification may have contributed to the differences observed in the characteristics of treated older participants between the two time periods. The post-2006 elderly group had less comorbidity and lower polypharmacy, which are two major impediments to a higher antidepressant dosage. This in turn may have contributed to the lower rates of nonpersistence and higher dispensed doses observed in older participants after 2006, although no change in the switch rate occurred, suggesting that antidepressant tolerance may not have been a major concern and that cost may be one of the most substantial barriers faced when treating depression.

Moreover, no significant effect was found on the risk of nonpersistence from the medication profile. It is therefore possible that lower nonpersistence in older participants after 2006 was, at least in part, related to better access to antidepressant treatment for less-complicated patients and higher antidepressant dosages.

Despite evidence that psychotherapy and antidepressant treatment are effective in this population³ and outweigh potential risks, previous studies have showed that depression in older adults is commonly undertreated.¹⁰ In addition, considering that the switching and nonpersistence results do not support a greater need for treatment stop or change, the older

group is likely to benefit as much as younger adults from antidepressant treatment. Even if change in the managed care elderly population is not to be excluded, it may be hypothesized that implementation of Medicare Part D, which increased access to drug treatment and probably affected private plan offers, was associated with better antidepressant dosage and persistence on antidepressants. This is all the more desirable, because absence of treatment increases the likelihood of poor depression outcomes, and depression is an important factor affecting hospital length of stay and comorbidity prognosis.^{10,25,26} Nevertheless, these results show that there is room for additional improvement, which may target even better the use of antidepressants and greater use of psychotherapy in depressed patients.

A major limitation of observational studies such as this is that they can collect data only on certain aspects of medical care. In particular, nonpersistence could only be estimated through prescription fill records, and there were no data regarding consumption of the drug by participants. Moreover, concerns about tolerability and treatment response are not easily measured in claims databases. Hence, even considering antidepressant switching as a proxy for tolerability, it cannot be excluded that lower doses and greater discontinuation by older adults may reflect a poorer response secondary to lower dose or poorer tolerability and not trying a different antidepressant. Another limitation may be that only the last episode of depression

was studied, when patients may have had several episodes over the study period. Although selection of new episodes of depression was made according to the HEDIS, and history of depression was taken into account in the analyses, this may have increased the number of participants with more-severe or more-chronic depression, leading to selecting participants who were more persistent. However, older participants treated after 2006 were associated with lower comorbidity, lower polypharmacy, and a higher rate of first-time antidepressant users. Therefore, these results instead support that, after 2006, access to antidepressants was extended to older participants with a lower level of illness, but important confounders, such as depression severity, and reason for dispensing and nonpersistence, should be considered. In addition, the composition of the dataset did not permit within-plan standard errors or correlations to be determined. Furthermore, the fact that the IMS LifeLink Healthplan Database only comprises Medicare managed care plans, but not other Medicare health plans, the study may have selected older participants with higher incomes than the general population of older adults. Therefore, the real-life effect of implementation of Medicare Part D on access to and nonpersistence with antidepressant treatment, as well as differences observed between older and younger adults, may be somewhat different from those described here.

The strength of claims databases is the provision of a valid and broad overview of the dispensing of antidepressant in routine clinical practice. The present design also allowed older adults before and after 2006 to be assessed. A younger adult group was also used as an internal control over the same periods of time. This is of great importance, because the characteristics of the younger adult group remained stable over both periods of time. Because of different treatment practices, some of the estimates could have been biased. Because titration or hospitalization may have occurred more frequently in the older group, those potential biases were taken into consideration. The higher frequency of antidepressant titration in older participants was controlled by selecting the highest DispDD:DDD ratio recorded before the first treatment change. The more-frequent hospitalizations in older participants, associated with the fact that hospital drug dispensing is not recorded in claims databases, could have led to misclassification of treatment discontinuation. Extending the dispensing grace period by the length of stay in cases in which a period of hospitalization occurred during the range of antidepressant dispensings mitigated this potential bias.

CONCLUSION

Persistence with antidepressant treatment and adequate dosage are prerequisites for effective treatment of depression. The present analysis shows that nonpersistence and low dosage were more frequent in older participants before 2006, which was in line with the general perception that older adults are more difficult to treat, but greater persistence and higher dosages were observed after implementation of Medicare Part D on January 1, 2006, and the subsequent alleviation of an important economic barrier in the treatment of depression in older adults. After this date, differences with regard to dosage narrowed between age

groups, and persistence became even greater in older participants than in younger adults. Comorbidity was not associated with nonpersistence. The data suggest that there remains room for better treatment, using more-frequent psychotherapy combined with better-tolerated agents.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors wish to acknowledge the editorial assistance of Guillaume Hébert, PhD, in the research and production of this manuscript.

Conflict of Interest: This study was funded by H. Lundbeck A/S, the manufacturer of escitalopram. TS received a fellowship funded by H. Lundbeck A/S, DS, and DM are full-time employees of H. Lundbeck A/S. RJV has received research funding from Forest Research Institute, H. Lundbeck A/S, and Eli Lilly and Company. JPA and MT declare no competing interests.

Author Contributions: TS: study conception, data analysis, and drafting of the manuscript. DS and DM: data analysis and editing the manuscript. JPA, MT, and RJV: study conception, data interpretation, and editing the manuscript.

Sponsor's Role: H. Lundbeck A/S supported this study but played no part in the study and design of this study.

REFERENCES

- Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1498–1504.
- Whyte EM, Dew MA, Gildengers A et al. Time course of response to antidepressants in late-life major depression: Therapeutic implications. *Drugs Aging* 2004;21:531–554.
- Alexopoulos GS. Depression in the elderly. *Lancet* 2005;365:1961–1970.
- Pepin R, Segal DL, Coolidge FL. Intrinsic and extrinsic barriers to mental health care among community-dwelling younger and older adults. *Aging Mental Health* 2009;13:769–777.
- Wu CH, Erickson SR, Kennedy J. Patient characteristics associated with the use of antidepressants among people diagnosed with DSM-IV mood disorders: Results from the National Comorbidity Survey Replication. *Curr Med Res Opin* 2009;25:471–482.
- Barak Y, Oliner A, Aizenberg D. Antidepressants reduce the risk of suicide among elderly depressed patients. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:178–181.
- Baldwin RC, Anderson D, Black S et al. Guideline for the management of late-life depression in primary care. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003;18:829–838.
- Geddes JR, Carney SM, Davies C et al. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: A systematic review. *Lancet* 2003;361:653–661.
- HEDIS Volume 2: Technical Specifications. Washington, DC: National Committee for Quality Assurance, 2004.
- Malone DC, Billups SJ, Valuck RJ et al. Development of a chronic disease indicator score using a Veterans Affairs Medical Center medication database. *IMPROVE Investigators*. *J Clin Epidemiol* 1999;52:551–557.
- Unutzer J, Katon W, Callahan CM et al. Depression treatment in a sample of 1,801 depressed older adults in primary care. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:505–514.
- Mallet L, Spinewine A, Huang A. The challenge of managing drug interactions in elderly people. *Lancet* 2007;370:185–191.
- Alexopoulos GS, Katz IR, Reynolds CF III et al. The expert consensus guideline series. Pharmacotherapy of depressive disorders in older patients. *Postgrad Med* 2001; Spec No Pharmacotherapy 1–86.
- Dalby DM, Hirdes JP, Hogan DB et al. Potentially inappropriate management of depressive symptoms among Ontario home care clients. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008;23:650–659.
- Harman JS, Edlund MJ, Fortney JC et al. The influence of comorbid chronic medical conditions on the adequacy of depression care for older Americans. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:2178–2183.
- Kuzuya M, Masuda Y, Hirakawa Y et al. Underuse of medications for chronic diseases in the oldest of community-dwelling older frail Japanese. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:598–605.

17. VanTallie TB. Subsyndromal depression in the elderly: Underdiagnosed and undertreated. *Metabolism* 2005;54:39–44.
18. Mitchell AJ, Subramaniam H. Prognosis of depression in old age compared to middle age: A systematic review of comparative studies. *Am J Psychiatry* 2005;162:1588–1601.
19. Mueller TI, Kohn R, Leventhal N et al. The course of depression in elderly patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004;12:22–29.
20. Alvidrez J, Areean PA. Physician willingness to refer older depressed patients for psychotherapy. *Int J Psychiatry Med* 2002;32:21–35.
21. Davison TE, McCabe MP, Mellor D et al. Knowledge of late-life depression: An empirical investigation of aged care staff. *Aging Ment Health* 2009;13:577–586.
22. Rush AJ. STAR*D: What have we learned? *Am J Psychiatry* 2007;164:201–204.
23. Harpole LH, Williams JW Jr, Olsen MK et al. Improving depression outcomes in older adults with comorbid medical illness. *Gen Hosp Psychiatry* 2005;27:4–12.
24. Simon GE, Fleck M, Lucas R et al. Prevalence and predictors of depression treatment in an international primary care study. *Am J Psychiatry* 2004;161:1626–1634.
25. Briesacher BA, Gurwitz JH, Soumerai SB. Patients at-risk for cost-related medication nonadherence: A review of the literature. *J Gen Intern Med* 2007;22:864–871.
26. Altamura AC, Dell'osso B, Vismara S et al. May duration of untreated illness influence the long-term course of major depressive disorder? *Eur Psychiatry* 2008;23:92–96.

10 Etude personnelle complémentaire: Cohérence des résultats

10.1 Justification

A l'exception de notre étude de coûts, nous avons étudié dans les parties précédentes les sujets âgés ayant souscrit à des plans d'assurance privés. La population des sujets âgés assurés se répartissant entre des plans privés et le plan fédéral Medicare, les conclusions de nos études ne sont peut être pas généralisables à la totalité de la population des sujets âgés américains. En effet, plusieurs études ont montré que ces deux populations présentaient des caractéristiques socio-économiques différentes (niveau de santé, éducation, revenu etc.).⁴⁸⁴ Cependant, ces différences n'invalident peut être pas pour autant nos conclusions. En d'autres termes, bien que ces deux populations âgées et déprimées soient probablement différentes, la population déprimée âgée assurée par la Medicare fédérale est peut être elle aussi sous-traitée.

10.2 Objectif

Nos objectif dans cette étude complémentaire était de comparer deux échantillons de sujets âgés déprimés présentant des couvertures d'origines privée ou fédérale et d'évaluer de potentielles divergences dans les modalités de prise en charge de la dépression entre les deux échantillons.

10.3 Méthodes

Nous avons bénéficié de l'échantillon recruté pour l'«Etude du coût de la dépression chez les assurés Medicare» pour comparer les proportions d'initiation de traitement et de persistance au traitement à six mois dans deux échantillons, l'un issu de Lifelink® et l'autre issue de Medicare. Puisqu'un accès direct aux données Medicare n'était pas possible, cette étude est sujette à d'importantes contraintes. Nous avons donc pris le parti de faire quelques « clichés » permettant de décrire qualitativement la population des sujets âgés déprimés issus de la population Medicare.

10.3.1 Groupes de comparaison

Notre premier groupe était constitué par l'intégralité des patients identifiés comme déprimés et âgé de 65 ans ou plus, ayant au moins 12 mois de suivi et au moins 12 mois d'historique dans la base Lifelink® entre les années 2002 et 2007. Le groupe de comparaison était constitué par l'intégralité des sujets dépressifs âgés de 65 et plus ayant 12 mois de suivi et 12 mois d'historique dans la base de remboursement Milliman et enrôlés dans le plan fédéral Medicare entre 2004 et 2006 (seules données disponibles).

10.3.2 Mesures

Les mesures suivantes ont été réalisées à l'identique des études présentées précédemment :

- Spécialité du médecin ayant fait le diagnostic de dépression
- Profil des comorbidités des sujets déprimés
- Historique des délivrances médicamenteuses des sujets déprimés
- Types de traitement antidépresseurs délivrés dans les 120 jours suivant le diagnostic de dépression

10.3.3 Analyse

Les pourcentages d'évènements ont été comparés entre l'échantillon de nos études précédentes et un échantillon de sujets âgés déprimés Medicare en utilisant un test du khi². Les variables continues ont été comparées en utilisant le test non paramétrique de Wilcoxon.

10.4 Résultats

Le groupe Lifelink® comportait 6316 individus, et le groupe Medicare incluait 671 patients. La proportion de femmes (70% pour Lifelink® et 60% pour Medicare), l'âge moyen (77 ans pour Lifelink® avec un écart type de 6 vs. 73 ans pour Medicare avec un écart type de 7) et la répartition géographique (répartition hétérogène pour Lifelink® et 98% de résidents dans l'ouest des Etats-Unis pour Medicare) était significativement différents.

Les deux échantillons de sujets déprimés étaient majoritairement pris en charge par des généralistes. La seconde spécialité la plus fréquente diffère d'un groupe à l'autre (χ^2 $p < 0.0001$), l'échantillon Lifelink® était aussi fréquemment prise en charge par des

spécialistes autres (cardiologues) alors que l'échantillon Medicare présentait de nombreuses spécialités non renseignées (voir Tableau 11).

Tableau 11: Spécialité du praticien ayant posé le diagnostic de dépression.

Spécialité	Groupe Lifelink® N=6316		Groupe Medicare N=671	
	N	(%)	N	(%)
Santé mentale	672	(10,6)	58	(8,6)
Généraliste et apparenté	2 909	(46,1)	319	(47,5)
Spécialistes	2 470	(39,1)	34	(5,1)
Donnée manquante*	265	(4,2)	260	(38,7)

*fait l'objet d'un algorithme d'imputation dans la base de données Lifelink®

Les scores de comorbidités sont rapportés Tableau 12. L'indice de Charlson rapporte un niveau de risque de décès à trois ans de 1,5 sein de l'échantillon Lifelink®, ce même risque était estimé à 1,1 pour les sujets Medicare. Inversement, le CDI estimait que les sujets de l'échantillon Lifelink® présentaient en moyenne 1,8 pathologie chronique alors que ce nombre était estimé à 2,5 pour les sujets Medicare (voir Tableau 12).

Tableau 12: Scores de comorbidité sur l'année précédent le diagnostique de dépression.

Mesure	Groupe	Effectif	1er quartile	Médiane	3ème quartile	Moyenne	écart type
CCI	Lifelink®	6316	0	1	2	1,5	(1,60)
CCI	Medicare	671	0	1	2	1,1	(1,3)
CDI	Lifelink®	6316	0	1	3	1,8	(2,4)
CDI	Medicare	671	0	2	4	2,5	(2,6)

CCI: Charlson's Comorbidities Index; CDI:Chronic Disease Index.

Dans les deux échantillons, les comorbidités les plus fréquemment rencontrées étaient le diabète, les troubles respiratoires chroniques, la dépression, et les douleurs lombaires (voir Tableau 13)

Tableau 13: Historique des diagnostics rapportés durant l'année précédant le diagnostic de dépression.

Diagnostics rapportés dans les 12 mois d'historique	Groupe Lifelink® N=6316		Groupe Medicare N=671	
	N	(%)	N	(%)
Infarctus du myocarde	356	(5,6)	33	(4,9)
Insuffisance cardiaque	1 059	(16,8)	75	(11,2)
Troubles vasculaires périphériques	989	(15,7)	56	(8,3)
Troubles cérébro-vasculaires	1 294	(20,5)	79	(11,8)
Trouble respiratoires chroniques	1 529	(24,2)	129	(19,2)
Diabète sans complication	1 462	(23,2)	147	(21,9)
Diabète avec complication	419	(6,6)	38	(5,7)
Neuropathie diabétique	479	(7,6)	52	(7,7)
Cancer	931	(14,7)	79	(11,8)
Trouble dépressif	1 303	(20,6)	123	(18,3)
Trouble de l'adaptation	213	(3,4)	16	(2,4)
Démence	469	(7,4)	19	(2,8)
Anxiété	920	(14,6)	73	(10,9)
Fibromyalgie	256	(4,1)	36	(5,4)
Maux de tête	634	(10,0)	62	(9,2)
Douleurs lombaires	1 225	(19,4)	132	(19,7)

Dans les deux échantillons, les délivrances les plus fréquentes étaient les analgésiques opioïdes, les antidépresseurs, les anxiolytiques et les hypnotiques (voir Tableau 14).

Tableau 14: Historique des délivrances durant l'année précédant le diagnostic de dépression.

Type de traitement	Groupe Lifelink® N=6316		Groupe Medicare N=671	
	N	(%)	N	(%)
Psychothérapie	383	(6,1%)	31	(4,6%)
Antidépresseurs	750	(11,9%)	131	(19,5%)
Anxiolytiques	919	(14,6%)	115	(17,1%)
Hypnotiques	437	(6,9%)	79	(11,8%)
Antipsychotiques	155	(2,5%)	18	(2,7%)
Antiépileptiques	331	(5,2%)	22	(3,3%)
Analgesiques - opioïdes	1 084	(17,2%)	209	(31,1%)
Antihistaminiques	263	(4,2%)	52	(7,7%)

La dépression ne faisait la plupart du temps pas l'objet d'une prise en charge pharmacologique ou cognitivo-comportementale, avec 65,7% de non traités chez les sujets Lifelink® et 57,4% des sujets Medicare. Aussi bien pour l'échantillon Lifelink® que Medicare, lorsque le traitement survenait il s'agissait la majorité du temps de délivrance de traitement pharmacologique (respectivement 21,4% et 32,5%), plus rarement de psychothérapie (respectivement 8,7% et 7,9%) et exceptionnellement une combinaison des deux (respectivement 4,2% et 2,2%). Le Tableau 15 donne les détails des effectifs.

Tableau 15: traitements délivrés durant les 120 jours suivant le diagnostic de dépression.

Type de traitement	Groupe Lifelink® N=6316		Groupe Medicare N=671	
	N	(%)	N	(%)
AD + PT	265	(4,2%)	15	(2,2%)
AD seul	1 345	(21,4%)	218	(32,5%)
PT seule	549	(8,7%)	53	(7,9%)
Aucun	4 150	(65,7%)	385	(57,4%)

En ce qui concernait la délivrance de pharmacothérapie, la classe la plus fréquemment dispensée était les SSRI (77,9% des délivrances dans Lifelink® et 65,0% des délivrances dans Medicare). La combinaison d'antidépresseurs était la stratégie la plus rarement adoptée dans l'échantillon Lifelink® (1,8%) alors qu'elle représentait la troisième stratégie la plus fréquemment utilisée (10%) dans l'autre échantillon (voir Tableau 16).

Tableau 16: type de pharmacothérapie délivrée.

Classe d'antidépresseur	Groupe Lifelink® N=1615		Groupe Medicare N=233	
	N	(%)	N	(%)
	SSRI	1 258	(77,9%)	152
SNRI	81	(5,0%)	14	(6,0%)
TCA	54	(3,3%)	9	(4,0%)
Other	193	(12,0%)	35	(15,0%)
Combinaison	29	(1,8%)	23	(10,0%)

Que ce soit au sein de l'échantillon Lifelink® ou Medicare, la moins de la moitié des patients (37,0% et 44,2% respectivement) ont été persistants au traitement antidépresseur pendant au moins 180 jour. Cinquante sept pourcent des individus de l'échantillon Lifelink® avaient une interruption de traitement comme premier évènement, cette proportion était de 50,2% dans l'échantillon Medicare (voir Tableau 17).

Tableau 17: premier événement médicamenteux durant les 180 jours suivant l'initiation du traitement et persistance à 180 jours.

Type de changement de traitement	Groupe Lifelink® N=1615		Groupe Medicare N=233	
	N	(%)	N	(%)
	Interruption de traitement	925	(57,3%)	117
Changement de molécule	150	(9,3%)	23	(9,9%)
Combinaison	33	(2,0%)	4	(1,7%)
Réduction de combinaison	11	(0,7%)	2	(0,9%)
Pas de changement	496	(30,7%)	87	(37,3%)
Persistance à 180 jours	595	(37,0%)	103	(44,2%)

10.5 Discussion

De ces comparaisons, nous retiendrons principalement que les sujets Medicare présentaient plus de pathologies chroniques que leurs homologues Lifelink®, que plus de la moitié des sujets rapportés comme déprimés ne faisaient pas l'objet d'une prise en charge médicamenteuse ou psychosociale dans les deux échantillons. Dans l'échantillon Medicare, la persistance au traitement à 180 jours était supérieure à 40%.

Les résultats des consommations médicamenteuses et des diagnostics suggèrent que l'échantillon du plan fédéral Medicare semblait être plus malade que celui du plan Medicare traditionnel. Ces résultats sont supportés par d'autres études montrant qu'en moyenne, les

bénéficiaires des assurances privées avaient une tendance à être en meilleure santé que les autres,^{485,486} et présentaient même une mortalité moindre.⁴⁸⁷ Ce dernier résultat est contraire aux résultats obtenus par le score CCI. Cependant, nous avons précédemment souligné que cette mesure n'est peut-être pas optimale pour les *design* imposant un suivi minimum. Greenwald et coll. suggèrent un meilleur état de santé général des enrôlés du privé en montrant qu'ils consommaient moins de services coûteux que les enrôlés Medicare.⁴⁸⁸ Ces études ont pour défaut d'avoir été réalisées il y a plus de dix ans. En 2009, Shimada et coll. tirent des conclusions analogues en ajoutant que les sujets ayant une assurance privée ont un statut socio-économique plus avantageux.⁴⁸⁴ Les résultats que nous obtenons sont donc cohérents avec les études précédentes.

Que ce soit dans un système d'assurance ou dans l'autre, les proportions de sujets non traités avoisinent les deux tiers, avec ici encore une éventuelle plus grande consommation médicamenteuse pour l'échantillon Medicare. Néanmoins, ces proportions de sujets non traités restent très supérieures au tiers de sujets non traités observé parmi les adultes non âgés. On notera que la population ayant le plus de comorbidités présenterait un risque moindre de ne pas être traitée (57% vs. 66%). Ce résultat concorde avec notre étude des déterminants de la prise en charge de la dépression où les comorbidités ressortaient comme facteurs favorisant la délivrance d'antidépresseurs. Les stratégies thérapeutiques semblaient assez homogènes, sauf pour ce qui est des combinaisons de traitement. Cette prise en charge différente pourrait être due à des recommandations locales ou inhérentes à Medicare, un meilleur remboursement ou à un traitement différent des données et dates associées aux délivrances. Aussi, l'usage de psychothérapie était très faible dans nos deux échantillons. Ce résultat est assez alarmant compte tenu qu'une prise en charge non-pharmacologique, prouvée efficace, pourrait être une bonne alternative de traitement dans une population réputée comme sur-médicamentée.

Les résultats concernant la persistance au traitement sont à prendre avec une grande précaution. En effet, dans cette analyse nous avons estimé que 37% des sujets Lifelink® initiant un traitement antidépresseur étaient persistants à 180 jours. Cette proportion était de 44% chez les sujets Medicare. Lors de notre étude publiée sur les données Lifelink®, nous avons observé une surprenante amélioration de la persistance aux traitements antidépresseurs après 2006 (29% avant vs. 49% après). L'échantillon Medicare présente une plus grande proportion de patients dont la dépression a été diagnostiquée après 2006 favorisant une plus grande proportion de sujets persistants à 180 jours pour l'échantillon Medicare. De plus, les

résultats obtenus avec l'échantillon Lifelink® sont confondus par un effet temps « année 2006 » qui pénalise le taux de sujets persistants dans cet échantillon. Il est à noter que le taux de sujets Medicare persistants apparaît supérieur à celui des sujets non âgés identifiés dans Lifelink® (49% Medicare vs. 40% chez les non âgés Lifelink®).

Un autre point intéressant de ces résultats concerne la spécialité du prescripteur. Les proportions de spécialistes en santé mentale et de médecins généralistes concordent assez entre les deux échantillons. Il n'en va pas de même pour les autres spécialistes et valeurs manquantes. Ce phénomène pourrait être le marqueur du problème soulevé lors de l'étude des déterminants de la délivrance. En effet, IMS applique une technique d'imputation basée sur l'étude l'âge et le sexe de ses patients, les diagnostics associés et le type de procédures auxquelles il fait appel.⁴⁸⁹ Ainsi, pour les cas où l'algorithme n'arrive pas à compenser une valeur manquante, il n'est pas surprenant que le praticien ait peu tendance à délivrer d'antidépresseurs ou des psychothérapies.

10.6 Conclusion

Cette comparaison est considérablement limitée par l'impossibilité de mener une analyse approfondie. Cependant, la population Medicare semble différente de celle souscrivant à des plans d'assurance privés. Les sujets âgés assurés par Medicare apparaissent plus malades et plus consommateurs de soins. Cependant, malgré quelques divergences, les chiffres ici présentés tendent à soutenir les messages des études menées sur la base de données de remboursement de plans d'assurance privés. En effet, plus de la moitié des sujets que nous avons définis comme déprimés ne faisaient pas l'objet d'une prise en charge par antidépresseur ou psychothérapie. La psychothérapie était rarement utilisée et moins de la moitié des patients arrivaient à ne pas interrompre leur traitement antidépresseur avant le 180ème jour de traitement.

De manière plus générale, les différentiels introduits par un traitement différent des données ainsi que l'impossibilité de prendre en compte *a posteriori* l'effet de la réforme de Medicare part D, illustrent ici la difficulté de croiser des données issues de systèmes différents.

11 Conclusion générale

Usuellement, l'observation de phénomènes « en condition de vie réelle » requiert l'élaboration d'enquêtes de terrain. Il est alors nécessaire d'attendre la collecte des données et la survenue des événements d'intérêt avant d'initier toute analyse. Les plans d'assurance ont depuis longtemps automatisé le recueil des consommations des ressources de santé. Ils fournissent une information idéale et rapidement accessible pour les études pharmaco-épidémiologiques d'utilisation. Chez le sujet âgé, la dépression ne fait l'objet que d'études spécialisées, limitant considérablement toute comparaison directe avec la population des sujets adultes plus jeunes. Il était alors intéressant de comparer, chez les sujets de 65 ans et plus et de plus jeunes adultes, les estimations de prévalence des diagnostics de dépression, ses modalités de prise en charge et d'identifier les facteurs susceptibles de l'influencer.

Nos études personnelles concluent que la dépression est un trouble fréquent, généralement non traité ou faisant l'objet d'une prise en charge non optimale, surtout chez le sujet âgé. En effet, le vieillissement semblait associé à une prise en charge de la dépression moins fréquente de la dépression ou tout au moins plus tardive. Cependant, la présence de comorbidités semblait augmenter les chances de recevoir un traitement pharmacologique. De plus, il nous a été possible de d'observer l'impact positif d'une réforme du système de santé sur l'adhésion au traitement par antidépresseur. Cependant, nous avons aussi constaté une alarmante sous-utilisation de la psychothérapie chez le sujet âgé, alors que ce sous-groupe de la population pourrait en retirer un bénéfice tout particulier.

La dépression semblerait être moins l'objet d'une attention médicale chez le sujet âgé que chez l'adulte plus jeune. En effet, la dépression n'est pas être moins fréquente quand l'âge augmente et les sujets âgés ont généralement des contacts plus fréquents avec le corps médical que les adultes plus jeunes. Cependant, nous avons pu remarquer une moindre prévalence des diagnostics dans le groupe de sujets âgés de 65 ans et plus, ce qui peut s'expliquer par une plus grande difficulté à identifier la maladie. A cette détection moindre vient s'ajouter une prise en charge plus tardive de la dépression chez le sujet âgé lorsqu'elle est identifiée. Cette singularité est d'autant plus critiquable que les sujets âgés représente la fraction de la population au plus haut risque suicidaire et ayant le plus de comorbidités. En effet, de nombreuses études ont illustré l'impact négatif de la dépression sur le pronostic des comorbidités. Cette association pourrait impliquer des voies physiologiques comme cela pourrait être le cas pour les désordres cardiovasculaires, mais pas uniquement. En effet, les

symptômes de négligence et de perte de l'estime de soi favoriseraient une moindre observance des traitements d'autres pathologies concomitantes. La littérature rapporte aussi un risque de suicide plus élevé chez les sujets âgés que pour le reste de la population, illustrant ainsi un autre impact négatif d'une moindre prise en charge de la dépression, principal facteur de risque de suicide, sur ce sous groupe des patients. Ajoutons à cela que les traitements pharmacologiques de la dépression sembleraient avoir un effet protecteur vis-à-vis du suicide spécifiquement dans ce sous-groupe de patients.⁴⁹⁰ Un moindre taux de traitement résulterait donc en moins de suicides évités.

L'exposition médicamenteuse a retenu notre plus grande attention puisqu'elle représente une des mesures les plus fiables de nos données. Cependant, le faible taux d'initiation de psychothérapie est aussi un marqueur important de la moindre prise en charge de la dépression chez le sujet âgé. Les origines de cette faible prise en charge sont multiples et ne pouvaient être explorées (mobilité, appréhension du patient, capacité du patient à financer les soins etc.). La moindre utilisation des approches non pharmacologique chez les sujets de 65 ans et plus peu semble d'autant plus regrettable compte tenu de certaines de ses caractéristiques : fréquente polymédication, fréquent isolement social et forte réponse placebo observée dans les essais cliniques.⁴⁹¹ Ces deux derniers traits caractérisent un groupe sensible à un effet « prise en charge » qui pourrait s'additionner à l'efficacité intrinsèque du traitement délivré.

Les travaux ici présentés sont fondés sur l'utilisation de données issues d'un plan d'assurance privé. Cette particularité peut limiter la généralisation de nos résultats à l'ensemble de la population âgée Nord Américaine. La réplique de nos mesures sur un échantillon Medicare ne contredisait pas les conclusions tirées de nos autres études. La faible prise en charge générale des sujets âgés déclarés déprimés est donc probable.

Il est aussi à noter que Medicare ne concerne que la population des sujets de 65 ans et plus ; la comparaison des sujets adultes dépressifs âgés et non âgés ne pouvait se faire qu'à travers l'utilisation de plan privé. De plus, les sujets Medicare polymorbides font souvent l'objet d'une double affiliation aux deux organismes distincts Medicare et Medicaid. Etudier une population exclusivement Medicare pose ainsi le problème d'une information répartie dans deux systèmes à l'architecture différente.

Enfin, en comparant les sujets âgés déprimés à des sujets âgés non déprimés, nous avons pu montrer que la dépression est une pathologie lourde pour la société, associée à un coût pour les systèmes de santé. Cependant, malgré un ajustement statistique sur divers facteurs de confusion, il ne serait pas raisonnable d'imputer cet excès de coût à la dépression seule. En

effet, l'ajustement sur les comorbidités ne pouvant que limiter leur influence, il est probable qu'une partie de l'excès de coût lié à la dépression soit en réalité lié à une confusion résiduelle avec le fardeau des comorbidités.

Les bases de données ont pour force majeure la collecte systématique chez plusieurs millions de personnes d'un grand nombre de pathologies et de la quasi-totalité des soins. L'avantage des grands échantillons est qu'ils permettent l'étude d'événements rares. Cependant, cette quantité d'information ne semble pas adaptée pour l'étude de phénomènes très peu fréquents. En effet, ces données collectées en masse ne pouvant faire l'objet d'audits réguliers et portant sur sa totalité, les événements rares peuvent facilement provenir d'un artéfact ou d'une autre erreur de codage. C'est pourquoi ces systèmes pourront avoir une application aussi pertinente qu'inepte en fonction de la question de recherche posée. Nos travaux soulignent que l'utilisation raisonnable de cet outil impose l'implication d'équipes pluridisciplinaires réunissant des connaissances de la pathologie, de ses traitements, de recommandations de prise en charge, du système de santé et de ses réformes, des outils statistiques et du *data management*. De plus, comprendre la collecte des données ainsi que les processus de recodage et de nettoyage de l'information avant son stockage sont tout aussi essentiels.

Nos études font, entre autres, deux hypothèses majeures. La première est que les notifications de diagnostic sont valides, dans le sens où elles auront à la fois une bonne sensibilité (capacité à signaler un cas de dépression quand il se présente) et une bonne spécificité (capacité à ne pas signaler des non cas de dépression). Nous avons choisi de privilégier la sensibilité en abordant la dépression selon une approche aussi générique que le terme lui-même, comme elle pourrait l'être en vie réelle (où un score d'échelle diagnostique ou de sévérité est rarement le critère décisionnel tel qu'il l'est dans un contexte d'essai clinique). Nous avons donc regroupé sous un même terme générique plusieurs entités pathologiques, qui pourraient se distribuer différemment en fonction de l'âge. De plus, il n'est pas impossible que certains facteurs externes, comme le suivi médical régulier à cause des comorbidités, aient systématiquement biaisé nos études dans le sens d'une détection plus précoce de la maladie dans son histoire pour les sujets âgés. Ce phénomène pourrait ainsi expliquer une prise en charge pharmacologique plus tardive chez le sujet âgé. Ce point souligne la nécessité de mener des études de validation des diagnostics rapportés.

La seconde hypothèse majeure que nous avons faite concerne l'efficacité des traitements. Par convention et puisqu'elle est un facteur clef du succès thérapeutique, l'adhésion se veut être une mesure « positive ». Il est cependant légitime de s'interroger sur la signification d'une « meilleure » adhésion. En effet, l'interruption d'un traitement par antidépresseur dans les

deux premiers mois de son initiation ne peut raisonnablement pas être un indicateur de succès. Les conclusions devront être plus mitigées dans le cas d'une persistance au cours d'une fenêtre de temps intermédiaire puisque les patients ne présentant plus de symptômes auront tendance à suspendre les traitements. Aussi, si l'on s'intéresse à une fenêtre de temps très longue, la conservation d'un traitement au long cours peut être un marqueur de bonne tolérance mais de pauvre efficacité.

Lors de l'étude de la persistance au traitement, nous avons rencontré ce qui nous paru être une anomalie dans les données : les sujets dépressifs âgés étaient moins persistants aux traitements antidépresseurs que leur homologues plus jeunes, ce résultat s'inversait après 2006. Après différentes vérifications, l'explication la plus probable de cette cassure dans le temps fût une meilleure accessibilité aux médicaments pour les personnes âgées, conséquence directe de la réforme du système Medicare. La mesure d'impact de réforme de santé est au final une autre application possible de l'utilisation des données de remboursement.

Enfin, dans ce type d'étude, afin d'observer les phénomènes d'intérêt, il est classique de sélectionner les patients ayant une durée minimale d'enregistrement dans la base. Nous avons ici choisi de fixer cet horizon temporel à un an avant et un an après le diagnostic de dépression. Cependant, quantifier le biais de sélection engendré par un tel critère peut vite devenir crucial. En effet, si le fait d'être malade constitue une motivation à rester fidèle à un plan d'assurance alors sélectionner des sujets ayant un long suivi pourrait résulter en une sélection préférentielle de sujets plus sévèrement malades.

Ces travaux ont permis d'explorer le potentiel de ces données à répondre à des questions de recherche épidémiologiques. Bien que de nombreuses limites imposent une grande précaution lors de l'interprétation des résultats, les bases de données de demandes de remboursement permettent d'aborder les questions de recherche sous un angle inédit offrant ainsi la possibilité de générer et supporter rapidement des hypothèses de recherche.

Au final, la dérivation de ces données de remboursement peut mener à la création d'un outil puissant capable mettre en avant de façon rapide les spécificités d'un groupe de patients, tant dans leurs caractéristiques cliniques, que dans les modalités de leur prise en charge et les coûts qui leurs sont associés. A l'heure où la France se dote d'un tel outil, il devient intéressant d'en promouvoir l'utilisation dans de telles perspectives tout en décrivant les avantages comme les limites.

12 ANNEXES

**12.1 ANNEXE 1 : Sanglier T, Milea D, Saragoussi D, Toumi M:
*Increasing escitalopram dose is associated with fewer discontinuations than switch or combination approaches in patients initially on escitalopram 10mg. Eur Psychiatry. 2010***



Available online at
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



Original article

Increasing escitalopram dose is associated with fewer discontinuations than switch or combination approaches in patients initially on escitalopram 10 mg

T. Sanglier^{a,*}, D. Milea^a, D. Saragoussi^a, M. Toumi^b

^aInternational Epidemiology Department, Clinical Research and Medical Affairs, Lundbeck SAS, 43–45, quai du Président-Roosevelt, 92445 Issy-les-Moulineaux, France

^bDecision Sciences and Health Policy Department, Claude-Bernard University Lyon 1, 43, boulevard du 11-Novembre-1918, 68622 Villeurbanne, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 12 March 2010

Received in revised form 24 August 2010

Accepted 24 August 2010

Keywords:

Claims

Costs

Depression

Escitalopram

Persistence

ABSTRACT

Purpose: To examine the relationship between different intervention approaches and subsequent real-life outcomes in patients changing treatment from escitalopram 10 mg.

Method: This was a retrospective cohort study of patients starting antidepressant treatment between 2002 and 2004. Data were extracted from a US health-insurance reimbursement claims database. Eligible patients started escitalopram 10 mg and changed within 3 months to: escitalopram \geq 20 mg; another antidepressant; or a combination of escitalopram with another antidepressant. Medication persistence and healthcare costs over 3 months were compared between the treatment groups.

Results: Overall, 37,791 patients started escitalopram 10 mg. Of the 12,830 patients (34%) who changed treatment, 56% increased escitalopram dose, 26% switched antidepressant and 18% combined escitalopram with another antidepressant. Patients in the switch and combination groups had significantly higher rates of non-persistence (56% and 91%, respectively) vs the dose-increase group (39%; both $P < 0.001$). Combination-group patients incurred significantly greater costs vs the dose-increase group (\$ 2805 vs \$ 1767, respectively; $P < 0.001$).

Conclusion: Results suggest that increasing escitalopram dose in patients responding inadequately to 10 mg is associated with higher persistence rates vs the other treatment approaches. Receiving an increased dose of escitalopram was associated with significantly lower costs than combining escitalopram 10 mg with another antidepressant.

© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

Depression is highly prevalent [14] and is associated with considerable healthcare utilisation costs related to general practitioner and specialist office visits, hospitalisation, emergency room treatment, medication and counselling [25]. Indirect costs due to depression, such as those incurred via unemployment and reduced workplace productivity, are also substantial [24]. The annual prevalence rate (estimated using 2001 to 2003 data) for major depressive disorder (MDD) is 7% in the US adult population [14] and the indirect and direct medical costs attributed to depression in the USA were approximately \$83 billion in 2000 [12]. More judicious use of antidepressants may therefore impact upon the ever-increasing financial burden of this condition.

Remission is an important milestone in achieving recovery with antidepressant treatment; however, it has been reported that > 70% of patients do not achieve remission during their initial antidepressant course [20,21]. Furthermore, 30–50% of patients with MDD do not demonstrate a response – defined as a partial

improvement in depressive symptoms – with their first-line antidepressant [9,28]. The American Psychiatric Association recommends that a patient's treatment regimen should be reassessed if at least moderate improvement in symptoms is not observed after 6–8 weeks [1]. Other investigators advocate a more forthright approach, recommending re-evaluation at as early as 4 weeks [30]. A change of antidepressant may also be precipitated if a patient experiences unacceptable treatment-emergent adverse events. Approximately 40% of early antidepressant switches and treatment discontinuations are due to adverse events [3]. Increasing the antidepressant dose, switching to another antidepressant or combining the initial treatment with an additional antidepressant are common practices for patients experiencing an unsatisfactory response to their first-line treatment [10,13].

Escitalopram is the *S*-enantiomer of racemic citalopram and has the highest binding affinity for the serotonin transporter of all the selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) [19]. A substantial evidence base suggests that escitalopram has a superior efficacy and tolerability profile compared with other currently available antidepressants [4]. The recommended starting dose for escitalopram is 10 mg once daily with scope to increase the dose to 20 mg – an approach that is reported to be particularly effective in patients with severe MDD [2].

* Corresponding author. Tel.: +33 1 79 41 29 28; fax: +33 1 79 41 29 08.
E-mail address: THSA@lundbeck.com (T. Sanglier).

This analysis aimed to examine the relationship between different intervention approaches and subsequent real-life outcomes for patients on escitalopram 10 mg.

2. Methods

2.1. Study design

This was a retrospective cohort study of data extracted from the PharMetrics® database. PharMetrics® is a US-based database containing longitudinal health-insurance reimbursement claims from 60 managed care programmes. The dataset contained anonymous records from 1 January 2001 to 31 December 2005. The insurance plans included in this database routinely provide mental health specialty care and report information allowing the identification of all prescribed medications. A schematic of the study design is given in Fig. 1.

Antidepressants used by patients who switched or changed to a combination regimen were analysed in the following classes: SSRIs, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs), tricyclic antidepressants (TCAs) and other classes. In this analysis, drugs categorised in the other classes group were bupropion, isocarboxazid, maprotiline, mirtazapine, nefazodone, phenelzine, selegiline, tranlylcypromine and trazodone.

2.2. Patient selection

Patient selection was based on a reimbursement claim for antidepressant medication. Dispensed dose of escitalopram was computed according to the following formula: strength of pill × quantity of pills dispensed/number of days covered by dispensing. Doses were then grouped into three categories: < 10 mg, ≥ 10 mg to < 20 mg and ≥ 20 mg. Eligible patients were aged ≥ 18 years and had started a new course of antidepressant treatment between 2002 and 2004 (treatment episode start date); had ≥ 12 months of continuous enrolment in their healthcare programme before and after the treatment episode start date; had not been treated with antidepressants for ≥ 6 months before the treatment episode start date; and had a second claim for any antidepressant within 3 months after the treatment episode start date. In addition, eligible patients started escitalopram 10 mg treatment (escitalopram start date) either at the treatment episode start date (i.e., as first-line treatment) or following failure of

another antidepressant initiated at the treatment episode start date. Eligible patients began escitalopram 10 mg and then changed within 3 months to one of the following three approaches (the first day the approach was initiated was further defined as the index date): (i) increasing the escitalopram dose to ≥ 20 mg after ≥ 14 days of treatment; (ii) switching to a new antidepressant treatment; or (iii) combining escitalopram 10 mg with another antidepressant. Switching was defined as the prescription of another antidepressant within 1 month of the last reimbursement claim for escitalopram 10 mg. Combination was defined as the prescription of another antidepressant with ≥ 1 month of overlap with escitalopram 10 mg. All patients were required to have been taking antidepressants continuously from the treatment episode start date until the index date (i.e., had a gap of < 30 days between the estimated end of one prescription and the start date of the next prescription) and had to be enrolled in the database for ≥ 3 months after the index date.

Patients were excluded from the analysis if their escitalopram 10 mg treatment was initiated in combination with another antidepressant or information was missing regarding the number of days of antidepressant treatment supplied or the quantity of tablets delivered.

2.3. Definition of outcomes

As clinical outcomes data are not collected in claims databases, data concerning non-persistence and healthcare costs were used as proxy endpoints. Data regarding the two proxy endpoints were analysed 3 months after each patient's index date:

- Non-persistence during the first 3 months of treatment was used as a proxy outcome for poor effectiveness or poor tolerability and was defined by a patient ending their first alternative treatment after escitalopram 10 mg. Non-persistence could therefore entail a further change in antidepressant treatment (i.e., a new combination or switch) or a discontinuation of antidepressant treatment (no antidepressant refill in the 30 days after the estimated end date of the last antidepressant prescription);
- As expenditure closely correlates with health status, low expenditure was taken to indicate better health and a lower societal burden. Total healthcare costs for each treatment change approach were calculated by summing the costs for all healthcare resource consumption claims.

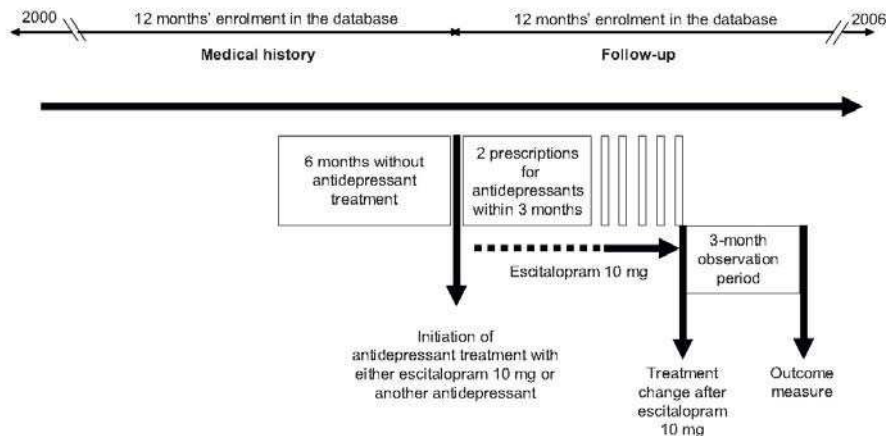


Fig. 1. Study design.

Please cite this article in press as: Sanglier T, et al. Increasing escitalopram dose is associated with fewer discontinuations than switch or combination approaches in patients initially on escitalopram 10 mg. *European Psychiatry* (2011), doi:10.1016/j.eurpsy.2010.08.009

2.4. Statistical analysis

Categorical variables were expressed as frequencies and percentages, while continuous data were expressed as means with standard deviations. Comparisons were performed using Wilcoxon's tests or χ^2 tests. Covariates considered in this analysis included: patient demographics (i.e., age at the index date, sex and geographical region); whether escitalopram 10 mg was the first-line antidepressant; the time between the first prescription for escitalopram 10 mg and the index date; and the presence or absence of diagnoses recorded in the month before and after the index date (i.e., pure MDD, pure anxiety, mixed anxiety and depression, obsessive-compulsive disorder, pain or fatigue). Additional covariates included medical resource use at the index date e.g. details of the antidepressant prescription at the index date, the clinical speciality of the prescriber; and the patient's medical history over the preceding 12 months (including chronic comorbidities, hospitalisation and medications).

Multivariate analysis was performed using a manual backward procedure. This included variables found to be associated with the outcome at a P -value of ≤ 0.2 in the univariate analysis. Multivariate logistic linear regression analysis with treatment-change group as a main effect was used to estimate the adjusted odd ratios and 95% confidence intervals (CIs) for non-persistence related to the treatment change from escitalopram 10 mg. A generalised linear regression model with log link and gamma variance functions was used to estimate the adjusted relative risk and 95% CIs related to total direct healthcare costs between the treatment-change groups. Statistical analyses were conducted using the SAS statistical package, version 9.1 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

3. Results

3.1. Patient characteristics

In total, 37,791 eligible patients in the PharMetrics® database started a course of escitalopram 10 mg within the period specified

by the inclusion criteria; 66% of these patients did not require one of the predefined alternative treatment approaches and therefore were not analysed further. Overall, 12,830 patients (34%) started a course of escitalopram 10 mg and changed treatment within 3 months (Fig. 2); of these, 56% increased their escitalopram dose to 20 mg, 26% switched to another antidepressant and 18% combined escitalopram 10 mg with another antidepressant.

Details of the individual antidepressants prescribed after switching from escitalopram 10 mg are given in Fig. 3A. SSRIs were the most commonly selected antidepressant class among patients who switched from escitalopram 10 mg to another antidepressant (45%), while 30% of patients were prescribed an antidepressant from the other classes group (mainly bupropion). Seventeen per cent of patients who switched were prescribed an SNRI and 7% received a TCA.

Details of the individual antidepressants prescribed to patients in the combination group are given in Fig. 3B. The majority of patients (54%) in the combination group were prescribed an antidepressant (mainly bupropion) other than an SSRI, SNRI or TCA with escitalopram 10 mg. Twenty-three per cent of patients were prescribed an SSRI, 15% were prescribed a TCA and 7% an SNRI. One per cent of patients were prescribed > 1 additional antidepressant in combination with escitalopram 10 mg.

Patient characteristics at the index date are given in Table 1. Compared with the switch and combination groups, patients in the escitalopram dose-increase group were significantly more likely to have received escitalopram 10 mg as a first-line treatment ($P < 0.001$) and were significantly less likely to have received antidepressant treatment in the year before the index date ($P < 0.05$) or have a diagnosis of fatigue or pain ($P < 0.05$) (Table 1). Moreover, compared with the other treatment approaches, patients increasing their escitalopram dose had taken significantly fewer non-antidepressant psychotropic medications (e.g., anxiolytics or hypnotics) in the 60 days before the index date ($P < 0.05$ overall) and were less likely to have received more than four chemical entities over the same period ($P < 0.05$).

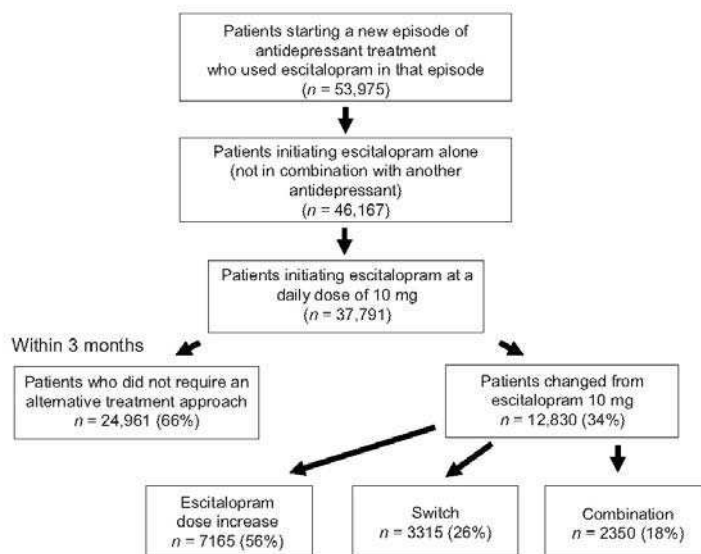


Fig. 2. Patient disposition.

Please cite this article in press as: Sanglier T, et al. Increasing escitalopram dose is associated with fewer discontinuations than switch or combination approaches in patients initially on escitalopram 10 mg. European Psychiatry (2011), doi:10.1016/j.eurpsy.2010.08.009

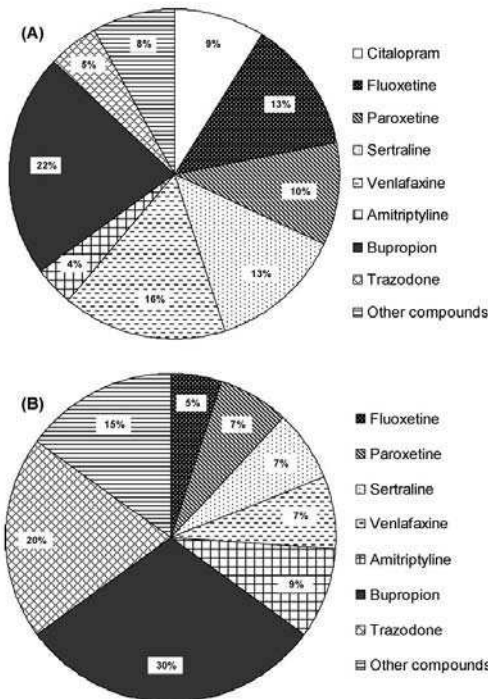


Fig. 3. Antidepressants prescribed following treatment change from escitalopram 10 mg. (A) Antidepressants prescribed to patients in the switch group. "Other compounds" include amoxapine, clomipramine, desipramine, doxepin, duloxetine, fluvoxamine, imipramine, maprotiline, mirtazapine, nefazodone, nortriptyline, phenelzine, protriptyline and combinations of antidepressants. (B) Antidepressants prescribed in combination with escitalopram 10 mg. "Other compounds" include amoxapine, citalopram, clomipramine, desipramine, doxepin, duloxetine, fluvoxamine, imipramine, maprotiline, mirtazapine, nefazodone, nortriptyline, phenelzine and protriptyline.

3.2. Treatment outcomes

3.2.1. Non-persistence

Patients in the switch and combination groups had significantly higher rates of non-persistence than those in the dose-increase group (56%, 91% and 39%, respectively; $P < 0.001$) (Table 2). This difference remained significant after adjusted analysis ($P < 0.001$) (Table 2).

3.2.2. Costs

Mean healthcare utilisation (e.g., emergency room costs, physician visits and drug acquisition costs) in the 3 months after treatment change was 28% higher in the combination group compared with the dose-increase group ($\$ 2805 \pm \$ 9460$ vs $\$ 1767 \pm \$ 4742$, respectively; $P < 0.001$). Expenditure was greater in the combination group than in the dose-increase group for every type of cost assessed (Fig. 4). The switch group incurred greater costs ($\$ 1981 \pm \$ 5425$) than the dose-increase group; however, this difference did not remain statistically significant when adjusted for potential confounders (Table 3).

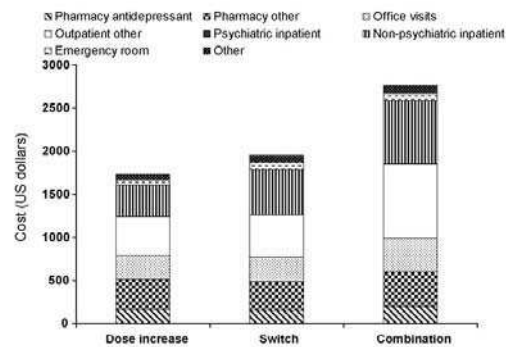


Fig. 4. Comparative costs for patients in the treatment-change groups over 3 months.

4. Discussion

This is the first study to directly compare the real-life and economic outcomes associated with treatment changes after initiation of treatment with escitalopram 10 mg. While many studies have compared the efficacy of antidepressant agents as second-line treatments, very few have presented comparison data on the various treatment approaches recommended in the event of insufficient clinical response [31]. In the current study, of the 37,791 patients who initiated treatment with escitalopram 10 mg during the 3 months after the index date, 66% did not require one of the predefined alternative treatment approaches, 19% increased their dose to ≥ 20 mg, 9% switched to another antidepressant and 6% used escitalopram in combination with another antidepressant. This implies that the majority of patients found escitalopram 10 mg to be effective and tolerable and therefore did not require a change in treatment approach. The satisfactory tolerability of escitalopram is also supported by the predominance of a dose increase over a treatment switch.

Among the patients who switched treatment, the most commonly used antidepressant class was SSRIs. This finding could be expected, given that there is evidence to suggest that unsatisfactory outcomes and poor tolerability with one SSRI do not preclude a better response with another antidepressant in the same class [22]. This approach is supported by the fact that SSRIs have both a favourable safety profile compared with other antidepressants and efficacy in the treatment of comorbid psychiatric conditions such as anxiety disorders [33]. However, a study of US clinicians reported that a switch to a non-SSRI was the most frequently chosen option for non-responders to treatment with an SSRI [11]. The results reported in the current study may therefore indicate that there has been a change in prescribing patterns, possibly due to the increased availability of generic SSRIs. This change also suggests that it is now more frequent for physicians to base their treatment decisions on cost alone or that their treatment decisions are now subjected to greater scrutiny by cost-focused authorities.

The most frequently prescribed antidepressant in the switch and combination groups was the norepinephrine-dopamine reuptake inhibitor bupropion. This may be due to the wide range of available SSRIs that effectively 'cannibalised' each other's share of the switch and combination patients, while bupropion was the only available drug in its class at this time. However, bupropion is often prescribed to treat residual symptoms, such as fatigue or sexual dysfunction, or to treat comorbid anxiety, and may therefore have been chosen over a dose increase to serve this purpose.

Please cite this article in press as: Sanglier T, et al. Increasing escitalopram dose is associated with fewer discontinuations than switch or combination approaches in patients initially on escitalopram 10 mg. European Psychiatry (2011), doi:10.1016/j.eurpsy.2010.08.009

Table 1
Patient characteristics before and at index date.

Variable	Dose increase (n = 7165)	Switch (n = 3315)	Combination (n = 2350)
Female, n (%)	4934 (68.9)	2410 (72.7) ^b	1636 (69.6)
Mean (SD) age, years	42.4 (11.9)	42.5 (12.0)	43.3 (12.0) ^a
First-line escitalopram prescription, n (%)	5570 (77.7)	2246 (67.8) ^b	1541 (65.6) ^b
Mean (SD) Charlson Comorbidity Index score	0.76 (2.38)	0.81 (2.75)	1.03 (3.12) ^b
<i>Speciality of prescriber changing treatment, n (%)</i>			
GP	2076 (29.0)	936 (28.2)	625 (26.6) ^a
Psychiatrist	1060 (14.8)	379 (11.4) ^b	348 (14.8)
Internist	1123 (15.7)	485 (14.6)	353 (15.0)
Other	1775 (24.8)	831 (25.1)	630 (26.8) ^a
Not recorded	1131 (15.8)	684 (20.6) ^b	394 (16.8)
<i>Diagnosis within ± 31 days of the index date, n (%)</i>			
Fatigue	514 (7.2)	335 (10.1) ^b	209 (8.9) ^b
Pain	1444 (20.2)	848 (25.6) ^b	693 (29.5) ^b
Any anxiety disorder	1509 (21.1)	713 (21.5)	531 (22.6)
OCD	62 (0.9)	28 (0.8)	18 (0.8)
Pure MDD	1862 (26.0)	802 (24.2) ^a	632 (26.9)
Pure anxiety	846 (11.8)	385 (11.6)	244 (10.4)
Mixed MDD	1011 (14.1)	489 (14.8)	391 (16.6) ^a
<i>History within the 12 months before the index date, n (%)</i>			
Emergency room visit	14 (0.2)	4 (0.1)	15 (0.6) ^a
Psychiatric inpatient	27 (0.4)	17 (0.5)	18 (0.8) ^a
Non-psychiatric inpatient	809 (11.3)	433 (13.1) ^a	407 (17.3) ^b
Psychotherapy	105 (1.5)	54 (1.6)	75 (3.2) ^b
Treated with antidepressants in the 12 months before the current treatment episode, n %	869 (12.1)	499 (15.1) ^b	327 (13.9) ^a
Psychotropic non-antidepressant drug prescribed in the 60 days before the index date, n %	1674 (23.4)	880 (26.6) ^a	693 (29.5) ^b
> 4 chemical entities in the 60 days before the index date	1345 (18.8)	714 (21.5) ^a	606 (25.8) ^b

GP: general practitioner; MDD: major depressive disorder; OCD: obsessive-compulsive disorder; SD: standard deviation.

^a $P < 0.05$ vs the escitalopram dose-increase group.

^b $P < 0.001$ vs the escitalopram dose-increase group.

Patient characteristics differed between the three treatment-change groups. Patients in the dose-increase group appeared to have less complex disorders and fewer comorbidities than those in the other treatment-change groups, as indicated by a high prevalence in this group of patients with pure MDD or patients who had not used antidepressants during the medical history captured on the database. Conversely, patients in the switch and combination groups were more frequently diagnosed with pain and fatigue, had received a larger number of concomitant treatments and were more likely to have received escitalopram as a second-line treatment, indicating that the probability of switching or adding an antidepressant increases if the patient has already switched from a previous antidepressant. Moreover, patients who had an additional antidepressant treatment combined with their escitalopram regimen had a history of more frequent emergency room visits and hospitalisations and had more comorbidities than those in the dose-increase group. Taken together, these results indicate that patients with a more complex medical presentation tended to be switched to another treatment or were given a combination regimen, while patients with a simpler diagnosis were prescribed a dose increase.

The results of the current analysis indicate that patients who increased their escitalopram dose had significantly better persistence with treatment compared with those who switched or used escitalopram in combination with another antidepressant. This difference remained significant after adjusting for the linear effects of observable confounding factors including the diverse characteristics of patients in the three treatment-change groups. This result may indicate that treatment in the escitalopram dose-increase group was associated with better patient acceptance when compared with the other treatment-change approaches – this could be related to greater effectiveness or tolerability [4], although it is notable that patients' profiles appeared to be less

complicated in the dose-increase group than in the other groups. A lack of persistence in patients in the other treatment-approach groups should lead to concerns about long-term clinical outcomes [17]. Higher rates of persistence with escitalopram compared with treatment alternatives have also been reported in a retrospective analysis of claims in the Health-Core Integrated Research Database [8]. This study analysed 6-month antidepressant use patterns for 43,921 patients who received treatment with escitalopram or branded/generic versions of the SSRIs citalopram, fluoxetine or paroxetine. Patients who were prescribed escitalopram were significantly more likely to persist with treatment at 6 months compared with the other SSRIs (47% and 41%, respectively; $P < 0.01$) and were also significantly less likely to have switched or added another antidepressant to their regimen (9% and 14%, respectively; $P < 0.01$) [8]. The higher rates of persistence with escitalopram compared with other SSRIs were attributed to its faster onset of action [8].

Large retrospective database studies have reported that poor persistence with antidepressant treatment is associated with significantly increased healthcare costs due to more frequent hospitalisations and visits to specialist clinicians [7,27]. As switching and the use of escitalopram in a combination regimen are associated with comparatively poor persistence, it is likely that patients in these treatment groups would incur higher costs than those given an increased escitalopram dose. However, in the present study, while increasing the escitalopram dose was associated with lower healthcare utilisation costs compared with combining escitalopram treatment with another antidepressant, the cost of switching treatment was not significantly higher than the cost of increasing the escitalopram dose. The duration of study follow-up may provide one explanation for this finding. The aforementioned persistence studies had follow-up periods of 12 months [7,27], while the current study used a follow-up period

Please cite this article in press as: Sanglier T, et al. Increasing escitalopram dose is associated with fewer discontinuations than switch or combination approaches in patients initially on escitalopram 10 mg. European Psychiatry (2011), doi:10.1016/j.eurpsy.2010.08.009

Table 2
Non-persistence 3 months after the index date.

Variable	Non-persistent, n (%)	OR	CI	Adjusted OR	Adjusted CI
Treatment-change group					
Dose increase (n = 7165)	2769 (38.7)	1	-	1	-
Switch (n = 3315)	1861 (56.1)	2.03	1.87-2.21	1.85	1.7-2.0
Combination (n = 2350)	2128 (90.6)	15.22	13.2-17.6	14.7	12.7-17.0
Patient age at the index date, years					
18-29 (n = 1962)	1134 (57.8)	1	-	1	-
30-44 (n = 4959)	2588 (52.2)	0.8	0.72-0.89	0.74	0.66-0.83
45-59 (n = 5117)	2627 (51.3)	0.77	0.69-0.86	0.69	0.61-0.77
> 60 (n = 792)	409 (51.6)	0.78	0.66-0.92	0.66	0.55-0.80
Diagnosis within ± 31 days of the index date, n (%)					
Pain (n = 2985)	1736 (58.2)	1.33	1.23-1.45	1.15	1.05-1.26
Anxiety without MDD (n = 1475)	722 (49.0)	0.84	0.76-0.94	0.81	0.72-0.91
Charlson Comorbidity Index score over the year before the index date					
0 (n = 9590)	4954 (51.7)	1	-	1	-
1 (n = 1408)	775 (55.0)	1.15	1.02-1.28	1.12	0.99-1.27
> 2 (n = 1832)	1029 (56.2)	1.2	1.08-1.33	1.16	1.03-1.30
Psychotropic non-antidepressant drug prescribed in the 60 days before the index date (n = 3247)					
Delay between escitalopram treatment initiation and the index date, days					
0-30 (n = 5156)	3171 (61.5)	1	-	1	-
31-60 (n = 1945)	1043 (53.6)	0.74	0.66-0.82	0.76	0.67-0.85
61-90 (n = 1498)	734 (49.0)	0.61	0.55-0.69	0.72	0.63-0.81
91-120 (n = 1005)	487 (48.5)	0.60	0.52-0.69	0.72	0.62-0.83
> 121 (n = 3188)	1323 (41.5)	0.45	0.41-0.50	0.52	0.47-0.58
Recurrence (n = 1695)	958 (56.5)	1.2	1.08-1.33	1.15	1.02-1.28
US region					
East (n = 2156)	1248 (57.9)	1	-	1	-
Midwest (n = 5658)	2871 (50.7)	0.75	0.68-0.83	0.74	0.66-0.83
South (n = 3995)	2076 (52.0)	0.79	0.71-0.88	0.76	0.67-0.86
West (n = 1022)	563 (55.1)	0.89	0.77-1.04	0.73	0.61-0.87
Payment type					
Commercial (n = 11,663)	6051 (51.9)	1	-	1	-
Self-insured (n = 571)	331 (58.0)	1.28	1.08-1.52	1.03	0.84-1.25
Other (n = 596)	376 (63.1)	1.59	1.34-1.88	1.38	1.13-1.69

CI: confidence interval; MDD: major depressive disorder; OR: odds ratio.

of 3 months. A longer follow-up period after treatment change could have captured any long-term treatment costs incurred by patients in the switch group.

The published literature presents conflicting results regarding the cost of switching antidepressant treatments. For example, a recent database analysis with a 12-month follow-up period indicated that while switching from an SSRI (citalopram, fluoxetine, sertraline or paroxetine) to an SNRI (venlafaxine) was associated with significantly increased medication costs ($P < 0.05$) compared with patients who continued treatment with their first antidepressant, healthcare utilisation costs were reduced in patients who switched treatment to the extent that drug acquisition costs were completely offset and overall costs declined [15]. By contrast, an earlier analysis of 12 months of claims data [26] reported that patients who switched or augmented their antidepressant therapy had 20% higher costs associated with physician visits and threefold higher hospital costs than other patients, including those who increased their antidepressant dose. However, costs associated with switching or augmentation were not analysed separately in this study [26]. Finally, a US database analysis by Wu and colleagues, which like the current study employed a 3-month follow-up period, reported that switching from escitalopram 10 mg to an SNRI incurred significantly higher total healthcare costs than an escitalopram dose increase from 10 mg to 20 mg (+\$ 433; $P < 0.001$) [32]. Switching to an SNRI also resulted in significantly greater healthcare resource use compared with the dose-increase approach in terms of emergency room visits, urgent care, outpatient care, medical costs and drug

acquisition costs ($P < 0.05$ for all) [32]. The methodologies employed in the current study and the study by Wu and colleagues [32] were broadly similar; however, the study by Wu and colleagues [32] was concerned solely with patients with MDD and all patients in the switch group changed to an SNRI. It is unclear why these two parameters should lead the cost of switching in the two studies to differ so greatly, although the differences in costs could arise if escitalopram 20 mg was a more effective treatment in patients with MDD vs treatment with SNRIs. Indeed, a recent integrative analysis of four studies has highlighted that, compared with patients taking SNRIs, patients taking escitalopram 10 mg followed by a dose increase to 20 mg experienced significantly greater improvements in Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale scores ($P < 0.01$) [16].

Several steps were taken in this analysis to exclude bias in patient selection and to adjust for potential differences between the treatment-change groups. For example, comparative costs over the 3-month follow-up period were adjusted to take into account chronic patient comorbidities over the preceding year. Furthermore, patients who increased their escitalopram 10 mg dose within 14 days of the treatment start date were excluded as it is likely that it was predetermined that the higher dose would be used. However, this precaution could not prevent the erroneous inclusion into the escitalopram dose-increase group of those patients with a slow scheduled escitalopram dose titration. In addition, persistence rates for the combination group should be considered with caution. Because patients who combined escitalopram with an additional antidepressant were defined by a

Please cite this article in press as: Sanglier T, et al. Increasing escitalopram dose is associated with fewer discontinuations than switch or combination approaches in patients initially on escitalopram 10 mg. *European Psychiatry* (2011), doi:10.1016/j.eurpsy.2010.08.009

Table 3
Multivariate analysis of costs incurred in the 3 months after the index date.

Variable	RR	CI	Adjusted RR	Adjusted CI
<i>Treatment-change group</i>				
Dose increase	1	–	1	–
Switch	1.12	1.00–1.26	1.03	0.95–1.13
Combination	1.59	1.39–1.81	1.28	1.15–1.41
<i>Patient age at treatment change, years</i>				
18–29	1	–	1	–
30–44	1.02	0.87–1.19	0.98	0.87–1.09
45–59	1.58	1.35–1.85	1.18	1.05–1.32
> 60	1.99	1.55–2.56	1.04	0.86–1.24
<i>Speciality of prescriber initiating treatment change</i>				
General practitioner	1	–	1	–
Psychiatrist	1.51	1.28–1.80	1.25	1.11–1.42
Psychologist	1.46	1.09–1.96	1.27	1.03–1.57
Internist	1.30	1.10–1.54	1.03	0.92–1.16
Unknown	1.07	0.90–1.27	0.91	0.80–1.03
Other	1.57	1.36–1.81	1.14	1.03–1.26
<i>Diagnosis within ± 31 days of the index date</i>				
Fatigue	1.25	1.04–1.51	1.20	1.04–1.37
Pain	2.45	2.18–2.75	1.74	1.59–1.90
<i>Charlson Comorbidity Index score</i>				
0	1	–	1	–
1	1.61	1.40–1.87	1.06	0.94–1.2
> 2	3.46	3.04–3.94	1.54	1.36–1.74
<i>Medical history in the 60 days before the index date</i>				
Psychotropic non-antidepressant drug	1.73	1.54–1.95	1.1	1.0–1.2
> 4 chemical entities	3.14	2.80–3.53	1.53	1.38–1.74
<i>History of treatment as a non-psychiatric inpatient in the 12 months before the index date</i>				
3.09	2.7–3.54	1.19	1.04–1.36	
<i>Total of all costs generated over the year before the index date, US\$</i>				
< 500	1	–	1	–
501–1000	1.19	0.96–1.48	1.11	0.94–1.32
1001–3000	1.89	1.56–2.29	1.62	1.39–1.87
3001–6000	3.20	2.62–3.91	2.28	1.94–2.67
> 6000	7.54	6.22–9.15	3.49	2.93–4.14

CI: confidence interval; RR: relative risk.

prescription overlap of ≥ 30 days, it was difficult to differentiate combination patients from patients who chose to switch from escitalopram 10 mg after only a few days of treatment. Hence there is a possibility that some misclassification bias occurred in this analysis.

While healthcare utilisation and non-persistence were useful proxy endpoints in this study, it is not possible to attribute causality to the outcomes in retrospective database studies. In this analysis, we could only assume that lower costs and greater persistence were related to better efficacy or tolerability. Similarly, no information was available regarding patients' or clinicians' motives for selecting a given intervention. Furthermore, data regarding out-of-plan use and patient predisposition to seeking care were not available in the database, resulting in the possibility of unmeasured confounding. Thus indication bias and the prescribing habits of individual clinicians may have been a factor if one of the treatment-change groups was typified by a different level of depression severity to that of another. In this study, it was assumed that a proportion of patients changed treatment because they did not experience clinical benefit while others changed because of adverse events. However, unobserved differences among the three treatment groups were not assessed; this may have resulted in some uncorrected residual confounding. In addition, while regional variations in treatment pricing were addressed using regional covariate adjusters, future studies of these data may wish to re-examine the accuracy of the estimated adjusted effect size by computing costs based on a fixed schedule of prices.

Treatment persistence has frequently been used as a proxy for effectiveness; unlike self-reports, refill persistence measures are not affected by inaccurate or biased recall and have been shown to predict clinical outcomes [5,6,29]. In this analysis, we posited that non-persistence and healthcare utilisation were appropriate proxy outcomes for clinical efficacy and tolerability. In doing so, we decided that the inevitable disadvantages of using such outcomes were compensated for by the opportunity to perform an analysis using naturalistic data from a large population. Until clinical data are routinely captured in reimbursement claims databases, the use of proxy endpoints in this manner is likely to become more frequent and better accepted.

5. Conclusion

Escitalopram 10 mg daily is likely to be an effective dose for the majority of patients. Increasing the dose of their current antidepressant regimen is the most common approach in patients who have a partial or inadequate response to treatment [11,18,23]. The results of this analysis provide support for this widespread treatment practice. The lower rate of non-persistence in the dose-increase group compared with the switching and combination groups suggests that in the case of a partial or inadequate response to escitalopram 10 mg a dose increase may represent the preferable approach. Longer persistence suggests that increasing the dose of escitalopram in patients who respond inadequately to the 10 mg dose leads to more positive therapeutic outcomes and better tolerability compared with the other

Please cite this article in press as: Sanglier T, et al. Increasing escitalopram dose is associated with fewer discontinuations than switch or combination approaches in patients initially on escitalopram 10 mg. *European Psychiatry* (2011), doi:10.1016/j.eurpsy.2010.08.009

treatment approaches. The analysis also showed that applying the dose-increase approach is associated with significantly lower costs than combining escitalopram 10 mg with an additional antidepressant. A prospective study with a longer follow-up period would be useful to provide support for these results. Such a study would provide clear information on what treatment-change approach is employed for various types of patients and the physician decisions that underlie changes in antidepressant treatment regimens.

Conflict of interest statement

T.S. (employee of Lundbeck SAS); D.M. (employee of Lundbeck SAS); D.S. (employee of Lundbeck SAS); M.T. (former employee of Lundbeck SAS).

Acknowledgements

Editorial support was provided by Anthemis Consulting Ltd, Cheshire, UK, and was funded by Lundbeck A/S, Valby, Denmark. The authors retained full editorial control over the content of the paper.

References

- [1] American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder: Second edition; 2000. Available at: http://www.psychiatryonline.com/pracGuide/loadGuidelinePdf.aspx?file=MDD2e%20Inactivated_04-16-09. [Last accessed on 3 June 2009].
- [2] Anis G, Tsai J, Dworak H, Mao Y. Fixed-dose comparison of escitalopram and duloxetine in severely depressed people. Presented at the 26th Biennial Congress of the Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum, Munich, Germany, 13–17 July, 2008 [Poster No. P-04.56].
- [3] Bull SA, Hunkele EM, Lee JY, Rowland CR, Williamson TE, Schwab JE, et al. Discontinuing or switching selective serotonin reuptake inhibitors. *Ann Pharmacother* 2002;36:578–84.
- [4] Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2009;373:746–58.
- [5] Crystal S, Sambamoorthi U, Merzel C. The diffusion of innovation in AIDS treatment: zidovudine use in two New Jersey cohorts. *Health Serv Res* 1995;30:593–614.
- [6] Crystal S, Sambamoorthi U, Moynihan PJ, McSpirt E. Initiation and continuation of newer antiretroviral treatments among Medicaid recipients with AIDS. *J Gen Intern Med* 2001;16:850–9.
- [7] Eaddy MT, Druss BG, Sarnes MW, Regan TS, Frankum LE. Relationship of total health care changes to selective serotonin reuptake inhibitor utilization patterns including the length of antidepressant therapy—results from a managed care administrative claims database. *J Manag Care Pharm* 2005;11:145–50.
- [8] Esposito D, Wahl P, Daniel G, Stoto MA, Erder MH, Croghan TW. Results of a retrospective claims database analysis of differences in antidepressant treatment persistence associated with escitalopram and other selective serotonin reuptake inhibitors in the United States. *Clin Ther* 2009;31:644–56.
- [9] Fava M, Davidson KG. Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. *Psychiatr Clin North Am* 1996;19:179–200.
- [10] Fochtmann IJ, Gelenberg AJ. Guideline watch: practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. *Focus* 2005;3:34–42.
- [11] Fredman SJ, Fava M, Kienke AS, White CN, Nierenberg AA, Rosenbaum JF. Partial response, nonresponse, and relapse with selective serotonin reuptake inhibitors in major depression: a survey of current next-step practices. *J Clin Psychiatry* 2000;61:403–8.
- [12] Greenberg PE, Kessler RC, Birnbaum HG, Leong SA, Lowe SW, Berglund PA, et al. The economic burden of depression in the United States: how did it change between 1990 and 2000? *J Clin Psychiatry* 2003;64:1465–75.
- [13] Kelsey JE. Treatment strategies in achieving remission in major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2002;106(Suppl. 415):18–23.
- [14] Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:617–27.
- [15] Khandker RK, Kruzikas DT, McLaughlin TP. Pharmacy and medical costs associated with switching between venlafaxine and SSRI antidepressant therapy for the treatment of major depressive disorder. *J Manag Care Pharm* 2008;14:426–41.
- [16] Kornstein SG, Li D, Mao Y, Larsson S, Andersen HF, Papakostas GI. Escitalopram versus SNRI antidepressants in the acute treatment of major depressive disorder: integrative analysis of four double-blind, randomized clinical trials. *CNS Spectr* 2009;14:326–33.
- [17] Melfi CA, Chawla AJ, Croghan TW, Hanna MP, Kennedy S, Sredi K. The effects of adherence to antidepressant treatment guidelines on relapse and recurrence of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:1128–32.
- [18] Mischoulon D, Nierenberg AA, Kizilbash L, Rosenbaum JF, Fava M. Strategies for managing depression refractory to selective serotonin reuptake inhibitor treatment: a survey of clinicians. *Can J Psychiatry* 2000;45:476–81.
- [19] Owens MJ, Knight DI, Nemeroff CB. Second-generation SSRIs: human monoamine transporter binding profile of escitalopram and R-fluoxetine. *Biol Psychiatry* 2001;50:345–50.
- [20] Rost K, Nutting P, Smith JL, Elliott CE, Dickinson M. Managing depression as a chronic disease: a randomised trial of ongoing treatment in primary care. *BMJ* 2002;325:934.
- [21] Rush AJ, Trivedi M, Carmody TJ, Biggs M, Shores-Wilson K, Ibrahim H, et al. One-year clinical outcomes of depressed public sector outpatients: a benchmark for subsequent studies. *Biol Psychiatry* 2004;56:46–53.
- [22] Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 2006;354:1231–42.
- [23] Shergill SS, Katona CLE. Pharmacological choices after one antidepressant fails: a survey of UK psychiatrists. *J Affect Disord* 1997;43:19–25.
- [24] Simon GE, Chisholm D, Treglia M, Bushnell D, LIDO Group. Course of depression, health services costs, and work productivity in an international primary care study. *Gen Hosp Psychiatry* 2002;24:328–35.
- [25] Simon G, Ormel J, Von Korff M, Barlow M. Health care costs associated with depressive and anxiety disorders in primary care. *Am J Psychiatry* 1995;152:352–7.
- [26] Thompson D, Buesching D, Gregor KJ, Oster G. Patterns of antidepressant use and their relation to costs of care. *Am J Manag Care* 1996;2:1239–46.
- [27] Tournier M, Moride Y, Crott RR, du Fort GG, Ducruet T. Economic impact of non-persistence to antidepressant therapy in the Quebec community-dwelling elderly population. *J Affect Disord* 2009;115:160–6.
- [28] Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L, et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry* 2006;163:28–40.
- [29] Turner BJ, Newschaffer CJ, Zhang D, Cosler L, Hauck WW. Antiretroviral use and pharmacy-based measurement of adherence in postpartum HIV-infected women. *Med Care* 2000;38:911–25.
- [30] Wade AG, Schlaepfer TE, Andersen HF, Kilts CD. Clinical milestones predict symptom remission over 6-months and choice of treatment of patients with major depressive disorder (MDD). *J Psychiatr Res* 2009;43:568–75.
- [31] Warden D, Rush AJ, Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR. The STAR*D project results: a comprehensive review of findings. *Curr Psychiatry Rep* 2007;9:449–59.
- [32] Wu EQ, Yu AP, Buessing M, Ben-Hamadi R, Tang J, Seale J, et al. Health care resource utilization and costs comparison for MDD patients on 10 mg escitalopram who increased to 20 mg dose versus those who were switched to SNRI. Presented at the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research 13th Annual International Meeting, Toronto, Ontario, Canada, 3–7 May, 2008 [Poster No. PMH44].
- [33] Zimmerman M, Posternak M, Friedman M, Atiullah N, Baymiller S, Boland R, et al. Which factors influence psychiatrists' selection of antidepressants? *Am J Psychiatry* 2004;161:1285–9.

Please cite this article in press as: Sanglier T, et al. Increasing escitalopram dose is associated with fewer discontinuations than switch or combination approaches in patients initially on escitalopram 10 mg. *European Psychiatry* (2011), doi:10.1016/j.eurpsy.2010.08.009

12.2 ANNEXE 2 : Généralités sur l'appariement

L'appariement peut se faire de plusieurs manières. Il peut être individuel (un individu versus un ou plusieurs individus ayant les mêmes caractéristiques pour les facteurs d'appariement) ou fréquentiste (un groupe d'individus versus un autre groupe d'individu ayant les mêmes caractéristiques pour les facteurs d'appariement). Les avantages de l'appariement seront de limiter la taille du groupe de comparaison tout en optimisant la puissance statistique et en évitant de biaiser l'estimation des associations d'intérêt. La puissance statistique est en général optimisée dans le sens où l'appariement permet de comparer un individu à un autre ou à un groupe d'autres individus. De plus, puisque les facteurs d'appariement seront identiques entre les unités statistiques comparées les estimateurs ne seront pas biaisés par une confusion due aux facteurs d'appariement. Il es cependant à noter que dans les études non randomisées, l'appariement ne permet pas toujours des estimateurs plus efficaces, de plus l'appariement n'aura pas systématiquement les mêmes propriétés que l'on se situe dans des études de type cohorte ou cas-témoin.⁴⁹²

12.3 ANNEXE 3 : Analyse statistique et appariement

L'appariement fait que les n individus de l'étude sont classés a priori suivant un certain nombre de facteurs de confusion. Puisque de part l'appariement, les sujets non âgés étaient sélectionnés en fonction des caractéristiques d'un sujet âgé en particulier, les observations ne peuvent être considérées comme statistiquement indépendantes entre elles. Nous disposions donc de quintuplés numérotées $S = 1, \dots, n$. Alors l'estimation de l'effet de p variables $X_1, \dots, X_j, \dots, X_p$ sur le risque de survenue de l'événement d'intérêt n'est plus analysable par un modèle logistique standard car ce dernier fait entre autre l'hypothèse que les observations sont indépendantes entre elles. D'un point de vue opérationnel nous avons premièrement considéré l'effet de nos variables explicatives sur notre variable expliquée au sein de chaque strate, puis dans un second temps nous avons dégagé un estimé de l'effet de nos variables d'ajustement général à toutes les strates. C'est pourquoi lors de la comparaison des groupes âgés et on âgés nous avons développé un modèle stratifié sur le numéro de Nuplé en utilisant une procédure de régression logistique conditionnelle à la strate des sujets appariés.⁴⁹³ Cette procédure permettait d'estimer le maximum de vraisemblance des modèles au sein de chaque strate, on parle alors de vraisemblance partielle. Nous avons ensuite considéré que chaque

strate était indépendante des autres et ainsi déduit l'effet « général » des variables en utilisant le produit des vraisemblances partielles de chaque strate.

12.3.1 Formalisation

Dans le cas de l'étude de l'effet d'une variable X sur une variable binaire Y par un modèle logistique classique on s'intéresse à :

$$P(Y = 1|X = x_i) = \pi(x) = \frac{e^{\alpha + \beta x_i}}{1 + e^{\alpha + \beta x_i}}$$

Dont on estime α et β maximisant le logarithme de la vraisemblance :

$$v = \prod_{i=1}^n P(Y = y_i|X = x_i)$$

$$v = \prod_{i=1}^n \pi(x_i)^{y_i} (1 - \pi(x_i))^{1-y_i}$$

$$v = \prod_{i=1}^n \left(\frac{e^{\alpha + \beta x_i}}{1 + e^{\alpha + \beta x_i}} \right)^{y_i} \left(\frac{1}{1 + e^{\alpha + \beta x_i}} \right)^{1-y_i}$$

Cette approche fait l'hypothèse que α , qui correspond au « risque de base » est constant chez tous les individus. Hors dans le cas de la stratification les observations ne sont plus « tout venant » mais sont conditionnées par certaines caractéristiques que sont les facteurs retenus pour l'appariement. Si ces facteurs sont associés à l'évènement d'intérêt, alors chaque strate aura une identité propre par rapport au problème étudié, en d'autre terme le risque de base ne sera pas constant entre les strates. Dans le cas d'observations qui ne sont pas indépendantes il y aura donc d'autant plus de paramètres à estimer qu'il y aura de strates.

Dans le cas de nombreux paramètres à estimer il est possible que les propriétés habituelles des estimateurs du maximum de vraisemblance ne soient plus vérifiées menant à des estimateurs biaisés. Par exemple dans le cas d'un appariement 1 :1 et un modèle logistique à une variable il y a N/2+1 paramètres à estimer s'il l'échantillon comporte N sujets. Dans ce cas on peut montrer que $e^{\hat{\beta}}$ n'est plus une estimation de OR mais de OR².⁴⁹⁴

Une autre méthode d'estimation des paramètres doit ainsi être retenue. On notera n_{1k} et n_{0k} le nombre de témoins et de cas dans chaque paire. La vraisemblance conditionnelle, pour cette strate, est la probabilité de répartition des $n_{1k} + n_{0k}$ valeurs de x observées dans cette

strate entre les cas et les témoins sachant les valeurs de n_{1k} et n_{0k} . La vraisemblance conditionnelle est en fait la vraisemblance inconditionnelle de la strate divisée par la probabilité de toutes les configurations possibles ayant les mêmes valeurs de n_{1k} et n_{0k} . Après simplification la vraisemblance conditionnelle de la strate k s'écrit alors :

$$v_k = \frac{e^{\beta x_{0k}}}{e^{\beta x_{1k}} + e^{\beta x_{0k}}}$$

Les vraisemblances partielles ne sont donc plus dépendantes de α . On retrouvera ainsi les propriétés perdues lors de l'appariement en considérant comme vraisemblance totale du modèle le produit de ses vraisemblances partielles.

$$v = \prod_{i=1}^k v_k$$

13 ANNEXE 4 : COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES

13.1 POSTER DANS UN CONGRES AVEC COMITE SCIENTIFIQUE

Guenneq M, Sanglier T, Milea D **Factors associated with health-related quality of life in alcohol dependent patients** Presented at ISPOR 14th annual European congress, Madrid, November 2011.

Sanglier T, Saragoussi D, Milea D, Auray JP, Tournier M. **Characteristics of depressed elderly patients compared with younger depressed adult patients: an assessment based on a large U.S. insurance claims database.** Presented at ISPE US, Providence, August 2009.

Sanglier T, Saragoussi D, Milea D, Auray JP, Tournier M. **Treatment patterns in depressed elderly and younger adult patients in the U.S..** Presented at ISPE US, Providence, August 2009.

Sanglier T, Saragoussi D, Milea D. **Comparison of different treatment options following initiation dose of 10mg escitalopram.** Presented at American Psychiatric Association U.S., San Francisco, May 2009.

Sanglier T, Saragoussi D, Milea D. **A comparison of persistence and healthcare costs related to different treatment strategies after initial escitalopram 10mg in major depressive disorder.**

Presented at ISPOR 11th annual European congress, Athens, November 2008.

13.2 PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES DANS DES REVUES INTERNATIONALES A COMITE DE LECTURE

Sanglier T, Saragoussi D, Milea D, Auray JP, Valuck RJ, Tournier M. **Comparing antidepressant treatment patterns in older and younger adults: a claims database analysis.** J Am Geriatr Soc. 2011 Jul;59(7):1197-205.

Sanglier T, Milea D, Saragoussi D, Toumi M. **Increasing escitalopram dose is associated with fewer discontinuations than switch or combination approaches in patients initially on escitalopram 10mg.** Eur Psychiatry. 2010 Oct 30.

13.3 ARTICLES EN COURS DE SOUMISSION DANS DES REVUES INTERNATIONALES A COMITE DE LECTURE

Nair KV, Van Den Bos J, Perlman DJ, Sanglier T, Valuck RJ **Treatment Patterns and Costs of Depression in an Elderly US Population**

Sanglier T, Saragoussi D, Milea D, Auray JP, Tournier M **Are depressed elderly less cared for than depressed adults?**

13.4 AUTRES PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES DANS DES REVUES INTERNATIONALES A COMITE DE LECTURE

Stepanian A, Cohen-Moatti M, Sanglier T, Legendre P, Ameziane N, Tsatsaris V, Mandelbrot L, de Prost D, Veyradier A for the ECLAXIR study group **Von Willebrand Factor and ADAMTS13 A Candidate Couple for Preeclampsia Pathophysiology** Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2011 Jul;31(7):1703-9. Epub 2011 Apr 21.

Poulain M, Hesters L, Blin V, Sanglier T, Fanchin R, Frydman R, Frydman N, Grynberg M **When human embryos should be included in a research program?** En soumission

14 Références bibliographiques

Reference List

- (1) Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349:1498-1504.
- (2) Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006;3:e442.
- (3) Lopez AD, Mathers CD. Measuring the global burden of disease and epidemiological transitions: 2002-2030. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*. 2006;100:481-499.
- (4) Waraich P, Goldner EM, Somers JM, Hsu L. Prevalence and incidence studies of mood disorders: A systematic review of the literature. *Canadian Journal of Psychiatry-Revue Canadienne de Psychiatrie*. 2004;49:124-138.
- (5) Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006;3:e442.
- (6) Blazer DG, Hybels CF. Origins of depression in later life. *Psychol Med*. 2005;35:1241-1252.
- (7) Vink D, Aartsen MJ, Schoevers RA. Risk factors for anxiety and depression in the elderly: A review. *Journal of Affective Disorders*. 2008;106:29-44.
- (8) Fischer LR, Wei F, Solberg LI, Rush WA, Heinrich RL. Treatment of elderly and other adult patients for depression in primary care. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51:1554-1562.
- (9) Cameron HJ, Williams BO. Clinical trials in the elderly - Should we do more? *Drugs & Aging*. 1996;9:307-310.
- (10) Schmucker DL, Vesell ES. Are the elderly underrepresented in clinical drug trials? *Journal of Clinical Pharmacology*. 1999;39:1103-1108.
- (11) Hurria A. Clinical trials in older adults with cancer: Past and future. *Oncology-New York*. 2007;21:351-358.
- (12) Siu LL. Clinical Trials in the Elderly A Concept Comes of Age. *New England Journal of Medicine*. 2007;356:1575-1576.
- (13) Bayer A, Tadd W. Unjustified exclusion of elderly people from studies submitted to research ethics committee for approval: descriptive study. *British Medical Journal*. 2000;321:992-993.
- (14) Giron MST, Fastbom J, Winblad B. Clinical trials of potential antidepressants: to what extent are the elderly represented: a review. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2005;20:201-217.
- (15) Seemuller F, Moller HJ, Obermeier M et al. Do efficacy and effectiveness samples differ in antidepressant treatment outcome? an analysis of eligibility criteria in randomized controlled trials. *The Journal of clinical psychiatry*. 2010.

- (16) Cole MG, Dendukuri N. Risk factors for depression among elderly community subjects: A systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2003;160:1147-1156.
- (17) Pepin R, Segal DL, Coolidge FL. Intrinsic and extrinsic barriers to mental health care among community-dwelling younger and older adults. *Aging & Mental Health*. 2009;13:769-777.
- (18) Ell K. Depression care for the elderly: Reducing barriers to evidence-based practice. *Home health care services quarterly*. 2006;25:115-148.
- (19) Brodaty H, Harris L, Peters K et al. Prognosis of depression in the elderly. A comparison with younger patients. *Br J Psychiatry*. 1993;163:589-596.
- (20) Grigoriadis S, Kennedy SH, Bagby RM. A comparison of antidepressant response in younger and older women. *J Clin Psychopharmacol*. 2003;23:405-407.
- (21) Zanardi R, Cusin C, Rossini D, De RD, Serretti A. Comparison of response to fluvoxamine in nondemented elderly compared to younger patients affected by major depression. *J Clin Psychopharmacol*. 2003;23:535-539.
- (22) American Psychiatric Association, Task Force on DSM-IV. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV*. American Psychiatric Association; 1994.
- (23) World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines. *Geneva, Switzerland: World Health Organisation*. 1992.
- (24) Newman SC, Sheldon CT, Bland RC. Prevalence of depression in an elderly community sample: a comparison of GMS-AGECAT and DSM-IV diagnostic criteria. *Psychol Med*. 1998;28:1339-1345.
- (25) Wittchen HU. Reliability and validity studies of the WHO--Composite International Diagnostic Interview (CIDI): a critical review. *J Psychiatr Res*. 1994;28:57-84.
- (26) Watson LC, Lewis CL, Kistler CE, Amick HR, Boustani M. Can we trust depression screening instruments in healthy 'old-old' adults? *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2004;19:278-285.
- (27) Amore M, Tagariello P, Laterza C, Savoia EM. Beyond nosography of depression in elderly. *Arch Gerontol Geriatr*. 2007;44 Suppl 1:13-22.
- (28) Hazif-Thomas C, Thomas P. Depression de la personne agee: des tableaux cliniques souvent atypiques Geriatric depression: atypical clinical symptoms commonplace. *La revue de gqriatrie*. 1998;23:335-343.
- (29) Wittchen HU. Reliability and validity studies of the WHO--Composite International Diagnostic Interview (CIDI): a critical review. *J Psychiatr Res*. 1994;28:57-84.
- (30) American Psychiatric Association. Decision Tree for Depressed Mood. website . 2011. 15-8-2010. Ref Type: Internet Communication
- (31) Kessler, R. C. and Üstün, T. B. The WHO World Mental Health Surveys. 2008. New York, Cambridge University Press. Ref Type: Serial (Book,Monograph)

- (32) Alonso J, Ferrer M, Romera B et al. The European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD/MHEDEA 2000) project: rationale and methods. *Int J Methods Psychiatr Res.* 2002;11:55-67.
- (33) Kessler RC, Berglund P, Demler O et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA.* 2003;289:3095-3105.
- (34) Alonso J, Lepine JP. Overview of key data from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD). *J Clin Psychiatry.* 2007;68 Suppl 2:3-9.
- (35) Kessler RC, Berglund P, Demler O et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA.* 2003;289:3095-3105.
- (36) Kessler RC, Berglund P, Chiu WT et al. The US National Comorbidity Survey Replication (NCS-R): design and field procedures. *Int J Methods Psychiatr Res.* 2004;13:69-92.
- (37) Kessler RC, Merikangas KR. The National Comorbidity Survey Replication (NCS-R): background and aims. *Int J Methods Psychiatr Res.* 2004;13:60-68.
- (38) Regier DA, Myers JK, Kramer M et al. The NIMH Epidemiologic Catchment Area program. Historical context, major objectives, and study population characteristics. *Arch Gen Psychiatry.* 1984;41:934-941.
- (39) Demyttenaere K, Bruffaerts R, Posada-Villa J et al. Prevalence, severity, and unmet need for treatment of mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *JAMA.* 2004;291:2581-2590.
- (40) Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S et al. Sampling and methods of the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2004;8-20.
- (41) Demyttenaere K, Bruffaerts R, Posada-Villa J et al. Prevalence, severity, and unmet need for treatment of mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *JAMA.* 2004;291:2581-2590.
- (42) Gasquet I, Negre-Pages L, Fourrier A et al. [Psychotropic drug use and mental psychiatric disorders in France; results of the general population ESEMeD/MHEDEA 2000 epidemiological study]. *Encephale.* 2005;31:195-206.
- (43) Demyttenaere K, Bruffaerts R, Posada-Villa J et al. Prevalence, severity, and unmet need for treatment of mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *JAMA.* 2004;291:2581-2590.
- (44) Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S et al. Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2004;21-27.
- (45) Demyttenaere K, Bruffaerts R, Posada-Villa J et al. Prevalence, severity, and unmet need for treatment of mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *JAMA.* 2004;291:2581-2590.
- (46) Lepine JP, Gastpar M, Mendlewicz J, Tylee A. Depression in the community: the first pan-European study DEPRES (Depression Research in European Society). *Int Clin Psychopharmacol.* 1997;12:19-29.

- (47) Ayuso-Mateos JL, Vazquez-Barquero JL, Dowrick C et al. Depressive disorders in Europe: prevalence figures from the ODIN study. *Br J Psychiatry*. 2001;179:308-316.
- (48) Kessler RC, Demler O, Frank RG et al. Prevalence and treatment of mental disorders, 1990 to 2003. *N Engl J Med*. 2005;352:2515-2523.
- (49) Kessler RC, Berglund P, Demler O et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*. 2003;289:3095-3105.
- (50) Lepine JP, Gastpar M, Mendlewicz J, Tylee A. Depression in the community: the first pan-European study DEPRES (Depression Research in European Society). *Int Clin Psychopharmacol*. 1997;12:19-29.
- (51) Ayuso-Mateos JL, Vazquez-Barquero JL, Dowrick C et al. Depressive disorders in Europe: prevalence figures from the ODIN study. *Br J Psychiatry*. 2001;179:308-316.
- (52) Baumeister H, Harter M. Prevalence of mental disorders based on general population surveys. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2007;42:537-546.
- (53) Kessler RC, Berglund P, Demler O et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*. 2003;289:3095-3105.
- (54) Baumeister H, Harter M. Prevalence of mental disorders based on general population surveys. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2007;42:537-546.
- (55) Kessler RC, Berglund P, Chiu WT et al. The National Comorbidity Survey Replication (NCS-R): Cornerstone in Improving Mental Health and Mental Health care in the United States. In: Cambridge University Press, ed. *The WHO World Mental Health Surveys*. 2008:165-209.
- (56) Kessler RC, Berglund P, Demler O et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*. 2003;289:3095-3105.
- (57) Kessler RC, Berglund P, Demler O et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*. 2003;289:3095-3105.
- (58) Kessler RC, Berglund P, Demler O et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*. 2003;289:3095-3105.
- (59) Kessler RC, Berglund P, Demler O et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*. 2003;289:3095-3105.
- (60) Lieb R, Isensee B, Hofler M, Wittchen HU. Parental depression and depression in offspring: evidence for familial characteristics and subtypes? *J Psychiatr Res*. 2002;36:237-246.
- (61) Nierenberg AA, Trivedi MH, Fava M et al. Family history of mood disorder and characteristics of major depressive disorder: a STAR*D (sequenced treatment alternatives to relieve depression) study. *J Psychiatr Res*. 2007;41:214-221.
- (62) Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2000;157:1552-1562.

- (63) Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2000;157:1552-1562.
- (64) Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2000;157:1552-1562.
- (65) Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2000;157:1552-1562.
- (66) Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM. Neurobiology of depression. *Neuron*. 2002;34:13-25.
- (67) Manji HK, Drevets WC, Charney DS. The cellular neurobiology of depression. *Nature Medicine*. 2001;7:541-547.
- (68) Chourbaji S, Zacher C, Sanchis-Segura C, Dormann C, Vollmayr B, Gass P. Learned helplessness: Validity and reliability of depressive-like states in mice. *Brain Research Protocols*. 2005;16:70-78.
- (69) Vollmayr B, Henn FA. Learned helplessness in the rat: improvements in validity and reliability. *Brain Research Protocols*. 2001;8:1-7.
- (70) Barder L, Slimmer L, LeSage J. Depression and issues of control among elderly people in health care settings. *J Adv Nurs*. 1994;20:597-604.
- (71) Patrick LF, Moore JS. Life-event types and attributional styles as predictors of depression in elderly women. *J Geriatr Psychiatry*. 1986;19:241-262.
- (72) Abramson LY, Seligman ME, Teasdale JD. Learned helplessness in humans: Critique and reformulation. *Journal of abnormal psychology*. 1978;87:49-74.
- (73) Maier SF, Seligman ME. Learned helplessness: Theory and evidence. *Journal of experimental psychology: general*. 1976;105:3-46.
- (74) Seligman MEP. *Helplessness: On depression, development, and death*. WH Freeman/Times Books/Henry Holt & Co; 1975.
- (75) Wong ML, Licinio J. Research and treatment approaches to depression. *Nature Reviews Neuroscience*. 2001;2:343-351.
- (76) Lander ES, Schork NJ. Genetic Dissection of Complex Traits. *Science*. 1994;265:2037-2048.
- (77) Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: Review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2000;157:1552-1562.
- (78) BUNNEY JR WE, Davis JM. Norepinephrine in depressive reactions: a review. *Archives of General Psychiatry*. 1965;13:483.
- (79) Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry*. 1965;122:509.
- (80) Coppen A. The biochemistry of affective disorders. *The British Journal of Psychiatry*. 1967;113:1237.

- (81) Delgado PL, Charney DS, Price LH, Aghajanian GK, Landis H, Heninger GR. Serotonin Function and the Mechanism of Antidepressant Action - Reversal of Antidepressant-Induced Remission by Rapid Depletion of Plasma Tryptophan. *Archives of General Psychiatry*. 1990;47:411-418.
- (82) Miller HL, Delgado PL, Salomon RM et al. Clinical and biochemical effects of catecholamine depletion on antidepressant-induced remission of depression. *Archives of General Psychiatry*. 1996;53:117-128.
- (83) Charney DS. Monoamine dysfunction and the pathophysiology and treatment of depression. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1998;59:11-14.
- (84) Thase ME, Frank E, Kupfer DJ. Biological processes in major depression. *Handbook of depression: Treatment, assessment, and research*. 1985;816-913.
- (85) Veith RC, Lewis N, Linares OA et al. Sympathetic Nervous-System Activity in Major Depression - Basal and Desipramine-Induced Alterations in Plasma Norepinephrine Kinetics. *Archives of General Psychiatry*. 1994;51:411-422.
- (86) Siever LJ, Davis KL. Toward A Dysregulation Hypothesis of Depression - Overview. *Am J Psychiatry*. 1985;142:1017-1031.
- (87) Wong ML, Khatri P, Licinio J, Esposito A, Gold PW. Identification of hypothalamic transcripts upregulated by antidepressants. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1996;229:275-279.
- (88) Wong ML, Kling MA, Munson PJ et al. Pronounced and sustained central hypernoradrenergic function in major depression with melancholic features: relation to hypercortisolism and corticotropin-releasing hormone. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2000;97:325.
- (89) Spiess J, Rivier J, Rivier C, Vale W. Primary structure of corticotropin-releasing factor from ovine hypothalamus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1981;78:6517.
- (90) Gold PW, Chrousos G, Kellner C et al. Psychiatric Implications of Basic and Clinical-Studies with Corticotropin-Releasing Factor. *Am J Psychiatry*. 1984;141:619-627.
- (91) Gold PW, Goodwin FK, Chrousos GP. Clinical and Biochemical Manifestations of Depression - Relation to the Neurobiology of Stress .2. *New England Journal of Medicine*. 1988;319:413-420.
- (92) Gold PW, Goodwin FK, Chrousos GP. Clinical and Biochemical Manifestations of Depression .1. Relation to the Neurobiology of Stress. *New England Journal of Medicine*. 1988;319:348-353.
- (93) Nemeroff CB, Widerlov E, Bissette G et al. Elevated Concentrations of Csf Corticotropin-Releasing Factor-Like Immunoreactivity in Depressed-Patients. *Science*. 1984;226:1342-1344.
- (94) Whybrow PC, Prange AJ. A Hypothesis of Thyroid-Catecholamine-Receptor Interaction - Its Relevance to Affective-Illness. *Archives of General Psychiatry*. 1981;38:106-113.
- (95) Gold PW, Chrousos GP. The endocrinology of melancholic and atypical depression: Relation to neurocircuitry and somatic consequences. *Proceedings of the Association of American Physicians*. 1999;111:22-34.

- (96) Licinio J, Wong ML, Gold PW. Localization of Interleukin-1 Receptor Antagonist Messenger-Rna in Rat-Brain. *Endocrinology*. 1991;129:562-564.
- (97) Rothwell NJ, Hopkins SJ. Cytokines and the nervous system II: actions and mechanisms of action. *Trends in neurosciences*. 1995;18:130-136.
- (98) De Berardis D, Conti CMV, Serroni N et al. The Effect of Newer Serotonin-Noradrenalin Antidepressants on Cytokine Production: A Review of the Current Literature. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. 2010;23:417-422.
- (99) Kupfer DJ, Shaw DH, Ulrich R, Coble PA, Spiker DG. Application of Automated Rem Analysis in Depression. *Archives of General Psychiatry*. 1982;39:569-573.
- (100) Okawa M, Shirakawa S, Uchiyama M et al. Seasonal variation of mood and behaviour in a healthy middle-aged population in Japan. *Acta Psychiatr Scand*. 1996;94:211-216.
- (101) de Craen AJ, Gussekloo J, van der Mast RC, Le CS, Lemkes JW, Westendorp RG. Seasonal mood variation in the elderly: the Leiden 85-plus study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2005;20:269-273.
- (102) Tonetti L, Barbato G, Fabbri M, Adan A, Natale V. Mood seasonality: a cross-sectional study of subjects aged between 10 and 25 years. *J Affect Disord*. 2007;97:155-160.
- (103) Gerner RH, Post RM, Gillin C, Bunney WE. Biological and behavioral effects of one night's sleep deprivation in depressed patients and normals. *Journal of Psychiatric Research*. 1979;15:21-40.
- (104) Bode L, Dietrich DE, Ludwig H. Depression and Borna disease virus (BDV). *European Psychiatry*. 2002;17:32S.
- (105) Dietrich DE, Bode L. Human Borna disease virus-infection and its therapy in affective disorders. *Apmis*. 2008;116:61-65.
- (106) Bode L, Ludwig H. Borna disease virus infection, a human mental-health risk. *Clinical Microbiology Reviews*. 2003;16:534-+.
- (107) Karasu TB, American Psychiatric Association. *Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder*. American Psychiatric Assoc.; 2000.
- (108) Baldwin RC, Anderson D, Black S et al. Guideline for the management of late-life depression in primary care. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003;18:829-838.
- (109) Anderson IM, Ferrier IN, Baldwin RC et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. *Journal of Psychopharmacology*. 2008;22:343.
- (110) Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biological Psychiatry*. 2003;53:649-659.
- (111) National Guideline Clearinghouse, NGC. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder, third edition. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Ref Type: Electronic Citation

- (112) Mottram P, Wilson K, Strobl J. Antidepressants for depressed elderly. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006.
- (113) National Guideline Clearinghouse, NGC. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder, third edition. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ).
Ref Type: Electronic Citation
- (114) National Guideline Clearinghouse, NGC. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder, third edition. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ).
Ref Type: Electronic Citation
- (115) Katon W, Unutzer J, Russo J. Major Depression: the Importance of Clinical Characteristics and Treatment Response to Prognosis. *Depression and Anxiety*. 2010;27:19-26.
- (116) Baldwin RC, Anderson D, Black S et al. Guideline for the management of late-life depression in primary care. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003;18:829-838.
- (117) Treatment of Patients With Major Depressive Disorder, Second Edition. *Am J Psychiatry* 2000. 2000.
- (118) Montejo AL, Gilaberte I, Fombellida C, Hylan TR, Sacristan JA. Pattern of new antidepressant's use in a clinical practice setting. *Actas Luso-Espanolas de Neurologia Psiquiatria y Ciencias Afines*. 1998;26:75-81.
- (119) Sheehan DV, Keene MS, Eaddy M, Krulewicz S, Kraus JE, Carpenter DJ. Differences in medication adherence and healthcare resource utilization patterns: older versus newer antidepressant agents in patients with depression and/or anxiety disorders. *CNS drugs*. 2008;22:963-973.
- (120) Busch SH, Leslie DL, Rosenheck RA. Comparing the quality of antidepressant pharmacotherapy in the Department of Veterans Affairs and the private sector. *Psychiatric Services*. 2004;55:1386-1391.
- (121) Bambauer KZ, Safran DG, Ross-Degnan D et al. Depression and cost-related medication nonadherence in Medicare beneficiaries. *Archives of General Psychiatry*. 2007;64:602.
- (122) Bambauer KZ, Soumerai SB, Adams AS, Zhang F, Ross-Degnan D. Provider and patient characteristics associated with antidepressant nonadherence: The impact of provider specialty. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2007;68:867-873.
- (123) Mulsant BH, Houck PR, Gildengers AG et al. What is the optimal duration of a short-term antidepressant trial when treating geriatric depression? *J Clin Psychopharmacol*. 2006;26:113-120.
- (124) Rahimi R, Nikfar S, Abdollahi M. Efficacy and tolerability of Hypericum perforatum in major depressive disorder in comparison with selective serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009;33:118-127.
- (125) Shelton RC. St John's wort (Hypericum perforatum) in major depression. *J Clin Psychiatry*. 2009;70 Suppl 5:23-27.
- (126) National Guideline Clearinghouse, NGC. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder, third edition. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ).
Ref Type: Electronic Citation

- (127) Arean PA, Cook BL. Psychotherapy and combined psychotherapy/pharmacotherapy for late life depression. *Biological Psychiatry*. 2002;52:293-303.
- (128) Reynolds CF, Dew MA, Pollock BG et al. Maintenance treatment of major depression in old age. *New England Journal of Medicine*. 2006;354:1130-1138.
- (129) Carney S, Cowen P, Geddes J et al. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2003;361:799-808.
- (130) Noel PH, Williams Jr JW, Unutzer J et al. Depression and Comorbid Illness in Elderly Primary Care Patients: Impact on Multiple Domains of Health Status and Well-being. *Annals of Family Medicine*. 2004;2:555.
- (131) Nabi H, Kivimaki M, Suominen S, Koskenvuo M, Singh-Manoux A, Vahtera J. Does depression predict coronary heart disease and cerebrovascular disease equally well? The Health and Social Support Prospective Cohort Study. *International Journal of Epidemiology*. 2010.
- (132) Jonas BS, Mussolino ME. Symptoms of depression as a prospective risk factor for stroke. *Psychosomatic Medicine*. 2000;62:463-471.
- (133) Van der Kooy K, van Hout H, Marwijk H, Marten H, Stehouwer C, Beekman A. Depression and the risk for cardiovascular diseases: systematic review and meta analysis. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2007;22:613-626.
- (134) Smith PJ, Blumenthal JA, Babyak MA et al. Intima-media thickness and age of first depressive episode. *Biological Psychology*. 2008.
- (135) Stuck AE, Walthert JM, Nikolaus T, B³la CJ, Hohmann C, Beck JC. Risk factors for functional status decline in community-living elderly people: a systematic literature review. *Social Science & Medicine*. 1999;48:445-469.
- (136) Schopper D, Pereira J, Torres A et al. Estimating the burden of disease in one Swiss canton: what do disability adjusted life years (DALY) tell us? *International Journal of Epidemiology*. 2000;29:871.
- (137) Ustun TB, yuso-Mateos JL, Chatterji S, Mathers C, Murray CJL. Global burden of depressive disorders in the year 2000. *The British Journal of Psychiatry*. 2004;184:386-392.
- (138) Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006;3:e442.
- (139) Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006;3:e442.
- (140) Sheehan B, Lall R, Bass C. Does somatization influence quality of life among older primary care patients? *Int J Geriatr Psychiatry*. 2005;20:967-972.
- (141) Tiemeier H, Breteler MMB, Hofman A, Stijnen T. A multivariate score objectively assessed health of depressed elderly. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2005;58:1134-1141.
- (142) Katz S, Downs TD, Cash HR, Grotz RC. Progress in development of the index of ADL. *The Gerontologist*. 1970;10:20.

- (143) Braam AW, Prince MJ, Beekman AT et al. Physical health and depressive symptoms in older Europeans. Results from EURODEP. *Br J Psychiatry*. 2005;187:35-42.
- (144) Peres K, Jagger C, Matthews FE. Impact of late-life self-reported emotional problems on Disability-Free Life Expectancy: results from the MRC Cognitive Function and Ageing Study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2008;23.
- (145) Callahan CM, Kroenke K, Counsell SR et al. Treatment of depression improves physical functioning in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53:367-373.
- (146) Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, Tandon A, Patel V, Ustun B. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *The Lancet*. 2007;370:851-858.
- (147) Lepine JP, Gastpar M, Mendlewicz J, Tylee A. Depression in the community: the first pan-European study DEPRES (Depression Research in European Society). *Int Clin Psychopharmacol*. 1997;12:19-29.
- (148) Greenberg PE, Birnbaum HG, Kessler RC, Morgan M, Stang P. Impact of illness and its treatment on workplace costs: regulatory and measurement issues. *J Occup Environ Med*. 2001;43:56-63.
- (149) Greenberg PE, Kessler RC, Birnbaum HG et al. The economic burden of depression in the United States: how did it change between 1990 and 2000? *J Clin Psychiatry*. 2003;64:1465-1475.
- (150) Greenberg PE, Kessler RC, Birnbaum HG et al. The economic burden of depression in the United States: how did it change between 1990 and 2000? *J Clin Psychiatry*. 2003;64:1465-1475.
- (151) Sobocki P, Jonsson B, Angst J, Rehnberg C. Cost of depression in Europe. *J Ment Health Policy Econ*. 2006;9:87-98.
- (152) World Health Organisation. Mental Health Atlas. http://www.who.int/mental_health/evidence/mhatlas05/en/ . 2005.
Ref Type: Electronic Citation
- (153) Sobocki P, Jonsson B, Angst J, Rehnberg C. Cost of depression in Europe. *J Ment Health Policy Econ*. 2006;9:87-98.
- (154) WHO. **Definition of an older or elderly person**. World Health Organisation . 2-6-2010. 2-6-2010.
Ref Type: Internet Communication
- (155) Copeland JR, Beekman AT, Dewey ME et al. Cross-cultural comparison of depressive symptoms in Europe does not support stereotypes of ageing. *The British Journal of Psychiatry*. 1999;174:322.
- (156) Stokes PE. Current issues in the treatment of major depression. *J Clin Psychopharmacol*. 1993;13:2S-9S.
- (157) Gottfries CG. Is there a difference between elderly and younger patients with regard to the symptomatology and aetiology of depression? *Int Clin Psychopharmacol*. 1998;13 Suppl 5:S13-S18.
- (158) Mulsant BH, Ganguli M. Epidemiology and diagnosis of depression in late life. *J Clin Psychiatry*. 1999;60 Suppl 20:9-15.

- (159) Stage KB, Bech P, Kragh-Sørensen P, Nair NPV, Katona C. Differences in symptomatology and diagnostic profile in younger and elderly depressed inpatients. *Journal of Affective Disorders*. 2001;64:239-248.
- (160) Flint AJ, Rifat SL. Relationship between clinical variables and symptomatic anxiety in late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2002;10:292-296.
- (161) VanItallie TB. Subsyndromal depression in the elderly: underdiagnosed and undertreated. *Metabolism*. 2005;54:39-44.
- (162) Shahpesandy H. Different manifestation of depressive disorder in the elderly. *Neuro Endocrinol Lett*. 2005;26:691-695.
- (163) Suzuki A, Aoshima T, Fukasawa T et al. A three-factor model of the MADRS in major depressive disorder. *Depress Anxiety*. 2005;21:95-97.
- (164) Yohannes AM, Baldwin RC, Connolly MJ. Depression and anxiety in elderly outpatients with chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, and validation of the BASDEC screening questionnaire. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2000;15:1090-1096.
- (165) Clement JP, Poirot I, Paulin S, Leger JM. Alexithymia and depression in old age. *ANNALES DE PSYCHIATRIE*. 1997;12:142-150.
- (166) Grabovich A, Lu NJ, Tang W, Tu X, Lyness JM. Outcomes of Subsyndromal Depression in Older Primary Care Patients. *American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2010;18:227-235.
- (167) Vahia IV, Meeks TW, Thompson WK et al. Subthreshold Depression and Successful Aging in Older Women. *American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2010;18:212-220.
- (168) Lyness JM, Yu Q, Tang W, Tu X, Conwell Y. Risks for Depression Onset in Primary Care Elderly Patients: Potential Targets for Preventive Interventions. *Am J Psychiatry*. 2009;166:1375-1383.
- (169) Lyness JM, Chapman BP, McGriff J, Drayer R, Duberstein PR. One-year outcomes of minor and subsyndromal depression in older primary care patients. *Int Psychogeriatr*. 2008;1-9.
- (170) VanItallie TB. Subsyndromal depression in the elderly: underdiagnosed and undertreated. *Metabolism*. 2005;54:39-44.
- (171) Chopra MP, Zubritsky C, Knott K et al. Importance of subsyndromal symptoms of depression in elderly patients. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2005;13:597-606.
- (172) Lemperiere, T. Les dépressions du sujet âgé. 1996. Paris: Acanthe, Masson, SmithKline, Beecham. Ref Type: Generic
- (173) Stokes PE. Current issues in the treatment of major depression. *J Clin Psychopharmacol*. 1993;13:2S-9S.
- (174) Gottfries CG. Is there a difference between elderly and younger patients with regard to the symptomatology and aetiology of depression? *Int Clin Psychopharmacol*. 1998;13 Suppl 5:S13-S18.
- (175) Alexopoulos GS. Depression in the elderly. *Lancet*. 2005;365:1961-1970.

- (176) Shear K, Ginsberg DL, Roose SP, Lenze EJ, Alexopoulos GS, Hollander E. Depression in the elderly - The unique features related to diagnosis and treatment. *Cns Spectrums*. 2005;10:A1-A13.
- (177) Oxman TE, Barrett JE, Barrett J, Gerber P. Symptomatology of late-life minor depression among primary care patients. *Psychosomatics*. 1990;31:174-180.
- (178) Muller-Spahn F, Hock C. Clinical presentation of depression in the elderly. *Gerontology*. 1994;40 Suppl 1:10-14.
- (179) Brodaty H, Peters K, Boyce P et al. Age and Depression. *Journal of Affective Disorders*. 1991;23:137-149.
- (180) Parker G, Hadzipavlovic D, Boyce P et al. Classifying Depression by Mental State Signs. *British Journal of Psychiatry*. 1990;157:55-65.
- (181) Katona CLE. Approaches to the Management of Depression in Old-Age. *Gerontology*. 1994;40:5-9.
- (182) Koenig HG, Cohen HJ, Blazer DG, Krishnan KR, Sibert TE. Profile of depressive symptoms in younger and older medical inpatients with major depression. *J Am Geriatr Soc*. 1993;41:1169-1176.
- (183) Mann AH, Blanchard M, Waterreus A. Depression in older people. Some criteria for effective treatment. *L'encéphale*. 1993;19:445.
- (184) Beyer JL. Managing Depression in Geriatric Populations. *Annals of Clinical Psychiatry*. 2007;19:221-238.
- (185) Alexopoulos GS. Depression in the elderly. *Lancet*. 2005;365:1961-1970.
- (186) Raskind MA. Geriatric psychopharmacology. Management of late-life depression and the noncognitive behavioral disturbances of Alzheimer's disease. *Psychiatr Clin North Am*. 1993;16:815-827.
- (187) Alexopoulos GS. Depression in the elderly. *Lancet*. 2005;365:1961-1970.
- (188) Mulsant BH, Ganguli M. Epidemiology and diagnosis of depression in late life. *The Journal of clinical psychiatry Supplement*. 1999;60:9-15.
- (189) Cairney J, Corna LM, Veldhuizen S, Herrmann N, Streiner DL. Comorbid Depression and Anxiety in Later Life: Patterns of Association, Subjective Well-being, and Impairment. *American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2008;16:201.
- (190) Lyness JM. Depression and comorbidity: Objects in the mirror are more complex than they appear. *American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2008;16:181-185.
- (191) Boyer, P., Dardennes, R., Even, C., Gaillac, V., Gqrard, A., and Lecrubier, Y. Depression et sante publique. Donnees et reflexions. 1999. Paris: Masson.
Ref Type: Generic
- (192) Gottfries CG. Is there a difference between elderly and younger patients with regard to the symptomatology and aetiology of depression? *Int Clin Psychopharmacol*. 1998;13 Suppl 5:S13-S18.

- (193) Paterniti S, Verdier-Taillefer MH, Dufouil C, Alperovitch A. Depressive symptoms and cognitive decline in elderly people. Longitudinal study. *Br J Psychiatry*. 2002;181:406-410.
- (194) Li G, Wang LY, Shofer JB et al. Temporal Relationship Between Depression and Dementia Findings From a Large Community-Based 15-Year Follow-up Study. *Archives of General Psychiatry*. 2011;68:970-977.
- (195) Krishnan KRR. Treatment of depression in the medically ill. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2005;25:S14-S18.
- (196) Edwards E, Kitt C, Oliver E, Finkelstein J, Wagster M, McDonald WM. Depression and Parkinson's disease: a new look at an old problem. *Depress Anxiety*. 2002;16:39-48.
- (197) Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC et al. Executive dysfunction and long-term outcomes of geriatric depression. *Archives of General Psychiatry*. 2000;57:285-290.
- (198) Robinson RG, Chemerinski E, Jorge R. Pathophysiology of secondary depressions in the elderly. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1999;12:128-136.
- (199) Linden T, Blomstrand C, Skoog I. Depressive disorders after 20 months in elderly stroke patients: a case-control study. *Stroke*. 2007;38:1860-1863.
- (200) Prescott E, Marott J, Schnohr P, Barefoot J. Depression, fatigue and lack of social network are risk factors for stroke. *Circulation*. 2006;114:833.
- (201) Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Kakuma T, Silbersweig D, Charlson M. Clinically defined vascular depression. *Am J Psychiatry*. 1997;154:562-565.
- (202) Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Campbell S, Silbersweig D, Charlson M. 'Vascular depression' hypothesis. *Archives of General Psychiatry*. 1997;54:915-922.
- (203) Lichtman JH, Bigger Jr JT, Blumenthal JA et al. Depression and coronary heart disease. Recommendations for screening, referral, and treatment. A science advisory from the American Heart Association Prevention Committee of the Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. *Circulation*. 2008.
- (204) Jorge RE, Moser DJ, Acion L, Robinson RG. Treatment of vascular depression using repetitive transcranial magnetic stimulation. *Archives of General Psychiatry*. 2008;65:268-276.
- (205) Alexopoulos GS. Depression in the elderly. *Lancet*. 2005;365:1961-1970.
- (206) Yesavage J. Differential-Diagnosis Between Depression and Dementia. *American Journal of Medicine*. 1993;94:S23-S28.
- (207) McLaughlin TP, Khandker RK, Kruzikas DT, Tummala R. Overlap of anxiety and depression in a managed care population: Prevalence and association with resource utilization. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2006;67:1187-1193.
- (208) Beekman ATF, de Beurs E, van Balkom AJLM, Deeg DJH, van Dyck R, van Tilburg W. Anxiety and depression in later life: Co-occurrence and communality of risk factors. *Am J Psychiatry*. 2000;157:89-95.

- (209) Suominen K, Henriksson M, Isometsä E, Conwell Y, Heilbrunn H, Linnqvist J. Nursing home suicides—a psychological autopsy study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2003;18:1095-1101.
- (210) Juurlink DN, Herrmann N, Szalai JP, Kopp A, Redelmeier DA. Medical illness and the risk of suicide in the elderly. *Archives of Internal Medicine*. 2004;164:1179.
- (211) Bressler, R. and Bahl, J. J. Principles of drug therapy for the elderly patient. Mayo Clinic Proceedings 78[12], 1564. 2003. Mayo Clinic.
Ref Type: Conference Proceeding
- (212) Merle L, Laroche ML, Dantoine T, Charmes JP. Predicting and preventing adverse drug reactions in the very old. *Drugs & Aging*. 2005;22:375-392.
- (213) Lotrich FE, Pollock BG. Aging and clinical pharmacology: implications for antidepressants. *J Clin Pharmacol*. 2005;45:1106-1122.
- (214) PRESKORN SH, Mac DS. Plasma-Levels of Amitriptyline - Effect of Age and Sex. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1985;46:276-277.
- (215) Cusack BJ. Pharmacokinetics in older persons. *The American journal of geriatric pharmacotherapy*. 2004;2:274-302.
- (216) Mallet L. *Manuel de soins pharmaceutiques en gériatrie*. Presses de l'Université Laval; 2003.
- (217) 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.
- (218) Mallet L, Spinewine A, Huang A. Prescribing in elderly people 2 - The challenge of managing drug interactions in elderly people. *Lancet*. 2007;370:185-191.
- (219) Lang PO, Hasso Y, Drame M et al. Potentially inappropriate prescribing including under-use amongst older patients with cognitive or psychiatric co-morbidities. *Age and Ageing*. 2010;afq031.
- (220) Unutzer J. Late-life depression. *New England Journal of Medicine*. 2007;357:2269-2276.
- (221) Alexopoulos GS. Depression in the elderly. *Lancet*. 2005;365:1961-1970.
- (222) Husain MM, Rush AJ, Sackeim HA et al. Age-related characteristics of depression: a preliminary STAR*D report. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2005;13:852-860.
- (223) Mitchell AJ, Subramaniam H. Prognosis of depression in old age compared to middle age: a systematic review of comparative studies. *Am J Psychiatry*. 2005;162:1588-1601.
- (224) Sheikh JI, Cassidy EL, Doraiswamy PM. Efficacy, safety, and tolerability of sertraline in patients with late-life depression and comorbid medical illness (vol 52, pg 90, 2004). *Journal of the American Geriatrics Society*. 2004;52:1228.
- (225) Roose SP, Schatzberg AF. The efficacy of antidepressants in the treatment of late-life depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2005;25:S1-S7.

- (226) Baldwin RC, Anderson D, Black S et al. Guideline for the management of late-life depression in primary care. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003;18:829-838.
- (227) Harpole LH, Williams JW, Jr., Olsen MK et al. Improving depression outcomes in older adults with comorbid medical illness. *Gen Hosp Psychiatry*. 2005;27:4-12.
- (228) Lenze EJ, Dew MA, Mazumdar S et al. Combined pharmacotherapy and psychotherapy as maintenance treatment for late-life depression: effects on social adjustment. *Am J Psychiatry*. 2002;159:466-468.
- (229) Berra C, Torta R. Therapeutic rationale of antidepressant use in the elderly. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2007;44:83-90.
- (230) National Guideline Clearinghouse, NGC. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder, third edition. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Ref Type: Electronic Citation
- (231) Wilson K, Mottram P, Sivanranthan A, Nightingale A. Antidepressant versus placebo for depressed elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;CD000561.
- (232) Gildengers AG, Houck PR, Mulsant BH et al. Course and rate of antidepressant response in the very old. *J Affect Disord*. 2002;69:177-184.
- (233) Whyte EM, Dew MA, Gildengers A et al. Time course of response to antidepressants in late-life major depression: therapeutic implications. *Drugs Aging*. 2004;21:531-554.
- (234) Reynolds CF, Frank E, Kupfer DJ et al. Treatment outcome in recurrent major depression: A post hoc comparison of elderly ("young old") and midlife patients. *Am J Psychiatry*. 1996;153:1288-1292.
- (235) Alexopoulos GS, Katz IR, Reynolds CF, III, Carpenter D, Docherty JP. The expert consensus guideline series. Pharmacotherapy of depressive disorders in older patients. *Postgrad Med*. 2001;Spec No Pharmacotherapy:1-86.
- (236) Reynolds CF, III, Dew MA, Pollock BG et al. Maintenance treatment of major depression in old age. *N Engl J Med*. 2006;354:1130-1138.
- (237) Reynolds CF, III, Dew MA, Pollock BG et al. Maintenance treatment of major depression in old age. *N Engl J Med*. 2006;354:1130-1138.
- (238) Test CME. Maintenance Antidepressant Treatment Improves Well-Being in Late-Life Depression. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55:1325-1332.
- (239) Keller MB, Trivedi MH, Thase ME et al. The prevention of recurrent episodes of depression with venlafaxine for two years (PREVENT) study: Outcomes from the 2-year and combined maintenance phases. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2007;68:1246-1256.
- (240) Lenze EJ, Dew MA, Mazumdar S et al. Combined pharmacotherapy and psychotherapy as maintenance treatment for late-life depression: effects on social adjustment. *Am J Psychiatry*. 2002;159:466-468.
- (241) Alexopoulos GS. Depression in the elderly. *Lancet*. 2005;365:1961-1970.

- (242) Schoevers RA, Geerlings MI, Deeg DJ, Holwerda TJ, Jonker C, Beekman AT. Depression and excess mortality: evidence for a dose response relation in community living elderly. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008.
- (243) Koenig HG, Shelp F, Goli V, Cohen HJ, Blazer DG. Survival and health care utilization in elderly medical inpatients with major depression. *J Am Geriatr Soc*. 1989;37:599-606.
- (244) Covinsky KE, Kahana E, Chin MH, Palmer RM, Fortinsky RH, Landefeld CS. Depressive symptoms and 3-year mortality in older hospitalized medical patients. *Ann Intern Med*. 1999;130:563-569.
- (245) Arfken CL, Lichtenberg PA, Tancer ME. Cognitive impairment and depression predict mortality in medically ill older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1999;54:M152-M156.
- (246) Conwell Y, Duberstein PR, Caine ED. Risk factors for suicide in later life. *Biol Psychiatry*. 2002;52:193-204.
- (247) Harris EC, Barraclough B. Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*. 1997;170:205.
- (248) Salib E, Rahim S, El-Nimr G, Habeeb B. Elderly suicide: an analysis of coroner's inquests into two hundred cases in Cheshire 1. *Med Sci Law*. 2005;45:71-80.
- (249) Linke SE, Rutledge T, Johnson BD et al. Depressive Symptom Dimensions and Cardiovascular Prognosis Among Women With Suspected Myocardial Ischemia: A Report From the National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *Archives of General Psychiatry*. 2009;66:499.
- (250) Zisook S, Downs NS. Diagnosis and treatment of depression in late life. *J Clin Psychiatry*. 1998;59 Suppl 4:80-91.
- (251) Macchia A, Monte S, Pellegrini F et al. Depression worsens outcomes in elderly patients with heart failure: An analysis of 48,117 patients in a community setting. *European Journal of Heart Failure*. 2008.
- (252) Wright SK, Schroeter S. Hyponatremia as a complication of selective serotonin reuptake inhibitors. *J Am Acad Nurse Pract*. 2008;20:47-51.
- (253) Fischer LR, Wei F, Rolnick SJ et al. Geriatric depression, antidepressant treatment, and healthcare utilization in a health maintenance organization. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50:307-312.
- (254) Huang BY, Cornoni-Huntley J, Hays JC, Huntley RR, Galanos AN, Blazer DG. Impact of depressive symptoms on hospitalization risk in community-dwelling older persons. *J Am Geriatr Soc*. 2000;48:1279-1284.
- (255) Luber MP, Meyers BS, Williams-Russo PG et al. Depression and service utilization in elderly primary care patients. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2001;9:169-176.
- (256) Birrer RB, Vemuri SP. Depression in later life: a diagnostic and therapeutic challenge. *Am Fam Physician*. 2004;69:2375-2382.
- (257) Callahan CM. Quality improvement research on late life depression in primary care. *Med Care*. 2001;39:772-784.

- (258) Unutzer J, Katon W, Russo J et al. Patterns of care for depressed older adults in a large-staff model HMO. *Am J Geriatr Psychiatry*. 1999;7:235-243.
- (259) Linden M, Kurtz G, Baltes MM et al. [Depression in the very elderly]. *Nervenarzt*. 1998;69:27-37.
- (260) Crabb R, Hunsley J. Utilization of mental health care services among older adults with depression. *J Clin Psychol*. 2006;62:299-312.
- (261) Swartz MS, Wagner HR, Swanson JW, Burns BJ, George LK, Padgett DK. Administrative update: utilization of services. I. Comparing use of public and private mental health services: the enduring barriers of race and age. *Community Ment Health J*. 1998;34:133-144.
- (262) Yohannes AM, Baldwin RC, Connolly MJ. Prevalence of depression and anxiety symptoms in elderly patients admitted in post-acute intermediate care. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008.
- (263) Wilson K, Mottram P, Hussain M. Survival in the community of the very old depressed, discharged from medical inpatient care. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007;22:974-979.
- (264) Baune BT, Adrian I, Jacobi F. Medical disorders affect health outcome and general functioning depending on comorbid major depression in the general population. *Journal of Psychosomatic Research*. 2007;62:109-118.
- (265) Butters MA, Bhalla RK, Mulsant BH et al. Executive functioning, illness course, and relapse/recurrence in continuation and maintenance treatment of late-life depression: is there a relationship? *Am J Geriatr Psychiatry*. 2004;12:387-394.
- (266) Callahan CM, Kroenke K, Counsell SR et al. Treatment of depression improves physical functioning in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53:367-373.
- (267) Ciechanowski PS, Katon WJ, Russo JE. Depression and diabetes: impact of depressive symptoms on adherence, function, and costs. *Arch Intern Med*. 2000;160:3278-3285.
- (268) Ciechanowski PS, Katon WJ, Russo JE. Depression and diabetes: impact of depressive symptoms on adherence, function, and costs. *Arch Intern Med*. 2000;160:3278-3285.
- (269) Katon WJ. Clinical and health services relationships between major depression, depressive symptoms, and general medical illness. *Biological Psychiatry*. 2003;54:216-226.
- (270) Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM et al. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA*. 2002;288:701.
- (271) Noel PH, Williams JW, Unutzer J et al. Depression and comorbid illness in elderly primary care patients: Impact on multiple domains of health status and well-being. *Annals of Family Medicine*. 2004;2:555-562.
- (272) Jorge RE, Robinson RG, Arndt S, Starkstein S. Mortality and poststroke depression: a placebo-controlled trial of antidepressants. *Am J Psychiatry*. 2003;160:1823.
- (273) Ilkhanoff L, Lewis JD, Hennessy S, Berlin JA, Kimmel SE. Potential limitations of electronic database studies of prescription non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs (NNSAIDs) and risk of myocardial infarction (MI) No conflict of interest was declared. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2005;14.

- (274) Noize P, Bazin F, Dufouil C et al. Comparison of health insurance claims and patient interviews in assessing drug use: data from the Three-City (3C) Study The authors declared no conflict of interest. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2009;18.
- (275) Lanes SF, de Luise C. Bias due to False-Positive Diagnoses in an Automated Health Insurance Claims Database. *Drug Safety*. 2006;29:1069.
- (276) Davila JA, El-Serag HB. GI Epidemiology: databases for epidemiological studies. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2007;25:169.
- (277) Strom BL. Overview of automated databases in pharmacoepidemiology. *Textbook of Pharmacoepidemiology*ùStrom BL, Kimmel SE, eds. 2006;167-172.
- (278) Lessler JT, Harris BSH. Medicaid data as a source for postmarketing surveillance information, final report. *Research Triangle Park, NC: Research Triangle Institute*. 1984.
- (279) Lynch ME, Education H. *Health insurance terminology: a glossary*. Health Insurance Association of America; 1992.
- (280) Food and Drug Administration. National Drug Code. 2010. 15-8-2010.
Ref Type: Internet Communication
- (281) The Generic Product Identifier Code. 2010. 19-2-2009.
Ref Type: Internet Communication
- (282) Fanta CM. *CPT 1987: physicians' current procedural terminology*. American Medical Association Press; 1986.
- (283) Slee VN. The International classification of diseases: ninth revision (ICD-9). *Annals of Internal Medicine*. 1978;88:424.
- (284) Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349:1498-1504.
- (285) Evans DL, Charney DS, Lewis L et al. Mood disorders in the medically ill: scientific review and recommendations. *Biological Psychiatry*. 2005;58:175-189.
- (286) Simon GE, VonKorff M, Barlow W. Health care costs of primary care patients with recognized depression. *Archives of general psychiatry*. 1995;52:850.
- (287) Henk HJ, Katzelnick DJ, Kobak KA, Greist JH, Jefferson JW. Medical costs attributed to depression among patients with a history of high medical expenses in a health maintenance organization. *Archives of general psychiatry*. 1996;53:899.
- (288) Un³tzer J, Patrick DL, Simon G et al. Depressive symptoms and the cost of health services in HMO patients aged 65 years and older. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 1997;277:1618.
- (289) Druss BG, Rohrbaugh RM, Rosenheck RA. Depressive symptoms and health costs in older medical patients. *American Journal of Psychiatry*. 1999;156:477.

- (290) Thomas MR, Waxmonsky JA, Gabow PA, Flanders-McGinnis G, Socherman R, Rost K. Prevalence of psychiatric disorders and costs of care among adult enrollees in a Medicaid HMO. *Psychiatric Services*. 2005;56:1394.
- (291) Welch CA, Czerwinski D, Ghimire B, Bertsimas D. Depression and costs of health care. *Psychosomatics*. 2009;50:392.
- (292) Finkelstein EA, Bray JW, Chen H et al. Prevalence and costs of major depression among elderly claimants with diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:415.
- (293) Simon GE, Katon WJ, Lin EHB et al. Diabetes complications and depression as predictors of health service costs. *General hospital psychiatry*. 2005;27:344-351.
- (294) Ciechanowski PS, Katon WJ, Russo JE. Depression and diabetes: impact of depressive symptoms on adherence, function, and costs. *Arch Intern Med*. 2000;160:3278-3285.
- (295) Egede LE, Zheng D, Simpson K. Comorbid depression is associated with increased health care use and expenditures in individuals with diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25:464-470.
- (296) Sullivan M, Simon G, Spertus J, Russo J. Depression-related costs in heart failure care. *Archives of internal medicine*. 2002;162:1860.
- (297) Byford S, Barrett B, Despiegel N, Wade A. Impact of Treatment Success on Health Service Use and Cost in Depression Longitudinal Database Analysis. *Pharmacoeconomics*. 2011;29:157-170.
- (298) IMS. LifeLink Health Plan Claims Data User Guide & Data Dictionary page 4. 5-8-2010.
Ref Type: Internet Communication
- (299) Mojtabai R, Olfson M. Major depression in community-dwelling middle-aged and older adults: prevalence and 2- and 4-year follow-up symptoms. *Psychol Med*. 2004;34:623-634.
- (300) Steffens DC, Skoog I, Norton MC et al. Prevalence of depression and its treatment in an elderly population: the Cache County study. *Archives of General Psychiatry*. 2000;57:601.
- (301) Beekman ATF, Copeland JRM, Prince MJ. Review of community prevalence of depression in later life. *British Journal of Psychiatry*. 1999;174:307-311.
- (302) Sherina MS, Rampal L, Hanim MA, Thong PL. The prevalence of depression among elderly warded in a tertiary care centre in Wilayah Persekutuan. *Med J Malaysia*. 2006;61:15-21.
- (303) Koenig HG, George LK, Peterson BL, Pieper CF. Depression in medically ill hospitalized older adults: prevalence, characteristics, and course of symptoms according to six diagnostic schemes. *Am J Psychiatry*. 1997;154:1376-1383.
- (304) Djernes JK. Prevalence and predictors of depression in populations of elderly: a review. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2006;113:372-387.
- (305) Byers AL, Yaffe K, Covinsky KE, Friedman MB, Bruce ML. High Occurrence of Mood and Anxiety Disorders Among Older Adults The National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry*. 2010;67:489-496.

- (306) Hybels CF, Blazer DG, Pieper CF. Toward a threshold for subthreshold depression: an analysis of correlates of depression by severity of symptoms using data from an elderly community sample. *Gerontologist*. 2001;41:357-365.
- (307) Eaton WW, Anthony JC, Gallo J et al. Natural history of diagnostic interview schedule/DSM-IV major depression: The Baltimore Epidemiologic Catchment Area follow-up. *Archives of General Psychiatry*. 1997;54:993.
- (308) Patten SB. Incidence of major depression in Canada. *Canadian Medical Association Journal*. 2000;163:714.
- (309) Wang PS, Berglund P, Kessler RC. Recent care of common mental disorders in the United States. *Journal of General Internal Medicine*. 2000;15:284-292.
- (310) Beekman ATF, Copeland JRM, Prince MJ. Review of community prevalence of depression in later life. *British Journal of Psychiatry*. 1999;174:307-311.
- (311) Lebowitz BD, Pearson JL, Schneider LS et al. Diagnosis and treatment of depression in late life. Consensus statement update. *JAMA*. 1997;278:1186-1190.
- (312) Hybels CF, Blazer DG, Pieper CF. Toward a threshold for subthreshold depression: an analysis of correlates of depression by severity of symptoms using data from an elderly community sample. *Gerontologist*. 2001;41:357-365.
- (313) Jeste DV, Blazer DG, First M. Aging-related diagnostic variations: Need for diagnostic criteria appropriate for elderly psychiatric patients. *Biological Psychiatry*. 2005;58:265-271.
- (314) Beekman ATF, Deeg DJH, Braam AW, Smit JH, VanTilburg W. Consequences of major and minor depression in later life: a study of disability, well-being and service utilization. *Psychological Medicine*. 1997;27:1397-1409.
- (315) Penninx BWJH, Geerlings SW, Deeg DJH, van Eijk JTM, van Tilburg W, Beekman ATF. Minor and major depression and the risk of death in older persons. *Archives of General Psychiatry*. 1999;56:889-895.
- (316) Strom BL. Data validity issues in using claims data. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2001;10:389-392.
- (317) Blazer D, Hughes DC, George LK. The epidemiology of depression in an elderly community population. *The Gerontologist*. 1987;27:281.
- (318) Patten SB, Wang JL, Williams JVA et al. Descriptive epidemiology of major depression in Canada. *Canadian Journal of Psychiatry-Revue Canadienne de Psychiatrie*. 2006;51:84-90.
- (319) Alexopoulos GS. Depression in the elderly. *Lancet*. 2005;365:1961-1970.
- (320) Mojtabai R, Olfson M. Major depression in community-dwelling middle-aged and older adults: prevalence and 2-and 4-year follow-up symptoms. *Psychological Medicine*. 2004;34:623-634.
- (321) O'Connor DW, Parslow RA. Differences in older people's responses to CIDI's depression screening and diagnostic questions may point to age-related bias. *Journal of Affective Disorders*. 2010.

- (322) Paradela EM, Lourenco RA, Veras RP. [Validation of geriatric depression scale in a general outpatient clinic]. *Rev Saude Publica*. 2005;39:918-923.
- (323) Birrer RB, Vemuri SP. Depression in later life: a diagnostic and therapeutic challenge. *Am Fam Physician*. 2004;69:2375-2382.
- (324) Ugarriza DN. Elderly women's explanation of depression. *J Gerontol Nurs*. 2002;28:22-29.
- (325) Stage KB, Bech P, Kragh-Sorensen P, Nair NP, Katona C. Differences in symptomatology and diagnostic profile in younger and elderly depressed inpatients. *J Affect Disord*. 2001;64:239-248.
- (326) Lang PO, Hasso Y, Drame M et al. Potentially inappropriate prescribing including under-use amongst older patients with cognitive or psychiatric co-morbidities. *Age and Ageing*. 2010;afq031.
- (327) VanItallie TB. Subsyndromal depression in the elderly: underdiagnosed and undertreated. *Metabolism*. 2005;54:39-44.
- (328) Kessler RC, Merikangas KR, Wang PS. Prevalence, comorbidity, and service utilization for mood disorders in the United States at the beginning of the twenty-first century. *Annual Review of Clinical Psychology*. 2007;3:137-158.
- (329) Wu CH, Erickson SR, Kennedy J. Patient characteristics associated with the use of antidepressants among people diagnosed with DSM-IV mood disorders: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Current Medical Research and Opinion*. 2009;25:471-482.
- (330) VanItallie TB. Subsyndromal depression in the elderly: underdiagnosed and undertreated. *Metabolism*. 2005;54:39-44.
- (331) Kocsis JH, Gelenberg AJ, Rothbaum B et al. Chronic forms of major depression are still undertreated in the 21st century: Systematic assessment of 801 patients presenting for treatment. *Journal of Affective Disorders*. 2008.
- (332) Tanne JH. Most US citizens with major depression are untreated or undertreated. *British Medical Journal*. 2010;340:c113.
- (333) VanItallie TB. Subsyndromal depression in the elderly: underdiagnosed and undertreated. *Metabolism*. 2005;54:39-44.
- (334) Hollingworth SA, Burgess PM, Whiteford HA. Affective and anxiety disorders: prevalence, treatment and antidepressant medication use. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. 2010;44:513-519.
- (335) Gardarsdottir H, Heerdink ER, van Dijk L, Egberts ACG. Indications for antidepressant drug prescribing in general practice in the Netherlands. *Journal of Affective Disorders*. 2007;98:109-115.
- (336) Henriksson S, Bodthius G, Hskansson J, Isacson G. Indications for and outcome of antidepressant medication in a general population: a prescription database and medical record study, in JSmtland county, Sweden, 1995. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2003;108:427-431.
- (337) Trifiro G, Barbui C, Spina E et al. Antidepressant drugs: prevalence, incidence and indication of use in general practice of Southern Italy during the years 2003-2004. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2007;16:552-559.

- (338) Patten SB, Esposito E, Carter B. Reasons for antidepressant prescriptions in Canada. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2007;16:746-752.
- (339) Sihvo S, Isometsa E, Kiviruusu O et al. Antidepressant utilisation patterns and determinants of short-term and non-psychiatric use in the Finnish general adult population. *J Affect Disord*. 2008.
- (340) VanItallie TB. Subsyndromal depression in the elderly: underdiagnosed and undertreated. *Metabolism*. 2005;54:39-44.
- (341) Kessler RC, Berglund P, Demler O et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*. 2003;289:3095.
- (342) Zimmerman M, Galione J. Psychiatrists' and nonpsychiatrist physicians' reported use of the DSM-IV criteria for major depressive disorder. *The Journal of clinical psychiatry*. 2010.
- (343) Lecrubier Y, Hergueta T. Differences between prescription and consumption of antidepressants and anxiolytics. *Int Clin Psychopharmacol*. 1998;13:S7-11.
- (344) Balestrieri M, Carta MG, Leonetti S, Sebastiani G, Starace F, Bellantuono C. Recognition of depression and appropriateness of antidepressant treatment in Italian primary care. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. 2004;39:171-176.
- (345) Cepoiu M, McCusker J, Cole MG, Sewitch M, Belzile E, Ciampi A. Recognition of depression by non-psychiatric physicians - A systematic literature review and meta-analysis. *Journal of General Internal Medicine*. 2008;23:25-36.
- (346) Arean PA, Gum AM, Tang L, Unutzer J. Service use and outcomes among elderly persons with low incomes being treated for depression. *Psychiatr Serv*. 2007;58:1057-1064.
- (347) Bartels SJ, Coakley EH, Zubritsky C et al. Improving access to geriatric mental health services: a randomized trial comparing treatment engagement with integrated versus enhanced referral care for depression, anxiety, and at-risk alcohol use. *Am J Psychiatry*. 2004;161:1455-1462.
- (348) Melfi CA, Croghan TW, Hanna MP. Access to treatment for depression in a Medicaid population. *Journal of Health Care for the Poor and Underserved*. 1999;10:201.
- (349) Loosbrock DL, Tomlin ME, Robinson RL, Obenchain RL, Croghan TW. Appropriateness of prescribing practices for serotonergic antidepressants. *Psychiatric Services*. 2002;53:179-184.
- (350) Croghan TW. The controversy of increased spending for antidepressants. *Health Affairs*. 2001;20:129.
- (351) Grigoriadis S, Kennedy SH, Bagby RM. A comparison of antidepressant response in younger and older women. *J Clin Psychopharmacol*. 2003;23:405-407.
- (352) Zanardi R, Cusin C, Rossini D, De RD, Serretti A. Comparison of response to fluvoxamine in nondemented elderly compared to younger patients affected by major depression. *J Clin Psychopharmacol*. 2003;23:535-539.
- (353) Baldwin RC, Tomenson B. Depression in later life. A comparison of symptoms and risk factors in early and late onset cases. *Br J Psychiatry*. 1995;167:649-652.

- (354) Blazer D, Bachar JR, Hughes DC. Major depression with melancholia: a comparison of middle-aged and elderly adults. *J Am Geriatr Soc.* 1987;35:927-932.
- (355) Stage KB, Bech P, Kragh-Sørensen P, Nair NPV, Katona C. Differences in symptomatology and diagnostic profile in younger and elderly depressed inpatients. *Journal of Affective Disorders.* 2001;64:239-248.
- (356) Gottfries CG. Is there a difference between elderly and younger patients with regard to the symptomatology and aetiology of depression? *Int Clin Psychopharmacol.* 1998;13 Suppl 5:S13-S18.
- (357) Brodaty H, Harris L, Peters K et al. Prognosis of depression in the elderly. A comparison with younger patients. *The British Journal of Psychiatry.* 1993;163:589.
- (358) Harman JS, Crystal S, Walkup J, Olfson M. Trends in elderly patients' office visits for the treatment of depression according to physician specialty: 1985-1999. *J Behav Health Serv Res.* 2003;30:332-341.
- (359) Harman JS, Veazie PJ, Lyness JM. Primary care physician office visits for depression by older Americans. *Journal of General Internal Medicine.* 2006;21:926-930.
- (360) Stokes PE. Current issues in the treatment of major depression. *J Clin Psychopharmacol.* 1993;13:2S-9S.
- (361) Sihvo S, Isometsa E, Kiviruusu O et al. Antidepressant utilisation patterns and determinants of short-term and non-psychiatric use in the Finnish general adult population. *J Affect Disord.* 2008.
- (362) Chen SY, Hansen RA, Farley JF, Gaynes BN, Morrissey JP, Maciejewski ML. Follow-Up Visits by Provider Specialty for Patients With Major Depressive Disorder Initiating Antidepressant Treatment. *Psychiatric Services.* 2010;61:81-85.
- (363) Lang PO, Hasso Y, Drame M et al. Potentially inappropriate prescribing including under-use amongst older patients with cognitive or psychiatric co-morbidities. *Age and Ageing.* 2010;afq031.
- (364) Fischer LR, Wei F, Solberg LI, Rush WA, Heinrich RL. Treatment of elderly and other adult patients for depression in primary care. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51:1554-1562.
- (365) Ford DE. Recognition and underrecognition of mental disorders in adult primary care. *Mental Disorders in Primary Care.* 1994;186-205.
- (366) MARWIJK HVAN, HOEKSEMA HL, HERMANS JO, KAPTEIN AA, MULDER JAND. Prevalence of Depressive Symptoms and Depressive Disorder in Primary Care Patients Over 65 Years of Age. *Family Practice.* 1994;11:80-84.
- (367) Lyness JM, Cox C, Curry J, Conwell Y, King DA, Caine ED. Older age and the underreporting of depressive symptoms. *J Am Geriatr Soc.* 1995;43:216-221.
- (368) Williams JW, Barrett J, Oxman T et al. Treatment of dysthymia and minor depression in primary care - A randomized controlled trial in older adults. *Jama-Journal of the American Medical Association.* 2000;284:1519-1526.
- (369) Blazer DG. Psychiatry and the oldest old. *Am J Psychiatry.* 2000;157:1915-1924.

- (370) Sihvo S, Isometsa E, Kiviruusu O et al. Antidepressant utilisation patterns and determinants of short-term and non-psychiatric use in the Finnish general adult population. *J Affect Disord.* 2008.
- (371) Kavan MG, Elsasser GN, Hurd RH. Depression After Acute Myocardial-Infarction - the Role of Primary Care Physicians in Rehabilitation. *Postgraduate medicine.* 1991;89:83-89.
- (372) Schubert DSP, Taylor C, Lee S, Mentari A, Tamaklo W. Detection of Depression in the Stroke Patient. *Psychosomatics.* 1992;33:290-294.
- (373) Turvey CL, Schultz SK, Beglinger L, Klein DM. A Longitudinal Community-Based Study of Chronic Illness, Cognitive and Physical Function, and Depression. *American Journal of Geriatric Psychiatry.* 2009;17:632-641.
- (374) Charney DS, Reynolds CF, III, Lewis L et al. Depression and Bipolar Support Alliance consensus statement on the unmet needs in diagnosis and treatment of mood disorders in late life. *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60:664-672.
- (375) Luber MP, Meyers BS, Williams-Russo PG et al. Depression and service utilization in elderly primary care patients. *American Journal of Geriatric Psych.* 2001;9:169.
- (376) Unutzer J, Simon G, Belin TR, Datt M, Katon W, Patrick D. Care for depression in HMO patients aged 65 and older. *J Am Geriatr Soc.* 2000;48:871-878.
- (377) VanItallie TB. Subsyndromal depression in the elderly: underdiagnosed and undertreated. *Metabolism.* 2005;54:39-44.
- (378) Esposito D, Wahl P, Daniel G, Stoto MA, Erder MH, Croghan TW. Results of a Retrospective Claims Database Analysis of Differences in Antidepressant Treatment Persistence Associated With Escitalopram and Other Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in the United States. *Clinical Therapeutics.* 2009;31:644-656.
- (379) Patterns SSRI. Relationship of total health care charges to selective serotonin reuptake inhibitor utilization patterns including the length of antidepressant therapy results from a managed care administrative claims database. *J Manag Care Pharm.* 2005;11:145-150.
- (380) Marcus SC, Hassan M, Olfson M. Antidepressant Switching Among Adherent Patients Treated for Depression. *Psychiatric Services.* 2009;60:617.
- (381) Kobak KA, Taylor LV, Katzelnick DJ, Olson N, Clagnaz P, Henk HJ. Antidepressant medication management and health plan employer data information set (HEDIS) criteria: Reasons for nonadherence. *Journal of Clinical Psychiatry.* 2002;63:727-732.
- (382) Rothman KJ, Greenland S, Lash T. Design and strategies to improve study accuracy. *Modern Epidemiology.* Third ed. 2008:174.
- (383) Hennekens CH, Buring JE, Mayrent SL. *Epidemiology in medicine.* Lippincott Williams & Wilkins; 1987.
- (384) Deyo RA, Cherkin DC, Ciol MA. Adapting A Clinical Comorbidity Index for Use with Icd-9-Cm Administrative Databases. *Journal of Clinical Epidemiology.* 1992;45:613-619.

- (385) Wynia MK, Cummins DS, VanGeest JB, Wilson IB. Physician manipulation of reimbursement rules for patients - Between a rock and a hard place. *Jama-Journal of the American Medical Association*. 2000;283:1858-1865.
- (386) Malone DC, Billups SJ, Valuck RJ, Carter BL. Development of a chronic disease indicator score using a Veterans Affairs medical center medication database. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1999;52:551-557.
- (387) Fulton MM, Riley Allen E. Polypharmacy in the elderly: a literature review. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*. 2005;17:123-132.
- (388) Akaike H. A New Look at the Statistical-Model Identification. *Current Contents/Engineering Technology & Applied Sciences*. 1974;22.
- (389) Norquist G, Wells KB, Rogers WH, Davis LM, Kahn K, Brook R. Quality of care for depressed elderly patients hospitalized in the specialty psychiatric units or general medical wards. *Arch Gen Psychiatry*. 1995;52:695-701.
- (390) Croghan TW, Melfi CA, Dobrez DG, Kniesner TJ. Effect of mental health specialty care on antidepressant length of therapy. *Medical care*. 1999.
- (391) Harman JS, Crystal S, Walkup J, Olfson M. Trends in elderly patients' office visits for the treatment of depression according to physician specialty: 1985-1999. *J Behav Health Serv Res*. 2003;30:332-341.
- (392) Foody JM, Joyce AT, Rudolph AE, Liu LZ, Benner JS. Cardiovascular outcomes among patients newly initiating atorvastatin or simvastatin therapy: A large database analysis of managed care plans in the United States. *Clinical Therapeutics*. 2008;30:195-205.
- (393) Bartels SJ, Dums AR, Oxman TE et al. Evidence-based practices in geriatric mental health care. *Psychiatric Services*. 2002;53:1419-1431.
- (394) Frank RG, Huskamp DA, Pincus HA. Aligning incentives in the treatment of depression in primary care with evidence-based practice. *Psychiatric Services*. 2003;54:682-687.
- (395) Blazer D, Hughes DC, George LK. The epidemiology of depression in an elderly community population. *Gerontologist*. 1987;27:281-287.
- (396) Mitchell AJ, Vaze A, Rao S. Clinical diagnosis of depression in primary care: a meta-analysis. *Lancet*. 2009;374:609-619.
- (397) van Eijk JTM, Bosma H, Jonkers CCM, Lamers F, Muijers PEM. Prescribing Antidepressants and Benzodiazepines in the Netherlands: Is Chronic Physical Illness Involved? 2010.
- (398) Olfson M, Marcus SC. National Patterns in Antidepressant Medication Treatment. *Archives of General Psychiatry*. 2009;66:848-856.
- (399) Cramer JA. Partial medication compliance: the enigma in poor medical outcomes. *Am J Managed Care*. 1995;1:45-52.
- (400) DiMatteo MR, Giordani PJ, Lepper HS, Croghan TW. Patient adherence and medical treatment outcomes a meta-analysis. *Medical care*. 2002;40:794-811.

- (401) Zyczynski TM, Coyne KS. Hypertension and current issues in compliance and patient outcomes. *Current Hypertension Reports*. 2000;2:510-514.
- (402) Howell N, Trotter R, Mottram DR, Rowe PH. Compliance with statins in primary care. *Pharmaceutical Journal (Vol 272)*. 2004;3:10.
- (403) Avorn J, Monette J, Lacour A et al. Persistence of use of lipid-lowering medications: a cross-national study. *JAMA*. 1998;279:1458.
- (404) Burnier M. Medication adherence and persistence as the cornerstone of effective antihypertensive therapy. *American journal of hypertension*. 2006;19:1190-1196.
- (405) Trivedi MH, Pigott TA, Perera P, Dillingham KE, Carfagno ML, Pitts CD. Effectiveness of low doses of paroxetine controlled release in the treatment of major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2004;65:1356-1364.
- (406) Bollini P, Pampallona S, Tibaldi G, Kupelnick B, Munizza C. Effectiveness of antidepressants - Meta-analysis of dose-effect relationships in randomised clinical trials. *British Journal of Psychiatry*. 1999;174:297-303.
- (407) Melartin TK, RYTS-L- HJ, LESKEL- US, LESTEL--MIELONEN PS, Sokero TP, ISOMETS- ET. Continuity is the main challenge in treating major depressive disorder in psychiatric care. *The Journal of clinical psychiatry*. 2005;66:220-227.
- (408) Sobocki P, Ekman M, +gren H, Runeson B, J=ansson B. The mission is remission: health economic consequences of achieving full remission with antidepressant treatment for depression. *International journal of clinical practice*. 2006;60:791-811.
- (409) Hybels CF, Blazer DG, Steffens DC. Partial remission. A common outcome in older adults treated for major depression. *Geriatrics*. 2006;61:22-26.
- (410) Lyness JM. Depression and comorbidity: Objects in the mirror are more complex than they appear. *American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2008;16:181-185.
- (411) Dombrowski AY, Mulsant BH, Houck PR et al. Residual symptoms and recurrence during maintenance treatment of late-life depression. *J Affect Disord*. 2007;103:77-82.
- (412) Sewitch MJ, Blais R, Rahme E, Galarneau S, Bexton B. Pharmacologic response to a diagnosis of late-life depression: A population study in Quebec. *Can J Psychiatry*. 2006;51:363-370.
- (413) Bogner HR, Cary MS, Bruce ML et al. The role of medical comorbidity in outcome of major depression in primary care - The PROSPECT study. *American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2005;13:861-868.
- (414) Iosifescu DV, Nierenberg AA, Alpert JE et al. The impact of medical comorbidity on acute treatment in major depressive disorder. *Am J Psychiatry*. 2003;160:2122-2127.
- (415) Melfi CA, Chawla AJ, Croghan TW, Hanna MP, Kennedy S, Sredl K. The Effects of Adherence to Antidepressant Treatment Guidelines on Relapse and Recurrence of Depression. *Archives of General Psychiatry*. 1998;55:1128-1132.

- (416) Zivin K, Kales HC. Adherence to depression treatment in older adults - A narrative review. *Drugs & Aging*. 2008;25:559-571.
- (417) Briesacher BA, Gurwitz JH, Soumerai SB. Patients at-risk for cost-related medication nonadherence: A review of the literature. *Journal of General Internal Medicine*. 2007;22:864-871.
- (418) Yun LWH, Maravi M, Kobayashi JS, Barton PL, Davidson AJ. Antidepressant treatment improves adherence to antiretroviral therapy among depressed HIV-infected patients. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2005;38:432.
- (419) Gonzalez JS, Peyrot M, McCarl LA et al. Depression and diabetes treatment nonadherence: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2008;31:2398.
- (420) Ford DE. Optimizing Outcomes for Patients with Depression and Chronic Medical Illnesses. *American Journal of Medicine*. 2008;121:38-44.
- (421) Bush DE, Ziegelstein RC, Tayback M et al. Even minimal symptoms of depression increase mortality risk after acute myocardial infarction. *American Journal of Cardiology*. 2001;88:337-341.
- (422) Ciechanowski PS, Katon WJ, Russo JE. Depression and diabetes: impact of depressive symptoms on adherence, function, and costs. *Arch Intern Med*. 2000;160:3278-3285.
- (423) Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349:1498-1504.
- (424) Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006;3:e442.
- (425) Bridges PK. ... and a small dose of an antidepressant might help. *The British Journal of Psychiatry*. 1983;142:626.
- (426) Schotte K, Linden M. Correlates of low-dosage treatment with antidepressants by psychiatrists and general practitioners. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2007;16:675-680.
- (427) Bollini P, Pampallona S, Tibaldi G, Kupelnick B, Munizza C. Effectiveness of antidepressants. Meta-analysis of dose-effect relationships in randomised clinical trials. *The British Journal of Psychiatry*. 1999;174:297.
- (428) Defined daily dose. WHO collaborating center for drug statistics methodology. 2010.
Ref Type: Data File
- (429) Chan ALF, Wang MT, Su CY, Tsai FH. Risk of digoxin intoxication caused by clarithromycin-digoxin interactions in heart failure patients: a population-based study. *European journal of clinical pharmacology*. 2009;65:1237-1243.
- (430) Hsieh LP, Huang CY. Antiepileptic drug utilization in Taiwan: Analysis of prescription using National Health Insurance database. *Epilepsy Research*. 2009;84:21-27.
- (431) Veronese A, Garatti M, Cipriani A, Barbui C. Benzodiazepine use in the real world of psychiatric practice: low-dose, long-term drug taking and low rates of treatment discontinuation. *European journal of clinical pharmacology*. 2007;63:867-873.

- (432) Procyshyn RM, Honer WG, Wu TK et al. Persistent antipsychotic polypharmacy and excessive dosing in the community psychiatric treatment setting: a review of medication profiles in 435 Canadian outpatients. *The Journal of clinical psychiatry*. 2010.
- (433) Kairuz T, Truter I, Hugo J, Foxcroft C. Prescribing patterns of tricyclic and selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants among a sample of adolescents and young adults. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2003;12:379-382.
- (434) Draper B, Berman K. Tolerability of selective serotonin reuptake inhibitors: issues relevant to the elderly. *Drugs Aging*. 2008;25:501-519.
- (435) Mandelli L, Serretti A, Zanardi R et al. Antidepressant response in the elderly. *Psychiatry Res*. 2007;152:37-44.
- (436) Wang PS, Schneeweiss S, Brookhart MA et al. Suboptimal antidepressant use in the elderly. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2005;25:118-126.
- (437) Lotrich FE, Pollock BG. Aging and clinical pharmacology: implications for antidepressants. *J Clin Pharmacol*. 2005;45:1106-1122.
- (438) Buffum MD, Buffum JC. Treating depression in the elderly: an update on antidepressants. *Geriatr Nurs*. 2005;26:138-142.
- (439) Treatment of Patients With Major Depressive Disorder, Second Edition. *Am J Psychiatry* 2000. 2000.
- (440) Gildengers AG, Houck PR, Mulsant BH et al. Course and rate of antidepressant response in the very old. *J Affect Disord*. 2002;69:177-184.
- (441) Lenze EJ, Dew MA, Mazumdar S et al. Combined pharmacotherapy and psychotherapy as maintenance treatment for late-life depression: effects on social adjustment. *Am J Psychiatry*. 2002;159:466-468.
- (442) Alexopoulos GS. Depression in the elderly. *Lancet*. 2005;365:1961-1970.
- (443) Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance* 1. *Clinical Therapeutics*. 2001;23:1296-1310.
- (444) Claxton AJ, Cramer JA, Pierce C. Medication compliance: the importance of the dosing regimen. *Clin Ther*. 2001;23:1296-1310.
- (445) Demyttenaere K, Bruffaerts R, Albert A et al. Development of an antidepressant compliance questionnaire. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2004;110:201-207.
- (446) Kessing LV, Hansen HV, Demyttenaere K, Bech P. Depressive and bipolar disorders: patients' attitudes and beliefs towards depression and antidepressants. *Psychological Medicine*. 2005;35:1205-1213.
- (447) Hansen RA, Dusetzina SB, Dominik RC, Gaynes BN. Prescription refill records as a screening tool to identify antidepressant non-adherence. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2010;19:33-37.

- (448) Vanelli M, Coca-Perraillon M. Role of Patient Experience in Antidepressant Adherence: A Retrospective Data Analysis. *Clinical Therapeutics*. 2008;30:1737-1745.
- (449) IMS. HealthPlanClaims UserGuide DataDictionary October2008.doc. Page 18. 2008.
Ref Type: Data File
- (450) Cantrell CR, Eaddy MT, Shah MB, Regan TS, Sokol MC. Methods for evaluating patient adherence to antidepressant therapy - A real-world comparison of adherence and economic outcomes. *Medical care*. 2006;44:300-303.
- (451) Cramer JA, Roy A, Burrell A et al. Medication compliance and persistence: Terminology and definitions. *Value in Health*. 2008;11:44-47.
- (452) Andrade SE, Kahler KH, Frech F, Chan KA. Methods for evaluation of medication adherence and persistence using automated databases. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2006;15:565.
- (453) Cramer J. Methodological approach to the definition of "non-adherence". *Epilepsy & Behavior*. 2009;15:264.
- (454) Steiner JF, Prochazka AV. The assessment of refill compliance using pharmacy records: Methods, validity, and applications. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1997;50:105-116.
- (455) Johnson ES, Mozaffari E. Measuring, patient persistency with drug therapy using methods for the design and analysis of natural history studies. *American Journal of Managed Care*. 2002;8:S249-S254.
- (456) D'Souza AO, Smith MJ, Miller LA, Doyle J, Ariely R. Persistence, adherence, and switch rates among extended-release and immediate-release overactive bladder medications in a regional managed care plan. *Journal of Managed Care Pharmacy*. 2008;14:291-301.
- (457) Harrell Jr FE, Lee KL, Califf RM, Pryor DB, Rosati RA. Regression modelling strategies for improved prognostic prediction. *Statistics in Medicine*. 1984;3:143-152.
- (458) Connor RJ. Grouping for testing trends in categorical data. *Journal of the American Statistical Association*. 1972;67:601-604.
- (459) Suissa S. Immortal time bias in pharmacoepidemiology. *American Journal of Epidemiology*. 2008;167:492.
- (460) Suissa S. Immortal time bias in observational studies of drug effects. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2007;16:241-249.
- (461) Rush AJ. STAR*D: What Have We Learned? *Am J Psychiatry*. 2007;164:201-204.
- (462) Cole MG, Bellavance F, Mansour A. Prognosis of depression in elderly community and primary care populations: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 1999;156:1182.
- (463) Zivin K, Kales HC. Adherence to depression treatment in older adults - A narrative review. *Drugs & Aging*. 2008;25:559-571.
- (464) Efron B. The efficiency of Cox's likelihood function for censored data. *Journal of the American Statistical Association*. 1977;72:557-565.

- (465) Zhu MT, Cummings P, Chu HT, Cook LJ. Association of rear seat safety belt use with death in a traffic crash: a matched cohort study. *Injury Prevention*. 2007;13:183-185.
- (466) Olson CM, Cummings P, Rivara FP. Association of first- and second-generation air bags with front occupant death in car crashes: A matched cohort study. *American Journal of Epidemiology*. 2006;164:161-169.
- (467) Smith KM, Cummings P. Passenger seating position and the risk of passenger death in traffic crashes: a matched cohort study. *Injury Prevention*. 2006;12:83-86.
- (468) Cummings P, McKnight P, Greenland S. Matched cohort methods for injury research (vol 25, pg 43, 2003). *American Journal of Epidemiology*. 2004;160:300.
- (469) Cummings P, McKnight B, Greenland S. Matched cohort methods for injury research. *Epidemiologic Reviews*. 2003;25:43-50.
- (470) Cummings P. Association of seat belt use with death: a comparison of estimates based on data from police and estimates based on data from trained crash investigators. *Injury Prevention*. 2002;8:338-341.
- (471) Cummings P, McKnight B, Rivara FP, Grossman DC. Association of driver air bags with driver fatality: a matched cohort study. *British Medical Journal*. 2002;324:1119-1122.
- (472) Cummings P. Re: "Estimating the relative risk in cohort studies and clinical trials of common outcomes". *American Journal of Epidemiology*. 2004;159:213.
- (473) Cummings P, McKnight B, Greenland S. Matched cohort methods for injury research. *Epidemiologic Reviews*. 2003;25:43-50.
- (474) Panel DG. Depression in Primary Care: Volume 2. Treatment of Major Depression. Clinical Practice Guideline, Number 5. Rockville, MD. US Department of Health and Human Services. *Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research*. 1993;93-0551.
- (475) Sawada N, Uchida H, Suzuki T et al. Persistence and compliance to antidepressant treatment in patients with depression: A chart review. *BMC psychiatry*. 2009;9:38.
- (476) Akincigil A, Bowblis JR, Levin C, Walkup JT, Jan S, Crystal S. Adherence to antidepressant treatment among privately insured patients diagnosed with depression. *Medical care*. 2007;45:363.
- (477) Yllydz A, Sachs GS. Administration of antidepressants - Single versus split dosing: a meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*. 2001;66:199-206.
- (478) Alexopoulos GS, Katz IR, Bruce ML et al. Remission in depressed geriatric primary care patients: A report from the PROSPECT study. *Am J Psychiatry*. 2005;162:718-724.
- (479) Oslin DW, DATTO CJ, Kallan MJ, Katz IR, Edell WS, TenHave T. Association between medical comorbidity and treatment outcomes in late-life depression. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2002;50:823-828.
- (480) Steffens DC, McQuoid DR. Impact of symptoms of generalized anxiety disorder on the course of late-life depression. *American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2005;13:40-47.

- (481) Reynolds CF, III, Dew MA, Pollock BG et al. Maintenance Treatment of Major Depression in Old Age. *N Engl J Med.* 2006;354:1130-1138.
- (482) Andreescu C, Lenze EJ, Dew MA et al. Effect of comorbid anxiety on treatment response and relapse risk in late-life depression: controlled study. *Br J Psychiatry.* 2007;190:344-349.
- (483) Azar AR, Chopra MP, Cho LY, Coakley E, Rudolph JL. Remission in major depression: results from a geriatric primary care population. *International Journal of Geriatric Psychiatry.* 2011;26:48-55.
- (484) Shimada SL, Zaslavsky AM, Zaborski LB, O'Malle AJ, Heller A, Cleary PD. Market and Beneficiary Characteristics Associated With Enrollment in Medicare Managed Care Plans and Fee-for-Service. *Medical care.* 2009;47:517-523.
- (485) Physician Payment Review Commission. Annual Report to Congress. 1996.
Ref Type: Conference Proceeding
- (486) Newhouse JP, Buntin MB, Chapman JD. Risk adjustment and Medicare: taking a closer look. *Health Affairs.* 1997;16:26.
- (487) Maciejewski ML, Dowd B, Call KT, Feldman R. Comparing mortality and time until death for medicare HMO and FFS beneficiaries. *Health Services Research.* 2001;35:1245-1265.
- (488) Greenwald LM, Levy JM, Ingber MJ. Favorable selection in the Medicare+ Choice program: new evidence. *Health Care Financing Review.* 2000;21:127-134.
- (489) Daniel Rosen. PracticeLogic Documentation page 5. 2000.
Ref Type: Data File
- (490) Stone M, Laughren T, Jones ML et al. Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. *BMJ.* 2009;339:b2880.
- (491) Taylor WD, Doraiswamy PM. A systematic review of antidepressant placebo-controlled trials for geriatric depression: limitations of current data and directions for the future. *Neuropsychopharmacology.* 2004;29:2285-2299.
- (492) Greenland S, MORGENSTERN HAL. Matching and efficiency in cohort studies. *American Journal of Epidemiology.* 1990;131:151.
- (493) Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. Introduction to regression modelling. *Modern epidemiology.* Third ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2008:433-5.
- (494) Bouyer J, H0mon D, Cordier S et al. Epidemiologie: principes et m0thodes quantitatives. 1993.

Résumé :

Les bases de données des plans d'assurance maladie permettent de reconstruire l'évolution des patients dans le système de soins sans influencer le comportement du prescripteur ou du patient. Les troubles dépressifs sont largement étudiés en population générale, ils ont cependant fait l'objet d'une attention tardive chez le sujet âgé. Malgré les singularités de la dépression chez les sujets âgés, les traitements demeurent efficaces dans cette population. L'objectif de ce travail était d'utiliser une base de données de remboursements afin de comparer la prise en charge de la dépression chez les sujets âgés de 65 ans et plus et les adultes plus jeunes. Nous avons comparé 6 316 sujets dépressifs âgés à 25 264 sujets dépressifs adultes plus jeunes, en termes d'initiation et de durée de traitement antidépresseur. Comparé à l'échantillon plus jeune, notre échantillon de sujets âgés est apparu sous-traité alors que les sujets âgés initiant un traitement semblaient mieux y adhérer. La présence de comorbidités favorisait l'initiation d'un traitement sans être associée à une durée de traitement différente. De plus, une amélioration du remboursement des médicaments dans notre population fut concomitante d'un allongement de la durée de traitement chez les sujets âgés. Ces résultats, supportés par d'autres études plus classiques, suggèrent que la déviation ? de données collectées à des fins autres que la recherche épidémiologique est une approche permettant d'étudier des cohortes de patients en conditions réelles de prescription, de décrire des groupes spécifiques de patients et de mesurer des expositions médicamenteuses ainsi que de potentiels impacts de politiques de santé.

Summary:

Healthcare databases allow exhaustive and strictly observational follow-up of patients in the healthcare system. Mood disorders are well described in the literature, but depressed elderly raised less concern. In this work, we have developed methods and strategies allowing the comparison of the management of depression between elderly people and their younger adult counterpart. Aging was associated with lower treatment rates and higher comorbidities. Conversely, in both age groups, the presence of comorbid condition mitigated the risk of being untreated. Besides, in any age group, having comorbid condition was not found associated with difference in persistence rate to antidepressants. Implementation of Medicare Part D was associated with substantial improvement in treatment of older adults with depression. Supported by other field studies, our results show that valuable data can be derived from healthcare databases. The full potential of this rich computerized database has yet to come.