

N° 3187

N° 422

ASSEMBLÉE NATIONALE

CONSTITUTION DU 4 OCTOBRE 1958
DOUZIÈME LÉGISLATURE

SÉNAT

SESSION ORDINAIRE DE 2005-2006

Enregistré à la Présidence de l'Assemblée nationale
le 22 juin 2006

Annexe au procès-verbal de la séance
du 21 juin 2006

OFFICE PARLEMENTAIRE D'ÉVALUATION DES POLITIQUES DE SANTÉ

RAPPORT

sur

le bon usage des médicaments psychotropes,

par Mme Maryvonne BRIOT, Députée

Déposé sur le Bureau de l'Assemblée nationale
par M. Jean-Michel DUBERNARD
Premier Vice-Président de l'Office

Déposé sur le Bureau du Sénat
par M. Nicolas ABOUT
Président de l'Office

Cet Office est composé de : MM. Jean-Michel Dubernard, premier vice-président, Mme Jacqueline Fraysse, M. Jean-Marie Le Guen, Jean Bardet, Gérard Bapt, Marc Bernier, Mme Maryvonne Briot, MM. Paul-Henri Cugnenc, Claude Evin, Mme Cécile Gallez, M. Jean-Luc Prél, Jean-Marie Rolland, députés MM. Nicolas About, président, Gilbert Barbier, Jean-François Picheral, Jean-Pierre Godefroy, Alain Vasselle, Paul Blanc, Bernard Cazeau, Gérard Dériot, Jean-Claude Etienne, Guy Fischer, Dominique Leclerc, Alain Milon, sénateurs.

SOMMAIRE

	Pages
INTRODUCTION.....	15
I.- LE NIVEAU ÉLEVÉ DE LA CONSOMMATION FRANÇAISE DES PSYCHOTROPES EST UN SUJET D'INQUIÉTUDE.....	17
A. LE RECOURS AUX MÉDICAMENTS PSYCHOTROPES S'EST BANALISÉ	17
1. La population française recourt plus facilement aux psychotropes que celles des autres pays européens, et la consommation croît avec l'âge	17
2. L'analyse des ventes de médicaments montre une évolution de la consommation dans le temps, liée à l'apparition de nouvelles molécules.....	18
3. L'incidence de la demande sociale de traitement psychiatrique explique également l'augmentation de la consommation de psychotropes.....	19
B. L'ANALYSE DES PRESCRIPTIONS MONTRE QU'IL N'EST ACTUELLEMENT PAS FAIT UN BON USAGE DES MÉDICAMENTS PSYCHOTROPES EN FRANCE	20
1. Les prescriptions témoignent du rôle majeur de la médecine générale dans la prise en charge des troubles psychiques.....	21
2. Les phénomènes de surconsommation sont largement liés à la chronicité du recours à ces médicaments	22
3. Les risques liés au sevrage ne doivent pas être confondus avec les risques liés à la dépendance	23
4. L'absence de traitement en cas de troubles psychiatriques avérés témoigne tout autant d'un mauvais usage des médicaments psychotropes	24
II.- LES CONSÉQUENCES DE LA CONSOMMATION MASSIVE DE PSYCHOTROPES SONT ENCORE INSUFFISAMMENT ÉVALUÉES	27
A. DES RISQUES ENCORE INSUFFISAMMENT DOCUMENTÉS	27
1. Les effets secondaires des psychotropes à base de benzodiazépines.....	27
2. Le risque de suicide chez les personnes traitées avec des antidépresseurs, notamment chez les jeunes.....	27

3. Les effets secondaires indirects de l'emploi de psychotropes	28
B. UNE APPRÉCIATION INSUFFISANTE DU RAPPORT BÉNÉFICES / RISQUES DANS LA PRESCRIPTION DES PSYCHOTROPES	28
C. UN MANQUE MANIFESTE DE DONNÉES PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIQUES	29
III.- AMÉLIORER L'USAGE DES MÉDICAMENTS PSYCHOTROPES	31
A. FAVORISER UN MEILLEUR USAGE DES MÉDICAMENTS	31
1. Promouvoir le respect des recommandations de bonnes pratiques concernant la prescription des médicaments.....	31
<i>a) Améliorer la formation initiale et continue des médecins généralistes en matière de prescription</i>	<i>31</i>
<i>b) Améliorer la diffusion des recommandations de bonnes pratiques</i>	<i>32</i>
2. Améliorer la régulation du médicament.....	32
<i>a) Généraliser les études d'évaluation bénéfiques/risques.....</i>	<i>32</i>
<i>b) Préciser les compétences des autorités sanitaires et des agences existantes en matière d'évaluation après autorisation de mise sur le marché.....</i>	<i>33</i>
<i>c) Evaluer systématiquement l'impact des mesures de maîtrise médicamenteuse.....</i>	<i>34</i>
B. AMÉLIORER LA PRISE EN CHARGE DES SOINS EN SANTÉ MENTALE.....	35
1. Améliorer la formation des médecins généralistes pour un diagnostic plus fiable.....	35
2. Décloisonner la prise en charge des troubles psychiatriques.....	35
C. LES MESURES SPÉCIFIQUES AUX MÉDICAMENTS PSYCHOTROPES	36
1. Se donner les moyens de mettre en place un système de suivi pharmaco-épidémiologique régulier.....	36
2. Mieux associer la délivrance de psychotropes et la prise en charge psychologique	37
3. Informer les prescripteurs sur les syndromes de sevrage et les former aux protocoles existants.....	38
4. Assurer l'éducation du public sur les règles d'emploi des médicaments psychotropes	38
<i>a) Promouvoir les règles d'hygiène de vie</i>	<i>38</i>
<i>b) Ne pas stigmatiser les consommateurs de médicaments psychotropes</i>	<i>39</i>
RECOMMANDATIONS DE L'OPEPS.....	41
TRAVAUX DE L'OFFICE.....	43

ÉTUDE	45
I.- OBJECTIF DE L'ÉTUDE	49
II.- QUESTION 1 : « QUELLES SONT LES CARACTÉRISTIQUES ET LES SPÉCIFICITÉS AU NIVEAU EUROPÉEN DE LA CONSOMMATION DE MÉDICAMENTS PSYCHOTROPES EN FRANCE ? »	51
A. MÉDICAMENTS PSYCHOTROPES : DÉFINITION ET DIFFÉRENTES CLASSES	51
1. Définition	51
2. Différentes classes de psychotropes.....	52
<i>a) Classification</i>	<i>52</i>
<i>b) Anxiolytiques</i>	<i>52</i>
<i>c) Hypnotiques</i>	<i>53</i>
<i>d) Neuroleptiques/antipsychotiques</i>	<i>53</i>
<i>e) Normothymiques/thymorégulateurs/régulateurs de l'humeur</i>	<i>54</i>
<i>f) Antidépresseurs</i>	<i>54</i>
<i>g) Psychostimulants</i>	<i>55</i>
B. DONNÉES SUR L'USAGE DES PSYCHOTROPES ISSUES D'ÉTUDES PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIQUES PUBLIÉES DANS DES REVUES SCIENTIFIQUES.....	55
1. Critères de sélection des études	55
2. Étude ESEMeD (European Study of the Epidemiology of Mental disorders).....	56
<i>a) Présentation de la méthode de l'étude</i>	<i>56</i>
<i>b) Principaux résultats concernant l'usage des psychotropes.....</i>	<i>57</i>
<i>c) Commentaires</i>	<i>59</i>
3. Étude comparative de l'usage des médicaments psychotropes dans 4 pays européens.	60
<i>a) Présentation de la méthode de l'étude</i>	<i>60</i>
<i>b) Principaux résultats concernant l'usage des psychotropes.....</i>	<i>60</i>
<i>c) Commentaires</i>	<i>62</i>
4. Enquête « santé mentale en population générale : images et réalité »	62
<i>a) Présentation de la méthode de l'étude</i>	<i>62</i>
<i>b) Principaux résultats concernant l'usage des psychotropes.....</i>	<i>63</i>
<i>c) Commentaires</i>	<i>64</i>

5. Études portant sur l'utilisation d'une classe de psychotropes.....	66
a) Antidépresseurs	66
b) Anxiolytiques et hypnotiques.....	67
c) Neuroleptiques/antipsychotiques.....	68
6. Études portant sur des populations spécifiques.....	70
b) Enfants et adolescents	74
c) Médecins	80
C. DONNÉES FOURNIES PAR LES CAISSES D'ASSURANCE MALADIE	81
1. CNAM-TS (Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés).....	81
a) Enquête nationale sur le comportement des médecins et des pharmaciens face à la limitation réglementaire de la durée de prescription des anxiolytiques et des hypnotiques	81
b) Étude sur la consommation et les pratiques de prescription en France métropolitaine	82
c) Disparités géographiques dans les prescriptions médicamenteuses d'antibiotiques, de psychotropes et de statines	86
d) Étude de la consommation des antidépresseurs dans la région Midi-Pyrénées	86
e) Étude sur la prescription de psychotropes chez les enfants et adolescents	88
2. CANAM (Caisse Nationale d'Assurance Maladie des professions indépendantes)	89
a) Enquête nationale sur la prescription de psychotropes	90
b) Consommation de psychotropes chez l'enfant et l'adolescent âgé de 0 à 19 ans.....	94
3. MGEN (Mutuelle générale de l'éducation nationale)	97
4. Mutualité Sociale Agricole (MSA)	98
D. AGENCE FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTÉ (AFSSAPS)	99
E. AUTRES SOURCES DE DONNÉES ISSUES DES ORGANISMES PUBLICS.....	100
1. IRDES (Institut de Recherche et Documentation en Économie de la Santé)	100
2. OFDT (Observatoire Français des Drogues et Toxicomanie).....	101
a) Rapports.....	101
b) Usage de médicaments psychotropes chez les adolescents : enquêtes ESPAD et ESCAPAD	101
3. INPES (Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé).....	105

F. DONNÉES DE VENTE ET COÛT DES MÉDICAMENTS PSYCHOTROPES	108
1. Comparaison des systèmes de soins européens	108
a) <i>Organisation des soins et dépenses pharmaceutiques</i>	108
b) <i>Mode de régulation et médicaments pris en charge en France, Allemagne et Royaume-Uni</i>	112
2. Données issues de Rapports	114
a) « <i>Mission générale concernant la prescription et l'utilisation des médicaments psychotropes en France</i> » (Zarifian, 1996).....	114
b) <i>Rapport européen : the State of Mental Health in the European Union</i>	116
3. Caisses d'assurance maladie	118
a) <i>CNAM-TS (Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés)</i>	118
b) <i>CANAM (Caisse Nationale d'Assurance Maladie des professions indépendantes)</i>	123
4. Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de sante)	123
a) <i>Analyse des ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France, 1988-1999</i>	123
b) <i>Analyse des ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France, 1993-2003</i>	124
c) <i>Étude de la prescription et de la consommation des psychotropes en ambulatoire</i>	127
5. DREES (Direction de la recherche, des études de l'évaluation et des Statistiques, ministère de la santé et des solidarités)	129
a) <i>Les dépenses de médicaments remboursables</i>	129
b) <i>Les ventes d'antidépresseurs</i>	130
c) <i>Des comptes de la santé par pathologie</i>	132
6. IRDES (Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé)	134
7. Sociétés d'information médicale	134
8. Industrie pharmaceutique	137
G. SYNTHÈSE.....	137
H. BIBLIOGRAPHIE.....	142
III.- QUESTION 2 « QUELS SONT LES PRINCIPAUX FACTEURS EXPLICATIFS DE CETTE ÉVOLUTION ? »	147
A. LE REGARD DES SCIENCES SOCIALES	147
1. Introduction	147
2. La prescription : une distribution contrastée	150
a) <i>Un indicateur de la prescription pharmaceutique</i>	150

<i>b) Les populations prescrites : distinguer la diffusion de la consommation de sa durée</i>	153
3. De la norme thérapeutique à la pratique médicale	158
<i>a) L'adéquation clinique de la prescription</i>	158
<i>b) La rationalité thérapeutique des généralistes : la convergence des pratiques</i>	160
<i>c) L'isolement du médecin généraliste</i>	163
4. Du côté des patients : les logiques de l'usage	164
<i>a) La consommation, des discours aux pratiques</i>	164
<i>b) Consommation et durée de recours</i>	169
B. ACTIONS DE PROMOTION DE LA PRESCRIPTION DE PSYCHOTROPES PAR L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE.....	173
1. Les actions qui précèdent l'AMM	174
<i>a) La participation des « leaders d'opinion » aux essais cliniques de phase III</i>	174
<i>b) La sensibilisation des prescripteurs et du public à la pathologie cible du nouveau médicament</i>	174
<i>c) Le rôle de l'industrie pharmaceutique dans l'élaboration des catégories diagnostiques</i>	175
<i>d) Élargissement des indications d'un médicament déjà commercialisé</i>	175
<i>e) Introduction d'une nouvelle forme galénique d'un médicament déjà commercialisé</i>	175
<i>f) Autorisation Temporaire d'Utilisation</i>	175
2. Les actions mises en œuvre après l'AMM	176
<i>a) La visite médicale</i>	176
<i>b) Les médecins régionaux</i>	177
<i>c) Les congrès</i>	177
<i>d) Les leaders d'opinion</i>	177
<i>e) La presse</i>	178
<i>f) Les usagers et les usagers potentiels</i>	178
C. APPROCHE JURIDIQUE : LE CORPUS NORMATIF	179
1. Le médicament psychotrope : une appellation au carrefour de l'approche médicale et juridique du médicament.....	179
<i>a) Dualité de l'appellation « médicament psychotrope »</i>	179
<i>b) Contribution de la liste des substances psychotropes à la qualification d'un médicament en tant que psychotrope</i>	180
2. Cadre juridique de la prescription et de la dispensation des médicaments psychotropes	181
<i>a) Dispositions générales</i>	181
<i>b) Dispositions spécifiques susceptibles d'être appliquées aux psychotropes</i>	186

<i>c) La prescription et la dispensation restreintes</i>	188
3. Adaptation du cadre juridique à l'évolution de l'état des connaissances concernant un médicament (à droit constant).....	189
<i>a) Le circuit décisionnel</i>	189
<i>b) L'articulation avec l'évaluation des médicaments en conditions réelles d'utilisation</i>	191
<i>c) Portée des processus d'évaluation</i>	193
4. Encadrement de l'activité promotionnelle des laboratoires pharmaceutiques	195
<i>a) État du marché : demande croissante, offre mondialisée.....</i>	195
<i>b) Le dispositif d'encadrement des activités promotionnelles</i>	197
<i>c) La taxation des budgets promotionnels</i>	203
D. SYNTHÈSE.....	205
1. Le regard des sciences sociales.....	205
2. Actions de promotion de la prescription de psychotropes par l'industrie pharmaceutique	206
3. Approche juridique : le corpus normatif.....	207
E. BIBLIOGRAPHIE.....	209
IV.- QUESTION 3 : « DE QUELLE FAÇON CES MÉDICAMENTS SONT-ILS UTILISÉS AU REGARD DES RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE ? ».....	213
A. DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUE SUR LA PRÉVALENCE DES TROUBLES PSYCHIATRIQUES.....	213
1. Critères de sélection des études	213
2. Etude ESEMeD (European study of the Epidemiology of Mental disorders).....	214
3. Enquête santé mentale en population générale.....	216
4. Étude de prévalence des troubles psychiatriques dans une population de personnes âgées	217
5. Données épidémiologique sur la prévalence des troubles psychiatriques chez l'enfant.....	218
6. Commentaires	219
B. ADÉQUATION ENTRE USAGE DE PSYCHOTROPES ET DIAGNOSTIC PSYCHIATRIQUE	220
1. Définitions et critères de sélection des études	220
2. Etude ESEMeD (European study of the Epidemiology of Mental disorders).....	220
3. Enquête santé mentale en population générale.....	222

4. Enquête santé et protection sociale du Centre de Recherche, d'Etude et de Documentation en Economie de la Santé	230
5. Adéquation entre usage de benzodiazépines et diagnostic.....	231
6. Troubles du sommeil et usage des psychotropes chez les sujets âgés	232
7. Adéquation à l'autorisation de mise sur le marché des instaurations de traitement par des inhibiteurs spécifiques du recaptage de sérotonine	232
C. IMPACT POPULATIONNEL DE L'UTILISATION INAPPROPRIÉE DE PSYCHOTROPES (ÉVALUATION DU RAPPORT RISQUE/BÉNÉFICE)	234
1. Antidépresseurs et risque suicidaire.....	235
a) <i>Antidépresseurs et conduites suicidaires dans la population adulte</i>	235
b) <i>Antidépresseurs et conduites suicidaires chez l'enfant et l'adolescent</i>	241
c) <i>Hypothèses concernant le lien entre antidépresseurs et conduites suicidaires</i>	244
d) <i>Commentaires sur les données de la littérature</i>	245
e) <i>Estimation par analyse de décision du nombre de suicides évités/induites par les traitements antidépresseurs dans la population française</i>	246
2. Médicaments psychotropes et accidents de la voie publique	253
a) <i>Données expérimentales et épidémiologiques</i>	253
b) <i>Aspects réglementaires</i>	257
3. Benzodiazépines et risque de chutes chez la personne âgée.....	260
4. Benzodiazépines et risque de déclin cognitif ou de démence	264
D. RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE	269
1. Anxiolytiques et hypnotiques.....	269
2. Antidépresseurs.....	270
3. Neuroleptiques	271
E. SYNTHÈSE	272
1. Epidémiologie des troubles psychiatriques et adéquation diagnostic-traitement.....	272
2. Impact populationnel de l'utilisation inappropriée de psychotropes (Evaluation du rapport bénéfice / risque).....	276
3. Recommandations de bonne pratique	278
F. BIBLIOGRAPHIE	280

V.- QUESTION 4 : « QUELLE EST L'EFFICACITÉ DES ACTIONS ENGAGÉES PAR LES POUVOIRS PUBLICS ET L'ASSURANCE MALADIE AFIN DE LUTTER CONTRE LES PRESCRIPTIONS INADAPTÉES » ?	289
A. RECENSEMENT DE L'ENSEMBLE DES ACTIONS ENTREPRISES EN MATIÈRE DE MAÎTRISE MÉDICALISÉE DE LA CONSOMMATION DE PSYCHOTROPES	289
1. Caisses d'assurance maladie	290
a) <i>RMO (Références Médicales Opposables)</i>	290
b) <i>Rapport de la Cour des Comptes « La Sécurité Sociale 2005 »</i>	290
c) <i>Convention médicale 2005</i>	291
d) <i>Moyens mis en œuvre pour atteindre les objectifs fixés et évaluation de l'impact des actions</i>	291
2. Direction générale de la santé	293
3. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé	294
4. Haute Autorité de santé	296
5. Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie	297
6. Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé	298
7. Unions Régionales de Médecins Libéraux	298
8. Formation médicale continue	299
B. « PLAN POUR LA PSYCHIATRIE ET LA SANTÉ MENTALE » 2005-2008	299
C. SYNTHÈSE	300
D. BIBLIOGRAPHIE	303
VI.- QUESTION 5 : « QUELLES SONT LES ALTERNATIVES THÉRAPEUTIQUES » ?	305
A. ALTERNATIVES THÉRAPEUTIQUES	305
1. Traitements biologiques non médicamenteux	305
a) <i>Electroconvulsivothérapie</i>	305
b) <i>Stimulation magnétique transcrânienne</i>	306
c) <i>Photothérapie</i>	307
2. Méthodes thérapeutiques non allopathiques	308
a) <i>Homéopathie</i>	308
b) <i>Autres méthodes</i>	310
3. Psychothérapies	311
a) <i>Estimation du nombre de psychothérapeutes en France</i>	311
b) <i>Estimation du nombre de sujets ayant une prise en charge psychothérapique en France</i>	312

<i>c) Les différentes approches et leur efficacité</i>	314
4. Mesures hygiéno-diététiques	320
B. MESURES DE PRÉVENTION PRIMAIRE ET SECONDAIRE.....	321
1. Prévention des troubles psychiatriques	321
2. Prévention de l'usage inapproprié de médicaments psychotropes	323
C. SYNTHÈSE	324
D. BIBLIOGRAPHIE.....	327
VII.- QUESTION 6 : « COMMENT SORTIR DE LA DÉPENDANCE ? »	329
A. DÉFINITIONS.....	329
1. Dépendance à une substance psychoactive	329
2. Syndrome de sevrage.....	330
3. Implications concernant les psychotropes	331
B. SEVRAGE AUX ANXIOLYTIQUES ET HYPNOTIQUES	332
1. Caractéristiques du syndrome de sevrage	332
2. Recommandations pour l'interruption du traitement	333
<i>a) Durée d'action de la molécule</i>	333
<i>b) Diminution progressive des doses</i>	333
<i>c) Autres stratégies pharmacologiques et non-pharmacologiques</i>	334
<i>d) Synthèse des recommandations</i>	335
C. SEVRAGE AUX ANTIDÉPRESSEURS	335
1. Caractéristiques du syndrome de sevrage	335
2. Recommandations pour la conduite des sevrages	337
D. DONNÉES EPIDÉMIOLOGIQUES CONCERNANT LA DÉPENDANCE ET L'USAGE DETOURNÉ DE MÉDICAMENTS PSYCHOTROPES	337
1. Rapports d'activité des centres spécialisés de soins aux toxicomanes.....	337
2. Enquête OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse).....	339
<i>a) Présentation de la méthode de l'étude</i>	339
<i>b) Principaux résultats</i>	340
<i>c) Commentaires</i>	345
3. Enquête tendances récentes et nouvelles drogues (Trend)	346
<i>a) Présentation de la méthode de l'étude</i>	346
<i>b) Principaux résultats</i>	346
4. Enquête OSIAP (Ordonnances Suspectes Indicateurs d'Abus et de Pharmacodépendance).....	347

a) <i>Présentation de la méthode de l'étude</i>	347
b) <i>Principaux résultats</i>	348
c) <i>Commentaires</i>	350
5. Usage de médicaments psychoactifs chez l'enfant et l'adolescent (CEIP de Marseille).....	351
E. SYNTHÈSE	351
F. BIBLIOGRAPHIE	354
VIII.- QUESTION 7. SYNTHÈSE ET PROPOSITIONS DE RECOMMANDATIONS POUR L'ACTION PUBLIQUE	357
A. SYNTHÈSE GÉNÉRALE	357
B. RECOMMANDATIONS.....	362
C. BIBLIOGRAPHIE.....	366
ANNEXES	367
ANNEXE 1 : PRINCIPAUX ACRONYMES ET ABRÉVIATIONS UTILISÉS DANS CE RAPPORT	369
ANNEXE 2. LISTE DES TABLEAUX	375
ANNEXE 3. LISTE DES FIGURES	383
ANNEXE 4 : COURRIER AU DIRECTEUR GÉNÉRAL DE LA CNAM-TS ET RÉPONSE CONCERNANT LA RÉALISATION D'ÉTUDES SUR L'USAGE ET L'IMPACT DES PSYCHOTROPES	385
ANNEXE 5 : ANAES. PRISE EN CHARGE D'UN ÉPISODE DÉPRESSIF DE L'ADULTE EN AMBULATOIRE (EXTRAITS)	387
ANNEXE 6 : AFSSAPS. MISE AU POINT. LE BON USAGE DES ANTIDÉPRESSEURS AU COURS DE LA DÉPRESSION CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT	389
ANNEXE 7 : COURRIER ADRESSÉ AUX DIRECTEURS DE LA CNAM-TS ET DES INSTITUTIONS PUBLIQUES (AFSSAPS, HAS, DGS, MILDT, INPES).....	399
ANNEXE 8 : REPONSE DE LA DGS.....	401
ANNEXE 9 : REPONSE DE L'AFSSAPS	441
ANNEXE 10 : LES PRINCIPALES SUBSTANCES PSYCHOACTIVES, ÉDITION MILDT-DGS-INPES, À PARAÎTRE.....	485
ANNEXE 11 : PSYCHIATRIE ET SANTÉ MENTALE 2005-2008 SECTION « FAVORISER LE BON USAGE DES MÉDICAMENTS »	487
ANNEXE 12 : CAMPAGNE NATIONALE EN FAVEUR DE LA SANTÉ MENTALE : « ACCEPTER LES DIFFÉRENCES, ÇA VAUT AUSSI POUR LES TROUBLES PSYCHIQUES »	491
ANNEXE 13 : PSYCHOTHÉRAPIES ET POLITIQUE DE SANTÉ MENTALE : DE QUELQUES PROBLÈMES ET RECOMMANDATIONS, ROUILLON ET LEGUAY.....	495

INTRODUCTION

La dépense pharmaceutique des Français – plus de 30 milliards d’euros en 2004 – place la France au deuxième rang, après les Etats-Unis, parmi les pays de l’Organisation de coopération et développement économique (OCDE). S’agissant plus particulièrement des médicaments psychotropes, la consommation française est la plus importante de celles des autres pays de l’Union européenne.

Les médicaments psychotropes, qui regroupent un ensemble hétérogène de molécules, ont comme point commun d’être des substances psychoactives d’action exclusivement symptomatique, c’est-à-dire qu’ils n’agissent pas sur la cause des troubles. Ils font partie de la prise en charge thérapeutique psychiatrique sans pour autant la résumer.

S’interrogeant sur les raisons du niveau élevé de la consommation française et sur ses conséquences en matière de santé publique, les membres de l’Office parlementaire d’évaluation des politiques de santé (OPEPS) ont souhaité disposer d’un état des lieux de la situation en France, afin de déboucher sur des recommandations argumentées. Le cahier des charges de l’étude a été structuré autour de six questions portant sur :

- les caractéristiques et les spécificités de la consommation de médicaments psychotropes en France par comparaison avec les autres pays européens ;
- les principaux facteurs explicatifs de l’évolution de la consommation dans notre pays ;
- l’utilisation des médicaments psychotropes au regard des bonnes pratiques ;
- l’efficacité des actions engagées par les pouvoirs publics et l’assurance maladie afin de lutter contre les prescriptions inadaptées ;
- les alternatives thérapeutiques ;
- la dépendance aux psychotropes.

La réalisation de cette étude a été confiée après appel d’offres à l’unité INSERM 657 et IFR99 de l’Université Victor Segalen de Bordeaux 2, sous la responsabilité des professeurs Hélène Verdoux, médecin psychiatre, docteur en épidémiologie, et Bernard Bégaud, médecin pharmacologue, docteur en biologie

humaine, professeur des universités-praticien hospitalier, directeur de l'unité INSERM U 657 et président de l'Université Bordeaux 2. Elle a permis de réunir des contributions scientifiques de premier ordre et rassemble des éléments importants sur un sujet qui n'a pas fait l'objet de synthèse récente.

Les Professeurs Verdoux et Bégaud ont animé une équipe pluridisciplinaire de scientifiques (dix experts), qui a effectué un important travail de synthèse, prenant en compte de manière approfondie un grand nombre de travaux scientifiques et intégrant les contributions directes de plus de vingt personnes associées à l'équipe proprement dite. Par leur intermédiaire, des organismes très divers ont été associés à la réalisation de l'étude, parmi lesquels plusieurs unités de recherche de l'INSERM et services de Centres hospitaliers universitaires (CHU), la Caisse nationale d'assurance maladie des professions indépendantes (CANAM), l'Agence française de sécurité sanitaire (Afssaps), l'Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT), ainsi que la direction générale de la santé (DGS).

Cette étude a donné lieu à un rapport scientifique, annexé au présent rapport, sur lequel s'appuient l'analyse de l'Office et ses recommandations.

I.- LE NIVEAU ÉLEVÉ DE LA CONSOMMATION FRANÇAISE DES PSYCHOTROPES EST UN SUJET D'INQUIÉTUDE.

A. LE RECOURS AUX MÉDICAMENTS PSYCHOTROPES S'EST BANALISÉ

1. La population française recourt plus facilement aux psychotropes que celles des autres pays européens, et la consommation croît avec l'âge

La synthèse des résultats des enquêtes épidémiologiques sur la consommation de médicaments psychotropes fait apparaître qu'un français sur quatre a consommé au moins un médicament psychotrope au cours des douze derniers mois et qu'un Français sur trois en a déjà consommé au cours de sa vie. Le premier constat tiré des études pharmaco-épidémiologiques relatives aux psychotropes est donc celui d'une banalisation du recours à ces médicaments au sein de la population française.

Les comparaisons européennes permettent de mieux saisir les particularités de la consommation française et montrent que la part de la population ayant pris un psychotrope au cours des douze derniers mois est deux fois supérieure à la moyenne des pays européens limitrophes à la France. Toutefois, si l'on associe fréquence (régularité) de consommation et durée de prise, le constat est plus nuancé et fait apparaître une durée moyenne de consommation plus réduite en France que dans ces autres pays.

Le recours aux médicaments psychotropes se traduit de manière différenciée au sein de la population.

Les études épidémiologiques font apparaître de façon assez constante un rapport entre les hommes et les femmes, de un à deux, que l'on observe à tous les âges de la vie, dès l'adolescence.

On note également un recours massif aux médicaments psychotropes parmi les tranches d'âge les plus élevées. Après 60 ans, la moitié des femmes et un tiers des hommes ont pris au moins un psychotrope dans l'année.

Enfin, encore plus inquiétant est le phénomène, certes marginal et pour le moment assez mal caractérisé, que l'étude d'une caisse régionale d'assurance maladie a relevé, de l'administration de ces médicaments aux âges les plus précoces de la vie, parfois même dès la première année.

2. L'analyse des ventes de médicaments montre une évolution de la consommation dans le temps, liée à l'apparition de nouvelles molécules

Les comptes de santé par pathologie indiquent que les « troubles mentaux » représentent en France le quatrième poste de dépenses liées aux médicaments (5,5 % du total) et que les médicaments psychotropes se situent au deuxième rang derrière les antalgiques pour le nombre d'unités prescrites.

Sur la période 1990-2005, on constate une croissance soutenue des ventes de médicaments psychotropes. Le montant des remboursements assurés par la sécurité sociale en 2003 et 2004 pour les médicaments psychotropes est estimé à un milliard d'euros, alors qu'en 1980, ce montant équivalait à 317 millions d'euros. Cette croissance est spectaculaire en valeur, en raison de l'augmentation du coût unitaire des médicaments qui se sont imposés sur le marché, mais elle est aussi observée en volume.

L'analyse par catégories de psychotropes montre que la croissance globale est surtout liée à la montée en puissance de la catégorie des antidépresseurs, liée à l'apparition sur le marché de nouvelles spécialités pharmacologiques.

Il faut rappeler à cet égard que la consommation pharmacologique, du point de vue statistique, s'appuie sur un classement des substances psychotropes en quatre catégories principales, selon leurs propriétés thérapeutiques :

Catégorie	Cible thérapeutique
Hypnotiques	Induction ou maintien du sommeil
Anxiolytiques	Réduction des états anxieux par l'induction d'une sédation
Neuroleptiques	Réduction des symptômes psychotiques
Antidépresseurs	Traitement des épisodes dépressifs (mais les indications cliniques sont aujourd'hui beaucoup plus larges.)

L'essentiel de la croissance du marché de l'ensemble des psychotropes s'explique donc par la montée en puissance, à partir de 1990, de la catégorie des antidépresseurs de nouvelles générations. Alors que le marché global des psychotropes a cru de 700 millions d'euros entre 1980 et 2001, le seul segment des antidépresseurs est passé de 84 millions d'euros à 543 millions d'euros sur la même période.

Cette progression est confirmée par une enquête – réalisée dans des conditions identiques en 1994, 1996 et 2003 – montrant que le nombre de sujets traités par antidépresseurs, est passé de 2,8 % de l'échantillon en 1994, à 3,5 % en 1996 et à 5 % en 2003. Elle correspond à l'arrivée sur le marché des ISRS (inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine), dont l'atout par rapport aux antidépresseurs tricycliques plus anciens réside dans la réduction des effets secondaires, ce qui a facilité leur utilisation en médecine générale et l'élargissement de la gamme d'indications thérapeutiques associées, avec un effet probable de substitution aux anxiolytiques et hypnotiques.

Parallèlement, les données disponibles suggèrent que la consommation d'anxiolytiques-hypnotiques, qui avait déjà atteint un niveau élevé au début des années 1990, est restée stable, ou a faiblement progressé. Ainsi, les antidépresseurs représentent aujourd'hui plus de 50 % des ventes de psychotropes, alors qu'ils en représentaient 25 % et les anxiolytiques et les hypnotiques 60 % en 1980.

Ceci n'a pas été sans incidence sur les comptes sociaux, compte tenu du coût unitaire élevé des nouveaux médicaments mis sur le marché

3. L'incidence de la demande sociale de traitement psychiatrique explique également l'augmentation de la consommation de psychotropes.

Les études sociologiques montrent que depuis l'apparition des médicaments psychotropes, dans les années 1960, le champ de la santé mentale a largement débordé de son domaine primitif – celui de la maladie mentale, objet thérapeutique de la psychiatrie – et que la vulgarisation des données de la psychologie moderne a modifié la perception des souffrances psychiques et les représentations associées à leurs manifestations. Ainsi la demande psychiatrique, telle qu'elle s'exprime aujourd'hui dans les réponses aux enquêtes sanitaires, indique clairement que les frontières entre les souffrances psychiques et les psychopathologies sont confuses pour nombre de nos concitoyens.

De même, les enquêtes épidémiologiques citées dans le rapport d'étude montrent qu'une large proportion de la population française – plus d'une personne résidant en France sur trois – déclare avoir été affectée par des symptômes psychiques répondant aux critères diagnostiques d'un trouble psychiatrique. Les études conduites sur les populations de personnes âgées mettent en relief une fréquence de troubles psychiques encore plus élevée dans cette tranche de la population.

L'existence de ces troubles psychiques ne suffit probablement pas à caractériser la morbidité psychiatrique au sein de la population française, mais elle a une incidence directe sur le niveau de consommation en médicaments psychotropes. Le champ d'intervention des médicaments psychotropes recouvre en effet le champ de la santé mentale et a connu le même élargissement. Leur diffusion en médecine générale a, en outre, été facilitée par leur action exclusivement symptomatique, qui ne nécessite pas de diagnostic spécialisé.

L'indication de ces traitements s'étend d'ailleurs aujourd'hui aux manifestations de troubles épisodiques ou attachés à un événement de la vie. Certains dénoncent ce qu'ils perçoivent comme une médicalisation de confort de la vie psychique, voire un traitement pharmaceutique de problèmes sociaux, mais les résultats de l'étude ont totalement infirmé l'idée que le recours aux psychotropes pourrait correspondre en partie à une médicalisation de la crise sociale.

Certains sociologues soutiennent également que les troubles psychiques ont eux-mêmes évolué, indépendamment de leurs représentations sociales. Les phénomènes d'hystérie sévère, plus fréquents dans les sociétés où les interdits sont forts, céderaient la place aux cas de dépression, affectant des individus de plus en plus isolés, « *écrasés par les exigences de l'idéal d'autonomie contemporain.* »

La prescription de psychotropes représente aussi pour l'usager une marque de reconnaissance de sa souffrance vis-à-vis d'un entourage familial ou professionnel éventuellement dubitatif.

La propension de la consommation en produits psychotropes à augmenter régulièrement depuis 1990 s'explique donc autant par l'évolution des besoins que par celle de l'offre pharmaceutique. Reste que la problématique majeure, du point de vue médical, est devenue celle de la qualité de la prise en charge de la souffrance psychique des individus, les médicaments psychotropes n'ayant pas d'autre action thérapeutique dans ce domaine que la réduction momentanée des manifestations symptomatiques.

B. L'ANALYSE DES PRESCRIPTIONS MONTRE QU'IL N'EST ACTUELLEMENT PAS FAIT UN BON USAGE DES MÉDICAMENTS PSYCHOTROPES EN FRANCE

Les médicaments psychotropes ne peuvent être obtenus que sur prescription médicale et le rapport d'étude ne fait d'ailleurs pas apparaître de phénomènes d'automédication spécifique à cette catégorie de médicaments. L'analyse des comportements d'usage des médicaments psychotropes s'inscrit donc clairement dans un cadre médical, où la prescription occupe un rôle central.

Le rapport scientifique rappelle sur ce point que l'analyse de la consommation en psychotropes ne peut pas être dissociée du contexte de forte consommation médicamenteuse en France.

1. Les prescriptions témoignent du rôle majeur de la médecine générale dans la prise en charge des troubles psychiques.

Une des données importantes mises en évidence par le rapport scientifique est la prépondérance de la médecine générale dans la prescription de médicaments psychotropes : plus de 80 % des prescriptions sont le fait de médecins généralistes.

Ce chiffre prouve l'importance de la participation de la médecine générale à la prise en charge de la morbidité psychiatrique. En effet, hors usages spécifiques (telle que l'utilisation d'antidépresseurs dans certains traitements contre la douleur), les psychotropes ont pour seule indication le traitement symptomatique des troubles mentaux.

Les enquêtes relatives aux pratiques de prescriptions montrent par ailleurs que les médecins généralistes sont amenés à établir cette prise en charge dans le cadre du traitement de maladies organiques : dans 80 % des ordonnances, la prescription de psychotropes est en effet associée à la prescription de médicaments appartenant à d'autres spécialités médicales relevant souvent du traitement de maladies chroniques.

Cette situation témoigne d'une ouverture manifeste des médecins généralistes aux questions de santé mentale, mais comporte un certain nombre de risques :

- risques liés au défaut de diagnostic spécialisé, face à des pathologies dont l'identification est parfois difficile à faire. Pour les sujets répondant aux critères de troubles dépressifs, seul un quart a bénéficié du traitement de référence (antidépresseur) ;

- risques liés aux modalités d'emploi de médicaments. Le rapport d'étude souligne que l'initiation d'un traitement antipsychotique paraît s'être banalisé en médecine générale, alors que les conditions d'utilisation définies par les autorisations de mise sur marché sont relativement restreintes. Par ailleurs, 43 % des assurés sociaux ayant bénéficié d'un remboursement pour un médicament psychotrope en 2000, ont reçu une ordonnance prescrivant plusieurs types de psychotropes. Cette proportion est manifestement trop élevée au regard des recommandations actuelles qui visent à éviter la superposition des effets de différentes molécules ;

– risques d’installation d’un traitement chronique, faute de pouvoir traiter les causes des troubles. Les médicaments psychotropes n’ont en effet pas de pouvoir curatif spécifique : ils ne font que réduire l’importance des symptômes pendant la durée du traitement, sans action sur les causes des troubles psychiques. On peut donc craindre que la chronicité de certains traitements ne résulte en fait d’une inadéquation de la prescription à l’état de santé mentale réel des personnes, tel que l’apprécierait un spécialiste.

Dans la pratique, les critiques portent surtout sur le non-respect par les médecins des indications thérapeutiques présentes dans les autorisations de mise sur le marché (AMM) ou des recommandations professionnelles : inadéquation du traitement aux troubles psychiques constatés, mais surtout dépassement fréquent des limites de durée de traitement préconisées, par le jeu du renouvellement des prescriptions.

2. Les phénomènes de surconsommation sont largement liés à la chronicité du recours à ces médicaments

Selon la durée de consommation (3 mois, 6 mois, 1 an et plus consécutifs) et la régularité de prise considérée (consommations journalière, hebdomadaire), 10 à 20 % des usagers de psychotropes font un usage régulier de ces médicaments. Du point de vue statistique, les consommateurs réguliers de psychotropes bénéficiant d’au moins quatre remboursements sur une année pour une même classe thérapeutique représentent 11,2 % des ayants droits du régime général de sécurité sociale.

Le rapport scientifique mentionne les résultats d’une enquête indiquant que 30 % des consommateurs de psychotropes sont engagés dans une consommation d’au moins deux ans, que 30 à 40 % auront un usage prolongé mais inférieur à deux ans, tandis que la même proportion de patients arrêtera sa consommation dans l’année. Mais on constate également que la durée de consommation croît de manière linéaire avec l’âge des consommateurs, ce qui tend à montrer que plus le consommateur est âgé, plus la probabilité qu’il consomme des produits de façon durable est élevée.

L’analyse plus approfondie du profil des consommateurs a fait l’objet d’un certain nombre d’études que le rapport scientifique passe en revue. Certaines se sont efforcées d’établir le lien entre l’usage de psychotropes et la morbidité psychiatrique des consommateurs, d’autres ont exploré les dimensions sociales du recours aux psychotropes, ce qui laisse supposer que la logique de consommation ne répond pas toujours aux besoins sanitaires. Leurs résultats peuvent être

consultés directement dans le corps de l'étude scientifique annexée au présent rapport.

3. Les risques liés au sevrage ne doivent pas être confondus avec les risques liés à la dépendance

Les usages abusifs, addictifs, détournés ou toxicomaniaques, qui font l'objet d'un suivi par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) et par l'Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT), sont abordés du point de vue médical en termes de dépendance. Celle-ci, au sens strict du terme, est définie comme un mésusage des médicaments caractérisé par une perte de contrôle de la consommation, malgré des conséquences sur l'état de santé ou le comportement social. Elle doit être distinguée du syndrome de sevrage.

Un syndrome de sevrage est un ensemble de symptômes apparaissant lors de l'interruption brutale de la prise d'une substance consommée de manière régulière et prolongée.

En termes de santé publique, le problème majeur généré par l'usage de médicaments psychotropes n'est pas celui de la dépendance, laquelle ne concerne qu'une très faible minorité d'usagers, mais celui de la prévention et du traitement du syndrome de sevrage.

Le risque concerne essentiellement les anxiolytiques et hypnotiques de la famille des benzodiazépines. La fréquence d'apparition d'un syndrome de sevrage chez les consommateurs chroniques de benzodiazépines se situe entre 15 et 26 %, mais les fréquences augmentent avec l'ancienneté du traitement (autour de 80 % pour des traitements supérieurs à 3 ans). Si les causes ayant motivé l'instauration du traitement n'ont pas significativement régressé et qu'une stratégie de sevrage n'a pas été mise en place, les tentatives de sevrage ont alors toutes les chances d'être compromises.

La survenue de symptômes souvent très éprouvants lors de l'arrêt d'un traitement explique en grande partie la réticence des usagers et des prescripteurs à interrompre ce traitement. Face à de tels symptômes, parmi lesquels il est difficile de distinguer résurgence des troubles psychiques et manifestation d'un syndrome de sevrage, le manque global d'information d'une partie des médecins non spécialistes risque de conduire à l'installation de traitements chroniques.

Par ailleurs, la dépendance qui en résulte sera d'autant plus admise et tolérée, au nom du principe de réalisme thérapeutique, que les effets secondaires d'une prise au long cours sont généralement sous-estimés.

4. L'absence de traitement en cas de troubles psychiatriques avérés témoigne tout autant d'un mauvais usage des médicaments psychotropes

Le rapport scientifique relève que la moitié des sujets français présentant un trouble psychiatrique n'a reçu aucun traitement psychotrope au cours de l'année écoulée.

Ce phénomène n'est pas propre à la France. Il a également été observé dans d'autres pays européens et l'on peut penser qu'il est lié à la nature de certaines pathologies psychiatriques où le désir de soins est absent et la capacité d'auto-diagnostic faible. Même si les résultats des études citées ne convergent pas, elles permettent de penser que le défaut de prise en charge pourrait être massif pour certaines populations : une très grande proportion des dépressifs majeurs ne ferait l'objet d'aucune prise en charge dans la tranche des 15-34 ans ; parmi les 15-54 ans, les désordres de l'humeur ne susciteraient une consultation que dans 50 % des cas et ne donneraient lieu qu'une fois sur deux à un traitement.

Par ailleurs, quand une prescription a été faite, il arrive fréquemment qu'elle ne soit pas respectée. Les études citées dans le rapport scientifique font ainsi apparaître qu'un taux important de sujets interrompt précocement le traitement antidépresseur, de leur propre initiative. Conscients des effets secondaires et craignant une forme de dépendance, les usagers privilégient les traitements à court terme, interrompant la prise dès la survenue d'une amélioration, au risque de devoir les reprendre ultérieurement.

*

Pour résumer, il apparaît que beaucoup de patients en France consomment des anxiolytiques sur de longues durées, alors que les durées de traitement recommandées sont courtes, tandis que d'autres consomment peu de temps des antidépresseurs, alors que ce traitement doit être poursuivi au moins six mois après la rémission de l'épisode dépressif.

Les indications des traitements sont également peu respectées : la moitié des personnes consommant des antidépresseurs et plus des deux tiers de celles consommant des anxiolytiques et hypnotiques ne présentent pas de trouble psychiatrique relevant d'une indication reconnue. Inversement, moins d'une personne sur trois souffrant de dépression en France bénéficie d'un traitement approprié.

Le niveau élevé de la consommation française n'implique donc pas une meilleure couverture des besoins sanitaires, et s'accompagne dans les faits d'un mauvais usage des médicaments.

II.- LES CONSÉQUENCES DE LA CONSOMMATION MASSIVE DE PSYCHOTROPES SONT ENCORE INSUFFISAMMENT ÉVALUÉES

L'utilisation massive des psychotropes n'est pas sans risque pour la santé publique. La fréquence des effets secondaires n'est pas nécessairement importante mais cela ne préjuge pas de leur impact sur la santé publique, qui peut être considérable si une proportion importante de la population est exposée au médicament en question, comme c'est le cas pour les psychotropes. En tout état de cause, leur prévalence ne peut être mise en évidence que sur des échantillons de grande taille, à l'échelle d'une population. Or, comme le souligne le rapport scientifique, on ne dispose pas actuellement de données sur l'impact des psychotropes pour l'ensemble de la population française.

A. DES RISQUES ENCORE INSUFFISAMMENT DOCUMENTÉS

Le rapport scientifique a sélectionné trois types de risques, en se fondant sur leur impact en termes de santé publique et de population exposée. D'autres risques associés à certains psychotropes exposant à des complications aussi sévères auraient pu être analysés, mais étaient moins représentatifs.

1. Les effets secondaires des psychotropes à base de benzodiazépines.

L'impact délétère des benzodiazépines sur les performances cognitives, et en particulier sur la mémoire à court terme, a été mis en évidence par plusieurs études, même s'il n'est actuellement pas possible de conclure à l'existence d'un lien causal entre exposition aux benzodiazépines et détérioration cognitive. Les résultats de ces études conduites en population générale peuvent en tout cas être considérés comme un signal épidémiologique indiquant que des études complémentaires sont nécessaires. Du fait de la proportion importante de sujets exposés à ces médicaments, une augmentation, même minime, du risque de détérioration cognitive pourrait générer un nombre significatif de cas de démence, avec de larges répercussions sur la santé des populations âgées.

2. Le risque de suicide chez les personnes traitées avec des antidépresseurs, notamment chez les jeunes.

Les données issues de quelques essais thérapeutiques ont suggéré que ces médicaments pourraient augmenter la fréquence des idées suicidaires (mais pas des décès effectifs par suicide), en particulier chez les enfants et adolescents. À

partir des éléments documentaires disponibles, le rapport scientifique a estimé que les synthèses des essais thérapeutiques sont difficilement généralisables à l'ensemble des personnes traitées par antidépresseurs.

Par ailleurs, l'équipe scientifique a entrepris une analyse de sensibilité au travers de la littérature scientifique, qui a montré que le rapport bénéfices/risques reste très favorable au traitement par antidépresseurs, même en se plaçant dans les hypothèses les plus défavorables sur l'effet de ces produits. Les antidépresseurs ont en effet pour propriété intrinsèque de désinhiber les sujets, y compris dans leurs tendances éventuellement suicidaires, mais comme ils soignent les dépressions qui sont un facteur bien plus important de suicide, il convient de traiter dans tous les cas.

3. Les effets secondaires indirects de l'emploi de psychotropes

Les études épidémiologiques évaluant la responsabilité des médicaments psychotropes dans les accidents de la voie publique fournissent des résultats difficiles à interpréter. Elles indiquent que l'usage de psychotropes augmente le risque d'accident, mais aucune donnée n'est disponible sur le nombre de décès attribuables en France aux médicaments psychotropes.

Il en est de même pour la question du risque de chute chez les personnes âgées. Différentes études ont montré un lien entre la prise de psychotropes et une augmentation du risque de chute – notamment dans les 15 premiers jours qui suivent le début de la prise –, mais les mécanismes n'ont pas pu en être précisés. En tout état de cause, le rapport scientifique recommande qu'une évaluation du rapport bénéfices/risques soit faite au cas par cas, lorsqu'une prescription de psychotropes est envisagée, compte tenu des conséquences parfois dramatiques des chutes pour les personnes âgées.

B. UNE APPRÉCIATION INSUFFISANTE DU RAPPORT BÉNÉFICES / RISQUES DANS LA PRESCRIPTION DES PSYCHOTROPES

L'efficacité des médicaments psychotropes, et leur apport thérapeutique dans la prise en charge médicale des troubles psychiatriques sévères, tels que la schizophrénie, les troubles bipolaires ou la dépression sévère, sont incontestés. Les bénéfices des traitements psychotropes excèdent en effet le plus souvent, dans ces cas sévères, les risques liés à un traitement, même prolongé.

La nécessité d'une évaluation du rapport bénéfices/risques concerne essentiellement les troubles légers. Dans ce cas, il faut aussi considérer les risques d'incidence faible, non documentés par les études traditionnelles.

Du fait du vieillissement de la population, les personnes âgées concentrent aujourd'hui une grande partie des risques, puisque sur une population de 10 millions de personnes âgées, 20 % consomment des anxiolytiques de façon chronique. On observe également une prescription fréquente de médicaments à visée hypnotique, excédant largement la prévalence des troubles pour lesquels ils sont indiqués. Le rapport scientifique considère que le bénéfice thérapeutique de telles consommations est minime par rapport aux risques. Le niveau de consommation est également considéré comme « préoccupant » par l'assurance-maladie, notamment à cause des effets secondaires potentiels de ces produits : risque accru de chute, troubles confusionnels ou délirants et troubles du rythme cardiaque.

C. UN MANQUE MANIFESTE DE DONNÉES PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIQUES

En matière sanitaire, il convient de distinguer la détection des risques – objet de la pharmacovigilance – de l'évaluation de la prévalence de ces risques, qui est du ressort de la pharmaco-épidémiologie. La pharmaco-épidémiologie est l'application des méthodes épidémiologiques à l'étude des médicaments et de leurs effets au sein d'une large population d'individus.

Le dispositif français de pharmacovigilance est organisé autour de l'Afssaps, qui centralise les informations recueillies par 31 centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) repartis sur le territoire français, afin de pouvoir détecter des cas isolés au sein de la population. Depuis 1999, l'Agence a mis en place un comité de l'iatrogénie médicamenteuse consacré à l'évaluation des risques médicamenteux. Les termes d'« effets iatrogènes » sont employés pour désigner les effets indésirables des produits ou des pratiques médicales.

Le rapport scientifique estime que le manque de données pharmaco-épidémiologiques constitue aujourd'hui un obstacle à la mise en place d'une veille efficace pour certaines populations particulièrement exposées (les personnes âgées) ou à protéger (les enfants et les adolescents).

Il est en effet regrettable que l'évaluation du rapport bénéfices/risques liés à l'usage des psychotropes au niveau de la population française repose essentiellement, à l'heure actuelle, sur les données issues d'études pharmaco-épidémiologiques conduites dans d'autres pays où l'exposition aux psychotropes est plus faible. L'extrapolation de ces résultats à la population française n'est pas fiable.

Par ailleurs, pour la mesure des risques de faible incidence, les résultats des enquêtes sur échantillons apportent des éléments de moins bonne qualité que l'exploitation statistique des données de remboursement des frais médicaux. Ces données statistiques permettent en effet de définir des profils de consommation et de cerner des populations cibles, afin de mieux orienter les investigations.

Or les auteurs du rapport scientifique ont rappelé, lors de la présentation de leur travail devant l'OPEPS, le 15 juin 2006, que 83 % des remboursements étaient pour le moment inaccessibles aux investigations statistiques. À l'exception des données gérées par la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs indépendants, il n'est actuellement pas possible pour les chercheurs de disposer de statistiques de remboursement concernant chaque spécialité pharmaceutique, à l'inverse de ce qui se pratique dans les autres pays développés.

Le rapport scientifique souligne ainsi que la partie de l'étude portant sur l'adéquation entre les traitements médicamenteux et l'état psychique des patients n'a pu être réalisée que de façon globale, faute de données disponibles sur les prescriptions. Les conclusions ont été présentées à partir des résultats d'enquêtes de population dans lesquelles les informations relatives aux diagnostics et aux traitements médicamenteux étaient fournies par les personnes elles-mêmes. Il est regrettable de ne pas disposer des instruments adéquats pour évaluer avec précision les pratiques de prescription, ou la fréquence des prescriptions inappropriées, ou leur coût.

Sans doute ces obstacles méthodologiques ne sont-ils pas non plus étrangers au fait que les mesures prises par les pouvoirs publics pour maîtriser la consommation médicamenteuse n'ont jamais été évaluées après leur mise en place, comme le regrette également le rapport scientifique.

L'importance des enjeux sanitaires, économiques et sociaux justifierait pourtant que les pouvoirs publics accordent une attention prioritaire à ces questions.

III.- AMÉLIORER L'USAGE DES MÉDICAMENTS PSYCHOTROPES

L'objectif essentiel des recommandations du présent rapport est de promouvoir un meilleur usage des médicaments psychotropes. Elles peuvent être classées en trois catégories :

- les mesures de maîtrise, susceptibles de concerner l'ensemble des médicaments, toutes spécialités confondues ;
- les mesures concernant la prise en charge psychiatrique ;
- les mesures spécifiques aux médicaments psychotropes.

A. FAVORISER UN MEILLEUR USAGE DES MÉDICAMENTS

1. Promouvoir le respect des recommandations de bonnes pratiques concernant la prescription des médicaments

L'étude a montré combien les indications attachées aux autorisations de mise sur le marché des produits pharmaceutiques et les recommandations de bonne pratique sont insuffisamment respectées en France par les prescripteurs, notamment pour les durées de traitement. Cette situation s'explique en partie par l'insuffisance de la formation initiale et continue des professions de santé en matière de prescription. Il est donc nécessaire d'améliorer la formation des médecins, en particulier celle des médecins généralistes qui formulent 80 % des prescriptions de psychotropes.

a) Améliorer la formation initiale et continue des médecins généralistes en matière de prescription

Comme l'a indiqué le professeur Bégaud lors de la présentation du rapport scientifique devant l'OPEPS, plusieurs rapports européens ont établi que le nombre d'heures de formation initiale consacrées à la prescription de médicaments en France est cinq à six fois inférieur à ce qu'il est dans les pays de l'Europe du Nord.

A propos de la formation médicale continue, le rapport scientifique rappelle à juste titre les critiques exprimées par la Cour des comptes, dans son rapport de 2005 sur les comptes de la Sécurité sociale. Bien que la formation médicale continue soit obligatoire depuis la loi du 4 mars 2002, elle ne concerne que 9 % des professionnels libéraux et reste massivement financée par l'industrie pharmaceutique. La connaissance des praticiens sur les conditions d'emploi des

produits pharmaceutiques est encore beaucoup trop influencée par les informations fournies par les laboratoires pharmaceutiques, lesquels n'ont évidemment pas pour objectif prioritaire de réduire les prescriptions de psychotropes.

Il faut donc insister encore une fois sur l'importance de la formation continue des médecins et sur son indépendance. Dans cet esprit, votre rapporteure approuve la proposition de l'étude scientifique de confier la coordination et la validation de cet enseignement à un organisme public dont la compétence scientifique est reconnue, telle l'Université.

b) Améliorer la diffusion des recommandations de bonnes pratiques

Différentes sources de normes de bonnes pratiques ont été identifiées. La Haute autorité de santé (HAS), mise en place en 2005, en est la plus importante. Il s'agit d'ailleurs d'une de ses principales missions, pour laquelle elle a succédé à l'Agence nationale pour l'accréditation et l'évaluation en santé (ANAES), mais d'autres sources de référence existent, parmi lesquelles figurent l'Afssaps et les conférences de consensus organisées par les associations professionnelles. On peut regretter que la multiplicité des sources de référence affaiblisse la crédibilité des recommandations d'origine publique, face aux informations diffusées par les laboratoires.

La Cour des comptes, dans son rapport 2005 sur la sécurité sociale, a également estimé que la diffusion des recommandations de bonnes pratiques n'adopte pas les méthodes les plus efficaces, notamment pour les supports informatiques.

Un effort doit donc être fait pour améliorer l'accessibilité des recommandations de bonnes pratiques aux prescripteurs à qui elles sont destinées. C'est pourquoi, comme le rapport scientifique le suggère, votre rapporteure recommande qu'elles soient placées sous la responsabilité d'un organisme unique, qui pourrait être la Haute autorité de santé (HAS).

2. Améliorer la régulation du médicament

a) Généraliser les études d'évaluation bénéfiques/risques

Un rapport d'information sénatorial⁽¹⁾ très récent sur la politique du

(1) Rapport d'information (n° 382/2005-2006) fait au nom de la Commission des affaires sociales du Sénat, sur les conditions de mise sur le marché et de suivi des médicaments, par Mmes Marie-Thérèse HERMANGE et Anne-Marie PAYET, sénatrices, annexé au procès de la séance du 8 juin 2006.

médicament en France considère le développement d'études « post-AMM » comme un des aspects les plus innovants de la surveillance des médicaments. Les études post-AMM sont des études pharmaco-épidémiologiques menées une fois l'autorisation de la commercialisation d'un médicament délivrée, en vue de mettre à jour, en situation réelle, les effets secondaires non détectés lors des essais cliniques.

Le rapport relève que *« le recours à de telles études se justifie par le fait que la décision de mise en marché ne porte en aucun cas sur l'impact du médicament sur la santé publique mais uniquement sur la qualité du produit »*. En d'autres termes, l'analyse bénéfices/risques, réalisée au niveau de la décision de remboursement, doit être actualisée en tenant compte des effets secondaires découverts en situation réelle, ainsi que des pratiques de prescription. Les résultats de ces études peuvent alors conduire à l'édiction de recommandations complémentaires de bonnes pratiques, par exemple.

Les études post-AMM cherchent également à évaluer l'efficacité des médicaments en conditions réelles, ce qui peut amener à réévaluer l'analyse du service médical rendu (ASMR) des produits commercialisés, sur laquelle s'est fondée la décision de remboursement ainsi que la détermination du prix de commercialisation. Pour les médicaments psychotropes, cette démarche présente un intérêt renforcé, en raison des risques liés à l'élargissement des indications.

Il semble en effet que sur ce segment du marché pharmaceutique, les laboratoires soient plus tentés qu'ailleurs, d'initier des demandes d'extension d'AMM pour leurs produits déjà commercialisés et d'obtenir la reconnaissance de nouvelles indications, pour un service médical rendu en réalité assez faible. Ainsi les problèmes de timidité paraissent depuis quelque temps attirer davantage l'attention des laboratoires pharmaceutiques et un médicament a reçu l'année passée une autorisation de mise sur le marché en Grande-Bretagne et aux Etats-Unis pour l'indication d'« anxiété sociale ».

Votre rapporteure considère que l'évaluation précise du rapport bénéfices/risques représente un enjeu important pour une utilisation rationnelle de la consommation des produits psychotropes et recommande d'y recourir systématiquement.

b) Préciser les compétences des autorités sanitaires et des agences existantes en matière d'évaluation après autorisation de mise sur le marché

Un récent rapport commandé par la Direction générale de la santé et l'Afssaps dénonce la fragmentation des responsabilités entre les différents

organismes intervenant dans l'évaluation des médicaments en situation réelle. L'ensemble des organismes qui interviennent dans le processus d'autorisation de commercialisation d'un médicament – l'Afssaps, la Commission de la transparence rattachée à la Haute autorité de santé, le Comité économique des produits de santé (CEPS), l'assurance maladie et la direction générale de la santé du ministère de la santé – sont susceptibles d'engager des études post-AMM. Pour les médicaments psychotropes, il faut, en outre, tenir compte de l'action de la Mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie (MILDT), dont le champ de compétence recouvre les usages non thérapeutiques de ces médicaments.

La compétence de tous ces organismes pour la conduite d'actions d'évaluation favorise la dispersion des actions et la faible concentration des moyens consacrés. Deux structures de coordination ont ainsi été créées : un groupement d'intérêt scientifique (GIS) « évaluation épidémiologique des produits de santé » et un comité de liaison informel regroupant la DGS, l'Afssaps, la HAS et le CEPS.

Votre rapporteure estime toutefois que ces actions de coordination ne suffisent pas à renforcer la cohérence du système lorsqu'il s'agit d'évaluer un risque d'effets secondaires susceptibles d'avoir un impact sur la santé publique, comme c'est le cas pour les médicaments psychotropes. Aussi recommande-t-elle que la compétence et la responsabilité de l'Afssaps pour la réalisation des études post-AMM, portant sur la prévalence d'effets secondaires et l'évaluation du rapport bénéfices /risques pour certaines parties de la population, soit clairement précisée.

c) Evaluer systématiquement l'impact des mesures de maîtrise médicamenteuse

Le rapport scientifique regrette à juste titre l'absence d'études d'évaluation de l'impact des dernières mesures destinées à maîtriser la consommation de médicaments psychotropes : mesures de déremboursement de médicaments à base de plantes, restrictions à la prescription des benzodiazépines et hypnotiques dans une convention signée en 2005 entre l'assurance maladie et les partenaires médicaux.

Ces évaluations sont d'autant plus importantes qu'elles sont nécessaires pour vérifier si les objectifs poursuivis ont été atteints, mais aussi pour évaluer les effets de report sur d'autres médicaments.

B. AMÉLIORER LA PRISE EN CHARGE DES SOINS EN SANTÉ MENTALE

L'optimisation des soins en santé mentale passe par l'application effective du « Plan pour la psychiatrie et la santé mentale 2005-2008 », établi par le ministre des solidarités, de la santé et de la famille. Certaines des mesures préconisées dans le cadre de ce plan sont en effet susceptibles de contribuer à un meilleur usage des médicaments psychotropes. Un premier bilan de la mise en œuvre des mesures inscrites dans le plan est en cours de préparation par le ministère de la santé et devrait être prochainement présenté. On rappellera les mesures présentant le plus d'intérêt au regard de l'objet du présent rapport.

1. Améliorer la formation des médecins généralistes pour un diagnostic plus fiable

Huit prescriptions sur dix de médicaments psychotropes émanent de médecins généralistes. Il est donc essentiel qu'ils soient davantage formés à la prise en charge des troubles psychiatriques, afin de mieux discerner parmi les troubles dont font état leurs patients, ce qui constitue l'expression de pathologies avérées et ce qui relève de souffrances psychiques sans troubles caractérisés. Ceci est d'autant plus nécessaire que l'installation d'un traitement chronique traduit souvent l'inadéquation des prescriptions.

Il convient de réfléchir aux moyens de familiariser, pendant leur cursus, l'ensemble des étudiants en médecine avec la réalité de la psychiatrie, même s'il paraît actuellement difficile de rendre obligatoire un stage en psychiatrie, pour des raisons pratiques liées au nombre de places disponibles. D'après les informations obtenues par votre rapporteure auprès du ministère de la santé, le nombre de postes proposés en service de psychiatrie dans le cadre des stages optionnels du cursus médical a été relevé et fait désormais l'objet d'un suivi par les services ministériels.

Pour la formation médicale continue, le plan gouvernemental sur la santé mentale avait proposé aux conseils nationaux et notamment au conseil national de formation continue des médecins hospitaliers, d'inscrire la formation en psychiatrie parmi les orientations nationales. L'inscription du bon usage des antidépresseurs dans la formation continue des médecins généralistes a également été demandée en octobre 2005.

2. Décloisonner la prise en charge des troubles psychiatriques

Le plan gouvernemental soulignait que les médecins généralistes français adressent moins fréquemment que dans les autres pays leurs patients aux

psychiatres et aux psychologues, quelle que soit la pathologie. De fait, les passerelles entre la médecine générale et les médecins psychiatres fonctionnent mal.

Dans un chapitre « *Rompre l'isolement des médecins généralistes* », le plan gouvernemental envisageait un certain nombre de mesures propres à développer la coordination et les partenariats avec les professionnels spécialisés, ainsi que l'insertion dans les réseaux de prise en charge en santé mentale.

Sur ce point, il semble que peu de progrès aient, jusqu'à présent, été enregistrés sur le terrain,

En tout état de cause, il est indispensable que les autorités sanitaires gardent à l'esprit ces priorités.

C. LES MESURES SPÉCIFIQUES AUX MÉDICAMENTS PSYCHOTROPES

1. Se donner les moyens de mettre en place un système de suivi pharmaco-épidémiologique régulier

Bien que les besoins en épidémiologie pour la psychiatrie et la santé mentale aient été soulignés et énumérés par le plan gouvernemental, les mesures envisagées pour y répondre et qui visent à mieux mobiliser les moyens existants (notamment par la création d'un groupe d'intérêt scientifique) ne semblent pas à même de répondre aux lacunes constatées.

Afin de mieux comprendre l'évolution de la consommation et les effets secondaires des médicaments, le rapport scientifique insiste sur la nécessité de constituer des études de cohortes fondées sur un suivi de plusieurs années de personnes représentatives de la population.

Pour être pérennes, de telles études doivent bénéficier de financements spécifiques récurrents intégrés dans des programmes de recherche médicale, tels que le programme hospitalier de recherche clinique et le programme de l'Agence nationale pour la recherche.

Les axes d'études à développer sont les suivants :

- l'analyse des pratiques de prescription et de l'impact des mesures prises pour maîtriser la consommation médicamenteuse ;

- la surveillance de la consommation des populations particulièrement exposées (personnes âgées) ou à protéger (enfants et adolescents).

– la connaissance des effets secondaires d’une consommation chronique, notamment chez les personnes âgées.

Une attention spécifique doit également être portée au problème particulier de la situation des personnes âgées dans les établissements médico-sociaux. Sur ce point, il convient d’évaluer les pratiques de prescription en vigueur dans ces établissements, compte tenu de l’état de santé évolutif des personnes âgées.

Le rapport présenté l’année dernière par Mme Cécile Gallez devant l’OPEPS, sur la maladie d’Alzheimer, rappelle à cet égard l’importante prévalence de cette maladie et l’intérêt thérapeutique d’un diagnostic précoce. La consommation en psychotropes des personnes âgées doit donc être systématiquement surveillée, y compris dans les institutions médico-sociales, afin de ne pas masquer la manifestation des premiers symptômes de la maladie.

2. Mieux associer la délivrance de psychotropes et la prise en charge psychologique

La consommation de médicaments psychotropes peut être considérée comme un indicateur de souffrance psychique, même quand elle est inappropriée au regard des recommandations de bonnes pratiques. Des alternatives thérapeutiques sont disponibles pour réduire cette souffrance, mais elles ne sont pas suffisamment utilisées.

Ainsi, le recours à une psychothérapie permettrait à certains patients d’éviter la prescription d’antidépresseurs. C’est pourquoi, certains experts préconisent que les psychothérapies puissent être prescrites par les médecins généralistes, car ils en connaissent les indications et les limites.

Votre rapporteure estime que, lors du renouvellement d’une prescription de psychotropes, la question devrait être systématiquement posée de la pertinence d’une consultation concomitante chez un psychothérapeute, afin d’éviter le risque d’installer un traitement chronique.

Toutefois, les psychiatres étant les spécialistes de la santé mentale et ceux qui pratiquent les psychothérapies dans les meilleures conditions de remboursement, on ne peut recommander une extension des prises en charge par psychothérapie sans aborder la question des moyens, et notamment celle de l’offre psychothérapeutique, étant donné la saturation du réseau des psychiatres en France.

3. Informer les prescripteurs sur les syndromes de sevrage et les former aux protocoles existants.

Comme on l'a vu, en termes de santé publique, les besoins de la population concernent essentiellement la prévention et la prise en charge des syndromes de sevrage, en particulier pour les benzodiazépines.

Il est donc essentiel que les prescripteurs et les usagers soient mieux informés de l'existence des phénomènes liés à l'arrêt d'un traitement, afin d'éviter des erreurs de diagnostic et la prolongation injustifiée des prescriptions.

Dans les situations où l'usage est prolongé, l'arrêt du traitement doit absolument faire l'objet d'un accompagnement médical, à la nécessité duquel les prescripteurs doivent être sensibilisés.

4. Assurer l'éducation du public sur les règles d'emploi des médicaments psychotropes

L'usage rationnel des médicaments psychotropes en France impose également que le public soit informé de manière appropriée sur les traitements ainsi que sur les règles d'hygiène de vie qui permettraient d'éviter la consommation de psychotropes.

a) Promouvoir les règles d'hygiène de vie

Il est souhaitable que les campagnes d'information rappellent des règles d'hygiène de vie qui ne sont plus assez connues parmi le grand public. Par exemple, certaines personnes en viennent à prendre des psychotropes pour trouver le sommeil sans avoir pensé à abandonner leur habitude de boire du café après dix-sept heures, alors que le métabolisme de la caféine varie avec l'âge.

Aucune campagne d'information nationale n'avait été menée jusqu'à présent sur le thème de la santé mentale ou celui des psychotropes. L'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES) et la Direction générale de la santé (DGS) préparent, dans le cadre du plan santé mentale, une campagne centrée sur les différents troubles dépressifs (épisode dépressif majeur et trouble bipolaire) et leurs possibilités de traitement. Ce choix paraît particulièrement judicieux au regard des résultats de l'étude faisant apparaître le défaut de traitement chez un grand nombre de personnes souffrant de dépression.

Votre rapporteure ne peut que se féliciter de cette initiative et recommande que cet effort d'information sur la santé mentale soit poursuivi.

b) Ne pas stigmatiser les consommateurs de médicaments psychotropes

Les pouvoirs publics doivent favoriser une information nuancée sur les psychotropes pour éviter que les personnes dont l'état psychiatrique le justifie décident de ne pas faire appel à un traitement. En effet, la confusion entre les usages thérapeutiques et toxicomaniaques des médicaments psychotropes subsiste toujours parmi le grand public, sous la forme d'une crainte de la dépendance, qui conduit les consommateurs d'antidépresseurs à interrompre trop tôt leur traitement.

Votre rapporteure souligne que l'information sur les médicaments psychotropes doit donc toujours veiller à éviter l'écueil de la stigmatisation des consommateurs qu'entraîne souvent la confusion entre les deux types d'usages des psychotropes.

RECOMMANDATIONS DE L'OPEPS

– FAVORISER LE BON USAGE DES MÉDICAMENTS PSYCHOTROPES

1. Adapter le contenu de la formation initiale et continue des médecins afin d'assurer un meilleur respect des recommandations de bonnes pratiques en matière de prescription des médicaments ;

2. Confier la coordination et la validation des enseignements de formation médicale continue à un organisme public dont la compétence scientifique est reconnue ;

3. Améliorer la diffusion des recommandations de bonnes pratiques, en la plaçant sous la responsabilité de la Haute autorité de santé (HAS) ;

4. Affirmer la compétence et la responsabilité de l'Afssaps pour les études à finalité sanitaire réalisées après autorisation de mise sur le marché, en complément des études à finalité économique entreprises par les autres autorités sanitaires ;

5. Evaluer systématiquement l'impact des mesures destinées à maîtriser la consommation de médicaments psychotropes ;

– AMÉLIORER LA PRISE EN CHARGE DES SOINS EN SANTÉ MENTALE

6. Publier un bilan de la mise en œuvre du Plan gouvernemental pour la psychiatrie et la santé mentale 2005-2008 ;

7. Développer les connaissances en psychiatrie des étudiants en médecine et des autres professions de santé ;

8. Favoriser la coordination des médecins généralistes et des médecins psychiatres dans la prise en charge des troubles psychiatriques ;

– MESURES SPÉCIFIQUES AUX MÉDICAMENTS PSYCHOTROPES

9. Développer un suivi pharmaco-épidémiologique des populations les plus exposées aux risques, ainsi qu'une meilleure analyse des pratiques de prescription. Le champ de surveillance doit inclure notamment les personnes

âgées, avec un suivi différencié des personnes âgées en institutions, les jeunes enfants et les adolescents ;

10. Systématiser les études d'évaluation bénéfices/risques en situation réelle pour les médicaments psychotropes, afin d'établir des recommandations pour des prescriptions plus adaptées ;

11. Mieux associer la délivrance de psychotropes et la prise en charge psychologique des patients souffrant de troubles psychiques ;

12. Informer les prescripteurs sur les syndromes de sevrage et les former aux protocoles existants ;

13. Mettre en œuvre des campagnes d'information sur le bon usage des médicaments psychotropes, rappelant en particulier la distinction entre les usages thérapeutiques – dont il faut éviter la stigmatisation – et les usages toxicomaniaques de ces médicaments ;

14. Mettre en œuvre des campagnes de promotion des règles d'hygiène de vie, en particulier en ce qui concerne la qualité du sommeil.

TRAVAUX DE L'OFFICE

L'office s'est réuni, le mercredi 21 juin 2006, au Sénat, sous la présidence de M. Nicolas About, sénateur, président, pour examiner le rapport de **Mme Maryvonne Briot**, députée, sur le bon usage des médicaments psychotropes.

Un débat a suivi l'exposé de Mme Maryvonne Briot, rapporteure.

M. Nicolas About, sénateur, président, a remercié la rapporteure et regretté que les prescriptions ne respectent pas davantage les recommandations de bonnes pratiques, en particulier sur les durées de traitement.

Mme Maryvonne Briot, députée, rapporteure, ayant indiqué que, selon l'étude scientifique, le nombre de prescriptions effectuées par les médecins généralistes augmente à mesure qu'ils avancent en âge, **M. Nicolas About, sénateur, président**, a estimé que ce phénomène est peut-être lié à la croissance de la clientèle qui réduit leur disponibilité et leur temps d'écoute.

M. Jean-Michel Dubernard, député, premier vice-président, a félicité **Mme Maryvonne Briot, députée, rapporteure**, pour son rapport, qui souligne bien les enjeux de santé publique attachés au bon usage des médicaments psychotropes. Il a indiqué qu'il fallait vérifier si l'Université n'avait pas déjà un rôle dans la validation des enseignements de formation médicale continue et a confirmé que le besoin d'approfondir les connaissances en psychiatrie au stade de la formation initiale ne se limite pas aux étudiants en médecine et concerne d'autres professions de santé, telles que les infirmières et les sages-femmes.

M. Jean-François Picheral, sénateur, a demandé si les pratiques de prescription des médecins psychiatres sont différentes de celles des médecins généralistes pour ce qui est des durées de traitement.

Mme Maryvonne Briot, députée, rapporteure, a indiqué que pour les psychiatres, la conduite de psychothérapies impliquant de nombreuses séances sur une longue période, elle permet de se constituer une clientèle régulière et qu'en ce qui concerne les prescriptions, on peut penser que la meilleure capacité diagnostique des médecins psychiatres favorise un traitement approprié.

M. Jean-François Picheral, sénateur, a relevé que les médecins généralistes se heurtent souvent à la réticence des patients à qui ils ont conseillé de consulter un médecin psychiatre, ceux-ci préférant se voir prescrire des médicaments psychotropes par leur médecin généraliste, plutôt que de laisser croire qu'ils sont atteints par une maladie mentale en allant consulter un psychiatre.

Mme Maryvonne Briot, députée, rapporteure, a souligné combien la peur d'une stigmatisation est un obstacle à la poursuite de traitements adaptés.

M. Nicolas About, sénateur, président, a estimé qu'il faut renforcer le rôle d'expertise des médecins psychiatres, auxquels les médecins généralistes peuvent adresser leurs patients pour un bilan.

Mme Cécile Gallez, députée, a remarqué que la durée de la consultation chez un médecin généraliste ne donne pas toujours à ce dernier le temps nécessaire à une écoute approfondie de son patient.

*

A l'unanimité, **l'office a autorisé le dépôt du rapport d'information en vue de sa publication.**

ÉTUDE

Cette étude a été réalisée dans le cadre de l'unité INSERM U 657 « Pharmaco-épidémiologie et évaluation de l'impact des produits de santé sur les populations », Institut Fédératif de Recherche (IFR) en Santé Publique 99, Université Victor Segalen Bordeaux 2

Coordonnateurs

- *Hélène VERDOUX, médecin psychiatre, docteur en épidémiologie, professeur des universités-praticien hospitalier, INSERM U 657, Université Victor Segalen Bordeaux 2*
- *Bernard BEGAUD, médecin pharmacologue, docteur en biologie humaine, professeur des universités-praticien hospitalier, directeur de l'unité INSERM U 657, Président de l'Université Victor Segalen Bordeaux 2*

Membres du Comité Scientifique

- *Guy-Robert AULELEY, médecin rhumatologue, docteur en épidémiologie, Service Médical National de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des professions indépendantes (CANAM)*
- *Marie BAUMEVIEILLE, docteur en pharmacie, docteur es sciences pharmaceutiques, maître de conférence en droit et économie de la santé, INSERM U 657, Université Victor Segalen Bordeaux 2*
- *Bruno FALISSARD, médecin psychiatre, docteur en statistique et santé, professeur des universités-praticien hospitalier, directeur de l'unité INSERM U 669 « Santé mentale de l'adolescent », Université Paris 11*
- *Isabelle GASQUET, médecin psychiatre Assistance Publique Hôpitaux de Paris , docteur en épidémiologie, INSERM U 669, Université Paris 11*
- *Philippe LE MOIGNE, chercheur sociologue, chargé de recherche, directeur de l'équipe "Pathologies, Pratiques et Système de Prise en Charge" du Centre de Recherche Psychotropes, Santé Mentale, Société (CESAMES), CNRS UMR 8136/ INSERM U 611, Université Paris 5*
- *France LERT, chercheur en santé publique, directeur de recherche, INSERM U687-IFR69, Université Paris 11-UVSQ*
- *Catherine MAURAIN, docteur ès sciences pharmaceutiques, maîtrise de droit public, professeur de droit et économie de la santé INSERM U 657, Université Victor Segalen Bordeaux 2*
- *Frédéric ROUILLON, médecin psychiatre, professeur des universités-praticien hospitalier, INSERM U669, Université Paris 5*

Ont contribué à la réalisation et à la rédaction de l'étude

- *Adeline GROLLEAU, master de neuropsychopharmacologie et addictologie, INSERM U 657, Université Victor Segalen Bordeaux 2*
- *Livia VELPRY, docteur en sociologie, CESAMES, CNRS UMR 8136/ INSERM U 611, Université Paris 5*
- *Marie TOURNIER, médecin psychiatre, docteur en épidémiologie, INSERM U 657, Université Victor Segalen Bordeaux 2*
- *Audrey COUGNARD, docteur en épidémiologie, INSERM U 657, Université Victor Segalen Bordeaux 2*
- *Quitterie THOMPSON, interne DES de psychiatrie, service des Professeurs JD GUELFY et F. ROUILLON, Clinique des Maladies Mentales et de l'Encéphale, Hôpital Sainte Anne, Paris*

Sont remerciés pour leur contribution à la réalisation de l'étude

- *Lucien Abenhaim, professeur de santé publique, INSERM U 657 et Université Paris 11, ancien Directeur Général de la Santé*
- *Marc Auriacombe, professeur de psychiatrie, université Victor Segalen Bordeaux 2, chef du département d'addictologie, CH Charles Perrens, Bordeaux*
- *Bernard Basset, Directeur 6eme Sous Direction Santé et Société, Direction Générale de la Santé*
- *Agnès Cadet-Tairou, responsable de l'unité Tendances Récentes et Nouvelles drogues (TREND), Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies*
- *François Caroli, médecin psychiatre, chef de service, président de la Commission Médicale d'Etablissement, Hôpital Sainte Anne, Paris*
- *Anne Castot, médecin, chef du département CORGRIS (comité de coordination des vigilances des produits de santé), Afssaps*
- *William Dab, médecin épidémiologiste, professeur de la chaire hygiène-sécurité du Conservatoire National des Arts et Métiers, ancien Directeur Général de la Santé*
- *Jean Deligne, Médecin Conseil Régional, Caisse Maladie Régionale du Nord, CANAM*
- *Mélina Fatséas, chef de clinique assistante, Université Victor Segalen Bordeaux 2, département d'addictologie, CH Charles Perrens, Bordeaux*
- *Julien-Daniel Guelfi, médecin psychiatre, chef de service, Clinique des Maladies Mentales et de l'Encéphale, Hôpital Sainte Anne, Paris*

- *Françoise Haramburu, praticien hospitalier, CHU Bordeaux, INSERM U 657, responsable des centres de pharmacovigilance (CRPV) et d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) de Bordeaux*
- *Viviane Kovess-Masfety, médecin psychiatre, professeur Université Paris 5, directrice de la Fondation pour la Santé Publique de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale*
- *Joelle Micallef Roll, maître de conférence-praticien hospitalier, responsable du CEIP centre associé de Marseille, Fédération de Pharmacologie et Toxicologie, CHU Timone, Institut des Neurosciences Cognitives de la Méditerranée, Faculté de Médecine, UMR 6193 Université de la Méditerranée-CNRS, ainsi que ses collaboratrices Elisabeth Frauger et Delphine Laurenceau*
- *Maryse Lapeyre-Mestre, Maître de Conférence-Praticien Hospitalier, Université Toulouse et CHU Purpan, directrice du centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) de Midi-Pyrénées et Limousin*
- *Nadine Richard, Chef de Bureau Santé Mentale, 6eme Sous Direction Santé et Société, Direction Générale de la Santé*
- *Hélène Sainte-Marie, Directrice 3eme Sous Direction Politique des Produits de Santé, Direction Générale de la Santé*

I.- OBJECTIF DE L'ÉTUDE

L'objectif de l'étude est de répondre aux sept questions suivantes, spécifiées dans l'appel d'offre de l'Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé sur « Le bon usage des médicaments psychotropes » :

- Question 1 : « *Quelles sont les caractéristiques et les spécificités au niveau européen de la consommation de médicaments psychotropes en France ?* »
- Question 2 : « *Quels sont les principaux facteurs explicatifs de cette évolution ?* »
- Question 3 : « *De quelle façon ces médicaments sont-ils utilisés au regard des recommandations de bonne pratique ?* »
- Question 4 : « *Quelle est l'efficacité des actions engagées par les pouvoirs publics et l'assurance maladie afin de lutter contre les prescriptions inadaptée ?* »
- Question 5 : « *Quelles sont les alternatives thérapeutiques ?* »
- Question 6: « *Comment sortir de la dépendance ?* »
- Question 7 : « *Synthèse et propositions de recommandations pour l'action publique*»

La méthode utilisée pour répondre aux questions a reposé sur les étapes suivantes :

- Premièrement, la mise en place d'un comité scientifique pluridisciplinaire regroupant un panel d'experts français, chargé de valider les choix méthodologiques, de prioriser les thèmes d'enquêtes, de faire une lecture critique de l'étude et le cas échéant, de rédiger les sections de l'étude correspondant à leur champs de compétence, et de participer à l'élaboration des recommandations.
- Deuxièmement, réaliser un état des lieux aussi exhaustif que possible sur l'usage des psychotropes en France, en identifiant les données existantes, à partir des bases de données bibliographiques scientifiques et biomédicales, des rapports précédents, des informations accessibles sur les sites des organismes publics, et de toute autre source d'information disponible. Une analyse critique des données identifiées a ensuite été réalisée, afin de déterminer leur pertinence et leur validité vis à vis des questions posées. Pour chaque source, nous avons choisi de présenter toutes les informations

identifiées, afin que les données sur lesquelles reposent les recommandations soient directement accessibles au lecteur de ce rapport. Ce choix implique que le volume d'information présenté soit parfois considérable, notamment concernant les données portant sur la consommation de psychotropes (question 1). Plusieurs niveaux de lecture sont donc proposés :

les informations détaillées sur la méthode et les résultats de chaque étude ont pour objectif de fournir à la communauté scientifique les critères de jugement permettant d'évaluer le bien-fondé de nos analyses;

une section “commentaires” permet de connaître les principaux apports et limites de chaque étude;

à la fin de chaque question, une section “synthèse” résume les principales informations détaillées dans la réponse à la question ;

la synthèse générale reprend les points essentiels des réponses à chaque question.

Cette présentation a l'avantage de rassembler deux types de rapports en un seul volume : un rapport exhaustif pour une lecture détaillée et un rapport condensé constitué de synthèses des questions 1 à 6, de la synthèse générale et des recommandations.

- Troisièmement, des enquêtes circonscrites réalisables dans le cadre du délai imparti pour mener à bien l'étude, avec pour objectif de fournir des réponses aux questions pour lesquelles aucune donnée exploitable n'était disponible.
- Quatrièmement, une synthèse des données analysées et l'élaboration de recommandations.

II.- QUESTION 1 : « QUELLES SONT LES CARACTÉRISTIQUES ET LES SPÉCIFICITÉS AU NIVEAU EUROPÉEN DE LA CONSOMMATION DE MÉDICAMENTS PSYCHOTROPES EN FRANCE ? »

Après une brève introduction consacrée à la définition de la catégorie des médicaments psychotropes et la distinction entre les différentes classes thérapeutiques (anxiolytiques, antidépresseurs, hypnotiques, neuroleptiques), faire le point sur le niveau et l'évolution de la consommation des médicaments psychotropes en France.

Cette analyse devra notamment comporter :

- une analyse globale du nombre et de la proportion de consommateurs de psychotropes depuis 1990 ainsi qu'une description du profil des gros consommateurs ou de longue durée, s'agissant notamment de leurs caractéristiques socioprofessionnelles (âge, sexe, état de santé, revenu moyen des ménages, profession, niveau d'éducation, *etc.*) ;

- une description des variations spatiales de la consommation de psychotropes en France, selon les classes thérapeutiques, en présentant les éventuels facteurs explicatifs ;

- une analyse comparée de la consommation des psychotropes dans les principaux pays européens, s'agissant notamment des antidépresseurs et des anxiolytiques.

Donner également une évaluation du montant total annuel et par individu de ces dépenses de médicaments, en précisant sa répartition entre l'assurance maladie et l'assuré.

A. MÉDICAMENTS PSYCHOTROPES : DÉFINITION ET DIFFÉRENTES CLASSES

1. Définition

Selon la définition proposée par Jean Delay en 1957, un psychotrope est « une substance chimique d'origine naturelle ou artificielle, qui a un tropisme psychologique, c'est-à-dire qui est susceptible de modifier l'activité mentale, sans préjuger du type de cette modification ».

Le terme psychotrope est officiellement utilisé par l'ONU (Organisation des Nations Unies) pour désigner les substances classées aux tableaux I, II, III ou IV de la convention sur les substances psychotropes ratifiée le 21 février 1971 à Vienne, dont l'objectif, en établissant une liste de ces substances, était de limiter la production et le commerce de substances psychotropes synthétiques.

2. Différentes classes de psychotropes

a) Classification

Selon la classification ATC (*Anatomical Therapeutical Chemical*), qui s'inspire de la classification proposée par Jean Delay et adoptée par le 3^{ème} congrès mondial de psychiatrie en 1961, on différencie :

1. les psycholeptiques : anxiolytiques, hypnotiques et sédatifs, antipsychotiques. Les termes tranquillisants et anxiolytiques sont équivalents en français, mais l'usage du terme anxiolytique doit être préféré pour éviter toute ambiguïté, notamment pour la traduction de « *tranquilizer* » qui, en anglais, recouvre les neuroleptiques (*major tranquilizers*) et les anxiolytiques (*minor tranquilizers*).

les psychoanaleptiques : antidépresseurs et psychostimulants.

Les psychodysleptiques : substances hallucinogènes qui n'ont pas d'indication thérapeutique.

Le lithium, inclus dans la catégorie ATC des antipsychotiques, sera considéré dans la suite du texte dans la catégorie des régulateurs de l'humeur (ou thymorégulateurs ou normothymiques). Les autres régulateurs de l'humeur sont inclus dans la catégorie ATC des antiépileptiques.

Nous décrirons brièvement ces différentes classes, afin d'en préciser les indications thérapeutiques et les principaux produits disponibles sur le marché en France. Ces produits seront désignés par leur dénomination commerciale, qui reste en France la plus utilisée, même si plusieurs d'entre eux existent sous forme de génériques.

b) Anxiolytiques

La cible thérapeutique de ces substances est la réduction des états anxieux par l'induction d'une sédation. Les indications thérapeutiques sont symptomatiques et non nosographiques, c'est à dire qu'elles visent à réduire la présence de symptômes indépendamment du trouble (diagnostic) sous-jacent. Cet effet thérapeutique est obtenu rapidement après l'administration du traitement, et ne persiste pas après l'élimination de la molécule et de ses éventuels métabolites actifs par l'organisme.

Cette classe est essentiellement représentée par les benzodiazépines, avec une quinzaine de molécules commercialisées en France, parmi lesquelles on peut citer le Témesta[®], Séresta[®], Lexomil[®], Xanax[®], Tranxène[®], etc..

Les anxiolytiques n'appartenant pas à la famille des benzodiazépines sont en nombre restreint, et issus de familles chimiques différentes : anti-histaminiques sédatifs (Atarax[®]), carbamates (Equanil[®]), autres (Buspar[®], Stresam[®]).

c) Hypnotiques

Les hypnotiques ont pour cible thérapeutique l'induction et/ou le maintien du sommeil. Les indications thérapeutiques sont là aussi symptomatiques et non nosographiques, visant à réduire un problème concernant le sommeil indépendamment du trouble (diagnostic) sous-jacent.

Cette classe est représentée essentiellement par les benzodiazépines (Noctran[®], Havlane[®], Noctamide[®]...) et apparentés (Stilnox[®], Imovane[®]). Les quelques autres hypnotiques actuellement commercialisés sont des antihistaminiques seuls (par ex. Noctran[®]) ou en association (par ex. Mépronizine[®]).

d) Neuroleptiques/antipsychotiques

Les neuroleptiques ont pour cible thérapeutique la réduction des symptômes psychotiques, avec comme indication principale la schizophrénie et les autres troubles psychotiques aigus ou chroniques. Le terme antipsychotique est de plus en plus utilisé comme synonyme de neuroleptique. Des produits neuroleptiques ayant un effet essentiellement sédatif ont également une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) dans des traitements de courte durée pour traiter les symptômes anxieux associés à des troubles non psychotiques, tels que les états dépressifs sévères. De manière récente, certains neuroleptiques ont également obtenu une AMM pour le traitement des états maniaques et/ou la prévention des récives dans le trouble bipolaire. Des demandes d'AMM dans d'autres indications devraient être déposées à court terme.

Les neuroleptiques appartiennent à différentes familles chimiques. La sous-classification actuellement la plus utilisée en clinique est celle différenciant :

les neuroleptiques conventionnels (ou antipsychotique de 1^{ère} génération), découverts dans les années cinquante, représentés par des produits tels que Largactil[®], Haldol[®], Pipartil[®], Fluanxol[®], etc.

les neuroleptiques atypiques (ou antipsychotiques de 2^{ème} génération), de commercialisation plus récente, qui ont schématiquement pour caractéristiques un profil d'effets secondaires différent (moins d'effets secondaires neurologiques mais plus d'effets secondaires métaboliques) pour une efficacité comparable à celle des produits plus anciens. Les produits actuellement commercialisés en France sont le Solian[®], le Risperdal[®], le Zyprexa[®], l'Abilify[®], ainsi que le Leponex[®] avec pour ce dernier produit des indications restrictives (schizophrénie résistante) du fait de sa toxicité hématologique.

e) Normothymiques/thymorégulateurs/régulateurs de l'humeur

Les thymorégulateurs ont pour cible thérapeutique le traitement curatif des épisodes maniaques et la prévention des épisodes maniaques et dépressifs dans le trouble bipolaire (maladie maniaco-dépressive). Le chef de file de cette classe est le lithium (Téralithe®). Des molécules antiépileptiques ont également l'AMM dans ces indications (Dépamide®, Dépakote®, Tégretol®) ainsi que, comme mentionné précédemment, des antipsychotiques de 2^{ème} génération (Zyprexa® et Risperdal®).

D'autres antiépileptiques sont également utilisés dans ces indications sur la base d'études ayant montré leur efficacité clinique, mais sans avoir obtenu à ce jour d'AMM en France (Lamictal® et Trileptal®, en particulier).

f) Antidépresseurs

La cible thérapeutique initiale des antidépresseurs est le traitement des épisodes dépressifs. Actuellement, le terme antidépresseur n'est plus en adéquation avec les indications cliniques, qui dépassent largement ce cadre nosographique. Un grand nombre de molécules récentes appartenant à cette classe ont ainsi obtenu des AMM pour le traitement des troubles anxieux et des troubles des conduites alimentaires (Tableau 1).

Tableau 1. AMM des principaux antidépresseurs commercialisés

	Episode dépressif majeur	Prévention récurrences dépressives	TAG ¹	Trouble panique	TOC ²	Phobie sociale	ESPT ³	Boulimie
Floxyfral®	X				X			
Prozac®	X	X			X			X
Deroxat®	X		X	X	X	X	X	
Zoloft®	X	X			X			
Seropram®	X			X				
Seroplex®	X		X			X		
Effexor®	X	X	X			X		
Norset®	X							

1. Trouble anxiété généralisée ; 2. Trouble obsessionnel compulsif ; 3. Etat de stress post-traumatique

Les antidépresseurs sont subdivisés en plusieurs sous-classes :

- a. Antidépresseurs imipraminiques ou tricycliques, découverts dans les années cinquante, représentés par des produits tels que l'Anafranil®, le Tofranil® et le Laroxyl®.
- b. ISRS (Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine), commercialisés en France depuis la fin des années quatre-vingt, ayant un profil d'efficacité comparable à celui des produits les plus anciens, et un profil de tolérance caractérisé par la moindre survenue d'effets secondaires. Les produits actuellement commercialisés sont le Floxyfral®, Prozac®, Deroxat®, Zoloft®, Seropram® et Seroplex®.

- c. ISRSNA (Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline), avec un nombre plus restreint de produits : Ixel[®] et Effexor[®].
- d. IMAO (Inhibiteurs de la Mono-Amine Oxydase), famille actuellement restreinte à deux produits : Humoryl[®] et Moclamine[®].
- e. Autres antidépresseurs : Norset[®], Athymil[®], Vivalan[®], Stablon[®].

g) Psychostimulants

La seule indication psychiatrique de cette classe pharmacologique est le traitement des troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité de l'enfant de plus de 6 ans.

Seuls deux produits ont actuellement obtenu l'AMM en France dans cette indication, la Ritaline[®] et le Concerta[®] LP. Ces deux produits sont classés comme stupéfiants (prescription limitée à 28 jours sur ordonnance sécurisée).

B. DONNÉES SUR L'USAGE DES PSYCHOTROPES ISSUES D'ÉTUDES PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIQUES PUBLIÉES DANS DES REVUES SCIENTIFIQUES

1. Critères de sélection des études

La pharmaco-épidémiologie a pour objectif d'étudier l'usage (prescription, délivrance, consommation) et les effets (impact thérapeutique, effets indésirables) des médicaments commercialisés^{1 2}. Nous analyserons ici les études ayant évalué l'usage des psychotropes en France et/ou dans les autres pays européens, et ayant fait l'objet de publications dans des revues scientifiques. En effet, la publication dans une revue scientifique avec comité de lecture offre la garantie que l'article a été évalué avant publication par des experts (*reviewers*) qui ont estimé la méthode de l'étude suffisamment rigoureuse pour que les résultats soient considérés comme valides. Cette garantie est bien sûr à pondérer en fonction du niveau de notoriété de la revue (*impact factor*), en l'absence de conflit d'intérêt au niveau éditorial, le niveau d'exigence méthodologique est en règle générale d'autant plus élevé que la notoriété est importante.

Les bases de données bibliographiques scientifiques et biomédicales (type *Medline*) ont été consultées pour identifier les études pharmaco-épidémiologiques d'utilisation des psychotropes dans la population française.

Afin de permettre une recherche large, les mots-clés suivants ont été utilisés : [psychotropic /antidepressant /anxiolytic /benzodiazepine /tranquilizer /antipsychotic /neuroleptic /mood stabiliser /psychostimulant] AND [France /French]. Les abstracts identifiés ont été lus et sélectionnés en fonction de leur pertinence par rapport au sujet étudié, les articles identifiés ont été collectés. Les références, citées dans les articles sélectionnés en relation avec le thème d'étude et non identifiés dans les bases de données, ont été recherchées.

Les études pharmaco-épidémiologiques ont été sélectionnées sur les critères suivants :

- (i) étude conduite entre 1990 et 2005;
- (ii) méthode d'échantillonnage permettant, *a priori*, de sélectionner une population représentative de la population générale française. Ce critère exclut les études conduites sur des populations sélectionnées sur un critère d'accès aux soins : sujets recrutés dans des services hospitaliers psychiatriques ou autres, ou en consultation de médecine générale ou de psychiatrie. Les rares exceptions à cette règle seront explicitées;
- (iii) incluant ou non une comparaison avec d'autres pays européens.

2. Étude ESEMeD (European Study of the Epidemiology of Mental disorders)

a) Présentation de la méthode de l'étude

L'étude ESEMeD (*European Study of the Epidemiology of Mental disorders*) est une étude épidémiologique européenne^{3 4} qui s'intègre dans une étude mondiale sur la santé mentale (*World Mental Health Surveys*) conduite dans 14 pays sous l'égide de l'OMS⁵. 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 (liste électorale en Italie, registre postal aux Pays-Bas, registres municipaux en Allemagne, Belgique et Espagne). En France, les sujets ont été sélectionnés à partir d'une liste de numéros de téléphones générés aléatoirement⁶. À l'aide d'un annuaire inverse, les numéros correspondant à des personnes recensées dans l'annuaire France Télécom ont été identifiés. Celles-ci ont été contactées par téléphone, afin de sélectionner un membre du foyer et d'obtenir son consentement pour participer à l'enquête.

Les taux de participation (d'acceptation) ont été en moyenne de 61,2 % dans les 6 pays participants, avec les plus forts taux en Espagne (78,6 %) et Italie (71,2 %) et les plus faibles en Belgique (50,6 %), en France (45,9 %) qui est, comparativement à sa population, le pays le plus sous-représenté. On ne dispose pas d'information sur les caractéristiques des sujets ayant refusé de participer.

Dans l'ensemble des pays européens, les sujets inclus étaient dans 48,0 % des cas des hommes, en moyenne âgés de 47 ans, la tranche d'âge entre 35 et 49 ans étant la plus représentée (28,2 %). Plus d'un tiers (38,9 %) vivaient en

milieu urbain de taille moyenne, et plus de la moitié (54,1 %) avaient un emploi rémunéré. L'échantillon français était comparable à celui des 6 pays ESEMeD, avec des caractéristiques socio-démographiques proches de la population nationale décrite dans le dernier recensement de l'INSEE.

Les données ont été recueillies lors d'un entretien au domicile des sujets en utilisant une technique d'interview assisté par ordinateur. En France, les sujets ont été évalués par des enquêteurs professionnels de l'institut IPSOS. Les informations recueillies concernaient :

- (i) Les diagnostics de troubles psychiatriques selon les critères du DSM-IV (Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux, quatrième édition⁷), posés à partir de l'entretien diagnostique structuré WMH-CIDI (*World Mental Health Composite International Diagnostic Interview*), une version révisée du CIDI spécifiquement élaborée pour cette enquête^{8 9}.
- (ii) Les données sur la consommation de psychotropes au cours des 12 derniers mois^{4 6}. Pour faciliter la remémoration et l'identification des médicaments, un livret de photos en couleurs a été utilisé, présentant les boîtes, les blisters et les produits pour les spécialités les plus utilisées dans chaque pays. Les enquêteurs posaient les questions suivantes : « *Avez-vous pris un médicament présenté sur ces images à un moment donné dans ces 12 derniers mois ? Citez les médicaments même si vous ne les avez pris qu'une fois* », complétées par trois questions explorant la prise d'autres médicaments non identifiés sur les photos, pris au moins une fois au cours des 12 derniers mois, et destinés à « *être en forme psychologiquement* », « *aider à se détendre ou à garder son calme à un moment donné* », ou « *aider à se concentrer ou pour donner de l'énergie* ». Les psychotropes identifiés ont ensuite été regroupés en 5 classes pharmacologiques à partir de la classification ATC (antidépresseurs, anxiolytiques/hypnotiques, antipsychotiques, thymorégulateurs).

b) Principaux résultats concernant l'usage des psychotropes

Seuls sont rapportés dans ce chapitre les résultats concernant les fréquences d'usage des psychotropes, les données concernant la prévalence des troubles psychiatriques et l'adéquation diagnostic-traitement seront présentées dans la question 3. Le Tableau 2 indiquant le pourcentage de sujets par pays ayant fait usage d'au moins un médicament psychotrope dans l'année montre que la France arrive en tête des 6 pays, avec plus d'un sujet résidant en France sur 5 rapportant avoir consommé ces médicaments. L'Espagne, l'Italie et la Belgique ont des niveaux de consommation inférieurs mais restant dans des fourchettes supérieures à 10 %, tandis que les Pays-Bas et surtout l'Allemagne se démarquent par des niveaux de consommation nettement plus bas.

Tableau 2. Prévalence annuelle d'usage des médicaments psychotropes¹ dans 6 pays européens (étude ESEMeD 2001-2003).

	Prévalence annuelle (%)	OR (95 % IC) ²
Allemagne	5,9	0,8 (0,6-1,0)
Belgique	13,2	1,9 (1,4-2,6)
Espagne	15,5	2,3 (1,9-2,9)
France	21,4	3,0 (2,4-3,8)
Italie	13,7	2,0 (1,6-2,5)
Pays-Bas	7,4	1,0 (ref)

1. Antidépresseurs, anxiolytiques (catégorie incluant également les hypnotiques benzodiazépiniques ou apparentés), antipsychotiques et stabilisateurs de l'humeur.

2. *Odds Ratio* ajusté sur le sexe, évaluant la probabilité relative d'usage de psychotrope par rapport au pays de référence, qui est ici les Pays-Bas.

La fréquence d'utilisation des psychotropes dans les 12 derniers mois est, quelle que soit la classe, quasiment deux fois supérieure en France par rapport à la moyenne des 6 pays européens (Tableau 3). Les psychotropes les plus utilisés sont les anxiolytiques et les hypnotiques, la quasi-totalité des usagers de psychotropes (87 %) déclarent avoir pris l'un de ces médicaments au moins une fois dans l'année. Dans l'ensemble des pays européens, l'association de psychotropes la plus fréquente (bien que non nécessairement simultanée) est celle associant anxiolytiques et antidépresseurs.

Les durées de traitement sont en moyenne plus courtes en France que dans les autres pays pour toutes les classes, sauf pour les antipsychotiques. En particulier, 20,8 % des antidépresseurs sont prescrits moins de 15 jours en France vs. 16 % pour les 6 pays. La différence est moindre pour les anxiolytiques-hypnotiques.

Tableau 3. Prévalence de la consommation de psychotropes en France et dans l'ensemble des six pays participant à ESEMeD^{4 6}.

		France n = 2 894				Six pays n = 21 425		
		Nombre de jours de traitement				Nombre de jours de traitement		
	N	(%) ¹	Moyenne (écart-type)	Médiane	n	(%) ¹	Moyenne (écart-type)	Médiane
Au moins une prise dans les 12 derniers mois								
Anxiolytique ou Hypnotique	511	(18,6)	105 (175)	30	2 329	(10,2)	127 (187)	30
Antidépresseur	180	(6,0)	182 (167)	126	856	(3,5)	202 (168)	180
Antipsychotique	36	(0,8)	198 (150)	180	269	(1,0)	171 (171)	90
Thymorégulateur	9	(0,4)	239 (200)	365	30	(0,2)	281 (169)	365
Tous psychotropes	590	(21,4)	111 (174)	30	2 853	(12,4)	134 (191)	42
Au moins une prise dans les 30 derniers jours								
Anxiolytique ou Hypnotique	320	(11,3)	158 (196)	60	1 697	(7,0)	175 (191)	100
Antidépresseur	138	(4,9)	211 (176)	210	661	(2,7)	241 (162)	362
Antipsychotique	28	(0,8)	215 (163)	365	186	(0,7)	213 (170)	280
Thymorégulateur	8	(0,4)	238 (213)	365	28	(0,2)	281 (172)	365
Tous psychotropes	399	(14,1)	155 (190)	70	2 120	(8,7)	178 (194)	120

1. Pondéré pour prendre en compte l'écart entre les caractéristiques socio-démographiques de l'échantillon national et de la population nationale.

Les caractéristiques associées à l'usage de psychotrope sont similaires pour les 6 pays considérés globalement et la France. Dans l'échantillon français, la probabilité d'utilisation de psychotrope au cours des 12 derniers mois est 2 fois plus élevée pour les femmes que pour les hommes [OR (*Odds Ratio*) = 2,1, IC 95 % (Intervalle de Confiance à 95 %) : 1,9-2,4]. Cette fréquence plus élevée chez les femmes est mise en évidence pour les antidépresseurs et des anxiolytiques-hypnotiques, mais pas pour les antipsychotiques et thymorégulateurs. L'usage de psychotropes augmente également avec l'âge, la probabilité d'utilisation de psychotrope au cours des 12 derniers mois est 2 fois plus élevée dans la tranche d'âge 50-64 ans que dans la tranche 18-24 ans (OR = 2,0, IC 95 % : 1,4-2,8). Après prise en compte de l'effet de l'âge et du sexe dans les analyses, l'usage de psychotropes est plus fréquent chez les personnes vivant seules, chez celles ayant une durée d'études supérieure à 12 ans, chez les personnes en activité professionnelle. La consommation augmente de manière linéaire avec la taille de l'agglomération de résidence.

c) Commentaires

Les résultats de l'étude ESEMeD doivent être interprétés en prenant en compte ses limites méthodologiques⁶. La limite la plus importante est liée au taux de participation relativement bas dans l'échantillon français. Ce taux reste néanmoins très honorable si on considère le thème de l'enquête et 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 donc plus probablement entraîné une sous-évaluation plutôt qu'une sur-évaluation de la fréquence d'usage des psychotropes. Ce type d'enquête se heurte également aux biais de mémorisation quand une personne doit se remémorer tous les traitements pris au cours de la dernière année, mais ce biais est ici minimisé par la rigueur et la standardisation du recueil des données.

Malgré ces limites inhérentes à toute étude épidémiologique de cette envergure, les qualités méthodologiques de cette étude en font l'une des plus informatives sur l'usage actuel des psychotropes dans la population française. Les résultats obtenus peuvent donc être considérés comme particulièrement informatifs. Les données sur les fréquences d'usage montrent que les Français consomment plus fréquemment des psychotropes, mais sur des durées plus brèves, que les sujets des autres pays européens. Cet usage plus important n'est pas associé à un profil particulier des usagers français, puisque les caractéristiques associées à l'usage sont les mêmes en France et dans les autres pays européens. La fréquence plus élevée est donc probablement liée à une augmentation globale des prescriptions en France, quelles que soient les caractéristiques de l'utilisateur.

3. Étude comparative de l'usage des médicaments psychotropes dans 4 pays européens.

a) Présentation de la méthode de l'étude

Cette étude transversale conduite par Ohayon et collaborateurs¹⁰ a été réalisée auprès de 18 679 sujets représentant la population générale des sujets non-institutionnalisés âgés de plus de 15 ans dans 4 pays : France (5 622 sujets interviewés en 1993) ; Royaume Uni (4 972 sujets interviewés en 1994) ; Allemagne (4 115 sujets interviewés en 1996) ; Italie (3 970 sujets interviewés en 1997). Dans chaque pays, un échantillon « représentatif » a été sélectionné en 2 étapes, tout d'abord, en prenant en compte la répartition géographique donnée par le dernier recensement national disponible de chaque pays, puis au sein de chaque foyer identifié, en sélectionnant de manière aléatoire un membre de la famille afin d'obtenir un échantillon représentatif en terme d'âge et de sexe. Les critères d'exclusion étaient l'impossibilité de mener à bien un entretien du fait de problèmes de langue, d'audition, d'élocution, ou de santé. Le taux global de participation sur les 4 pays était de 78,8 % (France : 80,8 % ; Royaume Uni : 79,6 % ; Allemagne : 68,1 % ; Italie : 89,4 %).

L'enquête était réalisée par un entretien téléphonique structuré reposant sur un questionnaire informatisé (« *Sleep-Eval Expert System* »). Les données recueillies concernaient :

- (i) les diagnostics actuels psychiatriques selon le DSM-IV ;
- (ii) les traitements psychotropes actuels (noms, durées, dosage, prescripteur), les sujets étant en particulier interrogés sur la prise de médicaments « *pour les aider à dormir* », « *pour réduire l'anxiété* », ou « *pour réduire les pensées dépressives* », ou sur le fait qu'ils consultent un médecin qui leur prescrit un traitement pour des problèmes de santé mentale. L'usage actuel de médicaments était défini comme la prise d'un médicament au moment de l'entretien quelle que soit la fréquence de prise. Les psychotropes identifiés ont ensuite été regroupés en 5 classes pharmacologiques à partir de la classification « *National Compendium of Pharmaceutical Specialities* » : hypnotiques, anxiolytiques, antidépresseurs, neuroleptiques, et autres psychotropes.

b) Principaux résultats concernant l'usage des psychotropes

Seules les données concernant la fréquence d'usage des différentes classes pharmacologiques sont fournies par pays, confirmant que la France occupe la première position pour l'usage des hypnotiques et anxiolytiques, avec un écart particulièrement marqué avec l'Allemagne et le Royaume-Uni (Tableau 4).

Tableau 4. Prévalence d'usage des hypnotiques, anxiolytiques, antidépresseurs, et neuroleptiques dans quatre pays européens entre 1993 et 1997

	Quatre pays	France (1993)	Allemagne (1996)	Italie (1997)	Royaume-Uni (1994)
	%	%	%	%	%
Hypnotiques	1,5	2,5	0,7	0,7	1,6
Anxiolytiques	4,3	9,0	0,7	5,8	0,6
Antidépresseurs	1,0	Pas de variation significative entre les pays			
Neuroleptiques	0,3				

Les autres résultats sont rapportés globalement pour les 4 pays étudiés. Les prescriptions sont essentiellement le fait de généralistes (82 % pour les hypnotiques, 79 % pour les anxiolytiques, 56 % pour les antidépresseurs, mais seulement 32 % pour les neuroleptiques). Les fréquences d'usage de chaque type de molécule (Tableau 5) concernent les molécules disponibles au moment de l'enquête dans chaque pays.

Tableau 5. Psychotropes utilisés dans les quatre pays européens entre 1993 et 1997

Hypnotique (N=277)		Anxiolytique (N=797)		Antidépresseur (N=188)		Neuroleptique (N=53)	
Nom	%	Nom	%	Nom	%	Nom	%
Temazépam	16,3	Lorazépam	32,7	Amitriptyline	20,1	Lévopride ¹	9,4
Zopiclone ²	15,9	Bromazépam ²	23,0	Fluoxétine	17,3	Prométhazine ^{2,4}	9,4
Nitrazépam ²	13,9	Diazépam	6,7	Clomipramine	9,1	Sulpiride ²	9,4
Zolpidem	12,7	Oxazépam	6,5	Fluvoxamine	8,9	Alimémazine ^{2,4}	7,5
Flunitrazépam ²	11,1	Clorazépate	6,3	Dothiepine ²	8,3	Flupentixol ^{1,2}	7,5
Loprazolam ^{2,3}	8,4	Prazépam ¹	5,0	Doxépine ³	6,1	Cyamemazine ^{2,5}	7,5
Triazolam	7,4	Alprazolam	4,6	Miansérine ²	4,6	Pérazine ^{2,6}	7,5
Lormetazépam ²	7,4	Méprobamate	2,2	Paroxétine	4,3		
		Chlordiazépoxide	1,8	Maprotiline	3,5		
		Nordazépam ^{1,2}	1,6	Amineptine ^{1,2,6}	3,3		
		Febarmamate ⁵	1,3				
		Clobazam ²	1,3				

1. non commercialisé au Royaume-Uni; 2. non commercialisé aux Etats-Unis; 3. non commercialisé en Italie ; 4. commercialisé seulement en France ; 5 commercialisé seulement en Allemagne ; 6. non commercialisé en Allemagne.

Les durées d'utilisation (Tableau 6) montrent que la plupart des usagers sont des utilisateurs chroniques, avec une durée d'usage supérieure à 5 ans dans plus d'un tiers de cas pour les anxiolytiques et hypnotiques. Même si on ne dispose que des données calculées sur l'ensemble des 4 pays, il est peu vraisemblable que ce phénomène soit lié à un seul pays ; il est donc probable qu'il s'agit d'un phénomène plus général.

Tableau 6. Durée d'utilisation des hypnotiques, anxiolytiques et antidépresseurs, dans quatre pays européens entre 1993 et 1997

	< 1 mois	1 mois-1 an	1-5 ans	> 5 ans
		%	%	%
Hypnotiques	8,8	19,7	35,4	36,1
Anxiolytiques	8,4	22,2	31,1	38,4
Antidépresseurs	-	42,4	25	21,2

c) Commentaires

Cette étude confirme la prévalence élevée d'usage des anxiolytiques et hypnotiques en France par rapport aux autres pays européens, sans apporter d'informations supplémentaires, car la plupart des résultats sont présentés de manière globale pour les 4 pays. De plus, cette étude souffre de limites méthodologiques notables ; en particulier aucune information n'est fournie sur les bases de sondage à partir desquelles les individus ont été identifiés dans chaque pays, la représentativité alléguée est donc difficile à vérifier ; la méthode de recueil d'informations par téléphone, sans contrôle sur des ordonnances ou dans les armoires à pharmacie, limite la validité des informations recueillies ; enfin, seul l'usage au moment de l'entretien téléphonique a été relevé, ce qui limite la comparabilité avec les études évaluant l'utilisation sur des durées plus longues.

4. Enquête « santé mentale en population générale : images et réalité »

a) Présentation de la méthode de l'étude

Cette enquête multicentrique a été réalisée sous l'égide de l'OMS par le Centre Collaborateur de OMS pour la recherche et la formation en santé mentale (Lille-Hellemmes, France) et la DREES (Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques)¹¹. Elle avait pour objectifs principaux d'évaluer la prévalence des troubles psychiatriques et les représentations liées à ces troubles.

L'enquête a porté sur 39 617 personnes de 18 ans et plus en France métropolitaine (37 063 individus) et dans les DOM (2554 individus), recrutés dans 47 sites entre 1999 et 2003. Pour chaque site, la méthode des quotas a été utilisée pour sélectionner un échantillon représentatif de la population générale du site pour l'âge, le sexe, la catégorie socioprofessionnelle, selon les données issues du recensement 1999 de la population. Les données ont été recueillies lors d'entretiens d'une quarantaine de minutes par 1700 étudiants infirmiers formés à la méthode de recueil. Les participants ont été recrutés dans les lieux publics. Environ 900 participants ont été recrutés par site. Du fait de la méthode utilisée (en cas de refus d'une personne sollicitée, sélection de la personne suivante remplissant les critères d'inclusion selon les quotas), on ne dispose pas d'information exploitable sur les personnes ayant refusé de participer.

Le questionnaire incluait:

- (i) des questions sur les caractéristiques socio-démographiques ;
- (ii) des questions sur les représentations de la « folie », la « maladie mentale », la « dépression » ;

- (iii) des questions sur les modes d'aides et de soins, incluant en particulier la question « *Avez-vous déjà pris des médicaments pour les nerfs, pour la tête ?* » ;
- (iv) un entretien diagnostique structuré avec le MINI (*Mini International Neuropsychiatric Interview*) pour estimer la prévalence des troubles psychiatriques, catégorisés selon les critères de la Classification Internationale des Maladies de l'OMS, dixième version (CIM-10)¹² ;
- (v) pour les sujets ayant un trouble identifié, des informations complémentaires sur le recours aux soins et le retentissement du trouble.

Un fichier national a été constitué par agrégation de toutes les personnes ayant été interrogées, quels que soient le site et la date. Les données de ce fichier ont été redressées (pondérées) afin que l'échantillon soit représentatif de la population générale française (données issues du recensement de la population réalisé par l'INSEE en 1999) selon les variables : sexe, âge, niveau de formation, catégorie socioprofessionnelle, et statut professionnel.

b) Principaux résultats concernant l'usage des psychotropes

Les données concernant l'usage de psychotropes ont pu être analysées dans le cadre de l'Unité INSERM U657 grâce à la mise à disposition du fichier national. Ces résultats n'ont pas encore fait l'objet d'une publication scientifique, mais du fait de leur intérêt, ils sont présentés ici de manière préliminaire avec l'autorisation du Comité de Coordination de l'enquête SMPG. Les données concernant la prévalence des troubles psychiatriques et l'adéquation diagnostic-traitement sont présentées dans la question 3.

Parmi les 39 260 personnes (dont 36 785 personnes en France métropolitaine) participant à l'enquête avec une réponse documentée à la question « *Avez-vous déjà pris des médicaments pour les nerfs, pour la tête ?* », plus d'un tiers rapportaient avoir déjà fait usage au cours de leur vie d'un tel traitement, quelle que soit sa durée (Tableau 7). Les anxiolytiques, hypnotiques et antidépresseurs sont les plus fréquemment cités. Ces résultats montrent de plus que le recours à des traitements traditionnels ou à l'homéopathie concernent un nombre très restreint de sujets.

Quand plusieurs psychotropes sont rapportés (Tableau 8), les résultats concernant l'usage au cours de la vie entière, il n'est donc pas possible de déterminer si l'usage est concomitant ou séquentiel. Les anxiolytiques sont les médicaments les plus souvent cités chez les sujets mentionnant un autre traitement, ils sont mentionnés par la moitié des sujets ayant pris un antidépresseur, neuroleptique et normothymique, mais aussi par près d'un quart des sujets ayant pris un traitement homéopathique « *pour les nerfs, pour la tête* ».

Tableau 7. Traitements psychotropes consommés au cours de la vie rapportés par les sujets inclus dans l'enquête SMPG

	N	(% pondéré)
Au moins un médicament psychotrope (N=39 785)	13 133	(36,3)
Anxiolytiques	7 041	(19,4)
Hypnotiques	3 246	(9,2)
Antidépresseurs	4 200	(11,6)
Thymorégulateur	161	(0,4)
Neuroleptiques	474	(1,3)
Anti-épileptiques	316	(0,9)
Remèdes traditionnels	141	(0,4)
Homéopathie	512	(1,3)
Autres	1 437	(3,9)

c) Commentaires

Contrairement aux études précédentes qui documentent l'usage de psychotropes actuel ou au cours de l'année écoulée, cette étude explore cet usage sur la vie entière, expliquant que la prévalence d'usage d'au moins un psychotrope soit plus élevée. Les tendances restent toutefois comparables, avec les anxiolytiques arrivant en premier rang, y compris chez les sujets ayant fait usage d'un autre traitement. L'intérêt de cette étude est d'explorer les traitements autres qu'allopathiques, montrant que ceux ci sont largement minoritaires face aux médicaments psychotropes. Ce point sera repris dans la question 5. La principale limite méthodologique de cette étude est liée au fait que ni le moment ni la durée de la prise ne sont documentés, et que les biais de mémorisation sont nettement plus importants lorsque l'on explore l'usage au cours de la vie que l'usage récent. Le caractère relativement vague et ambigu de la question posée pour explorer la prise de psychotropes peut avoir entraîné une mauvaise compréhension de la part de certains participants. Enfin, même si l'échantillon est représentatif de la population française en termes de caractéristiques socio-démographiques, le taux de participation et les caractéristiques des sujets exclus ne sont pas documentés. Du fait du mode de recrutement (dans les lieux publics), il est probable que l'éventuel biais de sélection a contribué à exclure les sujets présentant des troubles psychiatriques sévères, et donc à minorer plutôt qu'à majorer les fréquences d'usage.

Tableau 8. Fréquence d'association de plusieurs psychotropes rapportés par les sujets inclus dans l'enquête SMPG

	Thymo- régulateurs	Neuroleptique	Antidépresseur	Anxiolytique	Hypnotique	Anti- épileptique	Remèdes traditionnels	Homéopathie	Autres
	% pondéré	% pondéré	% pondéré	% pondéré	% pondéré	% pondéré	% pondéré	% pondéré	% pondéré
Thymorégulateurs		5,7	1,6	1,0	0,7	2,2	0,0	0,7	0,5
Neuroleptiques	17,0		4,4	3,6	3,1	13,8	0,0	0,0	1,1
Antidépresseurs	42,5	38,3		27,9	20,3	23,2	6,8	6,7	4,9
Anxiolytiques	45,2	52,1	46,7		30,5	33,9	15,7	20,8	12,7
Hypnotiques	14,9	21,4	16,0	14,4		10,7	10,7	7,7	5,0
Anti-épileptiques	4,3	9,1	1,7	1,5	1,0		0,5	0,3	0,8
Remèdes traditionnels	0,0	0,0	0,2	0,3	0,4	0,2		4,0	0,3
Homéopathie	2,2	0,0	0,8	1,4	1,1	0,5	14,3		1,8
Autres	4,8	3,2	1,6	2,6	2,2	3,8	3,0	5,4	

5. Études portant sur l'utilisation d'une classe de psychotropes

a) Antidépresseurs

Deux études portant sur l'usage des antidépresseurs ont été réalisées en 1994-1995^{13 14} et 1996¹⁵ sur un échantillon constitué à partir du panel SOFRES qui inclut 20 000 foyers français, représentatifs de la population française pour 5 variables socio-démographiques ou quotas (âge, catégorie socio-professionnelle de la personne de référence du foyer, région, taille de l'agglomération, et nombre de personnes présentes au foyer).

La première étude, financée par les laboratoires Lilly^{13 14}, a été réalisée par questionnaire postal, avec un taux de participation de 79 % des foyers. Comparativement aux non-répondeurs, les réponders étaient en moyenne plus âgés, plus fréquemment « inactifs », avec un plus faible nombre de personnes par foyer. Les sujets ont été interrogés sur la consommation des huit antidépresseurs qui représentaient à l'époque 90 % des ventes en France. Parmi les sujets (n= 896) qui déclaraient prendre un traitement antidépresseur, 754 personnes ont été sélectionnées par tirage au sort, en privilégiant les consommateurs d'antidépresseurs depuis moins d'un an pour limiter les biais de mémorisation, dont 500 ont pu participer à un entretien téléphonique réalisé par un psychiatre.

La prévalence d'usage ponctuel (au moment de l'enquête) des antidépresseurs était de 2,75 %. Les usagers d'antidépresseurs étaient plus souvent des femmes, des sujets âgés de plus de 35 ans, vivant dans le Sud plutôt que dans le Nord ou l'Est de la France. Les tricycliques étaient les produits les plus prescrits (36,7 %), suivis de près (31,9 %) par le seul ISRS investigué dans l'étude, qui était le Prozac[®] commercialisé par les Laboratoires Lilly (l'autre ISRS alors commercialisé -Floxyfral[®] - étant classifié dans la catégorie « autres »). Pour deux tiers des sujets (65 %) les antidépresseurs étaient co-prescrits avec un autre psychotrope, le plus souvent (57 %) un anxiolytique ou un hypnotique, et exceptionnellement (5 %) un second antidépresseur. Le prescripteur était le plus souvent (60 %) un médecin généraliste, dans 30 % des cas un psychiatre, et dans 10 % des cas un spécialiste d'une autre discipline. La durée d'utilisation était supérieure à un an pour plus de moitié (54 %) des sujets, plus longue si l'antidépresseur était un tricyclique (reflétant probablement le fait que ceux ci étaient plus anciennement commercialisés), et si le prescripteur est un psychiatre (74 % supérieure à un an contre 44 % pour les généralistes).

La méthode de la deuxième étude réalisée en 1996¹⁵ est globalement comparable concernant le recrutement des sujets, avec un taux de participation également très élevé (82 %). La principale différence est qu'il ne s'agit plus d'une étude transversale, mais prospective, avec suivi des sujets usagers d'antidépresseurs sur 8 mois. La prévalence ponctuelle d'usage des antidépresseurs était de 3,5 %. Les ISRS (45 %) passaient en tête devant les antidépresseurs tricycliques (39 %). Les caractéristiques associées (usagers et

prescripteurs) étaient similaires à celles mises en évidence dans la première étude. Au cours du suivi, 25 % des usagers d'antidépresseurs avaient arrêté ce traitement un mois après la première interview. Dans deux tiers des cas l'arrêt survenait après une prise de traitement de moins de 8 mois. Les arrêts ont été décidés dans 45 % des cas par le médecin et dans 45 % par le consommateur, le motif invoqué étant dans la moitié des cas une amélioration de l'état ayant motivé la prescription. Pendant cette période, des interruptions transitoires de traitement avec reprise ultérieure du même antidépresseur ont concerné un quart des sujets. Parmi les sujets (2,6 %) ayant débuté un traitement antidépresseur au cours du suivi de 8 mois (soit par changement de molécule, soit par reprise après arrêt), 61 % l'ont interrompu avant 4 mois, 91 % avant 8 mois, et seuls 5 % l'ont suivi plus de 8 mois.

Ces études sont relativement anciennes, les données concernant les types d'antidépresseurs prescrits ne reflètent pas les pratiques actuelles du fait de la mise sur le marché de plusieurs spécialités au cours de la dernière décennie. Elles ont pour intérêt de documenter la prévalence d'usage dans les années suivant l'introduction des premiers ISRS, et avant la généralisation de l'usage des nouveaux antidépresseurs ayant un meilleur profil de tolérance que les antidépresseurs tricycliques. Si l'on se réfère aux résultats de l'étude ESEMeD, qui trouve en 2001-2003 une prévalence d'usage des antidépresseurs de 5 % sur 12 mois, les prévalences ponctuelles trouvées en 1994 (2,8 %) et 1996 (3,5 %), on peut suggérer que la fréquence d'usage n'a pas augmenté de manière spectaculaire au cours de cette période. Un intérêt de l'étude prospective réalisée par Olié et collaborateurs, est de mettre en exergue le taux important de sujets interrompant précocement le traitement antidépresseur de leur propre initiative.

b) Anxiolytiques et hypnotiques

Une étude financée par les laboratoires Merck a exploré en 2001 l'usage des benzodiazépines dans un échantillon de sujets âgés de plus de 18 ans représentatif de la population française¹⁶. Les participants ont été sélectionnés par l'institut IPSOS par tirage au sort de numéros de téléphone stratifiés par zone géographique et par taille de ville, avec application dans chaque strate d'une procédure de sélection par quota, pour que l'échantillon soit représentatif en termes d'âge et de sexe de la population française du recensement INSEE de 1999. Sur les 7 973 personnes contactées et éligibles pour l'étude, 50,3 % ont accepté de participer. Les caractéristiques des non-participants ne sont pas connues.

Les données étaient recueillies par téléphone. L'usage d'anxiolytiques et hypnotiques était exploré par la question « *prenez-vous actuellement des médicaments pour vous aider à dormir ou pour réduire l'anxiété ?* ». En cas de réponse positive, des questions étaient posées sur le nom du médicament utilisé, son dosage, la durée de prise, et le prescripteur. L'existence de troubles psychiatriques était évaluée par un entretien diagnostic structuré (MINI).

Les 4007 sujets interviewés étaient âgés en moyenne de 45 ans, et incluaient 52 % de femmes. La moitié des sujets (49,3 %) déclaraient prendre actuellement au moins un médicament, 11,5 % étaient des usagers actuels de médicaments « *contre l'anxiété, le stress, pour dormir ou se relaxer* », et 7,5 % étaient des usagers actuels de benzodiazépines. La plupart des utilisateurs (86,4 %) prenaient une seule benzodiazépine, 12,9 % en prenaient 2, et 0,7 % 3 simultanément. La durée d'utilisation des benzodiazépines était de plus de 6 mois pour 76,5 % des usagers, de 3 à 6 mois pour 6,9 %, d'une semaine à 3 mois pour 9,6 %, et de moins d'une semaine pour 2,6 %. Dans la plupart des cas (88,7 %), les benzodiazépines utilisées étaient à demi-vie courte (donc *a priori* avec une durée d'action brève), pour lesquelles le risque de survenue d'un syndrome de sevrage est le plus élevé (cf. question 6).

Les limites de l'étude sont liées à la méthode de recueil des informations par téléphone, et au fait qu'aucune information n'est disponible sur les caractéristiques des non-participants. Son intérêt est de montrer que la co-prescription de benzodiazépines n'est pas exceptionnelle (près de 15 % des usagers), et que plus des trois quarts des usagers prennent ces produits depuis plus de 6 mois.

c) Neuroleptiques/antipsychotiques

La quasi-totalité des études sur l'usage des neuroleptiques et antipsychotiques ont été conduites sur des populations de sujets sélectionnés sur la base d'une consultation ou d'une hospitalisation psychiatrique¹⁷⁻²². Ces études montrent que les neuroleptiques atypiques (ou antipsychotiques de 2^{ème} génération) sont actuellement plus prescrits que les neuroleptiques conventionnels, et ce dès le premier épisode psychotique.

À notre connaissance, une seule étude publiée évaluant l'usage des antipsychotiques a été conduite sur un échantillon représentatif de la population générale²³. Un échantillon de 500 ordonnances incluant la rispéridone, consécutivement remboursées à partir du 1^{er} janvier 2001, a été sélectionné à partir de la base de données de la CNAM-TS (Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés) en Aquitaine. Il s'agissait d'une étude transversale, sans recueil de données sur le début de la prescription de rispéridone, donc l'échantillon inclut à la fois les prescriptions prévalentes (renouvellement) et incidentes (initiation de traitement). Les données enregistrées par l'assurance maladie ne permettent pas de connaître la posologie (qui peut uniquement être approximée par le nombre de boîtes délivrées par unité de temps) et le diagnostic. Cette étude montre que l'antipsychotique est très souvent prescrit en association avec un antidépresseur (42,8 %), en particulier de type ISRS, alors qu'aucune étude n'a évalué l'intérêt ou les risques de ce type d'association. La co-prescription avec un médicament anticholinergique visant à réduire les effets secondaires neurologiques (extra-pyramidaux) est également fréquente (22 %), y compris chez des patients traités avec des doses faibles ou modérées, alors qu'un des arguments pour justifier la prescription de ces nouvelles molécules est la rareté

des effets secondaires extra-pyramidaux. Le résultat le plus notable de cette étude est de montrer que la majorité des prescriptions (64 %) sont faites par les généralistes, alors que les indications principales de ce traitement sont les troubles psychotiques, qui sont peu pris en charge en médecine générale²⁴. Les généralistes prescrivent des doses de rispéridone plus élevées en moyenne que les psychiatres (généraliste : 142,3 mg par ordonnance contre 135,4 mg pour les psychiatres, correspondant à des doses moyennes journalières de 4,6 vs. 4,4 mg).

On peut citer dans ce cadre l'enquête postale conduite auprès de l'ensemble des médecins généralistes d'Aquitaine²⁵. Près d'un quart des 3829 médecins contactés (23 %) ont renvoyé un questionnaire complété, documentant, entre autre, les pratiques de prescription de médicaments antipsychotiques commercialisés au moment de l'enquête (amisulpride, rispéridone, olanzapine). Les résultats montrent que les médecins généralistes prescrivent fréquemment ce type de produit, puisqu'au cours du dernier mois, 82 % ont renouvelé un tel traitement, quel que soit le motif de prescription. Un médecin généraliste sur trois (33 %) a initié un traitement antipsychotique au cours de cette période. Ce résultat suggère donc que l'initiation d'un traitement antipsychotique est relativement banalisée en médecine générale. Si l'on rappelle que les AMM de ces médicaments sont relativement restreintes, car actuellement limitées aux pathologies psychotiques et aux accès maniaques de l'adulte, il est donc très probable que bon nombre des nouvelles prescriptions d'antipsychotiques sont faites hors AMM, et correspondent à des extensions d'indication.

En l'absence d'études antérieures comparables, il n'est toutefois pas possible d'établir si les pratiques de prescription des neuroleptiques/antipsychotiques par les médecins généralistes ont été modifiées par l'introduction de ces nouvelles molécules, dont un argument promotionnel central est qu'ils sont mieux tolérés que les neuroleptiques classiques. Des études évaluant l'évolution des prescriptions des antipsychotiques en médecine générale conduites au Royaume-Uni suggèrent toutefois l'existence d'une telle tendance. Une première étude²⁶ a porté sur les prescriptions des antipsychotiques de 2^{ème} génération en médecine générale dans 13 « *Health Authorities* » de la région des West Midlands sur la période 1996-2001. Cette étude montre que les prescriptions (évaluées par la dose quotidienne standardisée ou *Defined Daily Dose*) ont augmenté de 500 % pendant cette période, alors que celle des neuroleptiques conventionnels diminuait de 24 %. Cette étude ne permet toutefois pas d'évaluer la proportion de sujets exposés à ces produits. Une autre étude plus détaillée a été conduite au Royaume-Uni, à partir des données collectées dans la *General Practice Research Database*, portant sur les prescriptions de 270 cabinets médicaux de médecine générale²⁷. Tous les patients âgés de 10 à 99 ans avec au moins une prescription de neuroleptiques/antipsychotiques pendant la période 1991-2000 ont été identifiés. La proportion annuelle de sujets usagers de neuroleptique/antipsychotique a augmenté de 10,5 à 12,2 pour mille au cours de cette période (soit 16 % d'augmentation), essentiellement du fait de l'augmentation de la durée de prescription, le nombre de nouveaux usagers restant

relativement stable. Les prescriptions d'olanzapine et de rispéridone, les deux antipsychotiques de 2^{ème} génération alors commercialisés, ont augmenté de manière continue au cours de la période. De manière notable, moins de 10 % des sujets chez qui un traitement neuroleptique/antipsychotique était initié souffraient de troubles psychotiques, les indications les plus fréquentes (50 %) étant les troubles dépressifs et anxieux, suivis des démences.

6. Études portant sur des populations spécifiques

a) Personnes âgées

Etude EVA (Etude sur le Vieillissement Arteriel / Epidemiology of Vascular Aging)

L'étude EVA est une étude prospective dont l'objectif principal était d'étudier les conséquences cognitives et vasculaires du vieillissement et leurs facteurs de risque²⁸. Cette étude a été financée dans le cadre d'une convention INSERM/Merck Sharp et Dhome-Chibret, ainsi que par le laboratoire ESAI. Elle a été réalisée à partir de 1991 chez 1 389 sujets non-institutionnalisés, âgés entre 60 et 70 ans, tirés au sort à partir des listes électorales de la ville de Nantes. On ne dispose pas d'information sur le taux de participation parmi les sujets sollicités, ni sur les caractéristiques des sujets ayant refusé de participer à l'étude. Les caractéristiques socio-démographiques des sujets inclus suggèrent toutefois l'existence d'un biais de sélection favorisant les sujets ayant un plus haut niveau d'études et de revenus que l'ensemble de la population de Nantes âgée de 60 à 70 ans.

Les sujets participants étaient évalués dans un centre d'examen mis en place pour les besoins de l'étude dans les locaux de la mairie de Nantes. Les données recueillies lors de l'évaluation initiale incluaient des informations sur l'histoire médicale et l'état somatique actuel, plus particulièrement sur les pathologies vasculaires et leurs facteurs de risque. L'intensité des symptômes dépressifs et anxieux était évaluée par autoquestionnaires (*Center for Epidemiologic Studies-Depression scale* et *Spielberger Inventory Trait*, respectivement). Les données concernant les médicaments utilisés étaient recueillies en demandant aux sujets d'apporter lors de la visite d'évaluation les ordonnances et les boîtes correspondant aux médicaments consommés au cours du mois précédent. Les psychotropes ont été catégorisés à partir du Guide National des Prescriptions de 1991 (VIDAL[®]) en hypnotiques, sédatifs, neuroleptiques, anxiolytiques, antidépresseurs et normothymiques.

Les données ont été analysées séparément chez les femmes (n=815) et les hommes (n=574). La plupart des sujets avaient consommé régulièrement au moins un médicament au cours du dernier mois (81 % des femmes et 71 % des hommes). Parmi ces sujets, un tiers des femmes (33,2 %) et près d'un homme sur cinq (19,2 %) avaient pris régulièrement au moins un psychotrope au cours du mois précédent. Il s'agissait le plus souvent d'hypnotiques et anxiolytiques, les

antidépresseurs représentaient 5,6 % des psychotropes consommés et les neuroleptiques moins de 2 %. Seuls 23 sujets (1,7 %) consommaient uniquement des psychotropes.

Les caractéristiques associées à l'usage de psychotropes au cours du dernier mois différaient en partie chez les hommes et les femmes. Les psychotropes étaient plus fréquemment utilisés par des hommes vivant seuls, ayant des revenus mensuels inférieurs à 10 000 francs, souffrant d'une maladie chronique, et par les sujets non-buveurs ou buveurs excessifs (plus de 40ml/j d'alcool par jour) par rapport aux buveurs modérés. Chez les femmes, on retrouvait l'association avec un bas niveau de revenus et la non consommation d'alcool, ainsi qu'avec l'âge (plus élevé chez les consommatrices) et un bas niveau d'éducation. Dans les deux sexes, l'intensité des symptômes anxieux et dépressifs était associée à l'usage de psychotrope. Les analyses évaluant l'impact indépendant de chacune de ces caractéristiques montrent que l'intensité des symptômes anxieux est le seul facteur qui reste associé à l'usage de psychotropes. En d'autres termes, les associations mises en évidence avec les autres caractéristiques sont en partie liées au fait que le niveau d'anxiété est plus élevé chez les sujets présentant ces caractéristiques (par exemple le fait de vivre seul, d'être dans une situation sociale défavorisée, *etc.*).

Cette étude réalisée à partir des données collectées à l'inclusion a pour intérêt principal de souligner que les sujets âgés recrutés en population générale, et particulièrement les femmes, sont très fortement exposés aux psychotropes. La fréquence d'usage est même ici probablement sous-estimée du fait du biais de sélection favorisant l'inclusion de sujets moins susceptibles de prendre ces traitements (niveau d'études et de revenus élevés). On ne dispose toutefois dans cette étude d'aucune information concernant l'ancienneté de la prescription, ni d'information très détaillée sur les types de psychotropes utilisés. Même si une association est mise en évidence entre usage de psychotrope et présence de symptômes anxieux et dépressifs, les données sur l'état psychiatrique des sujets sont succinctes, et se limitent à des scores obtenus par des échelles d'auto-évaluation de symptômes, qui ne permettent pas de déterminer si les sujets présentaient des troubles psychiatriques avérés.

Une étude réalisée à partir des données collectées lors du suivi permet de compléter et préciser ces résultats²⁹. Les sujets inclus en 1991 ont été revus pour une deuxième évaluation à deux ans (1993). Sur 1389 participants, 117 n'ont pu être revus dont 7 pour causes de décès. Les sujets non revus avaient un niveau d'études plus bas que les sujets revus, et étaient comparables aux autres sujets pour les autres caractéristiques socio-démographiques et les antécédents médicaux. Un auto-questionnaire à renvoyer par la poste concernant l'utilisation de médicaments psychotropes a été remis au 1272 sujets revus à deux ans, et rempli de manière exploitable par 1265 d'entre eux. Dans cet autoquestionnaire, les sujets devaient préciser s'ils consommaient ou avaient consommé au cours des 6 mois précédents des médicaments « *pour se détendre, pour se calmer ou pour dormir (tranquillisants, somnifères, antidépresseurs ou autres)* ». Si la réponse

était positive, étaient alors recueillis les motifs d'utilisation, le nom de la spécialité, la posologie quotidienne, la fréquence des prises, l'ancienneté de consommation, l'origine des prescriptions et l'observance des recommandations de la prescription pour chaque médicament déclaré.

Un tiers des sujets (33 %) déclaraient consommer ou avoir consommé au cours des 6 derniers mois au moins un psychotrope, la plupart (29 %) faisant toujours usage de ce produit au moment de l'évaluation. Les types de psychotropes utilisés sont décrits dans le Tableau 9. On retrouvait là encore une surprésentation féminine (71,3 % des consommateurs actuels et 77,8 % des consommateurs passés). Le motif d'usage le plus souvent mentionné était l'aide à l'endormissement pour 64,7 % des consommateurs actuels et 50 % des consommateurs passés.

Tableau 9. Psychotropes consommés au cours des 6 derniers mois dans la cohorte EVA

	Hommes (N= 524)	Femmes (N=741)
	%	%
Au moins un psychotrope	22,1	40,6
Benzodiazépines	16,4	33,1
Anxiolytiques	11,8	27,1
Hypnotiques	5,3	9,0
Hypnotiques/anxiolytiques autres que benzodiazépines	2,9	4,7
Antidépresseurs	2,9	6,5
Imipraminiques	0,6	2,6
ISRS ¹	0,6	2,2
IMAO ²	0,4	0,1
Autres	1,5	1,8
Neuroleptiques	1,5	1,2
Autres psychotropes	1,9	3,1

1. Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine

2. Inhibiteurs de la MonoAmine Oxydase

Des analyses plus détaillées ont été effectuées concernant les modalités d'usage des benzodiazépines, qui étaient les produits les plus consommés dans cette population. Dans la quasi-totalité des cas (99 % chez les femmes et 95 % chez les hommes), ces médicaments ont fait l'objet d'une prescription médicale, le plus souvent par un généraliste (86,8 % des femmes et 80,9 % des hommes). Les posologies étaient modérées, par exemple plus de 70 % de femmes et d'hommes prenaient du Lexomil[®] à une posologie inférieure ou égale à celle recommandée chez le sujet âgé (3 mg/j). Plus des deux tiers des femmes et trois quarts des hommes consommaient quotidiennement ces produits, le plus souvent depuis au moins deux ans (80,4 % des femmes et 67,5 % des hommes). La plupart des sujets déclaraient avoir respecté la prescription médicale (66,5 % des femmes et 69,6 % des hommes), et si ce n'était pas le cas, le non-respect allait essentiellement dans le sens d'une diminution des doses et de la durée du traitement, et exceptionnellement (moins de 5 % des cas de non-respect) dans l'autre direction.

Cette deuxième étude réalisée à partir des données de la cohorte EVA permet de préciser deux points importants : le fait que les sujets âgés usagers d'anxiolytiques ont un usage chronique de ces produits, mais surtout que cet usage régulier ne s'associe que très exceptionnellement à une surconsommation par

rapport au traitement prescrit par le médecin. Cette étude illustre donc une notion importante, qui sera reprise dans la question 6 concernant la dépendance, à savoir que la quasi-totalité des usagers chroniques d'anxiolytiques respectent les prescriptions médicales et ne développent pas de conduites addictives vis à vis de ces substances.

Etude PAQUID (Personnes Agées QUID ?)

Une étude sur l'usage des psychotropes a été réalisée à partir des données collectées dans la cohorte PAQUID³⁰. Cette cohorte a été mise en place en 1988-1989 avec pour objectif principal d'étudier le vieillissement fonctionnel et cérébral. Les sujets âgés de 65 ans et plus résidant dans 75 districts de Gironde et Dordogne, non-institutionnalisés, ont été tirés au sort sur les listes électorales après stratification par âge et par sexe en fonction des caractéristiques de la population du district de résidence. Sur les 4 050 sujets contactés, 2 792 (68,9 %) ont accepté de participer à cette étude de cohorte. Les sujets non-participants et participants ne différaient pas pour l'âge, le sexe et le niveau d'éducation.

Les données ont été recueillies à l'inclusion (1988-1989), à un an (1989-1990), à 3 ans (1991-1992) et à 5 ans (1993-1994) au moyen d'un entretien d'une heure au domicile des sujets par des psychologues entraînés. Le questionnaire incluait entre autres des questions sur l'état de santé actuel et passé, et sur la prise de traitements dans les 2 semaines précédant l'entretien. Les médicaments investigués incluaient ceux prescrits et ceux pris sans ordonnance. Les noms des médicaments étaient notés et confirmés par une inspection des boîtes contenues dans la pharmacie de la maison. Aucune information n'était recueillie sur la durée de traitement et la posologie. La classification des médicaments en fonction de leur indication était celle du dictionnaire VIDAL[®].

Plus d'un tiers (37,6 %) des sujets interrogés à l'inclusion rapportaient l'usage d'au moins un psychotrope au cours des deux dernières semaines, qui était dans la majorité des cas (31 % des sujets) une benzodiazépine. La fréquence d'usage des autres psychotropes n'excédait pas 10 %. La plupart des sujets (86 %) avait fait usage d'une seule benzodiazépine, les autres en consommait deux (13 %) voire trois (1 %). L'usage concomitant d'antidépresseurs était retrouvé chez 10,5 % des usagers de benzodiazépine, et celui de neuroleptiques chez 6,1 % d'entre eux. Au cours du suivi, parmi les usagers de benzodiazépine à l'inclusion, plus de la moitié des sujets (55,9 %) rapportaient faire toujours usage de ces médicaments pendant au moins 2 visites consécutives.

Plusieurs caractéristiques étaient associées à l'usage de benzodiazépine à l'inclusion. Celui ci était plus fréquent chez les femmes, les sujets ayant un bas niveau d'éducation, les veufs, les sujets ayant des antécédents psychiatriques. Une association était également mise en évidence avec l'existence de pathologies chroniques, 57,6 % des usagers rapportaient plus de 3 maladies chroniques (vs. 37,8 % des non-usagers), et en corollaire, 60 % d'entre eux (vs. 38 % des non-usagers) consommaient plus de 3 médicaments non-psychotropes. Les usagers

rapportaient une moindre consommation journalière de vin, moins d'activités extérieures et à domicile. Ils étaient moins satisfaits de leur vie et considéraient plus souvent leur statut de santé comme mauvais. Les analyses évaluant l'impact de chacune de ces caractéristiques montrent que présenter plusieurs maladies chroniques ou avoir une mauvaise perception de son état de santé sont associés à la prise de benzodiazépines, indépendamment du sexe et des antécédents psychiatriques.

Parmi les non-usagers de benzodiazépines à l'inclusion, 5 % des sujets débutaient l'usage de ces médicaments par année de suivi. Les caractéristiques à l'inclusion significativement associées à l'usage ultérieur de benzodiazépines étaient là encore les antécédents psychiatriques, une mauvaise perception de sa vie, et la présence d'au moins 3 maladies chroniques. Les consommateurs modérés de vin étaient en revanche moins susceptibles de débiter un tel traitement.

La principale limite de cette étude est liée au fait que les informations sur l'usage des psychotropes concernent exclusivement la période précédant chaque évaluation, et que l'on ne dispose pas de données sur l'exposition antérieure et l'usage entre ces évaluations. La sélection des sujets à partir des listes électorales peut aussi entraîner une sous-représentation des sujets les plus désinsérés socialement, ou sous mesure de protection des biens. Cette étude confirme la fréquence élevée d'exposition des personnes âgées aux psychotropes en général, et aux benzodiazépines en particulier. L'association d'au moins deux benzodiazépines est trouvée chez plus d'un usage sur deux, et l'usage de ces produits est le plus souvent prolongé. Son apport principal est de montrer que cet usage est plus fréquent chez les sujets qui présentent un état somatique précaire avec plusieurs pathologies chroniques, et une mauvaise perception de leur qualité de vie.

b) Enfants et adolescents

Etudes françaises

À notre connaissance, seules deux études françaises sur l'usage des psychotropes conduites sur un échantillon représentatif de la population générale ont fait l'objet d'une publication dans une revue scientifique. La première est une étude prospective conduite auprès des enfants âgés de 6 ans pendant l'année scolaire 1989-1990, dans les 609 établissements scolaires du Bas-Rhin répartis dans 440 communes³¹. Le choix de l'âge de 6 ans a été motivé par le fait qu'une consultation en médecine scolaire est obligatoire à l'entrée en cours préparatoire, en présence des parents. Le recueil des données a été effectué par les médecins scolaires pendant cette consultation auprès de 11 274 enfants, sur un total de 11 595 enfants éligibles pour l'étude (les motifs de non participation étaient l'absence des parents lors de la visite pour 340 enfants, le fait que les parents ne comprenaient pas les questions pour 80 enfants, et 1 refus). La moitié des enfants résidaient dans une agglomération de plus de 5 000 habitants. Un médicament

psychotrope était défini comme un médicament agissant sur le système nerveux central, et un consommateur comme un enfant prenant un médicament de ce type, prescrit ou non, sans considérer de périodicité. Plus d'un enfant sur 10 (12,1 %) était consommateur de psychotropes largement définis. Les médicaments consommés sont présentés dans le Tableau 10.

Tableau 10. Consommation de médicaments psychotropes chez les enfants de six ans du Bas-Rhin, 1990

Spécialité consommée	Nombre d'enfants	Proportion d'enfants consommateurs (%)	Nombre de parents
NOPRON [®]	508	4,5	6
THERALENE [®]	126	1,1	8
ALGOTROPYL [®]	709	6,3	
PHENERGAN [®]	49	0,4	8
CALCIBRONAT [®]	26	0,2	31
MAGNESIUM	56	0,5	195
UPSA [®]	26	0,2	188
VALIUM [®]	45	0,4	54
TEMESTA [®]	2		218
LEXOMIL [®]			282
LYSANXIA [®]	1		60
TRANXENE [®]	1		132
HALCION [®]			54
ROHYPNOL [®]			32
MOGADON [®]	1		22
SERESTA [®]			31
EQUANIL [®]			15

À noter que la définition large de psychotropes incluait les antalgiques et antipyrétiques, de ce fait le contexte de consommation le plus fréquent (45 %) est l'épisode fébrile. La prise quotidienne de médicaments concerne 14,8 % des enfants consommateurs (soit 2 % de la population étudiée). Indépendamment de la fréquence de prise, plus de la moitié des enfants consommateurs utilisaient un médicament psychotrope depuis plus d'un an. Environ 35 % des enfants avaient débuté leur prise à l'âge d'un an. Cette prise médicamenteuse est souvent interrompue pour reprendre à une autre période de l'enfance. Dans 95 % des cas, le médicament était obtenu par une prescription médicale, les autres situations étant sur conseil du pharmacien (1,4 %), sur l'initiative des parents (2,4 %), du fait d'une publicité (0,1 %) ou par des relations (1,3 %). Le statut professionnel de la mère est associé à l'usage de psychotropes, avec une discrète augmentation du nombre d'enfants consommateurs (13,2 %) chez les enfants de mères qui travaillent par rapport aux enfants de mères au foyer (8,4 %). Les limites de cette étude sont liées à la méthode de recueil des informations sur l'usage de psychotropes, faisant exclusivement appel à la mémoire des parents, le caractère rétrospectif et l'absence de validation par une autre source pouvant exposer à des biais de mémorisation. Bien qu'elle soit relativement ancienne, cette étude a pour intérêt de mettre en exergue la fréquence non négligeable d'exposition aux psychotropes chez les enfants très jeunes, et de montrer que cette exposition débute très précocement.

Une étude récente a été conduite sur l'usage de psychotropes chez les enfants à partir des données de la CNAM-TS d'Aquitaine³². Tous les enfants âgés

de 0 à 5 ans ayant eu au moins un remboursement de psychotropes pendant l'année 2002 ont été identifiés. Une enquête postale, avec envoi d'un questionnaire postal aux parents et aux prescripteurs, a été réalisée sur un échantillon aléatoire de 1000 enfants usagers âgés de 2 à 5 ans, et sur un nombre égal de sujets témoins (sans remboursement de psychotropes en 2002) de même âge que les non-usagers. La prévalence d'usage des psychotropes chez les enfants de 0 à 5 ans était de 3,2 %, plus élevée chez les garçons (3,5 %) que chez les filles (2,7 %). Cette prévalence varie avec l'âge (2,3 % chez les enfants âgés d'un an ou moins ; 4,6 % chez les enfants de 2 ans ; 4,0 % chez les enfants de 3 ans ; 3,6 % chez les enfants de 4 ans ; 1,2 % chez les enfants de 5 ans). Les psychotropes les plus souvent délivrés sont l'Atarax® (1,5 %), le Valium® (0,8 %) et le Nopron® (0,7 %). Si ces 3 psychotropes sont exclus, la prévalence d'usage diminue de 3,2 % à 0,5 %. Pour 75 % des usagers, une seule délivrance a été identifiée dans la base de données en 2002. Les psychotropes étaient prescrits dans trois quarts des cas par des généralistes (76,7 %), par des pédiatres dans 20 % des cas, moins de 1 % des prescriptions étant faites par des psychiatres, les neurologues ou les neuropsychiatres. Les enfants usagers de psychotropes avaient plus de consultations médicales, et plus de remboursements de médicaments non-psychotropes que les non-usagers. Les indications rapportées par les prescripteurs (taux de participation : 41,2 %) sont indiquées dans le Tableau 11 ; les troubles du sommeil représentaient l'indication la plus fréquente, dans 84,8 % des cas aucun diagnostic psychiatrique spécifique n'était rapporté. Les prescriptions correspondaient à une décision du médecin dans 63,7 % des cas et à une demande insistante des parents dans 35,3 % des cas. Les principales informations fournies par les parents (taux de participation 21,8 %) sont que 91,1 % d'entre eux rapportent l'utilisation depuis la naissance d'au moins un médicament pour calmer ou aider à dormir l'enfant, et que 60 % des enfants usagers utilisent l'homéopathie quotidiennement pour les aider à dormir.

Tableau 11. Indications des prescriptions de psychotropes à partir des questionnaires envoyés aux médecins prescripteurs d'après Levy et al³²

	n	%
<i>Motivations psychologiques ou psychiatriques¹</i>		
Troubles du sommeil	158	38,4
Troubles du comportement	87	21,1
Anxiété	57	13,8
Enurésie	6	1,5
Dépression	3	0,7
Autres	7	1,7
<i>Autres motivations</i>		
Allergies, prurit	132	32
Convulsion hyperthermique	65	15,8
Toux	4	1,0
Epilepsie	3	0,7
Autres	3	0,7

1. Plusieurs motivations pouvaient être indiquées

Nous rapportons les résultats d'une étude qui ne répond pas strictement aux critères d'inclusion que nous avons précédemment définis, car elle porte sur des enfants et des adolescents hospitalisés ou consultants dans un service de

pédopsychiatrie d'un hôpital pédiatrique général³³. Même si ces enfants et adolescents ne sont absolument pas représentatifs de la population générale du fait de ce mode de recrutement, cette étude a pour intérêt d'explorer la relation entre consommation de psychotropes chez l'enfant et chez les parents. Les enfants âgés de 6 à 16 ans ont été évalués si au moins un des parents acceptait de répondre à un questionnaire sur la consommation d'anxiolytiques et d'antidépresseurs par l'enfant et les parents. Une liste complète des médicaments disponibles en France a été montrée à chaque sujet pendant l'interview. Les enfants de plus de 13 ans ont été interrogés en l'absence de leurs parents au moyen du même questionnaire. Aucune information n'est fournie sur le taux de participation à l'enquête. Les 221 jeunes patients (158 garçons et 63 filles) étaient âgés de 10 ans en moyenne. Leur consommation sur la vie entière d'anxiolytiques et d'antidépresseurs était de 21,7 %, sans différence significative entre garçons (22,2 %) et filles (20,6 %). La consommation vie entière d'anxiolytiques et d'antidépresseurs par les parents étaient de 36,2 % avec 91 mères (45,1 %) et 35 pères (23,6 %) rapportant avoir fait usage au moins une fois d'un de ces psychotropes. La consommation vie entière d'anxiolytiques et d'antidépresseurs était 5 fois plus fréquente chez les enfants dont au moins un des parents était usager de psychotropes. Les analyses évaluant l'effet indépendant de plusieurs caractéristiques associées à l'usage de psychotropes montrent que seule la consommation de psychotropes par les mères reste significativement associée à la consommation des enfants, celle des pères, le sexe et l'âge des enfants n'étant pas des variables explicatives de cette consommation. Les résultats de cette étude doivent être interprétés avec beaucoup de prudence car ils portent sur une population d'enfants et d'adolescents présentant des symptômes psychiatriques suffisamment sévères pour justifier le recours à un service hospitalier de pédo-psychiatrie. Ce biais de sélection implique aussi que les parents ne sont pas représentatifs de la population générale, du fait de l'agrégation familiale des troubles psychiatriques, l'association entre consommation par les parents et les enfants pouvant être le reflet de l'existence de troubles psychiatriques avérés dans les deux générations. Même si ces résultats ne sont pas extrapolables à la population générale, ils attirent l'attention sur le possible impact des comportements de consommation de psychotropes par les parents sur la consommation par les enfants, et justifient que des études soient conduites sur des échantillons plus représentatifs.

Etudes Européennes

Une étude a été conduite de 1995 à 1999 chez tous les enfants âgés de 0 à 19 ans du nord des Pays-Bas à partir des données d'utilisation des médicaments fournies par les registres des pharmacies³⁴. Aux Pays-Bas, les médicaments ne sont délivrables que par la pharmacie à laquelle la personne est affiliée. L'histoire complète des traitements est ainsi enregistrée dans une base de données (*InterAction*) gérée dans le cadre d'une collaboration entre les pharmaciens du nord des Pays-Bas et l'université de Groningen. La base de données *InterAction* comprend toutes les prescriptions à partir de 1994 pour environ 120 000 personnes, sa représentativité de la population générale est excellente

puisque les personnes sont enregistrées dans cette base indépendamment du fait qu'ils aient ou non une assurance de santé. Par définition, les médicaments utilisés pendant le séjour à l'hôpital et les médicaments sans ordonnance ne sont pas inclus dans cette base. La base de données incluait en 1995 31 140 prescriptions pour des enfants, et 37 670 en 1999.

Les psychotropes étaient définis selon la classification ATC, et excluaient les anticonvulsivants, ainsi que les formes intraveineuses ou rectales des benzodiazépines. Les usagers incidents étaient définis comme n'ayant pas eu de prescription du psychotrope en question depuis au moins un an. Les résultats sont présentés dans le Tableau 12. La donnée la plus spectaculaire concerne l'augmentation de la prévalence et de l'incidence d'usage des psychostimulants pendant cette période. Une discrète augmentation du taux de prévalence des antipsychotiques et des anxiolytiques/hypnotiques est également notée. Dans la majorité des cas, les traitements sont donnés en monothérapie (89,6 % des stimulants, 93,4 % des hypnotiques/anxiolytiques).

Tableau 12. Usage de psychotropes par les enfants de 0 à 19 ans du nord des Pays-Bas d'après Schirm et al³⁴

	1995		1996		1997		1998		1999	
	Taux ¹	(n)	Taux ¹	(n)	Taux ¹	(n)	Taux ¹	(n)	Taux ¹	(n)
Stimulants										
Prévalence ²	1,5	(47)	2,2	(76)	2,9	(105)	5,0	(185)	7,4	(278)
Incidence ²	1,0	(31)	1,4	(47)	1,5	(53)	3,0	(109)	3,4	(129)
Antidépresseurs										
Prévalence	3,8	(117)	4,3	(148)	4,6	(166)	4,7	(172)	4,4	(166)
Incidence	2,8	(88)	2,8	(95)	3,1	(111)	3,2	(118)	2,8	(105)
Antipsychotiques										
Prévalence ²	1,6	(51)	2,8	(95)	2,4	(86)	3,1	(112)	3,4	(128)
Incidence	1,1	(35)	1,9	(66)	1,3	(46)	1,8	(67)	1,7	(63)
Lithium										
Prévalence	0,1	(3)	0,2	(6)	0,2	(7)	0,2	(6)	0,2	(6)
Incidence	0,1	(2)	0,1	(3)	0,1	(3)	0,1	(2)	0,1	(3)
Clonidine										
Prévalence	2,2	(69)	3,5	(121)	3,5	(126)	3,6	(132)	3,1	(116)
Incidence ²	1,7	(54)	2,1	(71)	1,4	(51)	1,4	(52)	1,1	(42)
Hypnotiques/anxiolytiques										
Prévalence ²	5,4	(167)	6,1	(209)	7,2	(261)	6,8	(251)	6,9	(259)
Incidence	4,6	(142)	5,3	(182)	6,0	(217)	5,3	(194)	5,1	(193)
Population totale de l'étude		31 140		34 367		36 379		36 719		37 670

1. Taux de prévalence et d'incidence exprimés en nombre d'enfants pour 1000 enfants de la population

2. Augmentation significative au cours du temps

Une analyse plus détaillée, conduite sur les prescriptions de psychostimulants, montre que la plus forte prévalence est trouvée pour le groupe des 5-9 ans, avec plus d'un enfant sur 100 en 1999 (Tableau 13). Sur la totalité de la période d'étude, plus de garçons que de filles ont reçu des psychostimulants mais cette différence diminue au fil du temps : en 1995, le *sex ratio* (M / F) pour les 0-19 ans recevant un psychostimulant était de 8,4 / 1 et en 1999 de 5,5 / 1.

Tableau 13. Usage de stimulants par groupe d'âge et de sexe, nord des Pays-Bas, 1995-1999 d'après Schirm et al³⁴.

	1995		1996		1997		1998		1999	
	Taux ¹	(n)	Taux ¹	(n)	Taux ¹	(n)	Taux ¹	(n)	Taux ¹	(n)
0-4 ans	1,0	(7)	0,9	(7)	0,7	(6)	0,8	(7)	2,3	(19)
Garçons	1,9	(7)	1,7	(7)	1,5	(6)	1,4	(6)	4,0	(16)
Filles	0,0	(0)	0,0	(0)	0,0	(0)	0,2	(1)	0,7	(3)
5-9 ans	3,2	(27)	5,6	(49)	6,4	(60)	9,5	(92)	13,9	(136)
Garçons	5,7	(24)	9,7	(43)	10,7	(50)	15,7	(77)	23,0	(116)
Filles	0,7	(3)	1,4	(6)	2,1	(10)	3,1	(15)	4,2	(20)
10-14 ans	1,3	(10)	1,9	(17)	3,0	(29)	7,4	(70)	10,0	(98)
Garçons	2,0	(8)	3,1	(8)	5,1	(25)	12,8	(62)	16,4	(81)
Filles	0,5	(2)	0,7	(2)	0,9	(4)	1,8	(8)	3,5	(17)
15-19 ans	0,4	(3)	0,4	(3)	1,1	(10)	1,7	(16)	2,5	(25)
Garçons	0,8	(3)	0,5	(1)	1,7	(8)	3,3	(15)	4,3	(22)
Filles	0,0	(0)	0,2	(0)	0,4	(2)	0,2	(1)	0,6	(3)
Population totale estimée		31 140		34 367		36 379		36 719		37 670

1. Taux de prévalence exprimé en nombre d'enfants avec une prescription de stimulants pour 1000 enfants de la population

Cette étude illustre le fait que la fréquence d'utilisation des psychotropes est importante chez les enfants aux Pays-Bas, avec 7 enfants sur 1 000 âgés de 0 à 19 ans usagers de psychostimulants ou d'anxiolytiques/hypnotiques. L'augmentation de l'usage de psychostimulants est notable, ainsi que la précocité de ces traitements, avec une proportion non négligeable d'enfants traités dès la tranche d'âge de 0-4 ans. Une étude plus récente confirme cette croissance importante des prescriptions de psychostimulants chez les enfants des Pays-Bas³⁵. Des études conduites au Royaume-Uni en 1999³⁶, et en Allemagne en 2000³⁷, trouvent des fréquences d'usage comparables, avec respectivement 0,5 % des enfants de 5 à 14 ans et 0,6 % des enfants de 5 à 15 ans traités par ce médicament.

Peu d'informations sont disponibles sur le nombre d'enfants traités par méthylphénidate en France, où la prescription de ces produits n'est autorisée qu'à partir de 16 ans. Trenque et collaborateurs³⁸ estiment que le nombre d'usagers de ce produit était d'environ 4 500 en 2001 (1800 en 1997), et qu'approximativement 0,047 % des enfants de 6 à 18 ans étaient traités par ce médicament (0,019 % en 1997). La fréquence d'usage serait donc nettement moindre qu'aux Pays-Bas. A titre comparatif, Trenque et collaborateurs rapportent qu'aux USA, 2,8 % des enfants âgés de 5 à 18 ans étaient traités pour hyperactivité par ce médicament en 1995, et que cette fréquence d'usage va croissant, particulièrement chez les enfants d'âge pré-scolaire.

Une étude conduite en Irlande entre janvier 2001 et août 2004 a plus spécifiquement exploré l'usage des antidépresseurs chez les enfants de moins de 15 ans³⁹. Les données sont issues des bases des *General Medical Services* qui offrent des soins gratuits à environ 30 % de la population irlandaise, dont 28 % des enfants. La population explorée dans cette étude est donc caractérisée par une surprésentation des personnes en situation sociale précaire. Les prescriptions étaient codées selon la classification ATC. En 2003, les antidépresseurs ont été prescrits à 1 079 enfants soit 0,43 % de la population éligible (par rapport à

16,9 % dans la population adulte, dont 9 % dans la tranche d'âge 16-24). Les filles ont été traitées 1,6 fois plus souvent par antidépresseurs que les garçons. Les types d'antidépresseurs prescrits étaient similaires chez les enfants et les adultes, les ISRS étant le groupe le plus prescrit. Plus de la moitié (58 %) des enfants avaient une seule prescription d'antidépresseur, et seuls 19,4 % d'entre eux avaient des prescriptions de 3 mois ou plus (comparativement, 23,5 % des adultes avaient une seule prescription et 66,5 % avaient des prescriptions de 3 mois ou plus). L'évolution globale des prescriptions au cours du temps montre une baisse significative entre janvier 2001 et août 2004, qui n'est toutefois mise en évidence que pour les antidépresseurs tricycliques, et non pour les ISRS (pendant la même période, la fréquence d'usage augmente chez les adultes). La prévalence d'usage des antidépresseurs chez les enfants dans cette étude (1 sur 2000) est comparable à celle de l'étude conduite aux Pays-Bas. Dans les autres pays européens, la fréquence d'usage des antidépresseurs est estimée à 0,6 % au Royaume-Uni en 2004 chez les moins de 18 ans⁴⁰ et 0,4 % en Allemagne en 2003 chez les moins de 20 ans⁴¹. Là encore, on ne dispose pas d'études similaires en France. Quel que soit le pays, il est vraisemblable que ces estimations doivent être actuellement revues à la baisse suite aux restrictions d'usage des antidépresseurs dans ces tranches d'âge (cf. question 3).

c) Médecins

Nous rapportons pour mémoire une étude conduite sur un échantillon très spécifique constitué de médecins généralistes libéraux⁴². Une enquête transversale téléphonique a été réalisée en mars 2002 auprès d'un panel de généralistes exerçant dans la région PACA (Provence Alpes Côte d'Azur). Ce panel excluait les médecins avec une pratique exclusive de l'homéopathie ou de l'acupuncture, et était constitué par la méthode des quotas après stratification de l'échantillon par sexe, âge et taille de leur zone de pratique. Parmi les médecins éligibles, 600 (55,8 %) ont accepté de participer. Le questionnaire explorant les pratiques incluait une question sur l'usage de psychotropes par le médecin (« *pendant les 12 derniers mois, avez-vous consommé un hypnotique ou un anxiolytique ?* »), ainsi que sur le nombre de prescriptions d'anxiolytiques ou d'antidépresseurs faites au cours des quatre dernières semaines. Les prévalences d'usage ont été comparées à celle de la population générale de PACA, à partir de données collectées sur un échantillon de 8 609 personnes d'âge similaire (30-68 ans). Près d'un généraliste sur 4 (23 %) a rapporté avoir fait usage au moins une fois d'hypnotiques ou d'anxiolytiques dans l'année précédente, les femmes étant plus nombreuses (28,5 %) que les hommes (21 %) à rapporter un tel usage. Cette prévalence d'usage est plus élevée que dans l'échantillon de sujets de la population générale (17,5 %). Plus d'un médecin sur 10 (12 %) rapportait un usage régulier (plus d'une fois par mois). Les caractéristiques professionnelles associées de manière indépendante à l'usage de ces psychotropes étaient le fait d'avoir une insatisfaction par rapport à la pratique, une clientèle comportant beaucoup de pathologies lourdes, le fait d'exercer en secteur 1, d'avoir un nombre élevé d'heures de travail hebdomadaires (55h). L'usage d'hypnotiques ou

d'anxiolytiques par le médecin était associé avec un plus grand nombre de prescriptions d'anxiolytiques, mais pas d'antidépresseurs. En analyse stratifiée sur l'âge, ces associations ne sont identifiées que chez les médecins les plus âgés (plus de 48 ans).

Du fait de la méthode de recueil, une sous-déclaration de l'usage des psychotropes par les médecins généralistes ne peut pas être exclue, cette étude pourrait donc sous-estimer plutôt que surestimer cette consommation. Le résultat le plus intéressant est celui montrant que l'usage personnel de ces psychotropes par les médecins influe sur leurs pratiques de prescription, au moins chez les généralistes les plus âgés.

C. DONNÉES FOURNIES PAR LES CAISSES D'ASSURANCE MALADIE

1. CNAM-TS (Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés)

Le Directeur Général de la CNAM-TS a été sollicité par courrier concernant la réalisation d'études sur l'usage et l'impact des psychotropes qui pourraient être réalisées, dans le cadre du présent rapport, à partir des bases de données de la CNAM-TS. Une réponse positive a été faite à cette demande (Annexe 4). Du fait des délais impartis pour la remise du présent rapport, il n'a pas été possible d'élaborer en collaboration avec la Direction de la Stratégie, des Etudes et des Statistiques de la CNAM-TS une étude dont les résultats seraient disponibles à la date de remise du rapport. Cette réponse positive ouvre des perspectives très intéressantes pour améliorer le niveau de connaissance sur l'usage et l'impact des psychotropes en France, du fait du potentiel d'informations pouvant être issues des bases de données de la CNAM-TS, qui représentent quantitativement l'une des plus grosses sources de données au Monde sur l'utilisation du médicament².

a) Enquête nationale sur le comportement des médecins et des pharmaciens face à la limitation réglementaire de la durée de prescription des anxiolytiques et des hypnotiques

Nous citons pour mémoire cette étude ancienne déjà rapportée dans le rapport Zarifian⁴³, qui a porté sur toutes les demandes de remboursement de médicaments présentées dans toutes les CPAM métropolitaines au cours d'une semaine de prescription en mai 1993. Près de 15 % des ordonnances analysées comportaient au moins la prescription d'un anxiolytique ou hypnotique. Les associations de plus de 2 anxiolytiques et/ou hypnotiques représentaient au moins 3,5 % des ordonnances (6,4 % d'association de 2 anxiolytiques et 0,62 % d'association de 2 hypnotiques). Plus d'une ordonnance sur 5 (21,5 %) ne respectait pas les durées de prescription fixées par l'arrêté du 7 octobre 1991 à 12 semaines pour les anxiolytiques et à 4 semaines pour les hypnotiques.

b) Étude sur la consommation et les pratiques de prescription en France métropolitaine

Cette étude transversale a été conduite en 2000 sur la population des 41,5 millions de bénéficiaires du régime général d'assurance maladie à partir des bases de données de remboursement de l'assurance maladie issues des 128 CPAM (Caisses Primaires d'Assurance Maladie) de France métropolitaine⁴⁴. Les assurés et bénéficiaires du régime général des travailleurs salariés *stricto-sensu* auxquels a été remboursé au cours de l'année 2000 au moins un médicament psychotrope ont été identifiés. Comme le codage des médicaments n'était pas exhaustif (86 %) en 2000, avec des écarts entre CPAM, un coefficient de redressement a été appliqué. Un échantillon de sujets a été tiré au sort (fraction de sondage à 9,3 %) au sein de l'ensemble des sujets avec remboursement de psychotropes, ceci en utilisant les 2 derniers chiffres du numéro de sécurité sociale (qui sont attribués de façon aléatoire). La population prise en compte pour le calcul des taux était celle des bénéficiaires du régime général au 31 décembre 1999. Six classes de psychotropes ont été prises en compte selon la classification EphMRA (*European Pharmaceutical Marketing Research Association*).

Au cours de l'année 2000, près d'un assuré sur quatre a eu au moins un remboursement de médicament psychotrope. La fréquence de remboursement en fonction de la classe thérapeutique est donnée dans le Tableau 14. L'analyse des prescriptions répétées (au moins 4 remboursements) montre que celles ci concernent la moitié des sujets. L'étude ne fournit des indications que sur les remboursements, et non sur la durée du traitement. Si l'on considère que les prescriptions sont généralement faites pour un mois, ce pourcentage de renouvellement est trop élevé au regard des durées recommandées pour les hypnotiques (un mois) et les anxiolytiques (trois mois), et trop bas au regard des recommandations concernant les antidépresseurs (6 à 8 mois de traitement après la rémission des symptômes).

Tableau 14. Fréquence annuelle de remboursement des psychotropes en 2000, étude CNAM-TS

	Echantillon total	Au moins 4 remboursements de la même classe thérapeutique
Au moins un psychotrope	24,5 %	11,2 %
Anxiolytiques	17,4 %	7 %
Antidépresseurs	9,7 %	4,9 %
Hypnotiques	8,8 %	3,7 %
Neuroleptiques	2,7 %	1,4 %
Médicaments sevrage alcool	0,5 %	0,2 %
Lithium	0,1 %	0,1 %

L'étude des remboursements uniques (un seul remboursement en 12 mois) fournit des indicateurs allant dans la même direction (Tableau 15). Pour près d'un tiers des assurés ayant une prescription d'antidépresseur, celle ci est unique. Toujours selon l'hypothèse que le traitement a été prescrit pour un mois, le traitement est probablement interrompu avant même que l'effet thérapeutique ait

pu apparaître, ou dès son apparition, puisque la latence d'action de ces médicaments est d'environ 3 semaines, quelle que soit la classe pharmacologique.

Tableau 15. Nombre de remboursements par assuré de médicaments psychotropes en 2000, étude CNAM-TS

Nombre de remboursements	Antidépresseurs (n=334 063)	Anxiolytiques (n=602 791)	Hypnotiques (n=304 708)	Neuroleptiques (n=94 603)	Sevrage alcool ¹ (n=17 836)	Lithium (n=4 393)
1	29,1	39,4	37,4	29,5	41,4	11,1
2	12,5	13,1	12,6	11,1	16,6	5,5
3	8,1	7,5	7,4	7,2	10,0	5,1
4	6,2	5,3	5,9	5,7	6,9	5,6
5 à 6	10,0	8,4	9,6	9,6	8,9	12,9
7 à 9	12,5	10,5	10,5	12,8	8,5	28,6
10 à 12	14,0	10,8	10,7	16,2	6,2	26,0
13 et +	7,6	5,0	5,9	7,9	1,5	5,2
Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

1. Médicaments utilisés dans le sevrage alcoolique

L'étude des prescriptions en fonction de l'âge et du sexe montre que les femmes ont plus souvent bénéficié d'un remboursement que les hommes, et que le pourcentage d'utilisateurs augmente avec l'âge (Tableau 16). Une femme sur deux dans les classes d'âge 50-79 a eu au moins un remboursement de psychotrope au cours de l'année 2000. Le pourcentage d'enfants ayant eu des prescriptions de psychotropes est bas, sans être négligeable, en particulier pour les prescriptions d'anxiolytiques.

Tableau 16. Taux annuel de consommateurs de psychotropes selon la classe thérapeutique, l'âge et le sexe en 2000, étude CNAM-TS

	Antidépresseurs		Anxiolytiques		Hypnotiques		Neuroleptiques		Sevrage alcool ¹		Lithium		Ensemble psychotropes	
	H ²	F ²	H ²	F ²	H ²	F ²	H ²	F ²	H ²	F ²	H ²	F ²	H ²	F ²
0-9 ans	0,4	0,2	2,9	2,5	0,8	0,7	0,3	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	4,2	3,5
10-19 ans	0,9	1,6	2,1	3,9	0,5	0,8	0,6	0,4	0,0	0,0	0,0	0,0	3,3	5,4
20-29 ans	3,5	8,1	6,7	14,4	2,9	4,9	2,0	1,5	0,3	0,1	0,0	0,0	9,9	19,3
30-39 ans	6,9	15,7	12,6	24,2	6,1	9,6	3,3	2,9	1,1	0,4	0,1	0,1	18,0	32,4
40-49 ans	8,5	19,9	15,5	29,8	8,3	13,7	3,5	3,7	1,7	0,8	0,2	0,2	22,2	39,6
50-59 ans	10,2	22,4	19,0	35,2	11,0	18,0	3,6	4,4	1,4	0,7	0,2	0,3	27,9	47,2
60-69 ans	8,0	18,9	19,4	35,7	12,1	19,0	3,3	4,6	0,8	0,4	0,2	0,3	29,3	48,5
70-79 ans	9,0	20,0	21,2	39,5	14,4	22,3	3,4	5,4	0,4	0,3	0,1	0,2	32,9	54,8
>80 ans	10,4	20,5	20,3	35,2	15,6	22,6	5,0	8,3	0,3	0,3	0,0	0,1	34,5	35,7
Total	5,7	13,4	11,6	22,9	6,4	11,1	2,5	3,0	0,7	0,3	0,1	0,2	17,3	31,3

1. Médicaments utilisés dans le sevrage alcoolique ; 2. H : hommes, F : femmes

Dans 90 % des cas les prescriptions étaient faites par un médecin généraliste. La fréquence des prescriptions faites par un psychiatre variait selon la classe thérapeutique (de 9,5 % pour les anxiolytiques à 48,7 % pour les sels de lithium).

L'analyse des disparités régionales a été faite après une standardisation sur les critères âge et sexe avec comme population de référence le recensement INSEE de 1999⁴⁵. Pour l'ensemble des psychotropes les taux régionaux varient de 22,6 % (Alsace) à 28,2 % (Limousin).

Les départements les plus consommateurs d'anxiolytiques sont situés sur un axe transversal passant par le centre de la France (Figure 1). Le Nord de la France regroupe 7 des 21 départements les plus consommateurs d'hypnotiques (Figure 2). Le profil régional des prescriptions d'antidépresseurs apparaît proche de celui des anxiolytiques (Figure 3). Les disparités régionales restent toutefois relativement modérées, le profil global restant identique d'une région à l'autre.

Les limites de cette étude sont inhérentes au fait que l'existence d'un remboursement ne préjuge pas d'une consommation effective, et que comme cela a déjà été souligné, la durée du traitement prescrit n'est pas connue, ne permettant que des approximations par rapport aux durées de traitement. Hormis les résultats confirmant ceux d'études précédentes (prévalence élevée de l'usage des psychotropes, en particulier anxiolytiques/hypnotiques chez les sujets âgés), son intérêt principal est de mettre en évidence une inadéquation marquée des prescriptions d'antidépresseurs, avec un nombre très élevé de prescriptions ponctuelles.

Figure 1. Taux standardisés de consommation d'anxiolytiques par département en 2000, étude CNAM-TS

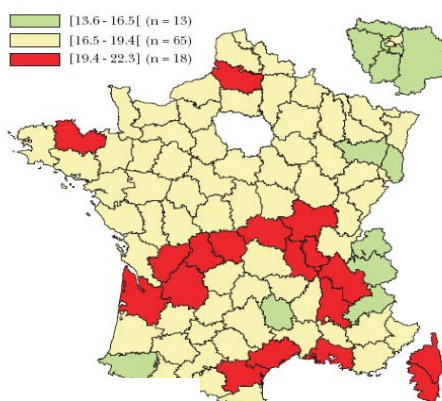


Figure 2. Taux standardisés de consommation d'hypnotiques par département en 2000, étude CNAM-TS

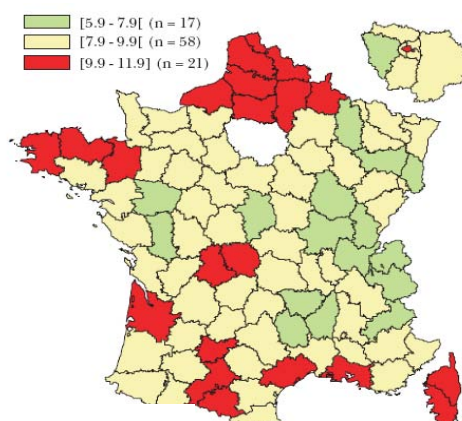
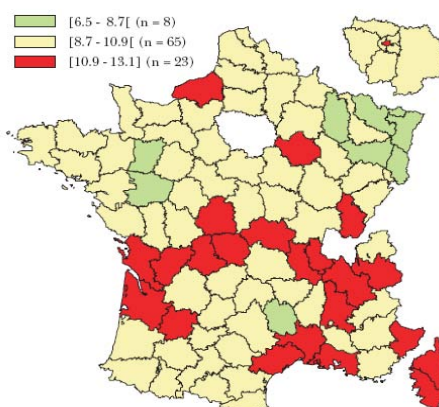


Figure 3. Taux standardisés de consommation d'antidépresseurs par département en 2000, étude CNAM-TS



c) Disparités géographiques dans les prescriptions médicamenteuses d'antibiotiques, de psychotropes et de statines

Cette étude explore les disparités régionales de prescriptions pour trois classes médicamenteuses, antibiotiques, hypnotiques/anxiolytiques et statines⁴⁶. Les prescriptions étudiées sont celles des médecins généralistes libéraux conventionnés et exerçant en France métropolitaine en 2004, pour lesquels ont été recueillis, à partir des données de la base nationale CNAM-TS, le nombre de conditionnements prescrits ainsi que le nombre de consultations et visites effectuées. Cette étude montre que les disparités régionales existent pour d'autres classes que les psychotropes (Figures 4, 5 et 6). Sans être totalement superposables pour les trois classes, ces disparités permettent néanmoins d'identifier des régions où les prescriptions sont plus importantes quel que soit le médicament considéré (Nord et Centre en particulier).

d) Étude de la consommation des antidépresseurs dans la région Midi-Pyrénées

Cette étude a été réalisée sur une population constituée des affiliés du régime général d'assurance maladie de la région Midi-Pyrénées (hors section mutualiste) soit une population de 1 560 000 assurés (62,4 % de la population de la région Midi-Pyrénées), parmi lesquels ont été identifiés les assurés ayant eu une prescription d'antidépresseur par un médecin libéral de janvier 2002 à décembre 2003⁴⁷. En décembre 2003, la prévalence ponctuelle de traitement par antidépresseurs imipraminiques, ISRS ou ISRSNA était de 4,8 %. La distribution des produits les plus prescrits apparaît dans le Tableau 17. L'évolution sur deux ans montre une croissance de 17 % pour les ISRS, de 26 % pour les ISRSNA, et une diminution de 10 % pour les imipraminiques.

Tableau 17. Proportions de patients traités au mois de décembre 2003 par les cinq antidépresseurs les plus prescrits en Midi-Pyrénées

	Nombre de patients traités	Evolution entre janvier 2002 et décembre 2003
Paroxétine (Deroxat [®] , Divarius [®])	37 %	+ 37 %
Fluoxétine (Prozac [®] et génériques)	22 %	- 4,3 %
Citalopram (Séopram [®])	19 %	+ 19,8 %
Venlafaxine (Effexor [®])	12 %	+ 23,3 %
Amitriptyline (Laroxyl [®] , Elavil [®])	10 %	- 3,5 %

Parmi ces principes actifs seule la fluoxétine a été concurrencée par l'arrivée des spécialités génériques (1^{ère} AMM pour un générique en 2001).

À noter que 1,8 % de la population traitée par ISRS est âgée de moins de 20 ans, et que sur la période de 2 ans étudiée, 68 prescriptions d'antidépresseurs pour des enfants âgés de moins de 6 ans ont été relevées.

Figure 4. Nombre moyen de boîtes d'antibiotiques prescrites par patient par les généralistes entre janvier et août 2004, étude CNAM-TS

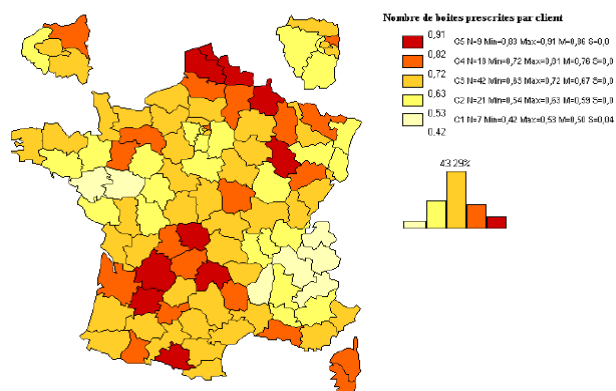


Figure 5. Nombre moyen de boîtes d'anxiolytiques prescrites par patient par les généralistes entre janvier et août 2004, étude CNAM-TS

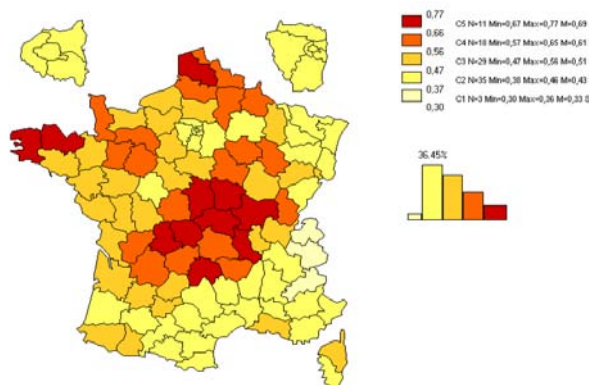
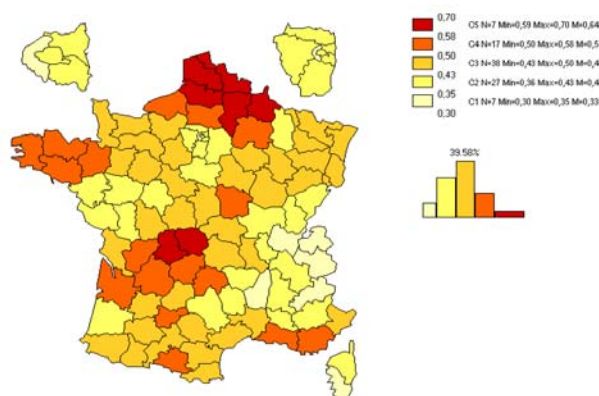


Figure 6. Nombre moyen de boîtes de statines prescrites par patient par les généralistes entre janvier et août 2004, étude CNAM-TS



e) Étude sur la prescription de psychotropes chez les enfants et adolescents

L'objectif de cette étude réalisée par les cinq CPAM d'Alsace était d'explorer à partir des médicaments remboursés par l'assurance maladie, l'usage des psychotropes chez les enfants (< 15 ans) et les adolescents (15-19 ans)⁴⁸. Les sujets âgés de moins de 20 ans bénéficiaires du régime général et auxquels a été remboursé au moins un médicament psychotrope, ont été identifiés. Deux périodes ont été prises en compte : juin 2002, pour déterminer la répartition des différentes classes de psychotropes et celle de la discipline des prescripteurs ; entre le 1^{er} juillet 2001 et le 30 juin 2002, pour déterminer le nombre de patients et la durée des traitements. Les médicaments psychotropes ont été catégorisés en utilisant les classes thérapeutiques EphMRA. La durée de traitement a été estimée à partir du nombre de délivrances remboursées à chaque patient sur un an.

En juin 2002, en Alsace, le régime général d'assurance maladie a remboursé 779 prescriptions de psychotropes destinées à des enfants et 863 prescriptions de psychotropes destinées à des adolescents, le détail des médicaments est donné dans le Tableau 18. On ne dispose pas des pourcentages d'enfants et d'adolescents utilisant des psychotropes dans chaque tranche d'âge, car les effectifs ne sont pas rapportés à un dénominateur (nombre de sujets bénéficiaires dans chaque classe d'âge). Il est donc impossible de comparer les fréquences de prescription en fonction de l'âge.

Tableau 18. Psychotropes prescrits selon l'âge des patients (Alsace, régime général d'assurance maladie, juin 2002)

	Classes pharmaco-thérapeutiques						Total
	Antipsychotiques	Hypnotiques non barbituriques	Tranquillisants	Antidépresseurs ³	Psychostimulants	Nootropiques	
Enfants¹	94	160	330	107	82	6	779
<1an	0	3	5	0	0	0	8
1-4 ans	4	63	125	3	2	1	198
5-9 ans	30	49	105	34	54	3	275
10-14 ans	60	45	95	70	26	2	298
Adolescents²	180	113	315	241	4	10	863
Total	274	273	645	348	86	16	1 642

1. Moins de 15 ans ; 2. 15-19 ans ; 3. Inclut les thymorégulateurs

Sur une année, le régime général d'assurance maladie a remboursé en Alsace des traitements psychotropes à 2,0 % des enfants et 4,0 % des adolescents. A noter que 30 % des prescriptions destinées aux enfants concernaient des produits pouvant être prescrits dans d'autres situations que des affections psychiatriques (diazépam, hydroxyzine) ; en excluant ces médicaments, le taux de consommateurs est de 1,4 % pour les enfants.

Plus d'une prescription sur 10 (12,6 %) chez les enfants correspondait à des médicaments sans indication reconnue par l'AMM pour une utilisation avant l'âge de 15 ans, avec un pourcentage variable selon la classe thérapeutique :

29,0 % pour les antidépresseurs, 27,7 % pour les antipsychotiques, 19,4 % pour les hypnotiques et 3,0 % pour les tranquillisants. Concernant la durée des traitements, sur l'année, une seule délivrance de psychotropes est identifiée pour les trois-quarts (76 %) des enfants et 61 % des adolescents ; seuls 5 % des enfants et 10 % des adolescents ont en plus de 5 délivrances. Les prescripteurs sont le plus souvent des médecins généralistes et des médecins hospitaliers ; pour ces derniers la spécialité n'est pas identifiée, il n'est donc pas possible de déterminer le taux de psychiatres et pédiatres (Tableau 19).

Tableau 19. Discipline d'exercice des médecins prescripteurs de psychotropes selon l'âge des patients (Alsace, régime général d'assurance maladie, juin 2002)

	Généraliste	Pédiatre	Psychiatre ou neuropsychiatre	Autres spécialistes	Hospitalier ³
	%	%	%	%	%
Enfants¹	57,4	9,0	4,3	4,9	24,4
<1 an	62,5	25,0	0,0	0,0	12,5
1-4 ans	61,6	15,6	0,5	7,1	15,2
5-9 ans	55,6	6,9	1,8	5,1	30,6
10-14 ans	56,0	6,0	9,4	3,4	25,2
Adolescents²	62,1	1,2	10,3	2,1	24,3
Total	59,8	4,9	7,5	3,4	24,4

1. Moins de 15 ans ; 2. 15-19 ans ; 3. Consultations externes

Cette étude présente les limites inhérentes aux bases de données de l'assurance maladie : motifs de prescription non connus, prescriptions hospitalières non prises en compte. On peut rappeler que l'une des rares études françaises sur l'usage des psychotropes chez les enfants a également été conduite en Alsace (Cf. chapitre B de cette même question, section « Etudes portant sur des populations spécifiques »)³¹, alors que paradoxalement cette région se caractérise par le plus faible taux d'usage de psychotropes chez les adolescents et jeunes adultes (Cf. chapitre E de cette même question section « INPES »). Même si ces prescriptions ne concernent qu'un pourcentage très réduit d'enfants, un élément notable est là encore que la prescription d'hypnotiques et de tranquillisants débute très précocement, avant l'âge d'un an ; les antidépresseurs (incluant les thymorégulateurs) et psychostimulants étant prescrits à partir de 5 ans, et les antipsychotiques à partir de l'adolescence.

2. CANAM (Caisse Nationale d'Assurance Maladie des professions indépendantes)

La CANAM est la caisse nationale qui gère le régime obligatoire d'assurance maladie maternité des artisans, commerçants, industriels et professions libérales, en activité ou retraités. Cette caisse compte 3 millions de bénéficiaires dont 1,3 millions d'actifs et près de 600 000 retraités. C'est le 3^{ème} régime français d'assurance maladie.

a) Enquête nationale sur la prescription de psychotropes

Les données présentées ici sont issues d'une enquête de grande envergure réalisée en 1996 sur la prescription de psychotropes par la CANAM⁴⁹⁻⁵¹. Les rapports présentant les résultats de cette étude nous ont été communiqués par G.R. Auleley du Service Médical National de la CANAM.

Première phase : étude des prescriptions de psychotropes un jour donné

Dans une première phase, les praticiens conseils ont analysé 25 378 prescriptions pharmaceutiques liquidées au cours d'une journée choisie au hasard (8 février 1996) dans 6 régions (Ile de France, Midi-Pyrénées, Centre, Poitou-Charentes, Lorraine, Pas de Calais) représentant une population de 838 695 bénéficiaires de ce système. L'ensemble des prescriptions (n=2 952) comportant un ou plusieurs psychotropes ont été retenues. Les 101 psychotropes explorés incluaient les principales classes pharmacologiques, à l'exception des "sédatifs divers", à base de plantes ou d'oligoéléments. Ces prescriptions représentaient 11,6 % de l'ensemble des prescriptions avec des extrêmes allant de 9,8 % dans la région Centre à 14,7 % dans la région Midi-Pyrénées.

Plus de la moitié (50,5 %) des prescriptions de psychotropes concernaient des personnes de plus de 70 ans, et 82 % des sujets plus de 50 ans. Les femmes étaient surprésentées parmi les usagers de psychotropes (62 % pour 48 % des bénéficiaires du régime d'assurance maladie des professions indépendantes). Plus d'un tiers (38,2 %) des ordonnances de psychotropes étaient faites à des bénéficiaires d'une ETM (exonération du ticket modérateur), alors que ce pourcentage était de 11,6 % dans la population d'étude ; le motif de l'ETM était majoritairement une affection cardiovasculaire (23,2 % des prescriptions), l'ETM pour affection psychiatrique (incluant les démences séniles ou préséniles) ne représentant que 6,3 % des prescriptions. Ce résultat étant probablement lié au fait que ce motif d'ETM est plus fréquent dans la classe d'âge où les psychotropes sont les plus prescrits, et ne préjuge pas d'un lien entre maladie cardiovasculaire et prescription de psychotropes.

Le prescripteur était majoritairement un médecin généraliste (89,8 %), les psychiatres (4,0 %) et autres spécialistes (6,1 %) n'assurant qu'un pourcentage très faible des prescriptions, avec toutefois des variations régionales (psychiatres 6,1 % en Ile de France et 0 % dans le Pas de Calais par exemple, ce résultat étant très probablement explicable par la forte pénurie de psychiatres dans cette région).

Les types de psychotropes prescrits sont présentés dans le Tableau 20, les plus utilisés sont les benzodiazépines anxiolytiques, présentes dans 54,2 % des prescriptions de psychotropes, seules ou en association, suivies par les hypnotiques (34,4 %) et les antidépresseurs (29 %). Le Temesta[®] et le Lexomil[®] représentent à eux deux 60 % des anxiolytiques benzodiazépiniques, le Stilnox[®] et l'Imovane[®] 63 % des hypnotiques et le Prozac[®] 33 % des antidépresseurs.

Tableau 20. Classes thérapeutiques utilisées dans l'enquête CANAM 1996

	n	%
1. Anxiolytique benzodiazépinique	1 006	34,1
2. Antidépresseur	311	10,5
3. Neuroleptique	93	3,1
4. Anxiolytique non benzodiazépinique	120	4,1
5. Hypnotique benzodiazépinique	469	15,9
6. Hypnotique non benzodiazépinique	137	4,6
7. 1 + 2	251	8,5
8. 1 + 6	34	1,1
9. 2 + 3	21	0,7
10. Autres associations	510	17,3

Le Tableau 21 indiquant la répartition des prescriptions en fonction des classes d'âge montre que, quel que soit le psychotrope, celles ci concernent surtout les personnes de plus de 50 ans, et sont très rares avant 20 ans. La tranche d'âge 21-50 ans est relativement plus représentée pour les prescriptions d'antidépresseurs que pour les autres classes thérapeutiques.

Tableau 21. Répartition des prescriptions de chaque classe thérapeutique par classe d'âge dans l'enquête CANAM 1996

	AX bzd ¹ (%)		AX non bzd (%)		HY bzd ² (%)		HY non bzd (%)		Antidépres. (%)		Neuroleptique(%)	
	isolées n=1 006	ensemble n=1 599	isolées n=120	ensemble n=255	isolées n=469	ensemble n=824	isolées n=137	ensemble n=191	isolées n=311	ensemble n=851	isolées n=93	ensemble n=230
≤ 20 ans	-	0,3	-	0,0	-	0,2	-	1,0	-	0,9	-	0,9
21-50 ans	17,4	19,4	16,7	15,7	7,9	12,6	8,8	10,5	21,5	24,9	12,9	19,1
51-70 ans	33,7	34,5	28,3	29,0	27,7	30,5	35,0	29,3	30,9	34,2	24,7	25,7
> 70 ans	48,5	45,8	55,0	55,3	64	56,7	54,7	59,2	45,7	40,0	59,1	54,3

1. Anxiolytique benzodiazépinique ; 2. Hypnotique benzodiazépinique

L'analyse des co-prescriptions (Tableau 22) montre que la monothérapie représente le cas de figure le plus fréquent, sauf chez les sujets ayant une ALD (Affection Longue Durée) pour motif psychiatrique, pour lesquels les associations de 3 médicaments et plus représentent plus d'un tiers des prescriptions. La monothérapie est d'autant moins fréquente que le sujet est jeune (21-50 ans 61,6 % ; 51-70 ans : 69,3 % ; plus de 70 ans : 73,1 %). Les prescriptions des généralistes sont dans 71,4 % des cas des monothérapies, alors que ce n'est le cas que pour 24,4 % de celles issues de psychiatres. Même s'il n'a pas été procédé à une analyse des caractéristiques associées à la polythérapie, on peut néanmoins supposer qu'elles reflètent les différences de gravité entre les pathologies suivies en médecine générale et en psychiatrie, et le fait que les pathologies psychiatriques les plus sévères débutent le plus souvent avant 30 à 40 ans.

Tableau 22. Nombre de médicaments prescrits dans l'enquête CANAM 1996

	Sur l'ensemble des prescriptions		Si existence du ticket modérateur ¹		Si ALD psychiatrique ¹ (n=187)	
	N	%	N	%	n	%
Monothérapie	2 068	70,0	-	68,8	61	32,6
Bithérapie	666	22,6	-	22,2	62	33,2
Trithérapie	169	5,7	-	6,4	42	22,5
Quadrithérapie	38	1,3	-	1,9	15	8,0
Pentathérapie	11	0,4	-	0,7	7	3,7

1. Affection Longue Durée

Les durées moyennes de prescription (Tableau 23) les plus longues sont retrouvées pour les anxiolytiques benzodiazépiniques (45 jours) et pour les antidépresseurs (42 jours) en prescriptions isolées. A noter que la durée n'est pas indiquée dans 35 % des cas. Sur les cas renseignés, les généralistes prescrivent sur une durée significativement plus longue que les psychiatres (39,4 j vs. 32,8 j) mais plus courte que les "autres spécialistes" (56,4 j).

Tableau 23. Durée de prescription dans l'enquête CANAM 1996

	Moyenne (j)	Ecart-type	Minimum (j)	Maximum (j)
1. Anxiolytiques bzd (n=578)	44,83	29,13	2	240
2. Antidépresseurs (n=216)	42,26	28,65	5	180
3. Neuroleptiques (n=66)	32,08	16,59	5	120
4. Anxiolytiques non bzd (n=77)	35,90	25,39	3	180
5. Hypnotiques bzd (n=317)	39,23	23,35	7	180
6. Hypnotiques non bzd (n=68)	35,88	22,81	5	180
7. 1 + 2 (n=190 ¹)	38,07	23,52	10	180
8. 1 + 6 (n=21 ¹)	44,19	37,11	28	180
9. 2 + 3 (n=15 ¹)	32	16,32	15	90
10. Autres associations (n=367 ¹)	36,36	21,02	3	180
Pour l'échantillon total (n=1914 ¹)	40,10	25,73	2	240

1. Benzodiazépinique

Une étude subsidiaire a été conduite sur les prescriptions comportant un antidépresseur (28,8 % des prescriptions). Les résultats principaux montrent que ces prescriptions sont plus fréquentes chez les sujets les plus jeunes : 4 prescriptions sur 10 concernent un patient de moins de 50 ans contenant un antidépresseur. Même si dans 83,7 % des cas ces prescriptions sont faites par les généralistes, le recours au psychiatre est plus important en cas de prescription d'un antidépresseur (9,5 % des ordonnances avec antidépresseurs vs. 1,8 % des ordonnances sans). Les ordonnances avec antidépresseurs incluent plus souvent plusieurs psychotropes que celles sans (64 % vs. 16 %). En 1996, 4 spécialités représentaient 66,5 % des prescriptions d'antidépresseurs (Prozac[®] : 33 % ; Athymil[®] : 12,9 % ; Anafranil[®] : 11,5 % ; Deroxat[®] : 9,0 %) et les ISRS représentaient 46 % du marché des antidépresseurs.

Seconde phase : contexte clinique à l'origine des prescriptions

Cette phase de l'enquête CANAM a porté sur le contexte clinique à l'origine de la prescription à partir d'un échantillon de prescripteurs, sélectionnés par tri aléatoire, correspondant à 738 prescriptions. Un questionnaire leur a été adressé. Le taux de réponse était de 61 %. Les réponders différaient des non-réponders par une clientèle plus âgée, avec plus de patients ayant une affection de longue durée psychiatrique, et une durée plus longue de prescription des psychotropes. En d'autres termes, il existait un biais de réponse favorisant la participation de prescripteurs avec une sur-représentation d'usagers (au long cours) de psychotropes dans leur clientèle.

Seuls seront détaillées ici les résultats apportant des informations complémentaires par rapport à ceux de la phase 1. Dans plus de la moitié des cas (52,5 %), la prescription correspondait à un renouvellement (avec une posologie

non modifiée pour 80 % des prescriptions) et dans 24,2 % des cas, à une première prescription ; dans 23,3 % des cas, cette information était non renseignée.

Lorsqu'il s'agissait d'un renouvellement, les traitements psychotropes étaient prescrits depuis « plusieurs années » dans 47 % des cas pour l'ensemble des classes thérapeutiques, pour 52 % des prescriptions d'anxiolytiques, pour 59 % des prescriptions d'hypnotiques et pour 26 % des prescriptions d'antidépresseurs. Si le premier prescripteur était documenté, il s'agissait d'un médecin généraliste dans 61 % des cas, d'un psychiatre dans 26,5 % des cas, et d'un autre spécialiste pour les cas restants. Ces proportions varient en fonction de la classe thérapeutique, les traitements neuroleptiques étant par exemple le plus souvent initiés par des psychiatres.

Le prescripteur prévoyait un arrêt de la prescription des psychotropes uniquement dans un tiers de cas, l'arrêt n'était pas prévu pour 45 % des prescriptions d'antidépresseurs, 52 % des prescriptions d'anxiolytiques, 57 % des prescriptions d'hypnotiques, et 64 % des prescriptions de neuroleptiques. Cet arrêt était envisagé pour plus de la moitié des patients de moins de 51 ans, 39 % des patients âgés de 51 à 70 ans, et seulement 23 % des personnes âgées de plus de 70 ans. Le motif de poursuite du traitement psychotrope lorsque l'arrêt n'était pas envisagé était l'état clinique actuel du patient dans 79 % des cas, et un échec d'une tentative de sevrage dans 16 % des cas (motif invoqué dans 32 % des cas pour la poursuite des hypnotiques).

Commentaires

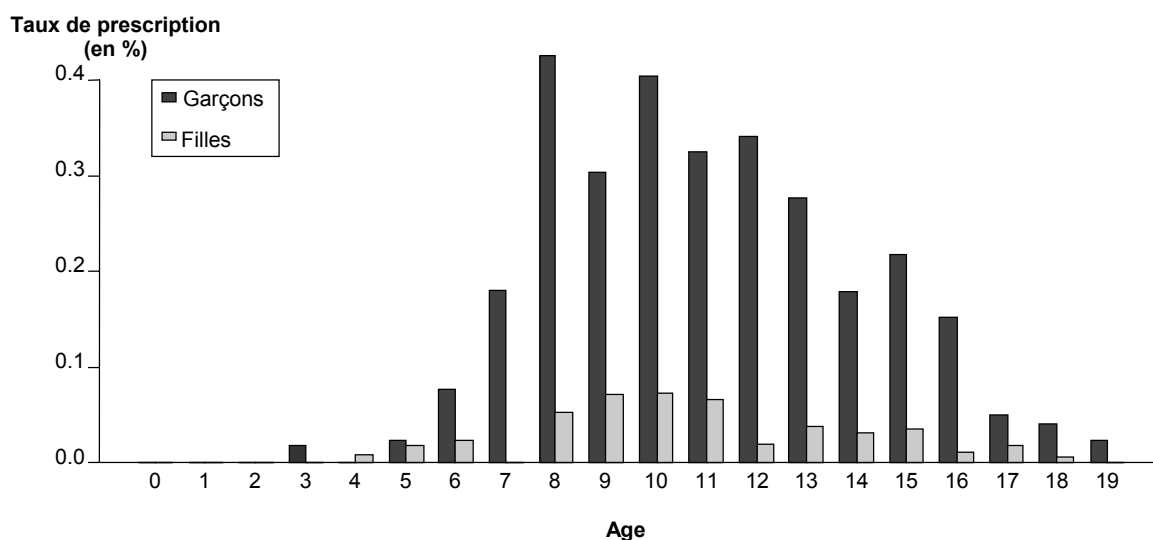
La principale limite de cette enquête est d'être basée sur les prescriptions un jour donné et non sur les patients. Elle ne permet donc pas d'évaluer de manière exhaustive la consommation réelle des bénéficiaires, puisque ceux ci peuvent avoir d'autres psychotropes n'ayant pas fait l'objet d'un renouvellement ce jour là. Cette enquête a néanmoins plusieurs intérêts. Elle montre qu'un jour donné, plus d'une prescription sur 10 aux adhérents du régime d'assurance maladie des professions indépendantes incluait un psychotrope. Un résultat intéressant est le fait que même si les prescriptions de psychotropes sont d'autant plus fréquentes que le bénéficiaire est âgé, la polythérapie est plus fréquente chez les sujets jeunes. L'enquête postale auprès des prescripteurs met en exergue le fait qu'il s'agit le plus souvent de prescriptions de longue durée que le prescripteur envisage rarement d'interrompre, d'autant plus que le patient est âgé. L'échec d'une tentative de sevrage n'explique qu'un nombre restreint des poursuites de prescription (sauf pour les hypnotiques). L'imprécision du motif « état clinique actuel du patient » inclut probablement nombre de situations disparates, telles que la persistance effective des troubles ayant motivé la prescription, mais aussi des prescriptions routinières pour lesquelles toute tentative de modification serait estimée par le médecin comme trop coûteuse en temps, ou considérée *a priori* comme vouée à l'échec, ou refusée par le patient.

b) Consommation de psychotropes chez l'enfant et l'adolescent âgé de 0 à 19 ans

Cette étude a été réalisée pour le présent rapport grâce à une collaboration entre le service médical de la CANAM (GR Auleley et J Deligne) et l'unité INSERM U 669 (B. Falissard, I. Gasquet, E Acquaviva). Elle repose sur l'analyse des données dont dispose la CANAM sur la consommation de psychotropes chez l'enfant et l'adolescent.

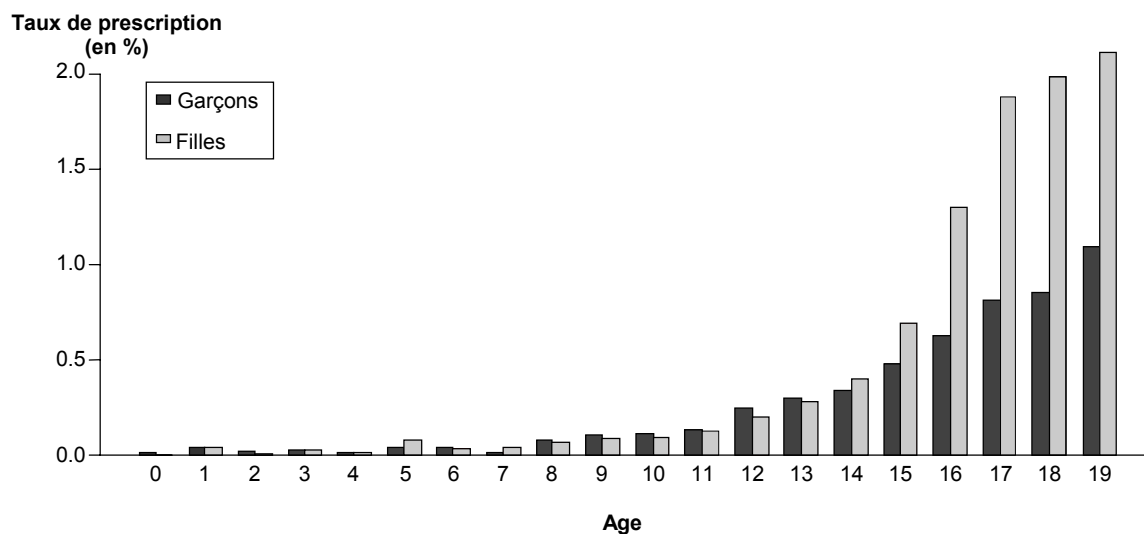
Pour l'année 2004, ont été recueillies l'ensemble des ordonnances des enfants d'assurés âgés de 0 à 19 ans comportant la prescription d'au moins un médicament psychotrope. Le terme psychotrope est ici défini par le code ATC N05 (psycholeptiques) ou N06 (psychoanaleptiques). Il correspond aussi aux prescriptions de phytothérapie (Antinerveux Lesourd[®], Cardiacalm[®], Cimipax[®], Euphytose[®], Passiflorine[®], Spasmine[®], Spasmosédine[®], Sympaneuro[®], Sympathyl[®], Sympavagol[®], Vagostabyl[®]). Sont rapportés ici les pourcentages de sujets ayant bénéficié au moins une fois dans l'année d'une prescription de ces produits, calculés par rapport à l'ensemble des enfants assurés à la CANAM et âgés de 0 à 19 ans (n = 536 606, 265 548 filles et 271 058 garçons).

Figure 7. Prescriptions de méthylphénidate en 2004



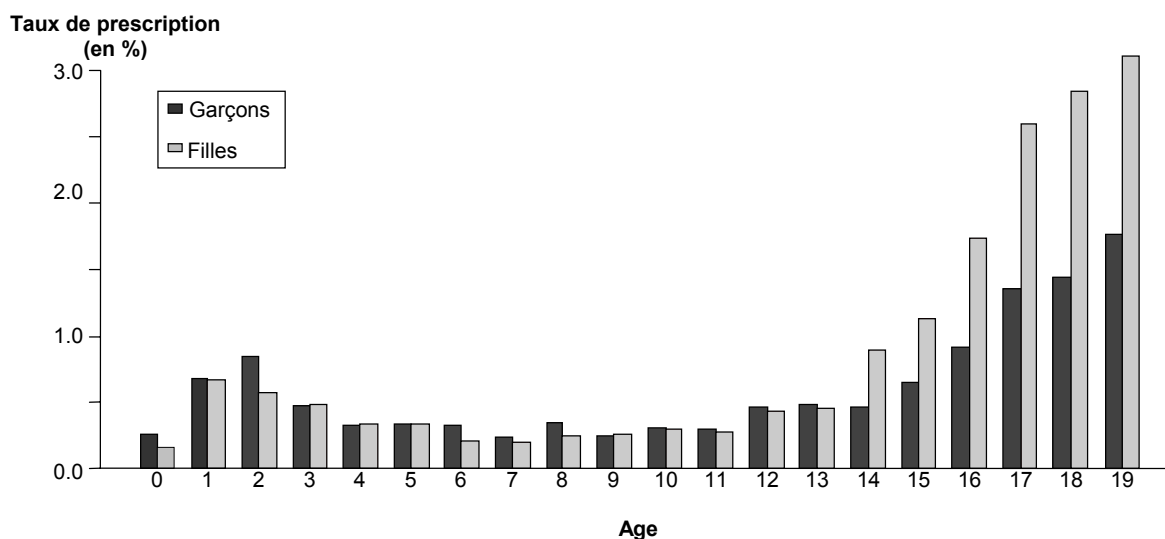
La prescription de méthylphénidate (Figure 7), dont l'indication est l'hyperactivité de l'enfant et de l'adolescent, est nettement plus importante chez les garçons que chez les filles, en accord avec le *sex ratio* de ce trouble. Un maximum est atteint vers l'âge de 8-12 ans (0,4 % de prescription chez les garçons).

Figure 8. Prescriptions d'antidépresseurs (ISRS) en 2004



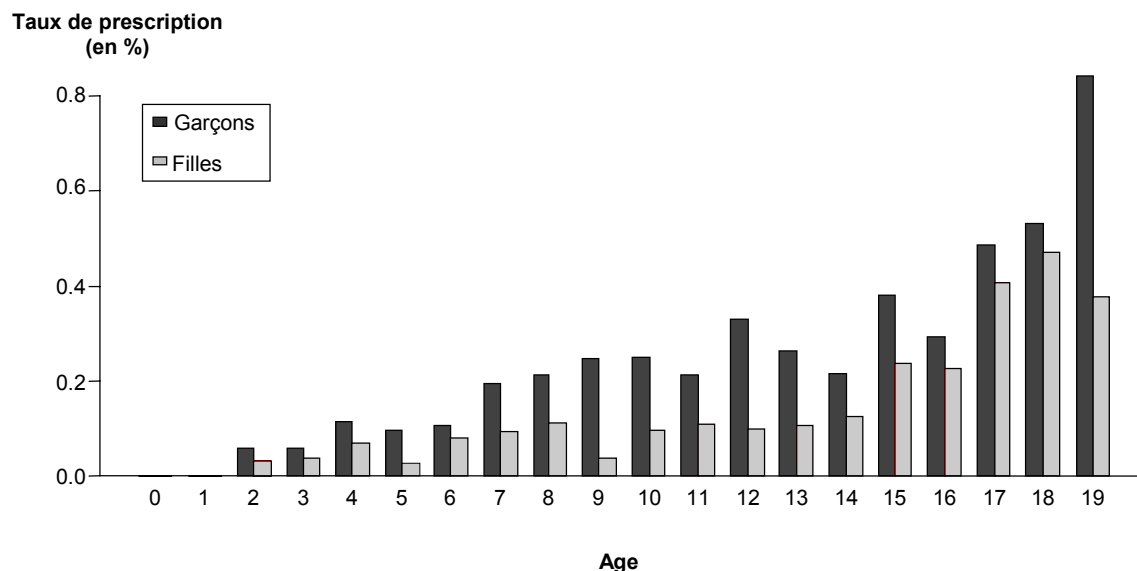
La consommation des antidépresseurs augmente avec l'âge (Figure 8), avec une accélération observée à l'adolescence, plus précoce et plus marquée chez les filles que chez les garçons. À 18 ans, 2 % des filles ont eu une ordonnance d'antidépresseur dans l'année 2004.

Figure 9. Prescriptions de benzodiazépines en 2004



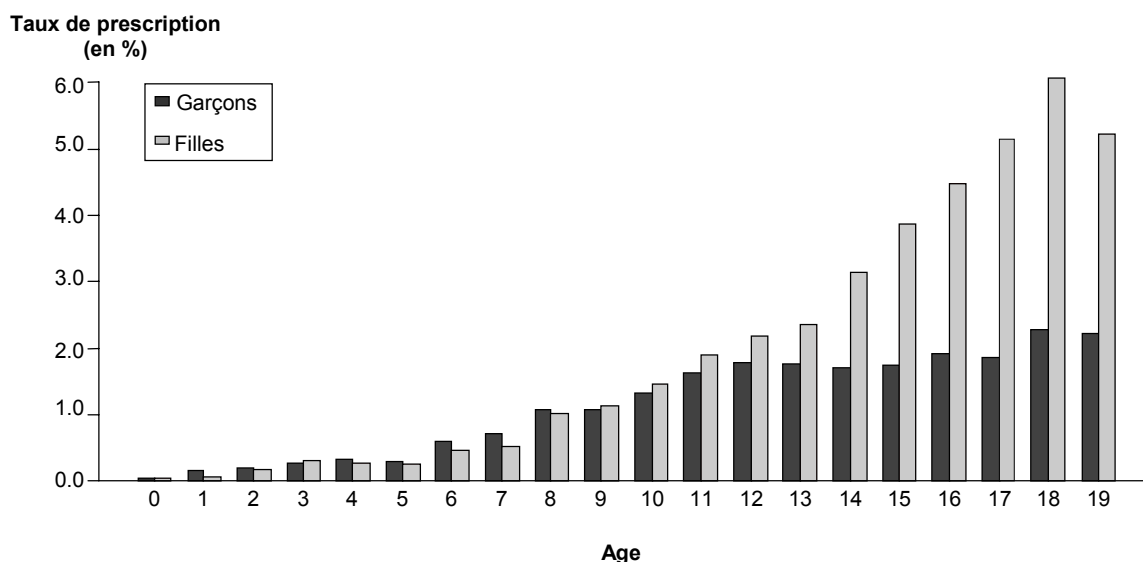
La consommation des benzodiazépines est bimodale (Figure 9). Le pic observé aux bas âges correspond vraisemblablement à des prescriptions pour convulsions. Le pic observé à l'adolescence, là encore plus marqué chez les filles, est à rapprocher de celui observé avec les antidépresseurs. À 18 ans, 3 % des filles ont eu une prescription de benzodiazépines durant l'année 2004.

Figure 10. Prescriptions d'antipsychotiques en 2004



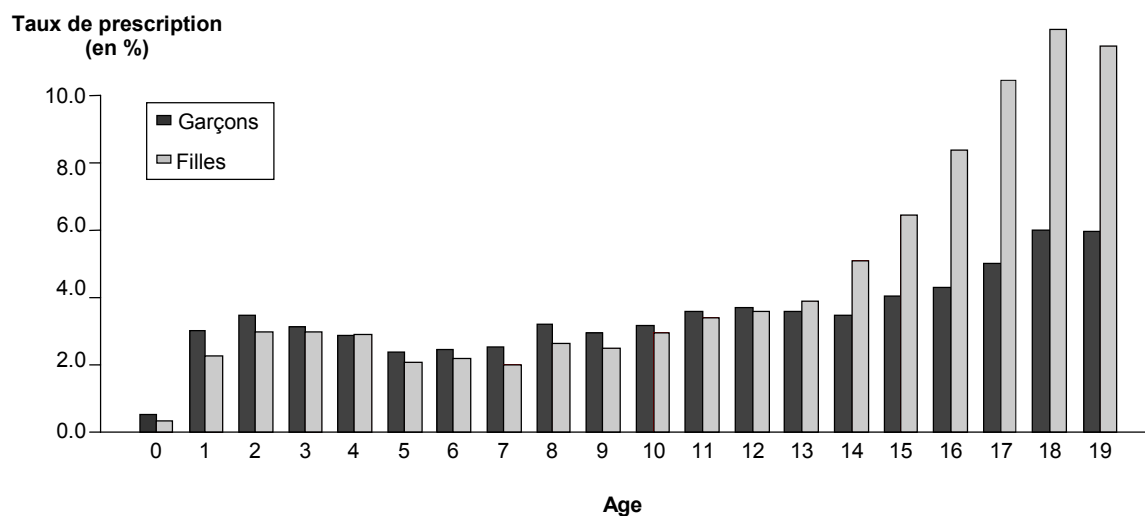
Les prescriptions de neuroleptiques sont plus fréquentes chez les garçons que chez les filles quel que soit l'âge (Figure 10), le pourcentage augmentant progressivement avec l'âge. Ces prescriptions sont vraisemblablement en rapport avec des troubles des conduites ou des pathologies psychotiques (troubles envahissants du développement, schizophrénie).

Figure 11. Prescriptions d'Euphytose[®], Spasmine[®], etc. en 2004



Le profil de consommation de phytothérapie est superposable au profil de consommation d'antidépresseurs ou de benzodiazépines (Figure 11). À 18 ans, 6 % des filles ont eu une ordonnance d'un de ces produits en 2004.

Figure 12. Prescriptions d'au moins un psychotrope en 2004



Au total, à 18 ans, environ 5 % des garçons et 10 % des filles ont eu une prescription d'au moins un médicament psychotrope en 2004 (Figure 12).

Cette étude confirme que l'usage de médicaments psychotropes débute précocement, même si cette prescription reste exceptionnelle chez l'enfant. Le taux de prescription reste relativement stable jusqu'à l'âge de 13 ans (autour de 4 %) pour augmenter par la suite et atteindre un maximum autour de l'âge de 18 ans. Le profil de consommation des adolescents est superposable à celui des adultes en termes de *sex ratio*, avec une sur-représentation féminine, particulièrement marquée pour les antidépresseurs, benzodiazépines et produits phytothérapiques. Comparativement aux autres pays européens, l'écart est surtout marqué concernant les prescriptions de méthylphénidate. En France, comme dans les autres pays étudiés, la grande majorité des prescriptions de ce médicament concerne les enfants âgés de 5 à 15 ans, et essentiellement les garçons. Le pourcentage de prescriptions est inférieur en France par rapport au Royaume-Uni, à l'Allemagne et aux Pays-Bas : il se situe dans ces pays entre 0,5 et 1 % entre l'âge de 5 ans et la fin de l'adolescence, alors que chez les enfants d'adhérents de la CANAM, le pourcentage maximum de prescriptions, atteint chez les garçons entre 8 et 10 ans, est voisin de 0,4 %.

3. MGEN (Mutuelle générale de l'éducation nationale)

Les données concernant la consommation et les pratiques de prescription issues des premières analyses sur les données de la banque de liquidation 2004 de la MGEN nous ont été communiquées par V. Kovess, Fondation MGEN pour la santé Publique, Université Paris 5. Deux échantillons ont été tirés au sort parmi les assurés : le premier (n = 20 099) incluait les personnes âgées de 18 ans et plus, le second (n = 7550) celles des 17 ans et moins. L'étude a porté sur les

remboursements de la MGEN pour les adultes et les enfants du 1/1/2004 au 31/12/2004.

Les médicaments du système nerveux (code ATC « N », incluant les psychotropes et les traitements neurologiques) se situent au 2^{ème} rang des dépenses MGEN en 2004 (3^{ème} en 2001) et représentent 17,5 % de la dépense pharmaceutique totale. Plus d'un assuré sur 4 (26,4 % ; 17,1 % des hommes et 32,8 % des femmes) ont eu au moins une prescription de psychotrope en 2004, avec en tête les anxiolytiques (15,4 %), les hypnotiques (13,9 %) et les antidépresseurs (10,7 %). Les co-prescriptions les plus fréquentes concernent l'association anxiolytique-hypnotique (43,5 % des usagers d'hypnotiques ont également une prescription d'anxiolytique, et 39,2 % des usagers d'anxiolytiques ont une prescription d'hypnotique) et anxiolytiques-antidépresseurs (41,6 % des usagers d'anxiolytiques ont une prescription d'antidépresseur, et 60,1 % des usagers d'antidépresseurs ont une prescription d'anxiolytique).

Les données d'usage par âge (Tableau 24) montrent une croissance de la consommation des psychotropes avec l'âge avec plus de la moitié (57,0 %) des sujets âgés de plus de 80 ans ayant au moins une prescription de psychotropes en 2004.

Tableau 24. Taux annuel (%) de consommateurs de psychotropes selon la classe thérapeutique et l'âge en 2004, enquête MGEN

	Anti- psychotique	Hypnoti- que	Anxioly- tique	Anti- dépresseur	Normothy- mique	Psycho- stimulant	Sevrage alcool	Sevrage drogue	Ensemble
0-9	0,1	1,4	2,0	0,7	0,0	0,0	0,0	0,0	3,9
10-19	0,4	4,3	2,2	1,1	0,0	0,2	0,0	0,0	6,7
20-29	0,5	9,4	7,1	5,3	0,2	0,0	0,0	0,0	15,0
30-39	1,0	12,2	13,9	10,3	0,4	0,0	0,2	0,1	24,0
40-49	1,8	16,5	17,6	14,3	0,8	0,0	0,7	0,0	30,6
50-59	2,5	19,9	23,0	16,8	1,0	0,0	0,5	0,0	38,3
60-69	2,0	18,9	22,1	13,4	0,7	0,0	0,2	0,0	36,4
70-79	2,7	22,9	26,9	16,4	0,8	0,0	0,0	0,0	44,2
≥80	5,4	30,3	34,2	22,9	0,5	0,0	0,1	0,0	57,0

4. Mutualité Sociale Agricole (MSA)

Des données succinctes sur l'usage des psychotropes chez les assurés de la MSA sont fournies par une analyse des données recueillies lors de 35 000 examens de santé pratiqués en 2000⁵². Ici encore, on retrouve une forte prévalence d'usage de médicaments psychotropes, avec 43,9 % des assurés âgés de 38 à 65 ans déclarant consommer des médicaments « contre l'anxiété, la dépression ou les troubles du sommeil ». On dispose toutefois de peu d'informations sur la méthode utilisée, et les sujets acceptant un examen de santé ne sont pas forcément représentatifs de l'ensemble des assurés de la MSA.

D. AGENCE FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTÉ (AFSSAPS)

Un rapport sur l'étude de la prescription et de la consommation des antidépresseurs en ambulatoire a été publié en 1998 par l'Observatoire National des Prescriptions et Consommations des Médicaments, sous l'égide de l'Afssaps⁵³. Ce rapport synthétise les études passées en revue dans ce chapitre et présente les résultats d'une étude comparative du traitement de la dépression en médecine générale en France, au Royaume-Uni et en Allemagne. Cette étude a été réalisée entre 1995 et 1997 par la Direction des Etudes et de l'Information Pharmaco-Economiques de l'Afssaps à partir des données commandées à la société IMS. Cette société réalise des études, généralement pour l'industrie pharmaceutique, à partir de panels de médecins sélectionnés sur la base du volontariat. La taille des panels était variable selon les pays (400, 500 et 900 médecins généralistes par trimestre respectivement pour la France, le Royaume-Uni et l'Allemagne). Le panel était permanent au Royaume-Uni, et tournant ou partiellement tournant en Allemagne et en France (fréquence de renouvellement non précisée). Les diagnostics psychiatriques étaient choisis sur une liste pré-établie au Royaume-Uni, alors qu'en France et en Allemagne le médecin inscrivait le diagnostic selon sa propre terminologie. Les diagnostics de dépression ont été recodés selon la classification internationale CIM-9 par la société IMS. La classe des antidépresseurs retenue par IMS comporte des molécules qui ne bénéficiaient pas de l'indication « dépression » en France (lithium, Dépamide[®] par exemple). Inversement, le Dogmatil[®] considéré comme antidépresseur uniquement en Allemagne n'est pas inclus dans cette classe. Les résultats concernent l'ensemble des panels (tous âges confondus).

En 1997, le nombre de consultations pour dépression ayant donné lieu à un traitement était plus élevé en France (163/1 000 habitants) qu'au Royaume-Uni (155/1 000) et qu'en Allemagne (68/1 000). L'augmentation du nombre de consultations entre 1995 et 1997 était plus importante au Royaume-Uni qu'en France (33,6 % vs 18,4 %), et était stable en Allemagne. Un patient pouvant consulter plusieurs fois par an, ce nombre ne permet donc pas d'estimer la prévalence de la maladie.

Le nombre de prescriptions d'antidépresseurs pour cent diagnostics de dépression concernait, en 1997 en France, la quasi-totalité des sujets pour lesquels ce diagnostic était posé par un généraliste (93,7 % des cas), discrètement plus élevé qu'au Royaume-Uni (86,3 % des cas) et surtout qu'en Allemagne (62,1 %).

Tableau 25. Nombre de prescriptions d'antidépresseurs dans la dépression et part relative des principales classes d'antidépresseurs en 1997.

	France	Royaume-Uni	Allemagne
Nombre de prescriptions d'antidépresseurs dans la dépression (en milliers)	8 964	7 868	3 461
Part relative des 10 premiers antidépresseurs prescrits dans la dépression dont :	87,2 %	81,8 %	51,9 %
- Inhibiteurs non sélectifs du recaptage des monoamines (dont les imipraminiques)	15,5 %	35,6 %	35,0 %
- Inhibiteurs sélectifs du recaptage de sérotonine (ISRS)	54,1 %	46,3 %	-
- Inhibiteurs de la monoamine oxydase	-	-	0,18 %
-Autres antidépresseurs (miansérine, tianeptine, viloxazine..)	17,6 %	-	-
-Phytothérapie	-	-	15 %

La part relative des dix premiers antidépresseurs était plus faible en Allemagne qu'en France et au Royaume-Uni. Les médecins généralistes allemands se distinguaient des médecins des deux autres pays par la prescription de phytothérapie (incluant le millepertuis) et par l'absence de prescription d'ISRS.

L'interprétation de ces résultats doit prendre en compte plusieurs limites, les plus importantes étant liées à l'absence de représentativité des médecins participants aux panels de la société IMS, et au fait que les diagnostics de dépression étaient, dans deux des pays, ceux posés par les médecins et ne reposaient pas sur des critères diagnostiques standardisés. Seule la prescription d'antidépresseurs dans l'indication dépression a été étudiée, cette étude ne permet donc de connaître l'utilisation des antidépresseurs en dehors de cette pathologie. L'écart entre la France et le Royaume-Uni est ainsi relativement modéré, avec un profil de prescription globalement similaire pour tous les paramètres étudiés, qui diffère nettement de celui de l'Allemagne.

E. AUTRES SOURCES DE DONNÉES ISSUES DES ORGANISMES PUBLICS

1. IRDES (Institut de Recherche et Documentation en Économie de la Santé)

Une enquête, maintenant assez ancienne, a été réalisée en 1991 par le CREDES (Centre de Recherche, d'Etude et de Documentation en Economie de la Santé) devenu IRDES (Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé), en collaboration avec l'INSEE⁵⁴. Sur les 21 600 personnes de 20 ans et plus participant à l'enquête, 11,3 % consommaient des psychotropes au moins une fois par semaine depuis au moins 6 mois, cette fréquence étant de 7,3 % pour les anxiolytiques, 3,6 % pour les hypnotiques, 2,0 % pour les antidépresseurs, 0,7 % pour les neuroleptiques et 0,2 % pour les psychostimulants. Plus de la moitié (57 %) des consommateurs réguliers prenaient leur traitement depuis au moins 5 ans (soit 6,4 % de l'échantillon), et un tiers depuis 10 ans. La part des psychotropes dans l'ensemble de la consommation pharmaceutique représentait 7,6 % des acquisitions de produits pharmaceutiques des adultes.

2. OFDT (Observatoire Français des Drogues et Toxicomanie)

a) Rapports

L'OFDT publie régulièrement des rapports proposant un état des lieux sur les drogues et dépendances^{55 56}. Les données utilisées sont issues d'enquêtes en population générales, de données de vente, de registres (statistiques nationales issues de déclaration obligatoire tels que registre de décès...), de statistiques administratives, d'études qualitatives et de la surveillance des phénomènes émergents (dispositif TREND (Tendances Récentes et Nouvelles Drogues) mise en place par l'OFDT depuis 1999, cf. Question 6).

Les médicaments psychotropes y sont considérés comme des « drogues » (ou « produits psychoactifs ») au même titre que les substances illicites, l'alcool et le tabac, ce qui est un choix très contestable, car aucune différenciation n'est faite entre usage de médicaments psychotropes à visée thérapeutique, sur prescription médicale, et consommation de médicaments détournés de leur usage ou consommation abusive (cf. Question 6).

Un rapport sur l'épidémiologie de la consommation des psychotropes réalisé par un groupe d'étude coordonné par le Dr Cadet-Taïrou sous l'égide de l'OFDT va être prochainement publié. Ce rapport nous a été communiqué par la coordonnatrice du groupe d'étude, et les informations issues de ce rapport ont été utilisées dans plusieurs sections de la présente étude, en citant à chaque fois la source⁵⁷.

b) Usage de médicaments psychotropes chez les adolescents : enquêtes ESPAD et ESCAPAD

Les données des rapports et études de l'OFDT concernant les adolescents sont issues des enquêtes ESCAPAD (Enquête Santé et Consommation au cours de l'Appel de Préparation à la Défense) et ESPAD (*European School Survey on Alcohol and Other Drugs*).

L'usage de médicaments psychotropes est dénommé « expérimentation » dans le rapport de l'OFDT⁵⁵, mais nous éviterons ici l'emploi de ce terme qui porte à confusion en assimilant la consommation de psychotropes à un usage toxicomane, alors que les informations disponibles dans le rapport ne permettent pas, le plus souvent, de différencier les médicaments utilisés à visée thérapeutique de ceux détournés de leur usage ou consommés de manière abusive. Le critère médicament, prescrit ou non prescrit, n'est pas suffisant pour distinguer ces situations, car des médicaments issus de la pharmacie familiale peuvent être utilisés de manière non abusive chez les adolescents.

ESCAPAD est une enquête transversale interrogeant tous les adolescents passant leur journée d'appel de préparation à la défense (JAPD) le mercredi et le samedi d'une semaine donnée et permettant de donner des résultats précis sur une tranche d'âge restreinte située à la fin de l'adolescence et d'en suivre les

évolutions. Le recueil des informations est fait par auto-questionnaire totalement anonyme portant sur les consommations de produits psychoactifs. Les médicaments psychotropes sont explorés par des questions sur les « *médicaments pour les nerfs, pour dormir* ». La 1^{ère} enquête ESPAD a été menée en 2000 sur 14 553 adolescents métropolitains, les enquêtes suivantes ont porté sur des effectifs comparables (2001 n= 15 582 adolescents ; 2002, n= 16 552 ; 2003, n=15 664)⁵⁸⁻⁶².

À 17 ans, l'usage au cours de la vie de médicaments « *pour les nerfs, pour dormir* » est près de trois fois plus important chez les filles que chez les garçons (Tableau 26). La première prise de psychotropes se situe en moyenne à 15 ans pour les filles et à 14,6 ans pour les garçons. La proportion de consommateurs de médicaments psychotropes augmente avec l'âge chez les filles, entre 14 et 18 ans alors qu'elle est stable chez les garçons. Parmi les jeunes ayant consommé ces produits au cours de l'année, 40 % déclarent 1 ou 2 prises et 30 % plus de 10 prises. Si l'âge, le sexe et l'existence d'un redoublement sont pris en compte dans les analyses, le fait de ne plus être scolarisé n'a pas d'influence sur la consommation de médicaments, ni au cours de la vie, ni au cours de l'année.

Tableau 26. Fréquence de l'expérimentation et de l'usage récent de médicaments psychotropes chez les jeunes à la fin de l'adolescence (Source : ESCAPAD 2000)

	Filles de 17 ans	Garçons de 17 ans	Garçons de 18 ans	Garçons de 19 ans
Usage/vie	29,0 %	10,6 %	12,7 %	13,6 %
Usage/année	23,6 %	7,5 %	8,6 %	9,1 %
Usage/mois	12,6 %	3,9 %	4,6 %	5,6 %

L'enquête ESCAPAD 2003 confirme ces tendances (Tableau 27), et montre une progression de la fréquence d'usage chez les adolescents de 17 ans (19,8 % en 2000 vs. 24,7 % en 2003). Cette enquête apporte des précisions sur la prise régulière de psychotropes : une consommation depuis au moins six mois de médicaments « pour un problème de santé psychologique » est rapportée par 3,2 % des adolescents (5,3 % des filles et 1,3 % des garçons). Le type de médicament est rarement précisé ; ceux cités incluent de plus des spécialités phytothérapeutiques (exemple, Euphytose®) ou des anticonvulsivants (exemple, Dépakine®). Les motifs les plus fréquemment cités sont le stress, les difficultés d'endormissement et la volonté de se soigner. Un médecin est à l'origine de la dernière prise de ces psychotropes dans 49,7 % des cas, un parent dans 28,4 %, le médicament étant pris en autoprescription dans 17,5 % des cas.

Tableau 27. Usage de médicaments psychotropes au cours de la vie, des 12 derniers mois et des 30 derniers jours à 17-18 ans (% en ligne) (Source : ESCAPAD 2003)

		Vie entière	12 derniers mois	30 derniers jours	Usage régulier (10 fois et plus)	Usage quotidien
17 ans						
	Filles	35,5	29,2	17,0	4,5	2,8
	Garçons	14,3	10,1	5,4	1,2	0,5
	Total	24,7	19,5	11,1	2,8	1,6
18 ans						
	Filles	40,1	32,8	18,9	4,9	3,1
	Garçons	16,6	12,2	6,2	1,3	0,9
	Total	28,1	22,3	12,4	3,1	1,9
17-18 ans						
	Filles	37,9	31,1	18,0	4,7	2,9
	Garçons	15,5	11,2	5,8	1,3	0,7
	Total	26,5	20,9	11,8	2,9	1,8

Les données régionales de l'enquête ESCAPAD 2000 montrent que l'usage des psychotropes à 17 ans est uniforme sur tout le territoire pour les filles. La seule différence significative est mise en évidence pour les garçons, avec une plus faible consommation dans la région Nord-Est (7,1 % *vs.* 10,0 % dans l'ensemble des autres régions). A noter que cette région est également celle où la consommation est la plus faible pour les filles (25,2 % *vs.* 28,1 % dans l'ensemble des régions, non significatif). Les régions de forte consommation sont le Centre-Est avec 12,3 % chez les garçons et 33,0 % chez les filles et la région parisienne (uniquement pour les garçons).

Les enquêtes ESCAPAD 2002-2003 comparant les adolescents de la région Ile de France à ceux des autres régions montrent que les niveaux d'usage de psychotropes en Ile de France sont proches de ceux du reste de la France, même si le taux d'usage, au moins une fois dans la vie, est légèrement plus élevé pour les garçons en Ile de France par rapport au reste du pays (Tableau 28).

Tableau 28. Usages de médicaments psychotropes et âge moyen d'expérimentation, à 17 ans en Ile de France et dans les autres régions françaises (ESCAPAD 2002-2003)

	Ile de France				Autres régions			
	Garçons	Filles	Ensemble	Sex ratio	Garçons	Filles	Ensemble	Sex ratio
Expérimentation	17,0	36,9	26,7	0,5 ³	14,1 ³	35,1	24,4 ³	0,4
Usage au cours de l'année	12,8	30,0	21,2	0,4 ³	10,0 ³	28,9	19,3 ²	0,3
Usage au cours du mois	5,7	15,2	10,3	0,4 ³	5,1	16,2	10,6	0,3
Usages réguliers ⁴	0,8	4,2	2,4	0,2 ³	1,2	4,2	2,7	0,3
Usage quotidien ⁵	0,3	2,8	1,5	0,1 ³	0,6 ¹	2,6	1,6	0,2
Expérimentation (âge en années)	15,2	15,5	15,4	1,0 ¹	14,9	15,3 ¹	15,2 ²	1,0

1. Test du chi2, différences significatives entre l'Ile de France et les autres régions au seuil de 0,05

2. Test du chi2, différences significatives entre l'Ile de France et les autres régions au seuil de 0,01

3. Test du chi2, différences significatives entre l'Ile de France et les autres régions au seuil de 0,001

4. Au moins 10 usages au cours des 30 derniers jours

5. Au moins 30 usages ou usage quotidien au cours des 30 derniers jours

L'enquête ESPAD réalisée en France depuis 1999, documente la consommation de substances psychoactives chez les collégiens et lycéens de 12 à 18 ans^{55 63}. La tendance à la hausse des déclarations de consommation de psychotropes est confirmée par l'enquête ESPAD. Depuis le début des années

1990, on observe une hausse des déclarations, chez les garçons qu'il y ait ou non prescription et chez les filles pour les usages hors prescription (enquête santé des adolescents 1993 de l'INSERM et ESPAD 1999) (Tableau 29) ; cette augmentation est à relativiser car la question posée en 1993 portait sur les 12 derniers mois, et celle posée en 1999 sur la vie entière.

Tableau 29. Fréquence de l'usage de médicaments psychotropes chez les jeunes scolarisés en 1993 et 1999 (ESPAD 1999)

	1993		1999	
	Filles	Garçons	Filles	Garçons
Prescrits	27,1 %	11,5 %	23,7 %	15,8 %
Hors prescriptions	7,7 %	2,6 %	17,4 %	11,0 %
Total	29,0 %	12,1 %	28,9 %	20,0 %

Ces chiffres concernent l'ensemble des lycéens quel que soit leur âge. Les totaux ne correspondent pas à la somme des 2 pratiques, celles-ci pouvant être le fait des mêmes individus

Les comparaisons avec les trente autres pays interrogés dans l'enquête ESPAD 2001 montrent que l'usage, au cours de la vie, de tranquillisants ou de somnifères des élèves français de 16 ans, place la France parmi les pays de tête, qu'il y ait prescription ou non, pour les garçons comme pour les filles. La moyenne des pays de l'Union Européenne se situe autour de 10 % pour les consommations avec prescription, la France (18 %) est en deuxième position derrière la République Tchèque (26 %) et au même niveau que la Croatie. Pour les consommations hors prescription, la France, avec 12 %, est en troisième position derrière la République tchèque et la Pologne (18 %), au même niveau que la Lituanie.

Les données de l'étude ESPAD 2003⁶³ sur l'usage des médicaments psychotropes au moins une fois au cours de la vie sont indiquées dans le Tableau 30. En 2003, plus d'une fille sur 4 et près d'un garçon sur 5 a fait usage de médicaments psychotropes avant l'âge de 18 ans. L'usage sans ordonnance augmente avec l'âge. En 10 ans (1993-2003), la fréquence d'usage a augmenté chez les garçons, et est restée relativement stable chez les filles.

Tableau 30. Usage de tranquillisants ou de somnifères (ESPAD 2003)

	12-13 ans	14-15 ans	16-17 ans
Sur ordonnance			
Garçons	12,3	14,1	15,1
Filles	11,4	17,2	21,2
Sans ordonnance			
Garçons	6,4	9,0	10,3
Filles	5,2	12,1	15,2
Total			
Garçons	14,5	17,6	18,8
Filles	13,2	20,7	26,3

Le total n'est pas l'addition des deux car certains élèves ont pu répondre positivement aux deux questions

3. INPES (Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé)

L'enquête Baromètre Santé réalisée par l'INPES est une enquête quantitative nationale dont l'objectif est de décrire les comportements, attitudes, opinions et connaissances des Français en matière de santé⁶⁴⁻⁶⁶. Sa répétition dans le temps permet de suivre des évolutions de ces déterminants de santé et de mieux définir les objectifs des programmes nationaux de prévention, d'orienter des études spécifiques et de mieux cibler les actions de prévention et d'éducation pour la santé sur des types de population ou dans certaines régions. Les enquêtes régionales ont pour objectif de fournir une photographie de l'état de santé des jeunes de 12 à 25 ans, de leurs habitudes de vie et de leur insertion dans leur environnement proche. L'enquête nationale Baromètre Santé 2000 qui a été menée en 1999 portait sur 13 685 personnes âgées de 12 à 75 ans, et était associée à une étude régionale (Alsace, Nord-Pas-de-Calais, Pays de la Loire, Picardie) portant sur 2 765 jeunes âgés de 12-25 ans.

Les personnes étaient sélectionnées par sondage en deux étapes, avec tout d'abord tirage au sort des ménages à partir de numéros de téléphones générés aléatoirement, suivi d'une identification des personnes à partir de la liste des abonnés de France Télécom. Les ménages étaient ensuite sélectionnés s'ils comportaient au moins une personne âgée de 12 à 75 ans, parlant le français et ayant son domicile principal au numéro composé. Dans un deuxième temps, la personne éligible à l'intérieur du ménage était sélectionnée par la méthode « anniversaire » (individu dont l'anniversaire était le prochain à venir). Pour les 12-14 ans, avant de procéder au questionnement, l'enquêteur validait l'accord de participation du jeune sélectionné auprès d'au moins un des parents. L'enquête téléphonique a été réalisée par l'institut BVA entre octobre et décembre 1999 (en excluant la période du 24 décembre au 15 janvier), avec une durée moyenne d'interview de 34 mn (25 mn pour les études régionales). Le taux de refus par ménage était de 25,1 %, les refus individuels de 6,7 %, et le taux d'abandon après acceptation initiale 2 %. Le refus était plus élevé chez les femmes que chez les hommes, ainsi que chez les personnes sur liste rouge. Les taux de refus des échantillons régionaux variaient de 18,3 % en Alsace à 32,7 % en Poitou-Charentes. Les résultats obtenus ont été pondérés par le nombre de personnes éligibles par ménage et après redressement sur la base des données du recensement de la population 1999.

Parmi les 300 questions du questionnaire, la section « douleurs, consommation de soins et de médicaments » incluait les questions suivantes : « *Au cours des 12 derniers mois, combien de fois avez-vous consulté pour vous-même un psychiatre, un psychanalyste ou un psychologue ?* » ; « *Au cours des 12 derniers mois avez-vous pris des antidépresseurs ?* » ; « *Au cours des 12 derniers mois avez-vous pris des tranquillisants ou des somnifères ?* » ; « *Au cours des 30 derniers jours combien de fois avez-vous pris des tranquillisants ou des somnifères ?* » ; « *La dernière fois où vous avez pris des tranquillisants ou des somnifères, où vous les êtes vous procurés ?* ».

Parmi les 18-75 ans, 4,6 % des personnes interrogées ont déclaré avoir consulté un psychiatre/psychanalyste/psychologue au cours des 12 derniers mois, cette proportion étant plus élevée chez les chômeurs (7,7 % vs. 4,4 %), et chez les personnes ayant vécu une rupture (divorce, veuvage...) que chez les personnes vivant en couple (7,1 % vs. 4,1 %). Près d'une personne sur 5 de 18-75 ans (16,1 %) déclarait avoir fait usage de tranquillisants/somnifères au cours des 12 derniers mois, et 9,3 % déclaraient avoir fait usage d'antidépresseurs. L'usage récent (au moins une fois au cours de la semaine passée) est rapporté par 11,7 % des hommes et 20,3 % des femmes pour les tranquillisants/somnifères, et par 6 % des hommes et 12,4 % des femmes pour les antidépresseurs. L'usage des médicaments dans le but déclaré de « se droguer » ne concerne que 0,7 % des adultes au cours de leur vie.

Les prévalences d'usage de psychotropes par classes d'âge sont données dans le Tableau 31, celles par sexe et par période d'évaluation dans le Tableau 32.

Tableau 31. Fréquence déclarée de l'usage de tranquillisants/somnifères et d'antidépresseurs par classes d'âge (Baromètre Santé 2000)

	12-14 ans	15-19 ans	20-25 ans	26-34 ans	35-44 ans	45-54 ans	55-64 ans	65-75 ans
Anxiolytiques - hypnotiques	5,1 %	8,6 %	8,4 %	10,0 %	15,8 %	18,1 %	20,5 %	24,5 %
Antidépresseurs	1,3 %	3,9 %	6,3 %	6,4 %	9,6 %	10,8 %	12,4 %	10,3 %

Tableau 32. Fréquence de l'usage déclaré de médicaments psychotropes parmi les 18-75 ans en 2000, par sexe et par âge (Source : Baromètre santé 2000, exploitation OFDT⁵⁸)

	18-25 ans	26-34 ans	35-44 ans	45-54 ans	55-75 ans
Usage de psychotropes au cours des 12 derniers mois					
Hommes	8,3	8,8	14,5	15,4	19,5
Femmes	18,2	16,7	23,7	28,7	33,6
Usage de tranquillisants/somnifères au cours de la semaine passée					
Hommes	1,5	2,9	5,1	6,5	11,3
Femmes	3,0	5,0	9,4	14,5	21,6

Des analyses complémentaires ont été réalisées pour le rapport OFDT sur les psychotropes⁵⁷, afin d'identifier les variables socio-démographiques associées de manière indépendante à l'usage de psychotropes. La consommation de tranquillisants/somnifères est plus élevée chez les 35-75 ans (particulièrement dans la tranche 60-75 ans) que chez les 15-34 ans. La consommation des antidépresseurs est plus élevée entre 50 et 60 ans, puis stagne ou diminue légèrement pour les classes d'âge supérieures. Les 35-75 ans ont une prévalence de consommation dans l'année (ajustée sur les autres facteurs) supérieure de 50 % à celle des 15-34 ans. La consommation de tranquillisants/somnifères est deux fois plus fréquente en cas de maladie chronique ou de handicap physique que si l'on en est exempt (après prise en compte des autres facteurs, surconsommation de 60 % pour les maladies chroniques et de 40 % pour un handicap physique). Concernant les antidépresseurs, l'influence des maladies chroniques est plus importante avec une surconsommation de 90 % (20 % pour le handicap physique). Le chômage

accroît également la fréquence de consommation des antidépresseurs, mais pas des tranquillisants/somnifères. L'influence du revenu n'est pas univoque : les personnes ayant les plus bas revenus consomment plus d'antidépresseurs, celles ayant les plus hauts revenus plus de tranquillisants/somnifères.

Les études régionales portent sur les comportements des 12-25 ans des régions Alsace, Pas-de-Calais, Pays de la Loire et Picardie. La région avec la plus forte fréquence de consultations de professionnels de santé mentale est la Picardie, cette fréquence est pratiquement 2 fois (1,7) plus élevée qu'en Alsace, où est la plus faible. Les fréquences d'usage des psychotropes par région sont données dans le Tableau 33. L'Alsace se distingue également par une consommation significativement inférieure par rapport au niveau national, aussi bien pour les filles que pour les garçons ; la Picardie a le plus haut niveau de consommation.

Tableau 33. Pourcentages de sujets âgés de 12-25 ans¹ ayant pris des antidépresseurs au cours des douze derniers mois

	Tranquillisants/somnifères		Antidépresseurs	
	Garçons	Filles	Garçons	Filles
Alsace	2,8	7,2	0,9	4,6
Nord-Pas-de-Calais	6,2	7,6	1,0	6,8
Pays de la Loire	5,2	8,8	2,9	4,2
Picardie	4,8	10,2	2,7	8,3
France	5,2	10,4	2,3	6,5

1. Standardisé sur l'âge et le sexe (population de référence : France métropolitaine, deux sexes, INSEE RP 99)

Les données disponibles sur les psychotropes issues des précédentes enquêtes Baromètre Santé sont plus succinctes⁶⁷. Le Baromètre Santé 1995 a porté sur 1 993 sujets âgés de 18 à 75 ans, interviewés du 20 novembre au 22 décembre 1995. Le taux de refus total était comparable à celui de l'enquête précédente (24,5 %). La consommation de sédatifs/tranquillisants pendant les 7 derniers jours était rapportée par 9,2 % des sujets, dont 67,6 % avec un usage quotidien. Les associations avec les caractéristiques socio-démographiques et médicales sont comparables à celles mises en évidence dans l'enquête 2000. Le Baromètre Santé Jeune 199/1998 a porté sur 4 115 adolescents âgés de 12 à 19 ans, interviewés du 6 novembre au 23 décembre 1997 (taux de refus total 21,6 %), parmi lesquels 3,5 % déclarent avoir pris un médicament pour les aider à dormir au cours du dernier mois. Les 2 autres enquêtes (Baromètre Santé nutrition de 2002 et Baromètre Santé généralistes 1998/99) n'incluaient pas de questions sur les psychotropes. Les résultats du Baromètre Santé 2005 ne sont pas encore disponibles.

L'intérêt de ces enquêtes, particulièrement la plus récente, est de porter sur un très large échantillon représentatif de la population générale, avec un recueil portant sur de nombreuses caractéristiques. La contrepartie du caractère généraliste de l'enquête est que les données concernant l'usage des psychotropes sont peu précises, et doivent être considérées plus comme des tendances que comme des estimations précises ; celles-ci sont, de plus, difficilement comparables d'une enquête à l'autre, les périodes investiguées n'étant pas superposables.

F. DONNÉES DE VENTE ET COÛT DES MÉDICAMENTS PSYCHOTROPES

1. Comparaison des systèmes de soins européens

a) Organisation des soins et dépenses pharmaceutiques

Nous évoquerons brièvement les grandes lignes des systèmes de soins des pays européens pour lesquels on dispose de données comparatives avec la France concernant la consommation de psychotropes ; ceci pour prendre en compte les éventuelles différences d'organisation dans l'interprétation des données de vente et de prescription. Les informations sont essentiellement issues d'un rapport de la commission européenne sur les statistiques de santé publié en 2002, c'est à dire avant l'élargissement de l'Union Européenne à 25 membres⁶⁸, ainsi que d'études réalisées par la DREES^{69 70}. L'organisation des soins dans les pays de l'UE pour lesquels on dispose des données comparatives concernant la consommation de psychotropes est présentée dans le Tableau 34. Dans tous les pays, la majeure partie des coûts générés par les dépenses de santé est assurée par des institutions publiques. L'Espagne, l'Irlande, l'Italie, et le Royaume-Uni couvrent la totalité de leur population grâce à un service national de santé ; les soins de santé sont essentiellement financés par l'impôt sauf en Espagne et Italie, où le financement est mixte basé sur l'impôt et sur les cotisations d'assurance maladie. Dans les autres États membres (Belgique, Allemagne, France, Pays-Bas), la couverture médicale est assurée par l'assurance sociale.

Tableau 34. Organisations des systèmes de santé dans les pays de l'Union Européenne⁶⁸

	Principal type de couverture	Participation (%) au financement du système de santé (1999)				Mode de fourniture des services dans le cadre du service public (2002)		Principal type de prestataires	Type de paiement versé aux médecins de premier recours
		Cotisations sociales ¹	Etat	Personnes	Assurance privée	Intégrés	Sous traités		
Belgique ²	Sécurité sociale + subventions de l'état	50,8	31,0	12,5	4,7	-	Tous les services	Ambulatoires privés et hôpitaux partiellement publics	Rémunération à l'acte
Allemagne ²	Sécurité sociale	69,5	11,0	11,0	8,5	-	Tous les services	Ambulatoires privés et hôpitaux partiellement publics	Rémunération à l'acte, forfait et budget basé sur la capitation
Espagne	Service national de la santé	6,4	63,8	26,4	3,4	Spécialistes, hôpitaux et généralistes	Pharmaciens, dentistes et hôpitaux privés	Principalement publics	Salaire et capitation
France	Sécurité sociale	72,9	6,0	9,8	10,4	-	Tous les services	Ambulatoires privés et hôpitaux partiellement publics	Rémunération à l'acte
Italie	Service national de la santé	1,6	66,0	27,2	4,1	Hôpitaux publics et spécialistes	Hôpitaux privés, généralistes et spécialistes privés	Principalement publics	Salaire et capitation ³
Pays-Bas ²	Sécurité sociale	74,5	5,1	6,8	14,9	-	Tous les services	Principalement privés	Rémunération à l'acte et capitation ³
Royaume-Uni	Service national de la santé	7,1	74,2	12,7	6,0	-	Pratiquement tous les services	Généralistes et dentistes principalement privés et hôpitaux principalement publics	Capitation ^{3,4}

1. Y compris les employeurs

2. Sécurité sociale assortie de la liberté de choix des caisses

3. Pour accéder à un spécialiste, il faut normalement passer par un généraliste

4. Il existe également des composantes de salaire, de rémunération à l'acte et de primes accordées pour la réalisation de certains objectifs préventifs.

Source: *Beratungsgesellschaft für angewandte Systemforschung* (BASYS), Augsburg, 2002.

Les données concernant le nombre de médecins et la densité médicale sont reprises dans le Tableau 35. La densité de médecins généralistes apparaît relativement faible en France, alors que celle des psychiatres est la plus élevée d'Europe⁷¹.

Tableau 35. Nombre de médecins généralistes et psychiatres, année disponible la plus récente⁶⁸

	Belgique	Allemagne	Espagne	France	Pays-Bas	Suède	Angleterre
	2001	2001	1996	2001	1999	1998	2001
Médecins généralistes	19 493	10 9937		96 246	7 217	5 230	30 685
Psychiatres/neuropsychiatres	1 924	9 356	2 603	13 291	2 246	1 444	74 37

Pour Irlande et Angleterre : données disponibles exclusivement pour les employés du service national de santé

Source : Eurostat, base de données New Cronos

Les données les plus récentes de OCDE (Organisation pour la Coopération et le Développement Economique) concernant la part des dépenses nationales de santé dans le PIB (Produit Intérieur Brut) dans les pays européens explorés dans la présente étude sont indiquées dans le Tableau 36. Ces pourcentages sont relativement proches pour la France, l'Allemagne, la Belgique et les Pays-Bas.

Tableau 36. Part de la dépense nationale de santé dans le PIB dans les pays européens de l'OCDE en % (Source : OCDE, Eco-santé 2005)

	1990	1995	2000	2001	2002	2003
Allemagne	8,5	10,6	10,6	10,8	10,9	11,1
Belgique	7,4	8,4	8,7	8,8	9,1	9,6
Espagne	6,7	7,6	7,4	7,5	7,6	7,7
France ¹	8,6	9,5	9,3	9,4	e 9,7	e 10,1
Italie	7,9	7,3	8,1	8,2	8,4	8,4
Pays-bas	8,0	8,4	8,3	8,7	9,3	9,8
Royaume-Uni	6,0	7,0	7,3	7,5	7,7	7,7

1. France métropolitaine + DOM ; e : estimation

Si l'on tient compte des différences de structure d'âge de la population, la France est devenue en 1996 le deuxième pays européen en termes de dépenses globales de santé par habitant, derrière l'Allemagne et devant les Pays-Bas⁷⁰.

L'évolution des dépenses de santé concernant les produits pharmaceutiques (préparations médicales, médicaments de marque et génériques, médicaments brevetés, sérums et vaccins, vitamines et minéraux, et contraceptifs) entre 1990 et 2000 est indiquée dans le Tableau 37. Ces dépenses représentent environ 15 % des dépenses totales de santé dans les pays de l'OCDE. Les dépenses pharmaceutiques par habitant sont les plus élevées en France, en Italie et en Allemagne, et les plus faibles en Espagne.

Tableau 37. Dépenses totales en produits pharmaceutiques délivrés à des patients en consultation externe (source Eco-santé OCDE 2002)

	Belgique	Allemagne	Espagne	France	Pays-Bas	Suède	Italie	Royaume-Uni
<i>En millions d'euros</i>								
1990	1 887	15 434	3 771	14 560	1 870	1 010	11 596	6 373
1995	2 859	22 620	6 009	19 809	2 791	1 836	14 254	10 728
1996	2 866	24 181	6 561	20 246	2 890	2 005	15 554	11 725
1997	3 009	24 027	7 151	21 108	2 981	2 011	16 926	12 323
1998	-	25 320	-	22 588	3 279	-	18 078	-
1999	-	-	-	24 369	3 559	-	19 294	-
2000	-	-	-	26 735	3 826	-	21 194	-
<i>En euros/habitant</i>								
1990	189	244	96	257	125	118	204	111
1995	281	277	153	342	181	208	249	183
1996	282	295	167	349	186	227	271	199
1997	296	293	182	363	191	227	294	209
1998	-	309	-	387	209	-	314	-
1999	-	-	-	416	225	-	335	-
2000	-	-	-	454	240	-	367	-
<i>En pourcentage du PIB</i>								
1995	1,4	1,3	1,4	1,7	0,9	1,0	1,5	1,1
1996	1,4	1,3	1,4	1,7	0,9	1,1	1,6	1,1
1997	1,4	1,3	1,4	1,7	0,9	1,0	1,6	1,1
1998	-	1,3	-	1,7	0,9	-	1,7	-
1999	-	-	-	1,8	1,0	-	1,7	-
2000	-	-	-	1,9	1,0	-	1,8	-

L'analyse des dépenses par classe montre des différences nationales importantes⁶⁹. Quel que soit le pays, arrivent en tête les médicaments cardiovasculaires, du système nerveux central, et les anti-inflammatoires. Ces trois classes sont suivies pour la France et l'Allemagne, par les anti-infectieux et les médicaments du système digestif, classés en avant-dernière position en Italie et au Royaume-Uni. La France est caractérisée par une consommation importante d'anti-hypertenseurs, de vasodilatateurs, d'antibiotiques, de psycholeptiques et psychoanaleptiques. En Allemagne, les consommations sont les plus faibles pour tous ces produits, sauf pour les anti-hypertenseurs où ce pays se situe devant l'Italie et le Royaume-Uni. L'Italie se différencie par des consommations élevées d'anti-inflammatoires, le Royaume-Uni par des consommations élevées d'anti-inflammatoires et de psycholeptiques.

Le rapport réalisé par le Pr E. Zarifian en 1996⁴³ rapportait les résultats d'une étude réalisée par le CREDES, indiquant les variations de la consommation de grandes classes médicamenteuses dans les différents pays européens. Quelle que soit la classe de médicaments considérée, la consommation française est globalement plus importante que celle des autres pays, à l'exception des anti-inflammatoires, où le niveau est comparable à celui du Royaume-Uni et de l'Italie.

Tableau 38. Consommation de médicaments en DDD¹/1000 habitants/jour, données CREDES⁴³

	France	Allemagne	Royaume-Uni	Italie
Hypotenseurs	166	139	119	104
Vasodilatateurs	Si F=100 ²	50	5	50
Hypolipidémiants	32	13	2	8
Antibiotiques	Si F=100 ²	45	50	50
Analgésiques	55	50	24	15
Anti-migraineux	15	1,5	1,5	2
Psychotropes	Si F=100 ²	33	33	45
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	32	10	30	30

1. *Defined Daily Dose* (dose quotidienne recommandée)

2. La comparaison entre pays a été réalisée en attribuant la valeur 100 à la consommation française.

Au total, la France se situe en tête des pays européens concernant les dépenses de santé en général, et les dépenses en produits pharmaceutiques en particulier. Ceci doit être gardé à l'esprit pour interpréter les données concernant les volumes de ventes des médicaments psychotropes, les comportements de prescription et d'usage des médicaments psychotropes s'intégrant dans des phénomènes plus généraux concernant la prescription et le recours au médicament.

b) Mode de régulation et médicaments pris en charge en France, Allemagne et Royaume-Uni

Une étude comparative a été réalisée par l'IRDES concernant les modes de régulation et le contenu du panier de médicaments pris en charge en France, Allemagne et au Royaume-Uni (RU) à partir de différentes classes de médicaments, dont les benzodiazépines⁷². La comparaison repose, pour la France, sur la liste des spécialités remboursables par l'Assurance Maladie (liste positive) et sur des listes de médicaments non pris en charge par la collectivité (listes négatives) pour l'Allemagne et le RU.

Ici, encore la France avec 18,4 %, occupe le premier rang pour la part des dépenses pharmaceutiques dans les dépenses publiques de santé, contre 13,9 % pour l'Allemagne et 12,3 % pour le RU. Le coût des dépenses publiques pour les médicaments en \$ PPA par habitant (Parités de Pouvoir d'Achat, permettant de convertir les prix dans une monnaie commune en éliminant des différences de pouvoir d'achat entre monnaies) est également le plus élevé en France (326 \$ PPA vs. 238 en Allemagne et 208 au RU). La même tendance est mise en évidence pour les dépenses médicamenteuses prises en charge par l'utilisateur : 198 \$ PPA en France vs. 110 en Allemagne et 50 au RU.

Pour mémoire, en France après l'obtention d'une AMM délivrée par l'Afssaps, un médicament, pour être remboursable, doit être inscrit sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux (liste positive). Le co-paiement (ticket modérateur) est à la charge des assurés, et est assuré par une couverture complémentaire pour plus de 90 % de la population. Le prix des

médicaments remboursables est directement contrôlé et fait l'objet d'une négociation entre le laboratoire producteur et le CEPS (Comité Economique des Produits de Santé). Il intègre, en principe, l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) qu'apporte le médicament, du prix des produits comparables inscrits sur la liste et des volumes de ventes prévus. Le prix des médicaments a été pendant longtemps moins élevé en France que sur les autres grands marchés européens, en particulier allemand et britannique ; le prix des nouveaux produits tend cependant actuellement à se rapprocher de la moyenne européenne.

En Allemagne, l'AMM, valable 5 ans renouvelable, précise les conditions de délivrance (prescription obligatoire ou non) et les lieux de délivrance (pharmacie ou non). Le prix est librement fixé par le laboratoire producteur, les consommateurs devant payer la différence entre le prix fixé par l'industriel et le prix de référence, avec un plafond de prise en charge pour les groupes de médicaments comparables. Tout produit pharmaceutique admis sur le marché est pris en charge par l'assurance maladie, en sachant que de nombreux médicaments sont exclus de ces listes depuis la réforme de 2004 (liste négative). Un co-paiement est entièrement à la charge du patient (10 % du prix de vente, avec un minimum de 5 € et un maximum de 10 €), mais de nombreux dispositifs d'exemption existent (en 2001, près de la moitié des prescriptions en étaient exemptées). Pour les médicaments soumis à prix de référence, l'écart entre le prix de vente et le prix de référence s'ajoute au co-paiement.

Au Royaume-Uni, la mise sur le marché d'un médicament est soumise à une autorisation de la *Medicine and Healthcare Product Regulatory Agency* (MHRA). Les médicaments sont classés comme accessibles seulement avec une prescription (*Prescription only Medicine*), disponibles uniquement en pharmacie (*Pharmacy only*) ou disponibles dans le circuit ordinaire de distribution (*General Sale List*). Le prix des médicaments est libre mais les profits réalisés par les laboratoires sont encadrés par le *Pharmaceutical Pricing Regulation Scheme* fixant un seuil de gains (21 % actuellement) qui, en cas de dépassement, donne lieu à un retour de l'excédent dans les caisses du NHS (*National Health Service*) ou à des baisses de prix pour l'année suivante. Deux listes sont établies : une liste négative (liste noire) recensant les médicaments que les médecins n'ont pas le droit de prescrire dans le cadre du NHS (*National Health Service*) ; une liste restrictive (liste grise) recensant les molécules dont la prescription est prise en charge pour des indications et des catégories d'individus précises. Parmi les produits exclus, certains le sont pour des motifs économiques, seuls les médicaments les moins chers de la classe sont alors remboursés, comme c'est le cas pour les benzodiazépines. Un copaiement forfaitaire par médicament prescrit est à la charge des patients (environ 10 € en 2004), 85 % des prescriptions passant par le NHS étant exemptées de ce co-paiement.

Concernant les benzodiazépines, 20 molécules sont remboursées en France, 18 en Allemagne, et 10 au RU. Le panier allemand est presque identique à celui de la France, et la quasi-totalité des produits est soumis à prix de référence. Les dépenses pour 1 000 habitants étaient en 2002 de 2 615 € en France, 1 185 €

en Allemagne, et 1 108 € au RU. Avec un panier comparable, la France dépense donc 2,2 fois plus que l'Allemagne pour les benzodiazépines. A noter que l'écart entre la France et l'Allemagne était comparable pour les benzodiazépines et les vasodilatateurs (qui étaient alors remboursés en France) avec 3 829 €/1 000 habitants en France, 1 440 en Allemagne, et seulement 181 (21 fois moins) au RU. Inversement, seul le RU prend en charge les médicaments contre l'obésité et pour le sevrage tabagique, illustrant le fait que le remboursement des médicaments est, dans ce pays, dépendant des priorités de santé publique définies.

2. Données issues de Rapports

a) « Mission générale concernant la prescription et l'utilisation des médicaments psychotropes en France » (Zarifian, 1996)

Nous reprenons ici les informations issues du rapport réalisé par le Pr E. Zarifian en 1996⁴³ concernant la période 1990-1994, car elles permettent de disposer d'une référence pour l'évolution des prescriptions pendant la période 1990-2005 considérée dans le présent rapport. Ces données ont essentiellement pour source des panels utilisés par l'industrie pharmaceutique à vocation internationale comme IMS (Informations Médicales Statistiques). Au cours de la période 1990-1994, on note une stabilité des consommations d'hypnotique, une discrète baisse des consommations d'anxiolytique, et une augmentation des consommations d'antidépresseurs. Les données de vente, en nombre de boîtes, sont indiquées dans le Tableau 39.

Tableau 39. Evolution des ventes de psychotropes de 1990 à 1994, en milliers de boîtes vendues (source IMS)⁴³

En boîtes	1990	1991	91/90	1992	92/91	1993	93/92	1994	94/93	Evolution moyenne 94/90
	Milliers	Milliers	%	Milliers	%	Milliers	%	Milliers	%	%
Marché général	2 765 000	2 809 000	+1,59	2 817 000	+0,28	2 883 000	+2,34	2 889 000	+0,21	1,10
Anxiolytiques	85 404	84 423	-1,15	83 337	-1,29	81 369	-2,36	79 606	-2,17	-1,74
Antidépresseurs	34 316	36 026	+4,99	38 053	+5,62	39 943	+4,97	42 725	+6,96	+5,63
Neuroleptiques	22 528	22 364	-0,73	22 271	-0,41	21 853	-1,87	22 229	+1,72	-0,33
Benzamides	8 068	7 685	-4,75	7 410	-3,58	7 331	-1,07	7 305	-0,35	-2,45
Hypnotiques	68 462	68 430	-0,05	67 529	-1,32	65 487	-3,02	67 046	+2,38	-0,52
N05B1	43 487	43 846	+0,83	43 031	-1,86	41 979	-2,44	42 123	+0,34	-0,79
N05B2	16 001	16 529	+3,30	17 093	+3,41	16 466	-3,67	17 757	+7,84	+2,64
N05B3	33 387	3 103	-8,38	3 094	-0,31	3 935	-5,13	2 885	-1,72	-3,94
N05B4	5 585	4 951	-11,37	4 310	-12,93	4 279	-4,76	4 279	+4,24	-6,44
N05B1+ N05B2	59 488	60 375	+1,49	60 124	-0,42	59 881	-2,79	59 881	+2,46	+0,16

N5B1 : non barbituriques seuls (benzodiazépine essentiellement) ; N5B2 : non barbituriques en association

N5B3 : hypnotiques barbituriques seuls ; N5B4 : hypnotiques barbituriques en association

En chiffres d'affaires (Tableau 40), les profils sont comparables, avec une augmentation marquée (près de 10 %) des ventes d'antidépresseurs, qui correspond à l'arrivée sur le marché des ISRS (seul le Floxyfral[®] et le Prozac[®] étaient alors commercialisés). En 1994, le marché des antidépresseurs représentait 2,8 % du marché général remboursable. Le coût des hypnotiques

augmente malgré la stabilité des ventes, probablement du fait du lancement de nouvelles molécules apparentées aux benzodiazépines.

Tableau 40. Evolution des ventes de psychotropes de 1990 à 1994 converties en euros (source LMP :IMS)⁴³

En euros	1990	1991	91/90	1992	92/91	1993	93/92	1994	94/93	Evolution moyenne 94/90
	Milliers	Milliers	%	Milliers	%	Milliers	%	Milliers	%	%
Marché général	84 179 356	9 183 376	+7,81	9 786 007	+6,56	10 421 262	+6,49	10 807 568	+3,71	+6,13
Anxiolytiques	169 854	172 269	+1,42	181 006	+5,07	181 339	+0,18	65 209	-8,89	-0,69
Antidépresseurs	181 951	193 878	+6,56	211 795	+9,24	233 483	+10,24	262 833	+12,57	+9,63
Neuroleptiques	64 850	64 373	-0,74	64 093	-0,44	66 833	+4,28	71 411	+6,85	+2,44
Benzamides	32 526	31 169	-4,17	29 918	-4,01	32 908	+9,99	36 045	+9,53	+2,60
Hypnotiques	953 247	99 809	+4,68	102 619	+2,82	103 054	+0,42	109 893	+6,64	+3,61
N5B1	62 140	64 999	+4,60	66 866	+2,87	68 093	+1,84	71 003	+4,27	+3,39
N5B2	24 569	26 737	+8,82	28 375	+6,13	28 102	-0,96	31 782	+13,09	+6,65
N5B3	2 569	2 210	-13,99	2 009	-9,06	1 905	-5,19	1 864	-2,16	-7,71
N5B4	6 068	5 862	-3,38	5 368	-8,43	4 953	-7,74	5 243	+5,86	-3,59
N5B1+ N5B2	86 709,60	91 736,24	+5,80	95 241,27	+3,82	96 195,30	+1,00	102 785,40	+6,85	+4,34

N5B1 : non barbituriques seuls (benzodiazépine essentiellement) ; N5B2 : non barbituriques en association

N5B3 : hypnotiques barbituriques seuls ; N5B4 : hypnotiques barbituriques en association

En comparaison avec les autres pays européens, les ventes d'anxiolytiques, au cours de la période considérée, apparaissent très élevées en France. Le Royaume-Uni en consomme 8 fois moins que la France, avec une baisse régulière depuis 1990 (Tableau 41).

Tableau 41. Ventes d'anxiolytiques en unités fractionnées¹ par habitant de plus de 15 ans entre 1990 et 1994⁴³

	1990	1991	1992	1993	1994
France	68,10	67,42	66,88	64,71	62,31
Allemagne de l'Ouest	12,41	15,19	14,76	13,35	12,98
Espagne	27,56	28,49	29,78	30,82	32,31
Italie	25,62	25,31	25,23	25,85	25,97
Royaume-Uni	9,18	8,88	8,41	8,36	7,96
Belgique	47,38	46,89	47,06	46,81	45,40

1. Unités fractionnées ou unités de prise = unité galénique (comprimé, gélule)

La France arrive également en tête pour les ventes d'hypnotiques. La comparaison entre pays est difficile car tous les produits ne sont pas remboursés de la même manière, par exemple les plantes sont davantage remboursées en Allemagne qu'en France. Concernant les antidépresseurs, la France arrive également en tête (Tableau 42).

Tableau 42. Ventes d'antidépresseurs en unités fractionnées¹ par habitant de plus de 15 ans entre 1990 et 1994⁴³

	1990	1991	1992	1993	1994
France	24,156	24,341	24,999	25,500	25,432
Allemagne de l'Ouest	10,579	11,895	13,384	13,425	15,487
Espagne	6,863	7,317	7,911	8,655	9,675
Italie	8,206	7,950	8,070	8,187	8,176
Royaume-Uni	13,719	14,537	15,549	16,361	17,308
Belgique	15,245	15,566	16,030	16,842	17,891

1. Unités fractionnées ou unités de prise = unité galénique (comprimé, gélule)

La part des ISRS sur le marché des antidépresseurs en 1994 montre des différences notables entre les pays, les ISRS étaient très peu prescrits en Allemagne, et déjà très bien implantés en Espagne et en Belgique, et même en Italie (où ils ne sont pourtant pas remboursés) (Tableau 43). La part des ISRS, en nombre de prescriptions, est passée de 13 % à 29 % pendant la période 1990-1994 en France.

Tableau 43. Poids des différentes classes d'antidépresseurs en 1994 (en prescriptions)⁴³

	ISRS	Tricycliques	Autres
France	28,9 %	41,7 %	29,3 %
Allemagne de l'Ouest	4,0 %	48,6 %	47,4 %
Espagne	44,3 %	21,1 %	34,6 %
Italie	23,2 %	32,7 %	44,1 %
Royaume-Uni	15,9 %	48,7 %	35,4 %
Belgique	43,1 %	26,5 %	30,5 %

b) Rapport européen : the State of Mental Health in the European Union

Ce rapport réalisé par Kovess, Brugha, Carta et Lehtinen⁷³ a pour objectif de décrire et comparer l'état de santé mentale et ses déterminants dans l'Union Européenne et la Norvège. Les données sont issues de statistiques nationales portant sur différents indicateurs de santé mentale, de résultats d'enquêtes et études en population générale (dont l'étude ESEMeD), et de données issues d'Eurobaromètre (enquête financée par la commission européenne sur la population âgée de 15 ans et plus et portant sur des thèmes variés dont la santé mentale). Les données sur la consommation de médicaments psychotropes ont été fournies essentiellement par la société IMS.

La comparaison des prescriptions et ventes d'antidépresseurs et d'anxiolytiques a été faite selon trois critères : 1) la somme annuelle (€) dépensée par habitant ; 2) le nombre annuel de prescriptions par habitant ; 3) la DDD (*Defined Daily Dose*) pour 100 000 habitants, correspondant à la posologie quotidienne nécessaire pour traiter un adulte de 75 kg.

Les pays où les dépenses en antidépresseurs sont les plus élevées sont la Suède, la Belgique, et Royaume-Uni, les plus faibles sont l'Allemagne, l'Italie, et les Pays-Bas (Tableau 44). En nombre d'unités consommées (DDD/1000 habitants), la France est le pays le plus consommateur, alors qu'elle

est dans une position intermédiaire pour les autres indicateurs. La consommation d'antidépresseurs augmente dans tous les pays entre 2000 et 2002.

Tableau 44. Consommation d'antidépresseurs dans 14 pays européens en 2002

Pays	€/habitant/ an, 2002 ¹	Nb. de prescriptions / hab 2002 ²	Tendance 2000/2002	DDD ³ / 1000 hab / an, 2000 ²
Autriche				6,2 (11)
Belgique	7,90 (2)	0,50 (1)	+ 4,72 %	
Danemark				30,3 (6)
Finlande				35,5 (5)
France	6,02 (5)	0,35 (5)	+ 8,6 %	49,3 (1)
Allemagne	3,32 (9)	0,24 (7)	+ 1,8 %	12,6 (7)
Irlande				10,4 (8)
Italie	3,55 (8)	0,24 (8)	+ 8,8 %	9,7 (9)
Pays-Bas	5,33 (7)	0,30 (6)	+ 2,1 %	
Norvège				41,4 (3)
Portugal	5,48 (6)	0,42 (3)	+ 10,6 %	
Espagne	6,33 (4)	0,41 (4)	+ 4,2 %	7,45 (10)
Suède	10,70 (1)			48,8 (2)
Royaume-Uni	6,77 (3)	0,50 (2)	+ 9,2 %	22,0 (5)

Sources : 1. Finland Data Bank, 2. IMS Health ; 3. DDD : defined daily dose.

() : classement des pays

Concernant les anxiolytiques/hypnotiques (Tableau 45), les pays où les dépenses sont les plus élevées sont l'Italie, le Portugal, et ceux où elles sont moins élevées : le Royaume-Uni, l'Allemagne et les Pays-Bas. Là encore, la France se situe en premier rang pour l'indicateur DDD. La consommation diminue ou reste stable dans presque tous les pays, à l'exception de la France et, dans un moindre degré, du Royaume-Uni et du Portugal, où elle augmente.

Tableau 45. Consommation d'anxiolytiques et d'hypnotiques dans 14 pays européens

Pays	€/habitant/ an, 2002 ¹	Nb. de prescriptions / hab 2002 ²	Tendance 2000/2002	DDD ³ / 1000 hab / an, 2000 ²
Autriche				4,80 (10)
Belgique	2,24 (3)	0,53 (2)	-5,5 %	
Danemark				53,10 (4)
Finlande				81,70 (2)
France	1,70 (4)	0,38 (4)	+3,4 %	124 (1)
Allemagne	0,41 (8)	0,16 (6)	-3,7 %	5,50 (9)
Irlande				13,50 (8)
Italie	2,87 (1)	0,20 (7)	-6,2 %	0,30 (11)
Pays-Bas	0,56 (7)	0,27 (5)	-0,12 %	
Norvège				50,80 (5)
Portugal	2,84 (2)	0,61 (1)	+1,0 %	
Espagne	1,26 (5)	0,51 (3)	+0,6 %	20,99 (7)
Suède				62,60 (3)
Royaume-Uni	0,30 (9)	0,10 (8)	+2,1 %	31,80 (6)

Sources : 1. Finland Data Bank, 2. IMS Health ; 3. DDD : defined daily dose (voir texte).

() : classement des pays.

Ces données doivent être considérées comme des tendances générales, du fait des différences importantes entre pays dans l'organisation du système de soins, incluant en particulier la fixation des prix et le remboursement des médicaments. Les limites de la principale source d'information ont déjà été signalées, concernant en particulier la représentativité des médecins et pharmaciens fournissant les données sur lesquelles sont basées ces estimations.

Surtout, l'expression en DDD/1000 habitants équivaut à une prévalence d'usage à un instant donné mais ne renseigne nullement sur les durées de traitement, ce qui ne permet pas de juger de leur adéquation aux recommandations en vigueur. Le premier rang de la France selon l'indicateur DDD est de ce fait d'interprétation difficile, car il peut correspondre à un niveau plus élevé d'usage, mais aussi à des différences dans les conditionnements de médicaments vendus (vente par boîte quel que soit le nombre d'unités de prise effectivement prescrites et consommées en France).

3. Caisses d'assurance maladie

a) CNAM-TS (Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés)

Depuis septembre 2000, la CNAM-TS publie les résultats de l'exploitation nationale des données issues du codage des médicaments. Les établissements hospitaliers ne codant pas encore les médicaments qu'ils délivrent, les analyses sont menées sur les médicaments délivrés en officine de ville, qui représentent environ 95 % des médicaments remboursés par l'Assurance Maladie. Les données sont redressées afin de tenir compte du fait que certains médicaments délivrés en ville restent encore non codés. Les données étudiées dans ce document sont celles du régime général, à l'exclusion des sections locales mutualistes, et correspondent pour les périodes étudiées à environ 70 % des remboursements de médicaments de l'ensemble des régimes d'assurance maladie obligatoire.

L'étude concernant les années 2001 et 2002⁷⁴ présente des informations sur les montants présentés au remboursement (nombre d'unités prescrites multiplié par le prix public unitaire en vigueur au moment de la délivrance du médicament), les remboursements en montant (valeur) et en unités (volume), sur les taux moyens de remboursement, sur la part des prises en charge à 100 %, ainsi que sur la spécialité du prescripteur. Concernant les psychotropes, deux antidépresseurs figuraient en 2002 parmi les 20 premiers produits présentés au remboursement en valeur. Le premier était le Deroxat[®] au 7^{ème} rang des montants présentés au remboursement, et au 8^{ème} rang des montants remboursés (103,1 millions €). Le second était le Prozac[®] au 14^{ème} rang des montants présentés au remboursement et au 13^{ème} rang des montants remboursés (79,4 millions €). A noter que le Prozac[®] était classé respectivement 6 et 7^{ème} en 2001, soit une diminution de 19,4 % des montants remboursés entre 2002 et 2001 (liée à l'introduction de génériques).

Concernant le nombre d'unités prescrites, les psychotropes arrivaient au 2^{ème} rang après les antalgiques. En 2002, trois produits psychotropes (contre six en 2001) figuraient parmi les 25 médicaments les plus prescrits. Le premier était un hypnotique -Stilnox[®]- (rang 5 vs. 6 en 2001), le second un antidépresseur -Deroxat[®]- (rang 11 vs. 16 en 2001) et le dernier un anxiolytique -Témesta[®]- (rang 25 vs. 36 en 2001). Pour ces 3 spécialités les prescriptions en unités ont augmenté de 2001 à 2002 de +6,8 % pour le Stilnox[®] (14 millions de boîtes), de +11,3 %

pour le Deroxat[®] (11 millions), et de + 10,2 % pour le Temesta[®] (8 millions de boîtes). Le recul du Prozac[®] (rang 19 en 2001 vs. 42 en 2002), de l'Imovane[®] (20 vs. 30), du Lexomil[®] (24 vs. 28), et du Xanax[®] (25 vs. 31) s'explique essentiellement par l'apparition de leurs génériques, la prescription de ces molécules n'étant toutefois pas en régression (Tableau 46).

Tableau 46. Evolution 2001-2002 des produits référents et de leur principe actif (Source CNAM-TS).

Principe actif	Unités prescrites et remboursées (en millions)	Evolution 2002/2001	Produit référent du groupe générique	Evolution 2002/2001
Fluoxétine	8,8	-3,3 %	Prozac [®]	-23,4 %
Zopiclone	11,1	3,4 %	Imovane [®]	-19,3 %
Bromazepam	10,1	2,3 %	Lexomil [®]	-5,7 %
Alprazolam	10,6	5,4 %	Xanax [®]	-7,6 %

Concernant le coût, cinq classes thérapeutiques concentraient plus de 75 % des dépenses, la première étant celle du système cardio-vasculaire (25 % des montants remboursés de médicaments par le régime général en 2002, classe en progression de +4,1 % de 2001 à 2002). Les médicaments du système nerveux représentaient 18,1 % des remboursements de médicaments, avec une progression de +7,5 % de 2002 à 2001. Sur les 486 produits remboursables de cette classe, les 5 premiers (Deroxat[®], Prozac[®], Doliprane[®], Efferalgan[®], Subutex[®]) contribuaient à 19,7 % des dépenses engendrées par la classe (405 M€ sur 2 059M€). Le premier poste des médicaments du système nerveux central était le groupe des analgésiques (35,8 % de la classe). Les antidépresseurs arrivaient en seconde position avec un peu plus de 24 % des dépenses et une progression de + 6,1 % en montants remboursés. Le sous groupe des antipsychotiques atypiques (Risperdal[®], Solian[®], Zyprexa[®] et Leponex[®]) se caractérisait en 2002 par une forte croissance (+13 %), celle de la classe des antipsychotiques étant imputable à ces seuls produits.

Les données concernant les médicaments remboursés en 2003 et 2004 par le régime général d'Assurance Maladie (hors sections locales mutualistes, France métropolitaine) ont pu être analysées dans le cadre de ce rapport grâce au fichier en ligne sur le site de la CNAM-TS⁷⁵. Ce fichier présente pour chaque code CIP les montants présentés au remboursement en 2003 et en 2004, les montants remboursés en 2003 et en 2004, les bases de remboursement concernant les prescripteurs de ville et le nombre d'unités remboursées en 2003 et 2004. Les données analysées correspondent pour les périodes étudiées à environ 72 % des remboursements de médicaments de l'ensemble des régimes d'assurance maladie obligatoire.

Le Tableau 47 présente les données concernant les grandes classes thérapeutiques de psychotropes définies à partir de la classification ATC (et pas l'ensemble des médicaments du système nerveux central comme pour la période précédente). Entre 2003 et 2004, la part du montant des psychotropes présentés au remboursement a progressé de 2,7 % (2,8 % en considérant la phytothérapie et les « autres » produits), celle des montants remboursés de 3,1 % et celle des quantités

prescrites de 2,5 % (2,7 % avec « autres »). Plus de 80 % des médicaments présentés au remboursement ont été prescrits par des médecins de ville. En valeur, les psychostimulants ont enregistré une progression de plus de 150 % en montants présentés au remboursement et remboursés ; cette évolution est également constatée en terme de quantités prescrites (+21,3 %). Les neuroleptiques enregistrent une augmentation de 12,3 % des montants remboursés due comme en 2001/2002 aux antipsychotiques atypiques (+20,1 %). Les thymorégulateurs et anti-épileptiques enregistrent une progression de 11,0 et 10,0 %, respectivement. La progression des antidépresseurs n'est plus que de 1,6 % alors qu'elle était de 6,1 % entre 2001 et 2002. Néanmoins, cette dernière classe se situe en deuxième position en terme de quantités prescrites avec une évolution de +5,4 % entre 2003 et 2004. Les anxiolytiques et les hypnotiques sont quant à eux en régression en terme de montants remboursés (-6,8 % et -4,1 % respectivement) alors que les quantités prescrites sont relativement stables.

Tableau 47 . Médicaments psychotropes remboursés par le régime général au cours des années 2003 et 2004 (Métropole)

Classe thérapeutique	Montants prés remb. 2004 M€	Montants prés remb. 2003 M€	Evolution 2004/2003 (en %)	Montants remb 2004 M€	Montants remb 2003 M€	Evolution 2004/2003 (en %)	Prescripteurs de ville : base de remb. 2004 M€	Part prescrite par médecins de villes 2004 ¹ (en %)	Prescripteurs de ville : base 2003 M€	Part prescrite par médecins de ville 2003 ¹ M€	Qtités prescrites 2004 (millions)	Qtités prescrites 2003 (millions)	Evolution 2004/2003 (en %)
Neuroleptique	297,4	265,8	11,9	273,3	243,4	12,3	172,1	57,9	156,1	58,7	15,1	15,2	-0,4
Atypique ²	225,5	187,9	20,0	208,4	173,5	20,1	123,9	54,9	102,3	54,4	3,1	2,7	13,6
Conventionnel ³	71,9	77,8	-7,6	64,9	69,9	-7,2	48,2	67,0	53,8	69,1	12,1	12,5	-3,4
Thymorégulateur	28,2	25,4	10,9	25,2	22,7	11,0	18,4	65,4	16,7	65,9	2,9	2,8	3,7
Lithium ⁴	4,2	4,3	-2,2	3,8	3,8	-2,1	3,2	75,9	3,2	76,0	0,5	0,5	-2,1
Thymorégulateur autre ⁵	24,0	21,2	13,6	21,4	18,9	13,7	15,3	63,6	13,5	63,9	2,4	2,3	4,9
Anti-épileptique⁶	56,2	51,2	9,7	48,1	43,7	10,0	42,4	75,4	38,7	75,5	3,8	3,7	1,7
Antidépresseur	608,6	600,9	1,3	467,4	460,2	1,6	548,1	90,1	542,9	90,4	46,8	44,4	5,4
ISRS ⁷	422,7	427,4	-1,1	322,1	324,5	-0,7	383,5	90,7	388,9	91,0	29,1	27,8	4,7
Tricycliques ⁸	18,1	17,9	0,9	14,6	14,4	1,3	16,4	90,9	16,3	91,3	3,8	3,8	-0,5
Antidépresseur autres ⁹	167,8	155,6	7,8	130,7	121,2	7,8	148,2	88,3	137,7	88,5	13,9	12,8	8,8
Anxiolytique	177,2	187,6	-5,5	134,6	144,4	-6,8	160,4	90,5	170,0	90,6	59,4	58,3	1,9
Benzodizépines ¹⁰	139,6	149,9	-6,8	109,6	117,4	-6,7	126,0	90,3	135,5	90,4	49,9	49,3	1,2
Anxiolytiques autres ¹¹	37,6	37,8	-0,4	25,0	27,0	-7,4	34,4	91,4	34,5	91,4	9,5	9,0	5,3
Hypnotique	115,6	119,3	-3,1	86,7	90,4	-4,1	106,5	92,2	110,1	92,3	35,8	35,4	1,2
Benzodiazépines ¹²	105,4	109,5	-3,7	80,8	83,9	-3,7	97,3	92,3	101,3	92,5	32,2	31,9	0,9
Hypnotiques autres ¹³	10,2	9,8	4,1	5,9	6,6	-10,2	9,2	90,3	8,9	90,4	3,6	3,5	4,1
Antipark. Antichol.¹⁴	6,6	6,6	0,8	6,3	6,2	1,0	3,8	57,0	3,8	57,7	2,2	2,2	-3,2
Psychostimulants¹⁵	2,1	0,9	150,5	1,5	0,6	148,7	1,3	60,5	0,6	65,9	0,2	0,1	21,3
Dépendance alcoolique¹⁶	23,8	23,2	2,5	17,9	17,3	2,9	18,7	78,5	18,3	78,8	1,3	1,2	2,6
Autres	54,9	52,6	4,3	22,4	21,4	4,8	53,8	98,0	51,6	98,0	23,3	22,4	4,1
Phytothérapie	41,5	39,4	5,5	17,3	16,2	6,7	40,6	97,8	38,5	97,8	15,6	14,9	5,1
Sédatifs avec brome	0,0	0,2	-99,8	0,0	0,1	-99,9	0,0	97,6	0,2	98,5	0,0	0,0	-99,8
Homéopathie	0,5	0,5	7,3	0,2	0,3	-32,1	0,5	99,0	0,5	98,9	0,3	0,2	7,5
Eléments minéraux	12,9	12,6	2,2	4,9	4,8	2,5	12,7	98,6	12,5	98,7	7,4	7,2	2,7
Total psychotropes avec autres	1 370,7	1 333,5	2,8	1 083,3	1 050,4	3,1	1 125,6	82,1	1 108,8	83,1	190,7	185,8	2,7
Total psychotropes sans autres	1 315,8	1 280,9	2,7	1 060,9	1 029,1	3,1	1 071,8	81,5	1 057,2	82,5	167,4	163,4	2,5

Tableau 47 (suite) . Médicaments psychotropes remboursés par le régime général au cours des années 2003 et 2004 (Métropole)

1. Part des montants prescrits par un praticien libéral au cours de l'année (calcul réalisé à partir des montants présentés au remboursement).
2. Neuroleptiques atypiques : Leponex[®], Risperdal[®], Solian[®], Zyprexa[®], et génériques
3. Neuroleptiques conventionnels : Clopixo[®]l, Dipiperon[®], Dogmatil[®], Droleptan[®], Fluanxol[®], Haldol[®], Largactil[®], Loxapac[®], Majeptil[®], Melleril[®], Modecate[®], Moditen[®], Neuleptil[®], Nozinan[®], Orap[®], Piportil[®], Semap[®], Synedil[®], Tercian[®], Théralene[®], Tiaprida[®]l, et génériques
4. Thymorégulateurs à base de lithium : Neurolithium[®] et Téralithe[®]
5. Autres thymorégulateurs : Dépakote[®] et Dépamide[®]
6. Anti-épileptiques : Lamictal[®], Tégrétol[®] et Trileptal[®]
7. Antidépresseurs ISRS : Deroxat[®], Floxyfral[®], Prozac[®], Seropram[®], Zolof[®]t et génériques
8. Antidépresseurs tricycliques : Anafranil[®], Defanyl[®], Laroxyl[®], Prothiaden[®], Surmontil[®], Survector[®], Trofanil[®] et génériques
9. Autres antidépresseurs : Athymil[®], Effexor[®], Ixel[®], Moclamine[®], Norset[®], Stablon[®], Vivalan[®] et génériques
10. Anxiolytiques benzodiazépines et dérivés : Lexomil[®], Lysanxia[®], Nordaz[®], Rivotril[®], Seresta[®], Temesta[®], Tranxene[®], Urbanyl[®], Valium[®], Veratran[®], Victan[®], Xanax[®] et génériques
11. Autres anxiolytiques : Atarax[®], Buspar[®], Equanil[®], Stresam[®] et génériques
12. Hypnotiques benzodiazépines et dérivés : Halcion[®], Havlane[®], Imovane[®], Ivadal[®], Mogadon[®], Noctamide[®], Normison[®], Rohypnol[®], Stilnox[®] et génériques
13. Autres hypnotiques : Mepronizine[®], Noctran[®], Natishedine[®], Spasmidenal[®]
14. Antiparkinsoniens anticholinergiques : Artane[®], Lepticur[®] et Parkinane[®]
15. Psychostimulants : Concerta[®] et Ritaline[®]
16. Médicaments de la dépendance alcoolique : Aotal[®], Esperal[®], Nalorex[®], Revia[®], TTD B3 B4[®]

b) CANAM (Caisse Nationale d'Assurance Maladie des professions indépendantes)

L'enquête, décrite précédemment, réalisée par la CANAM en 1996 (cf. chapitre C de cette même question)⁴⁹⁻⁵¹ montre que sur 2913 cas renseignés, le montant total d'une ordonnance est en moyenne de 59,0 € (min-max=1,43 – 486,4 €). Le coût moyen des psychotropes par prescription est de 12,2 € (min-max=0,85-146,9 €), soit 20,6 % du montant total. Il n'existe pas d'association entre le montant des psychotropes et la présence ou non d'une exonération du ticket modérateur, le nombre d'affections exonérantes, et le sexe du patient. En cas d'existence d'une pathologie psychiatrique exonérante, le coût des psychotropes passe à 23,6 € vs. 11,4 €. Le montant moyen des psychotropes est plus élevé pour les psychiatres (27,4 €) que pour les généralistes (11,7 €). Là encore, ces résultats sont probablement le reflet de la gravité des pathologies.

Le coût moyen des psychotropes est plus que triplé en cas de prescription d'antidépresseur (25,1 €) par rapport à une prescription sans antidépresseur (6,9 €), cette différence s'expliquant par le coût des ISRS et la polythérapie psychotrope dans les prescriptions incluant un antidépresseur. En cas de prescription d'antidépresseur, la part des psychotropes représente une moyenne de 38,5 % du coût total de l'ordonnance alors qu'elle n'est que de 12 % pour les prescriptions sans antidépresseur. Par exemple, la part des psychotropes dans le montant total de l'ordonnance est respectivement de 45,9 % en cas de prescription de Prozac[®] et 49,8 % en cas de prescription de Deroxat[®].

4. Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé)

a) Analyse des ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France, 1988-1999

Les données Afssaps concernant les ventes de médicaments sont issues de la déclaration annuelle obligatoire des laboratoires pharmaceutiques. Les ventes des industriels vers les grossistes de métropole sont exprimées en unités de ventes (ou nombre de boîtes vendues) et en chiffres d'affaires. Seules les données AFSSPaS renseignent sur les chiffres de vente en milieu hospitalier, contrairement aux données type IMS qui ne portent que sur les officines.

En 1999, le chiffre d'affaire des 4 principales classes de psychotropes (hypnotiques, anxiolytiques, antidépresseurs, neuroleptiques) atteignait plus de 6 milliards de francs pour les ventes effectuées en ville et près de 500 millions de francs pour celles réalisées en hôpital. Les antidépresseurs généraient le chiffre d'affaire le plus important (plus de 3 milliards de francs en 1999), près de 3 fois supérieur à celui des neuroleptiques ou des anxiolytiques (Tableau 48).

Tableau 48. Ventes de médicaments psychotropes en 1999 (Source : Afssaps)

	Unités de vente (en milliers d'unités)		Chiffres d'affaires (en milliers de francs)	
	En ville	En hôpital	En ville	En hôpital
Antidépresseurs	53 832	1 595	3 044 194	73 097
Neuroleptiques	29 234	3 648	1 095 952	254 666
Anxiolytiques	74 683	2 792	1 096 150	61 512
Hypnotiques	73 094	2 766	877 321	105 502

En raison des différences dans les tailles de conditionnement, il n'est pas pertinent d'additionner les unités vendues en ville à celles vendues en hôpital

Le Prozac[®] était classé parmi les 5 premiers produits présentés au remboursement dès 1993. Parmi les 10 produits les plus fréquemment cités en 1999 apparaissent deux antidépresseurs, le Prozac[®] et le Deroxat[®] (au même niveau que le Vastarel[®], le Tahor[®] ou le Di-Antalvic[®]). L'évolution des ventes depuis 1990 montre qu'en 10 ans, la plus forte progression du volume des ventes concerne les antidépresseurs (+ 67 %). En 1990 les ISRS représentaient 15 % en unités de ventes d'antidépresseurs et 30 % en chiffres d'affaires. En 1999, ces pourcentages étaient de 57 % et 69 %. Pour les neuroleptiques et les hypnotiques, après une légère hausse au cours de la première moitié de la décennie, les ventes sont en baisse et rejoignent quasiment en 1999 le niveau de 1990. Les ventes d'anxiolytiques diminuent jusqu'en 1998, puis augmentent d'environ 3 % en 1999, tout en restant en deçà du niveau de 1990.

L'interprétation de ces données doit prendre en compte le fait que de nombreux facteurs peuvent influencer le volume de vente, tels que des modifications de conditionnements, des changements de prix, la mise sur le marché de nouvelles molécules, le retrait d'un produit, etc. Ainsi, la hausse des ventes des hypnotiques au début des années 90 est liée au moins en partie à la mise sur le marché de nouveaux conditionnements comprenant moins de comprimés (boîte de sept au lieu de vingt). L'augmentation du montant de remboursement des antidépresseurs est liée à la mise sur le marché des ISRS, plus chers que les antidépresseurs tricycliques. De même, la revalorisation des prix des neuroleptiques et l'arrivée de nouvelles spécialités ont favorisé la croissance des coûts de cette classe.

b) Analyse des ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France, 1993-2003

Les données⁷⁶ concernent, comme précédemment, les ventes de médicaments issues de la déclaration annuelle obligatoire des laboratoires pharmaceutiques. Contrairement aux options retenues pour les éditions précédentes, lorsque la substance active n'était pas recensée dans la classification établie par l'OMS, aucun code ATC n'était attribué. Les spécialités de phytothérapie initialement classées en fonction de leur usage traditionnel (par exemple, troubles mineurs du sommeil), ont été réaffectées à la classe qui regroupe, par défaut, les médicaments n'ayant pas fait l'objet d'une classification spécifique (V03AX).

Les chiffres d'affaire sont exprimés en « prix fabricant hors taxes », et non en prix public, et tiennent compte des remises éventuellement consenties. Pour le marché hospitalier, les chiffres d'affaires sont calculés sur la base des prix de cession effectifs et intègrent également les ventes aux diverses collectivités (cliniques privées, dispensaires, centres de vaccination, etc.). Les parts de marché en valeur (chiffres d'affaires) et en quantités (unités ou nombre de boîtes vendues) ont été calculées par rapport au montant total des ventes de spécialités pharmaceutiques (hors spécialités homéopathiques à nom commun). Le taux de variation calculé pour chaque classe correspond au taux de croissance moyen annuel au cours de la période 1993-2003.

En 2003, la classe ATC la plus vendue en valeur en officine (médicaments remboursables et non remboursables) était celle des médicaments appartenant au système cardio-vasculaire (23,4 % de part du marché officinal en 2003 *vs.* 27,0 % en 1993) suivie par la classe des médicaments appartenant au système nerveux (16,3 % en 2003 *vs.* 12,6 % en 1993) (Tableau 49). Cette dernière était la classe la plus vendue en quantité (25,4 % en 2003 *vs.* 19,9 % en 1993) (Tableau 50). Parmi les médicaments du système nerveux, la classe ATC N05 des psycholeptiques (à savoir antipsychotiques, anxiolytiques, hypnotiques et sédatifs) représentait en valeur 3,1 % du marché officinal en 2003 (10^{ème} rang) *vs.* 3,3 % en 1993 (9^{ème} rang). En quantité, la classe N05 représentait 4,9 % du marché officinal en 2003 *vs.* 5,4 % en 1993 (2^{ème} rang pour les deux dates). Les ventes des psycholeptiques ont donc augmenté modérément en valeur (4,6 %) et sont restées stables en quantités (- 0,2 %). Concernant la classe ATC N06 des psychoanaleptiques (antidépresseurs, psychostimulants et nootropiques, psycholeptiques et psychoanaleptiques en association et médicaments contre la démence), leur part du marché officinal en 2003 était de 4,9 % en valeur et 2,6 % en quantité, soit une augmentation par rapport à 1993 de 8,2 % en chiffre d'affaire et de 1,0 % en unités vendues. Plus spécifiquement les ventes en valeur concernant les antidépresseurs ont progressé en moyenne de 9,0 % entre 1993 et 2003. Cependant, l'augmentation des ventes de psychoanaleptiques est principalement due à celles des médicaments de la maladie d'Alzheimer qui, avec une progression de 25 % des ventes en 2003, représentaient 18 % des ventes de psychoanaleptiques.

Tableau 49. Chiffre d'affaires de ventes aux officines (en millions d'euros)

	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	TCMA ¹ 1993-2003
N01 Anesthésiques	12	12	13	15	14	15	14	14	16	18	19	4,6 %
N02 Analgésiques	429	433	492	563	617	666	775	812	886	937	979	8,6 %
N03 Antiépileptiques	48	53	72	90	100	112	126	141	164	188	224	16,7 %
N04 Antiparkinsoniens	45	47	46	45	48	53	62	62	66	72	77	5,5 %
N05 Psycholeptiques	342	333	358	381	386	380	438	452	497	514	538	4,6 %
N06 Psychoanaleptiques	393	417	450	480	519	571	656	699	755	810	865	8,2 %
Dont N06A antidépresseurs	245	273	300	329	370	407	463	495	538	558	583	9,0 %
N07 autres médicaments	54	64	62	64	72	81	92	126	141	135	171	12,1 %
Total	1 322	1 358	1 494	1 639	1 754	1 879	2 162	2 306	2 526	2 674	2 872	8,1 %
% du marché officinal	12,6%	12,7%	13,1%	14,1%	14,6%	14,8%	15,7%	15,8%	16,0%	16,3%	16,3%	

1. Taux de croissance annuel moyen

Tableau 50. Unités vendues aux officines (en millions)

	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	TCMA ¹ 1993- 2003
N01 Anesthésiques	2	3	3	3	3	3	3	4	4	4	4	5,7 %
N02 Analgésiques	322	326	350	378	392	394	433	433	474	492	505	4,6 %
N03 Antiépileptiques	14	15	16	17	18	18	19	20	21	22	23	5,0 %
N04 Antiparkinsoniens	8	9	9	8	9	9	9	10	11	10	10	1,6 %
N05 Psycholeptiques	159	158	155	154	153	149	156	154	155	158	157	-0,2 %
N06 Psychoanaleptiques	75	76	77	72	71	71	75	74	76	79	83	1,0 %
Dont N06A antidépresseurs	40	43	45	46	48	50	54	56	58	61	65	4,9 %
N07 autres médicaments	9	10	10	11	12	12	14	17	19	20	23	9,6 %
Total	590	597	618	643	658	656	710	712	759	785	805	3,2 %
% du marché officinal	19,9%	20,6%	20,6%	21,7%	22,2%	22,2%	23,4%	23,4%	24,5%	25,1%	25,4%	

1. Taux de croissance annuel moyen

Concernant les médicaments psychotropes vendus en officine, seul le Deroxat[®] était classé parmi les 50 produits les plus vendus en 2003 à la fois en termes de valeur et de quantités vendues (Tableau 51). Le classement des produits les plus vendus aux établissements hospitaliers en valeur ne montrait qu'un seul produit en commun avec celui du marché officinal, le Zyprexa[®], seul psychotrope classé parmi les 50 premiers médicaments vendus en secteur hospitalier (41^{ème} position en 2003). Concernant le marché des génériques, la fluoxétine-Prozac[®]- (spécialité de référence et génériques) se situait en huitième position parmi les 30 produits pharmaceutiques ayant les chiffres d'affaire les plus importants avec 27,9 millions d'€ en 2003. La zopiclone-Imovane[®]- se plaçait au 25^{ème} rang de ce classement (11,3 millions d'€) et le bromazépam-Lexomil[®]- au 29^{ème} rang (9,9 millions d'€). Les différences entre ventes en valeur et en quantités s'expliquent par les écarts de prix entre les spécialités vendues dans les officines. Les médicaments les plus couramment achetés (sur prescription ou non) restent les antalgiques dont les prix sont généralement faibles, tandis que les médicaments qui représentent les chiffres d'affaires les plus importants appartiennent à des classes dont les prix sont, en règle générale, beaucoup plus élevés (anti-ulcéreux, hypolipidémiants, antidépresseurs).

Tableau 51. Psychotropes parmi les 50 produits les plus vendus en officine en 2003

En valeur			En quantités		
Rang 2003 (rang 2002)	Produit	Classe	Rang 2003 (rang 2002)	Produit	Classe
8 (8)	Deroxat [®]	Antidépresseur	4 (6)	Stilnox [®]	Hypnotique
20 (23)	Aricept [®]	Antidépresseur	13 (15)	Deroxat [®]	Antidépresseur
24 (21)	Seropram [®]	Antidépresseur	23 (22)	Temesta [®]	Anxiolytique
28 (70)	Zyprexa [®]	Neuroleptique	36 (127)	Lysanxia [®]	Anxiolytique
36 (15)	Prozac [®]	Antidépresseur	46 (26)	Lexomil [®]	Anxiolytique
38 (38)	Risperdal [®]	Neuroleptique			
41 (55)	Effexor [®]	Antidépresseur			
45 (56)	Zoloft [®]	Antidépresseur			

À l'hôpital, les antinéoplasiques et les immunomodulateurs représentaient le poste de dépenses le plus important (25,7 %), les médicaments du système nerveux représentant 7,5 % du marché hospitalier en 2003 (10,9 % en 1993). Plus particulièrement, les psycholeptiques représentaient en valeur 2,0 % du marché hospitalier en 2003 (13^{ème} rang) et 2,9 % en 1993 (12^{ème} rang). Cette classe occupait la deuxième place en valeur devant les analgésiques, ce résultat devant prendre en compte le fait que les analgésiques bénéficient souvent de remises très importantes pour les marchés hospitaliers, aussi l'évolution du chiffre d'affaire ne permet pas d'estimer l'évolution des quantités vendues. La classe des psychoanaleptiques ne figurait pas parmi les 20 classes les plus vendues en secteur hospitalier.

L'interprétation de ces données doit prendre en compte certaines limites méthodologiques. Tout d'abord, le régime de remboursement ne constitue pas une donnée stable car un médicament peut être radié de la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et être ensuite commercialisé en non remboursable. La deuxième limite est que tout changement dans la classification ATC se répercute immédiatement sur les montants des ventes des classes concernées, comme cela a été le cas, en 2000, avec le changement de classification des médicaments de la maladie d'Alzheimer.

c) Étude de la prescription et de la consommation des psychotropes en ambulatoire

La méthodologie de cette étude a été décrite précédemment (Cf. chapitre D de cette même question, section « Afssaps »)⁵³. Les données de ventes sont également issues de la déclaration relative aux ventes de spécialités pharmaceutiques adressée à l'Agence du Médicament par les laboratoires pharmaceutiques. En 1997, les psychotropes représentaient 6 % du marché total des médicaments (remboursables ou non) en ville contre 2,6 % du marché des médicaments en secteur hospitalier. Les anxiolytiques étaient les psychotropes les plus vendus en quantité (68,9 millions d'unités vendues) devant les hypnotiques et sédatifs (63,5 millions), les antidépresseurs (47,6 millions) et les neuroleptiques (20,9 millions). Néanmoins, le nombre d'unités vendues d'anxiolytiques a chuté de près de 10 % entre 1991 et 1997 (Tableau 52). La progression des neuroleptiques est due à une revalorisation du prix des anciennes spécialités et à la

mise sur le marché de nouvelles spécialités de prix élevé. Celle des hypnotiques s'explique en essentiellement par la mise sur le marché de petits conditionnements (boîtes de 7 au lieu de 20) des « benzodiazépines et apparentés » afin de favoriser le bon usage, mesure encouragée financièrement par une hausse relative du prix de ces spécialités (Tableau 53).

Tableau 52. Evolution des unités vendues des quatre principales classes de psychotropes entre 1991 et 1997

	Unités vendues (en millions de boîtes)		Evolution (en %)
	1991	1997	
Antidépresseurs	33,4	47,6	+42,5
Anxiolytiques	76,5	68,9	-9,9
Hypnotiques et sédatifs	57,3	63,5	+10,8
Neuroleptiques	20,5	20,9	+2,0
Total	187,8	201	+7,0

Tableau 53. Evolution du chiffre d'affaire des quatre principales classes de psychotropes entre 1991 et 1997 (converti en euros)

	Chiffre d'affaires Hors Taxe (en millions d'euros)		Evolution (en %)
	1991	1997	
Antidépresseurs	187,5	369,7	+97,1
Anxiolytiques	148,1	150,2	+1,4
Hypnotiques et sédatifs	81,1	109,2	+34,6
Neuroleptiques	61,1	101,4	+65,9
Total	477,8	730,5	+52,9

En terme de chiffre d'affaire, les antidépresseurs ont représenté la classe la plus importante avec 369,7 millions d'€ et une croissance très nette depuis 1991 (+97,1 %) ; ils représentaient 50,6 % du chiffre d'affaire total réalisé par les psychotropes en 1997 (vs. 39,2 % en 1991). Comme cela a déjà été souligné, cette augmentation est liée à la part de marché acquise par les nouveaux antidépresseurs plus chers que les autres antidépresseurs (effet de structure). En effet, les ventes d'ISRS ont augmenté de 50,9 % entre 1991 et 1997, au détriment des autres classes d'antidépresseurs moins chers (Tableau 54). La même progression est observée concernant le chiffre d'affaires avec 248 millions d'€ pour les ISRS en 1997 (Tableau 55). Si l'on exclut les antidépresseurs, le taux de croissance des ventes des autres psychotropes (neuroleptiques, hypnotiques, sédatifs et anxiolytiques) est négatif en terme de quantités vendues (-0,6 %), et le taux de croissance du chiffre d'affaire n'est plus que de 24,3 %.

Tableau 54. Répartition des ventes en quantités des antidépresseurs

	Répartition des ventes en quantités des antidépresseurs (en %)						
	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997
ISRS	22,7	28,5	31,7	36,7	41,4	46,6	50,9
Imipraminiques	39,7	35,8	34,0	30,9	28,2	26,0	24,6
IMAO	4,0	3,6	2,9	3,0	4,4	3,5	2,5
Autres	33,6	32,1	31,4	29,4	26,0	23,9	22,0

Tableau 55. Répartition des ventes en valeurs des antidépresseurs

	Répartition des ventes en valeurs des antidépresseurs (en %)						
	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997
ISRS	38,3	44,6	47,6	52,8	56,9	62,7	67,2
Imipraminiques	34,3	31,4	30,3	27,7	23,0	19,6	17,4
IMAO	3,3	2,8	2,2	2,3	3,6	2,7	1,8
Autres	24,2	21,2	20,0	17,2	16,5	15,1	13,7

5. DREES (Direction de la recherche, des études de l'évaluation et des Statistiques, ministère de la santé et des solidarités)

a) Les dépenses de médicaments remboursables

La DREES publie régulièrement des analyses concernant les dépenses de médicaments remboursables issues de la base de données du GERS (Groupement pour l'Élaboration et la Réalisation de Statistiques). Cette base, largement utilisée par l'industrie pharmaceutique, recense les volumes des ventes des laboratoires aux pharmaciens et les chiffres bruts hors taxe de chaque présentation. La principale mesure utilisée est la contribution à la croissance définie comme le produit du taux de croissance et de la part de marché.

Pour la période d'août 1999 à juillet 2000, le chiffre d'affaires du médicament remboursable s'élevait à 19 milliards d'€⁷⁷. Pendant cette période, les neuf premières classes contribuant le plus à la croissance ont expliqué près de 4 points de croissance du chiffre d'affaires annuel. Ces classes correspondaient aux pathologies suivantes : prévention et traitement des maladies cardiovasculaires, traitement des ulcères, traitement des troubles mentaux et lutte contre la douleur. Concernant les psychotropes (Tableau 56), la contribution des antidépresseurs à la croissance était de 0,39 point ; il s'agissait de la quatrième classe sur le marché pharmaceutique français, représentant à elle seule environ 3,5 % du chiffre d'affaire et faisant ainsi partie des quatre classes ayant le poids le plus fort dans le total des ventes de médicaments. La contribution à la croissance des antipsychotiques atypiques était également de 0,39 point, mais cette classe représentait une part de marché limitée (0,25 %) cette forte contribution est liée à la mise sur le marché des nouveaux produits à cette période.

Tableau 56. Contribution à la croissance de certains médicaments psychotropes (Source : base GERS juillet 2000, traitement DREES)

	Rang	Poids dans le chiffre d'affaires 1999	Taux de croissance annuel global	Contribution totale à la croissance	Contributions des produits de plus d'un an	Contributions des produits de moins d'un an
Antipsychotiques atypiques	46	0,2 %	195,0 %	0,39	0,12	0,27
Antidépresseurs	4	3,5 %	11,1 %	0,39	0,32	0,7

En 2001, le chiffre d'affaire en prix producteur hors taxes des médicaments remboursables s'élevait à 14,3 milliards d'€, soit un taux de croissance de 7,1 % par rapport à l'année précédente⁷⁸. Les antidépresseurs occupaient toujours la quatrième place avec une part de marché en constante augmentation (3,8 % vs. 3,6 % en 2000 et 3,5 % en 1999). De plus, la croissance des ventes s'accélérait, passant de 8,9 % en 1999 à 12,2 % en 2001 avec pour conséquence une contribution à la croissance atteignant 0,44 point. Les antipsychotiques atypiques avaient un poids plus modeste dans la dépense globale (moins de 1 %) avec un ralentissement de la croissance de leurs ventes (26 % en 2001 vs. 40 % en 2000).

Entre 2001 et 2002, le taux de croissance du chiffre d'affaire était de 4,6 %⁷⁹. La diminution de la contribution à la croissance des antidépresseurs (0,18 point en 2002) est expliquée par l'apparition de génériques dans cette classe. Le poids des antipsychotiques atypiques dans le chiffre d'affaires total restait modeste (0,87 %) même si le taux de croissance des ventes était toujours élevé (21 %).

L'étude la plus récente portant sur l'année 2003 indiquait un taux de croissance de 6 % par rapport à l'année précédente⁸⁰. Contrairement aux autres années, les antidépresseurs ne figuraient plus parmi les médicaments contribuant le plus à la croissance, du fait de la part croissante des génériques, mais cette classe demeurerait néanmoins la cinquième en terme de part de marché global.

b) Les ventes d'antidépresseurs

Cette étude réalisée par la DREES caractérise l'évolution des ventes d'antidépresseurs entre 1980 et 2001, en distinguant l'évolution des prix et celle des volumes⁸¹. Les données présentées ici sont essentiellement issues de la base de données du GERS (voir chapitre précédent).

Le chiffre d'affaire correspondant aux ventes d'antidépresseurs a augmenté entre 1980 et 2001 de 84 millions d'€ à 543 millions d'€ (en euros constants 2001) soit un facteur multiplicatif de 6,7, alors que pendant la même période les ventes globales de médicaments ont été multipliées par 2,7. Cette croissance explique en partie la croissance du marché de l'ensemble des psychotropes, de 317 millions d'€ en 1980 à plus d'un milliard d'€ en 2001 (euros constants 2001). En effet, en 1980, les anxiolytiques et les hypnotiques représentaient près de 60 % du chiffre d'affaire hors taxe des psychotropes contre 25 % pour les antidépresseurs. En 2001 la situation s'est inversée puisque 50 % des ventes de psychotropes sont représentées par les antidépresseurs. En 1980, le marché des antidépresseurs était dominé par les imipraminiques (60 % des ventes), en 1992, ce pourcentage tombait à 21 %, les ISRS représentant 44 % du marché des antidépresseurs. Les ISRSNA (Ixel[®] et Effexor[®]), apparus en 1997, atteignaient presque 10 % des ventes d'antidépresseurs dès 2001, date à laquelle, les ISRS et ISRSNA

représentaient 76 % du marché alors que les imipraminiques n'étaient plus qu'à 7 %.

Entre 1980 et 2001, le prix moyen d'une journée de traitement par psychotrope a augmenté d'environ 50 % passant de 0,43 € en 1980 à 0,60 € en 2001. Des écarts de prix importants existent entre les différents traitements, en lien avec leur ancienneté : en 2001, une journée de traitement par ISRS (0,64 €) coûte deux fois plus cher que par imipraminique (0,32 €) (Tableau 57). Le prix moyen est sensible à la fois aux évolutions des prix et à celles de la structure de la consommation : il augmente lorsque la consommation se déplace vers des médicaments plus chers, par exemple vers les ISRS à partir de la fin des années 80, même si les prix unitaires sont stables.

**Tableau 57. Prix moyen par présentation en 2001, pondéré par le chiffre d'affaires
(Source : GERS, traitement DREES)**

	Prix pondérés en 2001 (hors taxe) en euros
Imipraminiques	5,1
Anafranil®	6,3
Clomipramine	4,2
Defanyl®	7,4
Elavil®	1,1
Laroxyl®	2,3
Ludiomil®	5,5
Pertofran®	1,7
Prazinil®	6,3
Prothiaden®	4,3
Quitaxon®	2,4
Surmontil®	7,3
Tofranil®	2,5
ISRS	12,2
Deroxat®	8,8
Floxyfral®	6,6
Fluoxétine	6,7
Prozac®	10,4
Seropram®	18,7
Zoloft®	17,1
ISRSNA	11,1
Effexor®	9,6
Ixel®	19,5
IMAO	5,4
Humoryl®	4,0
Marsilid®	3,0
Moclamine®	6,1
Divers	8,5
Athymil®	6,7
Lévotonine	34,7
Mianserine®	4,7
Norset®	13,2
Stablon®	7,6
Vivalan®	8,6
Normothymiques	6,3
Dépakote®	27,8
Dépamide®	4,3
Neurolithium®	1,8
Téralithe®	6,1
Ensemble	10,9

c) Des comptes de la santé par pathologie

Nous citons pour mémoire les données de l'étude de la DREES réalisée avec le concours du CREDES sur les dépenses de santé par grandes catégories diagnostiques. Cette étude porte sur les dépenses relatives à la CBSM (Consommation de Soins et Biens Médicaux), qui sont donc nettement plus larges que les dépenses liées au seul médicament. Elle a néanmoins l'intérêt de situer le coût des troubles psychiatriques par rapport aux autres pathologies. Pour le secteur hospitalier, le PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information) a été principalement utilisé, diverses sources ayant été croisées pour le secteur

ambulatoire. La catégorie diagnostique la plus importante en termes de dépenses de santé était celle des maladies de l'appareil circulatoire avec 11,83 milliards d'€ soit 10,7 % de la CSBM de l'année 1998. Elle est suivie de la catégorie « troubles mentaux » avec 9,4 % de la CSBM, représentant la première catégorie pour le secteur hospitalier avec, en 1998, une part de la dépense hospitalière de 15,5 %. En ambulatoire, les dépenses de soins sont largement dominées par les affections de la bouche (22,3 %), les troubles mentaux arrivant loin derrière (3,3 %). Concernant les dépenses de médicaments, les maladies de l'appareil circulatoire (17,8 % des dépenses de médicament de l'année 1998) et les maladies de l'appareil respiratoire (11,3 %) pèsent le plus lourd, les troubles mentaux représentant 5,5 % des dépenses (Tableau 58).

Tableau 58. Dépenses par grande catégorie diagnostique (en %) (Source : CREDES)

Compte de la santé par pathologie (Catégorie <i>ad hoc</i>)	Soins hosp. et sections médicalisées	Soins ambulatoires	Transport malades	Médicament	Autres biens médicaux	Total	
						En %	En millions d'euros
Maladies infectieuses parasit.	1,4	2,1	1,7	3,8	0,0	2,0	2 219
Tumeurs	9,4	1,3	22,3	1,2	0,0	5,3	5 906
Maladies endocriniennes/ nutrition/métabolisme/troubles immunitaires	2,2	1,9	0,7	6,6	0,0	2,8	3 137
Maladies du sang/organes hématopïétiques	0,6	0,2	0,1	0,1	0,0	0,4	429
Troubles mentaux	15,5	3,3	6,3	5,5	0,0	9,4	10 406
Maladies système nerveux/ organes des sens	5,1	4,7	6,7	5,2	53,4	7,3	8 082
Système nerveux	3,1	1,7	5,9	2,5	0,0	2,5	2 749
Oeil et ses annexes	1,6	2,3	0,7	1,7	52,4	4,2	4 589
Oreille	0,4	0,8	0,0	1,1	1,0	0,7	743
Maladies de l'app. Circulatoire	11,9	5,5	5,7	17,8	0,0	10,7	11 827
Maladies de l'app. Respiratoire	4,8	5,8	0,9	11,3	2,2	6,2	6 818
Maladies de l'app. Digestif	6,7	23,6	0,9	5,2	0,0	10,5	11 625
Bouche et dents	0,5	22,3	0,0	0,6	0,0	6,3	6 970
Autres maladies	6,2	1,3	0,0	4,6	0,0	4,2	4 638
Maladies génito-urinaires	6,5	3,7	21,4	3,8	0,0	5,2	5 706
Appareil urinaire	4,5	1,2	0,0	0,5	0,0	2,6	2 844
Appareil génital	1,9	2,3	0,0	3,3	0,0	2,2	2 387
Complications de la grossesse/ de l'accouchement/des suites de couches	3,7	0,4	0,0	0,2	0,0	1,9	2 113
Grossesse normale	1,5	0,7	0,0	0,1	0,0	0,9	1 028
Maladies de peau	1,0	1,7	0,0	2,2	0,0	1,4	1 502
Maladies du syst. Ostéo- articulaire/ muscles/tissu conj.	5,6	8,5	11,4	5,5	0,0	6,2	6 832
Anomalies congénitales	0,8	0,1	0,2	0,0	0,0	0,4	456
Affections périnatales	1,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,6	626
Symptômes./signes/états morbides mal définis	4,0	3,1	0,0	3,6	0,0	3,5	3 818
Traumatismes/empoisonnements	8,1	4,7	16,7	1,2	0,0	5,6	6 152
Motifs non attribuables/autres	1,5	4,5	4,0	4,3	13,2	2,8	3 118
Total des dépenses réparties	92	76	99	78	56	83	91 813
Total des dépenses non réparties	8	24	1	22	44	17	18 617
Total des dépenses des comptes de la santé	100	100	100	100	100	100	110 429

6. IRDES (Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé)

Une étude de l'IRDES a testé différents modes de fixation des tarifs de responsabilité pour les antidépresseurs en s'inspirant des expériences étrangères de remboursement forfaitaires par classe thérapeutique (Pays-Bas et Allemagne)⁸². Le tarif de responsabilité correspond au tarif sur lequel se base la prise en charge de l'Assurance Maladie (par exemple, 65 % pour le Régime général). La première hypothèse testée postule que les assurances complémentaires ne rembourseraient pas au delà du tarif de responsabilité fixé par l'Assurance Maladie. Ceci inciterait alors les industriels à baisser les prix des médicaments au niveau de ce tarif afin d'éviter un report de prescription vers des produits moins chers. Ce scénario a été mis en place dans différents pays (Allemagne, Pays-Bas...). Si le tarif est fixé au niveau du prix le moins élevé de la classe thérapeutique, la diminution du coût de la prescription serait de 39 % pour les antidépresseurs, soit de l'ordre de 152 millions d'euros. Les économies réalisées se reporteraient sur l'ensemble des financeurs (Assurance Maladie, assurances complémentaires et patients). Le coût à la charge de la Sécurité Sociale passerait alors de 1,4 milliards à 884 millions d'euros, le coût à charge des patients de 49 à 31 millions d'euros. Dans cette hypothèse, les économies réalisées par les différents financeurs seraient entièrement supportées par l'industrie pharmaceutique.

La deuxième hypothèse testée considère que les assurances complémentaires décident de prendre en charge l'intégralité du différentiel entre prix et tarif de responsabilité. Les industriels ne sont alors pas incités à diminuer les prix. En conséquence, le coût global de la prescription ne diminue pas et seule l'Assurance Maladie réalise des économies, pour un montant identique à celui obtenu dans le scénario précédent, au détriment des assurances complémentaires et des patients. Si le tarif le plus bas est appliqué, la prise en charge des antidépresseurs par l'Assurance Maladie passerait de 71 % à 43 %. L'économie réalisée par l'Assurance maladie varierait de 6 % à 39 % selon la méthode choisie. En revanche, la prise en charge de ces médicaments par les assurances complémentaires passerait de 26 % à 50 % (de 518 à 945 millions d'€), et le montant à la charge des patients serait de 2 % à 6 % (de 49 à 128 millions d'€). Pour les patients, bénéficiant d'une couverture complémentaire, la participation serait nulle (en ne considérant pas le coût d'adhésion à ces assurances complémentaires). À l'opposé, la contribution financière des personnes sans assurance complémentaire (hors bénéficiaires de la CMU) serait d'environ 14 € par prescription d'antidépresseur.

7. Sociétés d'information médicale

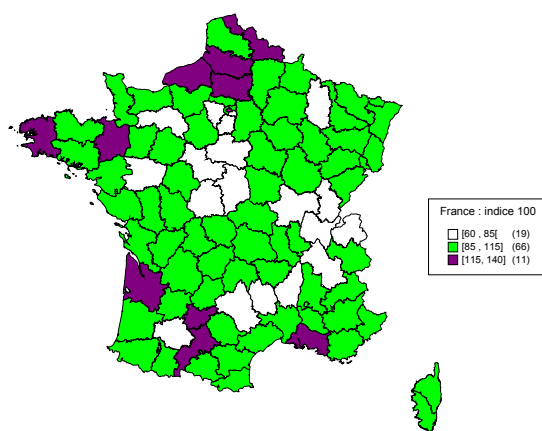
Les données de la société IMS-Health sur les disparités régionales d'usage des psychotropes ont été analysées dans le cadre d'une étude réalisée par l'OFDT, qui nous a été communiquée par A. Cadet. Cette étude repose sur l'évaluation du nombre de boîtes vendues en officine par département pour l'année 2001. Les pharmacies participant au recueil des données sont recrutées sur la base du

volontariat (c'est à dire non tirées au sort), avec, en moyenne, 4 pharmacies retenues par zone géographique de 10 pharmacies. Les données sont ensuite extrapolées au niveau départemental en tenant compte du nombre de pharmacies du département et du nombre de pharmacies du département participantes. Des indices de vente par département par rapport à l'ensemble de la France sont ensuite calculés en prenant en compte la structure d'âge et sexe de la population de chaque département, ce qui permet ensuite d'estimer le nombre de consommateurs réguliers (au moins 1 fois par semaine depuis 6 mois) de 30 à 90 ans attendus par département. Un indice supérieur à 100 indique des ventes supérieures à la moyenne nationale, et inversement si l'indice est inférieur à 100.

Concernant les hypnotiques (Figure 13), les départements enregistrant un nombre de boîtes vendues supérieur à la moyenne de la France sont les Bouches du Rhône (indice 135), la Somme et le Nord (129 et 125). Pour les anxiolytiques (Figure 14), trois zones de forte consommation sont identifiées : la région du Limousin avec la Creuse (160) et la Haute Vienne (135), une zone bretonne comprenant essentiellement le Finistère (133) et les Côtes du Nord (131) et, de manière un peu moins marquée, les Bouches du Rhône (122), l'Oise et la Somme (119 et 121). Les ventes d'antidépresseurs (Figure 15) sont plus élevées dans le centre de la France (Creuse et Haute Vienne, 155), à Paris (131), en Savoie (129), et en Charente Maritime (127).

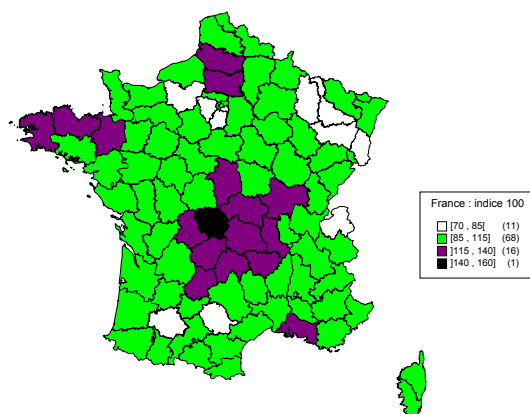
Ces données qui sont globalement superposables à celles fournies par l'étude de la CNAM-TS (cf. chapitre F de cette même question, section « caisses d'assurance maladie ») doivent néanmoins être considérées en prenant en compte les nombreuses limites méthodologiques, inhérentes au mode de calcul des estimations, qui reposent sur une série d'approximations et d'hypothèses. De plus, la représentativité de la source initiale de données (pharmacie) est incertaine, du fait d'une sélection sur la base du volontariat. Les indices par département doivent donc être considérés comme des tendances, et le classement qui en découle comme indicatif.

Figure 13. Indices de vente de boîtes d'hypnotiques par consommateur régulier de 30 à 90 ans, standardisés sur la structure de la consommation française par sexe et par âge



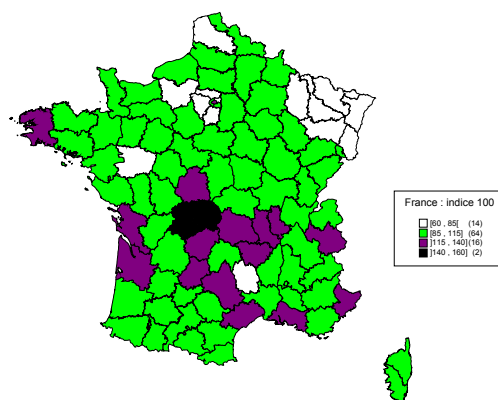
Sources : Données IMS Health et INSEE, traitement OFDT

Figure 14. Indices de ventes de boîtes d'anxiolytiques par consommateur régulier de 30 à 90 ans, standardisés sur la structure de consommation française par sexe et par âge



Sources : Données IMS Health et INSEE, traitement OFDT

Figure 15. Indices de ventes de boîtes d'antidépresseurs par consommateur régulier de 30 à 90 ans, standardisés sur la structure de consommation française par sexe et par âge



Sources : Données IMS Health et INSEE, traitement OFDT

8. Industrie pharmaceutique

Un courrier a été adressé aux directeurs médicaux des principaux laboratoires pharmaceutiques commercialisant des psychotropes en France avec copie au LEEM (Les entreprises du médicament), afin de leur demander si des études pharmaco-épidémiologiques d'utilisation des psychotropes avaient été réalisées à leur initiative, et le cas échéant, s'ils acceptaient d'en transmettre les résultats pour les intégrer dans le présent rapport.

A la date de remise du rapport, cinq laboratoires pharmaceutiques nous ont adressé une réponse. Deux laboratoires (Novartis et Organon) nous ont informé qu'il ne disposait pas d'études de ce type. Les trois autres laboratoires (Sanofi-Aventis, Janssen-Cilag, Pfizer) nous ont transmis des informations sur des études d'utilisation des antipsychotiques et des antidépresseurs). Aucune de ces études ne répondait aux critères d'inclusion retenus pour le présent rapport, car elles avaient toutes été menées en population clinique, essentiellement sur des populations de patients suivis par des psychiatres libéraux ou hospitaliers. De ce fait, leurs résultats ne seront pas présentés ici.

G. SYNTHÈSE

Des résultats relativement convergents sont obtenus sur l'usage des médicaments psychotropes en France, quelle que soit la source de données. A partir des données disponibles, on peut ainsi estimer qu'une personne sur 4 résidant en France fait usage au moins une fois par an des médicaments psychotropes, qu'environ une personne sur 10 en a un usage régulier (> 3 mois), et que plus d'une personne sur 3 fait usage de médicaments psychotropes au moins une fois au cours de sa vie. Une étude réalisée par la CANAM montre qu'un jour donné, plus d'une prescription sur 10 aux adhérents du régime d'assurance maladie des professions indépendantes inclut un psychotrope.

Les anxiolytiques et hypnotiques sont parmi les médicaments les plus consommés en France, avec environ 15 % à 20 % de ses habitants ayant un usage au moins ponctuel de ces traitements, et 10 % un usage régulier. Les antidépresseurs arrivent en seconde position des psychotropes, environ une personne sur 10 en faisant usage par an, et 5 % en ayant un usage régulier. Les coprescriptions sont fréquentes, notamment celles associant anxiolytiques-hypnotiques et anxiolytiques-antidépresseurs. L'usage d'antipsychotiques concerne actuellement un pourcentage nettement plus réduit de personnes (autour de 1 %) mais cette fréquence d'usage doit être surveillée avec attention du fait de la tendance actuelle à l'élargissement, voire au dérapage, des indications de ces molécules.

Les durées de prescription indiquent qu'en France celles ci sont souvent prolongées pour les anxiolytiques-hypnotiques, la durée d'usage pouvant être estimée à plus de 6 mois pour les trois quarts des usagers de benzodiazépines, soit

très au-delà des recommandations actuelles. En revanche, un nombre important de sujets utilisent les antidépresseurs sur des courtes périodes, inférieures à celles recommandées pour obtenir et maintenir un effet thérapeutique. Selon la synthèse réalisée par l'OFDT⁵⁷, l'usage pendant au moins un an concernerait 2,7 % de la population tous âges confondus pour les anxiolytiques, 1,5 % de la population pour les hypnotiques, et 3 % de la population pour les antidépresseurs.

En simplifiant, on peut conclure que les prescriptions d'anxiolytiques, hypnotiques et antidépresseurs sont particulièrement nombreuses dans notre pays mais peu conformes aux recommandations, au moins en ce qui concerne la durée : ce qui devrait être court (anxiolytiques/hypnotiques) est long et ce qui devrait être long (antidépresseurs) est court.

Une donnée importante de l'étude EVA conduite chez les personnes âgées est de montrer que les usagers respectent le plus souvent la prescription d'anxiolytiques-hypnotiques faite par le médecin, et s'ils ne le font pas, la modification est quasi-systématiquement dans le sens d'une diminution, des doses et de la durée du traitement. Les données des études sur les antidépresseurs vont dans la même direction, à savoir que l'arrêt prématuré des traitements à l'initiative de l'utilisateur est fréquent. L'évaluation de l'impact des durées inadaptées de traitement doit donc prendre en compte la prolongation excessive des prescriptions, mais aussi les problèmes d'observance et d'arrêt prématuré des traitements.

Les profils des usagers sont globalement similaires d'une étude à l'autre. Notamment pour les anxiolytiques-hypnotiques et les antidépresseurs, l'usage est plus fréquent chez les femmes, les personnes âgées, les personnes vivant seules et celles présentant une ou plusieurs pathologies somatiques chroniques. Les données concernant l'effet du niveau d'éducation, des revenus et du statut professionnel sont moins univoques : un mauvais contexte socio-économique favorise l'usage des antidépresseurs et des anxiolytiques, mais ces derniers sont également plus consommés par les sujets les plus favorisés socialement. A noter que très peu d'études ont évalué l'effet indépendant de chacune de ces caractéristiques socio-démographiques, qui sont très fortement associées l'une avec l'autre. L'existence d'une pathologie psychiatrique, dont la fréquence diffère largement en fonction de ces caractéristiques socio-démographiques, a rarement été prise en compte de manière indépendante. L'âge est le facteur socio-démographique qui paraît le plus fortement associé à l'usage anxiolytiques-hypnotiques, et à l'usage prolongé en particulier : plus d'une personne sur trois de plus de 60 ans fait usage de ces médicaments, voire une personne sur deux pour les tranches d'âge plus élevées.

Les données disponibles ne permettent pas de répondre à la question posée concernant les caractéristiques des « gros consommateurs ». Il serait nécessaire de disposer d'informations quantitatives détaillées sur les doses et co-prescriptions dans un échantillon de consommateurs, pour réaliser des analyses visant à identifier de tels sous-groupes de sujets, et de déterminer leurs caractéristiques.

Les rares études ayant évalué l'usage chez les enfants montrent que le pourcentage d'enfants de moins de 10 ans traités par psychotropes peut être estimé à moins de 5 %, et que l'usage de ces médicaments est le plus souvent ponctuel dans ces tranches d'âge. Toutefois, les prescriptions peuvent débuter très précocement, avant l'âge de un an, le plus fréquemment pour des troubles du sommeil. Les études réalisées chez les adolescents montrent que plus d'une fille sur 4 et près d'un garçon sur 5 a fait usage de médicaments psychotropes avant l'âge de 18 ans, et que cette fréquence tend à augmenter au cours des dernières années dans ces classes d'âge.

Des variations régionales peuvent être mises en évidence, avec des régions où la fréquence d'usage des médicaments psychotropes paraît plus élevée (Centre et Nord), ou inversement plus faible (Alsace pour les adolescents et jeunes adultes). Toutefois, ces variations restent relativement modérées, et ne paraissent pas être spécifiques de cette classe de médicaments, puisque des variations existent pour d'autres classes telles que les antibiotiques ou les statines. Les facteurs explicatifs de ces variations ne sont pas connus, et seules des hypothèses (demandant à être vérifiées) peuvent être émises concernant l'impact de l'offre de soins régionale (densité de généralistes et de spécialistes), des caractéristiques socio-démographiques de la population (par exemple nombre de personnes vivant seules, taux de chômage), et des différences régionales de morbidité psychiatrique.

Au cours de la période 1990-2005, l'évolution des consommations a été caractérisée par une progression de la consommation des antidépresseurs. Cette progression, déjà soulignée dans le rapport Zarifian⁴³, est essentiellement liée à l'arrivée sur le marché des ISRS, qui du fait d'un profil d'effets secondaires plus favorable que celui des antidépresseurs tricycliques, a favorisé leur utilisation en médecine générale. Depuis le milieu des années 90, le nombre de sujets traités par antidépresseur à un moment donné paraît relativement stable (près de 4 % de la population dans des enquêtes réalisées entre 1994 et 1996, et 5 % dans l'étude ESEMeD réalisé en 2002). La modification la plus notable est que la part de marché des ISRS et autres nouvelles molécules a continué à augmenter au cours de cette période au détriment des antidépresseurs tricycliques.

Les données disponibles suggèrent que la consommation d'anxiolytiques-hypnotiques, qui était déjà à un niveau élevé au début des années 90⁴³, est restée stable, voire a discrètement progressé. L'arrivée des nouveaux antidépresseurs peut avoir favorisé l'usage d'anxiolytiques-hypnotiques chez des personnes qui n'étaient pas jusqu'alors consommatrices. Ceci contraste avec la tendance observée dans plusieurs pays européens allant plutôt vers la baisse des consommations d'anxiolytiques-hypnotiques au cours de cette période, avec une probable substitution anxiolytique-antidépresseur. Cette substitution a pu être favorisée par les campagnes d'éducation sur le traitement adéquat de la dépression tel que le programme « *Defeat Depression* » mis en place au Royaume-Uni dans les années 90⁸³, mais aussi par le fait que plusieurs antidépresseurs ont obtenu une AMM pour le traitement des troubles anxieux. En France, les modifications

induites par l'arrivée des ISRS pourraient avoir pris la forme d'une addition (antidépresseur + anxiolytiques-hypnotiques) plus que d'une substitution.

Les comptes de santé par pathologie indiquent que les « troubles mentaux » représentent en France le 2^{ème} poste de dépense avec 9,4 % des « consommations de soins et bien médicaux » (en particulier du fait du poids de l'hospitalisation), et le 4^{ème} poste pour les dépenses liées aux médicaments (5,5 %). Les médicaments psychotropes se situent au 2^{ème} rang derrière les antalgiques concernant le nombre d'unités prescrites. Le montant remboursé par la sécurité sociale en 2003 et 2004 pour les médicaments psychotropes peut être estimé à un milliard d'euros (en 1980, ce montant équivalait à 317 millions d'euros). En 1980, les anxiolytiques et les hypnotiques représentaient près de 60 % du chiffre d'affaire des psychotropes, contre 25 % pour les antidépresseurs. En 2001, la situation s'est inversée puisque 50 % des ventes enregistrées de psychotropes sont représentées par les antidépresseurs. Cette augmentation a porté sur les volumes, mais surtout sur les coûts. Les ventes en valeur concernant les antidépresseurs ont progressé annuellement de 9 % en moyenne entre 1993 et 2003. Les antidépresseurs représentaient en 2000 la quatrième classe sur le marché pharmaceutique français, avec 3,5 % du chiffre d'affaire, faisant ainsi partie des quatre classes ayant le plus fort poids dans les ventes de médicaments. Un quart des dépenses des médicaments du système nerveux central était imputable aux antidépresseurs en 2002, deux antidépresseurs ISRS faisant partie des 20 premiers produits présentés au remboursement. Une enquête de la CANAM montre que la présence d'un médicament de la classe des antidépresseurs multiplie par trois le coût d'une ordonnance. On observe néanmoins depuis 2001 un ralentissement de la croissance des montants remboursés des antidépresseurs, lié à l'introduction des génériques. Les dépenses concernant les autres classes de psychotropes, en particulier des anxiolytiques et hypnotiques, sont restées relativement stables au cours de la période. Concernant les antipsychotiques, l'évolution a été marquée par une augmentation des coûts liés à l'introduction de nouvelles molécules plus onéreuses.

Comparativement aux autres pays européens, la consommation de psychotropes est plus élevée en France. Toutefois, les études basées sur la même méthode de recueil de données pour tous les pays, qui seules autoriseraient une comparaison directe, sont très rares. Les écarts sont variables selon le pays considéré, le niveau d'usage en France est proche de celui de la Belgique et de l'Espagne, et nettement plus élevé que celui de l'Allemagne. L'écart entre la France et les autres pays est surtout marqué pour les anxiolytiques-hypnotiques, et moindre pour les antidépresseurs. La comparaison avec les autres pays européens doit prendre en compte le fait que la France se situe en tête des pays européens pour les dépenses concernant les produits pharmaceutiques en général. La France est en particulier caractérisée par une consommation importante d'anti-hypertenseurs, de vasodilatateurs, d'antibiotiques, de psycholeptiques et psychoanaleptiques. Les comportements de prescription et d'usage des médicaments psychotropes s'intègrent, en partie, dans des phénomènes plus

généraux concernant la prescription et le recours au médicament. Ces écarts ne peuvent pas être expliqués par des modes différents de régulation (AMM, fixation des prix, montant du remboursement) : ainsi, la France dépense deux fois plus que l'Allemagne pour les benzodiazépines alors que le panier de produits disponibles et remboursés est similaire dans les deux pays.

Même si les données disponibles fournissent des estimations et permettent de dégager des tendances, les limites des études dont elles sont issues doivent être prises en compte. Tout d'abord, les études épidémiologiques en population générale, dont sont extraites ces données, n'ont, à de rares exceptions près, pas été mises en place pour explorer de manière spécifique l'usage des médicaments psychotropes. Les questions relatives à ces médicaments sont le plus souvent incluses dans un questionnaire recueillant des informations sur des domaines très nombreux, ne permettant donc pas d'explorer de manière détaillée les caractéristiques de consommation. Les indicateurs recueillis sont ainsi le plus souvent sommaires, avec de plus des critères définissant l'usage variable d'une étude à l'autre (notamment la durée de la période explorée), et des méthodes de recueil (téléphone) pouvant limiter la validité des informations recueillies (pas de contrôle possible *via* les ordonnances ou la pharmacie familiale). Les populations explorées sont approximativement représentatives de la population française pour les principaux critères socio-démographiques, mais les informations sur les caractéristiques des non-participants sont rarement documentées. Comme nous l'avons déjà souligné, ce biais de sélection favorise toutefois l'inclusion de personnes moins susceptibles de faire usage de psychotropes, et sous-estimerait plutôt la fréquence d'usage. Les données issues des caisses d'assurance maladie ont les limites inhérentes au fait que ces bases de données n'ont pas pour vocation première d'être exploitées à des fins de recherche, et que l'information sur l'usage est issue de données sur le remboursement de prescriptions. L'évolution des usages de médicaments psychotropes au cours du temps ne peut actuellement être estimée qu'en comparant les données d'études transversales reposant sur des méthodes différentes.

On ne dispose pas à ce jour de données issues d'une étude pharmaco-épidémiologique dont l'objectif principal serait d'évaluer de manière détaillée l'usage de psychotropes dans la population française et les caractéristiques des consommateurs. L'absence d'une telle étude de cohorte portant sur un échantillon représentatif avec un suivi prospectif de plusieurs années est particulièrement regrettable, car seul ce type d'étude permettrait d'évaluer, pour un coût relativement modeste, l'évolution des consommations, et donc éventuellement l'impact de mesures visant à modifier l'usage des psychotropes en France.

H. BIBLIOGRAPHIE

1. Begaud B. *Dictionary of Pharmacoepidemiology*. Chichester: John Wiley & Sons, 2000.
2. Begaud B, Costagliola D. La pharmaco-épidémiologie en France. Evaluation des médicaments après leur mise sur le marché. Etat des lieux et propositions. Rapport réalisé à la demande de la DGS et de l'Afssaps, 2006.
3. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, et al. Sampling and methods of the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2004;8-20.
4. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, et al. Psychotropic drug utilization in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2004;55-64.
5. Demyttenaere K, Bruffaerts R, Posada-Villa J, Gasquet I, Kovess V, Lepine JP, et al. Prevalence, severity, and unmet need for treatment of mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *JAMA* 2004;291:2581-90.
6. Gasquet I, Negre-Pages L, Fourrier A, Nachbaur G, El-Hasnaoui A, Kovess V, 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.
7. American Psychiatric Association. *DSM-IV. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th Edition*. Washington, DC., 1994.
8. Lepine JP, Gasquet I, Kovess V, Arbabzadeh-Bouchez S, Negre-Pages L, Nachbaur G, et al. [Prevalence and comorbidity of psychiatric disorders in the French general population]. *Encephale* 2005;31:182-94.
9. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, 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* 2004:21-7.
10. Ohayon MM, Lader MH. Use of psychotropic medication in the general population of France, Germany, Italy, and the United Kingdom. *J Clin Psychiatry* 2002;63:817-25.
11. Bellamy V, Roelandt J, Caria A. Troubles mentaux et représentations de la santé mentale: premiers résultats de l'enquête Santé Mentale en Population Générale. *Etudes et Résultats, DREES* 2004;n°347:1-12.
12. Organisation Mondiale de la Santé. *Classification Internationale des troubles mentaux et des troubles du comportement (CIM-10/ICD-10). Critères diagnostiques pour la recherche. Traduction coordonnée par CB Pull*. Paris, 1994.
13. Rouillon F, Blachier C, Dreyfus JP, Bouhassira M, Allicar MP. [Pharmaco-epidemiologic study of the use of antidepressant drugs in the general population]. *Encephale* 1996;22 Spec No 1:39-48.
14. Bouhassira M, Allicar MP, Blachier C, Nouveau A, Rouillon F. Which patients receive antidepressants? A 'real world' telephone study. *J Affect Disord* 1998;49:19-26.
15. Olie JP, Elomari F, Spadone C, Lepine JP. [Antidepressants consumption in the global population in France]. *Encephale* 2002;28:411-7.
16. Lagnaoui R, Depont F, Fourrier A, Abouelfath A, Begaud B, Verdoux H, et al. Patterns and correlates of benzodiazepine use in the French general population. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60:523-9.
17. Fourrier A, Gasquet I, Allicar MP, Bouhassira M, Lepine JP, Begaud B. Patterns of neuroleptic drug prescription: a national cross-sectional survey of a random sample of French psychiatrists. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49:80-86.
18. Brunot A, Lachaux B, Sontag H, Casadebaig F, Philippe A, Rouillon F, et al. [Pharmaco-epidemiological study on antipsychotic drug prescription in French Psychiatry: Patient characteristics, antipsychotic treatment, and care management for schizophrenia]. *Encephale* 2002;28:129-38.
19. Lachaux B, Casadebaig F, Philippe A, Ardiet G. [Pharmaco-epidemiology of antipsychotic prescription practices for schizophrenic patients (1995 and 1998 cross sectional surveys)]. *Encephale* 2004;30:46-51.
20. Gasquet I, Gury C, Tcherny-Lessenot S, Quesnot A, Gaudebout P. Patterns of prescription of four major antipsychotics: a retrospective study based on medical records of psychiatric inpatients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005;14:805-11.

21. Blin P, Olie JP, Sechter D, Petitjean F, Cialdella P, Gerard A, et al. [Neuroleptic drug utilization among schizophrenic outpatients]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2005;53:601-13.
22. Grolleau A, Cougnard A, Parrot M, Kalmi E, Desage A, Misdrahi D, et al. Pratiques de prescription des traitements antipsychotiques dans les premières hospitalisations pour épisode psychotique : étude sur une cohorte de patients hospitalisés dans deux hôpitaux girondins. *Encephale* 2006;sous presse.
23. Martin K, Begaud B, Verdoux H, Lechevallier N, Latry P, Moore N. Patterns of risperidone prescription: a utilization study in south-west France. *Acta Psychiatr Scand* 2004;109:202-6.
24. Verdoux H, Cougnard A, Grolleau S, Besson R, Delcroix F. How do general practitioners manage subjects with early schizophrenia and collaborate with mental health professionals? A postal survey in South-Western France. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2005;40:892-8.
25. Verdoux H, Cougnard A, Grolleau S, Begaud B. Impact of visits from pharmaceutical company representatives on antipsychotic prescription in primary care. *Schizophr Res* 2005;77:107-9.
26. Ashcroft DM, Frischer M, Lockett J, Chapman SR. Variations in prescribing atypical antipsychotic drugs in primary care: cross-sectional study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002;11:285-9.
27. Kaye JA, Bradbury BD, Jick H. Changes in antipsychotic drug prescribing by general practitioners in the United Kingdom from 1991 to 2000: a population-based observational study. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56:569-75.
28. Paterniti S, Bissierbe JC, Alperovitch A. [Psychotropic drugs, anxiety and depression in the elderly population. The EVA study]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1998;46:253-62.
29. Lechevallier-Michel N, Gautier-Bertrand M, Alperovitch A, Berr C, Belmin J, Legrain S, et al. Frequency and risk factors of potentially inappropriate medication use in a community-dwelling elderly population: results from the 3C Study. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;60:813-9.
30. Fourrier A, Letenneur L, Dartigues JF, Moore N, Begaud B. Benzodiazepine use in an elderly community-dwelling population. Characteristics of users and factors associated with subsequent use. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;57:419-25.
31. Kopferschmitt J, Meyer P, Jaeger A, Mantz JM, Roos M. [Sleep disorders and use of psychotropic drugs in 6-year-old children]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1992;40:467-71.
32. Levy L, Martin-Guehl C, Lechevallier-Michel N, Noize P, Moore N, Latry P, et al. Use of psychotropic drugs in 0 to 5 years old children in Aquitaine (France): prevalence and associated factors. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006.
33. Pelissolo A, Notides C, Lepine JP, Bissierbe JC. Anxiolytic and hypnotic use by general hospital inpatients. The impact of psychopathology and general medical conditions. *Gen Hosp Psychiatry* 1999;21:79-86.
34. Schirm E, Tobi H, Zito JM, de Jong-van den Berg LT. Psychotropic medication in children: a study from the Netherlands. *Pediatrics* 2001;108:E25.
35. Hugtenburg JG, Heerdink ER, Egberts AC. Increased psychotropic drug consumption by children in the Netherlands during 1995-2001 is caused by increased use of methylphenidate by boys. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60:377-9.
36. Jick H, Kaye JA, Black C. Incidence and prevalence of drug-treated attention deficit disorder among boys in the UK. *Br J Gen Pract* 2004;54:345-7.
37. Schmidt-Troschke SO, Ostermann T, Melcher D, Schuster R, Erben CM, Matthiessen PF. [The use of methylphenidate in children: analysis of prescription usage based in routine data of the statutory health insurance bodies concerning drug prescriptions]. *Gesundheitswesen* 2004;66:387-92.
38. Frances C, Hoizey G, Millart H, Trenque T. Paediatric methylphenidate (Ritalin) restrictive conditions of prescription in France. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57:115-6.
39. Bennett K, Teeling M, Feely J. Overprescribing antidepressants to children: pharmacoepidemiological study in primary care. *BMJ* 2005;331:1451-2.
40. Murray ML, de Vries CS, Wong IC. A drug utilisation study of antidepressants in children and adolescents using the General Practice Research Database. *Arch Dis Child* 2004;89:1098-102.
41. Fegert JM, Kolch M, Zito JM, Glaeske G, Janhsen K. Antidepressant use in children and adolescents in Germany. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006;16:197-206.

42. Verger P, Aulagnier M, Protopopescu C, Villani P, Gourrheux JC, Bouvenot G, et al. Hypnotic and tranquilizer use among general practitioners in south-eastern France and its relation to occupational characteristics and prescribing habits. *Fundam Clin Pharmacol* 2004;18:379-85.
43. Zarifian E. *Mission générale concernant la prescription et l'utilisation des médicaments psychotropes en France*. Paris: Odile Jacob, 1996.
44. Lecadet J, Vidal P, Baris B, Vallier N, Fender P, Allemand H, et al. Médicaments psychotropes : consommation et pratiques de prescription en France métropolitaine. I. Données nationales, 2000. *Revue Médicale de l'Assurance Maladie* 2003;34:75-84.
45. Lecadet J, Vidal P, Baris B, Vallier N, Fender P, Allemand H, et al. Médicaments psychotropes : consommation et pratiques de prescription en France métropolitaine. II. Données régionales, 2000. *Revue Médicale de l'Assurance Maladie* 2003;34:233-48.
46. Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAM-TS) Direction des Etudes et des Statistiques. Prescriptions médicales et disparités géographiques. *Point de conjoncture n°31-32*. CNAM-TS, 2004:50.
47. Médistat'. Evolution récente de la consommation des antidépresseurs. *Les analyses statistiques du service médical de la région Midi-Pyrénées, CNAM-TS* 2004;11:1-8.
48. Schick J, Willem P, Weill G. Prescriptions de médicaments psychotropes aux enfants et aux adolescents. *Revue Médicale de l'Assurance Maladie* 2004;35:13-18.
49. Caisse Nationale d'Assurance Maladie des professions indépendantes (CANAM). Etude sur la prescription des psychotropes dans le régime des professions indépendantes. Etude de phase I. CANAM, 1997:62.
50. Caisse Nationale d'Assurance Maladie des professions indépendantes (CANAM). La prescription de psychotropes en ambulatoire. Etude réalisée par six services médicaux régionaux du régime d'assurance maladie des professions indépendantes en 1996. CANAM, 1997:7.
51. Caisse Nationale d'Assurance Maladie des professions indépendantes (CANAM). Etude sur la prescription des psychotropes dans le régime des professions indépendantes. Etude de phase II. CANAM, 1999:43.
52. Mutuelle Sociale Agricole (MSA). Examens de santé de la MSA :des données d'informations précieuses. 2004:1-5.
53. Agence du médicament. Observatoire National des Prescriptions et Consommations des Médicaments. Etude de la prescription et de la consommation des antidépresseurs en ambulatoire. Direction des Etudes et de l'Information Pharmaco-Economiques, 1998:29.
54. Guignon N, Mormiche P, Sermet C. La consommation régulière de psychotropes. *Insee Première* 1994;310.
55. Rapport de l'Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies. Drogues et dépendances - Indicateurs et tendances 2002. *Drogues et Dépendances*. OFDT, 2002.
56. Rapport de l'Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies. Drogues et dépendances, données essentielles - Synthèse. *Drogues et Dépendances*. OFDT, 2005.
57. Cadet-Tairou A, Canarelli T. Consommation des médicaments psychotropes, état des lieux. OFDT, A paraître (2006).
58. Beck F, Legleye S. Les adultes et les drogues en France: niveaux d'usage et évolutions récentes. *Tendances, OFDT* 2003;n°30:1-6.
59. Beck F, Legleye S, Spilka S. Drogues à l'adolescence : Niveaux et contextes d'usage de cannabis, alcool, tabac et autres drogues à 17-18 ans en France -ESCAPAD 2003. *Rapport d'études*. OFDT, 2004:251.
60. Beck F, Legleye S, Spilka S. Cannabis, alcool, tabac et autres drogues à la fin de l'adolescence : usages et évolutions récentes ESCAPAD 2003. *Tendances, OFDT* 2004;n°39:1-4.
61. Beck F, Legleye S, Spilka S. Consommations de produits psychoactifs des jeunes Français : une approche régionale - Exploitation de l'enquête ESCAPAD 2002/2003 en métropole et outre-mer. *Tendances, OFDT* 2005;n°43:1-4.
62. Beck F, Legleye S, Spilka S. Atlas régional des consommations de produits psychoactifs des jeunes français : Exploitation régionale de l'enquête ESCAPAD 2002/2003. *Rapport d'études*. OFDT, 2005:224.
63. Choquet M, Beck F, Hassler C, Spilka S, Morin D, Legleye S. Les substances psychoactives chez les collégiens et lycéens : consommations en 2003 et évolutions depuis dix ans. *Tendances, OFDT* 2004;n°35:1-6.

64. Guilbert P, Baudier F, Gautier A, Goubert AC, Arwidson P, Janvrin MP. Baromètre santé 2000: Méthodes. INPES, 2001:144.
65. Guilbert P, Baudier F, Gautier A, (sous la direction). Baromètre santé 2000: Résultats. INPES, 2001:480.
66. Guilbert P, Gautier A, Baudier F, Trugeon A, (sous la direction). Baromètre santé 2000: Les comportements des 12-25 ans: Synthèse des résultats nationaux et régionaux. INPES, 2004:216.
67. Baudier F, Arenes J, Guilbert P, Janvrin MP, Le Bihan G, Michaud C, et al. Health Barometers in France 1995/1999. Key Findings. *Barometres*. CFES, 2001:76.
68. Commission-Européenne. Statistiques de la santé. Chiffres clés sur la santé 2002. Données 1970-2001. *Panorama de l'Union européenne*. Commission-Européenne, 2002:472.
69. Chambaretaud S. La consommation de médicaments dans les principaux pays industrialisés. *Etudes et Résultats, DREES* 2000;n°47:1-8.
70. Bac C, Cornilleau G. Comparaison internationale des dépenses de santé : une analyse des évolutions dans sept pays depuis 1970. *Etudes et Résultats, DREES* 2002;n°175:1-12.
71. Verdoux H, Tignol J. Focus on psychiatry in France. *Br J Psychiatry* 2003;183:466-71.
72. Nguyen-Kim L, Or Z, Paris V, Sermet C. Les politiques de prise en charge des médicaments en Allemagne, Angleterre et France. *Questions d'économie de la santé, IRDES* 2005;n°99:1-6.
73. Kovess V, Brugha T, Carta MG, Lehtinen V. The state of mental health in the European Union. European Community, 2004:79.
74. Médic'Assurance Maladie. Les médicaments remboursés par le régime général d'Assurance Maladie au cours des années 2001 et 2002. CNAM-TS, 2003.
75. Médic'Assurance Maladie. Les médicaments remboursés en 2003 et 2004 par le régime général d'Assurance Maladie. <http://www.ameli.fr/244/DOC/2333/article.html>, 2005.
76. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSaPS). Analyse des ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France 1993-2003 5ème édition. AFSSaPS, 2005:116.
77. Balsan D, Chambaretaud S. La croissance des dépenses de médicaments remboursables d'août 1998 à juillet 2000. *Etudes et Résultats, DREES* 2001;n°102:1-8.
78. Balsan D, Chambaretaud S. Les dépenses de médicaments remboursables entre 1998 et 2001. Version corrigée. *Etudes et Résultats, DREES* 2002;n°166:1-8.
79. Amar E. Les dépenses de médicaments remboursables en 2002. *Etudes et Résultats, DREES* 2003;n°240:1-8.
80. Amar E. Les dépenses de médicaments remboursables en 2003 : une contribution renforcée des produits nouveaux. *Etudes et Résultats, DREES* 2004;n°324:1-8.
81. Amar E, Balsan D. Les ventes d'antidépresseurs entre 1980 et 2001 - Document de travail. *Série Etudes, DREES* 2003;n°36:1-55.
82. Le Pape A, Paris V, Sermet C. Impact d'une politique de forfaits de remboursement en France. L'exemple des antidépresseurs et des antihypertenseurs. *Questions d'économie de la santé, CREDES* 2000;n°29:1-4.
83. Paykel ES, Priest RG. Recognition and management of depression in general practice: consensus statement. *BMJ* 1992;305:1198-202.

III.- QUESTION 2 « QUELS SONT LES PRINCIPAUX FACTEURS EXPLICATIFS DE CETTE ÉVOLUTION ? »

Présenter les principales raisons du niveau élevé de la consommation de médicaments psychotropes en France. Analyser notamment :

- les comportements de prescription (médicaux, relationnels et financiers) des médecins, en précisant notamment le taux de médicaments prescrits par les médecins généralistes ainsi que la proportion d'entre eux qui s'adressent pour avis à un spécialiste, en évaluant la qualité de leur formation, initiale et continue, et en présentant les conditions d'évaluation de leurs pratiques professionnelles ;

- les perceptions des assurés quant à leur attitude de consommation, et, au niveau national, les éléments d'ordre socioculturel contribuant à expliquer ce niveau de consommation élevé en France ;

- les actions mises en oeuvre par les industries pharmaceutiques afin d'encourager la consommation de ces médicaments.

Intégrer à la réponse des éléments de comparaison européenne.

Pour répondre à cette question, nous avons eu recours à une approche pluridisciplinaire faisant appel à l'expertise de sociologues et de spécialistes du droit de la santé. Des entretiens ont également été conduits auprès de responsables des organismes sanitaires, de personnes travaillant dans l'industrie pharmaceutique et dans des revues médicales.

Les réponses concernant la formation des médecins et l'évaluation des pratiques professionnelles seront traitées dans les réponses aux Questions 4 et 5.

A. LE REGARD DES SCIENCES SOCIALES

Ce chapitre a été rédigé par Livia Velpry et Philippe Le Moigne, Centre de Recherche Psychotropes, Santé Mentale, Société (CESAMES), CNRS UMR 8136/INSERM U 611, Université Paris V.

1. Introduction

Le regard des sciences sociales sur la consommation des médicaments psychotropes apporte une contribution spécifique. Il se distingue du regard clinique ou épidémiologique en ce qu'il ne s'appuie pas sur une définition préalable de la santé : il cherche plutôt à comprendre comment les états, physiques ou psychiques, placés sous ce registre par l'ensemble des acteurs du soin affectent le contenu et la dynamique de dernier. Il devient ainsi possible de comprendre pourquoi la distribution des consommateurs, comme l'usage des médicaments psychotropes lui-même, ne recouvre pas, loin s'en faut, les normes administratives et cliniques de leurs indications. Au-delà des explications biochimiques et

psychopathologiques, le regard des sciences sociales consiste à rendre compte de la distribution des prescriptions à partir des logiques sociales, à savoir, essentiellement, à partir des caractéristiques de la pratique de travail de la médecine générale, d'une part, du profil et des attentes de ses publics, d'autre part.

La consommation des médicaments psychotropes est parfois associée à une pratique des classes supérieures, auquel cas, elle est assimilée à « une pharmacologie cosmétique », c'est-à-dire non pas à une logique de soin, mais plutôt à une « élévation » chimique des capacités personnelles, ou à une gestion optimisée de la vie quotidienne. A l'inverse, cette consommation a pu être également associée à une médication des plus pauvres, et saisie sous ce thème comme un nouvel « assommoir moderne », suscitant l'intoxication des plus démunis ou une gestion pharmaceutique des problèmes sociaux, à l'égard en particulier de « la jeunesse en difficulté ». Hors des populations traitées, les missions associées aux médicaments psychotropes ont fait l'objet de perceptions tout aussi tranchées. Elles sont assimilées à une prescription de la « folie » et continuent à ce titre d'éveiller la crainte et parfois la stigmatisation des patients traités par ce moyen. Ou bien, le médicament psychotrope est censé induire des formes de dépendance et nuire au libre arbitre des consommateurs, et incarne un dévoiement des politiques de santé publique. A l'inverse, les psychotropes ont pu être considérés comme des médicaments de confort dont l'utilité est discutée, sinon niée, au motif qu'il comblerait d'abord un défaut de la volonté¹. La poussée récente des antidépresseurs est souvent interprétée dans ces derniers termes, leur diffusion semblant confirmer en outre l'opinion selon laquelle les médecins prescrivent trop facilement, et le plus souvent, à mauvais escient. Au regard des données disponibles, la plupart de ces opinions doivent être considérées comme autant d'idées reçues.

La littérature inviterait plutôt à mettre l'accent sur deux éléments cardinaux. D'une part, la consommation des médicaments psychotropes est loin d'être monolithique ; elle est traversée par des tendances multiples et contrastées. D'autre part, il y a loin entre cette prescription et une pure médecine du psychisme : l'usage des médicaments psychotropes cristallise dans les faits une multitude d'indications qui vont de la gestion de la douleur à la prise en charge de la souffrance devant les accidents de l'existence.

Pour donner à voir cette diversité et cette complexité, nous proposons ici une démarche en trois temps :

1) Nous aborderons en premier lieu la question du degré « élevé » de la consommation à partir du niveau de prescription de chacune des classes de psychotropes et de leur association avec les autres prescriptions pharmaceutiques. L'étude de l'ensemble des médicaments prescrits à un patient permettra d'observer que ce type de prescription est d'abord le signe d'une ordonnance fournie en produits pharmaceutiques en général. Cette prescription est, en ce sens, à l'image de l'engouement que le médicament connaît en France.

2) Sont ensuite abordées *les caractéristiques démographiques des personnes* traitées, afin de montrer que l'âge et le genre sont des facteurs discriminants. Pour comprendre la distribution de la consommation, il faut absolument distinguer *la prévalence* de l'usage dans la population de *la durée* des prescriptions. Cette distinction étant établie, la consommation paraît se diffracter en deux groupes : une majorité de consommateurs pour laquelle l'usage est ponctuel ; une minorité pour lesquels la chronicité du recours est indiscutable. En ce sens, la question de la durée est capitale : elle permet de dégager des profils de patients et des motifs de soin extrêmement différenciés.

3) La distribution générale de la consommation étant décrite, seront discutés les *facteurs sociaux* susceptibles de l'expliquer. A ce titre, sont d'abord analysées les logiques de prescription des *médecins généralistes*, de loin les principaux prescripteurs. On comprendra à cette occasion pourquoi et comment les médecins généralistes sont appelés à prescrire « en dehors des recommandations thérapeutiques », et on montrera l'utilité de considérer les modes de prescription dans un cadre de réflexion intégrant d'autres normes d'indication. On se penchera ensuite sur les ressorts de la consommation, tels qu'ils peuvent être identifiés auprès des usagers eux-mêmes, en vue de dégager, notamment, les différents facteurs intervenant dans *l'arrêt ou la continuation* de la prise de médicaments psychotropes.

D'un point de vue méthodologique, nous nous appuyons sur une synthèse de résultats des travaux disponibles avec, comme difficulté, l'absence de comparabilité des données : comme cela a déjà été souligné dans la réponse à la Question 1, les études disponibles s'appliquent rarement aux mêmes échantillons de populations et ne s'appuient pas sur les mêmes critères de définition de l'usage ou de la chronicité. Toutefois, on doit souligner l'étonnante convergence des résultats de ces études, qu'elles soient françaises ou non. Ce constat oblige à considérer que des facteurs et rationalités homogènes entourent la consommation des médicaments psychotropes dans les pays occidentaux. Il invite à relativiser l'idée d'une « spécificité française » dans ce domaine.

Pour illustrer notre propos, nous aurons recours à de nombreuses reprises à l'étude réalisée par Le Moigne et collaborateurs² à partir des données de la CPAM de Rouen. Cette enquête est l'une des seules en France à avoir tenté d'inspecter l'ensemble des variables d'intérêt (données pharmaceutiques, démographiques, profil socio-économique des publics consommateurs, incidence de l'activité médicale, *etc.*), et à avoir doublé cette analyse d'une campagne d'*interviews* auprès de prescripteurs et d'usagers des produits. Les conclusions de cette enquête permettront d'affiner la compréhension des constantes mises au jour par la recherche, tant nationale qu'internationale.

2. La prescription : une distribution contrastée

a) Un indicateur de la prescription pharmaceutique

La percée des antidépresseurs

À quelle hauteur les différentes classes de psychotropes sont-elles prescrites et quelle évolution dénote-t-on dans ce domaine depuis ces dix dernières années ? Jusqu'au début des années 1990, les anxiolytiques et les hypnotiques représentaient l'essentiel des prescriptions de psychotropes, soit 80 % des ordonnances, même si les antidépresseurs renforçaient leur position dès cette date³⁻⁸. L'apparition des nouveaux antidépresseurs, notamment des ISRS, a modifié la répartition entre les classes de psychotropes, les antidépresseurs prenant un poids de plus en plus important parmi les psychotropes prescrits. Actuellement, on tend à un équilibre entre prescription d'anxiolytiques, d'hypnotiques et d'antidépresseurs. Selon l'enquête de Le Moigne et collaborateurs² appliquée aux remboursements par la CPAM de Rouen, les anxiolytiques continuaient en 2001 de dominer les prescriptions de psychotropes (33,7 %), suivis de près par les hypnotiques (32,6 %) mais la prescription d'antidépresseurs avait pratiquement doublé en dix ans pour atteindre 27,6 % des prescriptions de psychotropes.

Des médicaments associés à une médication somatique

Comme cela a déjà été souligné dans la réponse à la Question 1, la prescription des psychotropes s'inscrit dans celle, plus large, des prescriptions de produits pharmaceutiques en général⁹. Comprendre ce phénomène impose de considérer en détail les co-prescriptions. Les études montrent que la prescription de psychotropes est souvent associée à celle de médicaments relevant d'autres spécialités : 80 % des ordonnances contenant des psychotropes comportent d'autres gammes de produits² (Tableau 59). Les trois principales classes concernées sont les thérapeutiques cardio-vasculaires (49 % des ordonnances incluant un médicament psychotrope), des voies digestives et du métabolisme (41 %) et du système nerveux central, psychotropes exceptés (40 %).

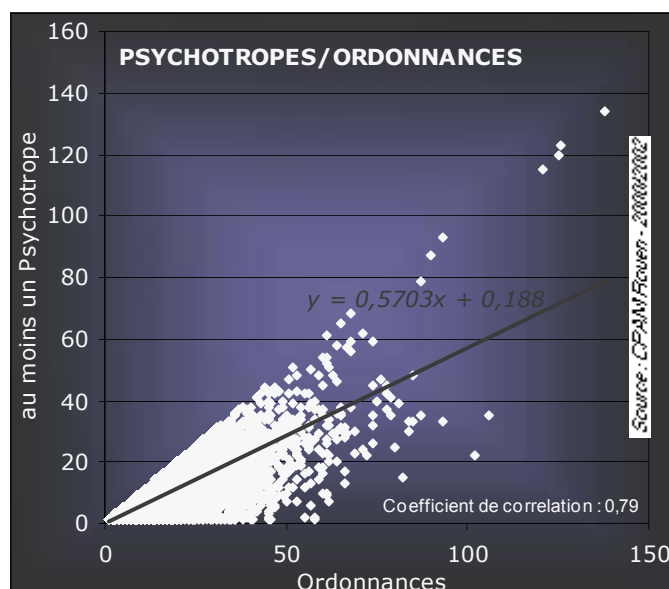
La prescription des médicaments psychotropes s'intègre donc pour une large part à une polythérapie pharmaceutique, pouvant expliquer, la chronicité de certains traitements. En effet, on observe dans la durée une corrélation entre le nombre de psychotropes prescrits et le nombre total d'ordonnances délivrées en pharmacie aux patients² (Figure 16). Ceci suggère que la prescription de psychotropes accompagne la morbidité organique, en particulier la prévention du risque cardio-vasculaire, les problèmes digestifs, et à un degré moindre, les douleurs rhumatismales. Dans la mesure où ces pathologies présentent elles-mêmes un caractère de chronicité, les prescriptions de médicaments psychotropes tendent elles-mêmes à devenir chroniques.

Tableau 59. Association des médicaments psychotropes aux autres spécialités pharmaceutiques (unité : ordonnance)²

	Spécialités co-prescrites avec un médicament psychotrope	Nombre d'ordonnances concernées	Distribution des associations de spécialités	% des ordonnances de psychotropes concernées
A	Voies digestives et métabolisme	41 823	18,1	41,3
B	Sang et organes hématopoïétiques	12 381	5,3	12,2
C	Système cardio-vasculaire	50 317	21,7	49,7
D	Médicaments dermatologiques	10 937	4,7	10,8
G	Système génito-urinaire et hormones sexuelles	11 222	4,9	11,1
H	Préparations hormonales systémiques	5 772	2,5	5,7
J	Anti-infectieux généraux systémiques	8 274	3,6	8,2
L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs	1 663	0,7	1,6
M	Système musculaire et squelette	21 713	9,4	21,4
N	Système nerveux central	41 001	17,7	40,5
P	Parasitologie	129	0,1	0,1
R	Système respiratoire	21 143	9,1	20,9
S	Organes des sens	3 933	1,7	3,9
V	Divers	1 114	0,5	1,1
TOTAL		231 432	100,0	

Ces données s'appliquent à l'ensemble des prescriptions d'un échantillon aléatoire de 10 295 patients de la CPAM de Rouen ayant adressé au moins une demande de remboursement à la Caisse pour des médicaments psychotropes entre 2000 et 2002.

Figure 16. Prescriptions de médicaments psychotropes et nombre d'ordonnances reçues en pharmacie (Unité : patient)²



Ces données de co-prescription ne permettent toutefois pas d'évaluer la part des troubles psychiques somatoformes (dont l'expression est organique) ou « psychosomatiques », dans ces co-prescriptions. Une certitude néanmoins : l'organisation des ordonnances permet d'observer combien la délivrance des médicaments psychotropes par les généralistes, principaux prescripteurs des produits, demeure associée à une médecine sinon à une « clause » organique.

Par contraste, seules 18 % des ordonnances comprenant des médicaments n'incluent que ce type de produit. En ce sens, la consultation de médecine générale ne se solde que de manière exceptionnelle par une prescription où seule la question psychique serait traitée, à l'instar des traitements ordonnés dans le cadre des consultations psychiatriques.

La co-prescription des médicaments psychotropes : une clinique du psychisme ?

La prescription des médicaments psychotropes s'associe à une prescription élevée de produits pharmaceutiques. En revanche, les ordonnances traduisent rarement une « surcharge » de prescriptions en psychotropes. De façon générale, ces médicaments sont rarement prescrits en association. Ainsi, lorsque l'ordonnance comprend des médicaments psychotropes, dans plus de 60 % des cas, un seul produit de la classe est prescrit² (Tableau 60). Ceci est particulièrement vrai pour les hypnotiques. Les neuroleptiques constituent une exception dans la mesure où ils sont plus souvent prescrits avec un autre psychotrope (75 % des cas), ils ne représentent cependant qu'une part marginale des prescriptions. Dans les cas d'une association entre plusieurs molécules, ce sont les antidépresseurs qui sont les plus souvent présents. A cet égard, l'association d'un antidépresseur et d'un anxiolytique dépasse, et a remplacé, celle plus classique des benzodiazépines entre elles, qu'il s'agisse d'anxiolytiques ou d'hypnotiques. L'apparition des ISRS a ainsi pour partie modifié les modes de prescription en créant un phénomène de « polythérapie interpsychotropes », contribuant ainsi à la croissance d'ensemble de la prescription.

Tableau 60. La co-prescription des médicaments psychotropes (unité : ordonnance)²

Contenu des ordonnances	Effectif	Pourcentage
Psychotropes		
Hypnotique seul	26 195	25,9 %
Anxiolytique seul	21 765	21,5 %
Antidépresseur seul	13 741	13,6 %
Anxiolytique et antidépresseur	10 947	10,8 %
Hypnotique et anxiolytique	7 042	7,0 %
Hypnotique/anxiolytique/antidépresseur	6 636	6,6 %
Hypnotique et antidépresseur	5 894	5,8 %
Neuroleptique seul	2 288	2,3 %
Neuroleptique/anxiolytique/antidépresseur	1 408	1,4 %
Hypnotique/anxiolytique/antidépresseur/neuroleptique	1 147	1,1 %
Neuroleptique et antidépresseur	1 119	1,1 %
Neuroleptique et anxiolytique	1 042	1,0 %
Neuroleptique et hypnotique	808	0,8 %
Neuroleptique/hypnotique/anxiolytique	698	0,7 %
Neuroleptique/hypnotique/antidépresseur	576	0,6 %
Total	101 306	100,0 %

Conclusion

En médecine générale, l'usage des médicaments psychotropes est toujours à resituer dans le cadre d'une prise en charge globale du patient. Cette particularité permet de comprendre pourquoi ces produits sont prescrits avec d'autres classes de médicaments, et pourquoi le traitement de la plainte psychique s'entremêle à une plainte ou une morbidité somatique. Face à la progression des prescriptions d'ISRS à un rythme plus rapide que celle de la prescription générale de psychotropes, la question qui se pose est de savoir si l'augmentation des prescriptions d'antidépresseurs s'est faite en remplacement de celle des benzodiazépines (hypothèse d'une pure substitution) ou par surcroît (hypothèse d'une extension des troubles traités). L'hypothèse de la substitution laisserait à penser que le produit délivré change alors que les problèmes traités demeurent. De fait, il est probable que les médecins généralistes ont partiellement substitué les benzodiazépines par des antidépresseurs, notamment pour le traitement de l'insomnie. Pour autant, la large diffusion des antidépresseurs semble également indiquer une prise en charge plus spécifique de nouveaux troubles psychiques en médecine générale².

On a donc probablement affaire à la conjugaison d'un phénomène de substitution et d'extension. Ainsi, si la pratique des médecins généralistes demeure bien ancrée dans le cadre d'une médecine somatique, elle témoigne aujourd'hui d'une ouverture plus manifeste aux questions de santé mentale. Cette ouverture ne signifie pas que le médecin généraliste prend en charge davantage de troubles psychiques qualifiés : comme on va le voir, il y serait plutôt question de traiter du mal-être ou de la souffrance psychique, indépendamment des questions relatives à la douleur ou aux conséquences mentales d'un problème organique. Pour mieux comprendre cette évolution, son étendue et sa complexité, l'étude des populations auxquelles ces médicaments sont prescrits s'impose.

b) Les populations prescrites : distinguer la diffusion de la consommation de sa durée

La plupart des études dessinent le portrait d'un « consommateur moyen » d'antidépresseurs qui ressemble au consommateur d'anxiolytiques et d'hypnotiques du passé : comme évoqué dans la réponse à la Question 1, il s'agit d'une femme d'environ 50 ans, ayant reçu une éducation primaire ; elle est inactive ou au chômage, et possède des revenus moyens, voire faibles. Ce portrait s'associe à une série de traits permettant de mieux typer le contexte social de la prescription : morbidité organique importante, milieu social intermédiaire, isolement social important et cumul des événements de vie⁹ ; globalement, le genre et les définitions sociales des rôles sexuels sur l'accès au soin ; l'âge ; un niveau d'éducation et un statut socioprofessionnel de rang moyen ; la précarité de la vie professionnelle et les difficultés économiques, constituent les variables les plus souvent retrouvées dans la littérature^{5 9}. Ainsi, en plus du fait d'être dominée par les femmes et les personnes âgées, la population consommatrice serait issue dans sa grande majorité des milieux populaires (ouvriers, employés) et des classes

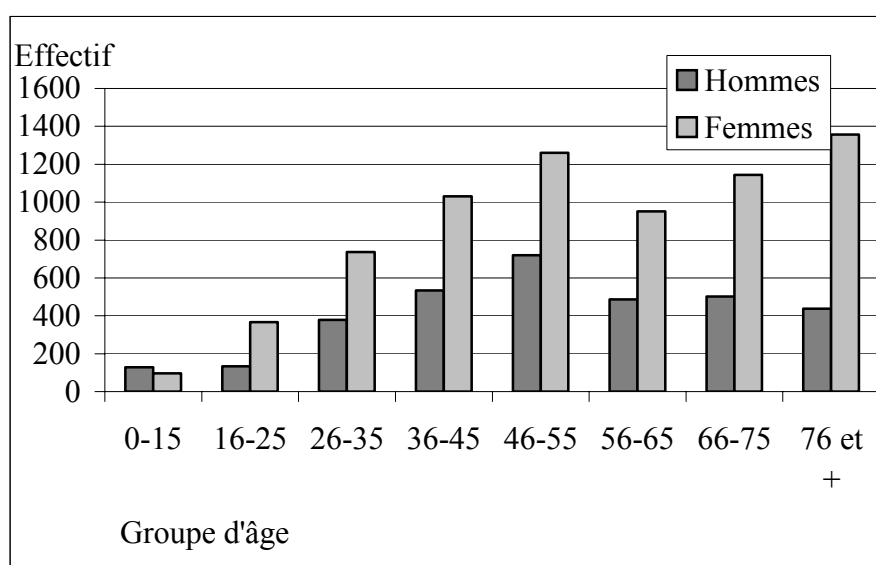
moyennes (les professions intermédiaires) ; les classes supérieures (cadres en particulier) et les plus pauvres seraient moins concernées par l'usage.

Avant d'aborder la question du milieu social, on privilégiera l'étude des facteurs démographiques de la consommation, de loin, les plus discriminants. En effet, l'âge et le genre offrent une lecture immédiate de la prévalence et de la durée des consommations dans la population. Ils permettent de distinguer des publics davantage prescrits mais de manière conjoncturelle, de groupes de consommateurs, plus minoritaires, mais dont le recours est chronique.

La prévalence de la prescription : la surreprésentation des femmes et des personnes âgées

La surreprésentation des femmes est un phénomène constant et très bien documenté⁵, qui se vérifie à tous les âges, sauf pour les moins de 15 ans (Figure 17). Soulignons que cette surreprésentation féminine n'est pas spécifique aux psychotropes, et concerne les médicaments dans leur ensemble. Parmi les explications données, il est souvent fait mention d'une plus grande proximité à l'égard de l'appareil de soin, et d'une définition du mal-être plus souvent exprimé sous la forme d'une plainte psychique. Cette formulation serait d'ailleurs largement anticipée sinon proposée par les prescripteurs eux-mêmes^{2 10-12}. Autrement dit, la consommation féminine n'est pas nécessairement à imputer à une plus grande vulnérabilité, mais à un effet de recrutement : l'accès au soin des hommes, jeunes en particulier, demeure en effet sans commune mesure avec celui des femmes. En outre, la communication de son mal-être auprès du médecin semble plus accessible aux femmes, de la même manière qu'elle semble davantage attendue par les médecins¹⁰.

Figure 17. Distribution par âge et par sexe des assurés prescrits en médicaments psychotropes (CPAM Rouen 2000-2002)²



Le taux fort de prescription de psychotropes chez les personnes âgées a déjà été évoqué dans la Question 1. Depuis 2000, la part de personnes âgées,

notamment des plus de 75 ans, a encore augmenté. Cette croissance peut être expliquée par le vieillissement général de la population, c'est-à-dire par l'augmentation de l'espérance de vie. Cette augmentation, passé 75 ans, s'applique en majorité aux femmes ; ce vieillissement est porteur de morbidités spécifiques que la prescription des médicaments psychotropes traite en propre, d'où notamment la poussée des prescriptions de neuroleptiques à l'intérieur de ces groupes d'âges (Figures 18, 19, 20, 21).

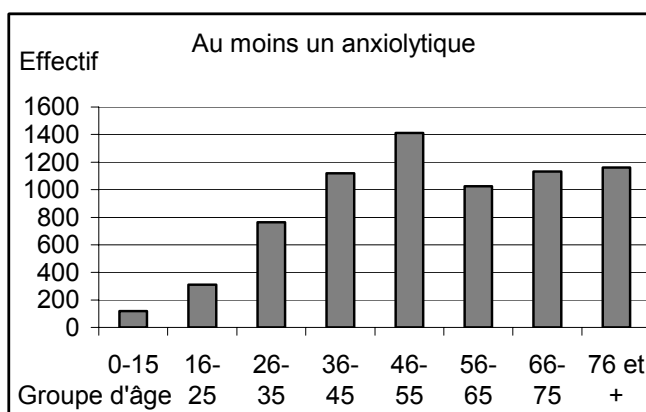
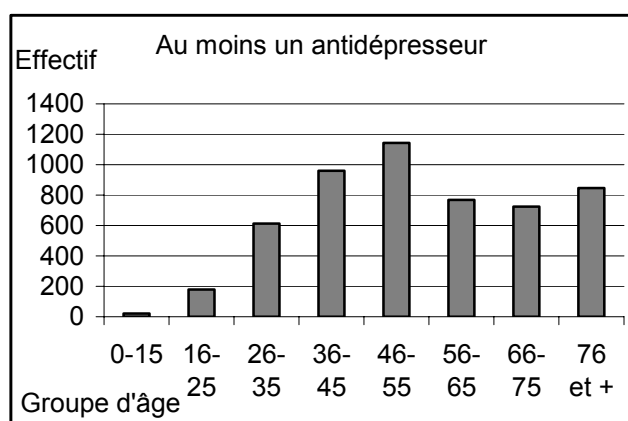
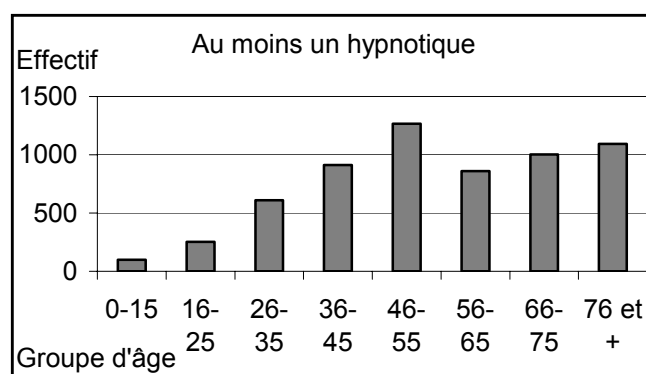
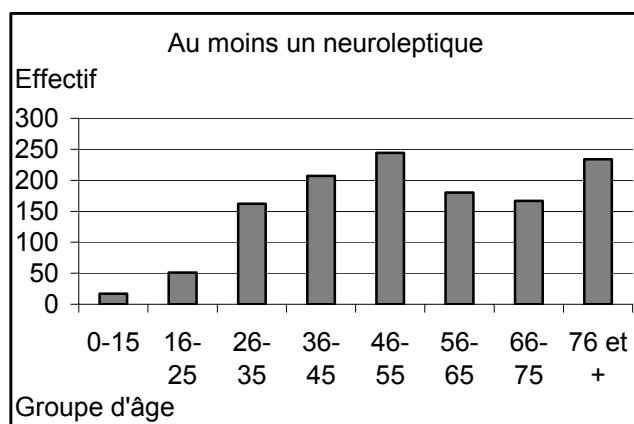
Quels sont les facteurs qui permettent d'expliquer la plus grande représentation des personnes âgées ? Mishara¹³ a tenté de dresser la liste des éléments explicatifs de la relation observée entre âge et consommation de psychotropes. Cette liste est longue. Ainsi, la pratique de prescription des médecins, le rôle des institutions de soin ; les croyances des personnes âgées à l'égard de la santé et des médicaments psychotropes en particulier ; l'influence du genre, du déclin des relations sociales, de la multiplication des événements de vie ; l'incidence des épisodes d'hospitalisation, de l'état de santé physique, ou bien encore de l'altération de la santé mentale, offrent au regard de la littérature mobilisée par l'auteur autant de pistes plausibles d'interprétation.

Peut-on néanmoins mettre au jour des facteurs prépondérants pour expliquer le rôle exercé par l'âge sur la consommation de médicaments psychotropes ? La surreprésentation des personnes âgées a fait l'objet d'hypothèses multiples, souvent étudiées séparément⁵, de sorte qu'il est rarement possible de proposer un modèle explicatif qui permettrait de pondérer le poids des différents facteurs. Parmi les hypothèses les plus plausibles, on doit considérer le niveau et le nombre de morbidités déclarées par cette population. A cet égard, la prescription de psychotropes peut être comparée ici à une médication de confort ou à une forme de soins palliatifs. Le second facteur le plus souvent évoqué a trait à l'isolement social de cette population : le départ des enfants, l'accès à la retraite ou l'apparition d'une maladie invalidante ayant pour effet de rompre les liens d'attaches des personnes avec leurs proches ou leurs amis^{2 4 7 13 14}. En somme, c'est à l'ensemble des conséquences, tant physiques que sociales, induites par le vieillissement que la prescription des médicaments psychotropes semble s'adresser.

Le maintien de la surreprésentation des personnes âgées avec l'arrivée des antidépresseurs tend de son côté à accréditer l'hypothèse de la substitution, c'est-à-dire du remplacement progressif des benzodiazépines par les ISRS. Toutefois, l'évolution de la répartition par âge des prescriptions depuis 10 ans nuance cette conclusion : la diffusion des antidépresseurs va de pair avec l'élargissement des groupes d'âges concernés. Elle s'ouvre vers des publics plus jeunes mais également à des personnes de plus en plus âgées, c'est-à-dire à des populations dont la souffrance psychique ou les troubles mentaux (liés notamment à la sénilité) sont de plus en plus traités pour eux-mêmes.

Figures 18, 19, 20, 21. Prescription des classes de médicaments psychotropes selon l'âge

(unité : patient – CPAM de Rouen)²

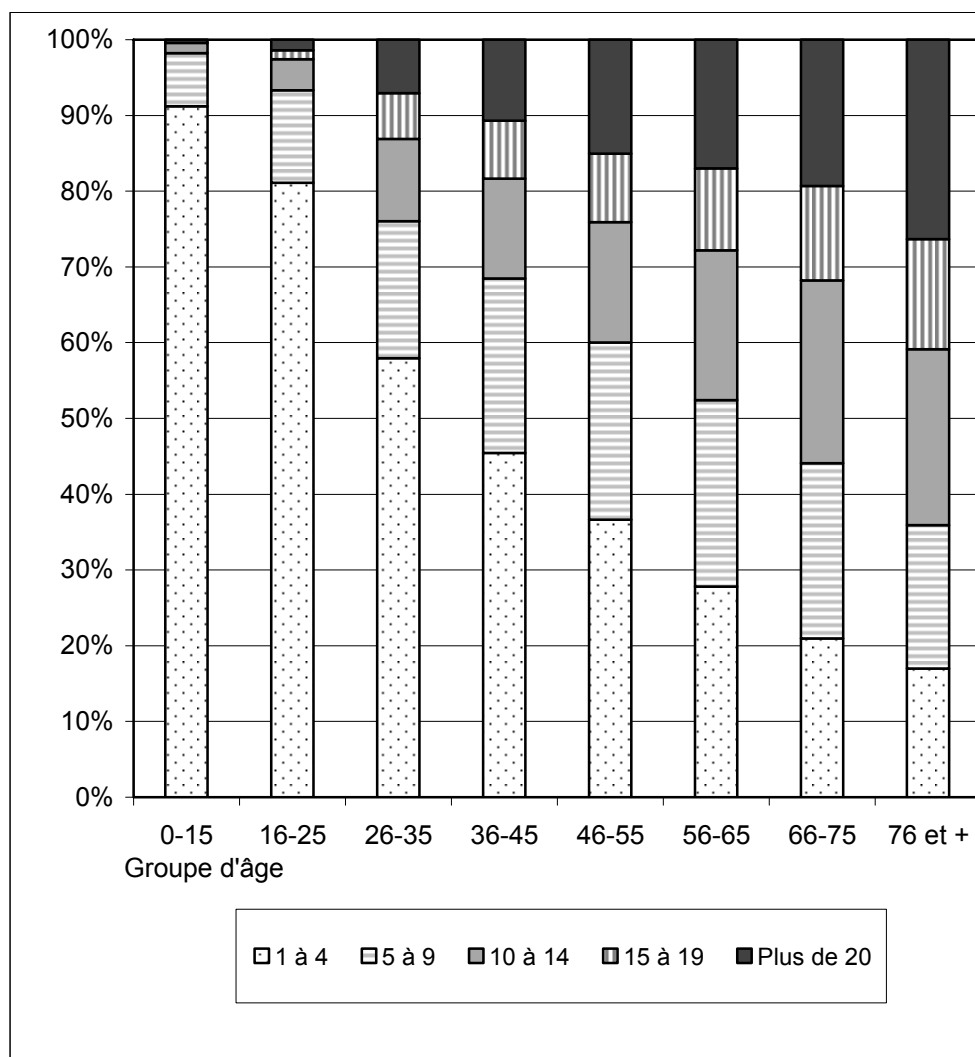


La chronicité de l'usage : une affaire d'âge

Pour caractériser les modes de consommation, il faut impérativement intégrer la question de la durée du recours. D'après une étude de Baumann et collaborateurs⁹ auprès de consommateurs de psychotropes âgés de 45 à 60 ans, 30 % s'engageront dans une consommation d'au moins deux ans, 30 à 40 % auront un usage prolongé mais inférieur à deux ans, tandis que la même proportion de patients arrêtera sa consommation dans l'année. A noter que cette étude porte sur des personnes volontaires participant à un essai contrôlé de supplémentation en sels minéraux et vitamines, la part des consommateurs de psychotropes dans la cohorte étant plus faible que celle décrite pour la population française.

La durée des usages croît de manière linéaire avec l'âge, indépendamment du sexe. Autrement dit, plus le consommateur est âgé, plus sa probabilité de consommer les produits de manière durable est élevée, qu'il s'agisse d'une femme ou d'un homme (Figure 22).

Figure 22. Nombre moyen de prescriptions en médicaments psychotropes par classe d'âges (CPAM Rouen, 2000-2002)²



Autrement dit, la population âgée est prescrite de façon particulièrement répétée : entre 2000 et 2002, 20 à 25% des sujets de plus de 65 ans ont été ordonnés plus de 20 fois². Une part croissante des personnes âgées de plus de 75 ans tend donc aujourd'hui à recevoir des prescriptions de médicaments psychotropes, lesquelles sont sans conteste les plus durables. La part croissante des antidépresseurs dans les prescriptions n'a pas modifié cette structure de consommation, mais en a peut-être infléchi la tendance, en permettant l'allongement des durées de prescription aux âges élevés et un renforcement de la prescription des quinquagénaires. On pourrait penser qu'il y a là un effet de génération. En réalité, il est plutôt question d'un effet du cycle de vie, celui des changements occasionnés par le passage d'un cycle de vie à un autre (entrée dans la vie professionnelle, départ des enfants, rupture conjugale, retraite, apparition d'une maladie invalidante, *etc.*).

3. De la norme thérapeutique à la pratique médicale

Les médecins généralistes sont, comme on l'a dit, prescripteurs de plus de 80% des ordonnances¹⁵. Dans le débat public, les médecins généralistes se voient souvent imputer un mode de prescription qui ne respecte pas les AMM, qui déborde du cadre diagnostique, et qui est généralement de trop longue durée. Qu'en sait-on exactement et comment peut-on expliquer les caractéristiques de leur prescription ? Cette question a fait l'objet de nombreuses études internationales qui ont abordé deux problèmes en particulier : l'adéquation de la prescription au diagnostic, d'une part, et plus marginalement, le rôle de la médecine générale dans la division du travail thérapeutique en santé mentale, d'autre part. On verra que pour comprendre les pratiques de prescription, on ne peut s'arrêter au seul critère des indications cliniques ; il faut tenir compte du fait que toute pratique médicale est une pratique sociale.

a) L'adéquation clinique de la prescription

La question de l'adéquation entre diagnostic et traitement sera développée dans la réponse à la Question 3, où seront présentés les résultats des études pharmaco-épidémiologiques documentant ce point. Les données présentées ici concernent plus spécifiquement la compréhension des logiques de prescription des médecins, et complète ainsi l'approche développée dans le chapitre suivant.

L'écart à l'égard des recommandations

Les pratiques de prescription des médecins généralistes s'écartent souvent des recommandations thérapeutiques en ce sens qu'elle est marquée par le sous-dosage des produits et une indication de traitement souvent trop courte¹⁶. La littérature indique également que les médecins généralistes consacrent en moyenne moins de temps que les psychiatres à leurs patients¹⁷, mais c'est comparer deux pratiques qui ne sont pas du tout concernées par le même type de contraintes. Le manque de formation des médecins généralistes a pu être également avancé en vue d'expliquer « l'approximation » de leur prescription¹⁸. En réalité, parler d'approximation revient à défendre une norme d'indication, héritée des études cliniques. Une telle perspective ne prête aucun égard aux conditions de l'exercice médical, pas plus qu'elle ne rend justice aux définitions concurrentes du mal-être et de la santé mentale qui traversent le corps social. Or, c'est bien également avec ces définitions que le médecin généraliste doit composer.

En outre, la critique d'approximation de la pratique généraliste ne rend pas compte de l'évolution du mode de prescription de la médecine généraliste. Au cours des années 1990, le remplacement de la prescription d'antidépresseurs tricycliques par celle des ISRS semble avoir comblé une partie des différences des pratiques qu'on pouvait observer jusque-là entre psychiatres et généralistes. La tendance vaut pour la France comme pour les Etats-Unis ou l'Angleterre^{19 20}.

Le défaut de cible : prescrire hors diagnostic

La plupart des études consacrées au diagnostic des populations prescrites en antidépresseurs rapportent un tableau dépressif incomplet. Des constats plus radicaux évoquent un décalage total entre l'indication de la thérapeutique et le profil pathologique des patients traités. Ainsi, pour la population âgée, les antidépresseurs seraient d'abord prescrits en vue d'accompagner, comme les benzodiazépines avant eux, les maladies somatiques chroniques²¹. En médecine générale, la prescription encadrerait surtout des personnes présentant des signes d'anxiété^{22 23} ou d'insomnie²⁴. En outre, l'ordonnance incluant des antidépresseurs comprend davantage de médicaments que la moyenne des ordonnances, qu'il s'agisse de médicaments psychotropes ou non. Cette co-prescription est d'autant plus forte et durable (5 ans et plus) lorsque l'antidépresseur a été le premier médicament prescrit^{25 26}. Autrement dit, on retrouverait ici les traits caractéristiques de la carrière thérapeutique des usagers réguliers de benzodiazépines : a) initiation du traitement pour « déprime », « nervosité » ou insomnie ; b) renforcement et chronicité de la thérapeutique sous l'effet des difficultés quotidiennes et de l'apparition d'une maladie organique invalidante².

Le défaut de prise en charge : la sous-prescription des personnes souffrant de dépression

Si la prescription hors diagnostic paraît s'appliquer d'abord aux personnes âgées, ou croître avec l'âge du patient, en revanche, le défaut de prise en charge des personnes pour lesquelles un trouble dépressif peut être diagnostiqué concerne d'abord les publics les plus jeunes, à savoir les moins de 30 ans. L'une des raisons susceptibles d'expliquer ce phénomène a trait à l'inégalité de l'accès aux soins. Le recours au système sanitaire est en effet moins important chez les jeunes, en particulier chez les hommes jeunes, d'où la difficulté à mener une politique de prévention et de prise en charge à l'attention de cette population.

Conclusion

Les pratiques de prescription des médecins généralistes s'écartent souvent des recommandations thérapeutiques. Cet écart ne doit pas être considéré de façon monolithique car il recouvre des réalités fort diverses : un défaut de cible, un défaut de prescription. L'affirmation selon laquelle les médecins généralistes prescrivent avec excès doit donc être complétée par le fait qu'ils sous-prescrivent également. Parallèlement, il semble en effet que la prescription des ISRS se soit étendue à un public plus large. Ce dernier point amène à considérer l'éventuelle ouverture de la pratique des médecins généralistes aux questions de santé mentale ; question qui n'a pas encore fait en France l'objet d'études approfondies.

b) La rationalité thérapeutique des généralistes : la convergence des pratiques

Quels sont les facteurs qui organisent la pratique de prescription des médecins généralistes ? Peut-on parler ici d'une hétérogénéité de pratiques ou bien faut-il considérer que les médecins généralistes partagent une même rationalité thérapeutique ? On peut montrer dans ce domaine que, sous l'apparente hétérogénéité des taux de prescription par médecin, la pratique de médecine de ville peut être ramenée à deux facteurs qui transcendent la diversité des modes d'exercice : 1) des normes de prescription partagées par la majorité du corps médical ; 2) le poids exercé par la gestion des clientèles qui n'est pas sans accroître la propension à prescrire des omnipraticiens.

Structure de clientèle et pratique de médication

Tamblyn et son équipe ont étudié au Québec les prescriptions de plus de 45 000 patients âgés de 65 ans et plus, durant une période de 12 mois. L'étude des feuilles de soins, attribuables à 1300 généralistes, a permis d'analyser les produits psychotropes au regard d'indicateurs généraux de prescription, d'une part (nombre global de médicaments prescrits, prescription d'examen, orientation vers les services médicaux) et, selon les caractéristiques du patient et du praticien, d'autre part²⁷. La part des patients ayant reçu une ordonnance de psychotropes, tous sexes confondus, variait de 0,2 % à 67,4 % selon le médecin ! Autrement dit, les différences de répartition hommes/femmes des clientèles ne suffisent pas, loin s'en faut, à expliquer la propension des différents médecins à prescrire un psychotrope.

Si la prescription des médecins est pour partie indépendante des caractéristiques des publics qu'ils reçoivent, alors il faut imaginer que certains profils professionnels appuient en particulier la médication psychotrope. Tamblyn et son équipe ont mis au jour trois éléments en particulier : l'âge du praticien, sa spécialité et son affiliation universitaire, le sexe du médecin n'intervenant qu'à la marge selon les auteurs. La fréquence de la prescription est d'abord sensible à l'âge du praticien, et connaît un pic chez les médecins de plus de 60 ans. Enfin, les praticiens font part d'habitudes de prescription selon l'université qui les a diplômés. Hormis l'effet de l'âge, on observe que l'attitude de prescription est elle-même marquée par l'apprentissage des indications, de la panoplie pharmaceutique et des normes de prescription, que chaque faculté enseigne^{28 29}.

Toutefois, les attitudes professionnelles ne peuvent être qu'en partie dissociées des caractéristiques de la clientèle. Ainsi, deux traits généraux fédèrent la prescription, quel que soit le profil des médecins : les patientes sont toujours davantage prescrites ; le nombre d'ordonnances fléchit chez les patients déjà hospitalisés à plusieurs reprises. Ceci est à mettre au compte d'une sorte de consensus professionnel qui, d'un côté, établit un lien entre vulnérabilité féminine et médication psychotrope, et de l'autre, vise à prévenir l'effet iatrogène chez les patients dont la morbidité est décuplée¹².

La gestion de la clientèle : le produit et le temps

L'augmentation significative du recours à la médication chez les praticiens de plus de 60 ans pourrait suggérer, derrière l'effet âge, un effet de l'ancienneté professionnelle, la pratique professionnelle des "anciens" étant sous l'influence d'apprentissages différents et d'une adhésion plus marquée à la chimiothérapie.

On a effectivement pu observer que la prescription pharmaceutique, toutes substances confondues, tend à croître chez les médecins après 10 ans d'exercice³⁰, y compris pour les médicaments psychotropes, de sorte que Hadsall et son équipe ont pu considérer que la propension générale à prescrire constituait le facteur principal d'explication de la prescription des médicaments psychotropes par les médecins³¹. Dans le même ordre d'idées, il paraît possible d'établir un lien direct entre la durée d'exercice, la prescription de services médicaux (examens biologiques, radiographies, indication à un spécialiste), et la multiplication des actes ou des visites³². Autrement dit, la prescription, qu'elle qu'en soit la nature, croît logiquement à mesure que croît la clientèle du médecin. Ce phénomène requiert une antériorité professionnelle minimale, le temps que la clientèle se constitue ; c'est pourquoi les médecins âgés prescrivent plus souvent. Dans la mesure où l'augmentation de la prescription inclut logiquement les médicaments psychotropes, il devient possible d'établir un lien entre cette médication et l'ancienneté professionnelle. Ainsi, il s'agit moins d'une particularité d'exercice que d'une accélération de la prescription, consécutive à la croissance de la clientèle^{27 30}.

Tableau 61. Activité des généralistes selon l'âge : valeurs brutes (Données annuelles 2001)²

Age	Généralistes	Clients	Actes	Activité totale		
				Indemnités	Ordonnances	Patients psy
Non réponse	1	0	0	0	27 199	1 223
35 ans et moins	31	46 106	127 938	56 099	90 395	5 215
36-41 ans	51	73 385	235 938	115 362	178 508	9 838
42-46 ans	89	146 089	482 634	258 684	360 231	20 362
47-51 ans	104	179 885	602 862	338 499	450 856	26 950
52 ans et plus	130	200 703	729 147	407 167	546 290	31 847
Total	406	646 168	2 178 519	1 175 811	1 653 479	95 435

Tableau 62. Activité des généralistes selon l'âge : valeurs pondérées en fonction du nombre de patients (Données annuelles 2001)²

Age	Nombre de patients par médecin	Actes	Activité moyenne par patient		
			Indemnités	Ordonnances	Patients psy
35 ans et moins	1 487	2,77	1,22	1,96	168
36-41 ans	1 439	3,22	1,57	2,43	193
42-46 ans	1 641	3,30	1,77	2,47	229
47-51 ans	1 730	3,35	1,88	2,51	259
52 ans et plus	1 544	3,63	2,03	2,72	245
Total	1 592	5 366	2 896	4 073	235

Les Tableaux 61 et 62 permettent d'illustrer la relation établie entre l'ancienneté professionnelle et la propension à prescrire. Le premier tableau décrit en valeur brute l'activité de l'ensemble des omnipraticiens du Grand Rouen pour l'année 2001 (N = 406). On observe que le volume de clientèle, le nombre d'actes médicaux, d'indemnités journalières (arrêts de travail) et d'ordonnances pharmaceutiques délivrées, ainsi que le nombre de patients prescrits en médicaments psychotropes augmentent avec l'âge du praticien. Autrement dit, l'activité croît avec l'ancienneté professionnelle, si bien que le volume brut de prescription croît lui-même. Lorsque l'on cherche à évaluer le nombre de prescriptions délivrées à chaque patient, la relation demeure constante (Tableau 62). Autrement dit, avec l'ancienneté, les praticiens tendent à prescrire plus fréquemment : ils délivrent davantage d'actes médicaux et d'ordonnances pharmaceutiques. De la même manière, la part de la clientèle prescrite en médicaments psychotropes croît dans des proportions qui sont sans commune mesure avec l'augmentation de la fréquentation. Ainsi, les grands prescripteurs de médicaments psychotropes, c'est-à-dire les médecins généralistes les plus âgés, sont d'abord de forts prescripteurs en général, qu'il s'agisse d'arrêts de travail ou d'ordonnances pharmaceutiques.

Pour autant, la prescription des médicaments psychotropes décrit bien un trait spécifique de l'exercice professionnel. Cormack et Howells ont fait remarquer, à la suite d'une enquête menée par entretiens auprès de 25 médecins, que les grands prescripteurs de benzodiazépines établissent souvent une relation directe entre cette médication et leur charge de travail en considérant que ce type de prescription leur fait gagner du temps de consultation ; en un mot, ils estiment plus profitable de donner un second rendez-vous, après avoir ordonné un médicament psychotrope, plutôt que de prolonger le premier³³. Les avantages de ces médicaments seraient ainsi de deux ordres : l'amélioration de la productivité quantitative de l'exercice et la fidélisation de la clientèle. Ce type d'ordonnance offrirait un gain de temps dans la mesure où il permettrait au praticien d'afficher une position dite objective, ou scientifique, qui le dédouanerait d'avoir à s'ouvrir à la situation vécue par le patient. Quant à la fidélisation, l'ordonnance permet de temporiser et de reporter à plus tard, lors d'une seconde entrevue, l'identification du problème. De ce point de vue, la prescription de médicaments psychotropes décrit bel et bien une particularité de l'exercice médical : elle n'accompagne pas seulement la croissance de l'activité professionnelle, elle contribue à la produire.

Conclusion : les normes de l'exercice médical

En résumé, trois facteurs paraissent aiguiller l'orientation de la pratique de prescription des médecins :

– *une médecine somatique* : comme on l'a vu plus haut, la corrélation entre la prescription de psychotropes et le taux d'ordonnances pharmaceutiques est nette. Une part importante de cette prescription semble ainsi destinée à l'accompagnement de plaintes somatiques, notamment dans le cas des anxiolytiques et des hypnotiques². En effet, l'une des caractéristiques de la

pratique en médecine générale est de mêler indistinctement le traitement des plaintes somatiques et psychiques. C'est pourquoi le traitement des troubles psychiques reste encore largement suspendu ici à une « clause » somatique. Comme le soulignent Baumann et collaborateurs⁹, *« cette liaison peut être due soit à une prescription globale de la part du médecin qui, en plus d'un traitement habituel pour telle ou telle pathologie, prescrit un sédatif sur la demande du patient, soit à une relation directe avec la pathologie traitée (par exemple, un sédatif prescrit dans le cadre d'une pathologie douloureuse) »*.

– *des publics cibles* : les médecins généralistes prescrivent également, et heureusement, en vertu du profil du patient. Ici, la prescription intègre la référence à des normes d'identité². Autrement dit, le choix de prescrire se fonde non seulement sur des critères diagnostiques ou pronostiques (rapport bénéfice/risque de la médication) mais, également, sur les caractéristiques sociodémographiques du patient (âge, statut matrimonial, niveau d'étude, statut d'emploi, etc.)^{34 35}. Cette équation permet d'expliquer la surreprésentation des femmes parmi les publics prescrits⁹ ou, à l'inverse, la prévention des omnipraticiens contre certaines formes de prescription : on pense en particulier à la réticence longtemps exprimée par le corps médical devant la perspective d'une médication des problèmes sociaux, du chômage notamment¹.

– *une gestion de l'exercice* : l'âge du médecin accroît sa propension à prescrire, y compris des antidépresseurs^{36 37} ; de même, le taux de prescription augmente avec le volume de la clientèle³⁸. Plus les médecins reçoivent de patients quotidiennement, plus ils prescrivent de médicaments en général et de psychotropes en particulier². Des études comparant le taux de prescription des médecins, à structure de clientèle comparable (sur le plan sociodémographique), ont montré que l'effet de l'âge demeurait constant³⁰. Ceci permet d'apercevoir combien la prescription est liée à la gestion de la clientèle, dans un contexte d'exercice dominé en France par le paiement à l'acte. Ici, la délivrance du médicament représente un moyen de faire face à la cadence des visites, et de gagner du temps de consultation. Autrement dit, prescrire des médicaments, et des médicaments psychotropes en particulier, exprime une manière de composer avec les contraintes, mais également avec les atouts, de l'exercice.

c) L'isolement du médecin généraliste

Des filières de soin segmentées

La prescription des médecins généralistes apparaît liée au cadre de la médecine de ville, mais elle ne se comprend tout à fait que si l'on situe cette médecine dans le cadre plus large de l'organisation des soins en France. Quelle est la place des médecins généralistes dans la division du travail en santé mentale ? Cette question est double : elle porte sur les spécificités psychopathologiques de leur clientèle, d'une part, et sur le chaînage de leur action avec l'ensemble des dispositifs de prise en charge (hospitaliers, libéraux, associatifs, etc.), d'autre part.

On considère généralement que la morbidité psychique présentée par la clientèle des médecins généralistes est moins sévère que celle observée par les psychiatres. Pour autant, cela ne veut pas dire qu'un patient qui présente un trouble psychiatrique caractérisé est systématiquement traité ou renvoyé au spécialiste par le médecin généraliste. Les circuits de prise en charge demeurent mal connus en France. Le constat d'un découplage massif entre la pratique généraliste et les filières de prise en charge des troubles psychiatriques est souvent évoqué, mais mériterait d'être confirmé par des études plus systématiques. Néanmoins, ce découplage est patent dans le domaine de la prévention et du dépistage des pathologies sévères. Ainsi, il n'est pas rare que des personnes souffrant de pathologies mentales soient traitées de façon ponctuelle par les généralistes ; il faut souvent attendre une aggravation manifeste des symptômes pour qu'une orientation vers l'hôpital psychiatrique soit décidée.

Un tel constat permet d'entrevoir les limites d'une action thérapeutique fondée sur la prescription pharmaceutique. En l'absence d'une formation sur les troubles psychiatriques et de la mise en place d'une filière de soin, la prescription de médicaments psychotropes ne peut offrir d'appui à une véritable politique de prévention et de dépistage des pathologies psychiatriques les plus sévères.

La formation professionnelle, l'évaluation des pratiques : une carence manifeste

L'analyse des modes de prescription des médecins généralistes souligne l'importance de la formation, initiale et continue. Dans ce domaine, l'initiation à la psychopathologie, la connaissance des dispositifs de soin psychiatrique paraissent constituer un préalable évident. Or, comme cela sera souligné dans la réponse à la Question 4, la part de la formation médicale initiale dévolue à cet enseignement est notoirement faible^{39 40}. De la même manière, l'évaluation des pratiques professionnelles des médecins généralistes est, pour ainsi dire, restée au point mort en France. Or, il s'agit là d'un levier indispensable, tant à la compréhension qu'à la maîtrise des logiques de prescription du corps médical.

4. Du côté des patients : les logiques de l'usage

a) La consommation, des discours aux pratiques

Compte tenu de la diffusion du recours aux médicaments psychotropes dans la population, on ne peut parler d'une attitude de consommation unique. Il faut plutôt considérer la diversité des modes de consommation comme un fait. En ce sens, il n'existe pas ici une population cible mais une série de publics dont les caractéristiques doivent être étudiées.

L'analyse de la consommation de médicaments psychotropes requiert d'abandonner l'idée : 1) que les propriétés des produits expliquent cette consommation et les caractéristiques de la population traitée, 2) que leur usage correspond à des normes d'indication et de comportement stabilisées. En clair, il

n'existe pas d'adéquation entre trouble, prescription et usage médicamenteux, les logiques d'usage et les logiques sanitaires ne se recouvrant qu'imparfaitement. Comprendre ce phénomène exige de décrire les facteurs qui, au-delà de l'argument pharmacologique, organisent dans les faits la profusion et la diversité d'usage des produits. Ces facteurs sont de nature sanitaire (morbidity, normes de prescription), mais dépassent de loin le cadre étroit des codifications médicales. Le propre de l'analyse sociologique est de tenter de comprendre comment, au-delà des catégories de la biologie, de la chimie et de la médecine, patients et médecins ont fini par imposer au recours leurs propres logiques d'action⁵.

Les représentations du médicament : un facteur peu explicatif

En dehors des caractéristiques socio-démographiques, les facteurs socio-culturels ont souvent été invoqués pour expliquer les différences de prévalence de consommation entre pays occidentaux et, à l'intérieur de ceux-ci, entre différents milieux. Les représentations sociales des médicaments, de leurs effets secondaires, le spectre de la dépendance ou de la maladie mentale ont constitué les principaux facteurs étudiés⁹.

L'étude des perceptions et des opinions de la population française sur les drogues et les toxicomanies étudiées à partir d'une enquête téléphonique en population générale montre que les personnes ont plutôt une perception favorable des médicaments psychotropes au regard de l'ensemble des produits psychoactifs. Lorsqu'il est demandé aux 15-75 ans de hiérarchiser selon leur dangerosité sept produits, une forte majorité place au premier plan l'héroïne (41 %), devant la cocaïne (20 %) et l'*ecstasy* (17 %), puis l'alcool (6 %), le cannabis (3 %), le tabac et les médicaments (2 %). Si la consommation de médicaments psychotropes suscite la crainte chez 55 % des personnes interrogées, elles sont 80 % à exprimer le même sentiment pour les opiacés, 68 % pour le cannabis, et 33 % pour le tabac et alcool⁴¹.

En revanche, si l'on interroge les personnes sur leur perception des médicaments psychotropes, sans faire référence à d'autres produits, leur représentation est plus négative⁹. Une telle prévention est parfois évoquée comme un facteur explicatif. Elle nuirait à l'observance, en suscitant l'arrêt prématuré du traitement. A l'inverse, cet *a priori* négatif, notamment la peur de la dépendance, permettrait de limiter la prévalence des recours chroniques. Toutefois, le rôle prêté aux représentations est loin d'être discriminant. En outre, la prévention contre les effets secondaires ou iatrogènes des produits ne suffit pas à dissuader les personnes de recourir aux produits. De fait, la peur de la dépendance, en particulier, revient comme un *leitmotiv* chez la plupart des consommateurs, y compris lorsque leur usage est chronique⁴². Les représentations jouent néanmoins un rôle : elles contribuent, en France, à doter les médicaments d'un crédit sans doute plus immédiat qu'ailleurs. Pour autant, ce crédit ne suffit pas à expliquer l'usage qui peut être fait des produits.

Les effets secondaires, ressentis au cours du traitement, semblent jouer un rôle plus déterminant dans la poursuite et l'observance de la consommation⁹. Plus largement, les facteurs qui décident de la probabilité de consommer, *a fortiori* durablement, doivent plutôt être recherchés dans deux domaines en particulier : les conditions sociales de l'accès au soin (qui décident de la sélection des candidats à la prescription dans la population), d'une part, le degré de sévérité symptomatologique, notamment, en matière de morbidité organique, d'autre part.

Consommation et pauvreté : un lien faible

Les antidépresseurs ISRS ont été délivrés à des populations « nouvelles », dont la symptomatologie serait proche d'un tableau dépressif constitué. Aux Etats-Unis, certains auteurs estiment ainsi que la prescription des ISRS a, à la fois, remplacé la prescription de antidépresseurs tricycliques, accru la prise en charge de la dépression, et attiré vers la médecine générale des publics jusque-là exclus de l'accès au soin (en particulier, les minorités ethniques et les personnes à faibles revenus)⁴³⁻⁴⁶. En France, le phénomène semble plus atténué au regard des données existantes, dont il faut cependant souligner le caractère souvent incomplet.

Les dimensions sociales du recours aux médicaments psychotropes décrivent des particularités qui s'opposent, du moins à première vue, aux caractéristiques ordinaires de la consommation pharmaceutique. En effet, généralement, le recours médical croît avec le niveau des diplômes, le revenu et la position occupée dans la hiérarchie sociale. Comme cela a déjà été évoqué dans la réponse à la Question 1, pour les médicaments psychotropes, chacune de ces relations est inversée, en France comme à l'étranger : l'absence de diplôme implique une consommation de 10 points plus élevée que la moyenne ; la probabilité d'usage des employés et des ouvriers est de 7 à 13 % supérieure à celle des autres actifs ; les bas revenus concentrent également les plus forts indices de recours^{4 7 8 47 48}. Ces particularités paraissent plus appuyées encore lorsqu'on considère la précarité d'emploi. Alors que le chômage entraîne généralement une baisse de la fréquentation médicale, il induit, chez les hommes en particulier, une probabilité de consommation de 57 % supérieure à celle observée chez les actifs employés^{4 8}.

Ces résultats paraissent aller dans le sens d'une médicalisation de la précarité, d'une part, des inégalités sociales, d'autre part⁴⁹. Quelle valeur accorder à cette interprétation? Weyerer et Dilling, étudiant l'usage des médicaments psychotropes au sein d'un échantillon de la population bavaroise, n'ont observé aucune relation entre le revenu et le taux de recours⁵⁰. La méthodologie utilisée pourrait, en partie, expliquer cette divergence. Dans une autre enquête, Johnson et Vollmer, comparant la qualité des sources employées, ont fait remarquer que l'utilisation des bases de données du système de soins américain conduit à sous-estimer certaines populations de consommateurs. En effet, ces données prennent en compte les prescriptions ordonnées dans la population sur une période de 90 jours, ce qui contribue à sous-évaluer les traitements chroniques⁵¹, cette durée s'avérant trop courte pour étudier les profils des usagers chroniques et les facteurs

explicatifs éventuellement associés. A l'inverse, les recherches pointant une forte relation entre précarité d'emploi, revenu et taux de recours, sont également dépendantes de durées de référence souvent trop courtes puisqu'elles s'appliquent à des périodes de 12 semaines ou de 6 mois de traitement^{4 7 8}. C'est pourquoi le portrait de la consommation et des usagers, s'applique surtout aux recours ponctuels.

Si on étend la durée de référence à 6 ans au moins d'usage continu, on obtient une image assez différente de la consommation. Les femmes au foyer et les inactifs retraités, les anciens ouvriers en particulier, se dégagent alors très nettement⁵². On retrouve ici le poids prédominant de l'isolement social, consécutif à la cessation d'activité, d'une part, de l'invalidité et du risque vital, d'autre part. En revanche, aucun lien tangible ne permet d'associer les consommations chroniques à la précarité d'emploi ou à la pauvreté.

Le chômage et la rupture conjugale déterminent des recours moins durables. Par ailleurs, la fréquence des consommations épisodiques croît avec la position occupée dans la hiérarchie sociale. Autrement dit, du moins en France, les difficultés liées aux séparations ou à la perte de l'emploi paraissent motiver des usages plus ponctuels, le plus souvent le fait des membres de la classe moyenne. Si des nuances d'ordre social existent selon les pays, la consommation chronique n'est en revanche jamais associée à l'extrême pauvreté⁵³⁻⁵⁵. Il y a à cela une raison simple : le recours médical implique une insertion dans l'appareil de soins, laquelle tend à décroître lorsque les personnes sont privées de ressources⁵⁶.

La consommation de médicaments psychotropes, rapportée aux caractéristiques générales de la consommation pharmaceutique, n'est donc qu'en partie atypique⁵⁷. En fait, dans sa partie chronique, elle se rapproche des médications utilisées dans le traitement d'autres pathologies chroniques. Cette prescription s'inscrit dans une convergence thérapeutique : les personnes prescrites sont celles déjà ordonnées pour d'autres pathologies. Seul le statut matrimonial semble constituer une exception. En effet, la séparation et le divorce, surtout dans la population féminine, occasionnent des prescriptions plus spécifiques, le médicament psychotrope constituant souvent dans ce cas l'essentiel de l'ordonnance³⁰. A l'image des médications chroniques, les recours les plus durables aux médicaments psychotropes sont déterminés par la vulnérabilité des groupes sociaux face à la maladie, moins par la perte de l'emploi ou la pénurie de ressources. Les conditions de travail, l'abstention médicale et l'usage de substances psychoactives (tabac, alcool) conditionnent au premier chef les écarts de morbidité entre catégories sociales. Si l'inégalité face à la pathologie se développe au cours de la période d'activité, elle n'apparaît réellement qu'au moment du passage à la retraite. Ceci explique la sur-représentation des anciens ouvriers, donc des personnes dotées de revenus modestes et dépourvues de diplômes. Pour autant, elles ne permettent pas de conclure à la médicalisation de la pauvreté ou à un effet de la crise de l'emploi.

On peut faire, à ce sujet, mention d'une des seules études françaises ayant tenté de cerner ce phénomène à partir des prescriptions des bénéficiaires de la CMU². Comme l'indique le Tableau 63, les chiffres ne mettent pas en évidence des taux de prescription différenciés entre les assurés les plus pauvres et la population du régime général.

Tableau 63. Distribution des patients selon le psychotrope prescrit et le type de couverture maladie

	Patients couverts par la CMU		Patients couverts par le régime général	
	Effectifs	%	Effectifs	%
Neuroleptiques	209	9,3	1 058	6,1
Hypnotiques	687	30,5	5 428	31,1
Anxiolytiques	801	35,5	6 262	35,9
Antidépresseurs	557	24,7	4 715	27,0

Toutefois, ces assurés représentent une part essentielle du public prescrit âgé de moins de 35 ans. Ils incarnent, pour ces tranches d'âge, les prescriptions les plus durables et les plus spécifiques. Ceci est particulièrement marqué pour les hypnotiques, anxiolytiques et, plus marginalement, pour les neuroleptiques, l'augmentation des prescriptions d'antidépresseurs restant, sinon marginale, proche de la moyenne².

Conclusion : la différenciation sociale des recours

La relation entre volume de l'ordonnance et médication psychotrope peut expliquer, à l'inverse, la sous-prescription des classes supérieures : l'état de santé des personnes, la précocité de leur suivi médical, leur niveau d'intégration sociale, rendent moins nécessaire l'intervention médicale, en particulier pharmaceutique. Après avoir largement initié l'usage du fait d'une plus grande proximité aux soins⁵⁸, la consommation des cadres paraît ne plus constituer qu'une part résiduelle du phénomène, hormis pour les motifs de recours liés à la décomposition familiale ou à la rupture conjugale : les membres de la classe moyenne en particulier contribuent en effet à construire une part essentielle des consommations liées à la séparation et au divorce⁵⁹. Le recours tend dans ce contexte à demeurer épisodique, même s'il peut être appelé à se renouveler assez fréquemment. L'incidence de la morbidité, de l'isolement et de la division des rôles sexuels conduit plutôt à voir les usages réguliers, voire chroniques, comme une caractéristique de consommation des milieux populaires. Même lorsque des recours durables peuvent être imputés aux difficultés de la relation de travail, ils concernent surtout les fractions les plus modestes des classes moyennes, les employées en particulier⁶⁰ ; les chefs d'entreprise, professeurs et cadres supérieurs n'apparaissant qu'à la marge.

En résumé, les consommations sont plus répandues dans les classes moyennes, mais selon des durées généralement plus courtes (inférieures à 6 mois)⁶
⁶¹. Les consommations chroniques, étalées sur plusieurs années, sont davantage présentes chez les employés et les ouvriers inactifs (retraités ou femmes au foyer)²

Ces données sociales permettent d'observer le poids que les conditions de l'accès aux soins, hors des inégalités face à la maladie organique, exercent sur le recours aux médicaments psychotropes. Au cours de ces dernières années néanmoins, on a pu observer une différenciation accrue de la consommation sanitaire, laissant deviner trois formes cardinales d'accès aux soins :

– *le recours aux urgences* : le cadre hospitalier a été témoin d'une croissance sans égale de la fréquentation. Ce type d'accès aux soins est de loin privilégié par les populations les plus démunies. En effet, certaines études tendent à montrer que la consommation médicale de ces populations n'est pas négligeable, surtout, qu'elle est orientée d'abord vers le recours aux urgences, bien avant la médecine générale⁶². Or, on a peu d'éléments sur la prescription hospitalière, et encore moins les thérapeutiques délivrées dans le cadre des services d'urgence. Si des études relatives à l'urgence psychiatrique, à ses modes de prises en charge et à ses liens avec les filières sanitaires ont été entamées⁶³, les investigations produites dans ce domaine demeurent encore trop rares.

– *les psychothérapies* : notre méconnaissance de la clientèle des psychothérapeutes (qu'ils soient psychiatres, psychologues ou psychanalystes) est à peu près égale à celle du recours aux urgences, même si quelques recherches visent à combler cette carence⁶⁴. Pendant longtemps, ce recours a été l'apanage des classes supérieures. Cette tendance semble se démentir aujourd'hui ce qui mériterait d'être confirmé par des données fiables. Ce point sera repris dans la réponse à la Question 5.

– *la médecine générale* : compte tenu de ce qui vient d'être dit, il ressort que le traitement des plaintes psychiques par la médecine générale tend à s'adresser d'abord aux milieux populaires et aux classes moyennes. Il reste que l'on sait peu de choses des liens que cette médecine de ville entretient avec les autres dispositifs de soins dans le traitement des troubles mentaux.

Ces remarques soulignent toute la difficulté à promouvoir une politique unitaire de soin dans un contexte où la diversification et la segmentation de l'offre sanitaire semblent croissantes. Elles invitent à promouvoir un véritable programme d'évaluation afin que la décision publique s'appuie sur une meilleure connaissance des acteurs du soin, de leurs publics, des modes de prise en charge et des connexions instaurées entre les différents dispositifs ou qui mériteraient de l'être.

b) Consommation et durée de recours

Les motifs de consommation : entre maladie et mal-être

Pour comprendre la consommation de médicaments psychotropes, indépendamment de la probabilité d'accès aux soins, une première approche peut consister à se pencher sur les raisons, selon les personnes, de cette consommation, et le cas échéant, à sa chronicité. Néanmoins, cette perspective demeure

insuffisante tant que l'usage n'est pas rapporté à une étude détaillée des itinéraires de vie et de la carrière sanitaire des personnes.

En effet, les recherches, centrées sur les motifs à l'origine de la prescription, font apparaître une difficulté de taille : avec le temps, les motifs initiaux de consommation perdent en précision. En outre, le statut du mal et la nature de l'indication revêtent souvent un caractère incertain et polymorphe chez les consommateurs. Pour Baumann et son équipe, la consommation s'apparente à « une carrière d'usage » dont on peut décrire la trajectoire comme suit : *« on prend d'abord des psychotropes pour une étiopathologie avancée par le médecin, puis c'est l'individu qui fournit au médecin des raisons potentiellement acceptables pour que celui-ci légitime la poursuite de la prescription »*⁹. Pour comprendre la consommation, il faut donc intégrer une rationalité sanitaire qui n'est pas celle de l'indication et qui, par ailleurs, est appelée à varier selon le profil des consommateurs et la durée des recours.

Ces définitions alternatives de la santé puisent pêle-mêle leur légitimité dans la nécessité du maintien de l'autonomie face à la maladie ou la douleur, de la préservation de l'intégration sociale devant les conflits du travail, le chômage ou la rupture familiale. Il y est donc plutôt question d'une gestion du mal-être et de la souffrance psychique que d'une psychopathologie déclarée. En somme, le maintien d'un bien-être minimal est placé ici au centre des préoccupations, ou paraît à tout le moins doter d'une légitimité égale à celle attribuée à la visée réparatrice du geste médical. Celle-ci appelle une définition de la santé conçue en termes d'absence de maladie, ou d'une correction d'un dysfonctionnement et demeure, de ce point de vue, minimaliste au regard des exigences défendues par la population traitée en médecine générale.

La distribution des motifs de recours aux médicaments psychotropes, la durée des consommations, donnent à voir comment l'équation entre ces différentes exigences de santé est résolue dans le cadre du colloque médical. L'entretien direct des généralistes et des consommateurs s'avère ici riche d'enseignements. Mais, avant d'aborder cette question plus en détail, précisons que si les exigences de santé des patients peuvent les conduire à des usages chroniques, voire extrêmement problématiques, on ne saurait comparer leur consommation avec une pratique toxicomaniaque, dominée par l'abus ou le détournement d'usage des produits. La très grande majorité des usagers de ces produits font preuve d'une grande maîtrise dans leur gestion des médicaments : en aucune façon, ils ne sont « débordés » ou « pris » par les substances, comme en témoigne leur respect scrupuleux des posologies^{55 65 66}. Une raison simple à cela : la plupart des motifs du recours sont guidés par le maintien de soi, la préservation d'une intégration minimale et, en aucune façon, par une logique de performance (de type dopage) ou de rupture (de type toxicomaniaque). Ce point, déjà évoqué dans la réponse à la Question 1, sera abordé de manière plus détaillée dans la réponse à la Question 6.

Les usages ponctuels : le fait des circonstances

L'essor des antidépresseurs a renforcé la prescription des populations âgées de 35 à 55 ans. Pour ces patients, la co-prescription de la thérapeutique antidépressive avec un anxiolytique est très fréquente, et la durée du recours paraît assez conforme aux normes sanitaires. Les prescriptions répondent ici à des crises passagères dues à des événements de vie ou des accidents biographiques (divorce, séparation, conflit au travail, tensions familiales ou conjugales, chômage, *etc.*). Ces motifs de recours, très diffus aujourd'hui parmi les quadragénaires, de la classe moyenne en particulier, pourraient être versés, au regard de la classification psychiatrique, au compte des traitements des troubles de l'adaptation avec humeur dépressive. Il s'agit de troubles caractérisés par la survenue transitoire de symptômes dépressifs en réaction à un événement de vie, pour lesquels les recommandations actuelles ne préconisent pas la mise en place d'un traitement antidépresseur. Ces recours « circonstanciels » sont épisodiques, mais peuvent devenir chroniques lorsque la situation qui motive la souffrance du patient tend elle-même à s'installer dans le temps. Dans la mesure où la médecine n'a pas prise sur ces circonstances, et où celles-ci peuvent être structurelles, la durée de la consommation s'élève souvent à plusieurs années. Mais, dans la mesure où le traitement peut être rapporté à un facteur pour tout ou partie extérieur au patient, le recours bénéficie d'une certaine légitimité tant auprès du consommateur que du prescripteur. Cela est d'autant plus vrai que l'amélioration des conditions de vie de l'utilisateur semble probable à terme.

Les usages chroniques : l'invalidité, l'insomnie, l'isolement

Les usages tendent à devenir plus réguliers lorsqu'ils accompagnent le traitement d'affections organiques invalidantes, comme l'insomnie et le vieillissement. Cette relation permet d'expliquer pourquoi la part des ordonnances de benzodiazépines reste prépondérante, en particulier chez les personnes âgées des milieux populaires. On a affaire ici, comme par le passé, aux recours les plus chroniques. Dans la mesure où les praticiens ont tendu à substituer ou à associer au cours de ces dernières années les antidépresseurs aux benzodiazépines, il n'est pas rare que les ISRS intègrent ces usages au long cours. Ce phénomène est d'autant plus marqué que la population prescrite a également vieilli, avec une augmentation du nombre de patients de plus de 75 ans.

La chronicité, qui peut impliquer plus de vingt ans d'usage, est admise et tolérée, y compris par les prescripteurs, dans la mesure où aucune perspective d'amélioration ne peut être escomptée. Le cas échéant, la chronicité a pu démarrer avant la survenue de la maladie organique ou de la perte du conjoint. C'est particulièrement vrai du traitement de l'insomnie chronique. Ici, la légitimité du recours est souvent bâtie sur deux arguments : la nécessité impérieuse de dormir, et la « nature » du patient. A cet égard, les discours des usagers et des prescripteurs rejoignent, par certains aspects, les modèles psychiatriques de traits de personnalité. Ces usagers au long cours se disent en effet porteurs d'une disposition personnelle à l'insomnie, le cas échéant, anxieuse. Dans la mesure où

ce trait est dit structurel, la prescription s'engage à devenir chronique. Ce débouché est d'autant plus probable que la gestion des produits ajoute au mal-être de ces personnes. En particulier, l'oubli du produit ou les tentatives d'abstinence les empêchent de dormir, et la perspective que cette expérience se renouvelle les rend anxieux. En un mot, la thérapeutique devient d'autant plus nécessaire qu'elle conforte aussi bien le symptôme dont les usagers se plaignent que les explications qu'ils cherchent à lui donner. Néanmoins, si la proximité aux produits est grande, et l'attachement aux comprimés prescrits indéfectible, on ne peut évoquer l'idée d'un surinvestissement thérapeutique, dans la mesure où, le plus souvent, l'utilisateur n'espère pas que le médicament va améliorer sa disposition à l'insomnie. La gestion du sevrage des hypnotiques de type benzodiazépiniques sera abordé plus précisément dans la réponse à la Question 6.

Le paradoxe du déprimé : les chronicités problématiques

La prescription des médecins généralistes est, en proportion, peu fondée sur les diagnostics d'anxiété généralisée et d'épisode dépressif majeur, sur lesquels se fondent les essais cliniques et la démonstration d'efficacité des médicaments les plus prescrits par eux. Mais, c'est ici sans doute que l'on peut observer les usages chroniques les plus problématiques, même si leur chiffrage demeure difficile. Ces patients sont généralement plus jeunes, âgés de 40 à 50 ans en moyenne. Ils se recrutent généralement parmi les classes moyennes, à savoir les enseignants et les travailleurs sociaux en particulier. La prescription est organisée par les antidépresseurs, parfois prescrits seuls, mais plus généralement associés à des anxiolytiques *et* des hypnotiques. Le symptôme est défini dans les termes de la dépression, ou de la dépressivité. Pour autant, l'origine du trouble, voire sa qualification en tant que pathologie, ne se laissent pas aisément deviner, c'est du moins ce que les usagers comme les prescripteurs tendent à rapporter. La légitimité du mal-être ne peut se prévaloir d'une cause événementielle ou organique. Elle laisse les patients penser qu'elle se situe à l'intérieur d'eux-mêmes, « en profondeur ». La thérapeutique paraît maintenir ici les usagers hors d'un retour massif à l'épisode initial de détresse, mais ne produit pas de rémission franche. C'est pourquoi, après quelques mois de traitement, certains prescripteurs finissent par douter de la réalité de la plainte et par l'attribuer à l'insuffisance du patient ⁶⁷. Celui-ci est « pris » dans un jeu assez complexe : il ne sait pas si la stabilisation de son état est due aux produits, ou bien si c'est lui qui va mieux. Cette incertitude se double d'un rapport ambivalent à l'égard de la thérapeutique : le patient se dit soulagé par elle, mais reconnaît en même temps que la solution à son problème dépend d'abord de lui.

Les usagers de ce type font part d'un rapport à soi dominé par l'attente d'autonomie mais également par le principe de la responsabilité personnelle. Leur vision de l'individu est dynamique et, plus qu'ailleurs, autocentrée. En écho à cette représentation, leur symptôme s'exprime d'abord dans les termes d'une dévalorisation de soi ou d'une incapacité personnelle. La trajectoire de consommation de ces usagers ajoute de fait à ce sentiment. L'attitude du médecin généraliste n'est pas en effet sans comporter une part de dépréciation : l'absence de

rémission, la faible lisibilité du trouble, finissent tôt ou tard par mettre en cause le patient. En outre, l'usage n'acquiert jamais tout à fait ici la valeur d'une nécessité thérapeutique : le recours à la chimie apporte un effet stabilisateur, mais c'est l'abandon de toute thérapeutique qui incarne l'idéal de ces usagers⁶⁸. La chronicité, qui se mesure souvent à plus de 10 ans d'usage, résonne donc pour eux comme un désaveu personnel. Face à l'absence de rémission, ces patients ont tendance à mettre en cause le produit : ils s'informent, essaient de nouvelles molécules, et connaissent éventuellement une période de rémission plus ou moins durable. Les signes de rechute, voire de récurrence, sont néanmoins fréquents. De la même manière, l'adoption d'un nouveau médicament ou d'une nouvelle combinaison de produits n'est pas toujours à la hauteur des espoirs que l'usager peut placer en elle. Là encore, ce constat tend à renvoyer le patient à lui-même : ces consommateurs considèrent en effet que l'efficacité de la thérapeutique est variable, et que cette variabilité dépend d'abord d'un facteur personnel.

C'est pourquoi l'investissement dans le produit atteint chez ces patients un point culminant, proche d'une dépendance : ils sont à l'affût de toute nouveauté thérapeutique, et vont parfois jusqu'à construire des schémas d'usage complexes où les variations des dosages, les circonstances de la prise sont pensées dans leurs moindres détails, donnant lieu à des expérimentations et des ajustements incessants. La relation aux produits est rarement plus marquée qu'ici. Le recours paraît à la fois « stabiliser » ces patients et induire un nouveau mal-être, relation que nous avons désignée sous le terme de « maintien paradoxal »². Et c'est bien d'un paradoxe dont il s'agit puisque ces patients, par leur caractère au moins pour partie dépressif, incarnent au plus près la cible visée par la thérapeutique.

Ces trajectoires de prise en charge sont rares. Pour autant, elles méritent une considération particulière : elles montrent toute la difficulté que rencontrent les médecins généralistes lorsqu'il est question pour eux de traiter le trouble psychique pour lui-même. Le médecin généraliste paraît ici confronté aux limites de sa compétence : d'où l'évidente nécessité d'une collaboration plus étroite entre la médecine générale et la psychiatrie.

B. ACTIONS DE PROMOTION DE LA PRESCRIPTION DE PSYCHOTROPES PAR L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

Ce chapitre a été rédigé à partir d'une enquête réalisée par Quitterie THOMPSON et Frédéric ROUILLON, Clinique des Maladies Mentales et de l'Encéphale, Hôpital Sainte Anne, Paris. Cette enquête a reposé sur des entretiens semi-directifs auprès de trois personnes travaillant dans l'industrie pharmaceutique, de deux personnes travaillant dans une revue médicale, et de plusieurs personnes exerçant ou ayant exercé des fonctions de responsabilité au sein des autorités sanitaires (DGS, AFFSaPS). La plupart des personnes interrogées ont demandé à rester anonymes, en particulier celles travaillant dans l'industrie pharmaceutique, les autres sont mentionnées dans la section remerciements.

L'industrie pharmaceutique est soumise aux principes généraux de l'économie de marché qui régissent le monde industriel, et doit à ce titre prendre en compte les contraintes de la concurrence. La spécificité du marché du médicament tient à son caractère très réglementé, et au fait que le prescripteur n'est pas le consommateur, et que l'acheteur n'est pas le payeur (ou ne l'est que partiellement). Les actions de promotion pour les médicaments psychotropes n'ont pas de spécificité par rapport à celles des autres classes de médicaments. On peut distinguer les actions qui précèdent l'AMM et celles qui suivent la commercialisation du produit.

1. Les actions qui précèdent l'AMM

Ces actions ont pour objectif de « préparer le terrain » avant la mise sur le marché du médicament. Elles concernent avant tout les prescripteurs, mais ciblent également le public.

a) La participation des « leaders d'opinion » aux essais cliniques de phase III

La participation des experts ou « *leaders d'opinion* » aux essais cliniques de phase III (mise en évidence de l'efficacité du produit) est primordiale, afin de préparer la promotion du produit, et d'optimiser les chances d'obtenir un avis favorable de la commission d'AMM, puis de la Commission de Transparence. Le médecin régional du laboratoire concerné a pour mission de chercher le(s) leader(s) d'opinion qui aura(ont) d'une part le meilleur type de recrutement pour ces études de phase III, et qui pourra(ont) d'autre part intervenir dans le processus de décision des autorités sanitaires pour la mise sur le marché du produit.

b) La sensibilisation des prescripteurs et du public à la pathologie cible du nouveau médicament

Les leaders d'opinion qui participent aux essais cliniques jouent un rôle majeur pour la sensibilisation du milieu professionnel à la pathologie cible du nouveau médicament mis sur le marché. La communication sur cette pathologie, présentée comme des actions de formation des prescripteurs, permet une promotion indirecte efficace du produit qui sera ultérieurement commercialisé. Cette sensibilisation se fait par l'intermédiaire d'articles dans la presse médicale, de *symposia* satellites au cours de congrès, ou de présentations dans les services hospitaliers. Toutes ces actions se font théoriquement sans jamais nommer le produit en question, cela étant interdit avant l'obtention de l'AMM.

La sensibilisation au nouveau produit *via* l'information sur la pathologie cible concerne également le public. La majorité des émissions de télévision consacrées à des questions de santé sont conçues par l'industrie pharmaceutique *via* des agences de communication. La communication sur le Prozac® auréolée de sa réputation de « pilule du bonheur » avait ainsi commencé bien avant l'obtention de son AMM.

c) Le rôle de l'industrie pharmaceutique dans l'élaboration des catégories diagnostiques

Quelle est l'influence de l'industrie pharmaceutique concernant l'identification (la création ?) de nouvelles maladies ? On a ainsi accusé le système de classification diagnostique DSM de l'*American Psychiatric Association* dont les éditions successives listent un nombre toujours croissant de troubles psychiatriques, d'avoir été créé pour doper les prescriptions de médicaments. Selon une chercheuse américaine, la moitié des experts psychiatres qui ont participé à la rédaction du DSM IV ont reçu des financements de l'industrie pharmaceutique, à titre personnel ou pour leur activité de recherche. Un des exemples le plus manifeste est le concept « d'attaque de panique » : les travaux du psychiatre américain qui a inventé ce concept ont été largement subventionnés par le laboratoire Upjohn, au moment de l'introduction du Xanax[®] qui était supposé avoir une action spécifique sur le trouble panique par rapport aux autres benzodiazépines. Nous reviendrons sur la question de la création ou de l'extension des troubles nécessitant un traitement dans la synthèse de la Question 3.

d) Élargissement des indications d'un médicament déjà commercialisé

Les exemples sont nombreux en psychiatrie : les antidépresseurs, indiqués initialement dans la dépression, ont vu leur indications s'étendre à la plupart des troubles anxieux ; les antipsychotiques, indiqués initialement dans le traitement de la schizophrénie, ont vu, pour certains d'entre eux, leur indication s'étendre à l'accès maniaque, puis à la prévention des récives du trouble bipolaire, et sont dans l'attente d'autres indications faisant actuellement l'objet d'études pré-AMM.

e) Introduction d'une nouvelle forme galénique d'un médicament déjà commercialisé

La demande d'AMM pour une nouvelle forme galénique d'un produit déjà commercialisé correspond parfois à une innovation répondant à un réel besoin (par exemple, une forme injectable ou à action prolongée). Concernant les médicaments psychotropes, ces demandes sont le plus souvent faites en prévision de la sortie du générique de ce même médicament. En effet, cette nouvelle forme galénique venant d'obtenir l'AMM ne peut être copiée sous forme d'un générique pendant plusieurs années ; l'industriel s'emploie alors à convaincre les prescripteurs que cette nouvelle présentation représente un apport thérapeutique majeur pour le patient. C'est le cas, par exemple, du Prozac[®] dispersible ou de l'énanthiomère du citalopram (escitalopram, Seroplex[®]) commercialisés au moment où des génériques du Prozac[®] et le Séropram[®] pouvaient être mis sur le marché.

f) Autorisation Temporaire d'Utilisation

L'ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) est un autre moyen de faire connaître un médicament avant qu'il n'obtienne l'AMM. Il s'agit d'une originalité française, théoriquement réservée aux produits pour lesquels on ne

dispose pas d'alternatives thérapeutiques mais parfois détournée de son principe initial. Elle a, par exemple, été obtenue pour un antipsychotique (Abilify®) avant sa mise sur le marché.

2. Les actions mises en œuvre après l'AMM

a) La visite médicale

La visite médicale, dont l'objectif est d'informer les prescripteurs sur les produits commercialisés par le laboratoire, représente la part la plus importante du budget promotionnel d'un médicament. Elle est assurée par des délégués médicaux, sous la supervision de directeurs de région. Le cadre juridique de la visite médicale sera abordé dans le chapitre suivant.

Les VM (visiteurs médicaux) reçoivent après leur embauche une formation médicale et *marketing* assurée par des organismes extérieurs au laboratoire pharmaceutique, puis une formation interne basée sur environ deux séminaires annuels. Cette formation porte sur les produits de leur laboratoire et ceux de la concurrence. Les séminaires consistent en cours théoriques et en « jeux de rôle » avec, éventuellement, un représentant du service réglementaire chargé de surveiller la concordance entre les informations écrites et celles données verbalement. Une carte professionnelle obligatoire, et devant être validée tous les ans, est délivrée après 3 mois de travail lors d'une première embauche.

Les délégués médicaux perçoivent un salaire, des frais de déplacement et reçoivent des primes sur les chiffres de vente du secteur où ils exercent, qui est le principal critère d'évaluation de leur activité. Ces chiffres de ventes sont connus grâce à des bases de données portant sur les officines et les pharmacies des hôpitaux. Sur le terrain, l'évaluation des VM est également faite lors de tournées « en double » avec un directeur de région, et à partir des appels (relativement fréquents) des médecins visités signalant les « dysfonctionnements » de tel ou tel délégué médical.

Le cadre juridique visant les documents promotionnels remis aux prescripteurs lors de la visite médicale sera détaillé dans le chapitre suivant. Le détournement le plus fréquent de la législation consiste à présenter des documents non officiels, comportant par exemple des résultats d'études ne figurant pas dans l'AMM. Le plus souvent, il s'agit de photocopies d'articles avec quelques éléments surlignés.

La loi DMOS (Diverses Mesures d'Ordre Social) de 1993, révisée en 2002, dite « loi anti-cadeaux », a limité l'usage des présents remis aux médecins visités, avec des sanctions prévues pour les médecins qui acceptent certains avantages et les entreprises qui les proposent. Les « cadeaux » se limitent désormais (en théorie) à des objets de faible valeur (*post-it*, agendas, stylos, documents scientifiques ou monographies médicales...) et des participations à des réunions scientifiques, de destinations parfois lointaines et de valeur inégale.

b) Les médecins régionaux

Beaucoup moins nombreux que les visiteurs médicaux (environ 4 % de l'effectif total), ils ont des rapports privilégiés avec les « *leaders* d'opinion ». Ils ont la possibilité de coordonner des études conduites par les prescripteurs, ce qui n'est plus autorisé aux visiteurs médicaux depuis la rédaction de la charte de la visite médicale. Parmi elles, les enquêtes « épidémiologiques » explorent une pathologie ou une prise en charge thérapeutique, et ne portent pas sur l'évaluation d'un médicament ; elles permettent de nombreuses visites du VM (par exemple, pour un « monitoring ») et donc une personnalisation de la relation avec le médecin investigateur. Les enquêtes de phase IV sur le médicament à promouvoir après sa mise sur le marché permettent de le faire connaître au médecin, qui pourra ainsi parler du produit expérimenté à ses confrères s'il en est satisfait. Ces études sont de moins en moins fréquentes, car du fait des exigences méthodologiques plus strictes, elles nécessitent le plus souvent l'intervention d'attachés de recherche clinique, leur coût s'en trouvant accru.

c) Les congrès

La quasi-totalité des réunions médicales (congrès, *symposia*, enseignements post-universitaires...) sont réalisées avec le soutien financier des entreprises pharmaceutiques. La prise en charge des frais de participation à un congrès est soumise à l'approbation préalable du Conseil de l'Ordre des médecins. En théorie, on peut distinguer, concernant les activités promotionnelles, les *symposia* ou réunions organisées directement par l'industrie pharmaceutique et les congrès parrainés par des associations scientifiques ; toutefois, cette démarcation est de moins en moins nette, notamment pour les congrès portant sur les thèmes neurobiologiques ou pharmacologiques, largement subventionnés par l'industrie, qui contrôle directement ou indirectement la majorité des communications scientifiques.

d) Les leaders d'opinion

Ce terme désigne des personnes (qui seraient plusieurs milliers en psychiatrie en France) ayant diverses caractéristiques : « gros » prescripteurs, ayant une influence régionale, nationale ou internationale. Il peut aussi s'agir d'experts dans le domaine de la psycho-pharmacologie. Ces leaders peuvent faire partie de la commission d'AMM ou d'autres commissions (Transparence, CEPS, ...), et sont dans ce cas tenus de signaler tous leurs liens d'intérêts (financiers ou intellectuels) avec les industries pharmaceutiques. Ce point fait l'objet de critiques récurrentes. Bien qu'il soit cohérent que les mêmes personnes, reconnues pour leurs compétences, soient sollicitées aussi bien par l'industrie pharmaceutique que par les autorités sanitaires, la question de leur indépendance et de leur objectivité reste posée et mal résolue.

e) La presse

La presse médicale est, en moyenne, financée aux deux tiers par les entreprises pharmaceutiques, la part restante étant générée par les abonnements et les petites annonces. Si ces proportions sont similaires dans la presse non médicale, la différence réside dans le caractère mono-sectoriel des annonceurs dans la presse médicale. Certaines revues éditées par des associations scientifiques sont largement financées par l'industrie pharmaceutique. Enfin, les entreprises pharmaceutiques éditent elles mêmes des revues « maisons » avec un total contrôle éditorial.

L'industrie pharmaceutique peut faire de la publicité dans la presse par les annonces publicitaires, les numéros spéciaux consacrés à un produit à promouvoir, ou par les « publi-rédactionnels » consacrés à la pathologie traitée par leur produit. Le recours aux publi-rédactionnels est de plus en plus limité par l'obligation de ne fournir que des informations validées par l'AMM ou provenant de revues à comités de lecture.

La question de la dépendance de la presse vis-à-vis de l'industrie pharmaceutique est régulièrement posée. Certaines des personnes interrogées affirment que les entreprises pharmaceutiques peuvent solliciter un article scientifique, d'autre le nient formellement (*note des coordonnateurs du présent rapport : alors que d'innombrables exemples démontrant l'inverse peuvent être fournis*), en précisant que, tout au plus, l'industrie pharmaceutique peut inviter des journalistes d'une revue à un *symposium* et demander à ce qu'un article en rende compte. Néanmoins, si un produit commercialisé par l'annonceur est décrié dans un article de la revue ou que l'avantage est donné à un concurrent, l'industriel peut décider de suspendre ses annonces publicitaires dans la revue en cause. Les mises en cause itératives de l'industrie pharmaceutique à propos de son emprise sur la presse ont abouti à une diminution relative de son investissement publicitaire au cours de ces dernières années.

f) Les usagers et les usagers potentiels

L'industrie pharmaceutique peut financer une association d'usagers en tant qu'œuvre sociale, ce financement s'inscrivant le plus souvent dans le cadre d'un partenariat. Elle peut également financer des programmes psycho-éducatifs destinés aux usagers, visant notamment à améliorer l'observance thérapeutique, avec comme retombée une augmentation des ventes du médicament. Une autre retombée des financements accordés aux associations d'usagers est l'accélération de la mise sur le marché et l'obtention d'un meilleur taux de remboursement grâce à l'influence des associations auprès des autorités sanitaires. Selon la loi, les associations doivent bénéficier d'au moins une source de financement autre que celle provenant de l'industrie pharmaceutique. Cette loi peut être détournée, quand l'autre source est financée, indirectement, par une entreprise pharmaceutique.

Les programmes d'aide à l'observance ou de psycho-éducation (“*disease management*”) ne peuvent être distribués aux médecins qu'après autorisation de l'AFFSaPS, sous peine de sanctions. Citons, à titre d'exemple : le programme d'amélioration de l'observance dans la dépression (Pfizer) ou le programme Bipolact (Sanofi Aventis) pour les patients bipolaires. Les médecins généralistes sont la principale cible de ces programmes. On peut légitimement se demander si c'est à l'industrie pharmaceutique de réaliser ces programmes (quel que soit leur intérêt, souvent réel) et si elle peut le faire sans orienter les prescriptions vers le produit qu'elle commercialise.

Enfin, le grand public peut être sensibilisé à une pathologie par les *médias* en général (presse, télévision, radio, internet) au travers d'émissions promues par l'industrie pharmaceutique.

C. APPROCHE JURIDIQUE : LE CORPUS NORMATIF

Ce chapitre a été rédigé par Catherine Maurain et Marie Baumevieille, INSERM U657, Université Victor Segalen Bordeaux2

1. Le médicament psychotrope : une appellation au carrefour de l'approche médicale et juridique du médicament

a) Dualité de l'appellation « médicament psychotrope »

Elle est traditionnellement utilisée pour désigner les indications thérapeutiques des médicaments agissant en tant qu'anxiolytiques, hypnotiques, antidépresseurs, thymorégulateurs, *etc.* ; le médicament ayant démontré, outre sa qualité pharmaceutique, un rapport bénéfice/risque favorable dans cette indication à l'issue du processus de développement clinique validé par l'autorisation de mise sur le marché sans laquelle aucun médicament ne peut être commercialisé (*art. L. 5121-8 CSP*).

Cependant, le qualificatif *psychotrope* est aussi doté d'une portée juridique spécifique puisqu'il désigne l'une des catégories de substances vénéneuses prévues à l'article L. 5132-1 CSP (Chapitre II « *substances et préparations vénéneuses* », Titre III « *autres produits et substances pharmaceutiques réglementés* », du livre 1er « *Produits pharmaceutiques* » de la cinquième partie du Code de la Santé Publique relative aux « produits de santé »). En effet, « *sont comprises comme substances vénéneuses* :

- *les substances dangereuses classées selon les catégories définies à l'article L. 5132-2 ;*
- *les substances stupéfiantes ;*
- *les substances psychotropes ;*

- les substances inscrites sur la liste I et la liste II définies à l'article L. 5132-6.

On entend par « substances » les éléments chimiques et leurs composés comme ils se présentent à l'état naturel ou tels qu'ils sont produits par l'industrie, contenant éventuellement tout additif nécessaire à leur mise sur le marché. On entend par « préparations » les mélanges ou solutions composés de deux substances ou plus ».

En revanche, les textes définissant les listes sur lesquelles les médicaments peuvent être inscrits ne prévoient pas de liste des médicaments psychotropes (Cf. chapitre de cette même section « Cadre juridique de la prescription et de la dispensation des médicaments psychotropes »).

b) Contribution de la liste des substances psychotropes à la qualification d'un médicament en tant que psychotrope

Conformément à l'article L. 5132-7 du Code de la Santé Publique qui pose le principe d'un classement des plantes, substances ou préparations sur les listes des psychotropes, des stupéfiants, les listes I et II par arrêté ministériel, une substance est qualifiée de psychotrope dès lors qu'elle est inscrite sur la liste du même nom.

La liste de ces substances dite « liste des psychotropes » (Tableau 64) est définie par l'arrêté du 22 février 1990 (JO n° 130 du 7 juin 1990), lequel a fait l'objet de modifications par arrêtés successifs : *arrêté du 21 août 1991 (JO du 12 septembre 1991), arrêté du 11 octobre 1995 (JO du 28 octobre 1995), arrêté du 25 février 1999 (JO du 3 mars 1999), arrêté du 22 janvier 2001 (JO du 26 janvier 2001), arrêté du 15 juillet 2002 (JO du 23 juillet 2002).*

Cette liste, qui comporte des substances très diverses, présente des limites :

- elle n'englobe pas toutes les substances ou préparations psycho-actives : certaines sont, en effet, librement commercialisées (alcool éthylique, tabac, caféine), d'autres sont classées dans la liste des stupéfiants dont l'usage est interdit (héroïne, LSD, etc.) ou autorisé dans le domaine médical (morphine, zipéprol, méthylphénidate *etc.*) ;

- elle n'est pas non plus strictement superposable au champ des médicaments qualifiés de psychotropes qui est plus large.

Tableau 64. Liste des psychotropes (arrêté du 22 février 1990 modifié)

-
- **PREMIÈRE PARTIE** : substances ci-après énumérées ainsi que leurs sels et les préparations renfermant lesdites substances ou leurs sels qui figurent sur les tableaux III et IV de la convention de Vienne relative au contrôle international des psychotropes et des stupéfiants :
 - Tableau III de la convention de Vienne : amobarbital, buprénorphine, butalbital, cathine, cyclobarbital, flunitrazépam, glutéthimide, pentobarbital.
 - Tableau IV de la convention de Vienne : allobarbital, alprazolam, amfépramone, aminorex, barbital, bromazépam, brotizolam, butobarbital, camazépam, chlórdiazépoxide, clobazam, clonazépam, clorazépate, clotiazépam, cloxazolam, délrazépam, diazépam, estazolam, ethchlorvynol, ethinamate, fencamfamine, fenproporex, fludiazépam, flurazépam, halazépam, haloxazolam, kétazolam, léfétamine, loflazépate d'éthyle, loprazolam, lorazépam, lormétazépam, mazindol, médazépam, méprobamate, méthylphénobarbital, méthylpyrrolone, mesocarbe, midazolam, nimétazépam, nitrazépam, nordazépam, oxazépam, oxazolam, pémoline, phénobarbital, pinazépam, pipradiol, prazépam, propylhexédrine, secbutabarbital, témazépam, tétrazépam, triazolam, vinylbital, zolpidem
 - **DEUXIÈME PARTIE** : préparations ci-après mentionnées :
 - préparations autres qu'injectables renfermant de la benzphétamine ou ses sels ;
 - préparations autres qu'injectables renferment du méfénorex ou ses sels ;
 - préparations autres qu'injectables renfermant de la phentermine ou ses sels ;
 - préparations injectables renfermant de l'acide gamma-hydroxybutyrique ou ses sels.
 - **TROISIÈME PARTIE** : substances ci-après énumérées ainsi que leurs sels et les préparations renfermant lesdites substances ou leurs sels :
 - zaléplone, zopiclone
-

La dissociation précitée entre l'appellation thérapeutique d'un médicament en tant que psychotrope et le fait qu'il ne contienne pas de substances classées comme psychotropes, au sens juridique du terme, est illustrée par de nombreux exemples. La zopiclone et le zolpidem, principes actifs de médicaments autorisés en France en tant qu'hypnotiques en 1984 et 1987, n'ont été inscrits dans la troisième partie de la liste des psychotropes qu'en 1991. L'arrêté du 15 juillet 2002 (*JO du 23 juillet 2003*) déplaçant le zolpidem vers le tableau IV de la première partie de cette liste atteste de son classement international.

De même, alors que figurent sur la liste des psychotropes la plupart des benzodiazépines indiquées en tant qu'anxiolytiques et/ou hypnotiques, nombre d'autres principes actifs inclus dans le champ de ce rapport n'y sont pas intégrés (antidépresseurs, thymorégulateurs, neuroleptiques).

2. Cadre juridique de la prescription et de la dispensation des médicaments psychotropes

a) Dispositions générales

Le droit communautaire

La fabrication, l'importation l'exportation et, plus généralement, le commerce de substances ou médicaments psychotropes sont particulièrement encadrés au sein de l'Union Européenne dans le but d'empêcher leur détournement à des fins illicites (*Règlement (CEE) n°3677/90 du 13 décembre*

1990 modifié : JOCE L. 357 du 30 décembre 1990 ; Règlement (CEE) n°3769/92 du 21 décembre 1992 modifié : JOCE L. 383 du 29 décembre 1992 ; Règlement (CEE) n°302/93 du 8 février 1993 portant création d'un observatoire européen des drogues et des toxicomanies : JOCE L. 36 du 12 février 1993). Ces textes communautaires s'imposent aux états membres par une applicabilité intégrale et immédiate.

En revanche, en matière de prescription et de dispensation, l'Union Européenne applique le principe de subsidiarité en définissant les principes d'une classification des médicaments, laissant aux états membres la compétence d'en déterminer les modalités d'application. Ainsi, bien que le 29^{ème} considérant de l'introduction du Code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (CCMH) précise qu'il « *importe d'harmoniser les conditions de délivrance au public* », force est de constater qu'il n'existe pas encore de liste positive commune des substances et médicaments soumis à prescription au sein de l'espace communautaire. Les autorités sanitaires de chaque état membre établissent la liste des médicaments dont la délivrance est soumise sur leur territoire à l'obligation de prescription médicale, l'actualisent et, le cas échéant, la modifient annuellement et la communiquent à la Commission et aux autres états membres (art. 73 à 75 CCMH).

Aux termes de l'article 70 du code précité, la typologie communautaire est la suivante :

- médicaments non soumis à prescription,
- médicaments soumis à prescription médicale eux-mêmes subdivisés, si l'état membre le juge opportun, en :
 - médicaments sur prescription médicale à délivrance renouvelable ou non renouvelable,
 - médicaments soumis à prescription médicale spéciale,
 - médicaments sur prescription médicale dite « restreinte » réservés à certains milieux spécialisés.

La formulation des motifs fondant la classification d'un médicament dans l'une de ces catégories est de nature différenciée.

Ainsi, selon l'article 71-1 du CCMH, sont soumis à prescription médicale les médicaments :

- susceptibles de présenter un danger, directement ou indirectement, même dans des conditions normales d'emploi, s'ils sont utilisés sans surveillance médicale, ou

- utilisés, dans une très large mesure, dans des conditions anormales d'emploi avec le risque de mettre en danger, directement ou indirectement, la santé, ou
- contenant des substances ou des préparations à base de ces substances, dont il est indispensable de mieux évaluer l'activité et/ou les effets indésirables, ou
- sauf exception, prescrits par un médecin pour être administrés par voie parentérale.

Elle est, en revanche, laissée à l'appréciation des états membres pour l'inclusion dans l'une des sous-catégories de prescription vues *supra* (art 71-2 et 71-3 CCMH).

Ainsi, pour soumettre un médicament à prescription médicale spéciale, les États membres *tiennent compte* du fait que le médicament :

- contient, à une dose non exonérée, une substance classée comme stupéfiant ou psychotrope au sens des conventions internationales des Nations Unies de 1961 et 1971, ou
- est susceptible, en cas d'usage anormal, de faire l'objet de risques importants d'abus médicamenteux, d'entraîner une pharmacodépendance ou d'être détourné de son usage à des fins illégales, ou
- contient une substance qui, du fait de sa nouveauté ou de ses propriétés, pourrait, par mesure de précaution, être considérée comme appartenant au groupe précédent.

De même, pour la classification dans la sous-catégorie « prescription restreinte », les états membres *tiennent compte* des éléments suivants :

- le médicament, du fait de ses caractéristiques pharmacologiques ou de sa nouveauté, ou pour des raisons de santé publique, est réservé à des traitements qui ne peuvent être suivis qu'en milieu hospitalier, ou
- le médicament est utilisé dans le traitement de maladies qui doivent être diagnostiquées en milieu hospitalier ou dans des établissements disposant de moyens de diagnostic adéquats, l'administration et le suivi pouvant se faire hors de l'hôpital, ou
- le médicament est destiné à des patients ambulatoires, mais son emploi peut être à l'origine d'effets indésirables graves, ce qui peut justifier une prescription par un spécialiste et une surveillance particulière pendant le traitement.

La souveraineté des états membres est également préservée par la possibilité de déroger aux principes énoncés ci-dessus (art. 71-4) ou de ne pas

créer les sous-catégories de prescription. Toutefois, ils doivent tenir compte des critères de classement dans ces sous-catégories pour déterminer si un médicament doit être soumis à prescription (*art. 71-5*).

L'application de ces principes généraux implique que les états membres de l'Union Européenne soumettent *a minima* les médicaments psychotropes à une obligation de prescription, éventuellement assortie d'une obligation de « prescription spéciale ». Il n'y a donc pas de possibilité de variation notable du cadre normatif de nature à expliquer juridiquement les disparités de consommation constatées au sein de l'espace communautaire.

Le droit interne

En France, le dispositif encadrant la prescription et la dispensation des médicaments psychotropes ne fait pas l'objet d'un *corpus* normatif spécifique. Il s'inscrit dans le cadre plus large des médicaments contenant des substances vénéneuses, dont la rigueur modulable permet d'appliquer, le cas échéant, un régime juridique plus strict.

La typologie de ces médicaments découle logiquement de la classification communautaire (*art. L. 5132-1 et L. 5132-6 du Code de la Santé Publique, CSP*) :

- **les médicaments sur prescription médicale à délivrance renouvelable ou non renouvelable, inscrits sur les listes I ou II**, susceptibles de présenter, directement ou indirectement, un danger pour la santé et/ou contenant des substances dont l'activité ou les effets indésirables nécessitent une surveillance médicale. La liste I comprend les substances ou préparations et les médicaments ou produits présentant les risques les plus élevés pour la santé ;
- **les médicaments soumis à prescription médicale spéciale, inscrits sur la liste des stupéfiants**, contenant des substances susceptibles de provoquer pharmacodépendance, accoutumance et toxicomanie.

Les médicaments psychotropes sont actuellement soumis au régime général de la liste I (anxiolytiques, hypnotiques, neuroleptiques, antidépresseurs, thymorégulateurs,). Les psychostimulants (Ritaline[®] et Concerta[®]) sont toutefois classés comme stupéfiants.

On notera qu'un médicament :

- peut faire l'objet d'un classement autre que celui de la (ou des) substance(s) ou préparation(s) qu'il comporte (*art. R. 5132-1 CSP*) ;
- s'il contient plusieurs substances ou préparations relevant d'un classement différent, est soumis au régime le plus strict, soit, dans l'ordre décroissant : stupéfiant, liste I, liste II (*art. R. 5132-1 CSP*) ;

- peut être exonéré des dispositions restrictives inhérentes à ces listes s'il renferme des substances classées à des doses ou concentrations très faibles ou sont utilisées pendant une durée de traitement très brève. Une liste précise les conditions de cette exonération (*art. R. 5132-2 CSP*).

S'il est inscrit sur l'une de ces listes, le médicament ne peut être obtenu que *sur prescription d'un praticien habilité*, en l'occurrence un médecin, les autres professionnels de santé habilités à prescrire en France ne l'étant pas pour les psychotropes objets de ce rapport. L'ordonnance, rédigée *après examen du malade*, doit indiquer lisiblement les informations indiquées dans le Tableau 65 (*art. R. 5132-3 CSP*) :

Tableau 65. Mentions obligatoires devant figurer sur l'ordonnance

PRESCRIPTEUR	Nom, qualité, le cas échéant qualification, titre ou spécialité. Identifiant, adresse, signature, date de rédaction. Médicaments à prescription hospitalière ou à prescription initiale hospitalière : nom de l'établissement ou du service de santé.
PATIENT	Nom, prénoms, sexe, âge. Si nécessaire, taille et poids.
MÉDICAMENTS PRESCRITS	Dénomination du médicament ou principe actif (prescription en DC) Posologie, mode d'emploi Formule détaillée si préparation. Durée de traitement ou nombre d'unités de conditionnement ; le cas échéant, nombre de renouvellements de la prescription ; le cas échéant, mention « non substituable » (<i>art. R. 5125-54 CSP</i>). Lorsque l'AMM ou l'ATU du médicament le prévoit : - si médicament classé dans la catégorie des médicaments à prescription initiale hospitalière : date à laquelle un nouveau diagnostic est effectué ; - si médicament classé dans la catégorie des médicaments nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement : mention des examens effectués et du délai au terme duquel l'ordonnance, en l'absence de réalisation des examens requis, est caduque (<i>art. R. 5121-95 CSP</i>) ; - mention de l'information donnée au patient sur les risques d'utilisation du médicament (<i>art. R. 5121-77 CSP</i>).
STUPÉFIANTS (<i>art. R. 5132-5 et 29 CSP</i>)	OUTRE LES OBLIGATIONS PRÉCÉDENTES : Prescription sur ordonnance sécurisée. En toutes lettres : - nombre d'unités thérapeutiques par prise, - nombre de prises, - dosage.

La dispensation doit respecter le délai de validité de l'ordonnance :

- première délivrance de médicaments inscrits sur les listes I et II : ordonnance datant de **moins de trois mois** (*art. R. 5132-21 CSP*) ;
- première délivrance de médicaments classés comme stupéfiants ou soumis à la réglementation des stupéfiants : ordonnance datant de **moins de 24 heures** (*art. R. 5132-33 CSP*). Présentée au-delà de ce délai, elle ne peut être exécutée que pour la durée de prescription restant à courir, le

pharmacien étant autorisé à déconditionner la spécialité pour dispenser les quantités nécessaires.

Par ailleurs, les durées maximales de prescription, les quantités délivrées et les conditions de renouvellement de la dispensation sans recours à une nouvelle ordonnance figurent dans le Tableau 66.

Tableau 66. Modalités de prescription et de dispensation

	DURÉE MAXIMALE DE PRESCRIPTION	QUANTITÉ DÉLIVRÉE POUR	MODALITÉS DE RENOUVELLEMENT
LISTE I			
- cas général	12 mois	4 semaines ou 30 jours	NON RENOUVELABLE SAUF MENTION EXPRESSE DU PRESCRIPTEUR
- contraceptifs	12 mois	12 semaines	
- trait. chroniques ¹	12 mois	3 mois	
LISTE II			
- tous médicaments	12 mois	4 semaines ou 30 jours	RENOUVELABLE SAUF MENTION EXPRESSE DU PRESCRIPTEUR
STUPÉFIANTS	7, 14 ou 28 jours	Délivrance en une seule fois ou fractionnée	NON RENOUVELABLE

1. Certains médicaments, pour des traitements chroniques, sont présentés en conditionnement de 3 mois. Cette mesure ne concerne évidemment pas les psychotropes (*art. R. 5132-12 CSP*).

Un dispositif de traçabilité des médicaments contenant des substances vénéneuses et, notamment, des stupéfiants, est mis en œuvre par les laboratoires pharmaceutiques et les pharmacies d'officine : registres et archivage des commandes et prescriptions.

b) Dispositions spécifiques susceptibles d'être appliquées aux psychotropes

Les textes confèrent aux autorités sanitaires le pouvoir de modifier les conditions de prescription et de dispensation dans un sens plus restrictif.

Réduction de la durée de prescription

Pour des motifs de santé publique, pour certains médicaments, substances psychotropes ou susceptibles d'être utilisés pour leur effet psychoactif, la durée de prescription peut être réduite (*art. R. 5132-21 CSP*).

Cette mesure est actuellement appliquée aux hypnotiques et aux anxiolytiques (Tableau 67). Lorsqu'un médicament contient un ou plusieurs hypnotiques et anxiolytiques et qu'il comporte l'indication « insomnie » validée par l'AMM, il est soumis à la réglementation la plus stricte. La réduction de la durée de prescription n'implique pas automatiquement une limitation de la durée de traitement, aucun texte n'interdisant au prescripteur de renouveler la prescription.

Tableau 67. Limitation de la durée de prescription des hypnotiques et des anxiolytiques

	DÉNOMINATIONS COMMUNES	DURÉE DE PRESCRIPTION
HYPNOTIQUES (indication « insomnie »)	Halcion® (Triazolam), Zaléplone	Maximum 2 semaines
HYPNOTIQUES (indication « insomnie »)	Amobarbital, Brotizolam, Butalbital, Butobarbital ¹ , Clorazépate dipotassique ¹ Cyclobarbital, Diazépam, Estazolam ¹ , Ethyl loflazépate, Flurazépam, Hexapropymate Kétazolam, Loprazolam ¹ Lorazépam, Lormétazépam ¹ Médazépam, Méprobamate ¹ Nitrazépam ¹ , Oxyfénamate Pentobarbital, Témazépam ¹ Vinbarbital, Vinylbital Zopiclone ¹ , Zolpidem ¹	Maximum 4 semaines
ANXIOLYTIQUES	Alpidem, Alprazolam ¹ Bromazépam ¹ , Buspirone ¹ Chlordiazépam ¹ , Chlordiazépoxide Clobazam ¹ Clorazépate dipotassique ¹ Clotiazépam ¹ , Délorazépam Diazépam ¹ , Difébarbamate Ethyl loflazépate ¹ Etifoxine ¹ , Fébarbamate Hydroxyzine ¹ , Kétazolam Lorazépam ¹ , Médazépam Nordazépam ¹ , Oxazépam ¹ Prazépam ¹ , Tofisopam ¹	Maximum 12 semaines

1. Dénominations communes correspondant à des spécialités commercialisées en France
Source : *Ordre national des pharmaciens* : <http://www.meddispar.fr>

Extension de la réglementation des stupéfiants

Les conditions de prescription et de dispensation des médicaments relevant des listes I et II peuvent, pour des motifs de santé publique, être soumises en totalité ou en partie au régime des stupéfiants (*art. R. 5132-23 CSP*).

Les autorités sanitaires ont appliqué cette mesure notamment à deux spécialités psychotropes inscrites en liste I : le Rohypnol® (flunitrazépam 1mg) et le Tranxène® (clorazépate dipotassique 20mg) pour lesquels les durées maximales de prescription sont, respectivement, de 14 et 28 jours.

Dispensation fractionnée

Les médicaments stupéfiants ou soumis à la réglementation des stupéfiants peuvent faire l'objet d'une mesure de délivrance fractionnée par le pharmacien, par arrêté mentionnant la durée de traitement correspondant à chaque fraction. Toutefois, le prescripteur peut, pour des raisons particulières tenant à la situation

du patient, exclure le fractionnement par une mention expresse sur l'ordonnance (*art. R. 5132-30 CSP*).

Parmi les psychotropes entrant dans le cadre de ce rapport, seul le Rohypnol[®] est susceptible de faire l'objet d'une délivrance fractionnée par périodes de 7 jours.

c) La prescription et la dispensation restreintes

Dans l'intérêt de la santé publique, les autorités sanitaires ont compétence pour restreindre le champ de prescription et de dispensation de certains médicaments dans le cadre de l'AMM ou de l'ATU (autorisation temporaire d'utilisation) (*art. L. 5121-20, 10 CSP*). Conformément aux principes communautaires, cinq catégories de médicaments sont ainsi définies :

1. Médicaments réservés à l'usage hospitalier (RH),
2. Médicaments à prescription hospitalière (PH),
3. Médicaments à prescription initiale hospitalière (PIH),
4. Médicaments à prescription réservée à certains médecins spécialistes (RS),
5. Médicaments nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement qui peuvent également être classés cumulativement dans l'une des catégories précédentes (SP).

Les modalités restrictives de prescription et de dispensation sont indiquées dans le Tableau 68.

Tableau 68. Prescription et dispensation restreinte

TYPE	PRESCRIPTION	DISPENSATION
RH	Médecin hospitalier	Pharmacie hospitalière
PH	Médecin hospitalier	Pharmacie hospitalière ou officine de ville
PIH	1. Médecin hospitalier 2. Tout médecin	Pharmacie hospitalière ou officine de ville
RS	Ou absolue ou initiale	Pharmacie hospitalière ou officine de ville
SP	Tout médecin	Officine de ville

Hormis les médicaments réservés à l'hôpital, certains psychotropes sont soumis à ces régimes :

- Prescription initiale hospitalière (PIH) et par un spécialiste (RS) : Concerta[®], Ritaline[®], Leponex[®] ;
- Surveillance particulière au cours du traitement (SP) : Leponex[®].

3. Adaptation du cadre juridique à l'évolution de l'état des connaissances concernant un médicament (à droit constant)

a) Le circuit décisionnel

Toutes les décisions d'application de la réglementation des substances vénéneuses (classement des substances, des médicaments, détermination de doses d'exonération, application de régimes de prescription ou de délivrance particuliers, excepté le régime de prescription restreinte) sont du ressort du pouvoir ministériel, *via* des arrêtés du ministre chargé de la santé.

La participation de l'Afssaps à ce processus décisionnel est importante puisque les arrêtés de classement sur les listes I, II, ou sur celle des stupéfiants sont pris sur proposition de son directeur général (*art L. 5132-7 et R. 5132-1 CSP*).

Les textes font également intervenir expressément la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes :

- sa consultation est obligatoire préalablement à tout arrêté ministériel d'exonération (*art. R. 5132-2, R. 5132-21 et 22*) ;
- elle a aussi pour mission de donner au ministre chargé de la santé et au directeur général de l'Afssaps des avis sur les mesures à prendre pour préserver la santé publique dans le domaine de la lutte contre la pharmacodépendance ou l'abus, ainsi que sur toute question que lui soumet le ministre ou le directeur général concernant l'application des dispositions prévues par la réglementation des substances vénéneuses (*art R. 5132-103 CSP*).

La pharmacodépendance et l'abus ont été définis de la manière suivante (*art. R. 5132-98 CSP*) :

- l'abus est « *une utilisation excessive et volontaire, permanente ou intermittente, d'une ou plusieurs substances psychoactives, ayant des conséquences préjudiciables à la santé physique ou psychique* » ;
- la pharmacodépendance est « *un ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques d'intensité variable, dans lesquels l'utilisation d'une ou plusieurs substances psychoactives devient hautement prioritaire, et dont les caractéristiques essentielles sont le désir obsessionnel de se procurer et de prendre la ou les substances en cause et leur recherche permanente ; l'état de dépendance peut aboutir à l'auto-administration de ces substances à des doses produisant des modifications physiques ou comportementales qui constituent des problèmes de santé publique* ».

La diversité des membres de droit de cette commission est cohérente avec la portée des décisions vis-à-vis desquelles elle exerce son pouvoir consultatif. Elle comporte (*art R. 5132-104 CSP*) :

1° Quinze membres de droit :

- le DGS (directeur général de la santé) ou son représentant ;
- le DHOS (directeur de l'hospitalisation ou de l'organisation des soins) ou son représentant ;
- le directeur général de l'action sociale ou son représentant ;
- le directeur général des douanes et droits indirects ou son représentant ;
- le directeur général de l'industrie, des technologies de l'information et des postes ou son représentant ;
- le directeur des sports ou son représentant ;
- le directeur général de l'Afssaps ou son représentant ;
- le chef de l'Office central pour la répression du trafic illicite des stupéfiants ou son représentant ;
- le président de la MILDT (mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie) ou son représentant ;
- le directeur de l'OFDT (Observatoire français des drogues et toxicomanies) ou son représentant ;
- le directeur général de l'AFSSA (Agence française de sécurité sanitaire des aliments), ayant comme suppléant le directeur de l'Agence nationale du médicament vétérinaire ou son représentant ;
- le président du Conseil national de l'ordre des médecins ou son représentant ;
- le président du Conseil national de l'ordre des pharmaciens ou son représentant ;
- le président de la Commission nationale de pharmacovigilance ou le vice-président ;
- le président de la Commission nationale de toxicovigilance ou son représentant.

2° Dix-huit membres nommés par le ministre chargé de la santé :

- un médecin choisi sur une liste de deux noms proposés par l'Académie nationale de médecine ;
- un pharmacien choisi sur une liste de deux noms proposés par l'Académie nationale de pharmacie ;
- un représentant des organismes représentatifs des fabricants de produits pharmaceutiques ;
- quinze personnalités choisies en raison de leur compétence.

Dix-huit suppléants sont désignés dans les mêmes conditions que les membres titulaires.

3° Deux membres à titre consultatif nommés par le ministre chargé de la santé et choisis parmi les producteurs de matières premières stupéfiantes ou psychotropes.

b) L'articulation avec l'évaluation des médicaments en conditions réelles d'utilisation

La force de proposition de l'Afssaps et la fonction consultative de la Commission précitée articulent le pouvoir décisionnel du ministre chargé de la santé à l'évolution des connaissances relatives au risque de pharmacodépendance, d'abus et d'effets indésirables des médicaments.

Une articulation prévue dans les missions de l'Afssaps

Au titre de ces missions (art. *L. 5311-2 CSP*), l'Afssaps :

- recueille les données scientifiques et techniques nécessaires à l'exercice de ses missions ; elle est destinataire des rapports de contrôle et de réflexion et des expertises réalisés dans son domaine de compétence par les services de l'Etat ou par les établissements publics qui lui sont rattachés ;
- recueille et évalue les informations sur les effets inattendus, indésirables ou néfastes des produits mentionnés à l'article *L. 5311-1 CSP*, ainsi que sur l'abus et sur la pharmacodépendance susceptibles d'être entraînés par des substances psychoactives, et prend, en la matière, dans son champ de compétence, toute mesure utile pour préserver la santé publique ;
- fournit au ministre chargé de la santé l'expertise qui lui est nécessaire en ce qui concerne les produits susvisés, notamment pour en permettre le bon usage ;

- participe à la préparation des textes législatifs et réglementaires ;
- propose aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale toute mesure de leur compétence.

Pour exécuter cette mission d'évaluation, l'Afssaps bénéficie de deux réseaux dont elle assure la mise en œuvre, l'animation et la coordination :

- le système national de pharmacovigilance (*art. R. 5121-150 et suivants CSP*)
- le système national d'évaluation de la pharmacodépendance (*art. R. 5132-97 et suivants CSP*)

Le second comporte la commission nationale des stupéfiants et des psychotropes. Sa structure et son fonctionnement sont directement inspirés du premier. En revanche, son champ d'activité est distinct. Il ne porte pas sur les effets indésirables, réactions nocives du médicament se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme (*art R. 5121-153 CSP*), mais sur l'abus et la pharmacodépendance mettant en cause des substances, plantes ou médicaments ayant un effet psycho-actif à l'exception de l'alcool éthylique et du tabac (*art R. 5132-98 CSP*). Il présente avec celui de la pharmacovigilance le point commun d'identifier la gravité de la pharmacodépendance ou de l'abus. Cette gravité est fondée sur un caractère « *léta*l ou susceptible de mettre la vie en danger, ou d'entraîner une invalidité ou une incapacité, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation » (*art. R. 5132-97 et art R. 5121-153 CSP*).

La participation de la Commission des stupéfiants et des psychotropes à l'évaluation

Outre sa fonction consultative dans le circuit décisionnel précité, cette commission dont le secrétariat est assuré par l'Afssaps participe au système d'évaluation de la pharmacodépendance. Elle est ainsi chargée :

- d'évaluer le risque de pharmacodépendance et d'abus des substances, plantes, médicaments ou autres produits en contenant et leurs conséquences pour la santé publique,
- de proposer au ministre chargé de la santé et au directeur général de l'Afssaps les enquêtes et travaux qu'elle estime utiles à l'accomplissement de ses missions.

Elle s'appuie sur un comité technique chargé de préparer, sauf urgence, ses travaux, coordonner la collecte des informations relatives à la pharmacodépendance et aux abus des substances, plantes, médicaments et autres produits précités, évaluer les informations collectées par CEIP (centres d'évaluation des informations sur la pharmacodépendance), coordonner et évaluer les enquêtes et travaux demandés à ces centres.

Les CEIPs sont situés au sein d'établissements publics de santé, dans un service de pharmacologie, ou de toxicologie, un centre anti-poison avec lequel une convention de fonctionnement a été signée (Bordeaux, Caen, Grenoble, Lyon, Marseille, Montpellier, Nancy, Nantes, Toulouse et Paris avec des centres collaborateurs à Paris, Nancy et Marseille). Leurs missions de recherche et d'évaluation sont :

- le recueil et l'évaluation de données cliniques concernant des cas de pharmacodépendance et d'abus ;
- le recueil des éléments nécessaires à l'évaluation du risque de pharmacodépendance auprès des professionnels de santé et tout autre professionnel concerné, des centres spécialisés de soins aux toxicomanes et des établissements de santé, notamment auprès des CRPV (centres antipoison, des centres régionaux de pharmacovigilance) et des services d'urgence;
- la conduite des travaux et enquêtes demandés par le directeur général de l'Afssaps ;
- la recherche sur le risque de pharmacodépendance et d'abus.

Au niveau décentralisé, d'autres acteurs sont associés au système par le biais d'une obligation de déclaration des cas graves d'abus ou de pharmacodépendance qu'ils auraient observés ou dont ils auraient eu connaissance. Il s'agit, d'une part, des entreprises ou organismes exploitant des médicaments et, d'autre part, des médecins, chirurgiens dentistes, sages-femmes et pharmaciens. Les autres professionnels de santé et associés au système sont également invités à déclarer.

c) Portée des processus d'évaluation

Intérêt des définitions de la pharmacodépendance et de l'abus

La définition de l'abus privilégie son identification selon des critères quantitatifs mettant en évidence le caractère excessif de la consommation par rapport au résumé des caractéristiques du produit validé lors de l'AMM qui constitue la norme de référence en termes de posologie à ne pas dépasser. Par la suite, ce point peut s'avérer d'une appréciation complexe dans le cas de pathologies chroniques (douleur, anxiété, insomnie), dans lesquelles il peut devenir difficile de différencier ce qui relève de la dépendance au produit par rapport à la persistance des symptômes d'une pathologie non guérie. En revanche, en raison de son caractère volontaire, l'abus exclut de sa définition l'utilisation criminelle ou la soumission thérapeutique.

La définition française de la pharmacodépendance s'inscrit dans le prolongement de la définition de l'OMS en s'attachant à un comportement. Mais, contrairement à cette dernière, elle fait abstraction de l'existence ou non d'une

tolérance, pour insister sur la répercussion de la pharmacodépendance sur le comportement puisqu'elle met l'individu dans une situation de quête obsessionnelle du produit. Elle met en exergue la capacité du pharmacodépendant à s'affranchir de la réglementation qui contrôle l'accès à ces produits (falsifications d'ordonnances, vols). Il est question d'auto-administration, qui peut s'entendre comme un détournement des conditions appliquées à la délivrance des médicaments, non seulement du fait de la réglementation des substances vénéneuses, mais aussi par l'autorisation de mise sur le marché qui détermine la forme galénique et la voie d'administration (injection de comprimés, inhalations).

Une autre spécificité du champ de l'évaluation de la pharmacodépendance et de l'abus est son autonomie vis-à-vis du statut juridique des produits concernés (*art. R. 5132-98 CSP*). Ainsi, tous les médicaments sont concernés, qu'ils soient classés ou non, connus comme psycho-actifs ou non ; les consommations concomitantes pouvant, le cas échéant, être prises en compte.

Une expertise interfacée dans le domaine des médicaments

L'expertise en matière de risque de pharmacodépendance, d'abus ou d'effet indésirable concernant les médicaments psychotropes bénéficie des interfaces organisées entre les systèmes de pharmacovigilance et d'évaluation de la pharmacodépendance.

Dès leur origine, les CEIPs bénéficiant souvent d'une communauté d'implantation avec les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPVs) dans les établissements publics de santé ont eu pour mission de recueillir les cas de pharmacodépendance ou d'abus susceptibles d'avoir été déclarés aux CRPVs. Deux mesures prises par un décret transposant en droit interne la modification des textes communautaires (*décret du 29 janvier 2004 – JO 31 janvier 2004*) ont renforcé cette interface :

- l'exercice de la pharmacovigilance tient compte de toute information disponible sur les cas d'abus de médicaments ou produits pouvant avoir une incidence sur l'évaluation de leurs risques et bénéfices, sans préjudice des compétences du système national d'évaluation de la pharmacodépendance. Jusqu'alors l'abus était la seule forme de mésusage (utilisation non conforme au résumé des caractéristiques du produit) à ne pas être pris en compte par le système (*art. R 5121-151 CSP*) ;
- le président de Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes participe à la commission nationale de pharmacovigilance (*art. R5121-160 CSP*).

Dans un contexte où la rationalisation de l'usage des médicaments psychotropes ne passe pas seulement par la mise en œuvre de restrictions à la prescription et à la dispensation, mais repose aussi sur l'information les concernant, notamment contenue dans le résumé des caractéristiques du produit associé à l'autorisation de mise sur le marché, il est important de souligner la

représentation des commissions nationales précitées à la commission d'autorisation de mise sur le marché (*art R. 5121-54 CSP*).

De plus, les deux systèmes participent au niveau décentralisé à l'information des professionnels de santé en termes d'effets indésirables, de pharmacodépendance ou d'abus. Cette information encourage les professionnels de santé à la déclaration des cas.

4. Encadrement de l'activité promotionnelle des laboratoires pharmaceutiques

a) État du marché : demande croissante, offre mondialisée

En 2004, les parts de marché France des différentes classes thérapeutiques sont restées stables. En termes de quantités vendues, les antalgiques (315 millions de boîtes) et les psycholeptiques (hypnotiques, anxiolytiques et antipsychotiques globalisant plus de 122 millions de boîtes) demeurent les deux classes *leaders*, avant les antibiotiques avec 87 millions d'unités. En revanche, en termes de coûts, les hypocholestérolémians, les médicaments à visée cardiovasculaire, les antiulcéreux et les antalgiques devancent largement les psychotropes.

Nous avons déjà rapporté dans la réponse à la question 1 les données concernant les montants remboursés par le régime général de l'assurance maladie en 2003-2004⁶⁹. Pour mémoire, le premier psychotrope (Zyprexa®) est classé 11^{ème} avec un montant proche de 90 millions d'euros. Suivent Deroxat® (77 millions d'euros, 18^{ème}) et Risperdal® (73 millions d'euros, 20^{ème}). En volume, Stilnox®, premier psychotrope classé, est à la 10^{ème} place avec 11 315 000 unités prescrites. Cette spécialité subit un recul de - 23,7 % par rapport à 2003, en raison de la concurrence de ses génériques, mais la substance zolpidem enregistre, dans son ensemble, une hausse de 3,1 %. Témesta® suit en 19^{ème} position (- 2,6 %) et Deroxat® en 24^{ème} (- 31,8 %) alors que la substance paroxétine progresse globalement de 6,75 %. Ces données quantitatives témoignent de l'efficacité des incitations à la pénétration du marché par les génériques mais aussi d'une **croissance constante** de la consommation de molécules psychotropes

Une enquête conduite auprès de 4 000 patients et 1 000 médecins dans quatre pays (Allemagne, Espagne, Pays-Bas, France) montre que l'équation « consultation = ordonnance = médicaments » est l'une des caractéristiques du rapport au système de soins des français, la prescription de médicaments intervenant 9 fois sur 10 contre un peu plus d'une fois sur deux aux Pays-Bas. L'observation des comportements « non consommant » est également significative : les populations n'ayant jamais consulté au cours de l'année s'échelonnent de 10 % en France, à 12 % en Allemagne, 18 % en Espagne et 23 % aux Pays-Bas. Et si 38 % des français n'ont pris aucun médicament au cours de la semaine précédant l'enquête, la proportion s'élève à 42 % en Allemagne, 45 % en Espagne pour atteindre 52 % aux Pays-Bas⁷⁰.

Outre les variables explicatives de cette propension à consommer des soins, et notamment des médicaments, analysées *supra*, il convient de s'interroger sur l'impact de l'offre des laboratoires pharmaceutiques.

Sur 10 000 molécules criblées, 10 font l'objet d'un brevet et une seule atteindra le stade de la commercialisation. Ce processus est long (10 à 12 ans en moyenne) et implique des investissements en Recherche & Développement considérables (800 millions d'euros pour une molécule réellement originale). Le modèle économique de l'innovation pharmaceutique repose donc *de facto* sur un impératif de retour sur investissements qui ne peut être réalisé qu'à l'échelle mondiale. Outre la concentration des firmes, l'espace concurrentiel des laboratoires pharmaceutiques s'est profondément élargi à l'échelle transcontinentale, voire globale. Or, sur huit médicaments commercialisés à cette échelle, un seul pourra être considéré comme un « *block-buster* » générant un réel retour sur investissements.

L'impact des systèmes de santé n'est pas sans incidence sur les stratégies de commercialisation. La disparité de l'accessibilité aux médicaments à l'échelle planétaire est flagrante : du « non droit à la santé » des pays en développement aux systèmes de financement très protecteurs mais déficitaires de l'Europe de l'Ouest et aux dispositifs « assurantiels » nord-américains, les marchés se différencient, tant par la capacité de financement des dépenses de soins, que par les règles plus ou moins libérales qui les régissent.

Ainsi, au sein même d'un marché qui pourrait sembler homogène, l'Union Européenne, l'harmonisation est très avancée sur les procédures d'évaluation et de suivi des médicaments, mais la cohérence des systèmes de soins est encore une vue de l'esprit, des spécificités politiques et culturelles freinant le processus.

Le prix d'un médicament, libre sur certains marchés et administré sur d'autres, présente ainsi une grande variabilité dans l'espace. En France, depuis les années 60, l'État et les organismes de protection sociale disposent d'un pouvoir « d'acheteur public » et déterminent les niveaux de prix et de prise en charge des médicaments remboursables. Ainsi, un rapport de 1 à 2,5 existait pour un même « panier » de médicaments entre les pays de l'Europe du Sud (Espagne, Portugal, France) et les Pays-Bas et l'Allemagne dans les années 90. Ce différentiel est en cours de lissage en raison de la commercialisation de médicaments innovants à des prix homogènes dans l'espace européen, non par harmonisation communautaire mais par la pression conjointe des laboratoires pharmaceutiques et du corps social pesant sur les pouvoirs publics en vue de rendre accessible l'innovation thérapeutique, quel qu'en soit le coût pour la collectivité.

Dans ce contexte, les laboratoires pharmaceutiques ont pu sembler compenser la faiblesse des prix unitaires sur le marché français par des pratiques promotionnelles tendant à générer des volumes de ventes plus importants, dans un contexte concurrentiel très âpre, notamment au sein de certaines classes thérapeutiques (cardio-vasculaire, gastro-entérologie, asthme *etc.*). Mais il serait

inexact de lier le différentiel de consommation français à la seule efficacité d'une pression promotionnelle induite par la recherche d'un « effet volume » : **les stratégies marketing des laboratoires pharmaceutiques sont mondiales et sont peu segmentées en fonction du prix des produits.**

Parallèlement, les législateurs communautaire et français et les administrations de tutelle construisaient un dispositif juridique tendant à encadrer ces pratiques, tant pour des motifs sanitaires (« bon usage du médicament ») qu'économiques (régulation de l'offre).

b) Le dispositif d'encadrement des activités promotionnelles

L'Union Européenne a défini, dès 1992, la publicité en faveur des médicaments comme « *toute forme de démarchage d'information, de prospection ou d'incitation qui vise à promouvoir la prescription, la délivrance, la vente ou la consommation de médicaments* » (directive 92/28/CEE).

Ce texte a été intégré dans le Code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, aux articles 86 à 100. Il prévoit un régime de contrôle (art. 97 et 99) mais laisse aux états membres une large autonomie dans le choix des moyens à mettre en œuvre, dès lors qu'ils sont « *adéquats et efficaces pour contrôler la publicité* ». Il faut souligner le rôle essentiel du *responsable de la mise sur le marché* dans l'application des dispositions en vigueur au sein de l'entreprise pharmaceutique, ainsi qu'en tant qu'interlocuteur des autorités de contrôle (art. 98).

Les états membres de l'Union ont, avec quelques spécificités nationales, transposé ces principes dans leur droit interne. La France a ainsi actualisé un dispositif déjà contraignant en 1994 et 1996 et qui fait l'objet d'adaptations périodiques aux pratiques du *marketing* des firmes pharmaceutiques. Il est fondé sur une distinction entre la publicité « grand public » et la publicité destinée aux professionnels de santé pour tenir compte de l'asymétrie d'information existant entre ces deux types de cibles. Ne sera analysé ici que le cadre juridique de la promotion des médicaments ciblée sur les prescripteurs.

Contrôle a posteriori des messages promotionnels

Modalités :

Le principe d'un contrôle *a posteriori* de la publicité destinée aux professionnels de santé est en vigueur depuis 1987. L'article L. 5122-9 CSP confère un fondement législatif à cette procédure en affirmant l'obligation d'un dépôt de tout message publicitaire, dans les huit jours qui suivent sa diffusion, auprès de l'Afssaps.

Alors qu'était parfois discutée la portée de cette obligation pour certains types de messages, notamment ceux présentés aux professionnels de santé sans leur être remis (supports de visite médicale dits « aides de visite » ou ADV),

l'article R. 5122-12 CSP la généralise à toute forme d'information *communiquée* aux professionnels de santé.

Des situations spécifiques de communication sont, notamment, énumérées :

- la présentation du médicament à ces professionnels par les délégués médicaux ;
- les études ou enquêtes auprès de ces professionnels ;
- les réunions ou congrès scientifiques auxquels assistent ces professionnels, en particulier lorsque ces réunions ou congrès font l'objet d'un parrainage (note : constitue un *parrainage* toute contribution au financement desdits réunions ou congrès) ;
- les émissions de télévision destinées à ces professionnels, en particulier lorsque ces émissions font l'objet d'un parrainage dans les conditions et limites fixées par la réglementation relative à la communication audiovisuelle.

Le dépôt s'impose donc pour tous les messages diffusés, quel qu'en soit le support : aide de visite médicale (ADV), annonce presse, tiré à part d'article scientifique et porte tiré à part, numéro spécial de périodique, brochure, revue maison (*house organ*), élément léger d'information médicale (ELIM), fiche signalétique si elle comporte des éléments hors RCP, diaporama, support audiovisuel (cassette, CD Rom, DVD, clé USB), sites Internet, écran de veille, poster, agenda, bloc d'ordonnances, cahier ou fiche d'observation, carte T mentionnant le nom d'une spécialité pour demande de documentation, message téléphonique enregistré accessible par numéro vert, *etc.*

Également soumis au dépôt, les supports « objets » ne sont tolérés qu'à la condition qu'ils soient de valeur négligeable et aient trait à l'exercice de la médecine ou de la pharmacie (*art. R. 5124-65 CSP*).

Des rapporteurs spécialisés par classe thérapeutique, appartenant à l'Unité « Contrôle de la publicité professionnelle » ou extérieurs à l'Agence et nommés par son Directeur Général, examinent les messages et relèvent les infractions éventuelles au corpus normatif. Ils sont alors transmis à la Commission chargée du contrôle de la publicité et de la diffusion de recommandations sur le bon usage des médicaments qui formule un avis.

Sanctions administratives et pénales :

Le contrôle a posteriori des messages peut donner lieu au prononcé de sanctions administratives. L'article L. 5122-9 CSP donne pouvoir à l'Agence de sanctionner la méconnaissance des dispositions des articles L. 5122-2 et 3 CSP par

décision motivée. Les motifs sur lesquels peut se fonder la décision sont expressément définis par ces textes :

- publicité trompeuse ou portant atteinte à la santé publique ;
- présentation non objective du médicament ou du produit ;
- présentation non favorable à son bon usage ;
- non-conformité aux dispositions de l'AMM ;
- publicité pour des médicaments non enregistrés.

Depuis 1999, dans l'intérêt de la santé publique, le champ des sanctions prévues à l'encontre des messages publicitaires destinés aux professionnels a été étendu aux cas de mésusage, de pharmacodépendance ou d'abus (*art. R. 5122-16 CSP*).

À l'issue du processus de contrôle *a posteriori*, le Directeur Général de l'Afssaps dispose d'un pouvoir coercitif gradué, aux termes des articles *R. 5122-13 à R. 5122-15 CSP* :

- il peut mettre en demeure l'entreprise exploitant le médicament de modifier le contenu de la publicité dans un délai déterminé. En cas de non respect de la mise en demeure, et après avis de la commission de contrôle de la publicité, il peut interdire la poursuite et la diffusion ultérieure de cette publicité ;
- après avis de la commission de contrôle, et présentation des observations de l'intéressé entendu par ladite commission s'il le désire, il peut interdire la publicité ou la poursuite de la campagne publicitaire, et, éventuellement, exiger la diffusion d'un rectificatif, approuvé par la commission, par les mêmes moyens ou l'envoi de lettres rectificatives, et ce, au frais de l'entreprise. Les décisions d'interdiction sont publiées au *JO* ;
- en cas d'urgence, le directeur de l'Agence peut suspendre la diffusion d'une publicité manifestement contraire aux dispositions applicables pour une durée maximale de trois mois, à l'issue de laquelle la saisine de la commission est requise.

Le dispositif de contrôle *a posteriori* n'exclut nullement la mise en œuvre de poursuites pénales et/ou disciplinaires à l'encontre des pharmaciens responsables des laboratoires annonceurs et/ou des agents de diffusion des messages.

Pénalités financières :

Le nombre d'interdictions publiées au JO est minime en regard du nombre de messages promotionnels déposés chaque année à l'Afssaps : 0,5 % en moyenne sur la période 1995-2005 (*Base de données des décisions d'interdiction publiées au JORF depuis 1990 : Laboratoire de droit et économie de la santé, Université Victor Segalen Bordeaux 2*). Cependant, l'Administration a estimé que le dispositif de sanction était insuffisamment dissuasif compte tenu des pratiques *marketing* des laboratoires pharmaceutiques. Ceux-ci planifient, en effet, des campagnes promotionnelles qui se renouvellent trois à quatre fois par an ; la durée de vie du matériel publicitaire est donc de l'ordre de trois à quatre mois. Quel que soit le délai de réaction des instances de contrôle, la procédure consultative préalable allonge la période décisionnelle et les interdictions s'appliquent assez fréquemment à des messages déjà largement diffusés et/ou en fin de cycle.

Les sanctions administratives ont donc été lourdement renforcées par leur intégration dans le dispositif conventionnel de détermination du prix des spécialités pharmaceutiques en 1999 (*art. L. 162-17-4 du code de la Sécurité Sociale*).

En cas d'interdiction de message publicitaire, c'est le Comité Economique des Produits de Santé qui prononce la pénalité financière à l'encontre de l'entreprise fautive, qui est mise en mesure de présenter ses observations avant le prononcé de la sanction.

Ladite pénalité peut atteindre 10 % du chiffre d'affaires hors taxes réalisé en France par l'entreprise au titre de la spécialité pharmaceutique ayant bénéficié d'une publicité interdite durant les six mois précédant et les six mois suivant la date d'interdiction. Les critères d'évaluation de son montant sont également définis par l'article *L. 162-17-4 CSS* :

- gravité de l'infraction sanctionnée par la mesure d'interdiction ;
- évolution des ventes de la spécialité concernée durant la période définie précédemment.

L'évaluation de la gravité de l'infraction ayant motivé l'interdiction confère implicitement à Afssaps un rôle consultatif.

Visite médicale

Conditions d'exercice :

Depuis 1994, les connaissances scientifiques des délégués médicaux doivent être attestées par un diplôme, titre ou certificat figurant sur une liste établie par l'autorité administrative, en l'occurrence, l'arrêté du 17 septembre 1997 modifié (*JO 25 sept. 1997*). Leurs employeurs, quels qu'ils soient (laboratoires

pharmaceutiques ou prestataires de services), doivent en outre veiller à l'actualisation de leurs connaissances.

L'article *R. 5122-11 CSP* réserve aux délégués médicaux, attestant de la formation requise, toute présentation verbale d'un médicament.

Obligations réglementaires :

Les délégués médicaux sont expressément investis d'une mission de pharmacovigilance, puisqu'ils sont tenus de rapporter à l'entreprise toutes les informations relatives à l'utilisation des médicaments dont ils assurent la promotion, en particulier en ce qui concerne les effets indésirables portés à leur connaissance par les professionnels de santé visités.

La réglementation implique une information exacte et complète des professionnels de santé, notamment en matière de coût et d'apport thérapeutique du produit. Aux termes de l'article *R. 5122-11* précité, un ensemble de documents, parfaitement lisibles et comportant la date de leur établissement ou de leur révision, doit être remis en mains propres au professionnel de santé par le délégué médical au cours de cette présentation (Résumé des caractéristiques du produit ou RCP complété par diverses informations socio-économiques, et avis le plus récent de la commission de la transparence).

La finalité de cette obligation est de permettre aux prescripteurs de confronter les informations diffusées par le délégué médical, promotionnelles par nature, à des documents objectifs validés par l'administration (RCP) ou élaborés par elle (avis de transparence).

Charte de la visite médicale :

La charte de la visite médicale a été signée par le Comité économique des produits de santé (CEPS) et Les Entreprises du Médicament (LEEM) le 22 décembre 2004 et modifiée par un avenant n°1 du 21 juillet 2005.

Ce document a pour finalité de mieux encadrer les pratiques commerciales et promotionnelles qui pourraient nuire à la qualité des soins. Elle a valeur contraignante, notamment pour les entreprises qui concluent des conventions avec le Comité économique des produits de santé. Ainsi, aux termes de l'article *L.162-17-4* du Code de la Sécurité Sociale, les entreprises signataires de ces conventions doivent s'engager à respecter la charte et, selon une procédure établie par la Haute Autorité de Santé, à faire évaluer et certifier par des organismes accrédités la qualité et la conformité à ladite charte de la visite médicale qu'elles organisent ou qu'elles commanditent.

Parmi les mesures novatrices on doit souligner :

- l'interdiction faite aux délégués médicaux de remettre des échantillons ;

- l'exclusion de ces mêmes délégués de « *la mise en place (recrutement et relations financières avec les médecins) d'analyses pharmaco-économiques ainsi que d'études cliniques, y compris de phase IV, et d'études observationnelles* ». Le délégué médical ne peut qu'en assurer le suivi ;

En outre, un dispositif « expérimental » de limitation du nombre des visites est mis en œuvre. Ainsi, le CEPS arrête chaque année la liste des classes pharmaco-thérapeutiques pour lesquelles il estime qu'une réduction de la visite médicale est nécessaire. Cette décision intervient après consultation de la HAS (Haute autorité de santé), de l'UNCAM (Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie), des représentants des médecins dans le cadre du groupe de suivi de la charte, qui font valoir à cette occasion leurs besoins d'information sur ces médicaments, et du LEEM.

Ces classes sont désignées au vu de critères rendus publics intégrant le contenu de ces consultations, notamment au regard du bon usage du médicament et des objectifs de santé publique ou de dépenses de l'assurance maladie.

Les pouvoirs conférés au CEPS dans l'application de ces mesures sont larges :

- en cas de non respect pour une classe du taux fixé : baisse temporaire ou définitive du prix des spécialités y figurant, dont l'importance est fonction notamment de l'écart entre l'évolution constatée et la décroissance prévue ;
- modulation de ces baisses en fonction de la situation concurrentielle des produits, notamment pour des produits en lancement, et du comportement individuel des entreprises ;
- transformation temporaire de la baisse de prix en ristourne en faveur des médicaments innovants, pédiatriques ou orphelins ;
- prise en compte conventionnellement des efforts spécifiques d'une entreprise en matière de présentation des médicaments.

Échantillons gratuits de médicaments

Aux termes de l'article L. 5122-10 du code de la santé publique, est interdite la remise d'échantillons de médicaments contenant des substances classées comme psychotropes ou stupéfiants, ou auxquels la réglementation des stupéfiants est appliquée en tout ou partie.

Ainsi, rien ne s'oppose à la distribution d'échantillons de médicaments dont les principes actifs, *médicalement* considérés comme psychotropes, ne sont toutefois pas *classés en tant que tels*.

Par ailleurs, tous les autres médicaments sont soumis à une limitation du nombre d'échantillons remis aux médecins : au maximum 10 par an et par spécialité pharmaceutique pour chaque prescripteur.

Dons destinés à encourager la recherche ou la formation des professionnels de santé

Ces dons, exclusivement réservés aux *personnes morales*, sont autorisés par l'article R. 5124-66 sous réserve de leur déclaration préalable au préfet du département où est situé le siège de l'organisme bénéficiaire à condition qu'ils n'aient pas pour objet réel de procurer un avantage individuel à un ou des membres des professions médicales.

Avantages en nature ou en espèces

L'article L. 4113-6 CSP énonce une interdiction générale de recevoir des avantages en nature ou en espèces des entreprises produisant ou commercialisant des produits pris en charge par les régimes obligatoires de sécurité sociale, sous peine de deux ans d'emprisonnement et de 75000 euros d'amende, aggravés, en cas de condamnation, d'une éventuelle interdiction temporaire d'exercer la profession pour une période de dix ans prononcée par les cours et tribunaux accessoirement à la peine principale (art. L. 4163-2 CSP). Des sanctions sont également prévues à l'encontre des entreprises qui proposent de tels avantages.

Toutefois des dérogations sont prévues :

- les avantages prévus par conventions passées entre des professionnels de santé et des entreprises, dès lors qu'elles ont pour objet explicite et but réel *des activités de recherche ou d'évaluation scientifique* et qu'elles satisfont à deux conditions : la soumission des conventions au conseil de l'ordre compétent pour avis avec notification au responsable de l'établissement de santé si les recherches et évaluations y sont effectuées même partiellement, et la non-proportionnalité des rémunérations au nombre de prestations ou produits prescrits, commercialisés ou assurés ;
- *l'hospitalité offerte* de manière directe ou indirecte lors de manifestations à caractère exclusivement professionnel et scientifique, sous réserve qu'elle soit prévue par convention passée entre le professionnel de santé et l'entreprise, soumise pour avis au conseil de l'ordre compétent avant sa mise en application, et qu'elle soit de niveau raisonnable, reste accessoire par rapport à l'objectif principal de la réunion et ne soit pas étendue à des personnes autres que les professionnels directement concernés.

c) La taxation des budgets promotionnels

C'est la Loi n°83-25 du 19 janvier 1983 qui a institué, au profit de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés, une contribution

des entreprises de préparation des médicaments donnant lieu à remboursement par les caisses d'assurance maladie.

Le champ d'application de ce texte, devenu l'article L. 245-1 du Code de la Sécurité Sociale, a été étendu par la Loi n°91-73 du 18 janvier 1991 aux spécialités inscrites sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités.

L'assiette de cette taxe intègre les charges suivantes dès lors qu'elles sont afférentes à la promotion en France (y compris les DOM) des spécialités pharmaceutiques remboursables ou agréées à l'usage des collectivités :

- *les frais de visite médicale* auprès des professions médicales (médecins, chirurgiens dentistes sages-femmes) et des établissements de santé, que les professionnels qui l'assurent soient ou non salariés de l'entreprise (entreprises prestataires de service). Ils incluent les rémunérations de toutes natures y compris l'épargne salariale, les charges sociales et fiscales afférentes, les remboursements de frais de transport, à l'exclusion des charges afférentes à des véhicules mis à disposition, les frais de repas et d'hébergement ;
- *les frais de publication et les achats d'espace publicitaire*, sauf dans la presse médicale bénéficiant d'un numéro de commission paritaire ou d'un agrément défini par voie réglementaire.

Le taux de taxation varie en fonction du ratio $R = \text{assiette (charges de prospection et d'information après déduction des abattements)} / \text{chiffre d'affaires HT}$. Le barème de taxation, périodiquement alourdi, comporte actuellement quatre tranches (Tableau 69).

Tableau 69 – Barème de taxation des frais promotionnels

Part de l'assiette correspondant au ratio	Taux de contribution en %
$R < 6,5 \%$	19 %
$6,5 \% < R < 12 \%$	29 %
$12 \% < R < 14 \%$	36 %
$R \text{ égal ou } > 14 \%$	39 %

D. SYNTHÈSE

1. Le regard des sciences sociales

Depuis 1990, la diffusion massive des antidépresseurs et la stabilisation relative des anxiolytiques et hypnotiques n'a pas transformé sur le fond la structure démographique de la population consommatrice : dans 2 cas sur 3, l'utilisateur est une femme et est âgé(e) de plus de 50 ans. Cette dynamique peut être mise sur le compte du vieillissement général de la population française. Les consommations sont d'autant plus durables que l'utilisateur est âgé. En ce sens, la chronicité du recours est étroitement liée à la prise en charge du vieillissement, c'est-à-dire à la prévention et à l'accompagnement des maladies organiques et de l'invalidité, d'une part, de l'isolement, d'autre part. La prescription s'apparente ici à une gestion de la douleur, le cas échéant, à un soin palliatif. C'est la raison pour laquelle, dans 80 % des cas, l'ordonnance des médicaments psychotropes est associée à un médicament d'une autre classe pharmaceutique, cardio-vasculaire en particulier. La consommation des personnes quinquagénaires est caractérisée par des recours généralement ponctuels (inférieurs à l'année) et répondant à des événements de vie, souvent eux-mêmes conjoncturels (rupture conjugale, période chômée, *etc.*). Le public prescrit appartient en grande majorité aux milieux populaires (ouvriers, employés) et aux classes moyennes (professions intermédiaires), les classes supérieures étant peu représentées. En ce sens, la prescription ne s'adresse pas spécifiquement aux populations les plus démunies : la thèse d'une « intoxication des plus pauvres » ou d'une gestion médicale de la crise de l'emploi ou de la pauvreté, n'a pas lieu d'être.

La croissance des prescriptions d'antidépresseurs n'a pas non plus modifié sur le fond l'indication des médicaments psychotropes, ces médicaments s'étant, en partie, substitués aux benzodiazépines. S'ils ont contribué à ouvrir la médecine générale à la prise en charge des troubles psychiques, les traitements consacrés uniquement aux problèmes psychiques y demeurent marginaux, et s'appliquent essentiellement à la classe d'âge des 45-55 ans. De plus, l'essentiel des prescriptions concernent des formes atténuées de troubles psychiatriques ou ce qu'il est convenu d'appeler « la souffrance psychique » (mal-être, douleur, déprime, nervosité, *etc.*).

Si l'usage de médicaments psychotropes est particulièrement répandu en France, l'ordonnance et la consommation de ces produits sont à l'image de l'engouement suscité dans notre pays par le médicament en général. Cette légitimité médicale est telle qu'elle parvient à l'emporter sur les représentations souvent négatives qui entourent l'usage des médicaments psychotropes (dépendance, folie, *etc.*) : ces stéréotypes ne freinent pas la consommation, pas plus qu'ils ne dissuadent les consommateurs dont l'usage est chronique. Dans la mesure où le remboursement des médicaments continue d'être élevé en France, cette tendance est logiquement maintenue.

L'organisation de l'offre de soin, en particulier de l'exercice en médecine de ville, ajoute à la diffusion des médicaments psychotropes. On observe en effet que la prescription des médecins généralistes, à clientèle égale, croît avec l'âge. Autrement dit, la propension à prescrire est pour bonne partie liée à l'ancienneté professionnelle, c'est-à-dire à la croissance d'activité des cabinets médicaux après 10 ans d'exercice. Les médicaments psychotropes, comme l'ordonnance en pharmacie de manière plus générale, sont dans ce cadre d'autant plus facilement délivrés et renouvelés qu'ils permettent aux praticiens de bénéficier d'un gain de temps, c'est-à-dire de faire face à la cadence des visites. La particularité française du paiement à l'acte n'est pas sans renforcer cette tendance.

Deux visions de la santé cohabitent concernant les problèmes traités par les généralistes au moyen des médicaments psychotropes. L'une correspond à l'absence de maladie et s'emploie, sur ce motif, à corriger les dysfonctionnements physiques ou mentaux à l'origine de la pathologie. Les attentes des patients partagent cette visée, mais relèvent également d'une vision de la santé plus positive ou extensive : il y est question d'un maintien du bien-être, de la poursuite de l'intégration sociale face aux événements, de la conjuration du mal-être occasionné par la relation professionnelle ou conjugale, bref, d'une volonté d'échapper à la souffrance et au mal-être. Ce type d'attente a sa légitimité, et les prescriptions qui cherchent à répondre à cette demande ne doivent pas être considérées comme un dévoiement de l'intervention médicale et de la thérapeutique. La question porte plutôt sur l'accompagnement de la prescription, autrement dit, sur les moyens permettant de rompre l'isolement du médecin généraliste. Pour les traitements liés à la prise en charge des événements de vie, à la précarité (et aux conflits) professionnelle et familiale, et à certaines formes d'insomnie chronique, la prescription gagnerait à être prolongée, sinon substituée dans le temps, par une mesure d'action sociale et de soutien psychologique. De la même manière, le traitement des troubles psychiatriques, de la dépression en particulier, mériterait d'être entouré plus systématiquement d'une évaluation par un spécialiste, afin d'éviter l'installation de la pathologie, et par suite, une consommation de médicaments souvent chronique. Cette perspective implique de réunir autour du médecin généraliste des compétences idoines, tant dans le domaine du soin psychiatrique, psychothérapeutique, gériatrique que du travail social.

2. Actions de promotion de la prescription de psychotropes par l'industrie pharmaceutique

Même si les actions de promotion des médicaments peuvent avoir pour objectif louable de former les médecins à leur utilisation optimale ou à mieux connaître la pathologie cible, elles ont incontestablement une finalité commerciale, directe ou indirecte. Lorsque la marge bénéficiaire d'un médicament devient faible, par exemple lors de l'arrivée d'un générique, l'investissement promotionnel dont il faisait l'objet est considérablement réduit. La promotion des médicaments psychotropes n'a guère de spécificité, et est fondée sur les stratégies

marketing commune à tous les produits pharmaceutiques. Ces stratégies ont largement fait la preuve de leur capacité à augmenter le nombre de prescriptions, qui est *in fine* le seul indicateur intéressant les laboratoires pharmaceutiques et leurs actionnaires. On peut citer à titre d'illustration le résultat d'une étude réalisée en 2004 par enquête postale auprès de l'ensemble des médecins généralistes d'Aquitaine⁷¹. Dans le cadre de cette enquête explorant la prise en charge des schizophrénies débutantes, une question portait sur la visite médicale présentant l'un des antipsychotiques alors commercialisés (Risperdal[®], Solian[®], Zyprexa[®]). Les médecins ayant reçu une telle visite au cours du mois précédant (40 % des participants à l'enquête) avaient 3 fois plus de chances d'avoir initié un traitement antipsychotique au cours de cette période, indépendamment de toutes les autres caractéristiques (âge, sexe, lieu d'exercice, participation récente à une formation médicale continue sur la schizophrénie, stage en psychiatrie). Ce résultat démontre, s'il en était besoin, l'influence des visites médicales sur les pratiques de prescription^{72 73}. Le fait que les médecins généralistes soient actuellement les cibles de stratégies promotionnelles concernant les antipsychotiques est étonnant puisque la population cible de ces médicaments est *a priori* restreinte, et le plus souvent prise en charge par des spécialistes. Ce point illustre le fait que les médicaments psychotropes sont devenu un créneau pour les industriels, qui mettent en œuvre des moyens *marketing* importants, y compris pour des produits dont les indications sont, encore, restreintes. Ce phénomène est relativement récent, les antidépresseurs ISRS ayant été les premiers médicaments psychotropes à atteindre le statut de *blockbusters* avec de campagnes promotionnelles mettant en œuvre des moyens considérables. Toutefois, la publicité pour les produits n'est pas seule à expliquer leur succès. Ainsi, les benzodiazépines, qui n'ont jamais fait l'objet de telles débauches de moyens *marketing* et ne sont plus promues depuis de nombreuses années, restent largement prescrites en France.

3. Approche juridique : le corpus normatif

Même si les états membres de l'Union Européenne ne sont pas encore parvenus à élaborer une liste commune des substances et médicaments soumis à prescription, les textes impliquent que les psychotropes le soient, et, si nécessaire, avec un dispositif plus contraignant de « prescription spéciale ». La variable juridique n'est donc pas explicative des disparités de consommation au sein de l'Union. Au regard du droit communautaire, les autorités sanitaires françaises disposent d'un large pouvoir d'appréciation des critères de classement des médicaments psychotropes et du régime juridique qui en découle. Ce cadre évolutif autorise une adaptation constante des normes de prescription et de dispensation à l'évolution de l'état des connaissances relatives à ces produits. Les différents dispositifs juridiques applicables à la prescription et à la dispensation des psychotropes en France permettent, actuellement et à droit constant, d'étendre les mesures restrictives de manière graduée : limitation de la durée de prescription, extension de la réglementation des stupéfiants, dispensation fractionnée, prescription restreinte. Toutefois, ils ont pour limite l'étendue du champ de la liberté de prescription qui s'exerce, notamment, sur l'opportunité et la durée de

traitement. Sans une pédagogie des bonnes pratiques de prescription des psychotropes, la portée coercitive de la norme peut s'avérer partiellement inopérante.

Concernant la prise en compte de la pharmacodépendance ou de l'abus indépendamment du statut du produit consommé, ou de toute infraction à la réglementation des substances vénéneuses, la rationalisation du processus décisionnel s'appuie sur des systèmes de vigilance éprouvés. La mise en œuvre du principe de précaution est confrontée aux enjeux du marché des médicaments psychotropes, ainsi qu'à la place que la société souhaite accorder à un moment donné à des substances dont il incombe au ministre d'aménager les conditions d'accessibilité. Toutefois, ce pouvoir ne résout pas la question fondamentale de l'actualisation de la formation et de l'information des médecins et des pharmaciens dans le contexte évolutif du marché des médicaments psychotropes.

Concernant l'encadrement de l'activité promotionnelle des laboratoires pharmaceutiques, il serait erroné de lier le différentiel de consommation français à la seule efficacité d'une pression promotionnelle induite par la recherche d'un « effet volume » : les stratégies *marketing* des laboratoires pharmaceutiques sont mondiales et sont peu segmentées en fonction du prix des produits. L'encadrement des activités promotionnelles des laboratoires peut être considéré comme comparable au sein des états membres l'Union Européenne ; la variable juridique n'est donc pas explicative des différentiels de consommation observés. Au regard du droit communautaire, les autorités sanitaires françaises disposent d'un large pouvoir de modulation de cet encadrement. Ce cadre évolutif autorise une adaptation constante aux pratiques *marketing* des laboratoires pharmaceutiques.

Le dispositif français de contrôle a connu une évolution notable tendant à articuler les infractions commises par les laboratoires pharmaceutiques en matière de promotion avec le dispositif conventionnel placé sous le contrôle du CEPS. Les pratiques *marketing* conduisant à des interdictions de publicité et le non-respect de la « charte de la visite médicale » peuvent donner lieu à des pénalités financières et à des avenants aux conventions (baisses de prix). En outre, les laboratoires ainsi sanctionnés n'abandonnent pas les négociations tarifaires ultérieures avec le CEPS dans les meilleures conditions. Les psychotropes et les stupéfiants font l'objet de deux mesures spécifiques : l'intégration du mésusage, de la pharmacodépendance ou de l'abus du médicament faisant l'objet de la publicité dans les motifs d'interdiction des messages publicitaires ce qui permet de sanctionner le discours promotionnel au-delà de la conformité à l'AMM *stricto sensu* ; l'interdiction de distribution d'échantillons de ces produits. La visite médicale peut constituer, en raison du colloque singulier prescripteur/visiteur médical, un lieu de « dérapage promotionnel » éventuel. Toutefois, le dispositif mis en œuvre par la charte de la visite médicale et, notamment, l'affirmation de la pleine responsabilité du pharmacien responsable sur le « contenu des messages délivrés par le délégué médical » revêt une portée coercitive pouvant être appliquée, si nécessaire, avec plus de rigueur en matière de psychotropes.

E. BIBLIOGRAPHIE

1. Le Moigne P. Anxiolytiques, hypnotiques. Les données sociales du recours. *Schweiz Z Soziol* 2000;26:71-109.
2. Le Moigne P, Fernandez I, De Biasio V, Legrand E, Toppani A, Toussain J-M. La dépendance aux médicaments psychotropes. Enquête auprès des usagers et des prescripteurs. MILDT, 2004.
3. Ehrenberg A. *Drogues et médicaments psychotropes. Le trouble des frontières*. Paris: Esprit, 1998.
4. Guignon N, Mormiche P, Sermet C. La consommation régulière de psychotropes. *INSEE-Première* 1994;310.
5. Le Moigne P. Anxiolytique, hypnotiques : les facteurs sociaux de la consommation. *Documents de Synthèse du Groupement de Recherche Psychotropes, Politiques et Société, CNRS* 1999;1:1-41.
6. Mormiche P. Deux décennies d'évolution des consommations médicales. Enquête décennale (1991-1992). CREDES, 1994.
7. Rösch D, Hauesler L, Facy F. La consommation de produits psychotropes dans la population française : alcool, tabac, café, thé, médicaments psychotropes. CREDOC, 1989.
8. Sermet C. *Les spécificités de la consommation d'anxiolytiques et d'hypnotiques. Enquêtes sur la santé et les soins médicaux (1991-1992)*. Paris: CREDES, 1995.
9. Baumann M, Alla F, Empereur F. Psychotropes et dépendances. Profils des consommateurs et trajectoires de leurs comportements. OFDT, 2001.
10. Ashton H. Psychotropic drug prescribing for women. *Br J Psychiatry* 1991;158:30-35.
11. Baumann M, Pommier J, Deschamps J-P. Prescription médicale et consommation de psychotropes : quelques interrogations sur les différences entre hommes et femmes. *Cah Sociol Demogr Med* 1996;36:63-78.
12. Tamblyn RM, Laprise R, Schnarch B, Monette J, McLeod PJ. Caractéristiques des médecins prescrivant des psychotropes davantage aux femmes qu'aux hommes. In: Cohen D, Pérodeau G. *Drogues et médicaments mis en contexte: Santé Mentale au Québec*, 1996:239-62.
13. Mishara BL. L'écologie familiale et la consommation de médicaments chez les personnes âgées : commentaires sur un facteur important ignoré dans les recherches et les projets de prévention. In: Cohen D, Pérodeau G. *Drogues et médicaments mis en contexte: Santé mentale au Québec*, 1996:200-15.
14. Dupré-Lévêque D. Les "effets tertiaires" du médicament psychotrope. Bilan d'une recherche anthropologique menée dans le Sud-Ouest de la France auprès de consommateurs âgés. In: Cohen D, Pérodeau G. *Drogues et médicaments mis en contexte: Santé Mentale au Québec*, 1996:183-99.
15. Legrain M, Lecomte T. La consommation de psychotropes en France et dans quelques pays européens. *Ann Pharm Fr* 1998;56:67-75.
16. Katon W, von Koerff M, Lin E, Bish T, Ormel J. Adequacy and duration of antidepressant treatment in primary care. *Med Care* 1992;30:67-76.
17. Olfson M, Klerman GL. The treatment of depression : prescribing practices of primary care physicians and psychiatrists. *J Fam Pract* 1992;35:627-35.
18. Zarifian E. *Le prix du bien-être. Psychotropes et société*. Paris: Odile Jacob, 1996.
19. Fairman K, Drevets WC, Kreisman JJ, Teitelbaum F. Course of antidepressant treatment, drug type, and prescriber's specialty. *Psychiatr Serv* 1998;49:1180.
20. Lawrenson RA, Tyrer F, Newson RB, Farmer RDT. The treatment of depression in UK general practice: selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants compared. *J Affect Disord* 2000;59:149-57.
21. Newman SC, Hassan AI. Antidepressant use in the elderly population in Canada : results from a national survey. *J Gerontol* 1999;54:527-30.
22. Lecrubier Y, Hergueta T. Differences between prescription and consumption of antidepressants and anxiolytics. *Int Clin Psychopharmacol* 1998;13:7-11.
23. Ohayon MM, Caulet M, Priest RC, Guilleminault C. Psychotropic medication consumption patterns in the UK general population. *J Clin Epidemiol* 1998;51:273-83.

24. Ohayon MM, Caulet M, P. L. Sujets âgés, habitudes de sommeil et consommation de psychotropes dans la population française. *Encephale* 1996;22:337-50.
25. Bebbington PE, Brugha TS, Meltzer H, Jenkins R, Ceresa C, Farrell M, et al. Neurotic disorders and the receipt of psychiatric treatment. *Psychol Med* 2000;30:1369-76.
26. Bingeors K, Isaacson D. Continued use of antidepressants among patients in ambulatory care. *Nord J Psychiatry* 1996;50:217-23.
27. Tamblyn RM, McLeod PJ, Abrahamowicz M, Laprise R. Do too many cooks spoil the broth ? Multiple physician involvement in medical management of elderly patients and potentially inappropriate drug combinations. *Can Med Assoc J* 1996;154:1177-84.
28. Colvez A, Michel E, Quemada N. Les maladies mentales et psychosociales dans la pratique libérale. Approche épidémiologique. *Psychiatrie Française* 1979;10:35-42.
29. Tatossian A. Les pratiques de la dépression : étude critique. *Revue Française de Psychiatrie* 1985.
30. Le Moigne P, Colin I. Lieux et milieux de désarroi. Observation territorialisée des prescripteurs et consommateurs de médicaments psychotropes. LERS-INSERM-CNAMTS, 1997.
31. Hadsall RS, Freeman RA, Norwood GJ. Factors related to the prescribing of selected psychotropic drugs by primary care physicians. *Soc Sci Med* 1982;16:1747-56.
32. Davidson W, Molloy W, Somers G, Bédard M. Relation between physician characteristics and prescribing of elderly people in New Brunswick. *Can Med Assoc J* 1994;150:917-21.
33. Cormack MA, Howells E. Factors linked to the prescribing of benzodiazepines by general practice principals and trainees. *Fam Pract* 1992;9:466-71.
34. Kisely S, Linden M, Bellantuono C, Simon G, Jones J. Why are patients prescribed psychotropic drugs by general practitioners ? Results of an international study. *Psychol Med* 2000;30:1217-25.
35. Lecrubier Y. Is depression under-recognised and undertreated ? *Int Clin Psychopharmacol* 1998;13:3-6.
36. Butler R, Collins E, Katona C, Orell M. How do general practitioners select antidepressant for depressed elderly people ? *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15:610-13.
37. Kosky NM, Rasmussen JGC. Use and misuse : antidepressants in general practice. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice* 1999;3:121-28.
38. Oxman TE, Korten N, Hartley D, Sengupta A, Bartels S, Forester B. Improving the precision of primary care physician self-report of antidepressant prescribing. *Med Care* 2000;38:771-76.
39. Demailly L, Bresson M. Les modes de coordination entre professionnels dans le champ de la prise en charge des troubles psychiques: rapport final. Ifresi-Mire, 2005:246.
40. Haxaire C, Locquet C, Richard E, Bodénez P. "Enfin bon, elle va bien, mais elle prend son petit Imovane le soir" : Appréhension et gestion des dépendances médicamenteuses par les généralistes (Bretagne Occidentale). In: Egrot M, Desclaux A. *Anthropologie du médicament*. AMADES/Khartala, 2004.
41. Rapport de l'Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies. Drogues et dépendances - Indicateurs et tendances 2002. *Drogues et Dépendances*. OFDT, 2002.
42. Haxaire C. "Calmer les nerfs" : automédication et observance et dépendance à l'égard des médicaments psychotropes. *Sci Soc Sante* 2002;20:63-88.
43. Harman JS, Mulsant BH, Kelleher KJ, Schulberg HC, Kupfer DJ, Reynolds CF. Narrowing the gap in treatment of depression *Int J Psychiatry Med* 2001;31:239-53.
44. Mamdani MG, Parikh SV, Austin PC, Upshur REG. Use of antidepressants among elderly subjects : trends and contributing factors. *Am J Psychiatry* 2000;157:360-67.
45. Olfson M, Klerman GL. Trends in the prescription of antidepressants by office-based psychiatrists. *Am J Psychiatry* 1993;150:571-77.
46. Olfson M, Marcus SC, Pincus HA, Zito JM, Thompson JW, Zarin DA. Antidepressant prescribing practices of outpatient psychiatrists. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:310-16.
47. Eve SB, Friedsam HJ. Use of tranquilizers and sleeping pills among older texans. *J Psychoactive Drugs* 1981;13:165-73.
48. Gabe J, Lipshitz-Philipp S. Tranquilizers as social control? *Sociol Rev* 1984;36:320-52.

49. Koumjian K. The use of Valium as a form of social control. *Soc Sci Med* 1981;15:245-49.
50. Weyerer S, Dilling H. Psychiatric and physical illness, sociodemographic characteristics and the use of psychotropic drugs in community : results from the upper Bavarian field study. *J Clin Epidemiol* 1991;44:303-11.
51. Johnson RE, Vollmer WM. Comparing sources of drug data about the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1991;39:1079-84.
52. Le Moigne P. La faute au faubourg? La consommation de médicaments psychotropes en milieu urbain. *Annales de la Recherche Urbaine* 1996;73:74-82.
53. Cooperstock R, Lennard H. Some social meanings of tranquilizer use. *Sociol Health Illn* 1979;1:331-47.
54. Gabe J, Bury M. Tranquilizers and health care in crisis. *Soc Sci Med* 1991;32:449-54.
55. Gabe J, Thorogood M. Prescribed drug use and the management of everyday life: the experiences of black and white working class women. *Sociol Rev* 1986;34:737-72.
56. Mormiche P. Les disparités de recours aux soins en 1991. *Econ Stat* 1993;265:45-52.
57. Le Pen C. Une politique pour les tranquillisants ? In: Ehrenberg A. *Individus sous influence Drogues, alcools, médicaments psychotropes*. Paris: Esprit, 1991:271-80.
58. Chenu A. Sexe et mortalité en France - 1906-1980. *Rev Fr Sociol* 1988;29:293-324.
59. Le Moigne P. Territoires en déclin et consommation des médicaments psychotropes : une gestion ouvrière du désarroi urbain ? In: PIR-Villes. LERS, 1996.
60. Piotet F, Lattès C. Travail et relations de travail dans l'enquête sur la santé et les soins médicaux, 1991-1992. Laboratoire Georges Friedmann/MIRE, 1998.
61. Mant A, Duncan-Jones P, Saltam D, Briges-Webb C, Kehoe L, Lansbury G. Development of long term use of psychotropic drugs by general practice patients *Br Med J* 1998;296:251-54.
62. Peneff. *Les malades des urgences. Une forme de consommation médicale*. Paris: Métailié, 2000.
63. Joubert M, Cocault G, Giroux-Arcella P, Maillard I, C. M. Urgences "psys". Arcanes et supports de l'accès aux aides et aux soins en santé mentale. Mire, 2005:270.
64. Champion F. Les psychothérapeutes en recherche de reconnaissance professionnelle. La difficile construction d'une légitimité. Mire, 2005:103.
65. Haafkens J. *Rituals of silence. Long term tranquilizer use by women in the Netherlands*. Amsterdam: Het Spinhuis, 1997.
66. Helman CG. "Tonic", "fuel" and "food" : social and symbolic aspects of long-term use of psychotropic drugs. *Soc Sci Med* 1981;158:521-33.
67. Haxaire C, Richard E, Dumitro-Lahaye C, Genest P, Bodénez P, Bail P. Représentations de la santé mentale et de la souffrance psychique par les médecins généralistes (de Bretagne Occidentale). Mire, 2005:315.
68. North D, Davis P, Powell A. Patients responses to benzodiazepines medication: a typology of adaptive repertoires developed by long-term users. *Sociol Health Illn* 1995;17:632-50.
69. Médic'Assurance Maladie. Les médicaments remboursés en 2003 et 2004 par le régime général d'Assurance Maladie. <http://www.ameli.fr/244/DOC/2333/article.html>, 2005.
70. IPSOS Santé pour la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAM-TS). Les européens, le médicament, et le rapport à l'ordonnance. CNAM-TS, 2005.
71. Verdoux H, Cougnard A, Grolleau S, Begaud B. Impact of visits from pharmaceutical company representatives on antipsychotic prescription in primary care. *Schizophr Res* 2005;77:107-9.
72. McCormick BB, Tomlinson G, Brill-Edwards P, Detsky AS. Effect of restricting contact between pharmaceutical company representatives and internal medicine residents on posttraining attitudes and behavior. *JAMA* 2001;286:1994-9.
73. Wazana A. Physicians and the pharmaceutical industry: is a gift ever just a gift? *JAMA* 2000;283:373-80.

IV.- QUESTION 3 : « DE QUELLE FAÇON CES MÉDICAMENTS SONT-ILS UTILISÉS AU REGARD DES RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE ? »

Fournir des données épidémiologiques concernant la prévalence des troubles psychiatriques, en particulier les troubles anxieux et dépressifs, en les comparant à la consommation des médicaments psychoactifs destinés à traiter ces troubles. Evaluer la proportion de personnes souffrant de troubles psychiatriques mais non diagnostiquées ou non traitées par voie médicamenteuse.

Présenter le ratio bénéfice-risque de la consommation de médicaments psychotropes, s'agissant notamment des effets secondaires, des contre-indications et de l'iatrogénie, en évaluant également la prise en compte de ces risques lors de la prescription ainsi que le niveau d'information des patients sur leur existence.

Rappeler les recommandations de bonne pratique pour les principaux médicaments psychotropes. Evaluer leur diffusion ainsi que leur application par les professionnels de santé (respect des durées de prescription, des indications, des posologies). Estimer le nombre et le montant total par an des prescriptions inappropriées de psychotropes.

Intégrer à la réponse des éléments de comparaison européenne.

A. DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUE SUR LA PRÉVALENCE DES TROUBLES PSYCHIATRIQUES

1. Critères de sélection des études

Les études épidémiologiques ayant évalué la prévalence des troubles psychiatrique dans la population française ont été sélectionnées sur les critères suivants :

- (i) étude conduite entre 1990 et 2005 ;
- (ii) méthode d'échantillonnage permettant de sélectionner une population représentative de la population générale française (excluant donc les études menées sur des populations sélectionnées par le biais d'une consultation, y compris en médecine générale, telles que par exemple *l'International Study of Psychological Problems in General Health Care*) ;
- (iii) évaluation des troubles par une méthode standardisée de type entretien diagnostique structuré, permettant de poser les diagnostics selon les critères des classifications internationales de type CIM-10 ou DSM-IV. Un critère commun aux troubles identifiés dans ces classifications est que les manifestations symptomatiques génèrent soit une souffrance subjective, soit un retentissement sur le fonctionnement socio-professionnel ;

(iv) évaluation diagnostique concomitante de plusieurs troubles (excluant donc les études ciblées sur un seul type de trouble tel que la dépression).

2. Etude ESEMeD (European study of the Epidemiology of Mental disorders)

La méthode générale de l'étude ESEMeD, menée entre 2001 et 2003 dans 6 pays européens, a été présentée dans la question 1¹. Pour mémoire, les sujets ont été sélectionnés dans l'étude française à partir d'une base de sondage constituée de numéros de téléphones générés aléatoirement, avec stratification en fonction de la région et de la taille de la ville d'habitation. Les diagnostics de troubles psychiatriques ont été posés selon les critères du DSM-IV à partir de l'entretien diagnostique structuré WMH-CIDI (*World Mental Health Composite International Diagnostic Interview*), une version révisée du CIDI spécifiquement élaborée pour cette enquête^{2 3}.

Les résultats de cette étude sont synthétisés dans le Tableau 70. Les prévalences sur 12 mois ou sur la vie entière sont supérieures en France à celles mises en évidence dans les autres pays européens considérés conjointement, en particulier pour les troubles dépressifs et anxieux. Plus d'un français sur trois (38 %, dont 31 % des hommes et 45 % des femmes) ont présenté au cours de leur vie un trouble psychiatrique répondant aux critères diagnostiques DSM-IV. Il faut toutefois prendre en compte le fait que ces fréquences incluent les phobies spécifiques (animaux, événements naturels, etc.), qui ont une très forte prévalence, et pour lesquelles l'appréciation du retentissement (qui permet de les catégoriser en troubles) est difficile dans ce contexte d'évaluation, et a peut-être été surévaluée.

Tableau 70. Prévalence des troubles psychiatriques selon les critères DSM-IV dans les 6 pays européens de l'étude ESEMeD et en France d'après Lepine et al, Alonso et al^{2 3}

	Prévalence (%) sur 12 mois		Prévalence (%) au cours de la vie	
	Total 6 pays (n=21 425)	Total France (n=2894)	Total 6 pays (n=21 425)	Total France (n=2894)
Au moins un trouble mental	9,6¹	14,5	25,0²	38,4
Au moins un trouble dépressif	4,2	6,7	14,0	24,1
Dysthymie	1,1	1,6	4,1	7,9
Episode Dépressif Majeur	3,9	6,0	12,8	21,4
Au moins un trouble anxieux	6,4	9,8	13,6	22,4
Agoraphobie	0,4	0,6	0,9	1,8
Trouble Anxieux Généralisé	1,0	2,1	2,8	6,0
Trouble panique	0,8	1,2	2,1	3,0
Etat de Stress Post-Traumatique	0,9	2,2	1,9	3,9
Phobie sociale	1,2	1,7	2,4	4,7
Phobie spécifique	3,5	4,7	7,7	11,6
Troubles liés à l'alcool	1,0	0,8	5,2	5,7
Abus d'alcool	0,7	0,5	4,1	4,1
Dépendance à l'alcool	0,3	0,3	1,1	1,6

1. 7,6 % en excluant la France

2. 19,8 % en excluant la France

La comparaison des prévalences des troubles psychiatriques entre les pays est donnée dans le Tableau 71⁴. Par rapport à l'Italie (pays de référence pour le

calcul), la probabilité de présenter un trouble quel qu'il soit au cours des douze derniers mois est deux fois plus élevée en France, après prise en compte des différences de structure socio-démographique (sexe, âge, zone d'habitation rural/urbain et statut résidentiel). La probabilité est également deux fois plus élevée pour les troubles de l'humeur et les troubles anxieux. Les prévalences sont également élevée aux Pays-Bas et en Belgique par rapport à l'Italie, l'écart est moindre avec l'Allemagne et l'Espagne.

Tableau 71. Troubles mentaux dans les 12 derniers mois dans six pays européens, étude ESEMeD.

	Tous troubles	Trouble de l'humeur	Troubles anxieux
France	2,23	2,11	1,94
Pays-Bas	1,72	1,48	1,55
Belgique	1,60	1,41	1,37
Allemagne	1,32	1,25	1,28
Espagne	1,20	0,94	1,04
Italie	1,00	1,00	1,00

Les limites de l'étude ESEMeD ont déjà été soulignées dans la question 1 (enquêteurs non professionnels, taux de réponse inférieur à 50 % dans l'échantillon français). Ces limites ne permettent toutefois pas d'expliquer la prévalence plus élevée des troubles dépressifs et anxieux dans la population française que dans les autres pays. En effet, la méthode d'enquête et de recueil de données sont comparables dans les différents pays et, comme cela a déjà été souligné, un faible taux de participation favorise la sous-représentation, et non la sur-représentation, des sujets les plus à risque de présenter un trouble psychiatrique.

L'étude ESEMeD s'intègre dans une étude internationale dénommée *World Mental Health Surveys*, conduite sous l'égide de l'OMS dans 14 pays avec une méthode similaire⁵. Les résultats synthétiques de cette étude avec des données comparatives sur 7 pays européens, incluant les 6 pays de l'étude ESEMeD plus l'Ukraine, sont présentés dans le Tableau 72. Les données concernant les USA, qui est le seul autre pays développé inclut dans l'étude, sont également présentées ici à titre documentaire. Les troubles inclus diffèrent en partie de ceux présentés dans le Tableau 71 précédent, expliquant les différences de prévalence. L'inclusion d'autre pays que ceux de l'étude ESEMeD permet de relativiser la prévalence élevée des troubles psychiatriques dans la population française, si on considère celle mise en évidence aux USA.

Cette étude permet de plus de préciser la fréquence des troubles "sévéres", définis par la présence d'au moins un des critères suivants : trouble bipolaire type I ; dépendance aux substances avec un syndrome de dépendance physiologique; tentative de suicide; retentissement sévère sur le fonctionnement psychosocial. La méthode de recueil des information sur le retentissement a été moins exhaustive dans les pays inclus dans l'étude ESEMeD, et les données sur l'abus de substances psychoactives n'étaient pas recueillies dans cette étude, ce qui ne permet pas une comparaison avec les autres pays tels que les USA. En revanche, la comparaison entre les 6 pays ESEMeD reste pertinente, et montre que si le degré de sévérité est

pris en compte, l'écart entre la France et les autres pays européens est moins marqué.

Tableau 72. Prévalence sur 12 mois (%) des troubles psychiatriques selon l'étude World Mental Health Surveys⁵

Pays	Au moins un trouble	Au moins un trouble sévère	Trouble anxieux ¹	Trouble de l'humeur ²	Trouble du contrôle des impulsions ³	Trouble lié à l'usage de substances ⁴
Belgique	12,0	2,4	6,9	6,2	1,0	1,2
France	18,4	2,7	12,0	8,5	1,4	0,7
Allemagne	9,1	1,2	6,2	3,6	0,3	1,1
Italie	8,2	1,0	5,8	3,8	0,3	0,1
Pays-Bas	14,9	2,3	8,8	6,9	1,3	3,0
Espagne	9,2	1,0	5,9	4,9	0,5	0,3
Ukraine	20,5	4,8	7,1	9,1	3,2	6,4
USA	26,4	7,7	18,2	9,6	6,8	3,8

1. Agoraphobie, anxiété généralisée, trouble obsessionnel-compulsif, trouble panique, état de stress post-traumatique, phobie sociale, phobie spécifique.

2. Trouble bipolaire, dysthymie, dépression majeure.

3. Boulimie (non exploré en Ukraine), trouble explosif intermittent (exploré uniquement aux USA et en Ukraine), troubles de l'enfance et de l'adolescence persistants à l'âge adulte (trouble hyperactivité déficit attention (non exploré en Ukraine), trouble des conduites, trouble oppositionnel).

4. Abus ou dépendance alcool ou substances psychoactives (exploré uniquement aux USA).

3. Enquête santé mentale en population générale

La méthode de cette enquête conduite exclusivement en France entre 1999 et 2003 par le Centre Collaborateur de l'OMS et la DREES a été présentée dans la question 1⁶. Les différences méthodologiques majeures avec l'étude ESEMeD précédemment décrite sont :

- (i) La méthode d'échantillonnage, basée ici sur une agrégation de données collectées dans 47 sites français, avec sélection des sujets par la méthode des quotas dans chaque centre. Le taux de participation n'a pas été documenté dans cette étude, notamment la proportion et les caractéristiques des personnes ayant refusé de participer.
- (ii) L'utilisation pour l'entretien diagnostique structuré du MINI pour lequel les critères de durée pour l'évaluation varient d'un trouble à l'autre, contrairement au WMH-CIDI. Les prévalences ne peuvent donc être directement comparées entre les deux études, puisque la période d'évaluation est différente.
- (iii) Les diagnostics générés par le MINI selon les critères CIM-10, peuvent être plus inclusifs que ceux posés selon les critères DSM-IV, en particulier pour le diagnostic d'épisode dépressif majeur.

Tableau 73. Prévalence des troubles psychiatriques selon la CIM-10 dans la population française selon l'enquête Santé Mentale en population générale⁶

	Population totale (n = 36 105)
Troubles de l'humeur	
Dysthymie (2 dernières années)	2,4
Episode Dépressif Majeur (2 dernières semaines)	11,0
Dont trouble dépressif récurrent (vie entière)	5,6
Episode maniaque	1,6
Trouble anxieux	
Trouble Anxieux Généralisé (6 derniers mois)	12,8
Trouble panique (actuel)	4,2
Agoraphobie (actuelle)	2,1
Etat de Stress Post-Traumatique	0,7
Phobie sociale	4,3
Syndromes d'allure psychotique (vie entière)	2,8

Ici encore, cette étude montre la prévalence élevée des troubles psychiatriques établis selon les critères internationaux. Ainsi, plus d'une personne sur 10 présente au moment de l'enquête un syndrome dépressif d'intensité suffisamment importante pour répondre aux critères d'épisode dépressif majeur.

4. Étude de prévalence des troubles psychiatriques dans une population de personnes âgées

Les résultats de cette étude conduite sur un échantillon sélectionné, non pas à l'échelon national, mais dans une ville française (Montpellier)⁷ sont rapportés ici car ils concernent une tranche d'âge où l'usage de psychotropes est particulièrement élevé en France. Les 1863 sujets inclus dans l'étude ont été tirés au sort parmi les personnes de plus de 65 ans inscrites sur les listes électorales de Montpellier, et ne vivant pas en institution. Le taux de non-participation a été faible (27,3 %), et ce bien que les conditions d'évaluation demandaient une implication active du sujet (une demi-journée d'examen dans un hôpital neurologique). L'évaluation des troubles psychiatriques a été conduite avec le MINI par des enquêteurs (infirmiers ou psychologues) formés, ce qui permettait de poser des diagnostics selon les critères DSM-IV. Les patients présentant un syndrome démentiel modéré à sévère ont été exclus de l'étude. L'âge moyen des sujets évalués était de 73 ans, et l'échantillon incluait 58,5 % de femmes. Les prévalences des troubles psychiatriques sont présentées dans le Tableau 74.

Cette étude montre que la prévalence cumulée des troubles psychiatriques est très élevée dans une population de personnes âgées, avec près d'une personne sur deux répondant sur la vie entière aux critères diagnostiques DSM-IV d'un trouble psychiatrique. La fréquence élevée des troubles psychotiques est vraisemblablement liée aux limites du MINI qui évalue la présence de symptômes psychotiques, mais ni leur fréquence ni leur retentissement. Les prévalences instantanées des troubles anxieux et dépressifs sont globalement comparables à celles mises en évidence dans l'étude ESEMeD. Cette étude permet ainsi de confirmer qu'une proportion élevée de personnes âgées souffre de troubles

dépressifs, et surtout de souligner que la fréquence des troubles anxieux reste très élevée dans cette tranche d'âge, ce qui est une donnée moins classique.

Tableau 74. Prévalence des troubles psychiatriques DSM-IV dans une population de personnes âgées d'après Ritchie et al⁷

	Prévalence (%) actuelle	Prévalence (%) vie entière
Au moins un trouble	17,0	45,7
Trouble de l'humeur		
Episode Dépressif Majeur	3,1	26,5
Manie ou hypomanie	0,4	1,2
Au moins un trouble anxieux	14,2	29,4
Trouble Anxieux Généralisé	4,6	10,8
Trouble panique	0,3	2,0
Trouble obsessionnel compulsif	0,5	1,0
Phobie sociale	1,2	6,0
Agoraphobie et phobie spécifique	10,1	17,6
Syndrome psychotique	1,7	4,7

L'extrapolation de données locales au niveau national doit être faite avec prudence, car comme le soulignent les auteurs, plus d'un quart des sujets évalués ont été exposés à la guerre d'Algérie, ce qui peut avoir constitué un facteur de risque pour la survenue de troubles anxieux ou dépressifs. Les autres limites de cette étude sont liées au fait l'échantillon sélectionné n'est pas représentatif de la tranche d'âge évaluée, du fait de l'exclusion de personnes vivant en institution, et de la sélection de sujets inscrits sur les listes électorales. Toutefois, ces biais auraient entraîné une sous-estimation plutôt qu'une surestimation de la fréquence des troubles psychiatriques.

5. Données épidémiologique sur la prévalence des troubles psychiatriques chez l'enfant

Les études conduites avec une méthode rigoureuse sur des populations d'enfants représentatives de la population française sont relativement rares. Une synthèse des données issues d'études françaises et internationales a été réalisée dans le cadre de l'expertise collective INSERM « Troubles mentaux : dépistage et prévention chez l'enfant »⁸. Cette synthèse a permis d'estimer le nombre d'enfants et adolescents de 0 à 19 ans souffrant d'un trouble psychiatrique (Tableau 75).

Ces estimations suggèrent que la prévalence des troubles psychiatriques est relativement importante chez les sujets de moins de 20 ans, en particulier à l'adolescence, avec plus d'un sujet sur 10 âgé de 15 à 19 ans souffrant d'un trouble psychiatrique, dont 5 % d'un trouble anxieux et 3 % d'un trouble dépressif. Cependant, la rareté des études épidémiologiques françaises, et l'absence d'études internationales comparatives incluant la France, ne permettent pas d'estimer si ces prévalences diffèrent de celles des autres pays.

Tableau 75. Estimation du nombre d'enfants et d'adolescents souffrant d'un trouble psychiatrique en France ⁸

	Tranche d'âge (ans)					Total
	0-2	3-5	6-10	11-14	15-19	
Population au 1^{er} janvier 2000	2 175 326	2 154 419	3 736 596	3 110 095	3 967 703	15 144 139
Autisme/TED ¹	2 969	5 882	10 201	8 491	10 832	38 374 (0,25 %)
TDHA ²		14 296	74 732	62 202	39 677	190 907 (1,26 %)
Tr. anxieux		35 740	186 830	155 505	198 385	576 459 (3,81 %)
TOC ³			3 432	17 939	39 677	61 048 (0,40 %)
Dépression			15 143	34 995	127 218	177 841 (1,17 %)
Anorexie					3 571	3 571 (0,02 %)
Boulimie					12 218	12 218 (0,08 %)
Schizophrénie/ Tr. bipolaire			120	1 624	19 839	21 583 (0,14 %)
Total	2 969	55 918	290 458	280 756	451 417	1 082 001 (7 %)

1. Trouble envahissant développement ; 2. Troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité ; 3. Trouble obsessionnel compulsif

6. Commentaires

Les études épidémiologiques conduites sur des échantillons représentatifs de la population française montrent qu'une large proportion de sujets présentent ou ont présenté à un moment de leur vie des symptômes psychiatriques dont le nombre, l'intensité et/ou la durée permettent de poser un diagnostic de trouble psychiatrique selon les critères internationaux. Une étude conduite dans une population de personnes âgées met en exergue la fréquence très élevée de troubles dans cette population.

La prévalence des troubles psychiatriques apparaît plus élevée en France que dans les autres pays européens, tout en étant bien moindre que celle identifiée aux USA par exemple. Les instruments d'évaluation diagnostiques utilisés étant supposés contrôler les variations culturelles de réponse à des questions explorant les symptômes psychiatriques, il n'est donc pas possible d'invoquer ce mécanisme comme seule explication de ces différences de prévalence. A noter cependant 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.

Quels que soient les mécanismes impliqués, la fréquence plus élevée de troubles psychiatriques en France par rapport aux autres pays européens devrait être prise en compte dans l'interprétation des études montrant une « surconsommation » de psychotropes en France par rapport à ces autres pays. Les données de l'étude ESEMeD montrent toutefois que ce critère est loin de suffire pour expliquer le niveau de consommation. Ainsi, la prévalence des troubles psychiatriques aux Pays-Bas est très proche de celle de la France, alors que sa consommation de psychotropes est une des plus faibles d'Europe.

B. ADÉQUATION ENTRE USAGE DE PSYCHOTROPES ET DIAGNOSTIC PSYCHIATRIQUE

1. Définitions et critères de sélection des études

Il n'existe pas de définition univoque d'une prescription adéquate ou inadéquate de psychotropes.

La définition légale repose sur le critère « pas d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) dans cette indication ». Cette définition est très restrictive. Des molécules commercialisées depuis plusieurs années, voire décennies, peuvent ne pas avoir d'AMM dans une indication car cette demande ne présente aucun intérêt commercial pour le laboratoire, alors qu'elles ont les mêmes propriétés que des molécules de la même classe possédant une AMM. Pour des médicaments plus récents, des prescriptions hors AMM peuvent être justifiées sur un plan médical, en particulier si elles sont étayées par les données d'études rigoureuses montrant l'intérêt de ce traitement dans cette indication. Ainsi, l'échelle dite « de la juste prescription hospitalière » décrit 4 niveaux d'adéquation 1 : prescription dans le cadre de l'AMM, 2 : prescriptions hors AMM correspondant aux données publiées, 3 : prescription discutable, 4 : erreur médicale. De plus, les données disponibles dans les études analysées dans ce chapitre portant exclusivement sur les classes de psychotropes, et non sur les molécules, l'application du critère AMM, par définition lié à une molécule, était impossible. Le critère d'adéquation utilisé pour les psychotropes a donc été l'existence d'une AMM pour un trouble donné pour la majorité des molécules de la classe considérée.

Un trouble psychiatrique « avéré » a été défini comme remplissant les critères diagnostiques des classifications internationales. Nous reviendrons dans la synthèse sur les limites de ce critère.

Les études ayant évalué l'adéquation entre traitement psychotrope et trouble psychiatrique ont été sélectionnées sur les critères suivants :

- (i) étude conduite entre 1990 et 2005 ;
- (ii) méthode d'échantillonnage permettant de sélectionner une population représentative de la population générale française ;
- (iii) évaluation des diagnostics psychiatriques répondant aux critères internationaux par une méthode standardisée de type entretien diagnostique structuré.

2. Etude ESEMeD (European study of the Epidemiology of Mental disorders)

Le Tableau 76 montre les proportions de sujets présentant différents diagnostics de troubles psychiatriques au cours de l'année écoulée ayant pris au

moins une fois durant cette période un psychotrope quelle que soit sa classe thérapeutique.

La moitié des sujets français présentant un trouble psychiatrique n'ont pris aucun traitement psychotrope au cours de l'année écoulée, et cette proportion est encore plus importante dans l'ensemble des 6 pays ESEMeD. Si l'on considère les sujets répondant aux critères de troubles dépressifs, seul un quart des sujets ont été traités par le traitement de référence (antidépresseur) en France ou dans les 6 pays. En France, près de la moitié de ces sujets ont été traités par anxiolytiques, qui n'ont pas d'efficacité thérapeutique sur ces troubles s'ils ne sont pas associés à un antidépresseur. **En revanche près d'une personne sur 5 (16,7 %) ne présentant aucun trouble psychiatrique a fait usage de psychotropes** en France (essentiellement des anxiolytiques). Cette proportion est inférieure (10,1 %) dans les 6 pays considérés globalement et deux fois plus faible (7,8 %) si l'on considère la moyenne hors France.

Tableau 76. Prévalence d'usage de psychotropes dans les 12 derniers mois en fonction des diagnostics psychiatriques DSM, étude ESEMeD⁹

	France n=2 894			Six pays n=21 425			
	Anxiolytique /Hypnotique	Anti- dépresseur	Au moins un psychotrope ¹	Anxiolytique / Hypnotique	Anti - dépresseur	Anti - psychotique	Au moins un psychotrope ¹
	%	%	%	%	%	%	%
Trouble dépressif ²	43,4	28,5	51,9	35,3	24,0	4,8	45,6
Episode dépressif majeur isolé				32,5	21,2	2,8	42,7
Trouble de l'humeur isolé				32,7	19,8	3,9	41,9
Trouble anxieux ³	42,5	16,4	49,0	25,3	14,5	3,2	32,4
Trouble anxieux isolé				20,1	8,6	2,1	25,5
Abus /dépendance à l'alcool	63,0	9,3	63,0	5,7	3,3	1,4	25,5
Au moins un trouble ⁴	41,9	18,2	49,0	25,5	14,9	3,2	32,6
Aucun trouble	14,7	3,9	16,7	8,1	2,5	1,0	10,1

1. Anxiolytique, hypnotique, antidépresseur, antipsychotique ou thymorégulateur.

2. Episode dépressif majeur ou dysthymie.

3. Agoraphobie, trouble anxieux généralisé, trouble panique, état de stress post-traumatique, phobie sociale ou phobie spécifique.

4. Trouble de l'humeur, anxieux ou abus/dépendance à l'alcool.

Cellules grisées : données non disponibles pour la France.

La concordance entre prescription de psychotrope et diagnostic psychiatrique a été évaluée sur l'échantillon français en estimant la proportion de personnes souffrant ou non d'un trouble psychiatrique chez les usagers de psychotropes¹⁰ (Tableau 77). Ces estimations montrent que plus des deux tiers des sujets usagers d'anxiolytiques/hypnotiques au cours des 12 derniers mois ne présentaient pendant cette période aucun trouble psychiatrique identifiable par la procédure d'évaluation utilisée. Cette proportion était de plus de la moitié chez les usagers d'antidépresseurs. Les proportions sont globalement comparables pour les diagnostics vie entière.

Tableau 77. Prévalence des troubles psychiatriques chez les usagers d'anxiolytiques/hypnotiques et d'antidépresseurs au cours des 12 derniers mois dans l'échantillon français ESEMeD¹⁰

	Usage dans les 12 derniers mois d'anxiolytique/hypnotique		Usage dans les 12 derniers mois d'antidépresseur	
	Diagnostic dans les 12 derniers mois	Diagnostic vie entière	Diagnostic dans les 12 derniers mois	Diagnostic vie entière
	%	%	%	%
Trouble dépressif ¹	15,7	64,1	30,8	38,6
Trouble anxieux ²	22,2	50,1	27,2	36,7
Abus ou dépendance à l'alcool	2,5	7,8	1,1	6,6
Au moins un trouble ³	32,4	20,3	44,0	45,6
Aucun trouble	67,6	79,7	56,0	54,4

1. Episode dépressif majeur ou dysthymie

2. Agoraphobie, trouble anxieux généralisé, trouble panique, état de stress post-traumatique, phobie sociale ou phobie spécifique

3. Trouble de l'humeur, anxieux ou abus/dépendance à l'alcool

Les résultats de cette étude doivent être interprétés en prenant en compte de ses limites méthodologiques. Les durées de traitement ne sont pas précisées, la prise d'un seul comprimé d'hypnotique sur 12 mois (par exemple pour un voyage avec décalage horaire, ou tout autre événement ponctuel) peut donc faire passer une personne dans la catégorie « usage de psychotrope en l'absence de trouble identifié ». Inversement, la prise d'un antidépresseur pendant une semaine (alors que la durée recommandée est de plusieurs mois) peut faire passer une personne souffrant de trouble dépressif dans la catégorie « traitement psychotrope adéquat ». Les données concernent l'usage, et non la prescription, ainsi que les facteurs explicatifs ne peuvent être déterminés. En effet, le non usage d'un psychotrope en présence d'un trouble avéré peut être lié à plusieurs processus (absence de demande de soins, refus d'un traitement médicamenteux par le patient, prise en charge non médicamenteuse, non identification du trouble par le médecin, etc.). De même, l'usage en l'absence de trouble avéré peut être lié à plusieurs processus (automédication à partir de la pharmacie familiale, prescription indépendante du cadre nosographique, etc.).

3. Enquête santé mentale en population générale

La méthode de cette étude a été présentée dans la question 1. Les résultats rapportés ici sont issus d'analyses effectuées au sein de l'Unité INSERM U657 grâce à la mise à disposition du fichier national, qui n'ont pas encore fait l'objet de publications scientifiques. Les données collectées dans le cadre de cette enquête permettent de mettre en relation les diagnostics de troubles psychiatriques évalués par le MINI et l'usage de psychotrope au cours de la vie entière, sans toutefois permettre d'établir si l'usage est ou non concomitant à la période de survenue du trouble.

Les résultats concernant les traitements psychotropes rapportés chez les sujets présentant un diagnostic MINI sont résumés dans le Tableau 78. Près de la moitié des sujets avec un diagnostic MINI, quel qu'il soit, déclarent n'avoir jamais

pris de traitement psychotrope au cours de leur vie. Ce pourcentage est plus réduit chez les sujets présentant un trouble de l'humeur, puisque les deux tiers ont fait usage de traitement à visée psychotrope; cependant, seuls 31 % d'entre eux ont fait usage d'antidépresseurs. De même, les sujets présentant un trouble anxieux rapportent plus fréquemment avoir fait usage d'anxiolytiques que d'antidépresseurs, alors que les antidépresseurs représentent actuellement le traitement de référence dans ces troubles. De manière cohérente, la fréquence d'usage des neuroleptiques est la plus élevée chez les sujets présentant un syndrome psychotique, tout en demeurant relativement faible. Ce dernier résultat est lié aux limites précédemment soulignées du diagnostic MINI de syndrome psychotique, qui est très surinclusif par rapport à un diagnostic clinique de trouble psychotique nécessitant des soins.

Tableau 78. Usage de traitements à visée psychotrope sur la vie entière en fonction du diagnostic MINI chez les sujets participant à l'enquête SMPG

	Diagnostics psychiatriques (MINI)					
	Trouble de l'humeur	Trouble anxieux	Problème l'alcool	Problème avec la drogue	Syndrome psychotique	Au moins un trouble
				% pondéré		
Thymorégulateur	(1,5)	(1,0)	(0,9)	(1,1)	(3,2)	(0,9)
Neuroleptique	(4,5)	(3,0)	(3,0)	(4,5)	(14,9)	(3,0)
Antidépresseur	(31,4)	(23,7)	(14,6)	(14,9)	(25,8)	(21,6)
Anxiolytique	(37,9)	(34,3)	(25,3)	(24,8)	(32,8)	(31,2)
Hypnotique	(14,9)	(13,7)	(12,4)	(11,4)	(15,0)	(12,9)
Anti-épileptique	(1,9)	(1,3)	(2,0)	(2,1)	(4,8)	(1,4)
Remèdes traditionnels	(0,3)	(0,6)	(0,4)	(0,7)	(0,8)	(0,6)
Homéopathie	(2,1)	(2,4)	(1,0)	(1,6)	(1,4)	(2,1)
Autres	(6,6)	(5,8)	(5,9)	(5,0)	(5,5)	(5,8)
Au moins un de ces médicaments	(66,3)	(58,8)	(44,8)	(43,6)	(63,1)	(55,3)
Aucun médicament	(33,7)	(41,2)	(55,2)	(56,4)	(36,9)	(44,7)

Les résultats concernant les diagnostics MINI identifiés chez les sujets rapportant l'usage d'un traitement à visée psychotrope sont présentés dans le Tableau 79. Pour interpréter les données présentées dans ce tableau, il faut tenir compte du fait que les co-morbidités ne sont pas prises en compte, c'est à dire que les fréquences d'usage des différents psychotropes sont rapportées par trouble, quels que soient les troubles associés. Ceci explique que les diagnostics de trouble anxieux soient les plus fréquemment identifiés chez les usagers quelle que soit la classe de psychotropes, du fait de la très fréquente co-morbidité anxieuse avec d'autres troubles. La proportion de sujets présentant au moins un trouble est la plus élevée chez les sujets usagers de neuroleptiques et de thymorégulateurs; il est toutefois notable que, même pour ces classes thérapeutiques dont les indications sont restrictives, une proportion non négligeable de sujets (un tiers pour les thymorégulateurs ; un quart pour les neuroleptiques) ne présentent aucun trouble identifié au MINI. Ceci n'est pas explicable par le fait que le MINI évalue essentiellement les troubles actuels (et que donc le trouble ayant motivé la prescription pourrait être en rémission), puisqu'en l'occurrence le syndrome psychotique (indication principale des neuroleptiques) et la survenue d'un épisode

maniaque ou hypomaniaque (indication principale des thymorégulateurs) sont explorés sur la vie entière.

Concernant les autres classes, un peu moins de la moitié des sujets usagers d'antidépresseurs n'ont aucun trouble identifié au MINI, et cette proportion est encore plus faible chez les usagers d'anxiolytiques et d'hypnotiques. Un résultat intéressant est que le profil de troubles présentés par les usagers d'anxiolytiques est globalement comparable à celui des usagers de traitements homéopathiques à visée psychotrope.

Ces résultats vont dans la même direction que ceux de l'étude ESEMeD, à savoir que l'inadéquation entre diagnostic psychiatrique et traitement psychotrope existe aussi bien dans le sens « absence d'usage en présence d'un trouble avéré » que dans celui « usage en l'absence de trouble avéré ».

Tableau 79. Diagnostics psychiatriques identifiés par le MINI chez les participants à l'enquête SMPG ayant fait usage au cours de leur vie d'un traitement à visée psychotrope

Diagnostics psychiatriques (MINI)	Type de traitement								
	Thymo- régulateur	Neuroleptique	Antidépresseur	Anxiolytique	Hypnotique	Anti- épileptique	Remèdes traditionnels	Homéopathie	Autres
	% pondéré								
Trouble de l'humeur	(45,1)	(46,4)	(36,7)	(26,5)	(22,2)	(29,9)	(12,7)	(21,3)	(22,8)
Episode dépressif	(33,9)	(33,1)	(28,7)	(21,0)	(17,7)	(23,5)	(12,2)	(19,8)	(18,4)
dont tr. dépressif récurrent	(20,2)	(21,2)	(15,8)	(11,9)	(9,4)	(12,8)	(4,0)	(11,8)	(8,9)
Dysthymie	(5,8)	(8,1)	(8,7)	(5,4)	(5,0)	(6,2)	(1,7)	(1,6)	(3,7)
Episode maniaque	(17,4)	(16,2)	(4,5)	(3,6)	(3,0)	(7,0)	(0,0)	(2,1)	(2,8)
Troubles anxieux	(47,0)	(48,9)	(44,0)	(38,2)	(32,2)	(32,5)	(34,6)	(38,4)	(31,5)
Agoraphobie	(8,8)	(9,8)	(5,8)	(4,6)	(3,1)	(3,0)	(0,4)	(4,1)	(3,0)
Trouble panique	(15,1)	(19,0)	(12,8)	(10,5)	(7,5)	(8,1)	(4,0)	(7,7)	(6,9)
Agoraphobie avec trouble panique	(2,2)	(2,8)	(1,8)	(1,4)	(0,7)	(1,3)	(0,0)	(0,4)	(0,7)
Phobie sociale	(15,6)	(10,5)	(7,7)	(7,4)	(6,2)	(5,9)	(9,2)	(10,8)	(6,2)
Anxiété généralisée	(18,9)	(20,5)	(24,1)	(20,7)	(18,4)	(19,0)	(22,2)	(20,5)	(17,8)
Etat de stress post-traumatique	(4,0)	(2,9)	(1,3)	(1,1)	(1,6)	(0,9)	(0,0)	(0,6)	(0,9)
Problème avec l'alcool	(8,5)	(9,7)	(5,4)	(5,5)	(5,8)	(9,6)	(4,5)	(3,1)	(6,3)
Utilisation nocive	(1,7)	(2,8)	(1,8)	(2,1)	(2,3)	(3,4)	(2,6)	(1,7)	(2,6)
Dépendance	(6,8)	(6,8)	(3,6)	(3,5)	(3,4)	(6,2)	(1,9)	(1,4)	(3,7)
Problème avec la drogue	(6,2)	(8,5)	(3,2)	(3,2)	(3,1)	(5,9)	(4,5)	(3,0)	(3,2)
Utilisation nocive	(0,7)	(2,4)	(0,9)	(0,9)	(0,7)	(1,5)	(1,5)	(1,4)	(0,5)
Dépendance	(5,5)	(6,1)	(2,3)	(2,3)	(2,4)	(4,4)	(3,0)	(1,6)	(2,7)
Syndrome psychotique	(19,1)	(29,8)	(5,9)	(4,5)	(4,3)	(14,5)	(5,9)	(2,7)	(3,7)
Isolé, actuel	(0,8)	(1,8)	(0,3)	(0,3)	(0,2)	(1,4)	(0,0)	(0,2)	(0,2)
Isolé, passé	(4,0)	(5,8)	(0,9)	(0,6)	(0,7)	(2,9)	(0,0)	(0,3)	(0,8)
Récurrent, actuel	(11,3)	(10,6)	(2,6)	(2,1)	(2,2)	(4,6)	(5,9)	(1,1)	(1,7)
Récurrent, passé	(2,9)	(11,6)	(2,1)	(1,5)	(1,2)	(5,6)	(0,0)	(1,1)	(1,2)
Au moins une de ces pathologies	(62,4)	(72,2)	(59,2)	(51,3)	(44,9)	(50,2)	(49,9)	(49,5)	(46,7)

Des analyses complémentaires prenant en compte les co-prescriptions ont été effectuées pour évaluer l'adéquation diagnostic-traitement sur le sous-groupe de sujets présentant un trouble de l'humeur. Trois catégories de traitement et une catégorie « absence de traitement » ont été définies, ces catégories étant exclusives l'une de l'autre (impossibilité d'être dans plusieurs catégories à la fois) (Tableau 80). La catégorie « autre traitement » regroupe tous les traitements à visée psychotrope autres que les antidépresseurs, anxiolytiques et hypnotiques.

Tableau 80. Usage de psychotropes chez les sujets participants à l'enquête SMPG présentant un trouble de l'humeur

Catégorie de traitement	Diagnostic psychiatrique (MINI) : Trouble de l'humeur					
	Episode dépressif (récurrent ou non)		Trouble dépressif récurrent		Au moins un trouble de l'humeur	
	N= 4 059	(% pond.)	N=2 111	(% pond.)	N=5 031	(% pond.)
Au moins un antidépresseur ou un thymorégulateur	1 227	(31,2)	692	(33,4)	1 585	(32,3)
Seul	476	(11,7)	261	(12,4)	604	(11,8)
En association avec un anxiolytique/hypnotique	613	(16,1)	352	(17,1)	796	(16,8)
En association avec un autre traitement	45	(1,1)	25	(1,3)	60	(1,2)
Association des 3 catégories	93	(2,2)	54	(2,6)	125	(2,5)
Au moins un anxiolytique ou un hypnotique	1 070	(26,4)	601	(28,7)	1 311	(26,4)
Seul	946	(23,2)	522	(24,6)	1,147	(23,0)
En association avec un autre traitement	124	(3,3)	79	(4,1)	164	(3,4)
Au moins un autre traitement	317	(7,8)	156	(7,3)	390	(7,6)
Seul	317	(7,8)	156	(7,3)	390	(7,6)
Aucune de ces trois catégories	1 445	(34,6)	662	(30,6)	1 745	(33,7)

La catégorie « traitement adéquat » a été ici définie comme incluant au moins un antidépresseur ou un thymorégulateur. Moins d'un tiers des sujets bénéficient ou ont bénéficié d'un tel traitement. Les autres catégories ont été définies, par défaut, comme « traitement non adéquat ». Nous avons exploré quelles étaient les caractéristiques associées à l'usage d'un « traitement inadéquat » chez les sujets ayant un diagnostic MINI d'épisode dépressif actuel et de trouble dépressif récurrent.

La probabilité de recevoir un traitement inadéquat en fonction de telle ou telle caractéristique a été exprimée sous forme d'*odds ratio* (rapport de cotes). Un rapport supérieur à 1 signifie qu'un traitement inadéquat est plus fréquemment retrouvé chez les sujets présentant la caractéristique considérée. Un rapport inférieur à 1 signifie, au contraire, que les sujets présentant cette caractéristique sont moins fréquemment traités de manière inadéquate. Les résultats statistiques, relativement complexes, présentés dans les Tableaux 81 et 82 peuvent se résumer ainsi :

- (i) Les hommes présentant un épisode dépressif majeur sont plus fréquemment traités de manière « inadéquate » que les femmes : ils sont ainsi traités 1,6 fois plus souvent que les femmes par anxiolytiques ou hypnotiques que par antidépresseur ou thymorégulateurs; 1,7 fois plus souvent par un traitement « autre » que par antidépresseur ou thymorégulateur; et sont 2,2 fois plus susceptibles de ne recevoir aucun traitement.

- (ii) La probabilité de ne recevoir aucun traitement, ou un traitement « autre », par rapport à un traitement « adéquat », diminue de manière linéaire avec l'âge. Toutefois, la probabilité d'être traité par anxiolytique/hypnotique plutôt que par antidépresseur/thymorégulateur ne diffère pas en fonction de l'âge. Les sujets âgés sont donc globalement plus fréquemment traités de manière adéquate. L'âge n'influe cependant pas sur la probabilité de recevoir un traitement anxiolytique/hypnotique sans traitement antidépresseur/thymorégulateur associé.
- (iii) Le statut marital n'influe pas sur le type de traitement.
- (iv) Plus le niveau d'étude est élevé, moins les sujets sont susceptibles de recevoir un traitement « adéquat ».
- (v) Plus le niveau de revenu est élevé, moins les sujets sont susceptibles de recevoir un traitement « adéquat ».

Comme certaines de ces caractéristiques peuvent être très fortement associées, des analyses complémentaires (non détaillées ici) ont été effectuées pour explorer quelles caractéristiques étaient indépendamment associées à l'inadéquation du traitement. Toutes les associations restent globalement inchangées, hormis la relation avec le niveau d'étude qui disparaît quand les autres caractéristiques sont prises en compte. Ceci s'explique par le fait que niveau d'étude et niveau de revenu sont très corrélés, et que l'effet du niveau de revenu sur l'inadéquation est plus fort que celui du niveau d'étude.

Les résultats sont globalement similaires quand les analyses sont restreintes aux sujets présentant un trouble dépressif récurrent, en d'autres termes, la répétition des épisodes n'entraîne pas une meilleure adéquation du traitement chez les sujets présentant les caractéristiques mentionnées ci-dessus.

Ces résultats doivent être interprétés avec prudence du fait des limites méthodologiques précédemment soulignées. La définition de traitement "adéquat" repose sur la notion de prise, au cours de la vie entière, d'un traitement antidépresseur ou thymorégulateur, sans que l'on connaisse la durée de celui-ci, les doses, et surtout la concomitance par rapport à la survenue du ou des épisodes dépressifs, informations qui, seules, permettent d'évaluer réellement l'adéquation. Il n'est pas possible de déterminer si l'absence de prise de traitement est liée aux caractéristiques des sujets (par exemple, les hommes souffrant de dépression ont un recours aux soins de moins bonne qualité que les femmes; les sujets ayant de plus hauts revenus sont plus réticents à faire usage de psychotropes ou ont plus souvent recours à des traitements non médicamenteux), à celles du prescripteur (comportement de prescription différent en fonction des caractéristiques du sujet) ou aux deux associées. Malgré ces limites, ces résultats ont pour intérêt de montrer que le fait de ne pas bénéficier d'un traitement adéquat pour un épisode dépressif est étroitement lié aux caractéristiques socio-démographiques du sujet.

Tableau 81. Facteurs associés au type de traitement psychotrope chez les sujets présentant un épisode dépressif majeur isolé ou récurrent chez les sujets participant à l'enquête SMPG

Diagnostic psychiatrique (MINI) : Episode dépressif N=4059								
	Au moins un antidépresseur ou un thymorégulateur		Au moins un anxiolytique ou un hypnotique		Au moins un autre traitement		Aucune de ces trois catégories	
	N	(% pond.)	N	(% pond.)	N	(% pond.)	N	(% pond.)
Femme (N=2522)	883	(36,2)	663	(26,2)	191	(7,5)	785	(30,0)
Homme (N=1537)	344	(23,2)	407	(26,7)	126	(8,2)	660	(41,9)
OR (IC 95%), p	1	Référence	1,6 (1,3-1,9)	p=0,0001	1,7 (1,3-2,3)	p=0,0001	2,2 (1,8-2,6)	p=0,0001
Age (en années)								
18-29 (N=1149)	218	(19,8)	263	(23,7)	111	(9,7)	557	(46,8)
30-44 (N=1159)	388	(34,5)	263	(22,1)	86	(7,2)	422	(36,1)
45-64 (N=1121)	432	(39,0)	338	(29,3)	60	(5,3)	291	(26,3)
65 et plus (N=630)	189	(28,8)	206	(31,9)	60	(9,9)	175	(29,4)
OR pour tendance linéaire (IC 95%), p	1	Référence	1,0 (0,9-1,1)	p=0,92	0,8 (0,7-1,0)	p=0,04	0,7 (0,6-0,8)	p=0,0001
Situation matrimoniale								
Marié (N=1709)	531	(31,8)	474	(27,2)	126	(7,4)	578	(33,6)
Célibataire, Séparé ou Veuf (N=2320)	687	(30,8)	586	(25,7)	191	(8,2)	856	(35,3)
OR (IC 95%), p	1	Référence	1,0 (0,8-1,2)	p=0,79	1,1 (0,9-1,5)	p=0,37	1,1 (0,9-1,3)	p=0,35
Niveau de formation								
Pas de scolarité-cycle primaire terminé (N=1098)	358	(32,5)	343	(31,3)	89	(7,4)	308	(28,8)
Cycle secondaire terminé ou non (N=2152)	659	(31,5)	548	(25,1)	171	(8,3)	774	(35,0)
Niveau universitaire ou équivalent (N=809)	210	(28,0)	179	(22,3)	57	(6,5)	363	(43,1)
OR pour tendance linéaire (IC 95%), p	1	Référence	0,9 (0,8-1,0)	p=0,12	1,0 (0,8-1,3)	p=0,37	1,3 (1,1-1,5)	p=0,001
Revenus familiaux mensuels								
Inférieur à 8500 francs (1296 euros) (N=2053)	618	(32,0)	580	(28,3)	180	(8,6)	675	(31,0)
8500 à 16500 francs (1296 à 2515 euros) (N=1332)	415	(31,5)	328	(25,2)	85	(6,4)	504	(36,9)
Supérieur à 16500 francs (2515 euros) (N=547)	168	(30,2)	132	(22,8)	33	(5,7)	214	(41,2)
OR pour tendance linéaire (IC 95%), p	1	Référence	0,9 (0,8-1,0)	p=0,20	0,8 (0,7-1,0)	p=0,045	1,2 (1,0-1,3)	p=0,004

OR (IC 95%) = Odds Ratio (intervalle de confiance à 95%)

Tableau 82. Facteurs associés au type de traitement psychotrope chez les sujets présentant un trouble dépressif récurrent, chez les sujets participant à l'enquête SMPG

Diagnostic psychiatrique (MINI) : Trouble dépressif récurrent N=2111								
	Au moins un antidépresseur ou un thymorégulateur		Au moins un anxiolytique ou un hypnotique		Au moins un autre traitement		Aucune de ces trois catégories	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Femme (N=1324)	510	(39,4)	369	(27,9)	94	(6,8)	351	(25,9)
Homme (N=787)	182	(23,6)	232	(29,9)	62	(8,1)	311	(38,4)
OR (IC 95%), p	1	Référence	1,8 (1,4-2,3)	p=0,0001	2,0 (1,3-2,9)	p=0,0001	2,5 (1,9-3,2)	p=0,0001
Age (années)								
18-29 (N=604)	131	(22,7)	148	(25,6)	58	(9,7)	269	(42,0)
30-44 (N=625)	229	(37,6)	154	(24,4)	43	(7,1)	199	(30,9)
45-64 (N=595)	246	(41,5)	205	(33,5)	23	(3,8)	121	(21,2)
65 et plus (N=287)	86	(27,3)	94	(32,0)	32	(10,3)	75	(30,4)
OR pour tendance linéaire (IC 95%), p	1	Référence	1,0 (0,9-1,1)	p=0,733	0,8 (0,7-1,0)	p=0,076	0,8 (0,7-0,9)	p=0,0001
Situation matrimoniale								
Marié (N=896)	302	(34,5)	270	(30,0)	67	(7,4)	257	(28,1)
Célibataire, Séparé ou Veuf (N=1199)	384	(32,5)	324	(27,4)	89	(7,3)	402	(32,8)
OR (IC 95%), p	1	Référence	1,0 (0,8-1,2)	p=0,794	1,0 (0,7-1,5)	p=0,794	1,2 (1,0-1,6)	p=0,086
Niveau de formation								
Pas de scolarité-cycle primaire terminé (N=542)	186	(32,6)	179	(33,4)	36	(6,5)	141	(27,4)
Cycle secondaire terminé ou non (N=1143)	383	(34,8)	322	(27,4)	92	(8,0)	346	(29,8)
Niveau universitaire ou équivalent (N=426)	123	(29,7)	100	(25,2)	28	(6,0)	175	(39,0)
OR pour tendance linéaire (IC 95%), p	1	Référence	0,9 (0,7-1,0)	p=0,172	1,0 (0,8-1,3)	p=0,828	1,2 (1,0-1,5)	p=0,038
Revenus familiaux mensuels								
Inférieur à 8500 francs (1296 euros) (N=1063)	342	(33,1)	329	(31,4)	88	(8,1)	314	(27,4)
8500 à 16500 francs (1296 à 2515 euros) (N=684)	228	(34,1)	187	(27,6)	40	(6,0)	229	(32,2)
Supérieur à 16500 francs (2515 euros) (N=295)	109	(35,6)	65	(20,9)	17	(5,7)	104	(37,9)
OR pour tendance linéaire (IC 95%), p	1	Référence	0,8 (0,7-0,9)	p=0,011	0,8 (0,6-1,0)	p=0,083	1,1 (1,0-1,3)	p=0,130

4. Enquête santé et protection sociale du Centre de Recherche, d'Etude et de Documentation en Economie de la Santé

Nous avons déjà rapporté dans la question 1 les résultats d'une enquête sur l'usage des psychotropes réalisée par le CREDES en 1991 (Centre de Recherche, d'Etude et de Documentation en Economie de la Santé ; devenu IRDES, Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé). Une autre étude réalisée par cet institut en 1996 et 1997 a porté sur la prévalence et la prise en charge de la dépression¹¹. Les données sont issues de l'enquête Santé et Protection Sociale menée chaque année par le CREDES en France auprès d'environ 10 000 personnes, représentatives d'environ 95 % des ménages « ordinaires ». Les personnes souffrant de dépression au moment de l'enquête ont été identifiées d'une part à partir de la déclaration spontanée par l'enquêté à partir d'une liste de maladies, et d'autre part à partir d'une liste de question issues du MINI.

La prévalence ponctuelle de la dépression varie pratiquement du simple au double selon la méthode utilisée : 7 % en déclaration spontanée (9 % de femmes et 3,5 % d'hommes) et 12 % avec le MINI (16 % de femmes et 7 % d'hommes). Le MINI identifie une dépression non déclarée chez 8 % des enquêtés, quand 3,8 % déclarent une dépression repérée par le MINI, et 2,8 % déclarent une dépression non repérée par le MINI. La dépression repérée par le MINI et non déclarée est plus fréquente chez les jeunes et les femmes. La consommation de médicaments et le recours aux soins des personnes souffrant de dépression sont indiquées dans le Tableau 83.

Tableau 83. Prise en charge médicale des personnes souffrant de dépression de 16 ans et plus, enquête CREDES 1996-1997

	Déclaré seul	MINI seul	Déclaré et MINI	Ensemble
Consommation de médicaments la veille de l'enquête				
Antidépresseurs associés ou non à des hypnotiques ou des tranquillisants	37,7%	2,7 %	30,1 %	17,9 %
Hypnotiques ou tranquillisants sans antidépresseur	14,8 %	10,0 %	22,8 %	14,0 %
Ensemble des psychotropes	52,5 %	12,7 %	52,9 %	31,9 %
Recours au soin en un mois pour dépression				
Généraliste	9,0 %	1,4 %	9,1 %	4,7 %
Psychiatre	5,6 %	0,3 %	9,5 %	3,5 %
Pharmacie	38,5 %	7,2 %	40,1 %	22,0 %
Ensemble des recours	40,9 %	8,1 %	43,9 %	23,9 %

Les personnes dont la dépression est identifiée exclusivement par le MINI ont un recours aux soins nettement inférieur à celui des personnes déclarant souffrir de dépression. La moitié des personnes avec dépression déclarée ont consommé un psychotrope la veille de l'enquête, contre un peu plus d'une personne sur dix dont la dépression est identifiée par le MINI. A noter que la proportion de dépression déclarée ou identifiée par le MINI et traitée par antidépresseur est encore plus faible. Ces proportions sont également plus faibles

si on considère les traitements pris au cours du dernier mois. Un nombre très faible de sujets (0,5 %) consomment des antidépresseurs sans se déclarer dépressifs ou être repérés comme tels par le MINI.

L'intérêt de cette étude est de montrer que l'appréciation de l'adéquation diagnostic-traitement est très dépendante de la méthode d'évaluation de la dépression. La proportion de sujets avec une dépression identifiée par le MINI et non traitée est nettement plus élevée que dans les autres études en population générale. Inversement, le pourcentage de sujets traités par antidépresseur et ne présentant ni dépression déclarée ni dépression identifiée par le MINI est très faible. Ces estimations doivent être considérées avec précaution, la méthode de passation du MINI (ou la sélection de questions ?) ayant peut être conduit à une inflation de diagnostics de dépression, les prévalences ponctuelles de dépression étant nettement supérieures à celles habituellement identifiées en population générale par les techniques d'entretien diagnostique structuré.

5. Adéquation entre usage de benzodiazépines et diagnostic

La méthode de cette étude conduite sur un échantillon de 4000 sujets représentatifs de la population française sélectionnés par l'Institut IPSOS et interviewés par téléphone a déjà été présentée (Question 1)¹². La fréquence des troubles anxieux et de troubles de l'humeur évalués par le MINI dans l'échantillon total et chez les usagers actuels de benzodiazépine est indiquée dans le Tableau 84. Seuls 5 % des utilisateurs de benzodiazépines ne présentent aucun de ces troubles, contre plus de 80 % des sujets de l'échantillon total. Indépendamment de l'âge et du sexe, la présence d'un trouble anxieux isolé (sans trouble de l'humeur) double le taux d'usage des benzodiazépines, celui d'un trouble de l'humeur isolé le multiplie par 4, et le fait de présenter ces deux types de troubles associés le multiplie par 8. L'usage de benzodiazépines est particulièrement élevé chez les sujets présentant une phobie sociale (28 %), un trouble panique (26,8 %) ou un épisode dépressif majeur actuel (25,8 %).

Tableau 84. Usage actuel de benzodiazépines (BZD) selon la présence de troubles de l'humeur ou de troubles anxieux¹²

	Echantillon total		Usagers actuels de BZD	
	n	%	n	%
Sans trouble de l'humeur ou trouble anxieux	3 296	82,2	180	5,5
Au moins un trouble de l'humeur ou anxieux	711	17,7	122	17,2
Au moins un trouble anxieux	586	14,6	95	16,2
Au moins un trouble de l'humeur	320	8,0	82	25,6
Trouble anxieux isolé	391	9,8	40	10,2
Trouble de l'humeur isolé	125	3,1	27	21,6
Tr de l'humeur et tr anxieux associés	195	4,9	55	28,2

La limite de cette étude ciblée sur l'usage des benzodiazépines est que l'on ne dispose pas de données sur les traitements psychotropes associés. La proportion de sujets usagers de benzodiazépines qui ne présentent aucun trouble psychiatrique est plus faible que dans les études précédentes, ce qui pourrait suggérer que l'inadéquation, au sens large du terme, (traitement psychotrope en

l'absence de trouble) concerne un nombre relativement limité de sujets. Toutefois, l'inadéquation est caractérisée quand on examine les prescriptions trouble par trouble. En particulier, l'usage de benzodiazépines n'est pas recommandé dans la phobie sociale ou le trouble panique, même en association avec les antidépresseurs, car ces traitements peuvent entraîner une pérennisation des symptômes, le risque de survenue d'une dépendance étant particulièrement élevé dans ces troubles.

6. Troubles du sommeil et usage des psychotropes chez les sujets âgés

La méthode de cette étude conduite dans 4 pays européens par Ohayon et collaborateurs¹³ a déjà été présentée (Question 1). Les données recueillies dans l'échantillon français ont été utilisées pour explorer les relations entre habitudes de sommeil et usage de psychotropes chez les personnes âgées¹⁴. Les sujets âgés inclus dans cette étude n'étaient pas institutionnalisés, et étaient aptes à participer à un entretien téléphonique. Les plaintes concernant la qualité du sommeil augmentent avec l'âge, avec un temps de sommeil plus court, un délai d'endormissement plus long, et plus d'éveils nocturnes, avec toutefois également une augmentation du temps passé au lit ou la pratique de la sieste. Inversement, parmi les sujets se plaignant de leur sommeil, la fréquence des diagnostics d'insomnie primaire ou de troubles du sommeil liés à un trouble psychiatrique (critères DSM IV) décroît avec l'âge (30,6 % des sujets entre 45 et 64 ans ; 23,3 % entre 65 et 74 ans ; 14 % à 75 ans et plus). En d'autres termes, les personnes âgées ont une plainte par rapport à la qualité de leur sommeil, mais celle-ci ne s'intègre le plus souvent pas dans le cadre d'un diagnostic de trouble. Un quart (22 %) des sujets âgés de 65 à 74 ans, et un tiers (32 %) de ceux âgés de 75 ans et plus, répondaient positivement à la question « *prenez vous actuellement un médicament pour vous aider à dormir ?* ». L'usage de ce traitement en l'absence de plaintes concernant le sommeil augmente avec l'âge (9,2 % des sujets entre 45 et 64 ans ; 19,5 % entre 65 et 74 ans ; 25,6 % à 75 ans et plus).

Les limites de cette étude ont déjà été évoquées, notamment pour la question explorée ici, la méthode de recueil d'informations par téléphone sur l'usage de psychotropes, avec absence de possibilité de contrôle sur des ordonnances ou dans les armoires à pharmacie. Son intérêt est de montrer la fréquente absence de concordance chez les personnes âgées entre plainte liée au sommeil et diagnostic de troubles du sommeil d'une part, et entre traitement hypnotique et diagnostic de trouble du sommeil de l'autre.

7. Adéquation à l'autorisation de mise sur le marché des instaurations de traitement par des inhibiteurs spécifiques du recaptage de sérotonine

Cette étude réalisée en Basse-Normandie avait pour objectif d'évaluer l'adéquation des instaurations de traitement ambulatoire par ISRS aux indications de l'AMM¹⁵. La population source correspondait aux bénéficiaires du régime

général de l'assurance maladie de Basse Normandie, âgés de 18 à 70 ans, pour lesquels un ISRS (fluoxétine, paroxétine, citalopram, sertraline, fluvoxamine) avait été remboursé sur la période du 1^{er} décembre 2003 au 31 mars 2004 et sans antécédent de traitement antidépresseur, toutes classes confondues, dans les deux ans précédents. L'échantillon a été sélectionné par tirage au sort sur les dix derniers jours de chaque mois. Dans un délai de quatre à six semaines après la délivrance initiale d'ISRS, les patients ont été convoqués au service médical pour permettre le recueil d'information par un médecin-conseil, incluant la passation MINI pour établir les diagnostics. L'adéquation à l'AMM a été examinée en fonction du diagnostic retenu par le médecin enquêteur : la dépression caractérisée (tous les ISRS), les troubles obsessionnels compulsifs (fluoxétine, paroxétine, fluvoxamine et sertraline), l'anxiété généralisée (paroxétine), les troubles paniques avec ou sans agoraphobie (paroxétine, citalopram), les phobies sociales (paroxétine) et le traitement d'appoint de la boulimie (fluoxétine).

Au total, 292 patients ont été inclus dont 25 non répondants (comparables aux répondants pour le sexe, l'âge, et la répartition moyenne des molécules d'ISRS). Parmi les 267 répondants, 170 étaient des femmes (sexe ratio = 0,57) et la moyenne d'âge était de 43,3 ans. Le prescripteur était un médecin généraliste dans 88,8 % des cas, un psychiatre dans 6,4 % des cas et un praticien hospitalier de spécialité indéterminée dans 4,9 % des cas. La paroxétine était prescrite dans 36,3 % des cas, le citalopram dans 22,5 %, la fluoxétine dans 21 %, la sertraline dans 19,5 % et la fluvoxamine dans 0,7 %. Dans 62,5 % des cas, la prescription incluait un ou plusieurs autres psychotropes. Un tiers des patients (32 %, 83 sur 259 renseignés) avaient interrompu leur traitement au moment de l'examen par le médecin enquêteur. Le diagnostic le plus fréquemment retenu par le médecin-conseil était celui de dépression caractérisée, identifié dans plus de la moitié des cas (Tableau 85). Dans 22,1 % des cas, aucune pathologie psychiatrique n'était mise en évidence par le MINI ; ces patients ayant consulté pour une contrariété, une tristesse aiguë passagère, un deuil, un surmenage ou état de stress aigu. Selon les indications de l'AMM citées ci-dessus, le pourcentage des prescriptions hors AMM était de 33,7 % (n=90). L'adéquation à l'AMM était significativement associée à un suivi psychothérapeutique spécialisé quel que soit le prescripteur initial (OR = 6,1, IC 95 % : 2,1-17,6). De même, il existait une association significative entre inadéquation à l'AMM et arrêt prématuré du traitement (OR = 3,55, IC 95 % : 2-6,4).

Tableau 85. Diagnostic MINI¹ pour les bénéficiaires de 18 à 70 ans du régime général de l'assurance maladie de Basse-Normandie traités par un ISRS²

	Effectif	%	(IC ³)
Syndrome dépressif caractérisé	146	54,7	(48,5-60,8)
Absence de pathologie	59	22,1	(17,3-27,6)
Anxiété généralisée	19	7,2	(4,5-11)
Trouble de l'adaptation	15	5,6	(3,2-9,1)
Sevrage tabagique	7	2,6	(1,1-5,3)
Trouble panique	6	2,2	(0,8-4,8)
Trouble obsessionnel compulsif	4	1,5	(0,4-3,8)
Autre pathologie psychiatrique	4	1,5	(0,4-3,8)
Dysthymie	3	1,2	(0,2-3,2)
Stress post traumatique	2	0,7	(0,1-2,7)
Boulimie	2	0,7	(0,1-2,7)
Total	267	100	

1. Mini International Neuropsychiatric Interview

2. Inhibiteurs Spécifiques du Recaptage de Sérotonine

3. Intervalle de Confiance à 95 %

Cette étude confirme que les antidépresseurs ISRS sont fréquemment prescrits hors AMM, et que les extensions d'indication concerne essentiellement une réponse médicamenteuse à la survenue d'événements de vie aigus. Les symptômes motivant ces prescriptions correspondent probablement à des troubles de l'adaptation selon les classifications internationales, pour lesquels la prescription d'un antidépresseur n'est pas requise selon les recommandations. Une information intéressante est le fait que les traitements de durée inadéquate sont plus fréquents chez ces sujets, ce qui relativise l'impact délétère des interruptions prématurés de traitement puisque la prescription de départ était inadéquate (tout au ne respectait pas les recommandations).

C. IMPACT POPULATIONNEL DE L'UTILISATION INAPPROPRIÉE DE PSYCHOTROPES (ÉVALUATION DU RAPPORT RISQUE/BÉNÉFICE)

L'efficacité des médicaments psychotropes, et leur apport inestimable dans la prise en charge médicale des troubles psychiatriques sévères (par exemple, schizophrénie, trouble bipolaire, dépression sévère), sont incontestables. Dans ce cas, les bénéfices des traitements psychotropes excèdent le plus souvent, et de façon nette, dans ces cas les risques liés à la prise d'un traitement, même prolongé. L'évaluation du rapport bénéfice/risque se pose essentiellement dans les autres conditions, en sachant que, comme nous venons de le voir, les frontières entre les troubles psychiatriques sévères ou non, voire entre présence et absence de troubles psychiatriques, reposent, sur des critères relativement arbitraires.

Il serait ici hors de propos de passer en revue tous les effets secondaires et complications liés à l'usage de psychotropes. Les risques détaillés ici ont été sélectionnés à titre illustratif, sur des critères d'impact en santé publique, à savoir l'existence d'un risque vital et/ou de handicap, et une proportion importante de sujets exposés dans la population générale. D'autres complications des psychotropes exposant à des complications avec un niveau de sévérité comparable ne seront pas détaillés ici (par exemple, syndrome malin des neuroleptiques,

diabète induit par certains antipsychotiques atypiques), car la population exposée est (à ce jour) nettement plus restreinte. Le problème du rapport bénéfice/risque se poserait cependant si la population traitée s'élargissait notablement du fait d'une extension (exemple, des neuroleptiques atypiques) ou d'un non respect des indications.

1. Antidépresseurs et risque suicidaire

a) Antidépresseurs et conduites suicidaires dans la population adulte

Historique des décisions réglementaires des agences de régulation et de contrôle

La première alerte concernant un rôle des antidépresseurs dans le risque suicidaire date du début des années 1990 avec la publication de quelques rapports de cas^{16 17}. Une première méta-analyse des données issues d'essais cliniques ne montrait pas d'augmentation de risque suicidaire associé à l'usage d'antidépresseurs¹⁸. Ce n'est qu'à compter de 2003 que l'attention des agences de régulation sanitaire a été attirée par des données sur les conduites suicidaires issues d'essais cliniques. En juin 2003, le *Committee on Safety of Medicines* du Royaume-Uni met en garde contre l'usage de la paroxétine (Deroxat®) chez les moins de 18 ans et l'Afssaps contre-indique son usage chez les moins de 15 ans (âge définissant arbitrairement l'enfant), dans l'attente de résultats complémentaires. En septembre 2003, l'Afssaps interdit la prescription de venlafaxine (Effexor®) chez les moins de 18 ans. En octobre 2003 aux Etats-Unis, un communiqué de la *Food and Drug Administration* (FDA) alerte sur une augmentation possible de la prévalence des idées et des tentatives de suicide chez les enfants, traités par antidépresseurs, ceci à partir de données préliminaires tirées d'une revue de 20 essais cliniques comparant antidépresseurs et placebo. En décembre 2003, le *Committee on Safety of Medicines* interdit la prescription de tous les ISRS chez les moins de 18 ans, à l'exception de la fluoxétine (Prozac®) dont le rapport bénéfice/risque est jugé favorable. Début 2004, l'*American College of Neuropsychopharmacology* affirme que seule la fluoxétine a montré son efficacité chez les enfants et les adolescents¹⁹, mais que les données sur antidépresseurs et suicide sont insuffisamment étayées pour justifier que ces produits ne soient pas utilisés chez les jeunes, le suicide paraissant davantage imputable à la dépression. En mars 2004, la FDA alerte sur la nécessité d'une surveillance lors de l'usage d'antidépresseurs aussi bien chez les adultes que chez les enfants, par rapport au risque d'aggravation de la dépression ou d'émergence d'une « suicidalité », quelle qu'en soit la cause. En septembre 2004, la FDA insère dans les conditionnements de tous les antidépresseurs un avertissement (« *warning box* ») concernant un risque d'idées ou de tentative de suicide susceptibles de survenir chez 4 % des enfants/adolescents traités (contre 2 % sous placebo). En décembre 2004, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) déconseille la prescription d'ISRS chez les moins de 18 ans en raison d'un risque accru d'idées suicidaires et de tentatives de suicide ; de son côté, l'Afssaps rappelle

que leur emploi est contre-indiqué chez l'enfant et l'adolescent sauf en ce qui concerne la sertraline (Zoloft®) et la fluvoxamine (Floxyfral®) dans le trouble obsessionnel compulsif. En février 2005, la FDA édite un guide de traitement qui doit être remis par les pharmaciens à tous les patients ayant une délivrance d'antidépresseurs aux Etats-Unis, ainsi qu'un guide de bonne pratique recommandant une surveillance rapprochée dans les premières semaines de traitement²⁰. La FDA recommande une surveillance régulière chez les adultes mais diffère ses conclusions quant à une éventuelle association entre antidépresseurs et « suicidalié » chez les adultes.

Essais thérapeutiques

Les conduites suicidaires sont un phénomène rare, aussi les essais thérapeutiques portant sur un nombre relativement limité de sujets pourraient manquer de puissance pour évaluer la fréquence de survenue de cet événement. Pour pallier cette limite, plusieurs méta-analyses regroupant les données de plusieurs essais thérapeutiques randomisés et contrôlés ont été conduites, avec des résultats contradictoires. Plusieurs de ces méta-analyses n'ont pas mis en évidence de différence significative entre antidépresseurs et placebo en ce qui concerne le risque de conduites suicidaires. L'une s'intéressait à la survenue de suicide et de tentatives de suicide à partir des données de 45 essais cliniques rassemblant 20 000 sujets déprimés adultes²¹. Une autre concernant les tentatives de suicide rassemblait les essais soumis entre 1983 et 1997 au *Medicines Evaluation Board* des Pays-Bas, ainsi que des essais publiés à l'époque (77 études à court terme avec 12 246 sujets et 15 études à long terme avec 1949 sujets)²². La plus récente, a été menée par la FDA à partir de 234 essais cliniques étudiant 20 antidépresseurs différents dans le traitement de la dépression, ne montrait aucune augmentation du suicide associée au placebo, ni à aucun antidépresseur^{23 24}. Une méta-analyse montre même une diminution significative des idées suicidaires sous fluoxétine par rapport au placebo, à partir de 25 essais thérapeutiques rassemblant 4 016 cas de dépression²⁵. Une autre méta-analyse a étudié, à partir de 17 essais cliniques, l'impact de la fluoxétine, utilisée dans le traitement de la dépression majeure (n=

1 765), par comparaison aux antidépresseurs tricycliques (n=731) et à un placebo (n=569)¹⁸. Cette étude ne retrouve pas d'augmentation significative de l'incidence des actes suicidaires sous antidépresseurs (prévalence de 0,2 % sous placebo, 0,3 % sous fluoxétine et 0,4 % sous tricyclique). L'incidence des idées suicidaires est significativement plus basse sous fluoxétine (1,2 %) que sous placebo (2 %) ou tricycliques (3,6 %) ; l'amélioration d'idées suicidaires préexistantes est supérieure avec les antidépresseurs que sous placebo. Enfin, selon une autre méta-analyse d'essais publiés, le risque de suicide et de tentative de suicide est similaire pour les ISRS et les tricycliques mais il est supérieur sous placebo par rapport à ces deux classes d'antidépresseurs²⁶. L'analyse secondaire d'essais thérapeutiques menés chez des sujets âgés retrouve également une diminution des idées suicidaires sous antidépresseurs²⁷. Le groupe classé comme à haut risque suicidaire (tentative de suicide récente ou idées suicidaires actuelles) nécessitait une durée plus longue de traitement pour montrer une amélioration

significative par rapport aux sujets considérés comme à risque modéré (idées de mort récurrente) ou faible.

D'autres méta-analyses suggèrent néanmoins que l'usage d'antidépresseurs soit associé à un risque accru de conduites suicidaires. Ainsi, une méta-analyse basée sur neuf études rapportées par la FDA si elle ne montre pas de différence entre les ISRS, les autres antidépresseurs et le placebo en termes d'incidence du suicide par année d'exposition, retrouve une augmentation des idéations, impulsions et tentatives de suicide sous antidépresseurs²⁸. Selon une autre méta-analyse comparant ISRS et placebo à partir de 477 études et plus de 40 000 sujets [données soumises à la *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA)], les ISRS élèvent le risque d'actes autoagressifs (OR de 1,6 ; IC95 % 1-2,6), mais pas de suicide (OR de 0,9 ; IC95 % 0,2-3,4), ni d'idéations suicidaires (OR de 0,8 ; IC95 % 0,4-1,6)²⁹.

Même si les méta-analyses permettent en synthétisant les données d'essais thérapeutiques d'atteindre une puissance statistique suffisante pour mettre en évidence des événements de survenue rare, leurs résultats sont difficilement généralisables à l'ensemble des sujets traités par antidépresseurs. En effet, ces méta-analyses portent exclusivement sur les sujets inclus dans des essais thérapeutiques, qui se déroulent sur une courte durée (4 à 12 semaines), chez des patients souffrant d'épisodes dépressifs d'intensité légère à modérée, et excluent le plus souvent les patients ayant des idées suicidaires ou une comorbidité (par exemple conduites addictives). Ainsi, les échantillons de patients évalués dans les essais thérapeutiques diffèrent considérablement de la population exposée aux antidépresseurs en conditions réelles de prescription^{30 31}. De plus, la courte durée d'évaluation ne permet pas de mettre en évidence une réduction des conduites suicidaires à moyen ou long termes, qui pourrait contrebalancer un éventuel accroissement en début de traitement³². Enfin, selon différents auteurs, les données issues des essais cliniques ne permettraient pas de conclure sur l'existence d'un lien entre antidépresseurs et conduites suicidaires en raison de l'hétérogénéité de la définition des conduites suicidaires³³. Donald Klein critique ainsi les décisions de la FDA, rappelant qu'aucun suicide n'est survenu au cours des études, et qu'il est difficile d'inférer un risque de suicide (sous-entendu par le terme « suicidalité ») à partir de données portant sur des idées suicidaires. Il souligne l'absence de définition précise et valide du terme « suicidalité » utilisé dans ces études et par la FDA, ainsi que le caractère rétrospectif des analyses de données, qui ont été collectées dans un autre objectif³⁴.

Etudes sur des populations cliniques

Les études menées dans des conditions naturelles de prescription en population clinique souffrent de limites d'extrapolation moins importantes que les essais thérapeutiques, même si les sujets inclus dans les études analysées ici sont recrutés à partir d'un service de santé (hospitalisation ou consultation), et ne sont donc pas totalement représentatifs de la population générale.

La *NIMH Collaborative Depression Study* a suivi 643 sujets, pendant plus de quatre ans, souffrant de dépression, traités ou non par antidépresseur³⁵. L'usage d'antidépresseur est associé à une diminution non significative des conduites suicidaires, celles-ci étant liées à la sévérité de la psychopathologie et aux antécédents de tentatives de suicide.

Une étude rétrospective de 521 patients traités par un même psychiatre pour dépression entre 1978 et 2000 a comparé les taux des conduites suicidaires pendant et après l'arrêt des traitements antidépresseurs³⁶. Elle montre que ce risque est multiplié par un facteur cinq après l'arrêt des antidépresseurs, qu'il s'agisse d'une rechute, d'un effet rebond, d'un sevrage, ou d'une inefficacité du traitement à l'origine de l'arrêt. Il n'existait pas, sur ce plan, de différence significative entre ISRS et tricycliques.

Trois études ont utilisé les données de la *General Practice Research Database* au Royaume-Uni, qui collige les informations collectées par plusieurs centaines de médecins généralistes³⁷⁻³⁹.

La première s'est intéressée aux sujets ayant eu une première prescription d'antidépresseur entre 1993 et 1999³⁷. Elle montre une augmentation du risque de tentative de suicide dans le premier mois de traitement et, particulièrement dans les neuf premiers jours, avec un risque multiplié par quatre par rapport aux sujets traités depuis au moins 90 jours ; le risque n'étant pas augmenté à l'arrêt du traitement.

Une étude cas-témoin intra-cohorte a comparé la survenue d'actes autoagressifs et de suicide chez 145 095 sujets souffrant de dépression ayant eu une première prescription d'antidépresseurs (ISRS et tricycliques) entre 1995 et 2001³⁸. Par comparaison aux tricycliques, les ISRS sont associés à un risque accru d'actes auto-agressifs chez les sujets de moins de 18 ans (OR de 1,6 ; IC95 % 1-2,5), mais pas dans l'échantillon total (OR de 0,99 ; IC95 % : 0,9-1,1). Le risque de suicide est moindre sous ISRS que sous tricycliques dans l'ensemble de l'échantillon (OR de 0,6 ; IC95 % 0,3-1,3).

La dernière étude avait pour objectif d'évaluer si le choix de l'antidépresseur était influencé par un profil de risque suicidaire, en comparant les facteurs de risque suicidaires chez des sujets recevant de l'Effexor® (n=27 096), du Prozac® (n=134 996) et du Seropram® (n=52 035)³⁹. Les patients traités par Effexor® avaient davantage d'antécédents de tentatives de suicide et d'hospitalisations en psychiatrie pour dépression que ceux traités par les autres produits. Ainsi, au Royaume Uni, l'Effexor® semble préférentiellement prescrit par les médecins généralistes à des patients à haut risque suicidaire.

En Nouvelle-Zélande, 57 361 patients traités par antidépresseurs ont été identifiés dans la base de données du *College of General Practitioners Research Unit* et suivis pendant 120 jours⁴⁰. Les sujets ayant des conduites suicidaires étaient comparés à ceux n'en ayant pas. Après la prise en compte dans les analyses

statistiques de l'âge, du sexe, du diagnostic de dépression et des idéations suicidaires, l'association qui existait antérieurement entre ISRS et conduites suicidaires disparaissait. Les auteurs attribuent donc l'association entre ISRS et conduites suicidaires au biais de confusion par indication, c'est à dire que l'indication de la prescription d'antidépresseur est elle-même associée à un risque accru de conduites suicidaires.

Une étude a rassemblé des données de remboursement de soins (HMO) concernant 65 103 patients âgés de 5 à 105 ans totalisant 82 285 épisodes de traitement antidépresseur entre 1992 et 2003 aux Etats-Unis⁴¹. Les patients étaient évalués durant les six mois suivant l'introduction du traitement. L'incidence du suicide était de 40 pour 100 000 épisodes de traitement (47,6 pour 100 000 patients) et celle des tentatives de suicide graves (nécessitant une hospitalisation) de 93 pour 100 000 épisodes de traitement (78 chez les sujets d'au moins 18 ans, IC95 % : 58-98). Le risque de tentative de suicide grave était maximal dans le mois qui précédait l'initiation du traitement puis déclinait progressivement. Le risque de suicide était stable sur la durée du traitement ; en particulier, il n'était pas significativement augmenté au cours du premier mois. Les auteurs ont comparé les nouveaux antidépresseurs figurant dans l'avertissement de la FDA en mars 2004 (bupropion, citalopram, fluoxétine, fluvoxamine, mirtazapine, néfazodone, paroxétine, sertraline, escitalopram, venlafaxine) avec les autres (essentiellement tricycliques et trazodone). Ils retrouvent une diminution de risque non significative avec les premiers (34/100 000 contre 51/100 000 pour le suicide et 76/100 000 contre 129/100 000 pour les tentatives de suicide). Avec les anciens produits, le risque de conduite suicidaire est significativement augmenté au cours du premier mois de traitement par rapport aux mois suivants.

Les deux dernières études se sont intéressées aux conduites suicidaires chez les sujets âgés. La première a évalué les antécédents de tentative de suicide de 101 personnes âgées dans le mois précédant leur hospitalisation pour épisode dépressif majeur⁴². Les patients n'ayant pas fait de tentative de suicide étaient plus fréquemment traités par antidépresseurs avant leur admission (OR 1,9 ; IC95 % : 1,1-3,4). Les auteurs concluent à un rôle protecteur des antidépresseurs dans cette classe d'âge.

La seconde étude a croisé les données de l'assurance maladie et le registre de décès de la province de l'Ontario⁴³. Elle a retrouvé 1138 cas de suicide survenus entre 1992 et 2000 chez les sujets âgés de plus de 65 ans. Deux tiers des victimes de suicide (68 %) avaient été traités par antidépresseur au cours des six mois précédant leur décès. En ce qui concerne le premier mois de traitement, les ISRS étaient associés à un risque de suicide cinq fois plus élevé que les autres antidépresseurs (OR 4,8 ; IC95 % : 1,9-12,2). Pour les mois suivants, le risque était similaire pour tous les antidépresseurs. Le risque de suicide violent était plus élevé pour les ISRS que pour les autres antidépresseurs. Cependant, les auteurs soulignent que le risque de suicide demeure dans l'absolu faible au cours du premier mois de traitement par ISRS (2,98/10 000 patients contre 0,62/10 000 pour les autres antidépresseurs), ce qui pourrait suggérer un effet spécifique des

ISRS chez des sujets vulnérables. Les auteurs considèrent par ailleurs que, si les ISRS diminuaient le risque suicidaire de 2 % chez les sujets souffrant de dépression majeure, le nombre de suicides évités surpasserait le nombre de suicides attribuables aux ISRS.

Autopsies psychologiques

Les autopsies psychologiques reposent l'évaluation rétrospective de la symptomatologie psychiatrique et du traitement chez les sujets suicidés, à partir du témoignage de proches et de professionnels de santé. Elles retrouvent jusqu'à 95 % de troubles de l'humeur chez les victimes de suicide, mais seulement 8 à 20 % d'entre elles étaient traitées par antidépresseur au moment de leur suicide⁴⁴⁻⁵⁰.

Dans le cadre d'une étude menée en Suède entre 1992 et 2000, les auteurs ont recherché par prélèvement sanguin la présence d'antidépresseurs chez près de 15 000 victimes de suicide et plus de 26 000 témoins morts de cause accidentelle ou naturelle⁵⁰. Les dosages étaient positifs chez 3 411 cas et 1 538 témoins, soit un rapport de pratiquement 4. Chez les adultes, les adolescents et les enfants, les ISRS étaient moins souvent associés au suicide que les autres antidépresseurs. Le risque suicidaire était même diminué chez les sujets déprimés traités par antidépresseur à dose efficace et « observants », par rapport aux sujets non traités ou traités avec une posologie insuffisante^{51 52}. De plus, une étude toxicologique s'étant intéressée aux morts intentionnelles ou accidentelles directement imputables à l'effet toxique des antidépresseurs a montré que 93 % des sujets sous ISRS utilisaient également d'autres substances telles que les tricycliques (25 %), l'alcool (26 %) ou les opiacés (28 %)⁵³.

Etudes épidémiologiques

Ces études reposent sur des corrélations écologiques, c'est à dire que des événements sont évalués à l'échelle globale d'une population (par exemple ici, évolution du taux de suicide en fonction du taux de consommation d'antidépresseurs), sans que ces événements soient documentés à l'échelon individuel (par exemple ici, on ignore si les sujets suicidés étaient ou non traités par antidépresseurs). Des études de ce type menées en Suède⁴⁵, en Australie⁵⁴, en Hongrie⁵⁵, en Finlande⁵⁶, en Irlande⁴⁹ et aux Etats-Unis^{57 58}, ont montré que l'augmentation de la consommation d'antidépresseurs, concomitante de l'introduction des ISRS dans les années 1990, s'est accompagnée d'une diminution des taux de suicide, particulièrement chez les sujets de plus de 30 ans. Ces études naturalistes comportent de nombreuses limites méthodologiques, liées à l'absence d'information à l'échelon individuel. Elles suggèrent néanmoins que la forte augmentation de la consommation d'antidépresseurs des années 1990 n'a pas été suivie d'une élévation des taux d'incidence du suicide. Toutefois, une éventuelle augmentation du risque de suicide pourrait difficilement être mise en évidence si elle est minime ou n'existe que dans une petite fraction vulnérable de

la population ou encore si cet excès de risque est masqué par un bénéfice plus important.

b) Antidépresseurs et conduites suicidaires chez l'enfant et l'adolescent

Ce chapitre a été rédigé par Marie TOURNIER, INSERM U657, Université Bordeaux 2

Chez les enfants et les adolescents, le débat sur l'impact des antidépresseurs sur les conduites suicidaires se complique d'un débat concernant leur efficacité dans cette population⁵⁹⁻⁶² et l'importante prévalence des idées suicidaires (27 %) dans cette tranche d'âge⁶³. Cependant, des augmentations d'incidence d'idéations suicidaires ont été rapportées dès les années 1990⁶⁴ et le nombre croissant d'essais thérapeutiques ciblant cette population a généré des questions concernant l'innocuité des antidépresseurs, en particulier des ISRS et des IRSNA⁶⁵.

Essais thérapeutiques

Selon la FDA, les enfants et les adolescents sous ISRS présenteraient un risque de conduites suicidaires accru par rapport à ceux qui n'en prenaient pas^{32 66}. Une méta-analyse récente a rassemblé les données de 24 essais cliniques randomisés et contrôlés, publiés ou non, conduits chez des patients de moins de 18 ans (n=4582) sur une durée de 4 à 16 semaines et impliquant des ISRS et des IRSNA²⁴. Seize de ces études concernaient la dépression. Les bases de données des études ont été fournies par l'industrie pharmaceutique à la FDA qui a conduit des analyses complémentaires sur les conduites suicidaires. Aucun suicide n'a été observé au cours de ces essais. Un seul d'entre-eux, une étude multicentrique évaluant la fluoxétine, montrait une augmentation significative des conduites suicidaires avec cet antidépresseur par rapport au placebo (OR 4,62 ; IC95 % : 1,02-20,9). La méta-analyse retrouvait une augmentation du risque d'idéations et de tentative de suicide chez les sujets souffrant de dépression traités par antidépresseurs par rapport à ceux qui recevaient du placebo (OR 1,66 ; IC95 % : 1,02-1,68). Sur 87 cas, 54 (62 %) impliquaient des idéations suicidaires et 33 (38 %) une tentative de suicide. Le risque de tentative de suicide était multiplié par 1,9 sous antidépresseurs (IC95 % : 1-3,63). Les auteurs de cette méta-analyse soulignent d'importantes variations entre les différentes études analysées et les difficultés d'interprétation liées au caractère rétrospectif de l'analyse, à la brève durée des essais, à la taille limitée des échantillons et à l'impossibilité de comparer les produits entre eux. De plus, de nombreuses informations étaient indisponibles dans la majorité des essais, comme les antécédents d'hospitalisation en psychiatrie, la durée du trouble, les conduites addictives et les comportements agressifs.

Une méta-analyse récente a rassemblé huit essais publiés et neuf non publiés chez des sujets de moins de 19 ans⁶⁷. A l'exception de la venlafaxine, les

antidépresseurs n'étaient pas associés à une augmentation de la survenue de conduites suicidaires par rapport au placebo. L'accroissement du risque lié à la venlafaxine s'expliquait principalement par la survenue plus fréquente d'idéations et non d'actes suicidaires. A noter que dans les essais, l'enregistrement des effets indésirables reposait le plus souvent sur la déclaration spontanée des patients ou de leurs familles et les conduites suicidaires n'étaient parfois pas enregistrées comme effets secondaires. Les auteurs soulignent que l'utilisation des données d'essais thérapeutiques chez l'enfant reste difficile en raison de l'hétérogénéité des méthodologies et des variations importantes des taux de réponse aux traitements actifs et au placebo dans les différentes études.

Deux études ont évalué des traitements psychothérapeutiques. La première est intéressante parce qu'elle retrouvait, chez 88 adolescents ne prenant aucun traitement médicamenteux, un taux d'incidence de conduites suicidaires proche de ceux rapportés dans les essais des médicaments antidépresseurs (12,5 %)⁶⁸. Ces sujets ne rapportaient aucun projet suicidaire ni antécédent de tentative de suicide à l'inclusion.

La seconde a comparé quatre groupes d'adolescents traités pour dépression par fluoxétine, thérapie cognitive et comportementale (TCC), les deux ou un placebo⁶¹. Les idéations suicidaires étaient améliorées de manière similaire dans les groupes recevant un traitement actif. Cependant, les sujets des deux groupes recevant de la fluoxétine (avec ou sans TCC) rapportaient plus fréquemment des automutilations ou des pensées concernant des actes d'automutilation (OR 2,19 ; IC95 % 1,03-4,62).

Etudes en population clinique

Une étude récente a été menée dans la population danoise âgée de 10 à 17 ans ayant reçu des antidépresseurs entre 1995 et 1999 (n=2 569) et une population témoin (n=50 000), à partir de quatre registres : le registre civil, le registre des médicaments, le registre des décès et le registre hospitalier (comprenant également les soins ambulatoires dispensés par les services hospitaliers)⁶⁹. La première partie de cette étude est constituée d'une analyse écologique qui montre une incidence de suicide stable malgré un accroissement important des traitements antidépresseurs sur la durée de l'étude dans cette tranche d'âge. La deuxième partie s'est intéressée aux caractéristiques des suicides observés : aucun des enfants morts par suicide n'utilisait d'antidépresseur dans les deux semaines précédant leur décès (deux prenaient des antidépresseurs au moment de leur suicide mais, du fait de la durée du suivi, ces sujets avaient alors plus de 18 ans). Parmi les 19 suicides, 14 étaient des garçons, aucun n'avait reçu de soin psychiatrique. Les cinq filles avaient pris des antidépresseurs sur la durée de l'étude, quatre avaient été longuement hospitalisées en psychiatrie et aucune n'avait comme diagnostic, principal ou secondaire, la dépression (deux « troubles psychotiques », un « trouble des conduites alimentaires » et un « trouble grave de la personnalité »). La dernière partie de l'étude évaluait le risque de suicide lié aux antidépresseurs après prise en compte statistique des antécédents d'hospitalisation en psychiatrie,

afin de réduire le biais de confusion par indication, une augmentation assez marquée du risque de suicide mais non significative (du fait de la faible puissance statistique) était mise en évidence (OR 4,47 ; IC95 % : 0,95-20,96).

Au cours des études cas-témoins utilisant la base de données de la GPRD décrites précédemment ciblant les nouveaux utilisateurs d'antidépresseurs, aucun suicide n'est mentionné chez les sujets âgés de 10 à 19 ans. Dans la population de la GPRD, 15 suicides sont survenus dans cette tranche d'âge entre 1993 et 1999 ; aucun d'entre eux n'avait reçu d'antidépresseurs³⁸.

Une étude déjà évoquée, conduite aux Etats-Unis à partir des données de remboursement de soins⁴¹ a inclus 5 107 épisodes de traitement antidépresseur de sujets de moins de 18 ans entre 1992 et 2003. Dans les six mois de suivi, on dénombre 3 suicides et 17 tentatives de suicide graves (314 pour 100 000 épisodes de traitement, IC95 % : 160-468). Le risque de survenue des tentatives de suicide suit, dans le temps, une courbe similaire à celle des adultes, avec un risque supérieur dans le mois précédant le traitement, une réduction brutale de ce risque dans le premier mois de traitement puis un déclin progressif.

Une autre étude rétrospective menée, également aux USA à partir des données de remboursement de soins (*Medicaid* et *Health Medical Organization*), chez 24 119 sujets âgés de 12 à 18 ans avec un diagnostic de dépression majeure entre 1997 et 2003⁷⁰ montrait aucune augmentation du risque de tentative de suicide sous antidépresseurs. Les traitements d'une durée d'au moins 180 jours réduisaient, au contraire, le risque de tentative de suicide de manière significative par rapport aux traitements courts (moins de 55 jours).

Autopsies psychologiques

Dans une autopsie psychologique menée aux USA, 12 de 49 adolescents morts par suicide (24 %) avaient reçu une prescription d'antidépresseurs, mais les analyses toxicologiques se sont révélées négatives pour les antidépresseurs chez l'ensemble d'entre eux⁶⁵.

Une seconde étude américaine a étudié les 58 décès par suicide ou accident survenus entre 1993 et 1998 dans la ville de New York chez des sujets de moins de 18 ans⁷¹. Des antidépresseurs ont été détectés par analyse toxicologique chez quatre d'entre eux (6,9 %) ; deux analyses étaient positives pour l'imipramine et deux pour la fluoxétine.

Une étude suédoise a comparé 14 857 suicides et 22 422 morts d'une autre cause entre 1992 et 2000⁵⁰. Chez les 52 sujets de moins de 15 ans morts par suicide, sept (13,5 %) avaient une toxicologie positive pour des antidépresseurs, dont aucun ISRS. Chez les 326 sujets âgés de 15 à 19 ans victimes de suicide, 13 (4 %) avaient une toxicologie positive pour des antidépresseurs, le risque associé aux ISRS étant inférieur à celui des autres antidépresseurs.

Etudes épidémiologiques

La *Task Force of the American College of Neuropsychopharmacology* a utilisé des données épidémiologiques rassemblées par l'OMS qui suggéraient une diminution moyenne d'environ un tiers des taux de suicide chez les sujets âgés de 15 à 24 ans dans 15 pays au cours des 14 dernières années⁷². Ce déclin coïncide avec l'élargissement de la prescription des antidépresseurs, principalement des ISRS.

Les taux de suicide diminuent chez les adolescents aux Etats-Unis depuis le début des années 1990, date d'introduction des ISRS^{73 74}. Chez les sujets âgés de 10 à 19 ans, il existe une relation négative significative entre les variations régionales de prescription d'antidépresseurs et les variations régionales du taux de suicide, une croissance de 1 % de la prescription d'antidépresseurs étant associée à une diminution de l'incidence du suicide de 0,23 /100 000 / an⁷³. En Grande Bretagne, les taux de suicide et tentative de suicide n'ont pas augmenté chez les adolescents depuis le début des années 1990^{75 76}. De même, en Australie, le taux de suicide est resté stable entre 1991 et 2000 chez les adolescents de plus de 14 ans, malgré l'augmentation de la prescription des antidépresseurs⁵⁴. Les groupes de sujets chez lesquels on notait la plus forte augmentation d'antidépresseurs bénéficieraient d'une diminution du risque de suicide.

c) Hypothèses concernant le lien entre antidépresseurs et conduites suicidaires

Plusieurs mécanismes sous-jacents à une éventuelle augmentation des conduites suicidaires par les médicaments antidépresseurs ont été évoqués. Depuis la découverte des premiers antidépresseurs, les premiers jours de traitement sont considérés à haut risque suicidaire en raison de la « levée d'inhibition »^{24 33}. Au cours de cette phase, les pensées pessimistes et les émotions négatives restent inchangées, tandis que le ralentissement psychomoteur s'améliore. Ainsi, le patient récupérerait suffisamment d'énergie pour « passer à l'acte » et éventuellement se suicider. Une étude observationnelle a effectivement retrouvé un risque accru de suicide dans le mois qui suit l'introduction du traitement antidépresseur, et plus particulièrement dans les premiers jours³⁷. Les auteurs relient cependant ce résultat à l'absence d'amélioration de l'état dépressif du fait du délai d'action de ces médicaments et non à une levée d'inhibition ; autrement dit, le risque existant avant l'introduction du traitement persiste mais n'est pas accru par celui-ci. Cette hypothèse est corroborée par les résultats d'une autre étude observationnelle qui montre un risque accru de tentative de suicide dans le mois qui précède l'introduction du traitement suivi d'une diminution progressive de ce risque au cours du traitement, ainsi qu'un risque de suicide non majoré au cours du premier mois de traitement par comparaison aux mois ultérieurs⁴¹.

Une hypothèse alternative pourrait être l'augmentation du risque suicidaire du fait de la survenue d'effets indésirables des antidépresseurs, tels que l'insomnie, l'agitation, l'irritabilité et l'anxiété, ou l'induction de virages de

l'humeur maniaques ou mixtes, chez des patients présentant un trouble bipolaire de l'humeur non encore identifié⁷⁷⁻⁷⁹. En effet, les états mixtes (association de symptômes dépressifs et maniaques) comportent un risque accru de suicide, en particulier lorsqu'ils associent idées et humeur négatives avec une agitation psychomotrice. De plus, les troubles bipolaires débutant sont très rarement identifiés chez les enfants et les adolescents^{80 81}.

Les conduites suicidaires pourraient également être liées à des symptômes de sevrage induits par une mauvaise observance des traitements antidépresseurs⁷⁸. Bien que les guides de bonne pratique recommandent une durée minimale de six mois pour les traitements antidépresseurs dans le but d'éviter rechutes et récurrences, les traitements de courte durée sont très fréquents⁸²⁻⁸⁵.

Ces mécanismes ne sont pas spécifiques aux enfants ou aux adolescents. S'il s'avère que le risque de conduites suicidaires sous traitement antidépresseur est propre à ces classes d'âge, elles pourraient être liées à une modulation pharmacologique différente de réseaux neurochimiques en voie de maturation ou à une différence développementale de la nature de la maladie dépressive entre les enfants et les adultes⁸⁶.

d) Commentaires sur les données de la littérature

Une des difficultés majeures pour l'interprétation de ces études est liée au biais de confusion par indication : l'indication de la prescription d'antidépresseur étant elle-même associée à un risque accru de conduites suicidaires. Idéations suicidaires et tentative de suicide sont en effet des symptômes de la dépression selon les critères diagnostiques internationaux utilisés dans les études⁸⁷. Or, ce biais a été rarement pris en compte dans les analyses. La comparaison du risque associé aux différents produits est également d'interprétation difficile. En effet, certains antidépresseurs pour lesquels un excès de conduites suicidaires a été mis en évidence, pourraient, en raison d'une mise sur le marché récente ou d'un mécanisme d'action particulier, être utilisés de manière préférentielle dans des troubles sévères ou résistants, tandis que des antidépresseurs plus anciens seraient prescrits à des sujets les ayant bien tolérés antérieurement (effet de déplétion des sujets à risque)^{39 88}.

L'existence d'un risque accru de conduites suicidaires chez les sujets traités par antidépresseurs a été mise en évidence quasi-exclusivement sur des populations de sujets inclus dans des essais thérapeutiques, dont la faible représentativité vis à vis de la réalité du terrain a déjà été soulignée. Même dans ce cadre, la plupart des méta-analyses ne mettent pas en évidence d'augmentation de risque de conduites suicidaire. Il faut souligner qu'aucune méta-analyse portant sur ces essais thérapeutiques ne montre un risque accru de suicide chez les sujets traités par antidépresseur, les effets adverses portant exclusivement sur l'augmentation des idéations suicidaires ou des gestes auto-agressifs. Les études observationnelles portant sur des populations cliniques ou les études épidémiologiques ne montrent pas non plus d'augmentation de risque, que ce soit

chez l'adulte, l'enfant ou l'adolescent. Il faut également rappeler qu'un des bénéfices de l'extension de l'usage des ISRS est le remplacement des traitements tricycliques, plus toxiques en cas d'intoxication volontaire. Comme 20 % des suicides médicamenteux impliquent des antidépresseurs, 300 à 450 morts seraient évitées en Angleterre chaque année du fait de l'introduction de molécules très faiblement toxiques en cas de surdosage³². Ainsi, de nombreux auteurs continuent à recommander l'usage des antidépresseurs en première ligne thérapeutique dans la dépression^{89 90}.

A noter qu'aucune étude évaluant les relations entre antidépresseurs et risque suicidaire n'a été à notre connaissance menée sur la population française, probablement du fait de l'absence de base de données permettant de documenter de manière concomitante ces deux types d'événements.

e) Estimation par analyse de décision du nombre de suicides évités/induits par les traitements antidépresseurs dans la population française

L'étude suivante a été réalisée pour le présent rapport par Audrey Cougnard, Adeline Grolleau, Marie Tournier et Hélène Verdoux, INSERM U657, Université Bordeaux 2

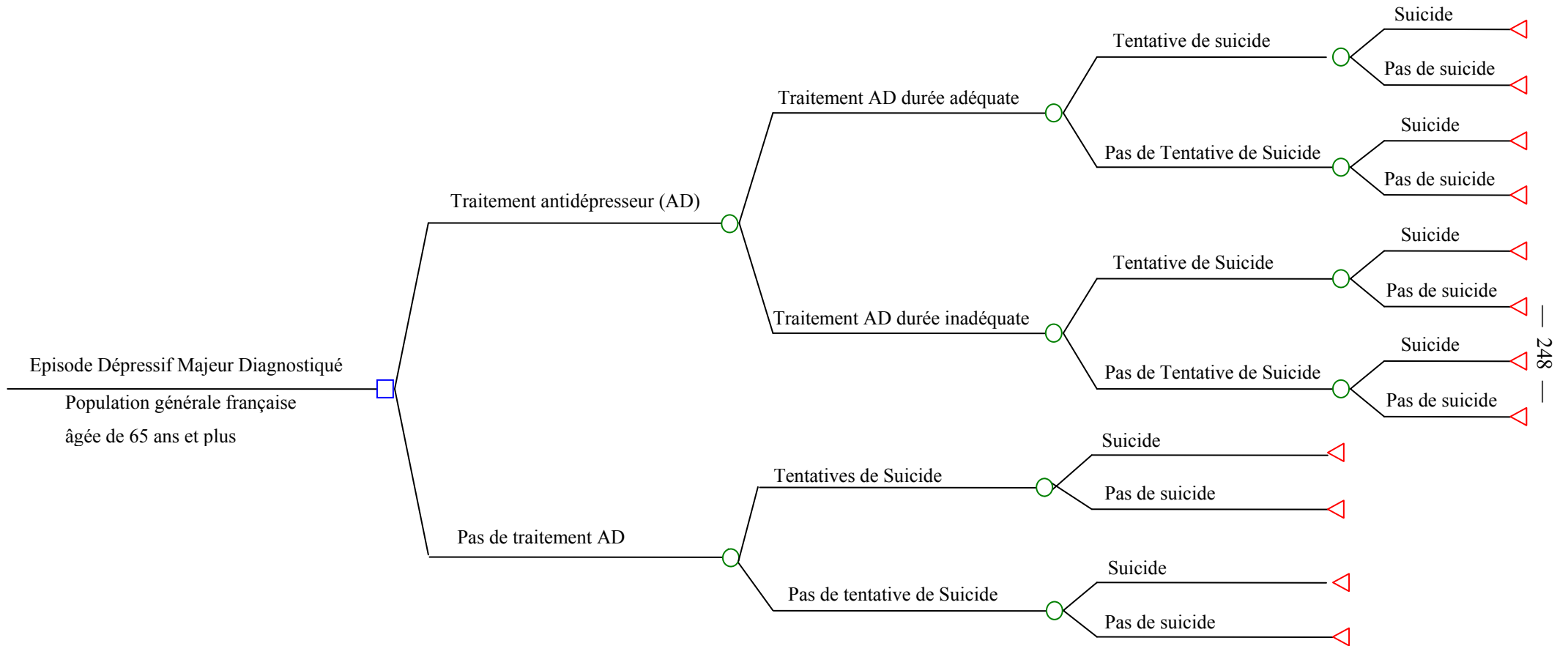
Du fait de l'absence de données sur le sujet, nous avons réalisé, une modélisation dont l'objectif était d'estimer le nombre de suicides évités/induits par les traitements antidépresseurs chez les sujets présentant une dépression caractérisée, en conditions réelles de prescription. La modélisation est une approche méthodologique particulièrement utile dans les situations où les données disponibles sont insuffisantes pour répondre à une question, et/ou des études de terrain ne sont pas réalisables du fait de contraintes méthodologiques, de temps ou de moyens. Partant de données déjà collectées (résultats d'études cliniques et épidémiologiques; données françaises de mortalité, d'incidence, d'utilisation de médicaments, etc.) et prenant en compte l'épidémiologie de la maladie en France et les caractéristiques de l'exposition au médicament, la modélisation permet de produire une estimation du nombre de cas évités ou induits d'un événement donné. La modélisation basée sur une analyse de décision permet de comparer différentes stratégies thérapeutiques afin d'identifier celle qui offrira le bénéfice attendu le plus élevé. Ces méthodes ont été largement utilisées par les décideurs de santé publique dans des analyses bénéfices/risques pour évaluer l'apport de stratégies de dépistage (cancer de la prostate par exemple) ou des programmes de vaccination (hépatite B par exemple). La réalisation d'une analyse de décision nécessite une simplification des stratégies thérapeutiques explorées, en particulier concernant le nombre de caractéristiques individuelles pouvant influencer sur la réponse au traitement, et le nombre d'événements pouvant survenir lors de la prise d'un traitement en conditions réelles de prescription.

Présentation de la méthode

L'impact des antidépresseurs sur le risque suicidaire a été exploré sur une population théorique incluant exclusivement des sujets souffrant d'une dépression diagnostiquée, pour lesquels se pose, en conditions réelles de prescription, le choix de traiter ou ne pas traiter par antidépresseur. Une dépression a été définie comme un épisode dépressif majeur (épisode isolé ou récurrent) selon les critères diagnostiques internationaux. Deux stratégies d'intervention ont été comparées : 1) « traitement antidépresseur », défini comme la prescription d'un antidépresseur à posologie efficace, quelle que soit la classe pharmacologique, et quel(s) que soi(en)t le(s) traitement(s) associé(s) (psychothérapiques ou médicamenteux), le prescripteur, et le contexte de prescription (ambulatoire ou hospitalisation) ; 2) « pas de traitement antidépresseur », quel(s) que soi(en)t le(s) traitement(s) associé(s) (psychothérapiques ou médicamenteux). Une durée inadéquate de prise du traitement antidépresseur a été définie comme une prise de traitement d'une durée inférieure ou égale à un mois (c'est à dire inférieure ou égale au délai d'action des antidépresseurs, et très inférieure à la durée minimale recommandée de traitement de 6 à 8 mois après la rémission des symptômes). La fréquence de survenue des décès par suicide a été estimée sur une période de un an, correspondant approximativement à la durée de l'épisode dépressif et d'un traitement adapté.

L'impact du choix de la stratégie thérapeutique sur le suicide a été étudié dans trois tranches d'âge: chez les adolescents et les adultes jeunes (10-19 ans), chez les adultes (20-64 ans) et chez les personnes âgées (65 ans et plus). Un arbre de décision a été élaboré pour chaque tranche d'âge à l'aide du logiciel Tree-Age⁹¹. Pour illustration, l'arbre des « 65 ans et plus » est représenté sur la Figure 23. La lecture de l'arbre se fait de gauche à droite, les événements se succédant dans cet ordre. Par exemple, la branche supérieure « traitement antidépresseur », représente les sujets âgés de 65 ans et plus, issus de la population générale, souffrant d'un épisode dépressif majeur diagnostiqué, traités par antidépresseur, sur une durée adéquate, ayant effectué une (ou des) tentative(s) de suicide et décédés par suicide.

Figure 23 : Arbre de décision pour les sujets âgés de 65 ans et plus souffrant de dépression caractérisée



Chaque fois que des estimations issues d'études françaises étaient disponibles (par exemple, incidence du suicide), ces données quantitatives ont été utilisées pour l'analyse de décision (Tableaux 86, 87, 88). Concernant les paramètres nécessaires à la réalisation de l'arbre pour lesquels aucune donnée quantitative n'était disponible, les hypothèses suivantes ont été faites :

- (i) Le fait que l'épisode dépressif majeur soit diagnostiqué diminue le risque de suicide, quelle que soit la prise en charge proposée: sur la base de l'estimation que le risque de suicide est multiplié par 40 chez les sujets souffrant de dépression diagnostiquée ou non par rapport aux sujets de la population générale⁹², nous avons considéré que le risque de suicide était multiplié par 20 fois lorsque la dépression était diagnostiquée, tous types de prise en charge confondus.
- (ii) L'absence de traitement antidépresseur chez les sujets présentant une dépression diagnostiquée augmente le risque de suicide, conduisant à un risque de suicide 30 fois plus élevé chez ces sujets par rapport à la population générale.
- (iii) Un traitement antidépresseur de durée adéquate diminue par six le risque de suicide chez les sujets diagnostiqués par rapport à l'absence de traitement. Nous faisons donc ici l'hypothèse, plutôt pessimiste, que même en cas de traitement adéquat par antidépresseur, le risque de suicide ne revient pas au niveau de base de la population générale, et est cinq fois plus élevé.
- (iv) La prise de traitement antidépresseur sur une durée inadéquate augmente de 50 % le risque de suicide par rapport à l'absence de traitement antidépresseur. Les sujets ayant arrêté le traitement avant le délai d'action de ce dernier n'ont, en effet, pas bénéficié des effets bénéfiques du traitement (donc présentent au moins la même probabilité que les sujets ne recevant pas de traitement antidépresseur) tout en subissant les effets indésirables pouvant survenir lors de l'instauration du traitement (insomnie, tension interne) qui peuvent favoriser un passage à l'acte. Nous faisons donc l'hypothèse, là encore plutôt pessimiste, qu'un traitement de durée inadéquate augmente considérablement le risque de suicide, qui devient 45 fois plus élevé que celui de la population générale.
- (v) Des tentatives de suicide effectuées après le diagnostic d'épisode dépressif majeur multiplie par 5 le risque de suicide, par rapport aux sujets sans antécédent de tentative de suicide. La probabilité de survenue d'une tentative de suicide a été estimée à partir du rapport entre le nombre de tentatives de suicide et le nombre de suicides : 22 tentatives pour 1 suicide chez les adolescents ;

14 tentatives pour 1 suicide chez les 18-64 ans et plus 3 tentatives pour 1 suicide chez les 65 ans et plus^{93 94}.

Tableau 86. Probabilités appliquées dans l'analyse de décision portant sur les sujets âgés de 10 à 19 ans souffrant de dépression dans la population française

Variable	Valeur dans le modèle initial	Intervalle de variation pour l'analyse de sensibilité	Référence
Population générale française			
Prévalence annuelle des épisodes dépressifs majeurs diagnostiqués	2,1 %	1-10 %	Expertise Collective INSERM ⁸
Nombre de sujets âgés de 10 à 19 ans	7 765 221		INSEE ⁹⁵
Incidence annuelle de suicide	2,5/100 000/an		INSERM ⁹⁶
Population avec un épisode dépressif majeur diagnostiqué			
Risque de suicide par rapport à la population générale	20	10-50	Hypothèse
Nombre annuel de tentatives de suicide pour un suicide	22	10-100	Ministère de la Santé et des Solidarités ⁹³
Population avec un épisode dépressif majeur diagnostiqué traité			
Prévalence annuelle de traitement antidépresseur avec une durée de prise adéquate	70 %	10-100%	Hypothèse

Tableau 87. Probabilités appliquées dans l'analyse de décision portant sur les sujets âgés de 20 à 64 ans souffrant de dépression dans la population française

Variable	Valeur dans le modèle initial	Intervalle de variation pour l'analyse de sensibilité	Référence
Population générale française			
Prévalence annuelle des épisodes dépressifs majeurs diagnostiqués	5 %	1-10 %	Hypothèse
Nombre de sujets âgés de 20 à 64 ans	34 380 324		INSEE ⁹⁵
Incidence annuelle de suicide	20/100 000/an		INSERM ⁹⁶
Population avec un épisode dépressif majeur diagnostiqué			
Risque de suicide par rapport à la population générale	20	10-50	Hypothèse
Nombre annuel de tentatives de suicide pour un suicide	14	2-20	OMS ⁹⁴
Population avec un épisode dépressif majeur diagnostiqué traité			
Prévalence annuelle de traitement antidépresseur avec une durée de prise adéquate	71 %	10-100 %	Lecadet et al ⁹⁷

Tableau 88. Probabilités appliquées dans l'analyse de décision portant sur les sujets âgés de 65 ans et plus souffrant de dépression dans la population française

Variable	Valeur dans le modèle initial	Intervalle de variation pour l'analyse de sensibilité	Référence
Population générale française			
Prévalence annuelle des épisodes dépressifs majeurs diagnostiqués	3,1 %	1-10 %	Ritchie et al ⁷
Nombre de sujets âgés de 65 ans et plus	9 751 902		INSEE ⁹⁵
Incidence annuelle de suicide	31/100 000/an		INSERM ⁹⁶
Population avec un épisode dépressif majeur diagnostiqué			
Risque de suicide par rapport à la population générale	20	10-50	Hypothèse
Nombre annuel de tentatives de suicide pour un suicide	3	1-10	OMS ⁹⁴
Population avec un épisode dépressif majeur diagnostiqué traité			
Prévalence annuelle de traitement antidépresseur avec une durée de prise adéquate	70 %	10-100 %	Hypothèse

Comme de nombreux paramètres nécessaires à la réalisation de l'analyse de décision reposent sur des hypothèses, il est donc nécessaire de s'assurer que les résultats obtenus restent stables si les probabilités changent. Pour les deux stratégies d'intervention, « traitement antidépresseur » et « pas de traitement antidépresseur », des analyses dites « de sensibilité » ont été réalisées afin d'évaluer si les résultats sont sensiblement modifiés lorsque l'on fait varier les différentes probabilités. Par exemple, pour le risque de suicide initialement fixé à 20 chez les sujets âgés de 65 ans et plus, nous avons exploré des variations du risque allant de 10 à 50 (Tableau 88).

L'analyse de décision permet de calculer le nombre de suicide pour les deux stratégies d'intervention « traitement antidépresseur » et « pas de traitement antidépresseur ». La différence entre les deux nombres donne celui des suicides « évités » pour la population concernée, si la stratégie « traitement antidépresseur » diminue le risque de suicide par rapport à la stratégie « pas de traitement antidépresseur », ou le nombre de suicide « induits », si cette stratégie augmente le risque de suicide. Ces estimations permettent de calculer le nombre de sujets qu'il convient de traiter (*Number Needed to Treat*, NNT) pour éviter un suicide.

Résultats

Pour les trois tranches d'âge considérées, la stratégie « traitement antidépresseur » permet d'éviter plus de 50 % des suicides par rapport à la stratégie « pas de traitement antidépresseur ». Chez les sujets âgés de 10 à 19 ans, le nombre de suicides serait de 45 par an pour la stratégie « pas d'antidépresseur » (Tableau 89), la stratégie « traitement par antidépresseur » permettant d'éviter 19 suicides par an. Pour prévenir un suicide par an, le nombre de sujets à traiter serait de 8 584. Chez les sujets âgés de 20 à 64 ans, le nombre de suicides serait de 5 363 par an pour la stratégie « pas d'antidépresseur » (Tableau 89), la stratégie

« traitement par antidépresseur » permettant d'éviter 2 198 suicides par an. Le nombre de sujets à traiter pour prévenir un suicide par an serait de 782. Chez les sujets âgés de 65 ans et plus, le nombre de suicides serait de 1 111 par an pour la stratégie « pas d'antidépresseur » (Tableau 89), la stratégie « traitement par antidépresseur » permettant d'éviter 461 suicides par an. Le nombre de sujets à traiter pour prévenir un décès par suicide par an serait de 656.

Tableau 89. Nombre de suicides induits par les stratégies « traitement antidépresseur » et « pas de traitement antidépresseur » chez les sujets souffrant de dépression diagnostiquée

	Nombre de suicides induits par les stratégies	
	Traitement antidépresseur	Pas de traitement antidépresseur
Sujets âgés de 10 à 19 ans	26	45
Sujets âgés de 20 à 64 ans	3 165	5 363
Sujets âgés de 65 ans et plus	650	1 111

Pour toutes les tranches d'âge, les analyses de sensibilité (Tableau 90) montrent que l'efficacité de la stratégie « traitement par antidépresseur » dépend de la fréquence de traitement antidépresseur avec une durée de prise adéquate. Par exemple, pour les 10-19 ans, la valeur seuil de cette fréquence doit être au minimum de 42 % pour conclure que la stratégie « traitement par antidépresseur » induit moins de suicides que la stratégie « pas d'antidépresseur ». Pour les trois tranches d'âge, les résultats ne sont pas sensibles aux variations des autres probabilités.

Tableau 90. Analyses de sensibilité

Variable	Nombre de sujets nécessaires à traiter pour prévenir sur un an un décès par suicide chez les sujets souffrant de dépression diagnostiquée								
	Sujets âgés de 10 à 19 ans			Sujets âgés de 20 à 64 ans			Sujets âgés de 65 ans et plus		
	Min ¹	Max ²	Seuil ³ (%)	Min ¹	Max ²	Seuil ³ (%)	Min ¹	Max ²	Seuil ³ (%)
Population générale française									
Prévalence annuelle des épisodes dépressifs majeurs diagnostiqués	7 770	8 8328	Aucun	781	782	Aucun	654	655	Aucun
Population avec un épisode dépressif majeur diagnostiqué									
Risque de suicide par rapport à la population générale	16 313	3 077	Aucun	1 845	215	Aucun	1 393	221	Aucun
Nombre annuel de tentatives de suicide pour un suicide	9 066	6 798	Aucun	1 057	692	Aucun	713	510	Aucun
Population avec un épisode dépressif majeur diagnostiqué traité									
Prévalence annuelle de traitement antidépresseur avec une durée de prise adéquate	NA ⁴	4 292	42	NA ⁴	363	48	NA ⁴	318	42

1. Nombre de sujets nécessaires à traiter pour l'hypothèse minimale des intervalles
2. Nombre de sujets nécessaires à traiter pour l'hypothèse maximale des intervalles
3. Seuils à partir duquel le nombre de suicides induits par la stratégie « traitement antidépresseur » est supérieur au nombre de suicides induit par la stratégie « pas de traitement antidépresseur ».
4. Non applicable. Variable pour laquelle la stratégie « pas de traitement antidépresseur » est plus efficace que la stratégie « traitement antidépresseur »

Commentaires

Ces résultats doivent être interprétés en tenant compte de plusieurs limites inhérentes à cette approche méthodologique. Tout d'abord, du fait de l'absence de données issues d'études françaises, nombre d'hypothèses ont été faites pour les probabilités ; pour pallier cette limite des analyses de sensibilité ont été réalisées, montrant que les résultats sont comparables même lorsque l'on fait varier ces valeurs dans une fourchette assez large. Nous n'avons pas différencié dans la stratégie « pas de traitement antidépresseur » les sujets n'ayant aucun traitement, de ceux ayant un traitement médicamenteux autre qu'un antidépresseur (par exemple, anxiolytique, phytothérapie) ou un traitement psychothérapique ; nous avons fait l'hypothèse que la proportion de sujets bénéficiant de ces autres traitements était identique dans les deux stratégies, ce qui n'est pas établi. Enfin, nous n'avons considéré que l'effet de deux événements survenant après le diagnostic sur le risque de suicide : la durée adéquate de prise de traitement antidépresseur et les tentatives de suicide effectuées après le diagnostic ; nous n'avons donc pas pris en compte d'autres événements (par exemple, survenue d'un effet indésirable, dosage adéquat ou non) ou caractéristiques individuelles (par exemple, trouble lié à l'usage d'alcool ou de substances psychoactives) qui peuvent modifier le risque suicidaire.

Cette étude montre cependant que l'instauration d'un traitement antidépresseur permet d'éviter un nombre important de suicides dans toutes les tranches d'âge considérées, à condition que près de la moitié des sujets traités prennent ce traitement pendant une durée adéquate. Il convient de plus de souligner que ces résultats ont été obtenus avec des hypothèses peu favorables aux traitements antidépresseurs : persistance d'un risque important de suicide même en cas de traitement de durée adéquate ; augmentation majeure du risque en cas de traitement de durée inadéquate, supérieur à celui existant en l'absence de traitement. Ces résultats sont importants à prendre en considération dans le débat sur l'impact des antidépresseurs sur le risque suicidaire, car des campagnes médiatiques disqualifiant ces médicaments, ou des mesures visant à restreindre leur usage dans les dépressions caractérisées pourraient contribuer à augmenter la mortalité par suicide en France.

2. Médicaments psychotropes et accidents de la voie publique

Une revue exhaustive de cette question ayant été faite dans le rapport d'A. Cadet pour l'OFDT (Cf. question 1), nous reprendrons ici les données issues de ce rapport concernant les psychotropes et les accidents⁹⁸.

a) Données expérimentales et épidémiologiques

Dans ce rapport, sont tout d'abord présentées des données expérimentales issues de tests de laboratoire explorant le maintien ou l'altération des fonctions de base nécessaires à la conduite d'un véhicule parmi d'autres véhicules en

circulation, en cas de prise ponctuelle ou chronique de médicaments. Ces études, effectuées sur simulateurs de conduite ou en conduite réelle, ont notamment contribué à l'établissement d'un classement par des experts belges et néerlandais des différents psychotropes en fonction de leur dangerosité probable⁹⁹. Ce classement est échelonné de la classe I, concernant les médicaments pour lesquels les études scientifiques n'ont pas démontré d'effet négatif sur la conduite, à la classe III concernant les médicaments ayant des effets marqués sur la conduite automobile (Tableau 91). Les médicaments considérés comme les plus dangereux pour la conduite, qui incluent principalement des benzodiazépines, sont listés dans le Tableau 92. Les molécules considérées comme à très faible risque par cette classification (Classe II.1) sont le clobazam (Urbanyl[®]) et la buspirone (Buspar[®]) pour les anxiolytiques, le témazépam (Normison[®]) pour les hypnotiques, et enfin les ISRS (Prozac[®], Deroxat[®], Floxifral[®], Zoloft[®]) pour les antidépresseurs. Les limites de cette classification sont liées au fait que les données obtenues dans ces conditions expérimentales pourraient ne pas être valides dans des situations de conduite réelle mettant en jeu des fonctions plus complexes¹⁰⁰. De plus, les tests de laboratoire sont en général réalisés sur des sujets sains et jeunes, alors que les consommateurs de psychotropes sont en moyenne plus âgés et porteurs de pathologies sous-jacentes.

Tableau 91. Classement des psychotropes selon leur dangerosité pour la conduite

Classe I	Médicament dont l'effet négatif sur les performances de conduite, démontré par des études scientifiques, est improbable.
Classe II.1	Médicaments susceptibles d'induire des effets négatifs mineurs sur les performances de conduite sur la base des données expérimentales.
Classe II.2	Médicaments susceptibles d'induire des effets négatifs modérés sur les performances de conduite sur la base des données expérimentales.
Classe II*	Médicaments pour lesquels un effet négatif sérieux est improbable. En l'absence de données expérimentales, il n'a pas été possible d'établir l'intensité d'un effet éventuel, ni même sa présence. A considérer comme une classe II.
Classe III	Médicaments dont les effets négatifs sévères sur les performances de conduite sont très probables et démontrées par des études scientifiques.
Classe III*	Médicament présumé potentiellement dangereux pour la conduite sur la base de son profil pharmacologique. L'absence de données expérimentales suffisantes ne permet pas de confirmer cette présomption. Devrait être considéré comme une classe III.

Tableau 92. Médicaments psychotropes considérés comme les plus dangereux pour la conduite automobile (classe III)⁹⁸

Molécule	Nom de commercialisation	Classe thérapeutique	Demi-vie d'élimination		Classe	Effet résiduel
Diazépam	Valium®	BZD Anxio	longue	20 à 50 h	III	oui
Bromazépam	Lexomil®	BZD Anxio	longue	8 à 20 h	III	oui
Lorazépam	Temesta®	BZD Anxio	inter	10 à 20h	III	oui
Clotiazépam	Vératran®	BZD Anxio	inter	4 à 18 h	III*	?
Flunitrazépam	Rohypnol®	BDZ hypno	longue	13,5 à 35 h	III	oui
Méprobamate	Equanil®	Anxio Carbamates		6 à 16h	III	?
Hydroxyzine	Atarax®	Anxio Hydroxyzine		7 à 20h	III	?
Prométhazine	Phénergan®	Phénothiazine ² (sédatif)		5 à 14h	III	?
Phénobarbital	Gardénal®	Anticonvulsivant (Hypnotique)		37 à 100h	III	?
Amitriptyline	Laroxyl®	ATD tricyclique		8 à 51 h	III	
Miansérine	Athymil®	Divers ATD		6 à 40h	III	

BZD : benzodiazépine ; anxio : anxiolytique ; ATD : antidépresseur

La demi-vie d'élimination indiquée ne tient pas compte de celle d'éventuels métabolites actifs.

Les études épidémiologiques évaluant la responsabilité des médicaments psychotropes dans les accidents de la voie publique fournissent des résultats contradictoires. Certaines ne mettent pas en évidence d'excès de risque lié à l'usage de benzodiazépines. L'étude de Merlin et collaborateurs¹⁰¹, réalisée en 1988 au CHU d'Angers auprès de 363 accidentés de la route (piétons inclus), a identifié des benzodiazépines et des barbituriques dans le sang de 7,7 % et 2,4 % des accidentés, respectivement. Les conducteurs ayant absorbé des psychotropes, à savoir benzodiazépines et barbituriques, étaient significativement plus responsables d'accident que ceux n'en ayant pas consommé (avec ou sans consommation d'alcool associée). Cet excès était toutefois significatif exclusivement pour la présence de barbituriques, aucune association avec la responsabilité d'un accident n'était mise en évidence pour les benzodiazépines. Une étude française réalisée sur 3 147 conducteurs accidentés responsables ou non de l'accident a également montré que la prévalence des benzodiazépines chez les responsables d'accidents ne différait pas de celle trouvée chez les non responsables, alors que cette même étude confirmait que l'alcool multipliait par deux le risque d'accident pour 0,2 et 0,8g/l d'alcool, et par 6 au-delà de 0,8g/l¹⁰². Une autre étude française¹⁰³ réalisée sur 168 prélèvements sanguins de conducteurs accidentés a mis en évidence un surcroît de risque lié à la présence de benzodiazépines dans le sang, 20,8 % des conducteurs présumés responsables avaient des benzodiazépines dans le sang contre 9,1 % des non-responsables (RR = 2).

D'autres études suggèrent que l'usage de benzodiazépines augmente le risque d'accident. Une étude anglaise¹⁰⁴ a mis en évidence un risque d'accidents de la route multiplié par 2 chez les consommateurs de benzodiazépines et apparentés consommées dans la journée, surtout marqué pour les hypnotiques à demi-vie courte et les anxiolytiques à demi-vie longue. Une étude multicentrique française (Grenoble, le Havre, Limoges, Lyon, Poitiers et Strasbourg) a comparé la prévalence des dosages sanguins positifs pour toutes les substances psychoactives licites et illicites dans un groupe de conducteurs accidentés et un groupe témoin de sexe et d'âge comparables¹⁰⁵. Les échantillons de sang ont été collectés de juin 2000 à septembre 2001 chez 900 conducteurs de voiture impliqués dans des accidents de la route non mortels et admis aux urgences. Le groupe témoin était constitué par 900 patients ayant leur permis de conduire, admis dans les mêmes services d'urgence que les cas pour un motif autre que traumatique. Les cas et les témoins ayant reçu de la morphine, des benzodiazépines ou des barbituriques pendant le transport aux urgences ont été exclus. Les médicaments psychotropes isolés (sans dosage positif pour les autres psychotropes) ont été identifiés plus fréquemment dans le sang des conducteurs (15,8 %) que dans celui des témoins (11,9 %). La prévalence augmentait avec l'âge. Les médicaments psychotropes les plus fréquemment identifiés dans les deux groupes (cas et témoins) étaient les benzodiazépines (14,0 % des conducteurs vs. 12,6 % des témoins) (Tableau 93). Ce n'est que pour les benzodiazépines que les dosages sanguins étaient plus fréquemment positifs chez les conducteurs (9,4 %) que chez les témoins (5,8 %). Les différences de prévalence entre cas et témoins concernant chaque molécule sont minimales : le nordiazépam est le plus fréquemment identifié (4,6 % des conducteurs et 4,0 % des témoins) suivi par le bromazépam (3,0 et 2,6 %).

Tableau 93. Prévalence des médicaments psychoactifs (seuls ou associés) dans le sang des conducteurs accidentés et des contrôles¹⁰⁵

	Positifs (%)	
	Conducteurs (n=900)	Témoins (n=900)
Benzodiazépines ¹	14,0	12,6
Antidépresseurs	1,8	1,1
NSAIDs	1,4	2,2
Antiépileptiques ²	1,1	0,7
Hypnotiques	0,9	0,3
Antitussifs	0,7	0,9
Autres	2,8	2,4

1. Hypnotiques benzodiazépines exclues

2. Benzodiazépines exclues

Bien que la prévalence de benzodiazépines soit plus élevée chez les accidentés que chez les témoins, ces résultats ne permettent pas d'établir un lien de causalité entre la consommation de psychotrope et accidents⁹⁸. En effet, la pathologie ayant motivé la prescription médicamenteuse n'est pas prise en compte, alors qu'elle peut favoriser la survenue d'un accident (par exemple, troubles attentionnels liés à un état dépressif) ; les capacités de l'utilisateur à conduire en l'absence de son traitement ne sont donc pas évaluées. De plus, ces études prennent rarement en compte les facteurs de susceptibilité individuelle à l'effet de

médicaments, l'accoutumance de l'usager à son traitement et la présence de traitements associés.

Au total, certaines études suggèrent que la prise de benzodiazépines est associée à un surcroît de risque d'accidents de la circulation, mais que ce risque demeure cependant très inférieur à celui lié à l'usage d'alcool.

b) Aspects réglementaires

Des recommandations en termes de prescription, de délivrance et d'information à dispenser par le médecin et le pharmacien, ont été publiées par l'ICADTS (*International Council on Alcohol, Drugs and Traffic Safety*)¹⁰⁶. Selon ces recommandations, les patients doivent être informés que l'usage des médicaments psychoactifs est associé à un risque accru d'accidents corporels, et conseillés sur la manière dont ils peuvent minimiser ce risque (par exemple, éviter l'alcool pendant la période de traitement, savoir reconnaître les signes d'une diminution de la capacité à conduire, telle que vision brouillée, difficultés de concentration ou difficulté à rester éveillé). Il est également recommandé de débiter le traitement avec la plus faible dose possible, d'éviter de multiplier les prises au cours de la journée, d'éviter d'associer différents médicaments psychotropes, et ne pas s'en remettre aux notices des laboratoires pour informer les patients sur les effets du médicament sur la conduite. Des recommandations ont ainsi été publiées par le Conseil de la Communauté Européenne concernant le renouvellement du permis de conduire, qui ne doit être ni délivré, ni renouvelé à un candidat en état de dépendance vis à vis de substances à action psychotrope ou qui, sans être dépendant, en abuse régulièrement¹⁰⁰.

En France, la consommation de psychotropes chez les conducteurs n'est pas illégale, et seule existe l'interdiction de « conduire un véhicule sous l'influence d'une substance ou d'une pathologie susceptible de diminuer les performances et de constituer ainsi un danger pour les autres »⁹⁹. Certaines mesures préventives ont été cependant préconisées à savoir l'information des prescripteurs et des consommateurs par des avertissements mentionnés dans les caractéristiques des produits, dans les notices d'utilisation ou par un pictogramme sur la boîte elle-même (Décret n°99 338 du 3 mai 1999). En effet depuis 1999, un pictogramme rouge dans lequel se trouve une voiture noire doit être présent sur le conditionnement des médicaments susceptibles d'altérer les capacités à conduire (Figure 24)¹⁰⁷. Cependant, ce pictogramme était insatisfaisant car il ne rendait pas compte du niveau de risque potentiel des médicaments ni n'indiquait une attitude pratique à adopter. Etant présent sur le conditionnement d'un médicament sur trois, soit plus de 4 000 spécialités, cette mise en garde devenait de fait banalisée ; une enquête réalisée dans une centaine de pharmacies en 2004 a confirmé que ce pictogramme actuel était informatif. L'Afssaps a donc décidé de décliner le pictogramme en fonction de trois niveaux de risque pour la conduite automobile. Le niveau 1 correspond à un risque faible dépendant largement de la susceptibilité individuelle et ne remet généralement pas en cause la conduite de véhicules ; les patients doivent néanmoins en être informés avant de prendre le volant. Les

médicaments classés dans le niveau 2 présentent des effets délétères pour la conduite automobile quelle que soit la susceptibilité individuelle. La plupart du temps, le médicament n'est disponible que sur ordonnance, le prescripteur devra donc apprécier l'état du patient et sa réponse au traitement. La prise du médicament peut, dans certains cas, remettre en cause l'aptitude à la conduite de véhicules et nécessiter l'avis d'un professionnel de santé (médecin, pharmacien). Enfin, l'utilisation des médicaments regroupés dans le niveau 3 est formellement déconseillée en raison de leurs effets rendant la conduite automobile dangereuse. L'incapacité est généralement temporaire, mais elle est absolue pendant la durée d'action du médicament. Compte tenu d'un éventuel effet résiduel (par exemple, après une période de sommeil induite par un hypnotique), il est conseillé au patient de se faire aider du médecin prescripteur pour savoir quand il peut à nouveau conduire, après une prise de médicament. Ce classement a induit une déclinaison du premier pictogramme en trois nouveaux permettant d'apporter des informations complémentaires par la couleur (jaune, orange et rouge), l'indication en toutes lettres du niveau de risque qui lui est attribué (1,2,3), et une mise en garde écrite suivie d'un message informatif sur la conduite à tenir lors de l'utilisation du médicament de la classe concernée (Figure 25).

Afin de procéder à cette nouvelle classification, les effets pharmacodynamiques susceptibles d'altérer les capacités de conduite ont été identifiés à partir des données du dossier d'AMM et de la littérature pour chaque principe actif ou association de principes actifs (selon la classification ATC). Ces effets ont été catégorisés en 1) troubles de la vigilance et de l'attention ; 2) troubles de la vision ; 3) troubles du comportement ; 4) autres troubles (perturbations de l'équilibre, du système cardio-vasculaire...). D'autre part, les centres régionaux de pharmacovigilance ont analysé les données issues de la base nationale de pharmacovigilance recensant les effets indésirables des médicaments. Une étude des données d'accidentologie de la littérature internationale a également été réalisée. Dans un délai d'un an à compter du 2 août 2005, les nouveaux pictogrammes devront apparaître sur les médicaments (Arrêté du 18 juillet 2005 pris pour l'application de l'article R.5121-139 du Code de la santé publique et relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments).

Figure 24. Pictogramme présent sur les boîtes de médicaments potentiellement dangereux pour la conduite depuis 1999



Figure 25. Nouveaux pictogrammes représentant les trois niveaux de risque des médicaments pour la conduite.



Actuellement, 60 % des médicaments comportant le pictogramme unique précédemment utilisé ont été classés selon cette nouvelle gradation, avec 15 % des médicaments classés en niveau 3. Concernant les psychotropes, 21 neuroleptiques ont été classés en niveau 2 (formes orales) et 10 en niveau 3 (formes injectables). Il est souligné que les effets secondaires des neuroleptiques (sédation, troubles de la vision, du comportement...), mais aussi les effets liés à l'arrêt ou la réduction des doses, peuvent entraîner une altération des performances. Les effets des anxiolytiques sur la conduite (diminution des capacités à répondre à des situations d'urgence, augmentation des temps de réaction aux stimuli visuels et auditifs, une altération de la coordination et du contrôle des mouvements, ou une réduction de la capacité à suivre une cible mobile) ont conduit au classement de la plupart de ces anxiolytiques en niveau 2 (n=13), trois étant classés en niveau 1 et six autres en niveau 3 (Tableau 94). Il est souligné que les benzodiazépines pouvant induire des comportements à risque en raison de la survenue d'effets paradoxaux tels que la désinhibition, et que l'utilisation des formes injectables ou de doses élevées est incompatible avec la conduite. Concernant les hypnotiques, la conduite de véhicule est formellement déconseillée après la prise, ces molécules ont donc été essentiellement regroupées dans le niveau 3 (n=17) à l'exception de deux molécules dans le niveau 1 et d'une dans le niveau 2. Tous les antidépresseurs ont été placés dans le niveau 2 (n=25) en raison de la somnolence, des troubles visuels, et troubles du comportement (anxiété, agitation, hallucinations, confusion, accès maniaques, risque suicidaire) qu'ils peuvent provoquer surtout en début de traitement. Enfin, les antiépileptiques sont classés en niveau 2 (sauf le clonazépam en forme injectable) en raison de la sédation, des sensations ébrieuses et des vertiges qu'ils peuvent induire.

Ces recommandations s'appliquent à la conduite au sens large (de la voiture aux rollers) ainsi qu'aux activités nécessitant de l'attention et de la précision. De plus, il est recommandé aux médecins de noter que le patient a été informé des risques (Loi du 4 mars 2002 précisant l'obligation d'informer sur les traitements et leurs risques)¹⁰⁸. Cette information est également disponible grâce à la mise à disposition d'un dépliant dans les pharmacies.

Tableau 94. Liste des spécialités psychotropes présentant un niveau de risque plus faible ou plus élevé que la majorité des spécialités de leur classe respective¹

Classe	Principe actif	Noms commerciaux	Niveau du pictogramme (forme concernée)
Anxiolytique	Buspirone	Buspar [®] , génériques	Niveau 1
	Captodiamine	Covatine [®]	Niveau 1
	Etifoxine	Stresam [®]	Niveau 1
	Diazépam	Valium [®] , génériques	Niveau 3 (forme injectable et forme orale à 10 mg)
	Oxazépam	Seresta [®]	Niveau 3 (forme orale à 50 mg)
	Clorazépate	Tranxène [®]	Niveau 3 (forme injectable et forme orale à 20 mg et plus)
	Lorazépam	Témesta [®]	Niveau 3 (forme orale à 2,5 mg)
	Prazépam	Lysanxia [®] , génériques	Niveau 3 (forme orale à 40 mg)
	Méprobamate	Equanil [®]	Niveau 3 (forme injectable)
Hypnotique	Bromolactobionate	Calcibronat [®]	Niveau 1
	Bromure en association	Sédatif Tiber [®]	Niveau 1
	Prométhazine en association	Phénergan [®]	Niveau 2
Anti-épileptique	Clonazépam	Rivotril [®]	Niveau 3 (forme injectable)

1. Information fournie par F. Haramburu, directrice du CEIP de Bordeaux

3. Benzodiazépines et risque de chutes chez la personne âgée

Les études concernant l'association entre la prescription de benzodiazépines et le risque de chutes présentent, elles aussi, des résultats contradictoires.

Une étude française réalisée par Pierfitte et collaborateurs a cherché à déterminer l'existence d'une association entre la prise de benzodiazépines et le risque de fracture de la hanche chez les personnes âgées¹⁰⁹. Pour cela, ont été incluses dans cette étude toutes les personnes âgées de 65 ans et plus (n=245), admises aux services d'urgence des hôpitaux universitaires de Bordeaux de janvier 1996 à juillet 1997, présentant une fracture aiguë de la hanche résultant d'une chute et non associée à un cancer, un accident de la circulation, ou à une agression. Les sujets témoins étaient des personnes âgées de plus de 65 ans admises dans les mêmes hôpitaux pour une pathologie somatique aiguë, appariés aux cas pour l'âge, le sexe et la semaine d'admission. L'exposition des sujets aux benzodiazépines était déterminée à l'aide d'un questionnaire structuré mentionnant les noms usuels de toutes les benzodiazépines vendues en France, en consultant les dossiers médicaux, et par dosage des échantillons sanguins recueillis à l'admission. L'exposition aux benzodiazépines a été définie dans cette étude comme un usage de benzodiazépines au moment de la fracture de la hanche ou à l'admission à l'hôpital ou par la présence de benzodiazépines dans le sang à l'admission. L'usage des autres médicaments était déterminé par questionnaire et

dossiers médicaux uniquement. Les benzodiazépines étaient utilisées par 34 % des cas et 36 % des témoins selon le questionnaire, mentionnées dans 33 % des dossiers des cas et 29 % de ceux des témoins, et enfin retrouvées dans les échantillons sanguins de 36 % des cas et 32 % des témoins. Leur usage n'était pas associé à une augmentation du risque de fracture, quel que soit le mode de détermination de cet usage. De même, la durée de la demi-vie des benzodiazépines n'était pas associée à une augmentation du risque de fracture de la hanche. L'usage de deux benzodiazépines ou plus était plus fréquent chez les cas que chez les témoins (7,4 % *vs* 3,7 % déterminés à partir des questionnaires, 7,4 % *vs* 4,3 % déterminés à partir des dosages). L'usage d'antidépresseurs tricycliques était associé à un risque accru (OR = 2,07, IC 95 % : 1,12-3,82) et l'usage d'anti-acides (OR = 2,24, IC 95 % : 1,16-4,33). L'usage de diurétiques était associé à un plus faible risque de fracture (OR = 0,71, IC 95 % : 0,52-0,96) et aucune association n'était retrouvée pour les ISRS.

Une autre étude française a évalué le risque de chute associé aux médicaments psychotropes en analysant, selon la méthode dite du cas-non cas, les données de la base de française de Pharmacovigilance¹¹⁰. Tous les dossiers comportant un code indiquant une chute chez les personnes âgées de 18 ans et plus, soit 328 rapports sur les 77 125 inclus dans la base entre 1995 et 1999, ont été comparés à des non-cas (ensemble des notifications concernant d'autres types d'événements). Pour ces cas, 70 % des patients étaient des femmes, la moyenne d'âge était de 76 ans, et 77 % des effets indésirables étaient considérés comme sérieux (principalement à cause d'une hospitalisation ou d'une prolongation d'hospitalisation). Près de la moitié des cas (43,6 %) étaient traités par anxiolytiques ou par hypnotiques et près d'un tiers (30,2 %) par antidépresseurs. Après ajustement sur l'âge et le sexe, l'exposition aux benzodiazépines et aux antidépresseurs (imipraminiques ou ISRS) était associée à la survenue d'une chute. Concernant les benzodiazépines, le risque était plus élevé pour les molécules à demi-vie courte ; il était plus élevé pour les patients de moins de 65 ans [OR=6,6, IC 95 % : 3,1-14,0] que pour les patients âgés de 65 à 80 ans [OR=4,4, IC 95 % : 2,2-8,6] ou que ceux de plus de 80 ans [OR=2,4, IC 95 % : 1,3-4,3]. Cette analyse souffre des limites inhérentes à toute étude réalisée à partir de bases de données de pharmacovigilance, à savoir, de plus, que seuls les cas déclarés sont pris en compte, le taux de notification pouvant dépendre du type d'événement ou de médicament considéré ce qui peut induire des biais importants.

Leipzig et collaborateurs ont réalisé une méta-analyse (synthèse des données quantitatives issues de plusieurs études) afin d'explorer l'association entre usage de psychotropes et chute¹¹¹. Les études ont été sélectionnées si elles évaluaient l'association entre usage de sédatifs/hypnotiques, d'antidépresseurs, de neuroleptiques et les chutes chez les personnes âgées de plus de 60 ans. Au total, sur les 1 043 articles sélectionnés, 40 études remplissaient les critères d'inclusion. Dans 70 % des études, la définition de chute était conforme à la définition de Kellogg à savoir des événements non liés à une syncope, non attribuable à un coup violent, à une perte de conscience, à une attaque cérébrale ou à une crise d'épilepsie. Cette méta-analyse met en évidence un risque accru de chute lié à

l'usage des psychotropes en général : neuroleptiques, sédatifs/hypnotiques, et antidépresseurs (Tableau 95). L'usage de benzodiazépines augmente le risque de chute de 1,5 fois. Ce risque est mis en évidence aussi bien pour les benzodiazépines à demi-vie courte (OR =1,44, IC 95 % : 1,09-1,90) qu'à demi-vie longue (OR =1,32, IC 95 % : 0,98-1,77). Ces résultats ne sont pas modifiés si on prend en compte le lieu de résidence, la fréquence des sujets faisant des chutes dans la population étudiée, la moyenne d'âge des sujets, ou le type d'étude, exceptés pour les neuroleptiques pour lesquels il existe un effet protecteur chez les patients hospitalisés en psychiatrie (Tableau 95).

Tableau 95. Méta-analyse explorant les associations entre usage de psychotropes et chute (extrait du tableau réalisé par Leipzig et al)

	Psychotropes		Sédatifs/Hypnotiques		Benzodiazépines ²	
	N	OR (IC 95 %)	n	OR (IC 95 %)	n	OR (IC 95 %)
Nombre de sujets	7 109		9 765		5 653	
Nbre médicaments	1 707		2 559		683	
Risque dans l'ensemble des études	19	1,73(1,52-1,97) ¹	22	1,54 (1,40-1,70)	13	1,48 (1,23-1,77)
Moyenne d'âge sujets						
≤75 ans	7	1,56 (1,29-1,88) ¹	11	1,58 (1,41-1,77)	5	1,32 (1,00-1,74)
>75 ans	12	1,90 (1,59-2,26) ¹	11	1,46 (1,20-1,76)	8	1,60 (1,26-2,02)
Vérification médication/chute						
Bonne	7	1,90 (1,47-2,45) ¹	9	1,69 (1,37-2,46)	5	1,67 (1,21-2,04)
Mauvaise	12	1,66 (1,43-1,92)	13	1,50 (1,35-1,68)	8	1,40 (1,13-1,73)
Type d'étude						
Cas-témoin	6	2,57 (1,90-3,49)	9	1,63 (1,31-2,02)	3	2,57 (1,46-4,51)
Cohorte	11	1,66 (1,40-1,97) ¹	9	1,25 (0,98-1,60)	8	1,40 (1,11-1,76)
Transversale	2	1,40 (1,08-1,81)	4	1,60 (1,41-1,82)	2	1,34 (0,95-1,88)

1. Hétérogénéité statistiquement significative des odds ratio

Une analyse de la littérature a été réalisée par Blain et al¹¹² à partir d'études épidémiologiques portant sur le risque de chute lié à la consommation de médicaments. Les études portant sur les psychotropes chez des sujets autonomes à domicile sont présentées dans le Tableau 96. Les études portant sur les benzodiazépines montrent que celles-ci majorent le risque de chute avec fracture¹¹³. Certaines études ont montré un risque accru de chute ou de fracture plus marqué pour les benzodiazépines à demi-vie longue mais ces résultats ne sont pas confirmés par d'autres études¹¹⁴⁻¹¹⁸. Ces résultats discordants pourraient être liés aux différences interindividuelles du métabolisme des benzodiazépines, aux différences de posologies^{117 119} et à l'ancienneté du traitement (le risque de chute concerne surtout les 15 premiers jours)¹²⁰. Les interactions avec d'autres médicaments ou toxiques (alcool par exemple), prises en compte par aucune de ces études, pourraient jouer un rôle plus important dans le risque de chute que le type de molécule utilisée¹²¹.

Tableau 96. Risque de chute¹ et usage de psychotropes dans les études épidémiologiques chez des sujets non institutionnalisés

Référence de l'étude	N sujets ²	Tous psychotropes confondus OR ou RR	Anti- dépresseurs OR ou RR	Hypnotiques et benzodiazépines OR ou RR	Neuroleptiques OR ou RR
Prudham D. et al, 1981 ¹²²	2 793		1,1	1,2	1,5 ³
Blake A.J. et al, 1988 ¹²³	1 042		1,7	1,3	1,3
Svensson M.L. et al, 1992 ¹²⁴	731		3,0 ³	1,3	
Sheahan S.L. et al, 1995 ¹²¹	1 028	1,2 ³			
Lord S.R. et al, 1994 ¹²⁵	1 762	1,6 ³			
Cummind R.G. et al, 1991 ¹²⁶	1 358		2,0	1,5	2,3 ³
Wickham C. et al, 1989 ¹²⁷				1,9 ³ [1-3,6]	
Maki B.E. et al, 1994 ¹²⁸	100		8,3 ³	1,1	
Tinetti M.E. et al, 1988 ¹²⁹	336	3,1 ³			
Nevitt M.C. et al, 1989 ¹³⁰	325	1,5 ³			
Campbell A. et al, 1989 ¹³¹	761	2,2 ³ [1,4-3,5]		1,9 ³ [1,1-2,0]	
O'Loughlin J.L. et al, 1993 ¹³²	409	1,1			
Weiner D.K. et al, 1998 ¹³³	305	1,54 ³ [1-2,2]			
Luukinen H. et al, 1995 ¹¹⁴	788	2,1 ³	3,2 ³		
Mustard C.A. et al, 1997 ¹³⁴	1 560			1,35 ³ [1,1-1,7]	1,31 ³ [1-1,6]
Shorr R.I. et al, 1992 ¹³⁵	414		1,9	1,7	2,6
Perry B.C. et al, 1982 ¹³⁶	64	1,9			
Hale W.A. et al, 1992 ¹³⁷	102	1,5			
Studenski S. et al, 1994 ¹³⁸	159		1,6	1 et 0,6	
Maxwell C.J. et al, 1997 ¹³⁹	388			3,5 ³	
Koski K. et al, 1998 ¹⁴⁰	979			2,4 ³	

1. Le critère de définition des chuteurs a comporté 1 voire 2 chutes ou plus.

2. n=nombre de sujets

3. p<0,05 par rapport aux non consommateurs du médicament ou de la classe médicamenteuse

Au total, les données de la littérature suggèrent que l'usage de psychotropes soit associé à un risque accru de chute, particulièrement chez les personnes âgées, et ce quelle que soit la classe pharmacologique (à l'exception peut être des ISRS). L'augmentation du risque de chute lié peut être liée aux troubles de la vigilance, de l'équilibre ou à une hypotension orthostatique induits par ces médicaments. Evans¹⁴¹ souligne toutefois que les chutes peuvent être liées à la pathologie pour laquelle le médicament est prescrit plutôt qu'au traitement lui-même ; par exemple, une démence, motif fréquent de prescription de psychotropes chez les personnes âgées, est, en elle-même, un facteur de risque de chutes. Indépendamment des mécanismes impliqués, ces résultats indiquent que ce risque de chute doit être pris en compte dans l'évaluation, avant prescription, du rapport bénéfice/risque d'un traitement psychotrope chez les personnes âgées. En effet, une chute à cet âge peut avoir des conséquences dramatiques même si les lésions entraînées par la chute sont peu sévères, une hospitalisation même de courte durée pouvant entraîner une perte définitive d'autonomie et des complications iatrogènes. Du fait de la fréquence particulièrement élevée d'exposition aux psychotropes chez les personnes âgées en France, une évaluation médico-économique du coût lié aux chutes induites par les psychotropes en France paraît indispensable.

4. Benzodiazépines et risque de déclin cognitif ou de démence

L'impact délétère des benzodiazépines sur les performances cognitives, et en particulier sur la mémoire à court terme, a été mis en évidence par de nombreuses études¹⁴². Les perturbations mnésiques induites par les benzodiazépines peuvent avoir un retentissement psycho-social important, particulièrement chez les personnes âgées.

Sur un plan médico-légal, l'utilisation criminelle de ces substances pour induire une soumission chimique repose principalement sur cet effet perturbateur de la mémoire à court terme. Toutefois, les études ont essentiellement documenté les effets mnésiques contemporains de la prise de ces médicaments, et très peu ont exploré l'impact à long terme des benzodiazépines sur les fonctions cognitives. D'un point de vue de santé publique, il est essentiel de déterminer si les troubles cognitifs persistent ou non après le sevrage, du fait de la prévalence très élevée d'exposition à ces médicaments chez les personnes âgées.

Cette question a été explorée récemment par une méta-analyse¹⁴³ de 9 études publiées entre 1980 et 2000, menées sur des sujets ayant au moins un an d'exposition aux benzodiazépines (durée moyenne égale à 9 ans). Toutes ces études ont été conduites sur des populations "cliniques", c'est à dire chez des sujets recrutés en milieu hospitalier, dans le cadre de consultations spécialisées dans le sevrage aux benzodiazépines ou dans l'évaluation des troubles liés à l'usage de substances psychoactives. Une évaluation des performances cognitives a été réalisée à l'inclusion dans l'étude (avant le sevrage) et répétée après un délai médian de trois mois après le sevrage. En comparaison avec des témoins n'ayant jamais fait usage de benzodiazépines, les anciens usagers avaient des performances cognitives inférieures dans quasiment tous les domaines explorés, les déficits les plus importants concernant la mémoire verbale. Une étude plus récente¹⁴⁴, non incluse dans cette méta-analyse, a comparé les performances cognitives de 20 usagers chroniques de benzodiazépines (durée moyenne d'exposition 108 mois), et ayant réussi à se sevrer de ces médicaments depuis plus de 6 mois (moyenne 42 mois), à celles de sujets témoins souffrant ou non de troubles anxieux, et n'ayant jamais fait usage de benzodiazépines. Les anciens usagers sevrés avaient des performances inférieures à celles des témoins aux tests explorant la mémoire verbale et non-verbale, et le contrôle de la motricité. En revanche, les performances visuo-spatiales et attentionnelles ne différaient pas entre les deux groupes.

Ces résultats sont toutefois difficiles à interpréter, car les sujets consultant dans des centres spécialisés pour un trouble liés à l'usage de benzodiazépines ne sont vraisemblablement pas représentatifs des utilisateurs de benzodiazépines :

- d'une part parce qu'ils sont susceptibles d'être exposés à des doses supérieures ou de prendre le traitement depuis plus longtemps que des usagers non sélectionnés,

- d'autre part parce que seules les personnes ayant réussi à se sevrer sont prises en considération.

De plus, ces études ne donnent pas d'information sur la chronologie d'apparition des déficits cognitifs par rapport à l'exposition aux benzodiazépines (déficit préexistant ou apparu au cours du traitement par benzodiazépines ?). Seules des études pharmaco-épidémiologiques prospectives basées sur des échantillons représentatifs de la population générale sont à même de déterminer si l'exposition aux benzodiazépines est susceptible d'induire un déficit cognitif qui n'existait pas, même *a minima*, avant le traitement (déficits « incidents »).

Une telle étude a été conduite à partir de la cohorte de personnes âgées PAQUID déjà décrite (Cf. question 1), incluant des sujets âgés de plus de 65 ans non institutionnalisés, identifiés à partir des listes électorales⁸². Ces sujets ont été évalués à l'inclusion, puis 4 fois au cours d'un suivi de 8 ans, avec documentation de la consommation de benzodiazépines à chaque évaluation. Une étude cas-témoins intra-cohorte a été menée, les cas (n=150) étant définis comme les sujets pour lesquels un diagnostic de démence incidente selon les critères DSM-III-R a été posé par un neurologue, et les témoins (n=3 159) comme les sujets ne présentant pas de démence au moment où le diagnostic était posé chez le cas. Une consommation de benzodiazépines dans le passé était deux fois plus fréquente chez les sujets présentant une démence incidente, alors que les cas ne différaient pas des témoins en ce qui concerne la consommation actuelle. Cette étude suggère donc que l'exposition aux benzodiazépines pourrait augmenter le risque de démence.

Une recherche bibliographique nous a permis d'identifier 5 autres études conduites en population générale, ayant exploré de manière prospective l'association entre exposition aux benzodiazépines et détérioration des performances cognitives¹⁴⁵. Leurs méthodes et principaux résultats sont présentés dans le Tableau 97. Il est notable que 3 des 6 études sur ce sujet ont été conduites en France. Les résultats de ces études sont relativement contradictoires, deux d'entre elles ne mettant pas en évidence d'association entre usage de benzodiazépines et déficit cognitif incident^{146 147}, une étude mettant en évidence un effet "protecteur" des benzodiazépines¹⁴⁸, et les deux autres montrant que les nouveaux usagers¹⁴⁹ ou les usagers chroniques¹⁵⁰ présentaient plus de déficits cognitifs incidents. Ces discordances peuvent être liées aux limites méthodologiques des études, qui diffèrent notablement en particulier quant à la définition de l'exposition aux benzodiazépines. Par exemple, l'étude mettant en évidence un effet protecteur des benzodiazépines ne différencie pas les sujets exposés uniquement à l'inclusion de ceux exposés lors de deux évaluations consécutives. Cet effet "protecteur" est donc probablement lié au fait que le traitement par benzodiazépines a été interrompu chez les sujets débutant une démence, seuls les sujets indemnes ayant poursuivi ce traitement au cours du suivi⁸². Ces résultats relativement divergents peuvent aussi être expliqués par des différences méthodologiques telles que la durée du suivi, la mesure et la définition du déclin cognitif (démence répondant aux critères DSM, ou différences dans les

performances à des tests neuropsychologiques entre l'évaluation au début et au cours ou à la fin du suivi). Toutes les études n'ont pas pris en compte l'impact de l'usage d'alcool, d'autres médicaments psychotropes, ou l'existence d'un trouble psychiatrique. Des informations essentielles manquent dans la plupart des études, notamment concernant l'observance, l'influence de la durée d'exposition cumulée et de la dose, la chronologie exacte entre l'exposition aux benzodiazépines et l'apparition des déficits cognitifs, et les symptômes motivant la prescription.

De ce fait, il n'est pas actuellement possible de conclure à l'existence d'un lien, *a fortiori*, causal entre exposition aux benzodiazépines et détérioration cognitive. Néanmoins, les résultats de ces études conduites en population générale, avec trois d'entre elles montrant une augmentation du risque de déficit cognitif chez les usagers, peuvent être considérés comme un signal épidémiologique indiquant que des études complémentaires et indépendantes sont indispensables. Du fait de la proportion importante de sujets exposés à ces médicaments, une augmentation, même minime, du risque de détérioration cognitive pourrait générer, par an, un nombre important (plusieurs milliers) de cas de démence, et donc avoir de larges répercussions sur la santé des populations. Comme l'exposition aux benzodiazépines est un facteur de risque modifiable, les enjeux sont d'autant plus importants en termes de santé publique et de responsabilité politique.

Tableau 97. Etudes de cohortes prospectives explorant l'association entre usage de benzodiazépines et déclin cognitif d'après Verdoux et al¹⁴⁵

	Population	Suivi	Exposition aux benzodiazépines	Par rapport aux non-usagers :
Etude EPESE, USA, site New Haven ¹⁴⁹	1200 sujets ≥ 65 ans, non-institutionnalisés, tirés au sort sur listes municipales stratifiées.	6 ans avec 2 évaluations à l'inclusion (T1, 1982) et à la fin du suivi (T2, 1988).	Traitements prescrits pris au cours des deux dernières semaines Types d'usage : 1. non usagers (90.4 %) 2. continu = T1 & T2 (2.2 %) 3. temporaire = T1 uniquement (3.9 %) 4. nouveau = T2 uniquement (3.5 %).	Risque moindre de déclin cognitif chez les usagers « temporaires ». Risque multiplié par 2 (mais non significatif) de déclin cognitif chez les nouveaux usagers. Pas d'association entre usage passé et actuel et déclin cognitif.
Etude EPESE, USA, site Duke, North Carolina ¹⁴⁷	2765 sujets ≥ 65 ans, non-institutionnalisés, tirés au sort sur listes municipales stratifiées.	2 ans avec 2 évaluations à l'inclusion (T1, 1986-1987)) et à la fin du suivi (T2, 1989-1990).	Traitements prescrits pris au cours des deux dernières semaines Types d'usage: 1. non usagers (85.8 %) 2. usagers actuels = T2 uniquement (9.5 %) 3. ex-usagers = T1 uniquement (4.7 %).	
Etude Kungshomen, Suède ¹⁴⁸	242 sujets avec MMSE ≥ 23 & âge ≥ 75 ans à l'inclusion enregistrés dans un quartier de Stockholm.	3 ans avec 2 évaluations à l'inclusion (T1, 1987) et à la fin du suivi (T2, 1990).	Régulier et "à la demande" au cours de deux dernières semaines. Usagers = T1 ou T2 (30%).	Incidence d'une démence (critères DSM-III-R) plus faible chez les usagers (9%) que chez les non usagers (23%).
Etude PAQUID, France ⁸²	Sujets ≥ 65 ans, non-institutionnalisés, tirés au sort sur listes électorales. Etude cas-témoin in tra-cohorte : 150 cas de démence incidente au cours du suivi et 3159 témoins sans démence au moment du diagnostic chez les cas (date index).	8 ans avec 4 évaluations à l'inclusion (1989), 3, 5 et 8 ans (1997).	Traitements prescrits et non prescrits au cours des deux dernières semaines. Types d'usage: 1. non usagers (35.3 % cas; 51.3 % témoins) 2. usagers actuels (34.3 % cas; 33.2 % témoins) 3. ex-usagers : fin de l'usage 2-3 ans avant la date index (12.9 % cas; 6.3 % témoins).	Survenue d'une démence deux fois plus fréquente chez les ex-usagers. Pas d'association entre usage actuel et démence.

Tableau 97 (suite). Etudes de cohortes prospectives explorant l'association entre usage de benzodiazepines et déclin cognitif d'après Verdoux et al ¹⁴⁵

Etude EVA, France ¹⁵⁰	1176 volontaires âgés 60-70 ans, recrutés sur listes électorales, non-institutionnalisés.	4 ans avec 3 évaluations à l'inclusion (1991-1993), 2 et 4 ans (1995-1997)	Médicaments prescrits utilisés régulièrement au cours du dernier mois Types d'usage: 1. non usagers (77.6 %) 2. usage chronique (T1, T2, T3) (7 %) 3. usage épisodique (une des trois évaluations) (10 %) 4. recurrent (2 évaluations) (6 %).	Déclin cognitif deux fois plus fréquent chez les usagers chroniques. Pas d'association entre usage épisodique et récurrent et déclin cognitif.
Etude Egeria, France ¹⁴⁶	372 sujets (âge moyen 76 ans), incluant des sujets institutionnalisés (proportion non indiquée).	2 ans avec trois évaluations à l'inclusion (T1), un et deux ans (T3).	Inspection des médicaments et prescriptions, période de temps explorée non indiquée Types d'usage: 1. Non usagers (65.9 %) 2. usage chronique (T1 & T3, 7.5 %).	Pas d'association entre usage chronique et déclin cognitif (résultat statistique non indiqué, direction de l'association inconnue).

D. RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE

Seules seront ici citées les recommandations issues de rapports, conférences de consensus ou mises au point, réalisées par des organismes ou des associations françaises, en sachant que celles ci reposent systématiquement sur l'analyse de recommandations internationales.

1. Anxiolytiques et hypnotiques

Selon les fiches de transparence de l'ASSaPS (1999) concernant les indications des anxiolytiques *«les symptômes psychiques, physiques et comportementaux de l'anxiété deviennent pathologiques lorsqu'ils atteignent un caractère invalidant qu'il appartient au médecin de reconnaître. Ils justifient alors un traitement spécifique»*. Il est précisé que les anxiolytiques ne doivent pas être utilisés en monothérapie dans le traitement de la dépression, car ils peuvent masquer les signes sans prévenir les risques évolutifs. Les indications des hypnotiques doivent prendre en compte la différence entre insomnie transitoire et insomnie chronique (> 3 semaines). En cas d'insomnie chronique, une pathologie (psychiatrique ou somatique) qui pourrait en être à l'origine doit être recherchée et traitée. Si l'insomnie est idiopathique ou persiste, il faut évaluer le retentissement sur le fonctionnement diurne : s'il est moyen à modéré un « traitement comportemental » est préconisé, s'il est sévère, un traitement comportemental peut être associé à un traitement hypnotique (quelques jours à quelques semaines). Les recommandations de l'ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé)¹⁵¹ précisent qu'en cas d'insomnie chronique (> 3 semaines), il est recommandé de prescrire des cures courtes plutôt qu'un traitement continu si la poursuite du traitement médicamenteux s'avère justifié.

Pour mémoire, la RMO (Référence Médicale Opposable) dont la première version date de 1994 concernant les anxiolytiques et hypnotiques est citée dans le Tableau 98.

Tableau 98. RMO « Prescription des anxiolytiques et hypnotiques »

La prescription des hypnotiques et des anxiolytiques doit reposer sur une analyse soigneuse de la situation clinique, en cherchant à séparer ce qui relève des difficultés transitoires et des réactions à une pathologie somatique, de la pathologie psychiatrique confirmée. Elle doit être régulièrement réévaluée et tenir compte des indications de l'AMM, de la fiche de transparence et de l'arrêté du 7 Octobre 1991. Un traitement datant de plusieurs semaines ne doit pas être arrêté brutalement. Dans le cadre de cette prescription :

1. Il n'y a pas lieu, dans le traitement de l'anxiété, d'associer deux anxiolytiques (benzodiazépines ou autres).
2. Il n'y a pas lieu d'associer deux hypnotiques.
3. Il n'y a pas lieu de prescrire des anxiolytiques et/ou des hypnotiques sans tenir compte des durées de prescription maximales réglementaires (incluant la période de sevrage) et de les reconduire sans réévaluation régulière. Les durées de prescription doivent être courtes et ne pas excéder 4 à 12 semaines pour les anxiolytiques et 2 à 4 semaines pour les hypnotiques (2 semaines pour le triazolam).

4. Il n'y a pas lieu de prescrire un anxiolytique ou un hypnotique sans débiter par la posologie la plus faible, sans rechercher la posologie minimale efficace pour chaque patient, ni de dépasser les posologies maximales recommandées.
-

Toutes les études présentées dans la question 1 montrent que ces recommandations sont peu appliquées. Notamment, la limitation de la durée des prescriptions dans le temps qui excède, pour plus de la moitié des usagers, celle recommandée. Les associations d'anxiolytiques sont également fréquentes, plus d'un sujet sur 10 prenant de manière concomitante deux benzodiazépines et plus.

Cette situation illustre à nouveau le paradoxe français, qui consiste à édicter des règles et recommandations quand les précédentes sont, faute de volonté politique, discréditées par la réalité du terrain.

2. Antidépresseurs

L'ANAES (Agence Nationale d'Evaluation et d'Accréditation en Santé) a publié plusieurs rapports concernant les recommandations de prescription des antidépresseurs, le premier, général, en 1996¹⁵², le deuxième en 2002 concernant le traitement ambulatoire d'un épisode dépressif¹⁵³ (Annexe 5), suivi en 2004 par la publication de référentiels pour les patients suivis en médecine générale¹⁵⁴ et en psychiatrie¹⁵⁵. Les grandes lignes des recommandations les plus récentes¹⁵³ stipulent que dans le traitement ambulatoire de la dépression, un traitement psychothérapique doit être proposé en première intention dans les dépressions d'intensité légère à modérée, que les antidépresseurs les mieux tolérés (ISRS, ISRSNA, et autres antidépresseurs non imipraminiques non IMAO) doivent être prescrits en première intention si un traitement est indiqué, et que le traitement antidépresseur doit être poursuivi 6 mois à 1 an après obtention de la rémission clinique.

L'Afssaps a récemment publié une mise au point sur le bon usage des antidépresseurs au cours de la dépression chez l'enfant et l'adolescent¹⁵⁶ (Annexe 6). Schématiquement, les recommandations sont que le traitement de première intention chez l'enfant doit être psychothérapique, que le traitement antidépresseur peut être envisagé en l'absence d'amélioration. Chez l'adolescent, le traitement de première intention est psychothérapique dans la plupart des cas. La prescription doit s'associer dans tous les cas à une surveillance du risque suicidaire. Le traitement doit être poursuivi 6 mois à un an.

Pour mémoire, la RMO concernant les antidépresseurs est citée dans le Tableau 99.

Les études présentées dans la question 1 montrent là encore que ces recommandations sont peu appliquées. Notamment, la durée de prescription des antidépresseurs est inférieure à celle recommandée pour une proportion très importante de patients. La co-prescription antidépresseur-anxiolytique reste très largement répandue. On ne dispose pas de données permettant d'évaluer la recommandation préconisant l'instauration d'une psychothérapie en première intention chez l'adulte présentant une dépression modérée, ou chez l'enfant. En

revanche, les recommandations concernant la non-association de plusieurs antidépresseurs, ou la prescription en première intention des molécules les plus récentes, sont globalement respectées.

Tableau 99. RMO « Prescription des antidépresseurs »

Le traitement médicamenteux d'un patient déprimé, n'est qu'un aspect de sa prise en charge, qui comporte d'autres mesures thérapeutiques (psychothérapies interpersonnelles, psychothérapies comportementales, ...) et la prise en compte de facteurs sociaux.

Sont exclus de ce thème : les troubles paniques avec ou sans agoraphobie, les troubles obsessionnels compulsifs, l'énurésie de l'enfant, les algies rebelles.

1. Il n'y a pas lieu d'associer systématiquement en début de traitement, à un antidépresseur :

- un anxiolytique;
- ou un hypnotique;
- ou un thymo-régulateur;
- ou un neuroleptique.

Si l'importance de l'anxiété, de l'insomnie, de l'agitation, du risque de levée d'inhibition, justifie une coprescription, celle-ci doit être brève et rapidement réévaluée.

2. Il n'y a pas lieu de prescrire en première intention plus d'un antidépresseur, lors de la mise en route du traitement d'un état dépressif.

3. Il n'y a pas lieu de poursuivre, sans le réévaluer, un traitement antidépresseur plus de 6 mois après l'obtention de la rémission complète (*) de l'épisode dépressif, sauf en cas d'antécédents d'épisodes dépressifs majeurs caractérisés récurrents et rapprochés.

(*) Rémission complète = période durant laquelle est observée une amélioration d'une qualité suffisante pour que le patient soit considéré comme asymptomatique

3. Neuroleptiques

Deux conférences de consensus ont porté sur le traitement des schizophrénies (indication principale de ces traitements, tout au moins jusqu'à l'élargissement récent des AMM et l'extension des indications à d'autres troubles dont les troubles bipolaires). La première, réalisée en 1994 par l'ANAES sous l'égide de la FFP (Fédération Française de Psychiatrie) et l'Union Nationale des Amis et Familles de Malades Mentaux (UNAFAM), a concerné les stratégies thérapeutiques à long terme dans les psychoses schizophréniques. Brièvement, les principales recommandations étaient que le traitement neuroleptique devait être le plus précoce possible, continu et maintenu au long cours sans interruption (au moins deux ans pour un premier épisode, au moins cinq ans après une phase de stabilisation), que les associations de neuroleptiques devaient être évitées, ainsi que la co-prescription systématique de correcteurs anticholinergiques. L'évaluation de l'impact de cette conférence de consensus sur les pratiques de prescription¹⁵⁷¹⁵⁸ a mis en évidence une discrète augmentation de la prescription de neuroleptiques en monothérapie, passant de 51,1 % des traitements avant la conférence (1993) à 56,4 % trois ans après celle-ci (1996). En revanche, contrairement à la recommandation émise, la co-prescription des correcteurs anticholinergiques a augmenté, passant de 48,2 % des prescriptions en 1993 à 54,3 % en 1996.

La deuxième conférence de consensus, également réalisée sous l'égide de la FFP, a porté sur les schizophrénies débutantes¹⁵⁹. Les recommandations concernant les traitements pharmacologiques sont là encore la précocité du traitement, le choix en première intention d'antipsychotiques de seconde

génération, recherche de la dose minimale efficace, si possible en monothérapie et par voie orale. L'utilisation de thymorégulateurs comme appoint ou alternative doit être envisagée « en présence d'un épisode psychotique aigu à tonalité thymique ». Dans une étude réalisée sur une cohorte bordelaise de sujets hospitalisés pour la première fois pour un épisode psychotique, nous avons montré que si la recommandation préconisant l'usage en première intention des nouvelles molécules antipsychotiques était globalement respectée, les co-prescriptions de neuroleptiques et d'anticholinergiques restaient fréquentes¹⁶⁰.

Pour mémoire, la RMO concernant les neuroleptiques est citée dans le Tableau 100.

Tableau 100. RMO « Prescription des neuroleptiques »

1. Il n'y a pas lieu d'administrer d'emblée, à titre préventif, des correcteurs anticholinergiques lors de la mise en route d'un traitement neuroleptique, sauf chez les malades à risques (personnes âgées, antécédents de syndrome parkinsonien...)
2. Il n'y a pas lieu, du fait des dangers potentiels (augmentation du risque des effets secondaires atropiniques), d'associer deux correcteurs anticholinergiques.
3. Il n'y a pas lieu, dans le traitement d'entretien de la psychose, d'associer deux neuroleptiques, même s'ils sont à polarité distincte, sauf si leur prescription est argumentée et périodiquement réévaluée

E. SYNTHÈSE

1. Epidémiologie des troubles psychiatriques et adéquation diagnostic-traitement

En accord avec les données de toutes les études internationales évaluant la prévalence des troubles psychiatriques en population générale, les études épidémiologiques conduites en France montrent que cette prévalence est très élevée : plus d'une personne résidant en France sur 3 répond aux critères diagnostiques d'un trouble psychiatrique avéré au cours de sa vie. Les troubles les plus fréquents sont les troubles de l'humeur et les troubles anxieux, avec 5 à 10 % de la population présentant un trouble de l'humeur au cours d'une année, et plus d'une personne sur 10 présentant un trouble anxieux au cours de la même période. Les données d'une étude internationale suggèrent que cette prévalence soit plus élevée en France que dans les autres pays européens, tout en étant inférieure à celle mise en évidence aux USA. Une étude conduite sur une population de personnes âgées montre que la prévalence des troubles est particulièrement élevée dans cette population, avec près d'une personne sur 5 présentant un trouble anxieux et/ou dépressif au moment de l'évaluation. Chez les enfants et adolescents, la prévalence des troubles psychiatriques est estimée à 7 % (soit, pour la France, un million d'enfants de 0 à 19 ans présenteraient au moins un trouble). Les données de l'étude ESEMeD montrent toutefois que la fréquence des troubles psychiatriques dans la population est un critère peu pertinent pour expliquer le niveau de consommation de psychotropes. Ainsi, la prévalence des troubles psychiatriques aux Pays-Bas est proche de celle de la France, alors que la consommation de psychotropes dans ce pays est l'une des plus faibles d'Europe.

Les études ayant évalué l'adéquation entre diagnostic psychiatrique et traitement psychotrope suggèrent que l'inadéquation existe aussi bien dans le sens « absence d'usage en présence d'un trouble avéré » que dans celui « usage en l'absence de trouble avéré ». L'inadéquation dans le sens « absence d'usage en présence d'un trouble avéré » est particulièrement marquée pour les traitements antidépresseurs, avec une influence des caractéristiques socio-démographiques sur la probabilité de recevoir un traitement « adéquat ». Le résultat selon lequel les hommes sont, à niveau de pathologie égale, moins susceptibles de bénéficier d'un traitement « adéquat », est concordant avec les données sur le moindre recours aux soins et le moindre usage de psychotropes chez les hommes. La relation entre niveau socio-professionnel élevé et absence de traitement « adéquat » de la dépression est plus paradoxale, car l'accès aux soins est généralement de meilleure qualité chez les sujets les plus favorisés socialement. Une hypothèse est que ces personnes ont plus fréquemment recours à des alternatives thérapeutiques non médicamenteuses (psychothérapie en particulier) quand elles présentent un trouble dépressif. Cette hypothèse ne peut être étayée par les données disponibles, et devrait donc être explorée par des études complémentaires.

L'inadéquation entre usage de benzodiazépines et diagnostic psychiatrique paraît plus marquée dans la direction « usage en l'absence de trouble avéré » que dans celui « absence d'usage en présence d'un trouble avéré », avec les réserves précédemment faites inhérentes aux limites méthodologiques des études (par ex. usage ponctuel d'hypnotique pour un événement particulier qui fait basculer le sujet dans la catégorie « usage en l'absence de trouble »). Cette inadéquation concerne surtout la catégorie des personnes âgées. Même si les études épidémiologiques montrent que la prévalence des troubles psychiatriques avérés est importante dans cette population, la fréquence des prescriptions de médicaments à visée hypnotique excède largement celle des troubles relevant d'une telle prescription. Une méta-analyse récente de 24 études évaluant l'efficacité des prescriptions d'hypnotiques chez les sujets âgés de 60 ans et plus et présentant une insomnie isolée (en l'absence d'autres troubles psychiatriques) a montré que le bénéfice thérapeutique d'une telle prescription était minime par rapport aux risques associés à l'usage d'hypnotiques chez les personnes âgées¹⁶¹.

Ces données sur l'inadéquation diagnostic-traitement psychotrope doivent être interprétées avec la plus grande prudence. Comme nous l'avons déjà souligné dans le chapitre précédent, les données disponibles à ce jour sur ce sujet sont issues d'études épidémiologiques dont l'objectif principal n'était pas d'explorer cette question. Les informations recueillies sont donc le plus souvent trop succinctes pour permettre d'évaluer avec précision la fréquence des prescriptions « inadéquates ». Il convient également d'être vigilant par rapport à des interprétations exclusivement basées sur des estimations numériques. Le nombre de sujets recevant un traitement psychotrope en l'absence de trouble avéré est en valeur absolue supérieur à celui des sujets présentant un trouble relevant *a priori* d'un traitement médicamenteux et ne recevant pas le traitement adéquat. Cette supériorité numérique ne permet toutefois pas de préjuger des conséquences individuelles et sociétales respectives de ces deux cas de figure. La prescription

d'un anxiolytique, voire d'un antidépresseur, en dehors de tout cadre nosographique, même si elle est fréquente, peut en effet avoir moins de répercussions délétères à l'échelon individuel et collectif que l'absence de prescription chez des sujets souffrant de troubles psychiatriques avérés (rupture du cursus scolaire, perte d'emploi, altération du réseau familial et social, développement d'une comorbidité addictive, suicide...).

Un autre point à prendre en compte est que le critère principal qui a été utilisé ici pour évaluer l'inadéquation est l'existence ou non d'un trouble psychiatrique avéré selon les critères diagnostiques internationaux. L'élaboration de critères diagnostiques tels que ceux définis dans les classifications internationales des troubles psychiatriques comme le DSM-IV ou la CIM-10 a notablement contribué à homogénéiser les pratiques diagnostiques en psychiatrie. Si cette standardisation est nécessaire pour la réalisation d'études épidémiologiques, elle a des limites à l'échelon individuel, où la prescription d'un psychotrope peut être médicalement justifiée (ou injustifiée) sur des critères autres que le strict cadre nosographique. Une autre limite, trop souvent négligée, est que la validité des catégories diagnostiques ainsi définies reste incertaine, puisque ces regroupements syndromiques ont été établis exclusivement à partir du niveau d'observation clinique. Contrairement à d'autres pathologies, l'étiologie et la physiopathologie des troubles psychiatriques restent inconnues, on ne dispose donc pas d'examens complémentaires permettant de confirmer les diagnostics établis cliniquement à partir de l'identification des symptômes présentés par la personne. De plus, la spécificité des symptômes sur lesquels reposent les regroupements syndromiques est faible, les mêmes symptômes pouvant être présents dans plusieurs troubles. Du fait de ces incertitudes, les frontières entre les différentes catégories diagnostiques, ou entre normal et pathologique, reposent sur des critères relativement arbitraires et sont donc susceptibles d'être modifiées en fonction des décisions de consensus d'experts ; l'élargissement des critères diagnostiques d'une catégorie entraînant le fait que le diagnostic sera posé chez un nombre plus important de personnes. Comme dans la plupart des spécialités médicales, les diagnostics catégoriels ont pour utilité principale de permettre la prise de décision, notamment au niveau de la conduite à tenir thérapeutique ; toute modification des frontières diagnostiques entraîne donc une modification du nombre de sujets requérant tel ou tel traitement. Pour les raisons explicitées plus haut, la psychiatrie est une des spécialités médicales où le risque d'extension des indications est particulièrement élevé, et où l'influence d'experts, dont les liens avec l'industrie pharmaceutique ne sont pas toujours limpides, sur l'élaboration ou la modification des critères diagnostiques est régulièrement mise en cause¹⁶²⁻¹⁶⁵. Il est en effet relativement aisé dans ce champ de la médecine où les frontières diagnostiques sont incertaines de définir que telle ou telle condition correspond à un état pathologique requérant un traitement, favorisant ainsi la création de nouvelles entités diagnostiques, ou la médicalisation de comportements considérés comme socialement déviants. Les exemples pourraient être multipliés pour les traitements psychotropes prescrits aussi bien aux enfants qu'aux adultes. L'extension du cadre diagnostique de la phobie sociale au cours de la dernière

décennie, entraînant une augmentation spectaculaire de la prévalence des ces troubles, et donc du nombre de sujets requérant un traitement (par antidépresseurs de type ISRS) est un des exemples régulièrement cités les plus caricaturaux^{162 164}. Des interrogations récurrentes concernent également les extensions d'indications des psychostimulants chez l'enfant^{164 166}. Un autre exemple concerne la tendance actuelle à l'extension des indications des traitements antipsychotiques chez les sujets présentant des troubles psychotiques "prodromiques", ce qui revient en fait à définir une nouvelle catégorie diagnostique "d'états mentaux à risque" ou "prépsychotiques" nécessitant un traitement. Les critères diagnostiques de cette catégorie, élaborés *a priori*, ont comme limite majeure leur faible spécificité et donc de générer un nombre important de sujets identifiés à tort comme à risque de transition vers un trouble psychotique, et, à ce titre, susceptibles d'être traités de manière injustifiée¹⁶⁷. L'extension des indications concerne également d'autres troubles pour lesquels ces molécules n'avaient pas jusqu'alors d'AMM, tels que les troubles bipolaires. Il est notable que l'extension des indications des antipsychotiques ait coïncidé avec l'introduction des nouvelles molécules antipsychotiques entraînant moins d'effets secondaires neurologiques à court terme (mais exposant les sujets à la survenue d'autres complications tel qu'un diabète).

En d'autres termes, il serait simplificateur dans le champ des troubles psychiatriques de considérer que l'application de critères diagnostiques permet de garantir le caractère approprié d'une prescription. Ces critères permettent uniquement une approximation de ce paramètre. A l'échelon individuel, une prescription d'antidépresseur chez un sujet présentant des symptômes dépressifs ne répondant pas aux critères diagnostiques DSM-IV ou CIM-10 d'épisode dépressif majeur ou de dysthymie peut être moins inappropriée que la prescription d'un antipsychotique au long cours chez un patient souffrant d'un trouble bipolaire qui pourrait être stabilisé par thymorégulateurs.

Les études sur l'usage des psychotropes dans la population française ne permettent pas d'estimer avec précision la fréquence des prescriptions inappropriées. Cette fréquence ne peut être évaluée que par des études ayant pour objectif principal la mesure de ce paramètre, basées sur des critères stricts définis *a priori*, et sur les instruments d'évaluation adéquats. On ne peut donc actuellement pas connaître avec une précision suffisante le coût des prescriptions inappropriées dans la population française, et seules des estimations sont possibles. Le montant remboursé par la CNAM-TS pour les médicaments psychotropes est d'environ un milliard d'euros par an, dont 470 millions d'euros pour les antidépresseurs et 220 millions d'euros pour les anxiolytiques et hypnotiques, pour lesquels l'inadéquation diagnostique-traitement est la mieux documentée. Si l'on se base sur l'estimation selon laquelle la moitié des personnes consommant des antidépresseurs et plus des deux tiers des personnes consommant des anxiolytiques et hypnotiques ne présentent pas de trouble psychiatrique identifiable, une estimation maximale serait que la moitié des prescriptions d'antidépresseurs et les deux tiers des prescriptions d'anxiolytiques et hypnotiques correspondent à des prescriptions inappropriées, ce qui correspond à un montant

remboursé annuel de 380 millions d'euros. Cette estimation plafond n'est pas basée sur le nombre de sujets traités, et ne tient par exemple pas compte du fait que les prescriptions courtes d'antidépresseurs sont plus fréquentes chez les sujets n'ayant pas de diagnostic identifiable. Une estimation plus vraisemblable pour ces deux classes est qu'une prescription sur 3 d'antidépresseurs et une prescription sur 2 d'anxiolytiques et hypnotiques ne respectent pas les recommandations de bonne pratique, ce qui amène à un montant remboursé annuel de 250 millions d'euros. Il s'agit d'une estimation minimale, car ne prenant pas en compte les prescriptions inappropriées d'antipsychotiques. En d'autres termes, le montant des prescriptions inappropriées peut être estimé comme compris dans une fourchette allant d'un quart à un tiers du montant remboursé par l'assurance maladie pour les médicaments psychotropes. Il faut souligner que cette estimation, purement comptable, ne prend pas en compte l'absence inappropriée de prescription de médicaments psychotropes en présence d'un trouble avéré, dont nous avons déjà souligné la fréquence élevée, et dont les coûts directs et indirects peuvent être considérables.

2. Impact populationnel de l'utilisation inappropriée de psychotropes (Evaluation du rapport bénéfice / risque)

La question « les médicaments psychotropes sont-ils utilisés de manière inappropriée en France? » est indissociable de la question « quelles sont les conséquences de cette utilisation inappropriée sur la santé de la population française ? ». Ainsi, faire le constat qu'une large proportion de personnes résidant en France consomment régulièrement et sur des durées prolongées des anxiolytiques ou hypnotiques ne suffit pas pour établir que cet usage est problématique, et que des moyens doivent être mis en œuvre pour le réduire. Les benzodiazépines sont des médicaments rapidement efficaces sur leur cible symptomatique, globalement bien tolérés à court terme, et la stratégie consistant à poursuivre la prescription est effectivement le moyen le plus efficace d'éviter les complications liées au sevrage. Sur le seul argument que l'arrêt de leur consommation peut poser problème, faut-il diaboliser ces médicaments, et stigmatiser leurs usagers, si ceux-ci ont une meilleure qualité de vie grâce à ces molécules ? Prétendre limiter l'accès à des substances sous le seul prétexte qu'elles modifient le fonctionnement psychique relève d'une prise de position morale, voire moralisatrice, qui condamne l'accès au bien être, ou tout au moins à un mieux être, *via* des molécules chimiques non secrétées par l'organisme. Il est ici essentiel de différencier ce qui relève d'opinions et des fantasmes sur les psychotropes (et leurs usagers), de ce qui relève d'un point de vue de santé publique. Celui ci doit exclusivement se fonder sur l'évaluation de l'impact populationnel des psychotropes, c'est à dire de leur rapport bénéfice/risque à l'échelon de la population. En effet, des risques dont la fréquence de survenue est faible ne peuvent être documentés correctement qu'à l'échelon populationnel ou, du moins, sur des échantillons de grande taille. Ceci ne préjuge pas de leur impact en santé publique, qui peut être considérable, même pour un effet rare, si une proportion importante de la population est exposée au médicament en question.

Or, comme le souligne le rapport du GTNDO (Groupe Technique National de Définition des Objectifs de santé publique)¹⁶⁸, on ne dispose pas actuellement de données sur l'impact populationnel des psychotropes en France.

Ainsi, des alertes peuvent être lancées, largement relayées par les médias, et des décisions réglementaires peuvent être prises, alors qu'on ne dispose pas de données pharmaco-épidémiologiques d'impact étayant leur bien fondé. Le meilleur exemple est probablement celui de la restriction d'usage des antidépresseurs visant à limiter le nombre de cas de suicide. A ce jour, aucune étude clinique ou pharmaco-épidémiologique n'a mis en évidence d'excès de suicide imputable à la prise d'antidépresseurs, même si les données issues de quelques essais thérapeutiques suggèrent que ces médicaments pourraient augmenter la fréquence des conduites suicidaires (mais pas des décès par suicide), en particulier chez les enfants et adolescents. En revanche, le risque suicidaire lié à une dépression non traitée est très bien documenté par des études épidémiologiques. Une modélisation de l'impact des antidépresseurs sur le risque de suicide dans la population française montre que l'instauration d'un traitement antidépresseur permet de réduire de moitié le nombre de suicide dans toutes les tranches d'âge considérées si les sujets prennent ce traitement pendant une durée adéquate, et ce même si on se base sur des hypothèses peu favorables aux traitements antidépresseurs. Ces résultats sont importants à prendre en considération dans le débat sur l'impact des antidépresseurs sur le risque suicidaire, car des campagnes médiatiques disqualifiant ces médicaments, ou des mesures visant à restreindre leur usage dans les dépressions caractérisées pourraient contribuer à augmenter la mortalité par suicide en France.

Même si des études suggèrent que l'usage de psychotropes augmente le risque d'accident, aucune donnée n'est disponible sur le nombre de décès attribuables en France aux médicaments psychotropes, tels que ceux liés aux accidents de la circulation ou aux chutes, en particulier chez la personne âgée. On dispose également de peu de données sur la morbidité attribuable aux médicaments psychotropes (par exemple, accidents de la circulation et chutes non mortels, survenue de troubles cognitifs de type démentiel induits par les benzodiazépines). D'autres risques potentiels doivent également faire l'objet d'une surveillance, tel que le risque de survenue de troubles métaboliques (diabète, dyslipidémie) liés à l'extension croissante des indications des antipsychotiques atypiques. Ce dernier exemple illustre parfaitement le fait que l'évaluation du rapport bénéfice/risque d'un médicament psychotrope est largement dépendant de la condition clinique pour laquelle il est prescrit. Chez une personne souffrant de schizophrénie, le seul traitement disponible à ce jour repose sur les antipsychotiques, le choix thérapeutique se résume donc à prescrire une molécule ancienne, efficace, peu coûteuse, mais induisant des effets secondaires altérant la motricité et le fonctionnement cognitif ; ou une molécule plus récente, plus coûteuse, altérant peu la qualité de vie, mais exposant à des risques d'obésité et de diabète. Si la personne souffre d'un trouble bipolaire (maladie maniaco-dépressive), l'évaluation du bénéfice/risque lié à la prescription de ce même antipsychotique atypique va être différente, puisqu'on dispose ici

d'une alternative thérapeutique représentée par les sels de lithium, traitement très peu coûteux, avec une efficacité largement démontrée, exposant à peu de risque à condition de respecter les règles de surveillance, et dont la prescription en première intention est recommandée par tous les experts et consensus internationaux.

L'évaluation du rapport bénéfice/risque lié à l'usage des psychotropes au niveau de la population française repose essentiellement à l'heure actuelle sur des données issues d'études pharmaco-épidémiologiques conduites dans d'autres pays. L'extrapolation de ces résultats à la population française pose problème, car le niveau d'exposition et les modalités de consommation des psychotropes diffèrent d'un pays à l'autre, la plupart des études pharmaco-épidémiologiques européennes de qualité étant conduites dans les pays anglo-saxons et scandinaves, où le niveau d'exposition aux psychotropes est faible. L'incidence et la prévalence des pathologies (en l'absence d'exposition aux psychotropes) diffèrent également d'un pays à l'autre du fait de facteurs génétiques et/ou environnementaux ; il en va de même en ce qui concerne le risque de base des complications potentielles de ces traitements comme le suicide, ou le diabète. L'évaluation du rapport bénéfice/risque ne pourra donc être faite de manière rigoureuse que par des études pharmaco-épidémiologiques d'impact conduites dans la population française, ou par des modélisations basées sur des estimations obtenues dans cette population.

A ce titre, aborder le problème des prescriptions inappropriées, par excès et par défaut, d'un seul point de vue économique est extrêmement réducteur. Que le traitement de personnes qui ne devraient pas l'être pèse directement 250 ou 380 millions d'euros sur les dépenses de l'assurance maladie ne doit pas faire oublier non plus le coût social, probablement considérable, des effets indésirables injustement induits. Le problème des chutes et des syndromes démentiels potentiellement associés à l'usage des benzodiazépines chez les sujets âgés ne peut qu'interpeller les responsables sanitaires quand elle concerne plus de 2 millions de personnes. La mise en place d'une étude d'envergure, centrée sur ce problème, nous paraît prioritaire.

3. Recommandations de bonne pratique

Au cours de la période considérée dans ce rapport, des recommandations de bonne pratique concernant la prescription des médicaments psychotropes ont été élaborées par l'Afssaps, l'ANAES (actuellement HAS) et des conférences de consensus organisées par des associations professionnelles. Ces recommandations sont en adéquation avec celles diffusées à l'échelon international, et sont généralement claires et aisément applicables dans la pratique clinique. Elles permettraient, si elles étaient appliquées, d'optimiser les prescriptions de psychotropes, en réduisant le nombre de prescriptions inappropriées, en particulier au niveau des durées de traitement. Le problème majeur réside en effet dans le fait que ces recommandations sont insuffisamment respectées par les prescripteurs. Tout au moins, ce constat est suggéré par les résultats de l'ensemble des études pharmaco-épidémiologiques conduites en France, puisque comme nous le

reverrons dans la réponse à la question 4, on ne dispose pas, à de rares exceptions près, d'études ayant évalué l'impact de ces recommandations sur les pratiques.

F. BIBLIOGRAPHIE

1. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, et al. Sampling and methods of the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2004;8-20.
2. Lepine JP, Gasquet I, Kovess V, Arbabzadeh-Bouchez S, Negre-Pages L, Nachbaur G, et al. [Prevalence and comorbidity of psychiatric disorders in the French general population]. *Encephale* 2005;31:182-94.
3. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, 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;21-7.
4. Kovess V, Brugha T, Carta MG, Lehtinen V. The state of mental health in the European Union. European Community, 2004:79.
5. Demyttenaere K, Bruffaerts R, Posada-Villa J, Gasquet I, Kovess V, Lepine JP, et al. Prevalence, severity, and unmet need for treatment of mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *JAMA* 2004;291:2581-90.
6. Bellamy V, Roelandt J, Caria A. Troubles mentaux et représentations de la santé mentale: premiers résultats de l'enquête Santé Mentale en Population Générale. *Etudes et Résultats, DREES* 2004;n°347:1-12.
7. Ritchie K, Artero S, Beluche I, Ancelin ML, Mann A, Dupuy AM, et al. Prevalence of DSM-IV psychiatric disorder in the French elderly population. *Br J Psychiatry* 2004;184:147-52.
8. Expertise Collective INSERM. Données épidémiologiques. Troubles mentaux : dépistage et prévention chez l'enfant. In: INSERM, 2002.
9. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, et al. Psychotropic drug utilization in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2004;55-64.
10. Gasquet I, Negre-Pages L, Fourrier A, Nachbaur G, El-Hasnaoui A, Kovess V, 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.
11. Le Pape A, Lecomte T. Prévalence et prise en charge médicale de la dépression en 1996-1997. *Questions d'économie de la santé, CREDES* 1999;n°21:1-6.
12. Lagnaoui R, Depont F, Fourrier A, Abouelfath A, Begaud B, Verdoux H, et al. Patterns and correlates of benzodiazepine use in the French general population. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60:523-9.
13. Ohayon MM, Lader MH. Use of psychotropic medication in the general population of France, Germany, Italy, and the United Kingdom. *J Clin Psychiatry* 2002;63:817-25.
14. Ohayon M, Caulet M, Lemoine P. [The elderly, sleep habits and use of psychotropic drugs by the French population]. *Encephale* 1996;22:337-50.
15. Kuhn F, Pedailles S, Pull MT, Guyon FX, Thielly P. Adéquation à l'autorisation de mise sur le marché des instauration de traitement par inhibiteurs spécifiques de la recapture de sérotonine. *Revue Médicale de l'Assurance Maladie* 2006;37:1-7.
16. Healy D, Langmaak C, Savage M. Suicide in the course of the treatment of depression. *J Psychopharmacol* 1999;13:94-9.
17. Teicher MH, Glod C, Cole JO. Emergence of intense suicidal preoccupation during fluoxetine treatment. *Am J Psychiatry* 1990;147:207-10.
18. Beasley CM, Jr., Dornseif BE, Bosomworth JC, Sayler ME, Rampey AH, Jr., Heiligenstein JH, et al. Fluoxetine and suicide: a meta-analysis of controlled trials of treatment for depression. *BMJ* 1991;303:685-92.
19. The American College of Neuropsychopharmacology. Preliminary report of the task force on SSRIs and suicidal behavior in youth, 2004.
20. Food and Drug Administration. Antidepressant use in children, adolescents, and adults. <http://www.fda.gov/cder/drug/antidepressants/default.htm> ed.: FDA Website.

21. Khan A, Warner HA, Brown WA. Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials: an analysis of the Food and Drug Administration database. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:311-7.
22. Storosum JG, van Zwieten BJ, van den Brink W, Gersons BP, Broekmans AW. Suicide risk in placebo-controlled studies of major depression. *Am J Psychiatry* 2001;158:1271-5.
23. Hammad TA, Mosholder A, Boehm G, Racoosin JA, Laughren T. Incidence of suicide in randomized controlled trials of patients with major depressive disorder. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003;12:S156.
24. Hammad TA, Laughren T, Racoosin J. Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:332-39.
25. Wernicke JF, Sayler ME, Koke SC, Pearson DK, Tollefson GD. Fluoxetine and concomitant centrally acting medication use during clinical trials of depression: the absence of an effect related to agitation and suicidal behavior. *Depress Anxiety* 1997;6:31-9.
26. Fergusson D, Doucette S, Glass K. Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors: systematic review of randomized controlled trials. *BMJ* 2005;330.
27. Szanto K, Mulsant BH, Houck P, Dew MA, Reynolds CF, 3rd. Occurrence and course of suicidality during short-term treatment of late-life depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:610-7.
28. Khan A, Khan S, Kolts R, Brown WA. Suicide rates in clinical trials of SSRIs, other antidepressants, and placebo: analysis of FDA reports. *Am J Psychiatry* 2003;160:790-2.
29. Gunnell D, Saperia J, Ashby D. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and suicide in adults: meta-analysis of drug company data from placebo controlled, randomised controlled trials submitted to the MHRA's safety review. *BMJ* 2005;330:385.
30. Zimmerman M, Mattia JI, Posternak MA. Are subjects in pharmacological treatment trials of depression representative of patients in routine clinical practice? *Am J Psychiatry* 2002;159:469-73.
31. Zimmerman M, Chelminski I, Posternak MA. Generalizability of antidepressant efficacy trials: differences between depressed psychiatric outpatients who would or would not qualify for an efficacy trial. *Am J Psychiatry* 2005;162:1370-72.
32. Gunnell D, Ashby D. Antidepressants and suicide: what is the balance of benefit and harm. *BMJ* 2004;329:34-38.
33. Wong ICK, Besag FMS, Santosh PF, et al. Use of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Children and Adolescents. *Drug Saf* 2004;27:991-1000.
34. Klein DF. The flawed basis for FDA post-marketing safety decisions: the example of anti-depressants and children. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:689-99.
35. Leon AC, Keller MB, Warshaw MG, Mueller TI, Solomon DA, Coryell W, et al. Prospective study of fluoxetine treatment and suicidal behavior in affectively ill subjects. *Am J Psychiatry* 1999;156:195-201.
36. Yerevanian BI, Koek RJ, Feusner JD, Hwang S, Mintz J. Antidepressants and suicidal behaviour in unipolar depression. *Acta Psychiatr Scand* 2004;110:452-8.
37. Jick H, Kaye JA, Jick SS. Antidepressants and the risk of suicidal behaviors. *JAMA* 2004;292:338-43.
38. Martinez C, Rietbrock S, Wise L, Ashby D, Chick J, Moseley J, et al. Antidepressant treatment and the risk of fatal and non-fatal self harm in first episode depression: nested case-control study. *BMJ* 2005;330:389.
39. Mines D, Hill D, Yu H, Novelli L. Prevalence of risk factors for suicide in patients prescribed venlafaxine, fluoxetine, and citalopram. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005;14:367-72.
40. Didham RC, McConnell DW, Blair HJ, Reith DM. Suicide and self-harm following prescription of SSRIs and other antidepressants: confounding by indication. *Br J Clin Pharmacol* 2005;60:519-25.
41. Simon GE, Savarino J, Operskalski B, Wang PS. Suicide risk during antidepressant treatment. *Am J Psychiatry* 2006;163:41-47.
42. Barak Y, Olmer A, Aizenberg D. Antidepressants reduce the risk of suicide among elderly depressed patients. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:178-81.
43. Juurlink DN, Muhammad MM, Kopp A, Redelmeier DA. The risk of suicide with selective serotonin reuptake inhibitors in the elderly. *Am J Psychiatry* 2006;163:813-21.

44. Isacsson G, Holmgren P, Wasserman D, Bergman U. Use of antidepressants among people committing suicide in Sweden. *BMJ* 1994;308:506-9.
45. Isacsson G, Holmgren P, Druid H, Bergman U. The utilization of antidepressants--a key issue in the prevention of suicide: an analysis of 5281 suicides in Sweden during the period 1992-1994. *Acta Psychiatr Scand* 1997;96:94-100.
46. Andersen UA, Andersen M, Rosholm JU, Gram LF. Psychopharmacological treatment and psychiatric morbidity in 390 cases of suicide with special focus on affective disorders. *Acta Psychiatr Scand* 2001;104:458-65.
47. Henriksson S, Boethius G, Isacsson G. Suicides are seldom prescribed antidepressants: findings from a prospective prescription database in Jamtland county, Sweden, 1985-95. *Acta Psychiatr Scand* 2001;103:301-6.
48. Marzuk PM, Nock MK, Leon AC, Portera L, Tardiff K. Suicide among New York City police officers, 1977-1996. *Am J Psychiatry* 2002;159:2069-71.
49. Kelly CB, Ansari T, Rafferty T, Stevenson M. Antidepressant prescribing and suicide rate in Northern Ireland. *Eur Psychiatry* 2003;18:325-8.
50. Isacsson G, Holmgren P, Ahlner J. Selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and the risk of suicide: a controlled forensic database study of 14,857 suicides. *Acta Psychiatr Scand* 2005;111:286-90.
51. Isacsson G, Bergman U, Rich CL. Epidemiological data suggest antidepressants reduce suicide risk among depressives. *J Affect Disord* 1996;41:1-8.
52. Hampton T. Suicide caution stamped on antidepressants. *JAMA* 2004;291:2060-1.
53. Cheeta S, Schifano F, Oyefeso A, Webb L, Ghodse AH. Antidepressant-related deaths and antidepressant prescriptions in England and Wales, 1998-2000. *Br J Psychiatry* 2004;184:41-7.
54. Hall WD, Mant A, Mitchell PB, Rendle VA, Hickie IB, McManus P. Association between antidepressant prescribing and suicide in Australia, 1991-2000: trend analysis. *BMJ* 2003;326:1008.
55. Rihmer Z, Belso N, Kalmar S. Antidepressants and suicide prevention in Hungary. *Acta Psychiatr Scand* 2001;103:238-9.
56. Ohberg A, Vuori E, Klaukka T, Lonnqvist J. Antidepressants and suicide mortality. *J Affect Disord* 1998;50:225-33.
57. Grunebaum MF, Ellis SP, Li S, Oquendo MA, Mann JJ. Antidepressants and suicide risk in the United States, 1985-1999. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1456-62.
58. Gibbons RD, Hur K, Bhaumik DK, Mann JJ. The relationship between antidepressant medication use and rate of suicide. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:165-72.
59. Couzin J. Volatile chemistry: children and antidepressants. *Science* 2004;305:468-70.
60. Jureidini JN, Doecke CJ, Mansfield PR, Haby MM, Menkes DB, Tonkin AL. Efficacy and safety of antidepressants for children and adolescents. *BMJ* 2004;328:879-83.
61. March J, Silva S, Petrycki S, Curry J, Wells K, Fairbank J, et al. Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression: Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS) randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:807-20.
62. Vitiello B, Swedo S. Antidepressant medications in children. *N Engl J Med* 2004;350:1489-91.
63. Zametkin AJ, Alter MR, Yemini T. Suicide in teenagers: assessment, management, and prevention. *JAMA* 2001;286:3120-5.
64. King RA. Emergence of self-destructive phenomena in children and adolescents during fluoxetine treatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991;30:179-86.
65. Cheung AH, Emslie GJ, Mayes TL. The use of antidepressants to treat depression in children and adolescents. *CMAJ* 2006;174:193-200.
66. Check E. Analysis highlights suicide risk of antidepressants. *Nature* 2004;430:954.
67. Cheung AH, Emslie GJ, Mayes TL. Review of the efficacy and safety of antidepressants in youth depression. *J Child Psychol Psychiatry* 2005;46:735-54.
68. Bridge JA, Barbe RP, Birmaher B, Kolko DJ, Brent DA. Emergent suicidality in a clinical psychotherapy trial for adolescent depression. *Am J Psychiatry* 2005;162:2173-5.

69. Sondergard L, Kvist K, Andersen PK, Kessing LV. Do antidepressants precipitate youth suicide ? A nationwide pharmacoepidemiological study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2006.
70. Valuck RJ. Antidepressant treatment and risk of suicide attempt by adolescents with major depressive disorder: A propensity-adjusted retrospective cohort study. *CNS Drugs* 2004;18.
71. Leon AC, Marzuk PM, Tardiff K. Paroxetine, other antidepressants, and youth suicide in New York City: 1993 through 1998. *J Clin Psychiatry* 2004;65:915-18.
72. American College of Neuropsychopharmacology. Preliminary report of the task force on SSRIs and suicidal behavior in youth, 2004.
73. Olfson M, Shaffer D, Marcus SC, Greenberg T. Relationship between antidepressant medication treatment and suicide in adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:978-82.
74. Brent DA. Antidepressants and pediatric depression--the risk of doing nothing. *N Engl J Med* 2004;351:1598-601.
75. McClure GM. Suicide in children and adolescents in England and Wales 1970-1998. *Br J Psychiatry* 2001;178:469-74.
76. Hawton K, Rodham K, Evans E, Weatherall R. Deliberate self harm in adolescents: self report survey in schools in England. *BMJ* 2002;325:1207-11.
77. Berk M, Dodd S. Are treatment emergent suicidality and decreased response to antidepressants in younger patients due to bipolar disorder being misdiagnosed as unipolar depression ? *Med Hypotheses* 2005;65:39-43.
78. Rey JM, Dudley MJ. Depressed youth, suicidality and antidepressants. *MJA* 2005;182:378-79.
79. Baldessarini RJ, Pompili M, Tondo L. Suicidal risk in antidepressant drug trials. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:246-48.
80. Faedda GL, Baldessarini RJ, Glovinsky IP, Austin NB. Treatment-emergent mania in pediatric bipolar disorder: a retrospective case review. *J Affect Disord* 2004;82:149-58.
81. Akiskal HS, Benazzi F, Perugi G, Rihmer Z. Agitated "unipolar" depression re-conceptualized as a depressive mixed state: implications for the antidepressant-suicide controversy. *J Affect Disord* 2005;85:245-58.
82. Lagnaoui R, Begaud B, Moore N, Chaslerie A, Fourrier A, Letenneur L, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: a nested case-control study. *J Clin Epidemiol* 2002;55:314-8.
83. Oquendo MA, Kamali M, Ellis SP, Grunebaum MF, Malone KM, Brodsky BS, et al. Adequacy of antidepressant treatment after discharge and the occurrence of suicidal acts in major depression: a prospective study. *Am J Psychiatry* 2002;159:1746-51.
84. Kairuz T, Truter I, Hugo J, C. F. Prescribing patterns of tricyclic and selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants among a sample of adolescents and young adults. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003;12:379-82.
85. Pomerantz J, Finkelstein SN, Berndt ER. Prescriber intent, off-label usage, and early discontinuation of antidepressants: a retrospective physician survey and data analysis. *J Clin Psychiatry* 2004;65:395-404.
86. Leeder JS. Translating pharmacogenetics and pharmacogenomics into drug development for clinical pediatrics and beyond. *Drug Discov Today* 2004;9:567-73.
87. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM IV)*. Fourth edition. ed. Washington, DC . 1994.
88. Moride Y, Abenhaim L. The depletion of susceptibles effect in non-experimental pharmaco-epidemiologic research. *J Clin Epidemiol* 1994;47:731-37.
89. Bostic JQ, Rubin DH, Prince J, Schlozman S. Treatment of depression in children and adolescents. *J Psychiatr Pract* 2005;11:141-54.
90. Ebmeier KP, Donaghey C, Steele JD. Recent developments and current controversies in depression. *Lancet* 2006;367:153-67.
91. TreeAgePro by Tree Age software, inc.: Release 1.0 [program], 2005.
92. Cheng ATA, Chen THH, Chen C-C, Jenkins R. Psychosocial and psychiatric risk factors for suicide. *Br J Psychiatry* 2000;177:360-65.

93. La prévention du suicide des jeunes. Conférence européenne. Cité des Congrès de Nantes – 19 et 20 septembre 2000. . [www.sante.gouv.fr/presidence/ fr/actu/septembre/suicide.pdf](http://www.sante.gouv.fr/presidence/fr/actu/septembre/suicide.pdf) 2000.
94. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). La violence dirigée contre soi-même. [www.who.int/violence_injury_prevention/ violence/world_report/en/chap7fr.pdf](http://www.who.int/violence_injury_prevention/violence/world_report/en/chap7fr.pdf), 2002.
95. Institut National de la Santé et des Etudes Economiques (INSEE). La France en faits et chiffres. Recensement 1999 de la population française.: <http://www.insee.fr>, 1999.
96. SC8 INSERM. Service d'information sur les causes médicales de décès. sc8.vesinet.inserm.fr:1080/interrogation_fr.html, 1999.
97. Lecadet J, Vidal P, Baris B, Vallier N, Fender P, Allemand H, et al. Médicaments psychotropes : consommation et pratiques de prescription en France métropolitaine. I. Données nationales, 2000. *Revue Médicale de l'Assurance Maladie* 2003;34:75-84.
98. Cadet-Tairo A, Canarelli T. Consommation des médicaments psychotropes, état des lieux. OFDT, A paraître (2006).
99. Dieleman R, Grenez O, Cornely H, Mercier-Guyon C, Charlier C, Verstraete A, et al. Médicaments et sécurité routière. *Actes de la journée d'étude Service Promotion Santé de l'Union Nationale des Mutualités Socialistes et de l'association sans but lucratif Drive Mut en collaboration avec l'institut Belge pour la Sécurité Routière*, 1999.
100. Marquet P, Gaulier JM, Merle L. Les médicaments anxiolytiques, hypnotiques et antidépresseurs. In: Elsevier. *Alcool, médicaments, stupéfiants et conduite automobile*. Paris: Elsevier, 1999:21-58.
101. Merlin G, Lepoittevin L, Turcant A, Mylonas J, Cavellat JF. [Responsibility of psychotropic drugs in road accidents]. *Presse Med* 1991;20:409-12.
102. Benzodiazepines/Driving Collaborative Group. Are benzodiazepines a risk factor for road accidents? 'Benzodiazepine/Driving' Collaborative Group. *Drug Alcohol Depend* 1993;33:19-22.
103. Arditti J, Bourdon JH, David JM, Lanze L, Thirion X, Jouglard J. [Benzodiazepine levels in drivers involved in traffic accidents]. *Presse Med* 1993;22:765-66.
104. Barbone F, McMahon AD, Davey PG, Morris AD, Reid IC, McDevitt DG, et al. Association of road-traffic accidents with benzodiazepine use. *Lancet* 1998;352:1331-36.
105. Mura P, Kintz P, Ludes B, Gaulier JM, Marquet P, Martin-Dupont S, et al. Comparison of the prevalence of alcohol, cannabis and other drugs between 900 injured drivers and 900 control subjects: results of a French collaborative study. *Forensic Sci Int* 2003;133:79-85.
106. International Council on Alcohol Drugs and Traffic Safety. Prescribing and dispensing guidelines for medicinal drugs affecting driving performance. ICADTS 2001:32.
107. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps). Mise au point. Médicaments et conduite automobile. Afssaps, 2005:22.
108. Département de Pharmacologie du CHU de Bordeaux. Médicaments et conduite automobile. *Bulletin d'information du Département de Pharmacologie du CHU de Bordeaux* 2005;81.
109. Pierfite C, Macouillard G, Thicoipe M, Chaslerie A, Pehourcq F, Aissou M, et al. Benzodiazepines and hip fractures in elderly people: case-control study. *BMJ* 2001;322:704-8.
110. Souchet E, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. Drug related falls: a study in the French Pharmacovigilance database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005;14:11-6.
111. Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME. Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis: I. Psychotropic drugs. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:30-9.
112. Blain H, Blain A, Trechot P, Jeandel C. [The role of drugs in falls in the elderly. Epidemiologic aspects]. *Presse Med* 2000;29:673-80.
113. Wysowski DK, Baum C, Ferguson WJ, Lundin F, Ng MJ, Hammerstrom T. Sedative-hypnotic drugs and the risk of hip fracture. *J Clin Epidemiol* 1996;49:111-3.
114. Luukinen H, Koski K, Laippala P, Kivela SL. Predictors for recurrent falls among the home-dwelling elderly. *Scand J Prim Health Care* 1995;13:294-9.
115. Luukinen H, Koski K, Laippala P, Kivela SL. Risk factors for recurrent falls in the elderly in long-term institutional care. *Public Health* 1995;109:57-65.

116. Yip YB, Cumming RG. The association between medications and falls in Australian nursing-home residents. *Med J Aust* 1994;160:14-8.
117. Gales BJ, Menard SM. Relationship between the administration of selected medications and falls in hospitalized elderly patients. *Ann Pharmacother* 1995;29:354-8.
118. Cumming RG, Klineberg RJ. Psychotropics, thiazide diuretics and hip fractures in the elderly. *Med J Aust* 1993;158:414-7.
119. Herings RM, Stricker BH, de Boer A, Bakker A, Sturmans F. Benzodiazepines and the risk of falling leading to femur fractures. Dosage more important than elimination half-life. *Arch Intern Med* 1995;155:1801-7.
120. Neutel CI, Hirdes JP, Maxwell CJ, Patten SB. New evidence on benzodiazepine use and falls: the time factor. *Age Ageing* 1996;25:273-8.
121. Sheahan SL, Coons SJ, Robbins CA, Martin SS, Hendricks J, Latimer M. Psychoactive medication, alcohol use, and falls among older adults. *J Behav Med* 1995;18:127-40.
122. Prudham D, Evans JG. Factors associated with falls in the elderly: a community study. *Age Ageing* 1981;10:141-6.
123. Blake AJ, Morgan K, Bendall MJ, Dallosso H, Ebrahim SB, Arie TH, et al. Falls by elderly people at home: prevalence and associated factors. *Age Ageing* 1988;17:365-72.
124. Svensson ML, Rundgren A, Landahl S. Falls in 84- to 85-year-old people living at home. *Accid Anal Prev* 1992;24:527-37.
125. Lord SR, Sambrook PN, Gilbert C, Kelly PJ, Nguyen T, Webster IW, et al. Postural stability, falls and fractures in the elderly: results from the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *Med J Aust* 1994;160:684-5, 88-91.
126. Cumming RG, Miller JP, Kelsey JL, Davis P, Arfken CL, Birge SJ, et al. Medications and multiple falls in elderly people: the St Louis OASIS study. *Age Ageing* 1991;20:455-61.
127. Wickham C, Cooper C, Margetts BM, Barker DJ. Muscle strength, activity, housing and the risk of falls in elderly people. *Age Ageing* 1989;18:47-51.
128. Maki BE, Holliday PJ, Topper AK. A prospective study of postural balance and risk of falling in an ambulatory and independent elderly population. *J Gerontol* 1994;49:M72-84.
129. Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF. Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1988;319:1701-7.
130. Nevitt MC, Cummings SR, Kidd S, Black D. Risk factors for recurrent nonsyncopal falls. A prospective study. *JAMA* 1989;261:2663-8.
131. Campbell AJ, Borrie MJ, Spears GF. Risk factors for falls in a community-based prospective study of people 70 years and older. *J Gerontol* 1989;44:M112-7.
132. O'Loughlin JL, Robitaille Y, Boivin JF, Suissa S. Incidence of and risk factors for falls and injurious falls among the community-dwelling elderly. *Am J Epidemiol* 1993;137:342-54.
133. Weiner DK, Hanlon JT, Studenski SA. Effects of central nervous system polypharmacy on falls liability in community-dwelling elderly. *Gerontology* 1998;44:217-21.
134. Mustard CA, Mayer T. Case-control study of exposure to medication and the risk of injurious falls requiring hospitalization among nursing home residents. *Am J Epidemiol* 1997;145:738-45.
135. Shorr RI, Griffin MR, Daugherty JR, Ray WA. Opioid analgesics and the risk of hip fracture in the elderly: codeine and propoxyphene. *J Gerontol* 1992;47:M111-5.
136. Perry BC. Falls among the elderly living in high-rise apartments. *J Fam Pract* 1982;14:1069-73.
137. Hale WA, Delaney MJ, McGaghie WC. Characteristics and predictors of falls in elderly patients. *J Fam Pract* 1992;34:577-81.
138. Studenski S, Duncan PW, Chandler J, Samsa G, Prescott B, Hogue C, et al. Predicting falls: the role of mobility and nonphysical factors. *J Am Geriatr Soc* 1994;42:297-302.
139. Maxwell CJ, Neutel CI, Hirdes JP. A prospective study of falls after benzodiazepine use: a comparison of new and repeat use. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1997;6:27-35.

140. Koski K, Luukinen H, Laippala P, Kivela SL. Risk factors for major injurious falls among the home-dwelling elderly by functional abilities. A prospective population-based study. *Gerontology* 1998;44:232-8.
141. Evans JG. Drugs and falls in later life. *Lancet* 2003;361:448.
142. Curran HV. Benzodiazepines, memory and mood: a review. *Psychopharmacology (Berl)* 1991;105:1-8.
143. Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M, Crowe SF. Cognitive effects of long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. *CNS Drugs* 2004;18:37-48.
144. Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M, Crowe SF. An evaluation of persisting cognitive effects after withdrawal from long-term benzodiazepine use. *J Int Neuropsychol Soc* 2005;11:281-9.
145. Verdoux H, Lagnaoui R, Begaud B. Is benzodiazepine use a risk factor for cognitive decline and dementia? A literature review of epidemiological studies. *Psychol Med* 2005;35:307-15.
146. Allard J, Artero S, Ritchie K. Consumption of psychotropic medication in the elderly: a re-evaluation of its effect on cognitive performance. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003;18:874-8.
147. Hanlon JT, Horner RD, Schmader KE, Fillenbaum GG, Lewis IK, Wall WE, Jr., et al. Benzodiazepine use and cognitive function among community-dwelling elderly. *Clin Pharmacol Ther* 1998;64:684-92.
148. Fastbom J, Forsell Y, Winblad B. Benzodiazepines may have protective effects against Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1998;12:14-7.
149. Dealberto MJ, McAvay GJ, Seeman T, Berkman L. Psychotropic drug use and cognitive decline among older men and women. *Int J Geriatr Psychiatry* 1997;12:567-74.
150. Paterniti S, Dufouil C, Alperovitch A. Long-term benzodiazepine use and cognitive decline in the elderly: the Epidemiology of Vascular Aging Study. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:285-93.
151. Agence Nationale Accréditation et Evaluation en Santé (ANAES). Prescription des hypnotiques et anxiolytiques. *Recommandations et Références Médicales*, 1995.
152. Agence Nationale Accréditation et Evaluation en Santé (ANAES). Recommandations et références médicales. Médicaments antidépresseurs. *Concours Medical* 1996.
153. Agence Nationale Accréditation et Evaluation en Santé (ANAES). Prise en charge d'un épisode dépressif isolé de l'adulte en ambulatoire. *Service des recommandations et références professionnelles*, 2002.
154. Agence Nationale Accréditation et Evaluation en Santé (ANAES). Prise en charge par le médecin généraliste en ambulatoire d'un épisode dépressif isolé de l'adulte. *Rapport d'élaboration de référentiel d'évaluation des pratiques professionnelles*, 2004.
155. Agence Nationale Accréditation et Evaluation en Santé (ANAES). Prise en charge par le psychiatre d'un épisode dépressif isolé de l'adulte en ambulatoire. *Rapport d'élaboration de référentiel d'évaluation des pratiques professionnelles*, 2004.
156. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps). Mise au point. Le bon usage des antidépresseurs au cours de la dépression chez l'enfant et l'adolescent.: Afssaps, 2006:10.
157. Glikman J, Pazart L, Casadebaig F, Philippe A, Lachaux B, Kovess V, et al. Assessing the impact of a consensus conference on long-term therapy for schizophrenia. *Int J Technol Assess Health Care* 2000;16:251-9.
158. Lachaux B, Casadebaig F, Philippe A, Ardiet G. [Pharmaco-epidemiology of antipsychotic prescription practices for schizophrenic patients (1995 and 1998 cross sectional surveys)]. *Encephale* 2004;30:46-51.
159. *Schizophrénies débutantes. Diagnostic et Modalités Thérapeutiques. Conférence de consensus*. Montrouge: John Libbey Eurotext, 2003.
160. Grolleau A, Cougnard A, Parrot M, Kalmi E, Desage A, Misdrahi D, et al. Pratiques de prescription des traitements antipsychotiques dans les premières hospitalisations pour épisode psychotique : étude sur une cohorte de patients hospitalisés dans deux hôpitaux girondins. *Encephale* 2006;sous presse.
161. Glass J, Lanctot KL, Herrmann N, Sproule BA, Busto UE. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ* 2005;331:1169.
162. Moynihan R, Heath I, Henry D, Gøtzsche P. Selling sickness: the pharmaceutical industry and disease mongering. *BMJ* 2002;324:886-91.
163. Medawar C, Hardon A. *Medicines out of control ? Antidepressants and the conspiracy of Goodwill*: Aksant Academic Publisher, 2004.

164. Blech J. *Les inventeurs de maladie. Manoeuvres et manipulations de l'industrie pharmaceutique*. Arles: Actes Sud, 2005.
165. Shorter E, Tyrer P. Separation of anxiety and depressive disorders: blind alley in psychopharmacology and classification of disease. *BMJ* 2003;327:158-60.
166. Rey JM, Sawyer MG. Are psychostimulant drugs being used appropriately to treat child and adolescent disorders? *Br J Psychiatry* 2003;182:284-6.
167. Verdoux H, Cougnard A. The early detection and treatment controversy in schizophrenia research. *Curr Opin Psychiatry* 2003;16:175-79.
168. Groupe Technique National de Définition des Objectifs de santé publique. Analyse des connaissances disponibles sur des problèmes de santé sélectionnés, leurs déterminants, et les stratégies de santé publique. Définition d'objectifs.: Direction Générale de la Santé en collaboration avec l'INSERM, 2003.

V.- QUESTION 4 : « QUELLE EST L'EFFICACITÉ DES ACTIONS ENGAGÉES PAR LES POUVOIRS PUBLICS ET L'ASSURANCE MALADIE AFIN DE LUTTER CONTRE LES PRESCRIPTIONS INADAPTÉES » ?

Analyser la répartition des responsabilités entre les caisses nationales et locales d'assurance maladie, le ministère de la santé, la Haute autorité de santé (HAS), les unions régionales de médecins exerçant à titre libéral (URML), la Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les toxicomanies (MILDT), *etc.*

Evaluer l'efficacité des actions entreprises au cours de ces dernières années en matière de maîtrise médicalisée de la consommation de médicaments psychotropes, et en particulier l'impact de la réforme de l'assurance maladie par la loi n° 2004-810 du 13 août 2004, des dispositions prévues par la convention médicale signée le 12 janvier 2005 et des moyens mis en oeuvre par l'assurance maladie afin d'atteindre les objectifs fixés par la convention en matière de réduction des prescriptions d'anxiolytiques et d'hypnotiques en 2005. Evaluer également l'action de la HAS en matière d'élaboration et de diffusion des recommandations de bonne pratique.

Présenter et évaluer les principales mesures du « plan pour la psychiatrie et la santé mentale 2005-2008 », annoncé par le ministre des solidarités, de la santé et de la famille en février 2005, et dresser un premier bilan de sa mise en oeuvre, s'agissant notamment de ses modalités de financement.

Intégrer des propositions d'amélioration ainsi que des éléments de comparaison européenne.

A. RECENSEMENT DE L'ENSEMBLE DES ACTIONS ENTREPRISES EN MATIÈRE DE MAÎTRISE MÉDICALISÉE DE LA CONSOMMATION DE PSYCHOTROPES

Un courrier sur papier à en-tête de l'Assemblée Nationale et co-signé par Madame la Députée Maryvonne Briot a été adressé en janvier 2006 aux directeurs de la CNAM-TS et des institutions publiques (Afssaps, HAS, DGS, MILDT, INPES), afin de leur demander de fournir aux membres du comité scientifique des informations sur les actions entreprises, et sur l'évaluation de l'impact de ces actions (Annexe 7). Une demande similaire a été faite à la CANAM par l'intermédiaire de GR Auleley. A la date de remise du rapport, la DGS, l'Afssaps et la CANAM ont répondu à cette demande. Nous avons déjà mentionné la réponse de la CNAM-TS (Annexe 4), qui portait sur l'accès aux données sur l'usage des psychotropes, mais ne répondait pas à la question posée dans le courrier adressé en janvier sur les actions entreprises et leur évaluation.

1. Caisses d'assurance maladie

a) RMO (Références Médicales Opposables)

Les RMO sont apparues dans la convention nationale des médecins de 1993, et sont entrées en vigueur à partir de mars 2004. Celles portant sur les psychotropes ont été détaillées dans la question 3. Pour mémoire, les dispositifs de sanction des RMO contenus dans la convention des médecins généralistes de 1998 ont été annulés en 1999 par décision du Conseil d'Etat. Avant même cette annulation, il s'était avéré que le contrôle du respect des RMO « *s'est heurté à de nombreux obstacles* » (Rapport annuel au parlement sur la sécurité sociale, septembre 1997). Toutes RMO confondues, la proportion des médecins examinés ayant fait l'objet de sanctions financières sans sursis s'est avérée très faible (0,59 % d'octobre 1994 à décembre 1996). Une étude réalisée par le CREDES a évalué, à partir des données de vente collectées par la société IMS, l'impact de dix RMO, dont deux portant sur les psychotropes (anxiolytiques et hypnotiques; neuroleptiques)¹. L'introduction des RMO a entraîné dans l'année qui a suivi une baisse de l'ordre de 264 à 311 millions de francs, en grande majorité due à l'application de la RMO sur les antibiotiques (232 millions de francs). La référence sur la double prescription des benzodiazépines a été peu appliquée (baisse de 13 % des double prescriptions), avec une économie de 19 millions de francs. Les auteurs de cette étude citent la mauvaise application de cette RMO en exemple de « *comportements difficiles à modifier* ».

b) Rapport de la Cour des Comptes « La Sécurité Sociale 2005 »

Le rapport de la Cour des comptes² ne concerne pas spécifiquement les médicaments psychotropes, mais répond plus généralement à la question posée concernant l'évaluation de l'impact des actions entreprises par la CNAM-TS pour permettre une maîtrise médicalisée des prescriptions. Ce rapport souligne le fait que « *la connaissance des comportements est insuffisante* », que si les disparités régionales (entre autre en matière de prescription des psychotropes) sont bien décrites, « *leurs explications sont moins satisfaisantes en raison notamment des limites méthodologiques qui affectent les études disponibles. En effet, les disparités de densité géographique médicale ou les différences de densité et de structures hospitalières qui peuvent expliquer certaines différences de comportement ne sont pas prises en compte. Il en est de même pour la durée de travail des médecins. Des investigations complémentaires sont donc indispensables* ». Ces conclusions sur l'insuffisance de données pharmaco-épidémiologiques issues d'études reposant sur une méthodologie rigoureuse rejoignent ainsi ce que nous avons mentionné en synthèse de la réponse à la question 1. Concernant le contrôle des professionnels de santé, la Cour des Comptes souligne que « *la mise en oeuvre des sanctions reste velleitaire* », incluant celles destinées à lutter contre les prescriptions d'un médicament ne respectant pas les référentiels de bonne pratique.

La Cour des Comptes souligne également l'intérêt de développer l'éducation thérapeutique concernant les maladies chroniques (en citant l'exemple des campagnes nationales mises en place par les caisses d'assurance maladie concernant le diabète et l'hypertension artérielle) et les campagnes grand public (telle que celle "*Les antibiotiques, c'est pas automatique*"). Aucune campagne de ce type n'a été menée par les caisses d'assurance maladie sur les pathologies psychiatriques ou les médicaments psychotropes.

c) Convention médicale 2005

Une convention médicale a été signée le 12 janvier 2005 entre, d'une part, l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) et, d'autre part, le syndicat des médecins libéraux, la confédération des syndicats médicaux français et l'alliance intersyndicale des médecins indépendants de France³. Cette convention prévoit le développement d'une maîtrise médicalisée de l'évolution des dépenses avec les objectifs suivants : *« Etendre le champ des recommandations de bonne pratique à l'ensemble des soins faisant l'objet d'une prise en charge collective. A cet effet, les parties conviennent d'établir chaque année une liste d'activités médicales à soumettre à la Haute Autorité de Santé en vue de l'établissement de références médicales opérationnelles. Développer l'information des praticiens et des patients sur les règles de prise en charge collective, dès lors qu'elles touchent au taux de remboursement de certaines prestations ou à la fréquence de réalisation de certains actes. Parvenir à une inflexion significative des dépenses de remboursement de certains produits de santé dès lors que, en comparaison avec des pays comparables au plan sanitaire, les évolutions constatées apparaissent manifestement sans rapport avec des besoins de santé »*.

Pour l'année 2005, un des 5 thèmes retenus sous forme d'engagements de maîtrise médicalisée est *« un infléchissement de 10 % des montants tendanciels 2005 de la prescription des anxiolytiques et des hypnotiques (33 millions d'euros d'économies) »*. Pour mémoire les autres thèmes sont : un infléchissement de 10 % des montants tendanciels 2005 de la prescription des antibiotiques (91 millions d'euros d'économies); une baisse de 1,6 % des montants tendanciels 2005 de la prescription d'arrêts de travail (150 millions d'euros d'économies); un infléchissement de 12,5 % des montants tendanciels 2005 des remboursements (prise en charge collective) de statines (161 millions d'euros d'économies); un meilleur respect de la réglementation de l'ordonnancier bi-zone et des feuilles de soins permettant une juste attribution des dépenses sans rapport avec une affection de longue durée à hauteur de 5 points (455 millions d'euros d'économies).

d) Moyens mis en œuvre pour atteindre les objectifs fixés et évaluation de l'impact des actions

La CANAM nous a transmis une réponse détaillée à notre demande d'informations concernant les actions entreprises afin de lutter contre les prescriptions inappropriées et l'évaluation de ces actions. Cette réponse

communiquée par GR Auleley le 17 mai 2006 par messagerie électronique est intégrée ici *in extenso*, même si elle inclut quelques informations redondantes par rapport à celles mentionnées dans les chapitres précédents.

“L’UNCAM (Union Nationale des Caisses d’Assurance Maladie), créée par la loi n° 2004-810 du 13 août 2004 pour représenter les caisses d’assurance maladie dans les instances conventionnelles a, à ce titre, signé, pour l’ensemble des régimes d’assurance maladie, une convention nationale avec les médecins généralistes et les médecins spécialistes le 12 janvier 2005. Cette convention prévoit entre autres mesures la maîtrise médicalisée de l’évolution des dépenses de soins avec un engagement sur des objectifs quantifiés et régionalisés. Pour l’année 2005 et, à la suite de la signature d’un avenant le 23 mars 2006, pour les années 2006 et 2007, ces engagements concernent la prescription de prestations et de classes de médicaments, dont les anxiolytiques et les hypnotiques.

Pour 2005, le but à atteindre pour la prescription des anxiolytiques et des hypnotiques était un infléchissement de 10 % des montants tendanciels, soit 33 millions d’euros d’économies.

Pour 2006 et 2007, le but à atteindre est une diminution de 5 % des montants de prescription des anxiolytiques et des hypnotiques.

Pour atteindre ces objectifs, les moyens prévus par la convention sont la mise en place de commissions paritaires conventionnelles, organisées en sections de représentants des syndicaux médicaux signataires de la convention d’une part et de représentants des trois principaux régimes d’assurance maladie, aux niveaux national, régional et local. Concernant la maîtrise médicalisée, ces commissions paritaires ont en particulier pour mission le pilotage et le suivi des réalisations au niveau des régions et des départements (Commission Paritaire Nationale), la coordination de la politique conventionnelle au niveau des régions (Commission Paritaire Régionale), la mise en œuvre et la mise en place opérationnelle de la maîtrise médicalisée au niveau départemental et la définition du contrat local d’objectifs (Commission Paritaire Locale).

Ainsi, la Commission Paritaire Locale décide de la communication collective envers les praticiens et les assurés, analyse régulièrement des tableaux de bord de suivi des engagements et décide de toute mesure permettant d’atteindre les objectifs fixés au département, s’appuie sur la formation « médecins » pour toute mesure de caractère médical, décide des modalités d’information des médecins libéraux pour lesquels des écarts sont constatés par rapport aux engagements collectifs.

La CANAM (Caisse Nationale d’Assurance Maladie des Professions Indépendantes du Régime Social des Indépendants), comme les caisses nationales des deux autres principaux régimes d’assurance maladie suit l’évolution mensuelle globale des prescriptions d’anxiolytiques et d’hypnotiques à travers sa base de données. Elle transmet ces données à l’UNCAM.

Concernant les performances individuelles de prescription, l'assurance maladie propose un outil personnalisé permettant à chaque prescripteur de situer son activité et son niveau de prescription par rapport à ses confrères du département sur les principaux thèmes de la convention collective, notamment les prescriptions d'anxiolytiques et d'hypnotiques (« audit feedback »). L'analyse des données de prescriptions de chaque prescripteur ne pouvant être réalisée à partir des seules bases de données du Régime Sociale des Indépendants en raison de la faible représentativité de chaque prescripteur dans cette base de données (les bénéficiaires du Régime Sociale des Indépendants représentent une faible proportion des patients de chaque prescripteur), celle-ci est réalisée à partir des bases de données de la CNAM-TS.

Enfin, la convention nationale prévoit la possibilité de procédures contentieuses conduites par le service du contrôle médical de l'assurance maladie pour les médecins dont les pratiques ne respectent pas les dispositions de la convention.

Les résultats des actions réalisées dans le cadre de cette convention et mesurant son effet sur les prescriptions des anxiolytiques et des hypnotiques sont rapportés par l'UNCAM. C'est donc l'ensemble des données de remboursement des trois principaux régimes d'assurance maladie, consolidées par l'UNCAM ou, au minimum, les données de remboursement des bénéficiaires de la CNAM-TS (environ 85 % des bénéficiaires de l'assurance maladie en France), qui permettent d'évaluer véritablement l'effet des moyens mis en œuvre par l'assurance maladie dans le cadre de la convention sur l'évolution des pratiques professionnelles individuelles et collectives concernant les prescriptions de psychotropes.”

2. Direction générale de la santé

Une réponse détaillée nous a été adressée par la DGS (Direction Générale de la Santé), sous-direction de la Santé et de la Société, Bureau de la Santé Mentale, au courrier sollicitant des informations concernant les actions entreprises afin de lutter contre les prescriptions inappropriées (Annexe 8). Les dix actions listées dans le cadre du plan Santé Mentale 2005-2008 sont les suivantes :

– Etude subventionnée par la DGS sur l'usage au long cours des antidépresseurs, réalisée par P. Le Moigne (CESAMES-UMR 8136) (Cf. question 2).

– Etudes demandées par les autorités de santé dans le cadre de l'inscription au remboursement des médicaments, avec évaluation de l'impact des produits sur les populations traitées pour trois antipsychotiques (Abilify[®], Risperdal[®], Risperdal Consta[®]) et deux antidépresseurs (Deroxat[®] et Effexor[®]).

– Création d'un Groupement d'Intérêt Scientifique (GIS) en recherche clinique, épidémiologique et sociale, dirigé par le Prof F. Rouillon.

– Recommandations de bonnes pratiques et mises au point sur le bon usage des psychotropes, réalisé par l’Afssaps en lien avec la DGS (*Bon usage des antidépresseurs au cours des troubles dépressifs chez l’adulte ; Point sur les antidépresseurs ; Vous et votre traitement antidépresseur au cours d’un épisode dépressif de l’adulte ; Antidépresseurs chez l’enfant et l’adolescent*).

– Dans le cadre du plan national canicule 2004, élaboration de documents à l’usage des prescripteurs concernant les prescriptions de psychotropes en période de canicule, réalisation d’une étude en lien avec la CNAM-TS et l’INSERM sur la consommation de psychotropes chez les personnes en fin de vie lors de la canicule 2003, et mise au point de l’Afssaps sur le bon usage des médicaments en cas de vague de chaleur.

– Campagne d’information et de communication sur la dépression en 2006 (Cf. question 5).

– Mise en place d’un partenariat public-privé avec le LEEM (Les Entreprises du Médicament) sur la mise en place de campagne de santé publique, un des deux thèmes retenus étant la dépression.

– Une saisine de la HAS en 2005 et 2006 pour l’élaboration et la validation de référentiels de bonnes pratiques sous la forme de « fiches pratiques ».

– L’inscription du bon usage des psychotropes à la formation initiale des médecins généralistes et parmi les thèmes prioritaires de la formation médicale continue (cette dernière inscription dépendant de la sortie des décrets d’application de la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique).

– La sollicitation de l’UNCAM (Union Nationale des Caisses d’Assurance Maladie) pour la préparation d’un AcBUS (Accord de Bon Usage des Soins) national sur les antidépresseurs.

3. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

Une réponse du Directeur Général de l’AFSSaPS au courrier sollicitant des informations concernant les actions entreprises afin de lutter contre les prescriptions inappropriées a été adressée à Mrs les Président et Vice-Président de l’OPEPS (Annexe 9).

Cette réponse documentée spécifie que trois axes ont été privilégiés par l’AFSSaPs : 1) le bon usage des benzodiazépines ; 2) la lutte contre la soumission chimique des personnes par usage de psychotropes ; 3) le bon usage des antidépresseurs.

Parmi les documents transmis, certains ont déjà été mentionnés dans le chapitre précédent (question 3) et dans la section de ce chapitre sur les actions entreprises par la DGS : fiches de transparence, élaboration des recommandations

de bonne pratiques et mises au point sur le bon usage des psychotropes, notamment des antidépresseurs. Seuls sont inclus en annexe 9 les documents non redondants.

L'action de l'AFSSaPS concernant le bon usage des benzodiazépines nous paraît pouvoir être citée en exemple d'une action efficace. La prise en compte des informations sur les mésusages recueillies *via* les CRP (Centres Régionaux de Pharmacovigilance) et les CEIP (Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance) a été suivie de décisions telles des retraits, des modifications et des retraits d'AMM pour les médicaments les plus à risque, et de modifications des RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) pour l'ensemble de la classe. On dispose d'indicateurs permettant d'évaluer l'efficacité de cette action, notamment concernant la diminution de la consommation thérapeutique et addictive de Rohypnol®. Nous renvoyons au texte très détaillé « Actions menées par l'AFSSaPS concernant les médicaments psychotropes » (Annexe 9) pour plus de précisions sur cette action portant sur les benzodiazépines. L'impact de ces mesures sera aussi évoqué dans la réponse à la question 6 concernant la dépendance ; tout en confirmant l'intérêt de l'action de l'AFSSaPS, les données décrites dans cette section en montrent aussi les limites, inhérentes à la dynamique des comportements addictifs, à savoir que l'instauration de restrictions d'accès pour une molécule entraîne un report de consommation sur une autre molécule plus accessible.

Il faut également souligner l'intérêt des actions menées concernant la soumission chimique, c'est à dire « l'administration de substances psychoactives, à l'insu de la victime, à des fins criminelles ou délictuelles ». Ce détournement d'usage, fort heureusement peu fréquent (bien que cette fréquence soit probablement sous-estimée), a néanmoins des conséquences potentiellement dramatiques pour la personne qui en est la victime, et toute action visant à améliorer l'information des prescripteurs et des usagers ne peut qu'être encouragée.

On peut également noter qu'au cours de la période étudiée dans le présent rapport, l'Afssaps a assuré sa mission de vigilance, avec des réponses rapides lors d'alertes (par exemple concernant le risque suicidaire lié aux antidépresseurs), et des financements d'études portant sur des signaux épidémiologiques (par exemple concernant la relation entre exposition *in utero* aux oestrogènes de synthèse et troubles psychiatriques à l'adolescence et l'âge adulte).

Nous avons déjà souligné (question 3) la tendance actuelle au niveau international à l'élargissement de la population cible des psychotropes par l'élargissement des indications, et le fait que celui ci ne repose pas toujours sur des arguments scientifiques solides. En contrôlant l'octroi des AMM, l'Afssaps peut potentiellement jouer un rôle majeur dans la limitation des extensions des indications des psychotropes. Les décisions conservatoires ne devraient donc pas se limiter aux molécules anciennes pouvant entraîner des usages abusifs et détournés mais se fonder également sur des considérations de santé publique.

4. Haute Autorité de santé

Les missions de la HAS (Haute Autorité de Santé) telles que définies sur le site de cet organisme « *d'expertise scientifique, consultatif, public et indépendant* » (www.has-sante.fr) sont « *d'évaluer l'utilité médicale de l'ensemble des actes, prestations et produits de santé pris en charge par l'assurance maladie; de mettre en œuvre la certification des établissements de santé; de promouvoir les bonnes pratiques et le bon usage des soins auprès des professionnels de santé et du grand public. La HAS formule des recommandations et rend des avis indépendants, impartiaux et faisant autorité. Ils permettent d'éclairer les pouvoirs publics quant aux décisions de remboursement des produits et services médicaux et de contribuer à améliorer la qualité des pratiques professionnelles et des soins prodigués au patient.* »

La Commission de la Transparence est sous la tutelle de la HAS. Telle que définie sur le site de la HAS « *cette commission est une instance scientifique composée de médecins, pharmaciens, spécialistes en méthodologie et épidémiologie. Elle évalue les médicaments ayant obtenu leur AMM, lorsque le laboratoire qui les commercialise souhaite obtenir leur inscription sur la liste des médicaments remboursables. Elle a notamment pour mission :*

- *de donner un avis aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale sur la prise en charge des médicaments (par la sécurité sociale et /ou pour leur utilisation à l'hôpital), notamment au vu de leur SMR (service médical rendu) qui prend en compte la gravité de la pathologie, l'efficacité et les effets indésirables du médicament, et sa place dans la stratégie thérapeutique, ainsi que de l'ASMR (amélioration du service médical rendu) qu'ils sont susceptibles d'apporter par rapport aux traitements déjà disponibles.*

- *de contribuer au bon usage du médicament en publiant une information scientifique pertinente et indépendante sur les médicaments.*

Le groupe Intérêt de Santé Publique du Médicament issu de la Commission de Transparence est également sous la tutelle de l'HAS.

Plusieurs rapports, dont certains issus de conférences de consensus, ont été publiés par la HAS (ou avant sa création, par l'ANAES, elle-même ex-ANDEM) sur des thèmes portant directement ou indirectement sur les modalités de prescription des psychotropes. Ces rapports ont été cités dans le chapitre précédent sur les recommandations de bonne pratique.

Des programmes et outils participant aux actions d'EPP (Evaluation des Pratiques Professionnelles) sont élaborés par la HAS. Parmi les référentiels d'évaluation élaborés à ce jour, hormis ceux déjà cités dans le chapitre précédent (Prise en charge par le médecin généraliste en ambulatoire d'un épisode dépressif isolé de l'adulte; Prise en charge par le psychiatre d'un épisode dépressif isolé de l'adulte en ambulatoire), on peut citer celui portant sur la « Sécurité de la prescription médicamenteuse chez la personne âgée de plus de 70 ans ».

Le rapport de la Cour des Comptes « La sécurité sociale 2005 »² souligne que les méthodes de diffusion des recommandations de bonne pratique établies par la HAS « *ne reposent pas sur les méthodes les plus efficaces telles que des rappels informatiques sur les pathologies les plus courantes intégrées aux logiciels utilisés par les professionnels de santé* ».

Concernant l'impact des recommandations, à notre connaissance, la seule évaluation standardisée dans le domaine des psychotropes a concerné l'impact de la conférence de consensus de 1994 sur les stratégies thérapeutiques à long terme dans les psychoses schizophréniques^{4 5}. Nous avons déjà mentionné l'impact modeste des recommandations issues de cette conférence sur les pratiques de prescription (question 3).

5. Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie

Les missions de la MILDT (Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie) concernant l'usage des psychotropes sont précisées dans le Plan gouvernemental de lutte contre les drogues illicites, le tabac et l'alcool, 2004-2008 :

« Les politiques en matière de mise sur le marché, de prescription, d'indications et d'évaluation des médicaments psychotropes relèvent du champ de la DGS et de l'Afssaps. Le recours croissant à ces médicaments psychoactifs est concomitant avec une insuffisance de traitement de certains troubles mentaux avérés. Cette situation relève de l'analyse épidémiologique et de l'évaluation des pratiques médicales compte tenu des recommandations thérapeutiques pour les troubles psychologiques. L'assimilation indistincte de ces médicaments à des drogues risquerait en effet de dévaloriser une ressource thérapeutique précieuse et efficace.

En revanche, l'observation, la prévention et la prise en charge des consommations de médicaments hors d'un usage thérapeutique relèvent du champ de la MILDT en lien avec les administrations concernées, dans le champ sanitaire et répressif notamment, pour ce qui a trait à la circulation illégale de ces médicaments sur les marchés de rue. Les risques des usagers abusifs de ces médicaments sont d'ailleurs pris en compte lors de décisions d'autorisation de mise sur le marché, lorsqu'il existe un potentiel d'abus ou de dépendance connu du principe actif ou que la surveillance après commercialisation par les CEIP identifie des mésusages. La commission des stupéfiants et psychotropes de l'Afssaps peut alors être saisie en vue de mesures à prendre pour préserver la santé publique. Ces consommations entrent également dans le champ d'observation du phénomène de consommation dans les enquêtes en population.

Seules ces consommations associées doivent donc être prises en compte dans les dimensions de la prévention et du soin développées dans ce plan. »

Ce plan différencie donc très clairement consommation de médicaments psychotropes à visée thérapeutique et usage abusif de ces médicaments, distinction fondamentale sur laquelle nous reviendrons dans la question 6.

Une information sur les médicaments psychotropes est incluse dans le livret sur les substances psychoactives destiné au grand public (à paraître aux Editions MILDT-DGS-INPES, annexe 10). On peut regretter que dans ces informations, la distinction entre dépendance physique et psychique soit toujours utilisée, et qu'inversement, les concepts de dépendance et de sevrage ne soient pas clairement différenciés. Comme nous le verrons dans la question 6, l'utilisation de ces terminologies et la non-distinction entre dépendance et sevrage contribue à entretenir la confusion entre usage thérapeutique et usage abusif de psychotropes, et est donc en opposition avec l'objectif affiché dans le plan gouvernemental de la MILDT.

A noter qu'en accord avec la position de la MILDT sur les médicaments psychotropes, aucun des objectifs quantifiés et indicateurs permettant d'évaluer l'action gouvernementale ne porte spécifiquement sur l'usage (abusif) de médicaments psychotropes dans le plan 2004-2008. Un tel objectif n'était pas non plus spécifié dans le plan triennal de lutte contre la drogue et de prévention des dépendances 1999-2000-2001. L'évaluation de l'action de la MILDT dans ce domaine n'apparaît donc pas pertinente.

6. Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé

L'INPES est en charge de programmes d'information et d'éducation à la santé. Les actions communes avec la MILDT concernant l'information sur les psychotropes ont déjà été mentionnées, ainsi que la campagne d'information et de communication sur la dépression actuellement en cours d'élaboration par la DGS et l'INPES (détaillée dans la question 5).

7. Unions Régionales de Médecins Libéraux

Les Unions Régionales de Médecins Libéraux ont bénéficié de subventions très importantes via les Fonds d'Amélioration de la Qualité des Soins (FAQS) visant à optimiser la qualité et la coordination des soins dispensés en ville (55 millions d'euros engagés en 2003, dont 45 millions pour les projets régionaux²). Il n'existe pas à notre connaissance de données centralisées au niveau national concernant les actions des URML. A moins d'interroger chaque URML, ce qui n'était pas réalisable dans les délais impartis pour la présente étude, il est impossible de déterminer si des actions ont été entreprises dans des régions pour optimiser les prescriptions de psychotropes, de connaître les budgets qui y ont été consacrés, et d'évaluer leur impact. Cette absence de centralisation et de disponibilité de l'information pose problème pour un réseau qui dispose (année 2003) d'un budget équivalent à 63 % de celui de l'Afssaps (55 et 87,26 millions d'euros, respectivement).

8. Formation médicale continue

On peut ici encore citer le rapport de la Cour des Comptes “Sécurité sociale 2005”², qui rappelle que la FMC (Formation Médicale Continue) ne concerne que 9 % des professionnels libéraux bien qu’elle soit légalement obligatoire depuis la loi du 4 mars 2002, “*et reste massivement financée par l’industrie pharmaceutique*”. La FMC portant sur le bon usage des psychotropes n’échappe pas à ce constat. Même s’il n’existe aucune donnée sur la proportion de formations sur les psychotropes indépendantes de l’industrie pharmaceutique, celles-ci sont très probablement largement minoritaires. Il est sans doute inutile de préciser que les “formations” financées par l’industrie n’ont pas pour objectif premier de réduire les prescriptions de psychotropes, hormis celles des laboratoires concurrents.

B. « PLAN POUR LA PSYCHIATRIE ET LA SANTÉ MENTALE » 2005-2008

Plusieurs objectifs du « Plan pour la psychiatrie et la santé mentale » 2005-2008⁶ font référence à la nécessité d’optimiser le bon usage des médicaments psychotropes. Un des points de l’Axe 3 « Développer la qualité et la recherche » porte sur le thème « Favoriser le bon usage des médicaments » (Annexe 11), en sollicitant l’élaboration, la validation et la diffusion de référentiels et guides de bonnes pratiques, sous l’égide de la HAS, auprès des professionnels et du grand public. Ce plan préconise que les objectifs de maîtrise médicalisée des prescriptions de psychotropes mis en place par l’assurance maladie soient élargis aux antidépresseurs et antipsychotiques. Le budget prévisionnel (sur crédit d’état) pour mettre en place ces actions est de 200 000 € en 2006.

L’amélioration du bon usage du médicament est également mentionnée dans l’objectif « Rompre l’isolement des généralistes », le plan rappelant que « *Les médecins généralistes sont, en général, isolés par rapport aux professionnels spécialisés alors qu’ils sont des acteurs de premier recours et qu’ils prescrivent 85 % des psychotropes consommés en France. (...) Dans le cadre des conventions avec les médecins libéraux, il est prévu d’améliorer l’accès et la coordination des soins en s’appuyant sur le médecin généraliste. Ce protocole d’accord prévoit aussi, d’une part, une formation professionnelle conventionnelle (FPC) qui s’intègre dans l’obligation de formation médicale continue (FMC) et d’évaluation individuelle des pratiques professionnelles (EPP) et d’autre part, des outils conventionnels et notamment des accords de bon usage des soins (AcBUS) concernant les psychotropes pour l’année 2005* ».

Un autre objectif est d’impliquer les associations d’usagers en santé mentale concernant l’information sur les psychotropes par le développement une action d’information, alternative à celle diffusée par les laboratoires pharmaceutiques, sur les médicaments pour les usagers et leurs proches.

Les informations concernant le bilan de la mise en œuvre du Plan pour la Psychiatrie et la Santé Mentale 2005-2008 ont été sollicitées par le Pr F. Rouillon auprès du Dr Alain Lopez, Président du Comité de Suivi du Plan, et auprès de Madame Nadine Richard, Chef du Bureau Santé Mentale, 6^{ème} Sous Direction Santé et Société de la DGS. Les réponses transmises les 15 et 16 mai 2006 indiquent que deux actions sont actuellement menées dans ce cadre. La première concerne un accord de bon usage du médicament dans le traitement de la dépression, accepté par la CNAM-TS début 2006. La deuxième action est relative à la création d'une fiche d'information à destination des usagers sur le bon usage des psychotropes, en collaboration avec une association d'usagers (Fédération Nationale des Associations d'(ex) Patients en Psychiatrie, FNAP-PSY).

C. SYNTHÈSE

La complexité des structures et les responsabilités souvent mal coordonnées qui caractérisent le système de régulation du médicament en France ont été soulignées dans le récent rapport réalisé à la demande de la DGS et de l'Afssaps sur *“La pharmaco-épidémiologie en France. Evaluation des médicaments après leur mise sur le marché”*⁷ : *“En simplifiant quelque peu, on pourrait dire que l'Agence octroie les AMM et assure la fonction de vigilance, la Commission de la Transparence (aujourd'hui incluse dans la Haute Autorité de Santé) juge de l'intérêt, le CEPS fixe le remboursement, l'ANAES (elle aussi rapprochée de la Haute Autorité) édicte des recommandations, l'Assurance Maladie rembourse et contrôle, éventuellement, le respect de ces recommandations mais, au final, personne n'étudie, à partir de la réalité du terrain, l'impact global de l'utilisation des médicaments sur la santé des populations et la réalité du bénéfice et des risques en conditions réelles.”*

La régulation des prescriptions des médicaments psychotropes ne fait pas exception à ce constat général. L'optimisation des prescriptions se heurte là aussi à la complexité des systèmes de régulation et à la fragmentation des responsabilités entre de nombreuses institutions. Un point positif est que l'on peut identifier, à l'échelon de chaque institution, des mesures attestant de la prise en considération du fait que l'usage des psychotropes pose un problème de santé publique. Cependant, ces mesures n'apparaissent pas s'inscrire dans un plan national d'ensemble visant à optimiser l'usage et les prescriptions des médicaments psychotropes en France. Cette absence (ou cette faible) coordination ne peut que favoriser un gaspillage de ressources tant financières qu'humaines (par exemple, multiplication des groupes d'experts et des rapports), et ne permet pas de prioriser les actions et programmes.

Quelle que soit l'institution, la carence la plus flagrante concerne la quasi-absence d'évaluation de l'impact des mesures et recommandations, c'est à dire la concordance entre les objectifs fixés et ceux réellement atteints. A l'exception des actions de l'Afssaps concernant le bon usage des benzodiazépines, nous n'avons pas identifié de mesures pour lesquelles on dispose d'indicateurs fiables sur

l'évaluation de l'impact. Cette carence est particulièrement spectaculaire concernant les RMO, qui avant d'être annulées en 1999, ont été largement diffusées et ont fait l'objet de multiples réunions professionnelles. A notre connaissance, une seule étude réalisée par le CREDES a évalué l'impact de deux des RMO portant sur les médicaments psychotropes. Dans le cadre de la convention médicale 2005, un des thèmes de maîtrise médicalisée est « *un infléchissement de 10 % des montants tendanciels 2005 de la prescription des anxiolytiques et des hypnotiques (33 millions d'euros d'économies)* ». De manière prévisible du fait des délais, nous ne disposons pas à l'heure de la rédaction de ce rapport de données concernant l'impact de cette mesure. On ne peut donc que s'interroger sur les critères et justifications qui ont étayé l'élaboration de cette recommandation. Pourquoi les anxiolytiques et hypnotiques ont-ils été choisis pour cible prioritaire parmi toutes les classes de psychotropes, alors que les données d'usage suggèrent que leur consommation est stable, tandis que celle des antidépresseurs et antipsychotiques (plus coûteux) continue de croître ? Pourquoi durant le même temps dérembourser des spécialités phytothérapiques (Euphytose®) pouvant représenter une alternative *a priori* sans danger à ces prescriptions (voir question 5)? Cette mesure a-t-elle été assortie d'information sur la gestion des sevrages à ces molécules (voir question 6) ? Le risque de substitution par d'autres molécules plus coûteuses (puisque l'objectif est comptable) tels que les antidépresseurs a-t-il été réellement pris en compte, et sera-t-il quantifié ?

L'absence d'évaluation pose problème par rapport à l'utilisation des financements publics. Par exemple, nous n'avons pas réussi à obtenir d'information sur les actions financées par les 55 millions d'euros engagés en 2003 les Fonds d'Amélioration de la Qualité des Soins (FAQS) visant à optimiser la qualité et la coordination des soins dispensés en ville (combien d'entre elles ont concerné les psychotropes ?), ni sur une quelconque évaluation de leur impact.

Le fait que la FMC soit, à de rares exceptions près, assurée par l'industrie pharmaceutique, et l'absence d'applications des mesures permettant de limiter ce phénomène, a été régulièrement dénoncé sans volonté politique apparente de modifier cette carence. Nous ne pouvons que nous associer à ce constat.

L'absence de coordination entre institutions entraîne aussi des discordances et incohérences dans l'information diffusée aux professionnels, voire au grand public. On peut ainsi regretter la confusion entretenue par la MILDT entre usage thérapeutique et usage abusif de médicaments psychotropes, et entre syndrome de sevrage et dépendance. Il est indispensable que les institutions publiques aient des discours cohérents et non stigmatisants vis à vis des usagers de ces médicaments, et que l'information diffusée repose sur des données scientifiques actualisées.

Le bilan du Plan Psychiatrie et Santé Mentale 2005-2008 concernant les médicaments psychotropes se résume, à la date de remise de cette étude, à l'acceptation par la CNAM-TS début 2006 d'un accord de bon usage du

médicament dans le traitement de la dépression, et à la réalisation en cours d'une fiche d'information à destination des usagers sur le bon usage des psychotropes. Nous ne disposons pas d'information sur l'utilisation du budget prévisionnel de 200 000 € alloué en 2006 pour mettre en place des actions sur les psychotropes.

Parmi les rares points positifs, la création d'un Groupement d'Intérêt Scientifique (GIS) en recherche clinique, épidémiologique et sociale dans le champ de la psychiatrie, pourrait favoriser la mise en place d'études permettant l'évaluation et le suivi des actions visant à optimiser la prescription de psychotropes.

D. BIBLIOGRAPHIE

1. Le Pape A, Sermet C. Les références médicales opposables sur le médicament : bilan de trois années d'application. *Questions d'économie de la santé, CREDES* 1998;n°14:1-6.
2. Cour des Comptes. La Sécurité Sociale 2005.
3. Ministère des Solidarités de la Santé de la Famille. Convention médicale organisant les rapports entre les médecins libéraux et l'assurance maladie. *Journal Officiel* 3 février 2005.
4. Glikman J, Pazart L, Casadebaig F, Philippe A, Lachaux B, Kovess V, et al. Assessing the impact of a consensus conference on long-term therapy for schizophrenia. *Int J Technol Assess Health Care* 2000;16:251-9.
5. Lachaux B, Casadebaig F, Philippe A, Ardiet G. [Pharmaco-epidemiology of antipsychotic prescription practices for schizophrenic patients (1995 and 1998 cross sectional surveys)]. *Encephale* 2004;30:46-51.
6. Plan Psychiatrie et Santé Mentale 2005-2008. Ministère de la Santé et des Solidarités, 2005.
7. Begaud B, Costagliola D. La pharmaco-épidémiologie en France. Evaluation des médicaments après leur mise sur le marché. Etat des lieux et propositions. Rapport réalisé à la demande de la DGS et de l'Afssaps, 2006.

VI.- QUESTION 5 : « QUELLES SONT LES ALTERNATIVES THÉRAPEUTIQUES » ?

Exposer les stratégies non pharmacologiques de prise en charge thérapeutique des affections psychiatriques, en indiquant le nombre et la proportion de patients traités ainsi que leur mode de traitement, s'agissant notamment des psychothérapies.

Présenter et évaluer l'efficacité des mesures de prévention primaire et secondaire de ces troubles.

Intégrer à la réponse des éléments de comparaison européenne ainsi que des propositions d'amélioration.

A. ALTERNATIVES THÉRAPEUTIQUES

Les alternatives thérapeutiques aux médicaments psychotropes sont représentées par :

(i) les autres techniques biologiques non médicamenteuses (électroconvulsivothérapie, stimulation magnétique transcrânienne, luxthérapie ou photothérapie), qui concernent une faible proportion d'usagers, et seront passées brièvement en revue ;

(ii) les méthodes thérapeutiques non allopathiques (phytothérapie, homéopathie, oligothérapie, acupuncture), qui sont utilisées par une proportion plus importante de la population, mais pour lesquelles on dispose d'un nombre extrêmement limité d'études scientifiques valides évaluant leur efficacité ;

(iii) les méthodes psychothérapiques, dont les différents types, indications, et évaluation de l'efficacité seront passés en revue ;

(iv) les règles hygiéno-diététiques.

1. Traitements biologiques non médicamenteux

Cette catégorie inclut toutes les thérapeutiques reposant sur une méthode physique visant à induire des modifications du fonctionnement cérébral.

a) Electroconvulsivothérapie

La sismothérapie ou ECT (électroconvulsivothérapie) consiste à provoquer une crise d'épilepsie généralisée au moyen d'un courant électrique administré par des électrodes placées sur le cuir chevelu. Ces séances se déroulent actuellement sous anesthésie générale, avec une curarisation qui permet d'éviter les contractions musculaires, l'objectif étant que la crise d'épilepsie soit exclusivement cérébrale¹.

L'effet thérapeutique peut être obtenu très rapidement, parfois dès la première séance. Les séances doivent être répétées à raison de deux à trois par semaine. Le nombre total de séances est le plus souvent compris entre 8 et 10, mais varie selon les indications. Dans certains cas, le traitement doit être maintenu plusieurs mois voire plusieurs années, avec un espacement de plusieurs semaines entre chaque séance (ECT d'entretien).

Les principales indications psychiatriques de l'ECT sont les troubles de l'humeur sévères et/ou résistants aux traitements pharmacologiques, aussi bien pour les épisodes dépressifs que maniaques. L'ECT peut être indiqué en première intention dans des épisodes dépressifs mettant en jeu le pronostic vital (risque suicidaire majeur, déshydratation/dénutrition) ou dans les cas où ce traitement expose à moins de risques qu'un traitement pharmacologique (personne âgée avec état somatique précaire, femme enceinte). Les autres indications psychiatriques sont essentiellement les troubles psychotiques (schizophrénie et troubles schizoaffectifs), avec les mêmes critères que pour les troubles de l'humeur (sévérité de l'épisode et/ou résistance aux traitements pharmacologiques).

Les modalités actuelles d'application d'un traitement par ECT doivent respecter un protocole très strict visant à garantir la sécurité des personnes traitées¹. Les incidents et complications sont rares, et sont essentiellement liés aux complications de l'anesthésie générale. Les estimations du taux de mortalité varient entre 0,2 et 1 pour 10 000 patients traités, le taux de morbidité (survenue d'un accident ou d'une complication non létale) est estimé à environ 7,5 pour 10 000 traitements. L'effet secondaire le plus fréquent est la survenue de troubles mnésiques, le plus souvent transitoires (pendant la phase de traitement), mais pouvant persister quelques mois après l'arrêt du traitement.

L'ECT représente ainsi une alternative thérapeutique aux traitements pharmacologiques pour un nombre très limité de sujets. A l'exception des rares cas où le traitement curatif et préventif du trouble psychiatrique repose exclusivement sur des ECT d'entretien, il s'agit dans la majorité des cas d'une alternative temporaire, le temps de la cure d'ECT. En effet, du fait de la gravité des troubles pour lesquels ce traitement est indiqué, le relais par des traitements psychotropes est le plus souvent indispensable au décours de la cure.

Malgré la consultation de plusieurs spécialistes, aucune information quantitative n'est disponible sur le nombre d'ECT pratiqués en France, ni sur le nombre de patients bénéficiant de cet traitement. En effet, cet acte n'ayant pas de nomenclature spécifique, les seuls actes faisant l'objet d'un remboursement par l'assurance maladie étant l'anesthésie et la surveillance post-anesthésique.

b) Stimulation magnétique transcrânienne

La stimulation magnétique transcrânienne répétée (*repetitive Transcranial Magnetic Stimulation* ou rTMS en anglais) repose sur l'application d'une impulsion électromagnétique brève produite par une bobine placée sur le cuir

chevelu. L'objectif est d'obtenir une activation neuronale localisée à certaines zones cérébrales (alors que l'ECT entraîne une activation générale). Dans la plupart des protocoles, les séances sont répétées quotidiennement 5 jours par semaine, pendant plusieurs semaines. Contrairement à l'ECT, le traitement par rTMS ne nécessite pas d'anesthésie, n'entraîne *a priori* pas de troubles cognitifs, et les complications sont très rares (exceptionnellement, des crises d'épilepsie).

La plupart des études ayant exploré l'intérêt thérapeutique de la rTMS dans les troubles psychiatriques ont porté sur la dépression. Même si certaines études mettent en évidence un effet thérapeutique, celui-ci est le plus souvent modeste, et la synthèse des résultats de ces études ne permet pas à ce jour de conclure de manière formelle que cette technique présente un réel intérêt thérapeutique²⁻⁴. En dehors de la dépression, les essais thérapeutiques ont surtout porté sur la schizophrénie, en particulier sur le traitement des hallucinations auditives résistantes aux traitements psychotropes. D'autres indications ont été proposées, comme les troubles obsessionnels compulsifs, mais les données sont actuellement très succinctes.

La rTMS doit donc être actuellement considérée comme une alternative thérapeutique potentielle, dont l'efficacité et les indications doivent être précisées par des études complémentaires. A l'heure actuelle, ce traitement est essentiellement utilisé en France dans le cadre d'essais thérapeutiques conduits par des équipes spécialisées.

c) Photothérapie

La photothérapie ou luxthérapie repose sur l'exposition quotidienne à une lumière blanche de forte intensité (2500 LUX et plus). L'effet du traitement passant par une stimulation directe de la rétine, la source lumineuse doit être fixée par le sujet, en moyenne deux heures par jour, pendant plusieurs semaines. Ce traitement a été initialement développé dans le traitement des troubles de l'humeur saisonnier, et en particulier de la dépression hivernale. Le caractère saisonnier est défini selon les critères DSM-IV (ce sous-type n'existe pas dans la classification CIM-10) sur « l'existence d'une relation temporelle régulière entre la survenue d'un épisode de trouble de l'humeur et une période particulière de l'année », avec survenue d'au moins deux épisodes pendant cette période au cours des deux dernières années. La dépression hivernale est caractérisée par la survenue à l'automne d'une symptomatologie dépressive dite « atypique », avec ralentissement psychomoteur, hypersomnie, hyperphagie avec prise de poids. Dans cette indication, la photothérapie a une efficacité comparable à celle des antidépresseurs (70 à 80 % d'amélioration), avec un délai d'action souvent plus rapide. Il s'agit dans ce cas d'une réelle alternative au traitement psychotrope, puisque l'association d'un antidépresseur n'est pas requise pour obtenir un effet thérapeutique⁵⁻⁷.

La photothérapie a été proposée dans d'autres indications que les troubles de l'humeur saisonniers et pourrait avoir un intérêt comme traitement adjuvant (et

non comme alternative au sens strict du terme) dans les dépressions non saisonnières. L'effet recherché est une action potentialisatrice des traitements psychotropes, en particulier dans les premiers jours de traitement, du fait de sa rapidité d'action supérieure à celle des antidépresseurs^{5 8}. Ce traitement a également été proposé pour les troubles du sommeil chez les personnes âgées, en alternative aux traitements hypnotiques, mais les données sont actuellement insuffisantes pour étayer l'intérêt de cette stratégie^{9 10}.

Les complications et effets secondaires somatiques sont rares (céphalées, nausées, fatigue oculaire). Il existe comme pour tout traitement antidépresseur un risque de virage hypomaniaque ou maniaque.

Il n'existe pas de données sur le nombre de patients bénéficiant de ce traitement en France. L'estimation serait très complexe, car l'achat ou la location d'un appareil à photothérapie par un particulier ne sont pas pris en charge par l'assurance maladie, l'achat pouvant de plus se faire dans les grands magasins d'électroménager ou *via* internet.

2. Méthodes thérapeutiques non allopathiques

a) Homéopathie

On peut rappeler les chiffres déjà cités dans les sections précédentes (Questions 1 et 3), concernant la fréquence de recours à l'homéopathie pour des troubles ou symptômes psychiques. Dans l'étude Santé Mentale en Population Générale, 1,3 % des personnes interrogées rapportent avoir fait usage au cours de leur vie de médicaments homéopathiques « *pour les nerfs, pour la tête* ». Ces mêmes personnes ont fréquemment utilisé des médicaments allopathiques (antidépresseurs : 7 %; anxiolytiques : 21,9 % ; hypnotiques : 6,8 %), suggérant que le recours à des traitements homéopathiques n'est pas exclusif mais plutôt complémentaire de l'usage des médicaments psychotropes. Le profil des troubles psychiatriques présentés par les usagers de traitements homéopathiques à visée psychotrope est globalement comparable à celui des usagers d'anxiolytiques. Chez les enfants, l'enquête conduite par Levy et collaborateurs¹¹ montre également que la co-prescription de médicaments allopathiques et homéopathiques est fréquente, 60 % des enfants usagers de psychotropes allopathiques utilisant quotidiennement des médicaments homéopathiques pour des troubles du sommeil.

Les données de vente des médicaments homéopathiques utilisés dans le traitement de symptômes psychiques nous ont été communiquées par les laboratoires Boiron (Tableau 101). Plus de 22 millions d'unités de produits remboursables, et 2 millions d'unités de produits non remboursables, ont ainsi été vendues en France en 2005.

Il n'existe pas, à notre connaissance, d'étude validant l'efficacité de l'homéopathie dans des symptômes psychiques encore moins la comparant à des traitements psychotropes classiques. Une étude dans les troubles anxieux et du

sommeil, financée par les Laboratoires Boiron, devrait cependant être menée au cours de la période 2006-2008.

Tableau 101. Médicaments homéopathiques vendus en France en 2005

Médicaments homéopathiques remboursables	Quantités vendues
IGNATIA AMARA (IAMARA)	7 008 382
GELSEMIUM SEMPERVIRENS	5 494 996
CHAMOMILLA VULGARIS	3 214 682
PULSATILLA	2 895 526
COFFEA CRUDA	706 057
PASSIFLORA COMPOSE	663 219
STRAMONIUM	548 774
ZINCUM METALLICUM	430 572
PASSIFLORA INCARNATA	275 045
HYOSCYAMUS NIGER	274 810
VALERIANA OFFICINALIS	274 129
ESCHSCHOLTZIA CALIFORNICA	158 262
TILIA TOMENTOSA BOURGEONS	99 995
TOTAL	22 044 449
Médicaments homéopathiques OTC (non remboursables)	Quantités vendues
SEDATIF PC	1 753 101
QUIETUDE/NERVITA SIROP	239 210
ZENALIA	184 192
HOMEONE 46	83 823
DOLIRELAX	34 338
DOLISEDAL	31 973
LENICALM	7 728
TOTAL	2 334 365

b) Autres méthodes

On ne dispose à notre connaissance d'aucune donnée sur la fréquence d'usage en France des autres méthodes (acupuncture, phytothérapie, etc.), et les données sur l'efficacité de ces méthodes sont là encore très succinctes.

La phytothérapie regroupe un grand nombre de plantes et substances le plus souvent connues depuis l'antiquité, et d'accès variés : cultures domestiques (tisanes), commerces de médecine naturelle, pharmacies d'officine. Indépendamment des antiasthéniques (ginseng, gingembre, kola, etc.) hors sujet ici, elles sont essentiellement positionnées dans les formes légères d'anxiété et de troubles du sommeil (passiflore, aubépine, valériane, etc.). Ces alternatives constituent indiscutablement dans ces indications une première intention de choix pouvant éviter le recours à des médicaments aux risques plus affirmés (ex. : benzodiazépines). Il est de ce point de vue regrettable que plusieurs médicaments positionnés dans ce créneau (ex. : Euphytose®) aient récemment fait l'objet d'une mesure de déremboursement.

Cette spécialité a fait l'objet d'études cliniques présentées dans l'avis rendu le 13 avril 2005 par la Commission de la Transparence, qui en a réexaminé le service médical rendu à la demande du Ministère de la Santé (site

http://www.has-sante.fr/has/transparence/htm/avis/html/act000_e.htm, consulté le 25 mai 2006). Les indications remboursables de Euphytose[®] étaient alors « *le traitement symptomatique des états neurotoniques de l'adulte et de l'enfant, notamment en cas de troubles mineurs du sommeil* ». Une seule étude montre que l'Euphytose[®] entraîne une réduction des scores d'anxiété plus importante que celle observée sous placebo. Comme cela est indiqué dans le rapport, les études portent le plus souvent sur de faibles effectifs et manquent donc de puissance pour mettre en évidence un effet de taille modeste. A noter, cependant, que deux études portant sur des effectifs relativement importants (une centaine de patients dans chaque bras) ne mettent pas en évidence de différence d'efficacité entre l'Euphytose[®] et le Témesta[®] ou le Séresta[®], respectivement sur la symptomatologie anxieuse et la qualité du sommeil. Des enquêtes auprès de médecins généralistes, fournies dans le cadre de l'évaluation de l'Euphytose[®] par la Commission de la Transparence, indiquent qu'en cas de déremboursement des spécialités phytothérapiques, le report de prescription sur des psychotropes remboursés pourrait concerner 20 à 50 % des prescriptions. Le rapport de la Commission de la Transparence concluant que le service médical rendu par l'Euphytose[®] était insuffisant, était assorti des commentaires suivants concernant les conséquences d'un déremboursement : « *Malgré la faiblesse méthodologique de ces études de report de prescriptions, la Commission ne peut exclure que les spécialités de phytothérapie à visée sédatrice qui permettent de limiter le recours aux psychotropes tels que les benzodiazépines et les hypnotiques dans les formes mineures des troubles concernés. Cependant, ce risque de report et la capacité de ces spécialités à le limiter sont difficiles à quantifier* ».

Une exception notable vis à vis des études d'efficacité concerne le millepertuis (*St John's Wort*), très prescrit en Allemagne dans les syndromes dépressifs, qui a fait l'objet de nombreux essais thérapeutiques, avec des résultats divergents¹².

Une autre alternative en plein essor est représentée par les compléments alimentaires (acides gras, acides aminés, magnésium, etc.), dont l'exemple le plus récent et le plus médiatisé concerne les acides gras poly-insaturés de type omega 3. Une récente revue de 6 articles leur accorde une efficacité potentielle dans les syndromes dépressifs mais il est difficile d'en situer le niveau et de le comparer à celui de traitements plus classiques et mieux évalués.

3. Psychothérapies

a) Estimation du nombre de psychothérapeutes en France

Selon la Fédération Française de Psychothérapie et Psychanalyse (<http://www.ff2p.fr/>), on dénomberrait entre 8 000 et 12 000 psychothérapeutes en France. D'autres estimations donnent des chiffres plus élevés, avec 59 000 professionnels pratiquant les psychothérapies, incluant 40 000 psychologues (dont 70 % de psychologues cliniciens), 8000 psychiatres, 6000 psychanalystes, et 5000 professionnels non médecins et non psychologues de formations diverses. Ces

estimations sont à considérer avec prudence, même si on se limite aux psychologues et psychiatres. En effet, si les études universitaires de psychologie ou de psychiatrie comportent généralement une formation théorique aux méthodes psychothérapiques, elles n'incluent pas le plus souvent de formation pratique, celle-ci devant donc être réalisée sur la base du volontariat en parallèle à la formation proposée à l'université. Ainsi, doit-on considérer comme psychothérapeutes les 13 000 psychiatres français ou, uniquement, ceux majoritaires en pratique libérale¹³, qui ont une pratique essentiellement psychothérapique ? La même question peut être posée concernant les psychologues. Même si depuis 2002, chaque psychologue est tenu de faire enregistrer ses diplômes auprès de la Direction Départementale des Affaires Sanitaires et Sociales (DDASS), il n'existe pas à notre connaissance de données nationales sur le nombre de psychologues ayant une activité psychothérapique en secteur libéral ou salarié, et il est très probable que le chiffre de 40 000 psychologues surestime fortement ce nombre. Les données concernant les autres professionnels sont encore plus imprécises.

Cette imprécision est liée au fait que la plupart des professionnels pratiquant la psychothérapie ne sont pas affiliés à des structures syndicales ou fédérales, et que le statut de psychothérapeute n'a pas encore d'existence légale récente en France, tout au moins tant que les décrets d'application de la loi 2004-806 du 9 août 2004 sur la réglementation du titre de psychothérapeute ne sont pas parus. Brièvement, cette loi prévoit que l'usage du titre de psychothérapeute est réservé à des personnes inscrites dans un registre national, cette inscription étant de droit pour les médecins, psychologues cliniciens, et psychanalystes enregistrés dans les annuaires de leur association. Les autres professionnels souhaitant user du titre de psychothérapeute devront avoir validé une formation théorique et pratique en psychopathologie clinique.

A ce jour, seules les psychothérapies pratiquées par des médecins peuvent faire l'objet d'une prise en charge par l'assurance maladie.

b) Estimation du nombre de sujets ayant une prise en charge psychothérapique en France

Les données permettant d'estimer le nombre de personnes bénéficiaires d'une prise en charge psychothérapique en France sont très succinctes. Une enquête nationale a été réalisée en 2001 par l'institut BVA pour Psychologies Magazine et la Fédération Française de Psychothérapie, à l'occasion des Etats Généraux de la Psychothérapie (<http://www.bva.fr/new/archives.asp>; mot clé psychothérapie). Cette enquête a été menée ^{par téléphone} sur un échantillon de 8 061 personnes âgées d'au moins 15 ans, représentatives de la population française, et sélectionnées par la méthode des quotas (sur les critères sexe, âge, profession du chef de famille, région et catégorie d'agglomération). Le principal résultat est de montrer que 5 % des personnes déclarent avoir suivi une psychothérapie au cours de leur vie, dont moins de la moitié (1,7 %) en suivent toujours une. L'approche la plus fréquemment citée est la psychanalyse (30 %), suivie par l'approche TCC

(Thérapie Cognitivo-Comportementale) (20 %) et la thérapie familiale (10 %), les autres méthodes représentant moins de 5 % des réponses. La moitié des suivis psychothérapeutiques durent moins d'un an, et un sur 5 (20 %) dure plus de 3 ans. Le psychothérapeute est un psychiatre dans près de la moitié des cas (47 %), les autres professionnels rapportés étant les psychologues (21 %), les psychanalystes (8 %) et « autres » psychothérapeutes (14 %). Une question de l'enquête investiguait la consommation de psychotropes avant, pendant et après la psychothérapie « *de manière générale, sans parler du détail de votre traitement, avez-vous pris des psychotropes (antidépresseurs, anxiolytiques) ?* » La fréquence d'usage augmente de 38 % à 49 % pendant la psychothérapie, pour diminuer à 27 % après la psychothérapie. Les résultats de cette enquête doivent être considérés avec prudence, car les questions étaient relativement vagues, et la définition de psychothérapie peut donc avoir été très variable d'une personne à l'autre. Aucune interprétation ne peut être faite concernant les résultats sur l'usage des psychotropes, la diminution de fréquence d'usage après la psychothérapie pouvant aussi bien refléter l'impact de celle-ci que celui des psychotropes eux-mêmes, qui peuvent être interrompus du fait de la rémission symptomatique (par ex, arrêt d'un antidépresseur après résolution de l'épisode dépressif).

Une autre étude a été réalisée à partir l'enquête santé conduite en 1999-2000 auprès des adhérents de la MGEN (Mutuelle Générale de l'Education Nationale)¹⁴. Un questionnaire postal a été adressé à 10 000 sujets âgés de 20 à 60 ans tirés au sort, avec taux de réponse global de 66,5 %. En accord avec les caractéristiques de la population de départ, ces personnes sont plus souvent de sexe féminin, mariées, et avec un niveau d'éducation plus élevé que celui de la population générale française. La question explorant le traitement psychothérapeutique proposait 6 types de réponses, avec plusieurs réponses possibles : *psychothérapie individuelle, psychothérapie de soutien, psychanalyse ; psychothérapie de groupe ; psychothérapie de couple ou familiale ; autre prise en charge individuelle (psychothérapie comportementale, nutritionniste...) ; prise en charge de groupe (anciens buveurs, Weight Watchers ...) ; autre traitement*. Plus d'un mutualiste sur 10 (11,5 %, dont 14,4 % des femmes et 7,4 %, des hommes) déclaraient avoir suivi une psychothérapie au cours de leur vie. Plus de la moitié des psychothérapies (54,4 %) durent plus d'un an, 14,8 % de 6 mois à un an, et 29,3 % moins de 6 mois. Les psychothérapies catégorisées comme « intenses », c'est à dire durant au moins 6 mois à une fréquence minimale de 2 à 3 fois par mois, représentent la moitié des cas (51,4 %). Dans plus de 80% des cas, la psychothérapie a été réalisée dans le secteur privé. Les personnes ayant suivi une psychothérapie ont dans la plupart des cas (71 %) fait usage de psychotropes au cours de leur vie (somnifères, anxiolytiques, sédatifs : 62,1 % ; antidépresseurs : 52,3 %), la formulation des questions ne permettant toutefois pas de préciser la concomitance ou non de l'usage de psychotropes et d'une prise en charge psychothérapeutique.

La fréquence plus élevée de personnes ayant suivi une psychothérapie dans l'enquête MGEN par rapport à l'enquête BVA pourrait être liée à la surprésentation de sujets ayant un haut niveau d'étude à la MGEN, ainsi qu'au fait

que la tranche d'âge investiguée est plus réduite que dans l'enquête BVA. Toutefois, dans le cadre de l'enquête Santé Mentale en Population Générale, dont la méthode a été déjà présentée (Questions 1 et 3), portant sur un échantillon représentatif de la population française, le taux de réponse positive à la question « *Avez vous déjà suivi une psychothérapie ?* » (10,3 %) est proche de celui de l'échantillon MGEN. La proportion de sujets rapportant avoir suivi une psychothérapie est plus élevée chez les sujets présentant un trouble psychiatrique identifié au MINI : 31 % des sujets ayant un diagnostic de syndrome psychotique, 25 % des sujets ayant un diagnostic de trouble de l'humeur, et 20 % des sujets ayant un diagnostic de trouble anxieux. Parmi les personnes qui ont suivi une psychothérapie, les trois-quarts rapportent également avoir déjà pris un traitement psychotrope. La méthode de recueil de données ne permet pas d'avoir plus de précisions sur le type de psychothérapie suivie, et la concomitance ou non de traitements psychothérapeutiques et psychotropes.

c) Les différentes approches et leur efficacité

Les principales approches psychothérapeutiques utilisées dans la prise en charge des troubles psychiatriques ont récemment fait l'objet d'une évaluation dans le cadre d'une expertise collective INSERM¹⁵. Ce travail d'expertise a porté sur une analyse exhaustive de la littérature scientifique, basée sur des critères de sélection des études comparables à ceux appliqués aux études épidémiologiques et pharmaco-épidémiologiques analysées dans le présent rapport. Nous reprendrons donc ici pour mémoire les présentations des méthodes psychothérapeutiques (Tableau 102) et les principales conclusions (Tableau 103) issues de la synthèse de cette expertise.

Cette expertise collective montre que, quelle que soit la technique, l'approche psychothérapeutique est une méthode thérapeutique dont l'efficacité peut être démontrée par des études conduites selon des règles méthodologiques strictes. Dans le détail, le niveau de preuve d'efficacité est particulièrement élevé pour les TCC, dont l'efficacité a été mise en évidence dans le plus grand nombre de troubles. Ce résultat a fait l'objet de suffisamment de débats passionnés pour que nous nous abstenions ici de tout commentaire supplémentaire. Par rapport à la question posée dans le présent rapport, l'intérêt des conclusions de cette expertise est de montrer que l'approche psychothérapeutique peut être une véritable alternative aux traitements psychotropes dans certains troubles psychiatriques avérés (c'est à dire répondant aux critères diagnostiques des classifications internationales), et notamment dans les troubles anxieux et les troubles de la personnalité. Pour la plupart des autres troubles, ces approches ont un intérêt en association avec un traitement psychotrope.

D'autres méthodes psychothérapeutiques existent en dehors des trois approches évaluées dans le cadre de l'expertise collective INSERM. On recense ainsi sur le site de la Fédération Française de Psychothérapie et Psychanalyse (<http://www.ff2p.fr/>) 38 techniques différentes, que nous citons pour mémoire, car à de rares exceptions près (hypnose par ex.), l'efficacité thérapeutique de ces

autres approches n'a pas fait l'objet d'évaluation standardisée: 1 *Analyse bio-énergétique* ; 2 *Analyse des rêves* ; 3 *Analyse psycho-organique* ; 4 *Analyse transactionnelle* ; 5 *Art-thérapie* ; 6 *Danse-thérapie* ; 7 *Intégration neuro-émotionnelle par les mouvements oculaires (EMDR)* ; 8 *Gestalt-thérapie* ; 9 *Haptonomie* ; 10 *Hypnose classique* ; 11 *Hypnose éricksonienne* ; 12 *Intégration posturale thérapeutique* ; 13 *Massage psychothérapeutique* ; 14 *Musicothérapie* ; 15 *Programmation Neuro-Linguistique thérapeutique* ; 16 *Psychodrame* ; 17 *Psychogénéalogie* ; 18 *Psychologie de la motivation* ; 19 *Psychosomatanalyse* ; 20 *Psychosomatothérapie* ; 21 *Psychosynthèse* ; 22 *Psychothérapie analytique* ; 23 *Psychothérapie brève* ; 24 *Psychothérapie centrée sur la personne* ; 25 *Psychothérapie intégrative* ; 26 *Psychothérapie transpersonnelle* ; 27 *Psychothérapie psychocorporelle* ; 28 *Relaxation* ; 29 *Rêve éveillé* ; 30 *Sexothérapie* ; 31 *Sophia-analyse* ; 32 *Sophrothérapie* ; 33 *Technique de respiration* ; 34 *Thérapie cognitivocomportementale* ; 35 *Thérapie familiale analytique* ; 36 *Thérapie familiale et systémique* ; 37 *Thérapie primale* ; 38 *Végétothérapie*.

Tableau 102. Différentes techniques psychothérapeutiques d'après l'expertise collective INSERM¹⁵

Approche psychodynamique (analytique)	Définition
Psychanalyse	Méthode d'investigation consistant en la mise en évidence de la signification inconsciente des paroles, des actions, des productions imaginaires (rêves, fantasmes, délires) d'un sujet, méthode fondée sur les libres associations du sujet qui sont le garant de la validité de l'interprétation.
Thérapie psychanalytique	Méthode psychothérapique fondée sur l'investigation consistant à mettre en évidence la signification inconsciente des paroles, des actions, des productions imaginaires d'un sujet. Cette méthode est spécifiée par l'interprétation contrôlée des mécanismes de défense, de la résistance, du transfert et du désir ainsi que par une dynamique des processus identificatoires.
Thérapie brève psychodynamique (en moyenne, 12 séances au rythme d'une séance par semaine)	Interventions thérapeutiques spécifiques concernant un « état » ou un « problème » spécifique pour obtenir la modification de cet état ou la résolution du problème.
Thérapie interpersonnelle psychodynamique (10 à 12 séances)	L'accent est mis sur les expériences psychosociales et interpersonnelles du patient.
Thérapies cognitives et comportementales	
Thérapie cognitive	Thérapie fondée sur la modification des schémas cognitifs et du traitement de l'information.
Thérapie comportementale	Thérapie fondée sur les principes du conditionnement et de l'apprentissage social.
Thérapie cognitivo-comportementale	Thérapie fondée à la fois sur les théories de l'apprentissage et la modification des schémas cognitifs.
Thérapie EMDR (<i>Eye movement desensitization and reprocessing</i>)	Thérapie de désensibilisation par les mouvements oculaires et le retraitement de l'information.
Thérapie cognitivo-comportementale de groupe ou de couple	La plupart des TCC peuvent être pratiquées en individuel, en groupe ou en couple selon les indications et les cas particuliers.
Thérapie familiale cognitivo-comportementale	Surtout utilisée dans l'approche familiale psycho-éducative des psychotiques dans une perspective de réhabilitation psychosociale et dans le traitement de certains troubles de l'enfant et de l'adolescent, notamment l'autisme et les troubles externalisés (hyperactivité, troubles des conduites).

Tableau 102 (suite). Différentes techniques psychothérapeutiques d'après l'expertise collective INSERM¹⁵

Approche familiale	Définition
Thérapies de couple et de la famille psychodynamiques	Centrées sur l' <i>insight</i> et/ou les expériences affectives, l'analyse de résistances, les mouvements inter-transférentiels, les processus inter-fantasmatiques, l'accès aux processus inconscients. Elles débouchent fréquemment sur des perspectives intergénérationnelles ou multigénérationnelles.
Thérapies de couple et de famille écosystémiques	Centrées sur l'amélioration des communications dans l'ici et maintenant, sur des prescriptions paradoxales, des résistances, des symptômes et des tâches, tous nécessaires pour la prise en considération de l'écosystème. Elles peuvent prendre des formes structurales, stratégiques, narratives, centrées sur la solution.
Thérapies de couple et de famille cognitivo-comportementales	Centrées sur l'amélioration des conduites et des cognitions, l'évaluation et la suppression des symptômes, l'atténuation de l'expression des émotions critiques et hostiles, la gestion du stress, l'apprentissage des habiletés aux relations sociales.
Psycho-éducation familiale	Centrée sur l'information à propos des troubles, des maladies, des traitements et des attitudes adaptatives à adopter face aux perturbations liées à la maladie.
Thérapies familiales humanistes	Centrées sur les attentes et la personnalité des patients, leurs aptitudes à l'autonomisation et leur capacité à choisir de maintenir les symptômes ou de s'en dégager.
Thérapies familiales éclectiques et intégratives	Centrées sur l'ajustement des méthodes, des techniques et des théories en fonction des exigences des familles et des projets thérapeutiques.
Thérapies familiales pour familles non volontaires	Centrées sur l'apprentissage des contextes sociaux au sein desquels émerge la demande de soins ou l'injonction thérapeutique : la famille comme méta-thérapeute qui aide les thérapeutes.
Thérapies multifamiliales comportementales et cognitives	Centrées sur l'échange d'informations, sur l'entraide, le partage des problèmes et des moyens d'y faire face, le développement de la solidarité interfamiliale.
Thérapies psychosociales psychodynamiques	Centrées sur le psychodrame d'inspiration psychanalytique, les jeux de rôles, leur interprétation transférentielle.
Thérapies psychosociales comportementales et cognitives	Centrées sur l'apprentissage des habiletés sociales, de la réhabilitation socioprofessionnelle, de la gestion du stress.

Tableau 103. Effets des psychothérapies¹⁵

Pathologies	Interventions psychodynamiques (psychanalytiques)	
	Études retenues	Principaux résultats
Schizophrénie		
Phase aiguë	1 étude	Résultats non significatifs.
Stabilisée	2 méta-analyses	Peu ou pas d'effets.
Troubles de l'humeur		
Dépression d'intensité moyenne chez l'adulte	1 méta-analyse	TPB et TI (non psychodynamique) confondues donnent des résultats positifs mais pas d'étude avec la thérapie psychodynamique seule.
Dépression d'intensité moyenne chez le sujet âgé	1 méta-analyse	Pas de résultat significatif.
Dépression majeure sous antidépresseurs	1 étude contrôlée	Effet positif significatif de la thérapie psychodynamique après hospitalisation sur le fonctionnement global la réduction des rechutes.
Dépression associée à TS	1 étude contrôlée	Effet positif de la thérapie interpersonnelle psychodynamique sur l'idéation suicidaire et le taux de récurrences à 6 mois.
Troubles anxieux		
Trouble panique sous antidépresseurs	1 étude contrôlée	Efficacité de la TPB pour la réduction des rechutes après 9 mois d'arrêt du traitement antidépresseur.
Stress post-traumatique	1 étude contrôlée	Efficacité de la TPB sur les symptômes.
Troubles de la personnalité		
Troubles confondus	1 méta-analyse (2 études contrôlées)	Effets significatifs sur l'amélioration globale.
Personnalité borderline	3 études contrôlées (une non randomisée)	Efficacité des psychothérapies d'orientation psychanalytique sur toutes les mesures à 6 et 18 mois ; efficacité de la TI sur les critères diagnostiques maintenue de 1 à 5 ans ; efficacité des thérapies individuelle et de groupe.
Personnalité antisociale	1 étude contrôlée	Bénéfice de la thérapie psychodynamique brève pour les patients présentant une dépression.
Personnalité évitante ou autre type C	1 étude contrôlée	Efficacité des TPB maintenue un an et demi après la fin du traitement.

TPB : thérapie psychodynamique brève; TI : thérapie interpersonnelle; TS : tentative de suicide

Tableau 103 (suite). Effets des psychothérapies¹⁵

Interventions cognitivo-comportementales		
Pathologies	Études retenues	Principaux résultats
Troubles anxieux		
Agoraphobie	2 méta-analyses	Efficacité prouvée de la TCC.
Trouble panique	1 méta-analyse	Efficacité prouvée de la TCC ; diminution significative des attaques de paniques.
Trouble de l'anxiété généralisée	1 méta-analyse	Efficacité prouvée de la TCC ; maintien de l'effet après la fin du traitement.
Phobie sociale	3 méta-analyses	Efficacité prouvée de la TCC ; maintien de l'effet au cours du suivi.
Stress post-traumatique	2 méta-analyses	Efficacité prouvée de la TCC ; maintien au suivi ; efficacité prouvée de l' EMDR (simple variante de la TCC).
Trouble obsessionnel compulsif	3 méta-analyses	Efficacité prouvée de la TCC.
Phobie spécifique	6 études contrôlées	Présomption d'efficacité de la TCC.
Troubles de l'humeur		
Dépression d'intensité moyenne ou légère en ambulatoire	3 méta-analyses	Efficacité prouvée de la TCC.
Dépression hospitalisée	1 méta-analyse	Efficacité prouvée de la TCC.
Dépression du sujet âgé	1 méta-analyse	Efficacité prouvée de la TCC.
Trouble bipolaire sous médicaments psychotropes	1 méta-analyse	présomption d'efficacité de la TCC.
Schizophrénie		
Schizophrénie chronique sous neuroleptiques	3 méta-analyses	Efficacité prouvée de la TCC.
Schizophrénie en période aiguë sous neuroleptiques	1 méta-analyse	Présomption d'efficacité de la TCC.
Troubles de la personnalité		
Personnalité borderline	2 méta-analyses 5 études contrôlées	Efficacité prouvée de la TCC.
Personnalité évitante	1 étude contrôlée	Présomption d'efficacité de la TCC.
Alcoolodépendance	2 méta-analyses, 1 revue	Efficacité prouvée de la TCC.
Troubles du comportement alimentaire		
Boulimie	4 méta-analyses	Efficacité prouvée de la TCC.
Hyperphagie boulimique	6 études contrôlées	Présomption d'efficacité de la TCC.
Anorexie	1 étude contrôlée post-hospitalisation	Présomption d'efficacité pour la prévention des rechutes après reprise de poids.
Troubles anxieux et dépressifs de l'enfant et l'adolescent		
Troubles dépressifs d'intensité modérée	2 méta-analyses	Présomption d'efficacité de la TCC.
Troubles anxieux	6 études contrôlées	Présomption d'efficacité de la TCC mais pas d'études spécifiques par type de trouble.

Tableau 103 (suite). Effets des psychothérapies¹⁵

Thérapies familiale		
Pathologies	Études retenues	Principaux résultats
Schizophrénie	4 méta-analyses, 6 études contrôlées	Intérêt significatif des thérapies familiales comportementales et cognitives et de la psycho-éducation familiale pour la diminution des rechutes et des ré-hospitalisations.
Anorexie	5 études contrôlées, 1 revue systématique	Intérêt significatif des thérapies familiales comportementales et cognitives, de la psycho-éducation familiale, et des thérapies écosystémiques pour les patientes présentant une anorexie mentale dont l'apparition est inférieure à 3 ans.
Troubles de le l'humeur	5 études contrôlées	Intérêt significatif des thérapies de couple et familiales d'orientation comportementale et cognitive et écosystémique pour le trouble bipolaire et la dépression majeure.
Alcoolodépendance	2 méta-analyses, 2 revues systématiques	Intérêt significatif de l'inclusion des membres de la famille dans le traitement du sujet alcoolodépendant; intérêt significatif des thérapies comportementales de couple.
Autisme infantile	7 études contrôlées	Intérêt significatif des programmes comportementaux et de psycho-éducation avec entraînement parental quant à l'amélioration du QI, des performances scolaires et des conduites sociales des enfants présentant un autisme précoce.
Hyperactivité	3 études contrôlées, 2 études prospectives contrôlées	Intérêt significatif de la formation comportementale des parents et d'un traitement combiné incluant médicaments et prise en charge intensive de l'enfant avec les parents et l'école.
Troubles des conduites	8 études contrôlées	Intérêt significatif de l'apprentissage parental et de l'entraînement aux habiletés de résolution de problèmes.
Troubles anxieux chez l'enfant	1 étude contrôlée	Intérêt significatif du « management » familial associé à la thérapie cognitive et comportementale dans la disparition des symptômes.

4. Mesures hygiéno-diététiques

Des conseils prodigués par des professionnels de santé concernant des règles élémentaires d'hygiène de vie peuvent être considérés comme de véritables alternatives thérapeutiques à la prescription de psychotropes. Le meilleur exemple est probablement dans le champ des plaintes concernant le sommeil, en l'absence de trouble psychiatrique avéré. Un interrogatoire sur le mode de vie, et des conseils sur des règles d'hygiène simple (réduction de la consommation

d'excitants et d'alcool ; régularité des rythmes veille-sommeil ; etc.), sont des alternatives qui **devraient être systématiquement considérées avant de prescrire un hypnotique**, chez l'adulte aussi bien que chez l'enfant. On pourrait faire le parallèle entre cette situation et la prescription d'un hypocholestérolémiant qui ne serait pas associée à une enquête et des conseils sur le mode de vie et les habitudes hygiéno-diététiques. Dans cette perspective, une information du grand public sur ces règles élémentaires d'hygiène de vie pourrait avoir un intérêt, sur le modèle, par exemple, du Programme National Nutrition Santé pour l'alimentation.

Des programmes structurés d'éducation, voire de rééducation du sommeil, sont développés dans des centres spécialisés tels que les cliniques du sommeil qui existent dans la plupart des grandes agglomérations. On peut également citer l'existence de « stages de sommeil », tels que ceux proposés par le centre régional de prévention santé de Lyon (<http://sommeil.univ-lyon1.fr/articles/cfes/sante/stages.html>). Brièvement, ces stages permettent aux participants de s'informer sur la physiologie du sommeil et, grâce à la tenue d'un agenda du sommeil sur plusieurs semaines, d'objectiver la qualité de leur sommeil et de leur éveil, et de développer des stratégies permettant d'obtenir un sommeil de meilleure qualité.

B. MESURES DE PRÉVENTION PRIMAIRE ET SECONDAIRE

1. Prévention des troubles psychiatriques

Il serait hors de propos de passer ici en revue les mesures de prévention primaire et secondaire, de l'ensemble des troubles psychiatriques. Brièvement, la prévention primaire vise à réduire l'incidence (nombre de nouveaux cas) d'un problème de santé en agissant sur les facteurs étiologiques à l'origine de sa survenue. Elle reste actuellement du domaine de la recherche dans le champ des troubles psychiatriques, car aucun facteur étiologique modifiable (c'est à dire pour lequel une intervention préventive serait possible) n'a été identifié à ce jour de manière formelle. La prévention secondaire a pour objectif de dépister et traiter le plus précocement possible un problème de santé afin de réduire sa prévalence (nombre de cas existants). Des programmes sont actuellement développés dans plusieurs pays, ciblés sur une tranche d'âge ou une population à risque (enfants, prisonniers) ou sur une pathologie donnée (suicide, dépression, troubles psychotiques). Un des programmes pionniers dans ce domaine est celui réalisé en Suède sur l'île de Gotland en 1938-1984¹⁶⁻¹⁸. Une formation de tous les généralistes de l'île sur les symptômes, l'étiologie, le diagnostic et le traitement de la dépression a permis de réduire les hospitalisations et arrêts de maladie pour dépression, ainsi que le taux de suicide. Les prescriptions d'antidépresseurs ont augmenté alors que celles des anxiolytiques, hypnotiques et neuroleptiques diminuaient. L'évolution de ces indicateurs montre toutefois que l'impact est limité dans le temps, avec retour au niveau pré-programme dans les 3 ans suivant son arrêt, suggérant à ses promoteurs que ce type de campagne doit être répété très régulièrement pour avoir un impact à long terme.

Le plan Psychiatrie et Santé Mentale 2005-2008¹⁹ préconise la mise en place de tels programmes en France, notamment chez les enfants, ainsi que de campagnes d'information du grand public. Dans ce cadre, la DGS et l'INPES élaborent actuellement une campagne d'information et de communication sur la dépression. Les informations qui nous ont transmises par la DGS (sous direction de la santé et de la société, bureau de la santé mentale) à ce sujet (Annexe 8) apportent les précisions suivantes :

« Une campagne centrée sur les différents troubles dépressifs (épisode dépressif majeur et trouble bipolaire) et leurs possibilités de traitement a fait l'objet depuis 18 mois d'une préparation soutenue par la DGS et l'INPES. En effet, la dépression, pathologie très fréquemment rencontrée en population générale, a été choisie pour 2006. Elle se situe au 4^e rang du classement des pathologies jugées les plus préoccupantes et pourrait occuper la seconde place en 2020, juste derrière les maladies cardio-vasculaires (Rapport OMS 2001).

Cette campagne a pour objectif de faire connaître au grand public les troubles dépressifs, leurs causes, leurs symptômes et leurs traitements, de manière à modifier les perceptions et à améliorer, à terme, le suivi médico-psychique des personnes souffrant de ces troubles.

Aucune campagne d'information nationale n'a encore été menée en France dans le champ de la santé mentale et c'est la première abordant le thème des psychotropes au niveau national.

Le chapitre antidépresseur y est très largement développé, à la fois dans les documents destinés aux médecins généralistes dans la première phase de la campagne, mais aussi dans un second temps au sein du livret d'information grand public et à travers le volet médias. ».

Les informations transmises le 18 mai au Pr F. Rouillon par le bureau de la santé mentale indiquent que deux actions ont été engagées : l'une concerne la rédaction du livret d'information grand public sur la dépression, qui accompagnera la campagne médiatique prévue au printemps 2007 ; l'autre vise à créer une mallette d'outils à destination des médecins généralistes afin qu'ils repèrent au mieux la dépression des personnes âgées, qui devrait être disponible à la fin de l'année 2006.

Notons, qu'en marge des programmes de prévention portant sur des troubles spécifiques, une campagne nationale en faveur de la santé mentale a été réalisée en 2005 par le Centre collaborateur de l'Organisation Mondiale de la Santé pour la recherche et la formation en santé mentale (CCOMS, Lille France) sous l'égide de la FNAP-Psy (Fédération Nationale des Associations de (ex) Patients en psychiatrie, de l'UNAFAM (Union Nationale des Amis et Familles de Malades Psychiques), et de l'Association des Maires de France (AMF) sur le thème *«Accepter les différences, ça vaut aussi pour les troubles psychiques»* (Annexe 12). Les objectifs étaient de *«sensibiliser l'opinion publique à la*

question de la discrimination dont sont victimes les personnes souffrant de troubles psychiques et leurs proches ; souligner les exigences d'une alliance de tous les acteurs de la santé mentale : patients, familles, professionnels de santé et élus locaux ; appeler au développement d'un partenariat innovant, pour favoriser l'accompagnement et l'insertion des personnes ayant de troubles psychiques, et lutter contre l'exclusion, la discrimination et la stigmatisation. »

2. Prévention de l'usage inapproprié de médicaments psychotropes

Concernant les mesures pouvant avoir un impact sur l'usage de médicaments psychotropes, la prévention primaire aurait pour objectif de limiter le nombre de sujets débutant un usage de psychotrope (cas incidents), la prévention secondaire de réduire la durée d'exposition aux psychotropes chez les sujets déjà usagers (cas prévalents).

Deux cas de figure doivent être distingués. Dans le premier cas, correspondant aux situations où les psychotropes sont utilisés pour traiter un trouble psychiatrique avéré, les mesures générales précédemment évoquées de prévention des troubles psychiatriques s'appliquent. Il faut néanmoins souligner que l'objectif de réduire la prévalence des troubles psychiatriques et celui de réduire la prévalence d'exposition aux psychotropes peuvent être antagonistes. Le meilleur exemple est celui de la prévention des récurrences du trouble bipolaire : la réduction de la durée des phases symptomatiques est obtenue grâce à un traitement préventif par un régulateur de l'humeur sur une durée forcément prolongée. Dans un domaine qui reste encore celui de la recherche, des études suggèrent que la mise en place « préventive » d'un traitement antipsychotique chez des adolescents et adultes jeunes présentant des symptômes psychotiques atténués ou transitoires pourrait permettre d'empêcher l'apparition d'un trouble psychotique tels qu'une schizophrénie (prévention primaire) ou tout au moins de différer son début (prévention secondaire)²⁰. Si l'intérêt de cette stratégie était confirmé, ce qui n'est pas actuellement le cas, la réduction du nombre de cas de troubles psychotiques ou de la durée des phases symptomatiques passerait par une augmentation du nombre de sujets exposés à des antipsychotiques.

Dans le deuxième cas, correspondant aux situations où les psychotropes sont utilisés en dehors d'un cadre nosographique strict, la prévention primaire passe par le développement d'alternatives thérapeutiques autres que la prescription de psychotropes chez les sujets présentant une souffrance psychique ou une détresse psycho-sociale (psychothérapie notamment). La réduction de la durée d'exposition aux psychotropes peut également être obtenue par le développement de ces alternatives thérapeutiques et par une meilleure diffusion des méthodes de sevrage (Cf. question 6).

À notre connaissance, et si l'on excepte les mesures réglementaires limitant les durées de prescription de telle ou telle classe de psychotrope, aucun programme de prévention primaire ou secondaire visant à réduire l'exposition ou

la durée d'exposition aux médicaments psychotropes n'a été développé, que ce soit en France, dans un pays européen, ou dans un autre pays.

C. SYNTHÈSE

Les alternatives thérapeutiques aux médicaments psychotropes se résument essentiellement aux psychothérapies, et à la promotion des mesures hygiéno-diététiques. Les autres techniques thérapeutiques biologiques (ECT, photothérapie, stimulation magnétique transcrânienne) ne concernent qu'une fraction très restreinte de la population. A notre connaissance, aucun essai thérapeutique n'a à ce jour permis d'évaluer l'efficacité des traitements homéopathiques sur les symptômes et troubles psychiatriques. Indépendamment du critère pharmacologique d'efficacité, il faut néanmoins souligner qu'en conditions réelles de prescription, ces traitements homéopathiques représentent une réelle alternative thérapeutique à la prescription de médicaments psychotropes « allopathiques » chez des usagers attendant une réponse médicamenteuse à des plaintes dans la sphère psychique et comportementale, plaintes qui en l'absence de trouble psychiatrique avéré, ne relèvent pas d'un traitement psychotrope. Il n'est actuellement pas possible d'estimer le nombre de sujets « évitant » le recours aux médicaments psychotropes par la prescription de médicaments homéopathiques. Cette information serait fort utile pour évaluer l'impact de mesures éventuelles de déremboursement de ces spécialités, qui risqueraient d'entraîner les usagers et les prescripteurs à se tourner vers la prescription de médicaments psychotropes remboursés. Le même raisonnement peut être appliqué pour les autres méthodes thérapeutiques non allopathiques, telles que la phytothérapie. On peut ainsi se demander si l'impact du déremboursement récent de spécialités telles que l'Euphytose[®], dont le coût était modéré, a été réellement évalué, aussi bien en termes économiques, qu'au niveau du risque de substitution de cette prescription par celles de médicaments hypnotiques et anxiolytiques. Il faut rappeler que l'Allemagne, qui est le pays européen avec le plus faible niveau d'usage de psychotropes, est aussi celui où la phytothérapie est la mieux remboursée.

Il y a de ce point de vue une incohérence politique à prétendre vouloir diminuer l'exposition aux anxiolytiques et hypnotiques en France quand, dans le même temps, on prend la décision de dérembourser des alternatives acceptables dans certaines de leurs indications.

Les enquêtes sur le recours aux psychothérapies indiquent que 5 à 10 % des personnes résidant en France ont suivi au cours de leur vie une psychothérapie. Ces estimations reposent exclusivement sur du déclaratif et ne permettent pas d'explorer avec précision l'approche effectivement utilisée. L'enquête BVA montre que dans la moitié des cas, le psychothérapeute est un psychiatre, mais sans fournir de précisions sur le remboursement ou non des actes de psychothérapie, ni sur le fait qu'il s'agit ou non d'une prise en charge psychothérapique exclusive (sans prescription conjointe de médicaments). L'enquête MGEN permet de préciser que les psychothérapies répondant à des

critères minima de durée et de fréquence représentent la moitié des situations (le critère de durée minimum de 6 mois peut toutefois être discuté, dans certaines situations, la durée de prise en charge par une approche TCC pouvant être plus brève).

Malgré leur imprécision, ces estimations suggèrent que le nombre de personnes ayant effectivement recours à ces approches thérapeutiques soit nettement inférieur à celui des personnes susceptibles d'en bénéficier, ne serait ce qu'en considérant les prévalences des troubles psychiatriques avérés pour lesquels les bénéfices d'un traitement psychothérapique structuré sont clairement documentés. Favoriser l'accès à ces approches thérapeutiques paraît donc légitime.

Or, de même que le strict cadre nosographique ne permet pas d'appréhender les modalités d'usage et de prescription des médicaments psychotropes, la présence d'un diagnostic psychiatrique n'est pas un critère suffisant pour estimer qu'une personne peut bénéficier d'une approche psychothérapique. Le champ potentiel d'application des psychothérapies déborde en effet largement ce cadre, avec pour conséquence que les risques de confusion entre les différentes indications et niveaux d'intervention sont particulièrement importants concernant ces approches thérapeutiques. Rouillon et Leguay²¹ (Annexe 13) rappellent qu'il convient de distinguer d'une part ce qui relève du traitement des troubles psychiatriques (nécessitant une réponse médico-psychologique), des difficultés psychologiques (justifiant une approche psychologique ou psychanalytique plus que psychiatrique) et des détresses psycho-sociales (nécessitant une réponse multidisciplinaire). D'autre part, les niveaux d'intervention devraient différencier (i) l'aide et l'écoute pouvant être prodiguées par des aidants qui ne sont pas soignants, (ii) le soutien et le conseil prodigués par des professionnels de santé, et (iii) le travail psychothérapique structuré. Le développement des approches psychothérapiques en tant qu'alternative à un traitement psychotrope peut donc potentiellement relever de ces différents niveaux : traiter un trouble anxieux tel qu'un trouble panique par une psychothérapie structurée type TCC plutôt que par antidépresseur ; privilégier la prise en charge de difficultés psychologiques ou psychosociales par du soutien ou une psychothérapie structurée, plutôt que par une prescription d'anxiolytique ou d'hypnotique.

Le développement des prises en charge psychothérapiques nécessite de mieux connaître l'offre de soin actuelle, et les perspectives de développement de cette offre. Il faut de nouveau souligner l'absence d'indicateurs précis sur le nombre de professionnels qualifiés. Les questions relatives à la formation, à la reconnaissance, et à l'évaluation des psychothérapies dépassent le cadre de cette étude, et nous renvoyons à l'article de Rouillon et Leguay (Annexe 13) concernant ces points. Un élément en prendre en considération est toutefois celui de la démographie psychiatrique, avec une réduction de 40 % du nombre de psychiatres en exercice dans les prochaines années, avec des estimations indiquant que ce nombre passera de 13 000 au début des années 2000 à 8000 en 2020. L'augmentation récente du *numerus clausus* avec ouverture du nombre de postes

dans la filière psychiatrique ne permettra pas de compenser cette diminution. Cela revient à dire que l'offre de soins concernant les psychothérapies structurées prises en charge par les caisses d'assurance maladie va être drastiquement réduite dans les années qui viennent. La promotion des approches psychothérapeutiques comme alternative aux médicaments psychotropes exige donc qu'une réflexion s'engage rapidement sur les missions des différents professionnels de santé, et sur les moyens à mettre en oeuvre pour favoriser leur développement.

La meilleure application de règles élémentaires d'hygiène de vie devrait être considérée comme une véritable alternative thérapeutique à la prescription de psychotropes, notamment pour les plaintes concernant le sommeil en l'absence de troubles psychiatrique avéré. Dans cette perspective, une information structurée du grand public sur la physiologie du sommeil et sur ces règles d'hygiène de vie sur le modèle, par exemple, du Programme National Nutrition Santé pour l'alimentation, nous semble prioritaire.

A ce jour, aucun programme de prévention ni aucune campagne d'information abordant le thème des psychotropes n'a été menée en France au niveau national. Une telle campagne devrait prochainement être lancée sur le thème de la dépression. L'information du grand public joue un rôle important vis à vis de l'adéquation des traitements prescrits, mais il ne faut pas négliger le rôle majeur de la formation initiale des prescripteurs. Actuellement, le nombre d'heures consacrées à la prescription des psychotropes est plus que restreint au cours des études de médecine. L'enseignement théorique portant sur les pathologies psychiatriques et leurs traitements se résume à une trentaine d'heures dans le cursus médical, ce qui revient à dire que dans le meilleur des cas, moins d'une dizaine d'heures sont consacrées aux règles de prescription des psychotropes. Il faut également rappeler qu'un stage en psychiatrie n'est pas obligatoire au cours du cursus médical, et que les futurs généralistes peuvent donc valider leur cursus sans avoir jamais eu de formation pratique en psychiatrie, alors qu'un tiers de leur clientèle présentera des symptômes et plaintes dans le champ psychique et comportemental. Même si des mesures favorisant la formation théorique et pratique initiale en psychiatrie et psychopharmacologie des futurs médecins ne peuvent que favoriser l'optimisation des prescriptions de psychotropes, il faut souligner qu'un facteur limitant actuel en termes de formation est liée aux effectifs restreints des hospitaux-universitaires en psychiatrie (moins de 100 professeurs de psychiatrie adulte et enfant pour 13 000 psychiatres, à titre comparatif le nombre de professeurs de neurologie est similaire pour un peu moins de 2000 neurologues).

D. BIBLIOGRAPHIE

1. Agence Nationale Accréditation et Evaluation en Santé (ANAES). Indications et modalités de l'électroconvulsivothérapie. *Recommandations professionnelles*, 1997.
2. Galinowski A, Paillère-Martinot M. La stimulation magnétique transcrânienne répétée : vers un nouvel outil thérapeutique en psychiatrie. *L'Evolution psychiatrique* 2002;67:155-69.
3. Simons W, Dierick M. Transcranial magnetic stimulation as a therapeutic tool in psychiatry. *World J Biol Psychiatry* 2005;6:6-25.
4. Martin JL, Barbanoj MJ, Schlaepfer TE, Thompson E, Perez V, Kulisevsky J. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression. Systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2003;182:480-91.
5. Terman M, Terman JS. Light therapy for seasonal and nonseasonal depression: efficacy, protocol, safety, and side effects. *CNS Spectrums* 2005;10:647-63; quiz 72.
6. Wirz-Justice A, Benedetti F, Berger M, Lam RW, Martiny K, Terman M, et al. Chronotherapeutics (light and wake therapy) in affective disorders. *Psychol Med* 2005;35:939-44.
7. Golden RN, Gaynes BN, Ekstrom RD, Hamer RM, Jacobsen FM, Suppes T, et al. The efficacy of light therapy in the treatment of mood disorders: a review and meta-analysis of the evidence. *Am J Psychiatry* 2005;162:656-62.
8. Tuunainen A, Kripke DF, Endo T. Light therapy for non-seasonal depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD004050.
9. Forbes D, Morgan DG, Bangma J, Peacock S, Pelletier N, Adamson J. Light therapy for managing sleep, behaviour, and mood disturbances in dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD003946.
10. Lemoine P, Nicolas A, Faivre T. [Sleep and aging]. *Presse Med* 2001;30:417-24.
11. Levy L, Martin-Guehl C, Lechevallier-Michel N, Noize P, Moore N, Latry P, et al. Use of psychotropic drugs in 0 to 5 years old children in Aquitaine (France): prevalence and associated factors. *Pharmacoepid Drug Saf* 2006.
12. Linde K, Mulrow C, Berner M, Egger M. St John's wort for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;18:CD000448.
13. Lafitte C, Martin C, Grabot D, Tignol J. A survey of private practice psychiatrist's training and activity in activity in Aquitaine, France, in 1993. *Encephale* 1996;22:417-21.
14. Kovess V, Sapinho D, Briffault X, Villamaux M. L'usage des psychothérapies en France : résultats d'une enquête auprès des mutualistes de la MGEN. *Encephale* 2006;sous presse.
15. Expertise-Collective-INSERM. Psychothérapie. Trois approches évaluées. In: Les éditions INSERM, 2004.
16. Rutz W, Walinder J, Eberhard G, Holmberg G, von Knorring AL, von Knorring L, et al. An educational program on depressive disorders for general practitioners on Gotland: background and evaluation. *Acta Psychiatr Scand* 1989;79:19-26.
17. Rutz W, von Knorring L, Walinder J. Frequency of suicide on Gotland after systematic postgraduate education of general practitioners. *Acta Psychiatr Scand* 1989;80:151-4.
18. Rutz W, von Knorring L, Walinder J. Long-term effects of an educational program for general practitioners given by the Swedish Committee for the Prevention and Treatment of Depression. *Acta Psychiatr Scand* 1992;85:83-8.
19. Plan Psychiatrie et Santé Mentale 2005-2008. Ministère de la Santé et des Solidarités, 2005.
20. Verdoux H, Cougnard A. The early detection and treatment controversy in schizophrenia research. *Curr Opin Psychiatry* 2003;16:175-79.
21. Rouillon F, Leguay D. Psychothérapies et politique de santé mentale : de quelques problèmes et recommandations. *L'Information Psychiatrique* 2004;80:523-29.

VII.- QUESTION 6 : « COMMENT SORTIR DE LA DÉPENDANCE ? »

Présenter les différentes formes et les symptômes de dépendance aux médicaments psychotropes, en dressant le profil des personnes à risque.

Indiquer s'il existe des recommandations de bonne pratique pour la conduite des sevrages. Préciser la nature des critères déterminants pour leur mise en oeuvre ainsi que l'ensemble des conditions nécessaires à leur succès.

Ce point intègre l'évaluation du dispositif actuel, des éléments de comparaison européenne et des propositions d'amélioration.

A. DÉFINITIONS

1. Dépendance à une substance psychoactive

Les critères diagnostiques du syndrome de dépendance à une substance psychoactive selon la CIM-10¹ sont listés dans le Tableau 104. Ces critères permettent de diagnostiquer un trouble dont une caractéristique essentielle est la perte de contrôle par rapport à l'usage de la substance, et ce malgré les conséquences délétères sur un plan somatique, psychologique ou social liées à cet usage. Le diagnostic de syndrome de dépendance est ainsi actuellement utilisé dans la terminologie médicale à la place de termes tels qu'addiction ou toxicomanie. La distinction entre dépendance physique et dépendance psychique n'est plus prise en compte dans ces critères, cette dichotomisation étant actuellement considérée comme peu pertinente. Très schématiquement, la survenue d'un syndrome de dépendance est de déterminisme multifactoriel, lié aux propriétés pharmacologiques de la substance (capacité à induire des modifications agréables), en interaction avec une vulnérabilité individuelle et des facteurs d'environnement.

Un point essentiel est que l'existence d'un syndrome de sevrage, tout en étant un des critères permettant de poser un diagnostic de syndrome de dépendance, n'est ni nécessaire ni suffisante pour poser ce diagnostic.

Tableau 104. Critères diagnostiques du syndrome de dépendance à une substance psychoactive selon la CIM-10.

Au moins trois des manifestations suivantes ont persisté conjointement pendant au moins un mois, ou, quand elles ont persisté pendant moins d'un mois, sont survenues ensemble de façon répétée au cours d'une période de douze mois.

- (1) désir puissant ou compulsif d'utiliser une substance psycho-active;
 - (2) altération de la capacité à contrôler l'utilisation de la substance, caractérisée par des difficultés à s'abstenir initialement d'une substance, à interrompre sa consommation ou à contrôler son utilisation, comme en témoigne le fait que la substance est souvent prise en qualité supérieure ou sur un laps de temps plus long que ce que le sujet avait envisagé, ou par un ou plusieurs efforts infructueux pour réduire ou contrôler son utilisation;
 - (3) survenue d'un syndrome de sevrage physiologique quand le sujet réduit ou arrête l'utilisation de la substance, comme en témoigne la présence de symptômes de sevrage, caractéristiques de la substance, ou l'utilisation de la substance (ou d'une substance similaire) dans le but de diminuer ou d'éviter les symptômes de sevrage;
 - (4) mise en évidence d'une tolérance aux effets de la substance, caractérisée par un besoin de quantités nettement majorées pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré ou un effet nettement diminué en cas d'usage continu de la même dose;
 - (5) préoccupation par l'utilisation de la substance, comme en témoigne le fait que d'autres plaisirs ou intérêts importants sont abandonnés ou réduits en raison de l'utilisation de la substance, ou qu'un temps considérable est passé à faire le nécessaire pour se procurer la substance, la consommer, ou récupérer de ses effets;
 - (6) poursuite de la consommation de la substance psycho-active malgré la présence manifeste de conséquences nocives, comme en témoigne la poursuite de la consommation malgré le fait que le sujet est effectivement conscient de la nature et de la gravité des effets nocifs, ou qu'il devrait l'être.
-

2. Syndrome de sevrage

Un syndrome de sevrage est un ensemble de symptômes apparaissant lors de l'interruption brutale de la prise d'une substance consommée de manière régulière et prolongée (Tableau 105). Ces phénomènes traduisent l'adaptation de l'organisme à cet usage répété, qui entraîne l'apparition d'un nouvel état d'équilibre. L'absence de la substance induit une rupture de cet état d'équilibre, et l'apparition de symptômes spécifiques à chaque substance, qui sont généralement opposés à ceux induits par la substance (par exemple, contractures musculaires lors de l'arrêt d'une benzodiazépine dont une des propriétés est l'effet myorelaxant). Le syndrome de sevrage est à distinguer de l'« effet rebond » qui est la réapparition ou l'aggravation des symptômes qui sont la cible thérapeutique initiale de la substance (par exemple, poussée hypertensive lors de l'arrêt brutal d'un anti-hypertenseur de type bêta-bloquant). Lors d'un syndrome de sevrage peuvent aussi apparaître des symptômes qui n'existaient pas antérieurement (par ex. sensations vertigineuses lors de l'arrêt d'un antidépresseur ISRS, Cf. infra).

La survenue d'un syndrome de sevrage est exclusivement liée aux propriétés pharmacologiques d'une substance, l'arrêt brutal induisant l'apparition de ce syndrome aussi bien chez les animaux que chez les sujets humains ayant un usage prolongé du produit, indépendamment des caractéristiques psychologiques ou d'environnement. Un point essentiel que nous soulignons encore une fois est que l'existence d'un syndrome de sevrage n'implique pas que le sujet présente un état de dépendance.

Tableau 105. Critères diagnostiques du syndrome de sevrage à une substance psychoactive selon la CIM-10

G1. Mise en évidence d'une interruption ou d'une réduction récente de la prise d'une substance, dont l'utilisation antérieure était répétée, et habituellement prolongée et/ou importante.

G2. Présence de symptômes et de signes correspondant aux caractéristiques connues d'un syndrome de sevrage à une ou plusieurs substances données.

G3. Ne peut pas être attribué à une affection somatique sans rapport avec l'utilisation d'une substance psychoactive, et ne peut pas être mieux expliqué par un autre trouble mental ou un autre trouble du comportement..

3. Implications concernant les psychotropes

La distinction entre syndrome de dépendance et syndrome de sevrage est essentielle concernant les psychotropes. La survenue d'un état de dépendance peut être considérée comme une complication, concernant une minorité de sujets exposés à ces substances, et qui va demander une prise en charge spécifique similaire à celle mise en œuvre pour tout sujet développant des conduites addictives vis à vis d'une substance psychoactive. Le risque de survenue d'une dépendance concerne essentiellement les anxiolytiques et hypnotiques de la famille des benzodiazépines². Cependant, peu de sujets utilisant des benzodiazépines dans un but thérapeutique de manière prolongée répondent aux critères de dépendance ; ils doivent, en revanche, affronter la possibilité d'un syndrome de sevrage en cas d'interruption brutale du traitement, sevrage qui peut les amener à poursuivre l'usage pour éviter la survenue de ces symptômes. En termes de santé publique, les besoins de soins de la population concernent donc essentiellement la prévention et la prise en charge des syndromes de sevrage.

L'utilisation prolongée à dose thérapeutique des médicaments psychotropes des autres classes, en particulier les antidépresseurs ou les thymorégulateurs antiépileptiques, expose également au risque d'un syndrome de sevrage en cas d'arrêt brutal. Toutefois, ces autres médicaments ne génèrent pas de dépendance au sens strict du terme, définie comme un mésusage avec perte de contrôle de la consommation, avec des conséquences délétères sur l'état de santé et/ou le fonctionnement psychosocial. Font exceptions parmi les molécules de la classe des antidépresseurs le Survector[®], retiré du marché du fait de son potentiel addictogène, et le Stablon[®] (Cf. infra). Les psychostimulants commercialisés pour le traitement de l'hyperactivité (Ritaline[®] et le Concerta[®] LP) peuvent également entraîner la survenue d'une dépendance.

B. SEVRAGE AUX ANXIOLYTIQUES ET HYPNOTIQUES

1. Caractéristiques du syndrome de sevrage

Un syndrome de sevrage peut être observé après l'arrêt brutal d'un traitement par benzodiazépines à visée anxiolytique ou hypnotique administré à doses thérapeutiques, particulièrement si ce traitement est pris sans interruption pendant plusieurs semaines ou mois. Les critères permettant de poser ce diagnostic selon la CIM-10¹ sont listés dans le Tableau 106.

Tableau 106. Syndrome de sevrage aux sédatifs et aux hypnotiques

A. Répond aux critères généraux d'un syndrome de sevrage (Tableau 105).

B. Au moins trois des signes suivants :

- (1) tremblements des mains tendues, de la langue ou des paupières;
 - (2) nausées ou vomissements;
 - (3) tachycardie;
 - (4) hypotension orthostatique;
 - (5) agitation psychomotrice;
 - (6) céphalées;
 - (7) insomnie;
 - (8) malaise ou état de faiblesse;
 - (9) hallucinations ou illusions transitoires (visuelles, tactiles ou auditives);
 - (10) mode de pensée persécutoire;
 - (11) crises convulsives de type grand mal.
-

Les symptômes les plus fréquemment observés sont l'apparition ou la recrudescence de troubles du sommeil (insomnie) ou de symptômes anxieux, y compris chez les sujets ne présentant pas de tels symptômes avant la mise en place du traitement. Des symptômes neurovégétatifs avec tension musculaire, myoclonies (secousses musculaires), céphalées, peuvent également être observés. Des complications plus sévères peuvent survenir, en particulier des épisodes confusionnels, des symptômes hallucinatoires, des crises comitiales, voire un état de mal épileptique. La fréquence d'apparition d'un syndrome de sevrage chez les consommateurs chroniques de benzodiazépines se situe entre 15 et 26 % mais augmente avec l'ancienneté du traitement (autour de 80 % pour des traitements supérieurs à 3 ans)³.

Même si ces symptômes rétrocedent spontanément en quelques jours, le degré d'inconfort est souvent tel que le sujet peut avoir recours à la reprise du traitement pour les faire disparaître. Cette stratégie est efficace, puisqu'elle permet d'obtenir très rapidement la rémission des manifestations de sevrage. Cette séquence arrêt du traitement – survenue de symptômes de sevrage – reprise du traitement pour faire disparaître les symptômes de sevrage, permet de mieux comprendre pourquoi le sevrage aux benzodiazépines doit faire l'objet d'un accompagnement médical, afin de limiter les risques d'échec.

2. Recommandations pour l'interruption du traitement

Ce chapitre s'inspire largement de la synthèse de la littérature réalisée par l'équipe du Professeur Marc Auriacombe et, en particulier, par le Dr Mélina Fatseas (Université Victor Segalen Bordeaux 2 et département d'addictologie du Centre Hospitalier Charles Perrens, Bordeaux) que nous remercions de nous avoir communiqué ces documents⁴. Les recommandations évoquées ici concernent exclusivement les sujets utilisant des benzodiazépines de manière isolée.

a) Durée d'action de la molécule

En cas d'arrêt brutal, les symptômes de sevrage sont plus intenses si la benzodiazépine à une durée d'action courte. On évalue cette durée d'action par la demi-vie d'élimination, c'est à dire le nombre d'heures au bout duquel la concentration sanguine du produit a diminué de moitié.

Une étude a été menée chez des sujets usagers de benzodiazépines pendant au moins un an à dose thérapeutique, qui ont été traités après tirage au sort pendant plusieurs semaines, soit par une benzodiazépine à demi-vie longue (Valium[®], Tranxène[®]), soit par une benzodiazépine à demi-vie courte (Lexomil[®], Xanax[®])⁵. Le traitement a ensuite été arrêté brutalement. Les symptômes de sevrage étaient plus intenses dans le groupe ayant reçu une benzodiazépine à demi-vie courte. Le taux d'échec du sevrage était en corollaire plus important chez ces sujets. Une semaine après l'arrêt, 43 % des sujets du groupe benzodiazépine à demi-vie courte étaient sevrés contre 73 % dans le groupe demi-vie longue. A cinq semaines, ces pourcentages étaient de 38 % et 46 % dans les deux groupes. Cette étude montre qu'en cas d'arrêt brutal, le sevrage est plus efficace chez les sujets traités par benzodiazépine à demi-vie longue, mais illustre néanmoins que le maintien du sevrage à moyen terme est problématique même dans ce groupe (moins de 50 % de succès après un mois).

Ainsi, une recommandation pour favoriser le succès du sevrage chez les sujets traités par benzodiazépine à demi-vie courte est de substituer ce produit par une molécule à demi-vie longue. Le Valium[®] est la benzodiazépine la plus utilisée dans les protocoles de sevrage.

b) Diminution progressive des doses

La réduction progressive des doses permet d'atténuer la sévérité des symptômes de sevrage, quelles que soient la posologie quotidienne et la demi-vie de la molécule⁶, mais est d'autant plus efficace qu'il s'agit d'une benzodiazépine puissante et à demi-vie courte⁷. La première phase du sevrage, avec une diminution de 50 % de la dose du traitement, peut s'effectuer relativement rapidement, en deux à quatre semaines. La poursuite de la diminution doit parfois être plus progressive, car les symptômes de sevrage peuvent alors devenir plus sévères. Certains patients doivent ainsi être maintenus à 50 % de la posologie initiale pendant plusieurs mois avant de pouvoir poursuivre la diminution du traitement^{2 7}.

A ce jour, une substitution d'une molécule à demi-vie courte par du Valium[®], suivie d'une diminution progressive par palier de 25 %, est la seule modalité de sevrage de benzodiazépines ayant démontré une efficacité dans le cadre d'études contrôlées.

c) Autres stratégies pharmacologiques et non-pharmacologiques

Plusieurs autres stratégies pharmacologiques ont été proposées pour traiter le sevrage aux benzodiazépines, telles que la substitution par des molécules anticonvulsivantes (Tégréto[®], Dépakote[®]), des bêta-bloquants (Avlocardyl[®]), des anxiolytiques d'une autre classe (Buspar[®]) ou des antidépresseurs. L'efficacité de ces stratégies n'a pas été démontrée de manière formelle à ce jour, soit parce que les études conduites selon un protocole rigoureux n'ont pas confirmé l'efficacité de la stratégie, soit du fait des limites méthodologiques des études⁴.

Lemoine et al ont montré l'intérêt d'un traitement adjuvant par Atarax[®] dans une étude randomisée en double-insu conduite en médecine générale⁸. Les patients (n=139) devaient être traités depuis au moins trois mois (64 mois en moyenne) par du Lexomil[®] avec une posologie quotidienne d'au moins 2 mg, et pouvaient répondre aux critères diagnostiques de trouble anxieux généralisé, à l'exclusion de tout autre diagnostic psychiatrique. Ils étaient répartis en 6 groupes : 1) sevrage brutal de la benzodiazépine et traitement par Atarax[®] 25mg ; 2) sevrage brutal et traitement par Atarax[®] 50 mg ; 3) sevrage brutal et traitement par placebo ; 4) sevrage progressif et traitement par Atarax[®] 25mg ; 5) sevrage progressif et traitement par Atarax[®] 50 mg ; 6) sevrage progressif et traitement par placebo. Le traitement par Atarax[®] ou placebo était maintenu un mois, et les patients suivis 60 jours après l'arrêt du traitement. L'intérêt de cette étude est de montrer que quelle que soit la stratégie adoptée, le sevrage peut être mené à bien pour la majorité des patients, avec 75 % de patients sevrés deux mois après l'inclusion dans l'étude. A noter toutefois que deux mois après le sevrage, plus de la moitié des patients (54 %) déclaraient avoir envie de reprendre un anxiolytique. Même si le taux de succès est meilleur en cas de sevrage progressif, les différences entre les groupes sont minimales, mettant en exergue le rôle probablement important d'un effet « pris en charge », favorisé par le fait que les patients inclus dans le protocole avaient des consultations et évaluations régulières. L'Atarax[®] rend le sevrage plus facile, avec réduction du nombre de signes de sevrage et du niveau d'anxiété chez les sujets présentant des symptômes anxieux importants, y compris en cas d'arrêt progressif de la benzodiazépine, pour la posologie la plus forte (50 mg).

Chez les sujets présentant un trouble anxieux avéré ou un trouble dépressif traité exclusivement par benzodiazépines, les symptômes ayant motivé l'instauration d'un traitement ont une très grande probabilité de persister après l'arrêt des benzodiazépines, et donc de compromettre les tentatives de sevrage. L'instauration d'un traitement antidépresseur, par son action spécifique sur les symptômes du trouble, est dans ce cas souvent le pré-requis à toute tentative de sevrage en benzodiazépines. La stratégie peut aussi reposer sur des approches

psychothérapiques structurées (Cf. question 5), qui par leur action sur les symptômes motivant la prise de benzodiazépines, vont faciliter l'initiation d'un sevrage.

Les autres stratégies adjuvantes parfois proposées aux sujets présentant un usage au long cours de benzodiazépines (homéopathie, acupuncture, phytothérapie, etc.) n'ont pas fait à notre connaissance l'objet d'études évaluant leur efficacité.

d) Synthèse des recommandations

Nous reprendrons ici les recommandations élaborées par Rickels⁹ qui permettent d'optimiser la réussite d'un sevrage aux benzodiazépines :

- (i) établir une relation thérapeutique stable avec le patient ;
- (ii) traiter tout d'abord, par des méthodes pharmacologiques ou autres, les patients présentant des symptômes anxieux et dépressifs persistants sous benzodiazépine à posologie usuelle ;
- (iii) débiter la diminution progressive du traitement quand les symptômes ont été améliorés, après avoir mis en place un traitement par Valium[®] (à la dose initiale de 10mg par jour) ou équivalent ;
- (iv) maintenir une dose réduite pendant plusieurs mois avant d'initier la dernière phase du sevrage.

Il est important de préciser que ces recommandations s'appliquent à des sujets pour lesquels le bénéfice à interrompre le traitement par benzodiazépines est supérieur au risque lié à l'arrêt. Dans certaines conditions, en particulier chez les sujets présentant des troubles psychiatriques sévères (telle que par exemple une schizophrénie avec une symptomatologie anxieuse importante), le maintien du traitement anxiolytique par benzodiazépine présente un intérêt thérapeutique certain, car il permet d'éviter le recours à d'autres thérapeutiques, dont les associations de neuroleptiques.

C. SEVRAGE AUX ANTIDÉPRESSEURS

1. Caractéristiques du syndrome de sevrage

Le diagnostic « syndrome de sevrage aux antidépresseur » n'apparaît pas dans les classifications internationales, car ce syndrome est d'identification relativement récente, ou tout au moins, la fréquence et l'importance clinique de ce syndrome ont été largement sous-estimées jusqu'à une date récente. Seul sera ici évoqué le syndrome de sevrage aux antidépresseurs non tricycliques (ISRS et autres) (*discontinuation syndrome* dans la littérature anglo-saxonne)¹⁰⁻¹³.

Les symptômes du sevrage aux antidépresseurs sont listés dans le Tableau 107. La prédominance de symptômes neuro-sensoriels et végétatifs permet (en théorie) de différencier assez aisément un syndrome de sevrage de la réapparition de symptômes dépressifs ou anxieux à l'arrêt du traitement.

Tableau 107. Symptômes les plus fréquents dans le syndrome de sevrage aux antidépresseurs ISRS d'après P.M. Haddad¹³

Déséquilibre
Sensations de tête vide/vertigineuses
Vertiges
Ataxie
Symptômes sensoriels
Paresthésies
Engourdissement
Sensation à type de chocs électriques
Symptômes somatiques généraux
Létargie
Céphalées
Tremblements
Sueurs
Anorexie
Troubles du sommeil
Insomnie
Cauchemars
Activité onirique excessive
Symptômes gastro-intestinaux
Nausées
Vomissements
Diarrhée
Symptômes affectifs
Irritabilité
Anxiété/agitation
Fléchissement de l'humeur

Ces symptômes apparaissent généralement dans les jours suivant l'arrêt (ou la diminution des doses) de l'antidépresseur, en moins d'une semaine dans la quasi-totalité des cas. En l'absence d'intervention, ils persistent le plus souvent moins de 3 semaines, bien que des cas avec des durées nettement plus prolongées aient été rapportés. L'intensité des symptômes peut être très invalidante, les sensations vertigineuses et l'instabilité pouvant contraindre la personne à interrompre toute activité. Comme pour les benzodiazépines, la reprise du traitement ou l'augmentation des doses entraîne la résolution rapide des symptômes.

La survenue d'un syndrome de sevrage est rare si le traitement est pris depuis moins d'un mois. Dans les autres situations correspondant aux recommandations thérapeutiques (traitement de 6 mois ou plus), les estimations indiquent que ce syndrome survient chez 20 à 30 % des usagers en cas d'interruption brutale. Ces estimations varient en fonction du type d'antidépresseur, ceux ayant une demi-vie longue exposant, là encore, à moins de syndromes de sevrage que ceux ayant une demi-vie courte.

Comme cela a été précédemment souligné, l'existence d'un syndrome de sevrage aux antidépresseurs doit être différenciée d'un syndrome de dépendance à

ces substances. Il n'existe actuellement aucun argument clinique ou épidémiologique permettant d'affirmer qu'un syndrome de dépendance pourra être induit par les antidépresseurs, tout au moins tel que défini par les critères diagnostiques précédemment mentionnés (Tableau 104). A noter toutefois que ce point fait l'objet d'une controverse : il a été suggéré que la modification des critères de dépendance entre le DSM-III-R et le DSM-IV, selon laquelle l'existence d'un syndrome de sevrage ne suffit pas à poser le diagnostic de dépendance, ait pu être introduite pour ne pas pénaliser les antidépresseurs de type ISRS : les symptômes survenant à l'arrêt du traitement définissant ainsi un syndrome de sevrage et non une pharmacodépendance¹⁴.

2. Recommandations pour la conduite des sevrages

La stratégie actuellement préconisée pour éviter la survenue d'un syndrome de sevrage aux antidépresseurs est la diminution très progressive des doses, par exemple en réduisant la posologie d'un quart toutes les 4 à 6 semaines, voire encore plus lentement en cas de survenue de symptômes, particulièrement dans les dernières phases de diminution.

Il est essentiel que les prescripteurs et les usagers soient mieux informés concernant l'existence de ce syndrome, et de sa fréquence élevée de survenue. En effet, l'existence d'un syndrome de sevrage aux antidépresseurs et de sa prévention restent encore méconnues de certains prescripteurs, pouvant entraîner des erreurs diagnostiques, et la prolongation injustifiée de prescriptions.

D. DONNÉES EPIDÉMIOLOGIQUES CONCERNANT LA DÉPENDANCE ET L'USAGE DETOURNÉ DE MÉDICAMENTS PSYCHOTROPES

1. Rapports d'activité des centres spécialisés de soins aux toxicomanes

Des rapports d'activité sont régulièrement réalisés sur les personnes prises en charge par les CSST (Centres Spécialisés de Soins aux Toxicomanes), structures qui ont pour mission d'assurer la prise en charge médico-psychologique et socio-éducative des usagers de drogues mais aussi l'accueil, l'orientation, l'information de ces patients, et le soutien à l'environnement familial¹⁵⁻¹⁷. L'OFDT est en charge de la saisie et de l'exploitation des données issues des rapports d'activité transmis par ces structures à la DGS.

Le mésusage de médicaments psychotropes (opiacés exclus) est à l'origine d'un nombre très réduit (4 % à 5 %) des prises en charge liées à l'usage de drogues en produits « primaires » (c'est à dire cité en 1^{er} pour la demande de prise en charge). Le pourcentage est également réduit (7,5 % en 1999) pour les produits cités en second. Les produits en cause sont essentiellement les benzodiazépines (70 à 80 % des recours, plus souvent citées en produits secondaires que primaires). En 1999, les usagers pris en charge pour usage de médicaments en produit

primaire dans les institutions étaient en moyenne plus âgés que les autres, avec une plus forte proportion de femmes (près de 40 %) (Tableau 108). Pour ces usagers, les produits secondaires les plus fréquemment cités étaient : alcool (25 %), autres médicaments (13,5 %), opiacés (13 %) et cannabis (10 %).

Tableau 108. Profil des prises en charge liées aux médicaments psychotropes et aux opiacés (en produit primaire), en 1999¹⁶

	Médicaments	Opiacés
Nombre de prise en charge (produits primaires)	766	13 613
% de premiers recours	32,4	28,7
Age moyen	32,5	31,5
% de moins de 25 ans	17,3	12,8
% d'hommes	60,6	75,9
% de personnes adressées par la justice	4,0	6,2
% de personnes ayant un emploi	22,6	38,9
% d'élèves et d'étudiants	5,5	2,0
% de personnes percevant le RMI	26,9	30,9
% de personnes avec opiacés en produits secondaires	13,2	-
% de personnes sous traitement de substitution	29,0	74,9
% de personnes ayant utilisé la voie intraveineuse	35,5	73,0
% de personnes ayant utilisé la voie intraveineuse au cours des 30 derniers jours	9,5	18,7

En 2002, les rapports d'activité ambulatoire de 169 CSST (soit plus de 80 % des structures), correspondant à 70 000 personnes vues dans les CSST, ont pu être intégrés dans la base de données. L'évolution des fréquences de recours à ces structures pour usage problématique de médicaments psychotropes montre une relative stabilité au cours de la période 1998-2002, voire une diminution de fréquence.

Tableau 109. Pourcentages de patients pris en charge en ambulatoire dans les CSST pour usage problématique de médicaments psychotropes 1998-2002 (OFDT/DGS)

	1998	1999	2000	2001	2002
En % de l'ensemble des patients	(22 827 patients au total)	(21 436 patients)	(32 398 patients)	(31 938 patients)	(42 310 patients)
Médicaments psychotropes	5,2	4,8	4,3	3,7	3,2
En % de nouveaux patients	(11 687 patients)	(11 361 patients)	(17 097 patients)	(16 619 patients)	(24 208 patients)
Médicaments psychotropes	4,8	4,6	4,1	3,2	3,3

Ces données portent sur une population très sélectionnée, celles des personnes s'adressant à des structures spécialisées dans la prise en charge des toxicomanies pour un problème d'usage problématique de substances psychoactives. Elles ne permettent pas d'estimer la prévalence du mésusage des psychotropes en population générale, car on ne dispose d'aucune information sur le pourcentage des sujets présentant ce type de problème et s'adressant à ces structures. Au vu de la fréquence très élevée d'exposition aux médicaments psychotropes dans la population générale, ces estimations suggèrent toutefois qu'un nombre très restreint des usagers de ces médicaments (et de leur entourage, incluant les médecins prescripteurs) considère que l'usage de ces médicaments

relève d'une « toxicomanie » et s'adresse aux structures prenant en charge ces problèmes.

2. Enquête OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse)

a) Présentation de la méthode de l'étude

L'Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse (OPPIDUM) est une enquête nationale d'observation et de surveillance multicentrique réalisée par les Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIPs) en relation avec l'unité des stupéfiants et psychotropes de l'Afssaps. Ce programme, inspiré des systèmes de surveillance d'autres pays (SAWS –*Substance Abuse Warning System* en Allemagne et DAWN-*Drug Abuse Warning Network* aux Etats-Unis), a été mis en place dès 1990 par le CEIP de Marseille et a été adopté en 1995 par le comité technique des CEIPs pour constituer un outil de travail commun des centres. Il s'agit d'une enquête transversale réalisée de façon annuelle pendant le mois d'octobre auprès de sujets recrutés dans des structures de soins pour personnes souffrant de troubles liés à l'usage de substances. L'objectif de l'enquête est de surveiller l'évolution de la consommation des substances psychoactives par les sujets présentant une dépendance ou un abus à ces substances, et d'évaluer le potentiel d'abus et de dépendance des médicaments. Les CEIPs sont chargés de sélectionner les centres d'enquête dans leur région, de diffuser les consignes d'enquête et de regrouper les fiches à la fin des 4 semaines d'enquête. Les centres d'enquête doivent inclure tout patient présentant un trouble lié à l'usage de substances psychoactives ou sous traitement de substitution se présentant dans leur structure durant le mois étudié. Sont exclus les sujets non coopérants, incapables de répondre au questionnaire de recueil d'informations ou consommateurs exclusifs d'alcool ou de tabac.

La base OPPIDUM regroupe des données sur des substances psychoactives licites ou illicites. Parmi les substances psychoactives licites, sont inclus les médicaments du système nerveux (classe ATC « N ») dont les anesthésiques (N01), les analgésiques (N02), les antiépileptiques (N03), les antiparkinsoniens (N04), les psycholeptiques (N05), les psychoanaleptiques (N06), les autres médicaments du système nerveux (N07). Sont également inclus d'autres médicaments pouvant avoir des propriétés psychoactives ou susceptibles d'être détournés (myorelaxants, antihistaminiques...). Pour chaque sujet inclus, tous les produits et médicaments consommés dans la semaine précédente sont étudiés. Chaque enquêteur recueille, lors d'un entretien avec le sujet, les données concernant tout d'abord le patient à savoir des informations socio-démographiques, des informations sur les conduites addictives (premier produit consommé, tabac, alcool) et des renseignements sur sa participation éventuelle à un programme de substitution. A chaque fiche patient, sont ensuite associées autant de fiches produits que de produits consommés. Elles renseignent sur le nom et la présentation du produit, la voie d'administration, la fréquence des prises, la

quantité moyenne consommée par prise, la notion d'augmentation récente de la dose et de souffrance à l'arrêt, l'ancienneté de la consommation, le caractère solitaire ou non de la consommation, l'effet recherché, le mode d'obtention et la suspicion ou la certitude de pharmacodépendance. Les traitements médicamenteux prescrits à ces sujets sont analysés par les CEIPs, qui décident en fonction des informations indiquées dans les fiches de l'inclusion ou non des traitements dans la base OPPIDUM. En cas de doute, le produit entre dans la base, ce qui signifie qu'un médicament signalé dans OPPIDUM n'indique pas obligatoirement que ce produit fait l'objet d'un détournement d'usage. Les données, recueillies de manière totalement anonyme, sont adressées au CEIP de Marseille à la fin de l'enquête où elles font l'objet de vérification et de pré-codifications avant de faire partie de la base OPPIDUM.

b) Principaux résultats

L'étude réalisée par San Marco et collaborateurs¹⁸ présente les résultats des six enquêtes menées à Marseille entre 1990 et 1995. Les centres ayant participé à ces enquêtes ont été l'Antenne Toxicomanies de la prison des Baumettes (recueil d'informations sur la période précédant l'incarcération), l'Association Méditerranéenne de Prévention de la Toxicomanie (AMPT), le Centre Antipoison (CAP), et l'Intersecteur de Toxicomanie (IST). Les six enquêtes ont recueilli des informations sur 1283 patients (214 sujets par enquête en moyenne) et enregistré 2241 produits. Les opiacés (héroïne, codéine, buprénorphine, méthadone et autres) ont été les plus consommés avec 53 % de consommateurs sur les six enquêtes. Les benzodiazépines arrivaient en deuxième position (21 %), les autres tranquillisants étant cités 23 fois soit 1,2 %. En considérant seulement les médicaments, le Flunitrazépam (Rohypnol[®]) arrivait en tête des médicaments les plus consommés, suivi par le clorazépate (Tranxène[®], Noctran[®]), le bromazépam (Lexomil[®]) et le lorazépam (Témesta[®]) (Tableau 110). Il est à noter que 47 benzodiazépines ont été citées sans plus de précision. Un usage quotidien des produits a été rapporté par 67 % des consommateurs d'antidépresseurs, 48 % des consommateurs de tranquillisants, 52 % des consommateurs de benzodiazépines et un seul usager de neuroleptiques (Tableau 111).

Tableau 110. Médicaments les plus consommés pendant l'étude OPPIDUM à Marseille entre 1990 et 1995

Médicament	Nombre	% des produits
Flunitrazépam	264	11,7
Néocodion® ¹	173	7,7
Clorazépate	80	3,5
Buprénorphine	40	1,8
Bromazépam	38	1,8
Méthadone	23	1,0
Lorazépam	23	1,0
Nétux® ²	19	0,8
Binotal® ³	18	0,8
Dinacode® ⁴	13	0,6

1. Néocodion® : camphosulfonate de codéine

2. Nétux® : codéine et phényltoloxamine

3. Binotal® : Sécobarbital, Amobarbital

4. Dinacode® : Codéine, Belladone, Datura, Benzoate de sodium

Tableau 111. Mode de consommation des différents produits pendant la totalité de l'étude OPPIDUM à Marseille entre 1990 et 1995

	Prise quotidienne	Augmentation de la dose ¹	Souffrance à l'arrêt	Prise solitaire ²	Nombre de citations
Amphétamines	17	12	16	3	50
Analgésiques	7	5	6	2	12
Antidépresseurs	12	6	8	1	18
Opiacés divers	11	6	11	4	28
Tranquillisants	11	-	4	2	23
Barbituriques	14	7	5	1	30
Benzodiazépines	247	132	219	75	471
Cannabis	162	49	33	23	259
Cocaïne	41	47	66	7	121
Codéine	148	73	159	41	233
Héroïne	653	432	727	102	864
LSD	1	2	3	1	19
Méthadone	20	4	8	14	23
Neuroleptiques	1	0	1	0	13
Buprénorphine	21	9	24	4	40
Total	1 377	789	1 295	284	

1. Données recueillies depuis la 4^{ème} enquête

2. Données recueillies depuis la 6^{ème} enquête

Les 471 consommateurs de benzodiazépines représentaient 36 % des sujets avec 80 % d'hommes et un âge moyen de 27 ans (caractéristiques identiques à celui retrouvé pour l'ensemble des sujets inclus dans l'étude). Ils utilisaient principalement (98 %) la voie orale comme mode d'administration. Il s'agissait d'une consommation ancienne dans 74 % des cas avec une augmentation récente de la dose (depuis six mois) pour 40 % des sujets et des signes de souffrance à l'arrêt pour 63 %. Les consommateurs ont obtenu les benzodiazépines par prescription médicale dans 47 % des cas et par « *deal* » dans 39 %.

Thirion et collaborateurs ont réalisé le même type d'étude à partir des données nationales de la neuvième enquête OPPIDUM de 1997¹⁹ pour laquelle 38

centres d'enquête ont participé dont 24 CSST (Centres Spécialisés de Soins aux Toxicomanes), 2 unités de psychiatrie, 3 unités d'hospitalisation pour toxicomanes, 6 ECIMUD (Equipes de Coordinations et d'Intervention auprès des Malades Usagers de Drogues) parisiennes, 1 centre anti-poisons, 1 centre de pharmacologie clinique et 1 service d'accueil des urgences. Au total 1176 fiches ont été recueillies et 1066 ont été retenues après vérification. Sur ces fiches, 2052 produits ont été signalés soit un peu moins de 2 produits par observation en moyenne. Ils se répartissaient en 627 médicaments (31 %), 682 produits illicites (33 %), 741 produits de substitution (36 %) et 2 solvants. Les benzodiazépines, avec 323 observations était la classe la plus représentée puisqu'elle totalisait 53 % des médicaments relevés au cours de cette enquête. Parmi les benzodiazépines, cinq recouvraient à elles seules 83 % des observations (Tableau 112). Les consommateurs de benzodiazépines étaient pour 23 % également consommateurs d'héroïne et pour 11 % consommateurs de cocaïne, 34 % d'entre eux étaient sous Subutex[®] et 25 % sous Méthadone.

Tableau 112. Répartition des principales benzodiazépines selon leur potentiel de dépendance, enquête OPPIDUM 1997

	Nombre	Augmentation récente des doses (%)	Signes de souffrance à l'arrêt (%)	Pharmacodépendance suspectée ou certaine (%)	Obtention par « deal » (%)
Lexomil [®]	54	31	56	59	7
Rohypnol [®]	123	17	65	71	37
Tranxene [®]	51	20	53	65	8
Valium [®]	20	15	40	60	5
Xanax [®]	21	14	62	57	10

Les autres tranquillisants (60 observations) regroupaient l'Imovane[®] (n=21), le Stilnox[®] (n=19), la Mépronizine[®] (n=7), et l'Equanil[®] (n=6). Ces produits étaient suspectés d'être utilisés dans le cadre d'une pharmacodépendance dans 25 % des cas (vs 62 % pour les benzodiazépines) et étaient obtenus très rarement par « deal » ou fausse ordonnance. Les antidépresseurs (46 observations) les plus souvent cités étaient le Prozac[®] (n=9), le Survector[®] (n=7), l'Athymil[®] (n=6), le Deroxat[®] (n=6), et le Séropram[®] (n=5). Seul le Survector[®] montrait un potentiel de dépendance marqué avec une augmentation des doses et une pharmacodépendance pour plus de la moitié des observations, et une souffrance à l'arrêt 3 fois sur 4. Pour les neuroleptiques (38 observations), le Tercian[®] était le plus cité (n=11) mais aucun cas de pharmacodépendance n'a été signalé avec ces produits. Les benzodiazépines étaient donc les psychotropes les plus consommés, avec le Rohypnol[®] demeurant la molécule la plus prisee par les toxicomanes et pour laquelle le « décrochage » semble le plus difficile.

Bernard et collaborateurs ont évalué le mésusage (défini ici comme une utilisation non conforme aux recommandations du résumé des caractéristiques du produit) des médicaments psychotropes utilisés seuls ou en association avec des produits illicites au niveau du CEIP de Lyon et ont comparé ces résultats aux données nationales²⁰. Au niveau national et local, les benzodiazépines sont les produits les plus cités (Tableau 113), et 64 % des fiches produits concernant une benzodiazépine mentionnaient une suspicion ou une certitude de

pharmacodépendance. Les doses utilisées étaient pour les deux niveaux supérieures à l'AMM dans 27 % des cas. Le mode d'obtention principal était autre qu'une prescription (fausse ordonnance, *deal*, donné, volé) dans 17 % des cas pour le CEIP de Lyon et dans 21 % des cas au niveau national, le mode d'obtention secondaire étant le *deal* (11 % et 9 % respectivement). Les quatre benzodiazépines les plus consommées étaient les mêmes au niveau national et local et représentaient 48 % des benzodiazépines consommées pour Lyon contre 38 % au niveau national. Le bromazépam était le plus consommé à Lyon représentant 17 % de cette famille tandis que le flunitrazépam restait le premier au niveau national (Tableau 114).

Tableau 113. Répartition de consommation des médicaments psychoactifs au niveau national et local, étude OPPIDUM 1999 (CEIP de Lyon)

	Résultats nationaux (%) 1 189 fiches médicaments	Résultat CEIP de Lyon (%) 152 fiches médicaments
Benzodiazépines	51	56
Autres tranquillisants	10	8
Antidépresseurs	12	14
Neuroleptiques	12	7
Codéine	6	5
Autres opiacés	6	7
Autres médicaments	3	3

Tableau 114. Distribution des benzodiazépines les plus citées au niveau national et local, étude OPPIDUM 1999 (CEIP de Lyon)

	Résultats nationaux (%)	Résultat CEIP de Lyon (%)
Flunitrazépam	14	10
Alprazolam	5	9
Bromazépam	10	17
Diazépam	3	-
Clorazépate	9	12
Oxazépam	-	4

Nous avons, de plus, obtenu par l'intermédiaire du Dr F. Haramburu, directrice du CEIP de Bordeaux, un rapport sur les psychotropes réalisé par E. Frauger, D. Laurenceau, et J. Micallef (CEIP Marseille et centre associé, Fédération de Pharmacologie et de Toxicologie, CHU Timone). L'analyse portait sur les sujets ayant participé aux enquêtes OPPIDUM 2003 et 2004. Les médicaments psychotropes comprenaient les antipsychotiques N05A (à l'exclusion du lithium), antidépresseurs N06A, benzodiazépines hors apparentés (anxiolytiques N05BA, hypnotiques N05CD, Rivotril®, Librax®), benzodiazépines apparentées (zopiclone et zolpidem), anxiolytiques et hypnotiques hors benzodiazépines (N05B et N05C à l'exclusion de ceux cités précédemment), les psychostimulants (méthylphénidate et modafinil uniquement). Les analyses ont porté sur 2399 sujets et 6894 substances psychoactives licites ou illicites pour l'année 2003 et sur 3373 sujets et 6894 substances psychoactives en 2004. En 2004, 85 % des sujets étaient consommateurs de médicaments (87 % en 2003) La proportion d'usagers de benzodiazépines (hors apparentées) était proche de celle de l'enquête précédente (22 % vs 25 %), de même que la proportion des

sujets consommant plus de 3 produits (32 % vs. 38 %) (Tableau 115). Dans un quart des cas (28 % en 2003, 25 % en 2004), la dose utilisée était supérieure à celle recommandée dans l'AMM. On retrouvait : une obtention illégale dans 23 % des cas, une prise concomitante d'alcool (30 à 35 % des cas), la recherche d'un effet positif (57 à 62 %) et une souffrance à l'arrêt (53 %) (Tableau 116). Le clorazépate dipotassique (Tranxène[®], Noctran[®]) est la benzodiazépine la plus consommée en 2004 (17 % des benzodiazépines) alors qu'elle était en deuxième position en 2003. Parmi les autres benzodiazépines, on retrouve le flunitrazépam (Rohypnol[®]) (avec dans 87 % des cas une dose journalière supérieure à celle de l'AMM, une association à l'alcool dans 50 % des cas et une obtention illégale 58 fois sur 100) et le clonazépam (Rivotril[®]) (obtenu illégalement dans 31 % des cas et pris 1 fois sur 5 à une dose supérieure à celle de l'AMM).

Les antipsychotiques étaient, quant à eux, consommés par 8 % des sujets en 2004 (7 % en 2003). Trois quarts des signalements concernaient quatre molécules : la cyamémazine Tercian[®], l'olanzapine Zyprexa[®], l'amisulpride Solian[®] et la risperidone Risperdal[®]. Cette classe était cependant l'objet de peu de signalements d'abus ou de dépendance.

Pour les antidépresseurs, le taux des signalements était de 9 % en 2003 et 2004 concernaient dans trois quarts des cas cinq molécules : la paroxétine Deroxat[®], le citalopram Seropram[®], la fluoxétine Prozac[®], la venlafaxine Effexor[®] et la miansérine Athymil[®]. Cette classe faisait rarement l'objet de détournements, à l'exception de la fluoxétine (n=100), de la venlafaxine (n=73) et de la tianeptine Stablon[®] (n=13), cette dernière étant utilisée dans 56 % des cas à une dose supérieure à celle de l'AMM, avec 31 % de souffrance à l'arrêt.

Tableau 115. Récapitulatif des données socio-démographiques et des conduites associées selon le profil de consommateurs

Profil Consommateurs	Benzodiazépines		BZD apparentées		Autres anxiolytiques et hypnotiques		Antidépresseurs		Neuroleptiques	
Année	2003	2004	2003	2004	2003	2004	2003	2004	2003	2004
% consommateurs	25	22	6	5	5	4	9	9	7	8
% hommes	73	75	73	76	71	78	67	70	83	83
Age	34,7	35	34	34,7	35,7	35,7	34,8	35,5	33,6	33,1
> à 3 produits	32	38	46	49	49	53	46	46	51	51
% dépendance alcoolique	29	32	24	23	25	27	25	26	27	25
% UDIV	11	12	4	9	6	10	5	6	5	9
% UD nasale	13	14	10	8	6	11	10	10	10	12
% cannabis	31	32	31	26	27	31	35	36	28	32
% cocaïne	9	12	5	5	3	10	5	7	5	10
% héroïne	7	8	7	4	4	6	5	6	4	6

Tableau 116. Récapitulatif des caractéristiques de consommation selon les familles de produits

Profil Consommateurs	Benzodiazépines		BZD apparentées		Autres anxiolytiques et hypnotiques		Antidépresseurs		Neuroleptiques	
Année	2003	2004	2003	2004	2003	2004	2003	2004	2003	2004
% prise quotidienne	78	79	90	89	91	87	98	98	90	88
% dose > AMM	29	26	27	27	14	10	5	5	3	3
% augmentation depuis 6 mois	21	23	12	11	16	14	16	16	16	20
% souffrance à l'arrêt	52	53	33	34	31	32	20	27	24	26
% consommation > 1 an	64	62	47	44	37	34	31	35	39	36
% obtention illégale	24	25	7	4	7	4	2	2	2	3
% prise concomitante alcool	30	35	17	23	13	22	17	23	19	19
% abus/dépendance	61	60	24	25	25	25	10	12	13	10
% effet positif	57	62	46	54	39	45	30	41	35	42

c) Commentaires

L'intérêt de cette enquête est, du fait de la spécificité de la population investiguée, d'obtenir un « effet loupe » sur les médicaments psychotropes pouvant donner lieu à détournement, abus ou dépendance. La famille des benzodiazépines représente la majorité des signalements dans les enquêtes OPPIDUM, le flunitrazépam étant la molécule qui présente les pourcentages les plus élevés selon les différents indicateurs de détournement et d'abus. De plus, l'enquête confirme les signaux retrouvés par d'autres outils des CEIPs sur le détournement du clonazépam (cf. chapitre suivant) en mettant en évidence une augmentation progressive des signalements et des données de son détournement (qui se rapprochent du clorazépate dipotassique). Après la famille des benzodiazépines, les apparentées (zopiclone et zolpidem) et le méprobamate présentent quelques signalements de détournement et d'abus. Enfin, les indicateurs montrent la rareté des détournements d'antidépresseurs ou d'antipsychotiques, à l'exception du Stablon®.

La première limite de cette étude est qu'elle porte sur la population très spécifique des sujets présentant un trouble lié à l'usage de substances et suivis dans des structures spécialisées ; les résultats ne sont donc nullement généralisables à la population générale, ni même à celle de la population des sujets présentant un trouble de ce type¹⁹. De plus, l'item « suspicion ou certitude de pharmacodépendance » suppose une réponse subjective de l'enquêteur bien que celle-ci soit en générale bien corrélée avec les autres signes de détournement d'usage des médicaments¹⁹. Enfin, le recueil des données se faisant sur fiches totalement anonymes, certains patients peuvent être enregistrés plusieurs fois, même si cette éventualité doit être rare¹⁸.

3. Enquête Tendances récentes et nouvelles drogues (Trend)

a) Présentation de la méthode de l'étude

L'objectif du dispositif TREND (Tendances Récentes Et Nouvelles Drogues) mis en place en 1999 par l'OFDT, est de fournir aux décideurs, professionnels et personnes, des éléments de connaissance sur les usages et les usagers de drogues illicites ainsi que sur les phénomènes émergents qui leurs sont liés. Le dispositif TREND s'appuie sur le réseau de onze sites collectant des observations sur les personnes fréquentant les espaces urbains et festifs, espaces sociaux considérés comme innovateurs en termes de nouveaux produits et de modalités d'usage des produits. Les médicaments renseignés parmi les substances investiguées sont essentiellement les opiacés et les benzodiazépines.

b) Principaux résultats

Un rapport réalisé par Bello et collaborateurs présente les résultats du sixième exercice annuel du dispositif TREND (réalisé en 2004²¹). Concernant les médicaments psychotropes non opiacés, les sites ont fait état d'une consommation de Rohypnol[®] avec un profil type des usagers identique aux années précédentes, à savoir un sujet masculin en grande difficulté sociale, plutôt marginal, ayant un logement précaire et évoluant plutôt dans l'espace urbain que festif. En plus de ses effets « défonce », le Rohypnol[®] pouvait être consommé pour la désinhibition de type amnésique, qu'il provoque à haute dose, facilitant le passage à l'acte lors de vols avec prise de risques par exemple. Il était principalement consommé par voie orale ou sublinguale avec un très faible pourcentage de recours aux voies nasale et intraveineuse. Même si le Rohypnol[®] restait disponible sur certains sites (Paris, Marseille), le constat général du réseau des sites TREND confirmait, pour la troisième année consécutive, la diminution de sa disponibilité liée à la baisse marquée de la prescription médicale en ville depuis 2001. Ceci s'est traduit par une augmentation du prix de vente à l'unité sur le marché parallèle et par une désaffection des usagers, lui préférant d'autres produits tels que le Rivotril[®] plus facile d'accès et moins stigmatisant pour les consommateurs, la nouvelle forme galénique du Rohypnol[®] contenant en effet un colorant bleu très visible sur la langue des consommateurs. L'usage du Rivotril[®] ne cessait de s'accroître, probablement en lien avec le déclin du Rohypnol[®], comme le suggèrent les sites de Toulouse et Paris. Pour les 2 sites, le Rivotril[®] se substituait au Rohypnol[®] à la fois dans les prescriptions de médecine de ville et comme produit de « défonce » chez les usagers de drogues. Les caractéristiques des consommateurs de Rohypnol[®] et de Rivotril[®] paraissaient cependant différentes, le site de Marseille soulignant la proportion élevée de femmes parmi les usagers du Rivotril[®] alors que ceux du Rohypnol[®] restaient en majorité des hommes. Le site de Paris indiquait que le Rivotril[®] intéressait des couches sociales beaucoup plus larges que le Rohypnol[®]. De nombreux sites signalaient en 2004 un usage détourné plus important du Valium[®] hors cadre médical mais sans trafic visible. Cet usage toucherait une population en grande difficulté sociale le consommant dans un but de « défonce ». Le Valium[®] pourrait également être utilisé de manière détournée

afin de gérer la « descente » de stimulants en atténuant les effets de manque, pour produire des effets « défonce like » similaires à ceux engendrés par les opiacés, ou rechercher un effet stimulant à forte dose. Le réseau faisait état de la consommation détournée de nombreux autres médicaments, appartenant surtout à la famille des benzodiazépines dont le Lexomil[®], l'Imovane[®], le Xanax[®], le Témesta[®], le Tranxène[®], le Tercian[®] et le Stilnox[®], fréquemment utilisé en injection intraveineuse dans le but d'obtenir des effets stimulants (usage par des cocaïnomanes en rupture de cocaïne).

4. Enquête OSIAP (Ordonnances Suspectes Indicateurs d'Abus et de Pharmacodépendance)

a) Présentation de la méthode de l'étude

Dans le cadre de la lutte internationale contre la toxicomanie, la France a instauré un système national d'évaluation du potentiel de dépendance des substances psychoactives. L'étude des Ordonnances Suspectes Indicateurs d'Abus et de Pharmacodépendance (OSIAP) est basée sur le recueil des ordonnances falsifiées pour mettre en évidence un indicateur de potentiel de dépendance des médicaments commercialisés à partir du taux de détournement par produit. L'ensemble des CEIPs français ont participé à la constitution d'un réseau national de pharmaciens d'officine chargés de recueillir pendant deux périodes d'enquête de 4 semaines chacune (mai et novembre) toutes les ordonnances concernées. Le CEIP de Toulouse coordonne l'enquête. Les ordonnances falsifiées incluent (i) les fausses ordonnances rédigées à partir d'un ordonnancier volé ou lui-même falsifié, (ii) les ordonnances falsifiées proprement dites à savoir celles rédigées sur une ordonnance valide secondairement modifiée (par adjonction d'un médicament ne figurant pas initialement ou modification de la durée ou de la posologie du traitement), et (iii) les prescriptions manifestement anormales, ne rentrant pas dans les deux catégories précédentes (telles que les prescriptions de complaisance). Le recueil des données préserve l'anonymat du demandeur. La liste des critères de suspicion porte tout d'abord sur l'ordonnance dans son ensemble à savoir le vol, la photocopie, la surcharge, l'attitude du demandeur, le rajout de la mention « à renouveler », la rédaction non conforme à la législation, l'acte gratuit et la calligraphie suspecte. Les critères de suspicion portent également sur le médicament à savoir rajout de médicament, faute d'orthographe, surcharge sur le nom du médicament, posologie anormale ou surchargée, nombre de boîtes surchargé, incohérence de l'ordonnance, et ordonnance de complaisance. Le taux de détournement est défini pour un médicament comme le rapport du nombre d'ordonnances falsifiées sur les données de ventes, pondérées par le taux de sondage (nombre de pharmaciens sollicités sur le nombre de pharmacien de la région) et de participation (nombre de pharmacies ayant participé sur le nombre de pharmacies sollicitées).

b) Principaux résultats

Une première étude pilote de faisabilité a été réalisée de septembre 1991 à juin 1993 par le CEIP de Toulouse²². L'étude a concerné entre 48 et 85 pharmacies sur les 1253 pharmacies de Midi-Pyrénées. Au total, 165 ordonnances falsifiées ont été recueillies concernant 305 spécialités différentes. Les analgésiques opiacés (38 % des prescriptions), les anxiolytiques (21 %), les hypnotiques (18 %) et les antiépileptiques (12 %) étaient les plus fréquemment impliqués. Les deux premiers médicaments étaient la buprénorphine (62 citations, 37,6 % des ordonnances) et le flunitrazépam (28 citations, 17,0 %). Le chlorazépate arrivait en quatrième position avec 17 citations (10,3 %) et le bromazépam en sixième position avec 7 citations (4,2 %).

Nous avons obtenu par l'intermédiaire du Dr F. Haramburu, directrice du CEIP de Bordeaux, le rapport OSIAP 2004 réalisé par M. Lapeyre-Mestre (CEIP de Toulouse). En 2004, 1617 pharmacies ont été contactées en mai (7,9 % du nombre total des pharmacies répertoriées en France) et 1667 en novembre (8,2 %). Au total, 836 pharmacies ont répondu en mai et 791 en novembre soit respectivement un taux de réponse de 51,7 % et 47,4 %. Cette étude a recueilli un total de 517 ordonnances falsifiées. La classe la plus représentée était celle des médicaments du système nerveux central, représentant la moitié des ordonnances falsifiées, devant les médicaments du système cardio-vasculaire et des voies digestives (Tableau 117). Concernant les psychotropes, les hypnotiques et sédatifs étaient les plus cités (23,6 % des ordonnances en 2004), le pourcentage de citation des médicaments de substitution, des antidépresseurs et des antipsychotiques diminuant par rapport aux années précédentes (Tableau 118). Le médicament le plus cité était le zolpidem (Stilnox[®] et génériques) avec 10,4 % des ordonnances falsifiées suivi par le bromazépam (Lexomil[®]), la buprénorphine (Subutex[®]), le flunitrazépam (Rohypnol[®]), la zopiclone (Imovane[®]), une association paracétamol-codéine, le clorazépate (Tranxène[®]), l'alaprazolam (Xanax[®]) et une association paracétamol et dextropropoxyphène. Le clonazépam (Rivotril[®]) arrivait en dixième position (2,1 %) et la tianeptine (Stablon[®]) en quinzième position.

Tableau 117. Répartition des médicaments cités par classe ATC (en pourcentage du total des médicaments cités)

Classe ATC niveau 1	Intitulé de la classe	2004	2003	2002
N	Système nerveux	50,1	61,3	64,1
C	Système cardio-vasculaire	8,9	8,7	7,6
A	Voies digestives et métaboliques	8,6	7,4	6,9
G	Système génito-urinaire	4,7	2,7	2,5
R	Système respiratoire	4,4	7,0	3,5
M	Muscle et squelette	4,4	4,0	4,5
D	Médicaments dermatologiques	2,5	4,3	4,7
B	Sang et organes hématopoïétiques	1,4	0,4	0,8
J	Anti-infectieux	1,2	2,7	2,2
H	Hormones systémiques	1,2	1,1	1,6
S	Organes sensoriels	0,8	0,4	1,0
L	Antinéoplastiques	0,3	-	0,6

Tableau 118. Répartition des médicaments cités dans la classe « Système Nerveux Central » (en pourcentage d'ordonnances concernées)

Classe ATC niveau 2	Intitulé de la classe	2004	2003	2002
N05C	Hypnotiques et sédatifs	23,6	29,1	40,1
N05B	Anxiolytiques	20,9	21,0	23,2
N02A	Analgésiques opioïdes	9,7	8,2	8,9
N02B	Autres analgésiques et antipyrétiques	7,3	9,9	6,4
N07B	Médicaments de substitution de la pharmacodépendance	7,1	11,7	8,6
N06A	Antidépresseurs	5,6	10,8	6,7
N03A	Antiépileptiques	3,7	4,2	1,2
N05A	Antipsychotiques	1,7	2,6	2,8
N04A	Antiparkinsoniens anticholinergiques	0,6	0,7	0,3
N06B	Psychostimulants	0,6	0,2	0,6
N06D	Médicaments contre la démence	0,4	0,2	0,3
N02C	Antimigraineux	0,4	0,7	0,9
N07C	Antivertigineux	0,2	0,7	0
N01A	Anesthésiques généraux	0,2	-	-
N04B	Antiparkinsoniens dopaminergiques	0,2	-	-

L'âge moyen des sujets était de 50 ans, l'âge ne différant pas significativement entre hommes et femmes, légèrement plus nombreuses. A noter que 28,5 % des ordonnances identifiées comme suspectes étaient sécurisées. Les modifications de posologie ou de durée de prescription, écritures différentes et rajouts de médicaments restaient les motifs de suspicion les plus fréquents (Tableau 119). Une diminution de la proportion des ordonnances volées a été constatée par rapport aux années précédentes, les principaux médicaments cités sur ces ordonnances étant le Subutex[®], le Rohypnol[®] et le Skénan[®] (Tableau 120). Concernant les ordonnances falsifiées, les médicaments les plus impliqués étaient les benzodiazépines avec le Stilnox[®] et le Rohypnol[®] (Tableau 121).

Tableau 119. Répartition des ordonnances suspectes en fonction des critères de suspicion

Critères de suspicion	Pourcentage d'OSIAP 2004	Pourcentage d'OSIAP 2003	Pourcentage d'OSIAP 2002
Modification de posologie ou de durée	46,8	42,2	29,5
Rajout de médicament	19,4	16,6	15,8
Ecriture différente	16,6	21,6	23,0
Ordonnance falsifiée ou photocopiée	9,0	9,1	4,5
Rédaction non conforme	7,8	8,7	13,8
Posologie inadéquate	7,2	12,3	19,3
Chevauchement	7,2	6,6	-
Faute d'orthographe	4,7	6,0	4,5
Vol	4,5	8,3	8,3
Incohérence	4,5	3,9	3,1

Tableau 120. Spécialités citées sur les ordonnances identifiées comme volées

Spécialités citées au moins 2 fois	Nombre de citations 2004	Nombre de citations 2003	Nombre de citations 2002
Subutex [®]	7	12	6
Rohypnol [®]	6	11	16
Skénan [®]	4	5	7
Rivotril [®]	2	2	1
Stilnox [®]	2	2	-
Noctran [®]	1	1	-
Temesta [®]	1	1	-
Xanax [®]	1	1	-
Artane [®]	2	-	-
Lexomil [®]	2	-	-
Cytotec [®]	1	-	-
Sibutral [®]	1	-	-
Vagostabyl [®]	1	-	-
DHEA [®]	1	-	-

Tableau 121. Spécialités citées sur les ordonnances identifiées comme falsifiées

Spécialités citées au moins 2 fois	Nombre de citations 2004	Nombre de citations 2003	Nombre de citations 2002
Stilnox [®]	6	8	2
Subutex [®]	6	8	1
Rohypnol [®]	6	5	3
Rivotril [®]	3	-	-
Zyprexa [®]	3	-	-
Tranxène [®]	3	3	1
Xanax [®]	3	-	-
Propofan [®]	2	-	-
Lexomil [®]	2	-	-
Témesta [®]	2	-	-
Skénan [®]	2	3	-
Valium [®]	2	-	-

Le taux de détournement a été calculé à partir des données de remboursement de l'Assurance Maladie de la région Midi-Pyrénées. Pour le Rohypnol[®], ce taux était en nette diminution en 2004, les plus élevés concernant le Skénan[®], le Dicodin[®] et le Rivotril[®]. Malgré l'encadrement de l'usage de méthylphénidate, le nombre d'ordonnances dans le recueil OSIAP reste constant depuis 2002.

c) Commentaires

Même si le nombre d'ordonnances suspectes notifiées dans OSIAP est réduit, l'intérêt de ce système de surveillance est de fournir des indications sur les médicaments susceptibles d'être l'objet de détournement d'usage. Les benzodiazépines sont avec les opiacés les médicaments les plus souvent identifiés, confirmant le potentiel de mésusage de ces produits. OSIAP fournit également des

alertes concernant des médicaments pour lesquels les détournements d'usage augmentent, tels que le Rivotril®. Dans la moitié des cas, le médicament a été suspecté à partir d'une ordonnance sécurisée, ce qui souligne l'intérêt de ce type d'ordonnance pour repérer les falsifications.

5. Usage de médicaments psychoactifs chez l'enfant et l'adolescent (CEIP de Marseille)

Une étude réalisée par Arditti et collaborateurs s'est intéressée à l'usage de produits psychoactifs licites ou illicites chez l'enfant et l'adolescent dans la région Provence-Alpes-Côte d'Azur²³. Les observations notifiées de façon spontanée au CEIP de Marseille de 1992 à 2002 ont été colligées. Une analyse rétrospective a été effectuée sur 191 observations concernant tout enfant de moins de 12 ans et tout adolescent âgé de 12 à 15 ans utilisant des produits psychoactifs licites ou illicites, à l'exclusion des intoxications accidentelles ou des surdosages volontaires dans une conduite suicidaire. Les observations concernaient des sujets de sexe masculin dans 70 % des cas, des adolescents dans 87 % des cas et des enfants dans 13 %. Les garçons consommaient plus de solvants (86 %) que de médicaments (51 %) tandis que les produits illicites étaient consommés de façon équivalente par les deux sexes. Les médicaments étaient utilisés seuls dans la moitié des cas ou associés au cannabis ou à des boissons alcoolisées. Les benzodiazépines étaient les médicaments les plus consommés (51,6 %) avec par ordre de fréquence le Lexomil®, le Stilnox® et le Rohypnol®.

E. SYNTHÈSE

La distinction entre syndrome de sevrage et syndrome de dépendance est essentielle dans la communication et l'information sur les risques liés à l'usage prolongé de médicaments psychotropes. Un syndrome de sevrage correspond aux symptômes générés par l'interruption brutale de la prise d'une substance consommée de manière régulière et prolongée, et est exclusivement liée aux propriétés pharmacologiques de la substance, indépendamment des caractéristiques psychologiques et d'environnement de l'utilisateur. Un syndrome de dépendance traduit l'existence d'une perte de contrôle par rapport à l'usage de la substance, et ce malgré les conséquences délétères sur un plan somatique, psychologique ou social liées à l'usage de cette substance. La non distinction entre ces deux problèmes entraîne une confusion tout à fait dommageable entre les usagers au long cours de psychotropes à visée thérapeutique, pour lesquels l'arrêt du médicament peut entraîner l'apparition de symptômes indésirables, et les personnes ayant un usage toxicomane de ces substances. Cette confusion entre usage de médicaments à visée thérapeutique (quelle que soit son adéquation) et usage abusif et/ou détourné est source de stigmatisation et de culpabilisation, et d'autre part, ne permet pas de différencier deux situations relevant de prises en charge différentes.

À l'échelon de la population, le problème majeur généré par l'usage de médicaments psychotropes n'est pas celui de la dépendance, qui ne concerne qu'une très faible minorité d'usagers, mais celui de la prévention et du traitement d'un syndrome de sevrage chez les personnes ayant un usage prolongé de médicaments psychotropes. Autrement dit, ce problème important de santé publique pour la France trouverait en bonne part sa solution dans le respect des recommandations et des textes concernant la durée de prescription des anxiolytiques et des hypnotiques. En effet, la survenue de symptômes souvent très éprouvants lors de l'arrêt du traitement est l'un des principaux facteurs explicatifs à la réticence qu'ont les usagers (et les prescripteurs) à interrompre ce traitement. En termes de santé publique, la question prioritaire à poser est donc « *comment prévenir et traiter les syndromes de sevrage ?* » plutôt que « *comment sortir de la dépendance ?* »

La meilleure mesure de prévention du syndrome de sevrage aux benzodiazépines, médicaments concernés en premier lieu, est de limiter la durée de prescription chaque fois que la situation médicale le permet. Dans les situations où l'usage est prolongé, que cette durée d'exposition soit ou non justifiée par l'état de santé de la personne, l'arrêt du traitement doit faire l'objet d'un accompagnement médical. Des stratégies permettant de prévenir ou de réduire l'intensité du syndrome de sevrage ont fait la preuve de leur efficacité. Ces stratégies reposent, si nécessaire, sur la substitution d'une molécule à demi-vie courte par une molécule à demi-vie longue (type Valium®), suivie d'une diminution très progressive des posologies quotidiennes, pouvant s'étaler sur plusieurs mois. La prévention du sevrage aux antidépresseurs repose sur les mêmes principes, en particulier la diminution très progressive des posologies. Il est donc indispensable que les prescripteurs, notamment les médecins généralistes, soient mieux informés sur l'existence de ces syndromes de sevrage (notamment aux antidépresseurs) et mieux formés à ces protocoles de sevrage.

Il faut également rappeler que l'usage prolongé des psychotropes tels que les benzodiazépines peut être médicalement justifié chez patients présentant des pathologies psychiatriques sévères. Toute communication sur les risques liés à la prise au long cours des médicaments, notamment au niveau du grand public, devrait prendre en compte ces situations particulières, afin de ne pas inciter les patients à arrêter un traitement nécessaire par des messages trop généraux.

Les études portant sur les populations très spécifiques des personnes prises en charge par les structures spécialisées dans les troubles liés à l'usage de substance (rapport d'activité des CSST, enquête OPPIDUM, enquête TREND), ainsi que le système de surveillance des ordonnances suspectes, fournissent des indications et des alertes sur les médicaments susceptibles de générer des usages abusifs ou détournés. Les médicaments psychotropes arrivent en tête des produits notifiés, et sont quasi-exclusivement représentés par les benzodiazépines et apparentées. Parmi les benzodiazépines, l'impact des mesures de contrôle des prescriptions influent sur les produits identifiés (par exemple, diminution de l'usage du Rohypnol®), avec toutefois un phénomène probable de substitution des

produits moins accessibles par d'autres (par exemple, augmentation des usages abusifs ou détournés du Rivotril®). Les autres classes de médicaments psychotropes sont peu représentées dans les enquêtes sur les produits générant des usages abusifs ou détournés, à l'exception d'un antidépresseur, le Stablon® (pour mémoire, cette molécule est apparentée à un autre produit, le Survector®, qui a été retiré du marché, entre autres, du fait de son potentiel addictogène). A noter toutefois que l'abus ou la dépendance aux médicaments psychotropes s'inscrit quasiment toujours dans des conduites polytoxicomaniaques chez les personnes prises en charge par les structures spécialisées dans les troubles liés à l'abus de substance, et ne constitue qu'exceptionnellement un motif principal de prise en charge.

Ces études sur les conduites d'abus ou de détournement d'usage des médicaments psychotropes confirment ainsi que le potentiel addictogène de ces médicaments existe essentiellement pour la classe des benzodiazépines et apparentées. Ce risque identifié chez les sujets les plus vulnérables doit être considéré comme potentiel chez toute personne faisant usage de ces substances. Même si l'on ne dispose pas d'estimation précise du pourcentage d'usagers de médicaments psychotropes, et de benzodiazépines en particulier, qui développent un usage abusif ou détourné, ces complications sont probablement rares dans le cadre d'une prescription pour des symptômes tels que des troubles du sommeil ou des manifestations anxieuses. Ce risque doit néanmoins être gardé en mémoire par les prescripteurs, et la survenue de cette complication évaluée systématiquement, afin de prendre en charge le plus rapidement possible un tel comportement addictif. Une fois encore, ce type de prise en charge ne concerne qu'une minorité d'usagers, et doit être clairement différencié de la gestion d'un sevrage aux benzodiazépines chez une personne ne présentant pas de syndrome de dépendance.

F. BIBLIOGRAPHIE

1. Organisation Mondiale de la Santé. *Classification Internationale des troubles mentaux et des troubles du comportement (CIM-10/ICD-10). Critères diagnostiques pour la recherche. Traduction coordonnée par CB Pull.* Paris, 1994.
2. Schweizer E, Rickels K, DeMartinis N, Case G, Garcia-Espana F. The effect of personality on withdrawal severity and taper outcome in benzodiazepine patients. *Psychol Med* 1998;28:713-20.
3. Cadet-Taïrou A, Canarelli T. Consommation des médicaments psychotropes, état des lieux. OFDT, à paraître (2006).
4. Fatséas M, Lavie E, Denis C, Franques-Rénérac P, Tignol J, Auriacombe M. Comment sevrer de benzodiazépines des sujets dépendants des opiacés en traitement de substitution ? Analyse des données de la littérature. *Presse Med* 2006;35:599-606.
5. Rickels K, Schweizer E, Case G. Long-term therapeutic use of benzodiazepines : I. Effects of Abrupt Discontinuation. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:899-907.
6. Schweizer E, Rickels K, Case G. Long-term therapeutic use of benzodiazepines : II. Effects of Gradual Taper. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:908-15.
7. American Psychiatric Association. *Benzodiazepine dependence, toxicity, and abuse : a task force report of the American Psychiatric Association.* Washington: APA Press, 1990.
8. Lemoine P, Touchon J, Billardon M. [Comparison of 6 different methods for lorazepam withdrawal. A controlled study, hydroxyzine versus placebo]. *Encephale* 1997;23:290-9.
9. Rickels K, DeMartinis N, Rynn M. Pharmacologic strategies for discontinuing benzodiazepine treatment. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19 suppl 2:12-16.
10. Haddad P, Lejoyeux M, Young A. Antidepressant discontinuation reactions. *BMJ* 1998;316:1105-6.
11. Lejoyeux M, Ades J. Antidepressant discontinuation: a review of the literature. *J Clin Psychiatry* 1997;58 Suppl 7:11-5; discussion 16.
12. Schatzberg AF, Haddad P, Kaplan EM, Lejoyeux M, Rosenbaum JF, Young AH, et al. Serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a hypothetical definition. Discontinuation Consensus Panel. *J Clin Psychiatry* 1997;58 Suppl 7:5-10.
13. Haddad PM. Antidepressant discontinuation syndromes. *Drug Saf* 2001;24:183-97.
14. Medawar C, Hardon A. *Medicines out of control ? Antidepressants and the conspiracy of Goodwill:* Aksant Academic Publisher, 2004.
15. Palle C, Tellier S. Les usagers de drogues illicites pris en charge par le système de soins en novembre 1997. *Etudes et Résultats, DREES* 2000;n°59:1-8.
16. Tellier S. La prise en charge des toxicomanes dans les structures sanitaires et sociales - novembre 1999. *Série Statistiques, DREES* 2001;n°19.
17. Palle C, Bernard C. CSST en ambulatoire - Tableaux statistiques 1998 - 2002. *Rapport d'études.* OFDT, 2004.
18. San Marco JL, Jouglard J, Thirion X, Albertini F, Arditi J, Coulouvrat H, et al. [Observation of illicit or misused psychotropic drugs (OPPIDUM): five years of surveillance of products consumed by drug addicts at Marseille]. *Thérapie* 1996;51:586-98.
19. Thirion X, Micallef J, Guet F, Delaroziere JC, Arditi J, Huntsman A, et al. [Dependence on psychotropic drugs and substitution treatment: recent trends. The OPPIDUM study of the Centers for Evaluation and Information on Drug Dependence (CEIP), October 1997]. *Thérapie* 1999;54:243-9.
20. Bernard N, Bellemin B, Thirion X, Chuniaud-Louche C, Descotes J. [OPPIDUM, a tool for assessing the local misuse of psychotropic drugs?]. *Thérapie* 2002;57:198-201.
21. Bello PY, Toufik A, Gandilhon M, Evrard I. Phénomènes émergents liés aux drogues en 2004 - Sixième rapport national du dispositif TREND. *Rapport d'Etude.* OFDT, 2005:176.
22. Lapeyre-Mestre M, Damase-Michel C, Adams P, Michaud P, Montastruc JL. Falsified or forged medical prescriptions as an indicator of pharmacodependence: a pilot study. Community pharmacists of the Midi-Pyrenees. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;52:37-9.

23. Arditti J, Spadari M, Camprasse MA, Dalecky C, Bourdon JH. [Abuse of licit and illicit psychoactive substances in children and teenagers in the PACA Region (Southeastern France)]. *Thérapie* 2004;59:595-97.

VIII.- QUESTION 7. SYNTHÈSE ET PROPOSITIONS DE RECOMMANDATIONS POUR L'ACTION PUBLIQUE

Reprendre et synthétiser les principales conclusions et propositions formulées dans les précédents points, de manière claire et exploitable.

Fournir *in fine* une liste de propositions concrètes avec, pour chaque proposition, les moyens à engager (financiers, dispositions légales ou réglementaires) ainsi que les résultats attendus.

A. SYNTHÈSE GÉNÉRALE

Question 1 : « *Quelles sont les caractéristiques et les spécificités au niveau européen de la consommation de médicaments psychotropes en France ?* »

La découverte des médicaments psychotropes dans la deuxième moitié du XX^{ème} siècle a révolutionné la prise en charge des troubles psychiatriques, permettant de réduire considérablement les conséquences psycho-sociales qui leur sont associées. Initialement limitées au traitement hospitalier des manifestations les plus sévères, les indications de ces médicaments ont rapidement été élargies à des troubles de moindre gravité ; leur usage s'est donc peu à peu banalisé. Comme cela a déjà été souligné dans les rapports de M. Legrain en 1990¹ et E. Zarifian en 1996², **cette banalisation est particulièrement marquée en France, où une personne adulte sur 4 fait usage de médicaments psychotropes au moins une fois par an. La consommation de ces médicaments, notamment celle des anxiolytiques et hypnotiques, est en moyenne deux fois plus élevée en France que dans les autres pays européens, l'écart étant particulièrement flagrant avec l'Allemagne, le Royaume-Uni et les Pays-Bas. Les personnes âgées sont particulièrement exposées, avec un usage le plus souvent chronique. La consommation de médicaments psychotropes concerne moins de 5 % des enfants jusqu'à l'adolescence, et augmente nettement ensuite, avec plus d'une fille sur 4 et près d'un garçon sur 5 ayant consommé des médicaments psychotropes avant l'âge de 18 ans.**

Au cours de la période 1990-2005, l'évolution des consommations a été caractérisée par une progression des antidépresseurs, liée à l'arrivée sur le marché de nouvelles molécules mieux tolérées et plus coûteuses, avec des indications de plus en plus larges. Les mêmes tendances sont observées pour les antipsychotiques, avec toutefois une population cible encore restreinte. La consommation des anxiolytiques et hypnotiques est restée globalement stable. Le montant remboursé par l'assurance maladie pour les médicaments psychotropes, d'environ un milliard d'euros en 2004, équivalait en 1980 à 300 millions d'euros.

Bien qu'un nombre relativement important d'études et enquêtes portent sur l'usage des psychotropes en France, très peu remplissent les critères

méthodologiques permettant de garantir la validité des résultats obtenus. De plus, on ne dispose pas de données fiables permettant de documenter l'évolution des consommations dans la population française. Il est donc essentiel de promouvoir la réalisation d'études pharmaco-épidémiologiques évaluant l'usage des psychotropes chez des sujets représentatifs de la population française, et son évolution dans le temps. L'accès aux données des caisses d'assurance maladie pour la réalisation de telles études pharmaco-épidémiologiques contribuerait notablement à améliorer le niveau de connaissance sur l'usage des psychotropes en France. Ces informations sont indispensables pour évaluer l'impact de mesures visant à modifier l'usage des psychotropes en France.

Question 2 : « *Quels sont les principaux facteurs explicatifs de cette évolution ?* »

Avant les facteurs explicatifs, difficiles à mettre en évidence, il convient de mentionner les facteurs n'expliquant pas le niveau de prescription des médicaments psychotropes particulièrement élevé en France par rapport aux autres pays européens. La variable juridique ne saurait expliquer les disparités de consommation au sein des états membres de l'Union Européenne : le cadre réglementaire de prescription des psychotropes est identique dans l'ensemble de ces pays et l'encadrement des activités promotionnelles des laboratoires peut y être considéré comme comparable. L'écart avec les autres pays européens ne peut pas, non plus, être expliqué par des modes différents de remboursement : ainsi, la France dépense deux fois plus que l'Allemagne pour les benzodiazépines alors que le panier de produits disponibles et remboursés est similaire dans les deux pays. De même, il serait inexact de lier le différentiel de consommation français à la seule efficacité d'une pression promotionnelle induite par la recherche d'un « effet volume » : les stratégies marketing des laboratoires pharmaceutiques sont mondiales et sont peu segmentées en fonction du prix des produits. Même si la fréquence des troubles psychiatriques apparaît être plus élevée en France que dans la plupart des autres pays européens, cette caractéristique est également un critère peu pertinent pour expliquer le niveau français de consommation de psychotropes : ainsi, la fréquence des troubles psychiatriques aux Pays-Bas est proche de celle de la France, alors que la consommation de psychotropes dans ce pays est une des plus faibles d'Europe. Enfin, la prescription ne s'adressant pas spécifiquement aux populations les plus démunies, le niveau élevé de prescription n'est pas explicable par une gestion médicale de la crise de l'emploi ou de la précarité.

Les pratiques de prescription des psychotropes en médecine générale, où sont prescrits 80 % de ces médicaments, jouent un rôle probable sur leur niveau d'utilisation. Les médecins généralistes assurent la prise en charge de troubles psychiatriques avérés, mais une part importante de leurs prescriptions visent également à réduire, hors d'un cadre diagnostique précis, « la souffrance psychique » liée à des événements de vie, ou aux difficultés et conflits professionnels et familiaux. A clientèle égale, la prescription des médecins généralistes croît avec l'ancienneté professionnelle ; la prescription et le

renouvellement de médicaments psychotropes permettant probablement aux praticiens de bénéficier d'un gain de temps par rapport à une approche basée sur le conseil ou la psychothérapie de soutien, ou à la gestion d'un sevrage.

Les facteurs explicatifs du niveau de consommation des médicaments psychotropes en France paraissent relever de la **conjonction de multiples facteurs** qui, considérés isolément, ont probablement une contribution modeste, mais dont la sommation, dans le contexte de régulation trop passive qui caractérise notre pays, peut générer l'excès observé : **consommation de médicaments globalement élevée ; paiement à l'acte favorisant la prescription de médicaments, plus économe en temps qu'une autre approche, pour des symptômes psychiatriques atténués ou des difficultés existentielles ; formations médicale initiale et continue notoirement insuffisantes ou essentiellement assurée par l'industrie pharmaceutique ; diffusion et évaluation de l'application des recommandations de bonnes pratiques également insuffisantes.**

Question 3 : « *De quelle façon ces médicaments sont-ils utilisés au regard des recommandations de bonne pratique ?* »

La consommation élevée des médicaments psychotropes en France n'est pas non plus explicable par une prise en charge plus adéquate des troubles psychiatriques dans notre pays par rapport à celle observée dans les autres pays européens. Ainsi, **les recommandations de bonnes pratiques concernant les durées de prescription sont peu respectées : ces durées sont longues quand elles devraient être courtes**, supérieures à 6 mois pour plus de trois quarts des usagers d'anxiolytiques, alors que la durée recommandée maximale est de 3 mois ; **et courtes quand elles devraient être longues**, inférieures à un mois pour au moins une personne sur 4 traitée par antidépresseur, alors que ce traitement doit être poursuivi au moins 6 mois après la rémission de l'épisode dépressif. **Les indications des traitements sont également peu respectées : la moitié des personnes consommant des antidépresseurs et plus des deux tiers de celles consommant des anxiolytiques et hypnotiques ne présentent pas de trouble psychiatrique relevant d'une indication reconnue ; inversement, moins d'une personne sur 3 souffrant de dépression en France bénéficie d'un traitement approprié.** Les deux situations posent problème :

- la prescription en l'absence de trouble, hormis son coût (supérieur à 250 millions d'euros par an), expose de manière injustifiée le patient aux risques liés à l'usage de ces produits ;
- l'absence de prescription en présence d'un trouble psychiatrique avéré a des répercussions délétères à l'échelon individuel et collectif (rupture du cursus scolaire, perte d'emploi, altération du réseau familial et social, développement de conduites addictives, suicide...), à l'origine de coûts sociaux et financiers importants, quoique difficilement chiffrables.

S'il est important de connaître l'impact en termes de bénéfice et de risque de tout médicament mis sur le marché, ceci est particulièrement crucial pour les médicaments psychotropes du fait que leur cible thérapeutique porte sur les fonctions les plus spécifiquement humaines, de par leur capacité à modifier les émotions, les activités intellectuelles et relationnelles des sujets qui en font usage. Il est, de plus, indispensable d'évaluer l'impact des psychotropes en conditions réelles d'utilisation à l'échelon de la population traitée, car du fait de l'importance de la population exposée à ces médicaments (plus du quart de la population française de plus de 65 ans, par exemple), l'impact en santé publique d'un effet adverse, même rare ou de poids modeste, peut être considérable. Or, on ne dispose actuellement en France que très peu de données de ce type. Par exemple, on ne connaît pas à l'échelon de la population française le nombre de cas d'accidents de la voie publique, de chutes ou d'altération des fonctions intellectuelles chez la personne âgée, de diabètes ou de suicides induits par ces médicaments, et donc potentiellement évitables par une utilisation plus rationnelle. Les informations sur le rapport bénéfice/risque sont essentiellement issues d'études pharmaco-épidémiologiques conduites dans des pays où les bases de données de remboursement des médicaments sont plus aisément accessibles qu'en France ; leurs résultats ne sont pas toujours extrapolables à la population française, où les modalités d'usage des médicaments psychotropes sont différentes. Il est donc indispensable de promouvoir la réalisation d'études pharmaco-épidémiologiques évaluant le rapport bénéfice/risque des médicaments psychotropes dans la population française.

Si les recommandations de bonnes pratiques existantes étaient respectées par les prescripteurs, le nombre de prescriptions inappropriées de médicaments psychotropes serait notablement réduit. Il est donc essentiel d'optimiser la diffusion de ces recommandations auprès des prescripteurs et de renforcer les formations initiale et continue : le nombre d'heures consacrées à la prescription des psychotropes dans le *cursus* des études médicales est particulièrement restreint en France ; les futurs généralistes peuvent, de plus, valider ce *cursus* sans avoir jamais fait de stage en psychiatrie, alors qu'un tiers de leur clientèle présente des symptômes et plaintes psychiques. La Formation Médicale Continue reste, à de rares exceptions près, essentiellement assurée par l'industrie pharmaceutique. Un facteur limitant pour ces actions de formation est incontestablement le faible nombre d'hospitalo-universitaires en psychiatrie, pharmacologie et santé publique.

Question 4. « *Quelle est l'efficacité des actions engagées par les pouvoirs publics et l'assurance maladie afin de lutter contre les prescriptions inadaptées ?* »

L'optimisation des prescriptions de médicaments psychotropes se heurte, en France, à la complexité des systèmes de régulation et à la fragmentation des responsabilités entre de nombreuses institutions publiques. Si l'on peut identifier, à l'échelon de chaque structure, des mesures attestant de la prise en considération du fait que l'usage des psychotropes pose, dans notre pays, un problème de santé publique, ces mesures ne paraissent pas s'inscrire dans un plan d'ensemble visant

à optimiser l'usage et la prescription des médicaments psychotropes en France. Cette absence de (ou cette faible) coordination ne peut que favoriser un gaspillage de ressources, tant financières qu'humaines (par exemple, multiplication de groupes d'experts et de rapports), et ne permet pas de prioriser les actions et programmes. La carence la plus flagrante concerne **la quasi-absence d'évaluation de l'impact des mesures et recommandations, ou de l'utilisation des financements publics** (tels que ceux accordés dans le cadre des Fonds d'Amélioration de la Qualité des Soins). L'application du « Plan pour la psychiatrie et la santé mentale 2005-2008 » pourrait également permettre d'optimiser les prescriptions or, seules quelques actions ponctuelles concernant les médicaments psychotropes sont actuellement mises en place dans ce cadre. On peut conclure qu'à ce jour, **l'efficacité des quelques actions ponctuelles des pouvoirs publics et de l'assurance maladie visant à lutter contre les prescriptions inadaptées de psychotropes n'a pas été encore mesurée.**

Question 5 : « *Quelles sont les alternatives thérapeutiques ?* »

Les enquêtes sur les psychothérapies dans la population française suggèrent que **le nombre de recours à ces approches thérapeutiques est nettement inférieur à celui des personnes susceptibles d'en bénéficier.** Or, l'offre de soins concernant les psychothérapies structurées prises en charge par les caisses d'assurance maladie va être drastiquement réduite dans les prochaines années du fait de la réduction du nombre de psychiatres en exercice. Les polémiques autour de la réglementation de la profession de psychothérapeute n'ont pas permis de dégager les conditions garantissant l'accessibilité géographique et financière à des psychothérapies réalisées par des professionnels qualifiés à hauteur des besoins, sur l'ensemble du territoire, aussi bien dans le secteur public que dans l'offre libérale. La promotion des approches psychothérapeutiques comme alternative aux médicaments psychotropes exige donc qu'une réflexion s'engage rapidement sur les moyens à mettre en œuvre pour favoriser leur développement, et sur les missions des différents professionnels de santé.

Hormis le cas d'une inefficacité démontrée ou d'un risque avéré, les traitements homéopathiques et phytothérapeutiques représentent indiscutablement, en pratique quotidienne, une alternative thérapeutique à la prescription de médicaments psychotropes « allopathiques » chez des usagers attendant une réponse médicamenteuse à des plaintes dans la sphère psychique et comportementale. Il n'est actuellement pas possible d'estimer le nombre de sujets « évitant » le recours aux médicaments psychotropes grâce à ces alternatives. Cette information serait cependant fort utile pour évaluer l'impact d'éventuelles mesures de déremboursement de ces spécialités, avec un risque évident de report vers des médicaments psychotropes remboursés et parfois mal tolérés. Il faut souligner que l'Allemagne, qui est le pays européen avec le plus faible niveau d'usage de psychotropes, est aussi celui où la phytothérapie est la plus utilisée.

Une meilleure application des règles élémentaires d'hygiène de vie doit être considérée comme une véritable alternative thérapeutique à la prescription de psychotropes, notamment pour les plaintes concernant le sommeil en l'absence de trouble psychiatrique avéré. Dans cette perspective, il convient de promouvoir une information structurée du public sur la physiologie du sommeil et sur ces règles d'hygiène de vie.

Question 6 : « Comment sortir de la dépendance ? »

A l'échelon de la population, le problème majeur généré par l'usage de médicaments psychotropes n'est pas celui de la dépendance, ne concernant qu'une très faible minorité d'usagers ayant un usage abusif et/ou détourné de ces substances, mais celui de la **prévention et du traitement d'un syndrome de sevrage chez les personnes ayant un usage prolongé de médicaments psychotropes**. L'interruption brutale du traitement chez ces sujets peut en effet entraîner l'apparition de symptômes indésirables. Confondre l'usage de médicaments psychotropes dans un cadre thérapeutique (quelle que soit son adéquation) avec un usage toxicomane est source de stigmatisation et de culpabilisation, et ne permet pas de différencier deux situations relevant de prises en charge différentes. **La meilleure mesure de prévention du syndrome de sevrage aux benzodiazépines est d'en limiter l'usage et la durée de prescription, chaque fois que la situation clinique le permet.** Dans les situations où l'usage est prolongé, l'arrêt du traitement doit faire l'objet d'un accompagnement médical. Des stratégies permettant de prévenir ou de réduire l'intensité du syndrome de sevrage, basées en particulier sur une diminution très progressive des posologies quotidiennes, ont fait la preuve de leur efficacité. La prévention du sevrage aux antidépresseurs repose sur également sur une diminution très progressive des posologies. Il est indispensable que les **prescripteurs soient mieux informés sur l'existence de ces syndromes de sevrage et mieux formés à leur prévention et leur gestion.**

B. RECOMMANDATIONS

Recommandation n° 1. *Promouvoir des études sur l'épidémiologie des troubles psychiatriques et sur les médicaments psychotropes, notamment par un accès plus aisé aux bases de données de l'assurance maladie et un soutien aux chercheurs.*

Afin de quantifier l'impact de mesures visant à modifier l'usage des médicaments psychotropes dans la population française, des études pharmaco-épidémiologiques reposant sur une méthode rigoureuse doivent impérativement être conduites, notamment des études de cohorte basées sur un suivi de plusieurs années de personnes représentatives de la population française, visant à évaluer l'évolution des consommations. Des études pharmaco-épidémiologiques et cliniques sont également indispensables pour mieux préciser le rapport bénéfice/risque de ces médicaments dans la population française, car les résultats d'études conduites dans d'autres pays ne sont pas forcément extrapolables à cette

population. Ces études doivent porter sur toutes les tranches d'âge, y compris l'enfant et l'adolescent, ainsi que sur l'ensemble des produits alléguant une action psychique, incluant les produits phytothérapeutiques et homéopathiques et les compléments alimentaires commercialisés dans des indications telles que troubles du sommeil, nervosité, stress. Ces études seront réalisables si les conditions suivantes sont remplies :

(i) Les conditions d'accès aux bases de données de l'assurance maladie doivent impérativement être définies, afin que les informations contenues dans ces bases soient rendues rapidement accessibles à la communauté scientifique. Ainsi, la création d'une base portant sur 5 à 10 millions de sujets avec un suivi de 10 ans permettrait de documenter de manière fiable l'évolution des consommations des médicaments psychotropes dans la population française.

(ii) Des financements spécifiques et récurrents doivent être disponibles, notamment dès 2007, par un appel à projet de l'Agence Nationale de la Recherche, portant exclusivement sur le thème de la santé mentale, incluant comme axes prioritaires la recherche sur l'épidémiologie des troubles psychiatriques et sur les médicaments psychotropes en conditions réelles d'utilisation. Des financements spécifiques de bourses doctorales et post-doctorales sur ce même thème doivent également être mis en place; ces appels d'offre pourraient être gérés par le Groupement d'Intérêt Scientifique en recherche clinique, épidémiologique et sociale dans le champ de la psychiatrie, qui doit donc bénéficier de financements plus conséquents. Un thème Santé Mentale doit également figurer dans le 7^{ème} PCRD (Programme-Cadre Européen de Recherche, de Développement Technologique et de Démonstration).

Recommandation n° 2. *Réduire la fréquence des prescriptions inappropriées en faisant respecter les recommandations de bonnes pratiques existantes, et en luttant contre les élargissements d'indication.*

Les mesures visant à réduire la fréquence des prescriptions inappropriées (par excès ou par défaut) de médicaments psychotropes ne doivent pas se résumer à des réductions autoritaires et parfois arbitraires basées exclusivement sur une maîtrise comptable. Ces mesures doivent s'appuyer sur une politique d'optimisation de la qualité des soins en santé mentale, fondée notamment sur une meilleure application des recommandations de bonnes pratiques existantes. Il est tout d'abord nécessaire d'améliorer la formation des prescripteurs, notamment des médecins généralistes, par les mesures suivantes :

(i) Augmenter le nombre d'heures consacrées à la prescription, notamment des psychotropes, dans la formation initiale, et rendre obligatoire un stage en psychiatrie dans le *cursus* médical. Cette mesure nécessite le fléchage de créations de postes hospitalo-universitaires dans les filières concernées (psychiatrie et pharmacologie).

(ii) Promouvoir une Formation Médicale Continue indépendante et de qualité, en confiant aux universités la coordination et la validation de cet enseignement.

(iii) Améliorer la diffusion des recommandations de bonne pratique, qui doit être placée sous la responsabilité de la Haute Autorité de Santé (HAS), avec création d'un site unique permettant d'accéder facilement à ces recommandations.

La limitation des prescriptions hors indication des psychotropes suppose également la mise en place des mesures suivantes :

(i) Les dispositions encadrant la promotion des laboratoires pharmaceutiques doivent être appliquées avec rigueur, notamment celles dont la transgression fait l'objet de sanctions par le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS).

(ii) Les études de suivi permettant d'évaluer le respect des indications pour les nouvelles molécules mises sur le marché, doivent être généralisées.

(iii) L'impact des restrictions imposées par l'assurance maladie à la prescription des benzodiazépines et hypnotiques doit être évalué, notamment concernant la substitution de ces médicaments par les antidépresseurs ou les antipsychotiques.

Recommandation n° 3. *Améliorer la coordination des autorités sanitaires et des agences existantes.*

La France est déjà bien (trop ?) dotée en structures et de recommandations touchant au médicament. En matière de lutte contre les prescriptions inappropriées de médicaments psychotropes, se pose avant tout un problème de volonté et de coordination politiques. En clair, il n'est pas souhaitable de créer une nouvelle structure (en particulier pas de comité de coordination), mais de mieux délimiter les champs propres de chacune des administrations et agences sanitaires, dans un programme cohérent visant à l'optimisation de la régulation des médicaments psychotropes, de leur prescription et de leur utilisation, notamment quand il y a chevauchement des compétences : par exemple, optimiser la coordination des structures de pharmacovigilance et de pharmacodépendance; assurer la diffusion des recommandations de bonne pratique *via* un organisme unique (HAS) comme mentionné dans la Recommandation n°2 ; harmoniser la communication institutionnelle, notamment sur la distinction entre usage thérapeutique et usage abusif/détourné de médicaments psychotropes.

Les politiques publiques et les moyens mis en oeuvre par les organismes sanitaires et les agences pour réguler et rationaliser l'usage des médicaments psychotropes doivent d'abord être évalués avant que de nouvelles mesures et initiatives ne soient prises. Une priorité est donc de développer et d'organiser le suivi et l'évaluation de l'impact des mesures actuelles, notamment par des études

pharmaco-épidémiologiques et des enquêtes auprès des prescripteurs et des usagers.

Le cadre réglementaire actuel ne nécessite pas d'être modifié, car il permet déjà d'adapter les normes de prescription et de dispensation à l'évolution des connaissances relatives aux psychotropes (mesures restrictives graduées : limitation de la durée de prescription, extension de la réglementation des stupéfiants, dispensation fractionnée, prescription restreinte).

L'optimisation de l'organisation des soins en santé mentale, notamment concernant l'accès aux soins et la coordination entre professionnels de santé, passe par l'application effective du « Plan pour la psychiatrie et la santé mentale 2005-2008 », annoncé par le Ministre des Solidarités, de la Santé et de la Famille en février 2005.

Recommandation n° 4. *Favoriser l'accès aux alternatives thérapeutiques.*

La consommation de médicaments psychotropes doit être considérée comme un indicateur de souffrance psychique, même quand elle est inappropriée au regard des recommandations de bonnes pratiques. La réduction de la fréquence de recours à ces médicaments nécessite donc que des alternatives thérapeutiques soient disponibles pour réduire cette souffrance. Ceci implique que :

(i) L'accès aux traitements psychothérapeutiques soit facilité, notamment par la prise en charge par l'assurance maladie des psychothérapies assurées par des psychothérapeutes autres que médecins; ceci nécessite l'élaboration de critères de conventionnement des psychothérapeutes et une nomenclature des actes de psychothérapie validée par les autorités sanitaires. L'ouverture de postes de psychologues dans le service public pourrait également permettre l'accès aux traitements psychothérapeutiques assurés par des professionnels autres que des médecins. Il est essentiel que le mode de rémunération des psychothérapies assurées par des médecins ou d'autres professionnels garantisse une accessibilité égale à tous les assurés, y compris aux bénéficiaires de la CMU.

(ii) L'impact des baisses du taux de remboursements ou des déremboursements des spécialités pharmaceutiques allopathiques et homéopathiques soit systématiquement évalué, du fait du risque de report de prescription vers des médicaments psychotropes remboursés et parfois plus mal tolérés.

Recommandation n° 5. *Donner aux prescripteurs les outils pour interrompre les traitements chroniques injustifiés.*

Il est indispensable de développer la formation et l'information des prescripteurs (en particulier les médecins généralistes), des pharmaciens et des usagers sur les méthodes de sevrage et les aides à l'arrêt des traitements psychotropes, notamment des hypnotiques et anxiolytiques en :

(i) Promouvant des mesures d'accompagnement, avec dès la prescription initiale, une information et des conseils délivrés par le prescripteur au patient sur la durée recommandée du traitement, et une réévaluation de celui-ci lors de chaque renouvellement. La mise à disposition des prescripteurs de plaquettes d'information, élaborées par une autorité sanitaire et destinées aux patients, ne pourraient que faciliter cet accompagnement.

(ii) Améliorant la formation initiale et continue des prescripteurs et des pharmaciens aux protocoles de sevrage, grâce aux moyens mis en œuvre ici dans le cadre de la Recommandation n°2.

(iii) Associant toute communication institutionnelle ou médiatique sur les risques liés à l'usage chronique d'un traitement psychotrope d'une information sur la nécessité de consulter un médecin avant d'interrompre le traitement.

Recommandation n° 6. *Appliquer les programmes de promotion de la santé mentale et informer le public sur les médicaments psychotropes et les règles d'hygiène de vie.*

Une évolution de la situation française vers un usage plus rationnel des médicaments psychotropes et la mise en œuvre des mesures de régulation appropriées des médicaments psychotropes ne peuvent se concevoir que dans le cadre d'une politique de santé mentale qui fait actuellement défaut, malgré les annonces et engagements des pouvoirs publics restés à ce jour lettre morte. Cette optimisation de l'usage des médicaments psychotropes en France nécessite également que le public soit mieux informé en ce qui concerne ces traitements et les règles d'hygiène de vie. Il est pour cela nécessaire de :

(i) Lutter contre la communication institutionnelle et médiatique assimilant usage thérapeutique de médicaments psychotropes et conduites toxicomaniaques.

(ii) Promouvoir des campagnes de prévention et d'information sur la santé mentale, notamment en appliquant le Plan Dépression préparé par la DGS et l'INPES, et en l'intégrant dans le plan européen *European Alliance Against Depression*.

(iii) Mettre en place, des campagnes de promotion des règles d'hygiène de vie pour améliorer le sommeil (du type "*les hypnotiques, c'est pas automatique*").

C. BIBLIOGRAPHIE

1. Legrain M. *Rapport du groupe de réflexion sur l'utilisation des hypnotiques et tranquillisants en France*. Paris: SNIP, 1990.
2. Zarifian E. *Mission générale concernant la prescription et l'utilisation des médicaments psychotropes en France*. Paris: Odile Jacob, 1996.

ANNEXES

Annexe 1 : Principaux acronymes et abréviations utilisés dans ce rapport

Annexe 2 : Liste des Tableaux

Annexe 3 : Liste des Figures

Annexe 4 : Courrier au Directeur Général de la CNAM-TS et réponse concernant la réalisation d'études sur l'usage et l'impact des psychotropes

Annexe 5 : ANAES. Prise en charge d'un épisode dépressif de l'adulte en ambulatoire (extraits)

Annexe 6 : Afssaps. Mise au point. Le bon usage des antidépresseurs au cours de la dépression chez l'enfant et l'adolescent.

Annexe 7 : Courrier adressé aux directeurs de la CNAM-TS et des institutions publiques (Afssaps, HAS, DGS, MILDT, INPES) concernant l'efficacité des actions engagées par les pouvoirs publics et l'assurance maladie afin de lutter contre les prescriptions inappropriées de psychotropes.

Annexe 8 : Réponse de la DGS

Annexe 9 : Réponse de l'Afssaps

Annexe 10 : Les principales substances psychoactives, Edition MILDT-DGS-INPES, à paraître.

Annexe 11 : Psychiatrie et santé mentale 2005-2008 section « Favoriser le bon usage des médicaments »

Annexe 12 : Campagne nationale en faveur de la santé mentale : « Accepter les différences, ça vaut aussi pour les troubles psychiques »

Annexe 13 : Psychothérapies et politique de santé mentale : de quelques problèmes et recommandations, Rouillon et Leguay

ANNEXE 1 : PRINCIPAUX ACRONYMES ET ABRÉVIATIONS UTILISÉS DANS CE RAPPORT

AcBUS	: Accord de Bon Usage des Soins
Afssaps	: Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
ALD	: Affection de Longue Durée
AMF	: Association des Maires de France
ANAES	: Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché
AMPT	: Association Méditerranéenne de Prévention de la Toxicomanie
ASMR	: Amélioration du Service Médical Rendu (par un médicament par rapport aux alternatives thérapeutiques déjà existantes).
ATC	: <i>Anatomical Therapeutical Chemical</i>
ATU	: Autorisation Temporaire d'Utilisation
BVA	: institut de sondage Brulé Ville et Associé
CANAM	: Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Professions Indépendantes
CAP	: Centre Antipoison
CCMH	: Code Communautaire relatif aux Médicaments à usage Humain
CCOMS	: Centre collaborateur de l'Organisation Mondiale de la Santé pour la recherche et la formation en santé mentale
CEIP	: Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance
CEPS	: Comité Economique des Produits de Santé
CESAMES	: Centre de Recherche Psychotropes, Santé Mentale, Société
CIM	: Classification Internationale des Maladies
CMU	: Couverture Médicale Universelle

CNAM-TS	: Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
CNRS	: Centre National de la Recherche Scientifique
CPAM	: Caisse Primaire d'Assurance Maladie
CREDES	: Centre de Recherche, d'Etude et de Documentation en Economie de la Santé
CRPV	: Centres Régionaux de Pharmacovigilance
CSBM	: Consommation de Soins et Biens Médicaux
CSP	: Code de Santé Publique
CSST	: Centres Spécialisés de Soins aux Toxicomanes
DDD	: <i>Defined Daily Dose</i>
DGS	: Direction Générale de la Santé
DAWN	: <i>Drug Abuse Warning Network</i>
DDASS	: Direction Départementale des Affaires Sanitaires et Sociales
DMOS	: loi sur les Diverses Mesures d'Ordre Social
DREES	: Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques
DSM	: Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux / <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
ECIMUD	: Equipes de Coordinations et d'Intervention auprès des Malades Usagers de Drogues
ECT	: Electroconvulsivothérapie
EMDR	: <i>Eye Movement Desensitization and Reprocessing</i>
EMA	: <i>European Medicines Evaluation Agency</i>
EphMRA	: <i>European Pharmaceutical Marketing Research Association</i>
EPP	: Evaluation des Pratiques Professionnelles
EPPM	: Etude Permanente de la Prescription Médicale
ESCAPAD	: Enquête Santé et Consommation au cours de l'Appel de Préparation à la Défense

ESEMeD	: <i>European Study of the Epidemiology of Mental disorders</i>
ESPT	: Etat de stress post-traumatique
ESPAD	: <i>European School Survey on Alcohol and Other Drugs</i>
EVA	: Etude sur le Vieillissement Arteriel / <i>Epidemiology of Vascular Aging</i>
FAQS	: Fonds d'Amélioration de la Qualité des Soins
FDA	: <i>Food and Drug Administration</i>
FFP	: Fédération Française de Psychiatrie
FMC	: Formation Médicale Continue
FPC	: Formation Professionnelle Conventionnelle
FNAP-PSY	: Fédération Nationale des Associations d'(ex) Patients en Psychiatrie
GERS	: Groupement pour l'Elaboration et la Réalisation de Statistiques
GTNDO	:Groupe Technique National de Définition des Objectifs de santé publique
GPRD	: <i>General Practice Research Database</i>
HAS	: Haute Autorité de Santé
IC	: Intervalle de Confiance
ICADTS	: <i>International Council on Alcohol, Drugs and Traffic Safety</i>
ICD	: <i>International Classification of Diseases</i> (id CIM)
IMAO	: Inhibiteurs de la Mono-Amine Oxydase
IMS	: Informations Médicales Statistiques
INPES	: Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé
INSEE	: Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
INSERM	: Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
IRDES	: Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé

ISRS	: Inhibiteurs Sélectifs du Recaptage de la Sérotonine
ISRSNA	: Inhibiteurs Sélectifs du Recaptage de la Sérotonine et de la Noradrénaline
IST	: Intersecteur de Toxicomanie
JAPD	: Journée d'Appel de la Préparation à la Défense
LEEM	: Les Entreprises du Médicament
LP	: Libération Prolongée
MILDT	: Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues et les Toxicomanies
MINI	: <i>Mini International Neuropsychiatric Interview</i>
MGEN	: Mutuelle Générale de l'Education Nationale
MHRA	: <i>Medicine and Healthcare Product Regulatory Agency</i>
MSA	: Mutualité Sociale Agricole
NHS	: <i>National Health System</i>
NIMH	: <i>National Institute of Mental Health</i>
OCDE	: Organisation pour la Coopération et le Développement Economique
OFDT	: Observatoire Français des Drogues et Toxicomanie
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
ONU	: Organisation des Nations Unies
OPPIDUM	: Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse
OR	: <i>Odds Ratio</i>
OSIAP	: étude des Ordonnances Suspectes Indicateurs d'Abus et de Pharmacodépendance
PAQUID	: étude Personnes Agées QUID ?
PCRD	: Programme-Cadre Européen de Recherche, de Développement Technologique et de Démonstration
PH	: Médicaments à prescription hospitalière

PIB	: Produit Intérieur Brut
PIH	: Médicaments à prescription initiale hospitalière
RCP	: Résumé des Caractéristiques du Produit
RH	: Médicaments réservés à l'usage hospitalier
RS	: Médicaments à prescription réservée à certains médecins spécialistes
RMI	: Revenu Minimal d'Insertion
RMO	: Référence Médicale Opposable
rTMS	: stimulation magnétique transcrânienne répétée/ <i>repetitive Transcranial Magnetic Stimulation</i>
RU	: Royaume-Uni
SAWS	: <i>Substance Abuse Warning System</i>
SMPG	: enquête Santé Mentale en Population Générale
SMR	: Service Médical Rendu (par un médicament)
SOFRES	: Société Française d'Etudes par Sondage
SP	: Médicaments nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement
TAG	: Trouble de l'Anxiété Généralisée
TPB	: Thérapie Psychodynamique Brève
TCC	: Thérapie Cognitive et Comportementale
TDHA	: Troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité
TED	: Trouble envahissant du développement
TI	: Thérapie Interpersonnelle
TOC	: Trouble obsessionnel compulsif
TS	: Tentative de Suicide
TREND	: Tendances Récentes et Nouvelles Drogues
UNAFAM	: Union Nationale des Amis et Familles de Malades Mentaux
UNCAM	: Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie

URML : Unions Régionales de Médecins exerçant à titre Libéral

VM : Visiteur Médical

WMH-CIDI: *World Mental Health Composite International Diagnostic Interview*

ANNEXE 2. LISTE DES TABLEAUX

- Tableau 1. AMM des principaux antidépresseurs commercialisés
- Tableau 2. Prévalence annuelle d'usage des médicaments psychotropes dans 6 pays européens (étude ESEMeD 2001-2003)
- Tableau 3. Prévalence de la consommation de psychotropes en France et dans l'ensemble des six pays participant à ESEMeD
- Tableau 4. Prévalence d'usage des hypnotiques, anxiolytiques, antidépresseurs, et neuroleptiques dans quatre pays européens entre 1993 et 1997
- Tableau 5. Psychotropes utilisés dans les quatre pays européens entre 1993 et 1997
- Tableau 6. Durée d'utilisation des hypnotiques, anxiolytiques et antidépresseurs, dans quatre pays européens entre 1993 et 1997
- Tableau 7. Traitements psychotropes consommés au cours de la vie rapportés par les sujets inclus dans l'enquête SMPG
- Tableau 8. Fréquence d'association de plusieurs psychotropes rapportés par les sujets inclus dans l'enquête SMPG
- Tableau 9. Psychotropes consommés au cours des 6 derniers mois dans la cohorte EVA
- Tableau 10. Consommation de médicaments psychotropes chez les enfants de six ans du Bas-Rhin, 1990
- Tableau 11. Indications des prescriptions de psychotropes à partir des questionnaires envoyés aux médecins prescripteurs d'après Levy et al
- Tableau 12. Usage de psychotropes par les enfants de 0 à 19 ans du nord des Pays-Bas d'après Schirm et al
- Tableau 13. Usage de stimulants par groupe d'âge et de sexe, nord des Pays-Bas, 1995-1999 d'après Schirm et al
- Tableau 14. Fréquence annuelle de remboursement des psychotropes en 2000, étude CNAM-TS
- Tableau 15. Nombre de remboursements par assuré de médicaments psychotropes en 2000, étude CNAM-TS

- Tableau 16. Taux annuel de consommateurs de psychotropes selon la classe thérapeutique, l'âge et le sexe en 2000, étude CNAM-TS
- Tableau 17. Proportions de patients traités au mois de décembre 2003 par les cinq antidépresseurs les plus prescrits en Midi-Pyrénées
- Tableau 18. Psychotropes prescrits selon l'âge des patients (Alsace, régime général d'assurance maladie, juin 2002)
- Tableau 19. Discipline d'exercice des médecins prescripteurs de psychotropes selon l'âge des patients (Alsace, régime général d'assurance maladie, juin 2002)
- Tableau 20. Classes thérapeutiques utilisées dans l'enquête CANAM 1996
- Tableau 21. Répartition des prescriptions de chaque classe thérapeutique par classe d'âge dans l'enquête CANAM 1996
- Tableau 22. Nombre de médicaments prescrits dans l'enquête CANAM 1996
- Tableau 23. Durée de prescription dans l'enquête CANAM 1996
- Tableau 24. Taux annuel (%) de consommateurs de psychotropes selon la classe thérapeutique et l'âge en 2004, enquête MGEN
- Tableau 25. Nombre de prescriptions d'antidépresseurs dans la dépression et part relative des principales classes d'antidépresseurs en 1997
- Tableau 26. Fréquence de l'expérimentation et de l'usage récent de médicaments psychotropes chez les jeunes à la fin de l'adolescence (Source : ESCAPAD 2000)
- Tableau 27. Usage de médicaments psychotropes au cours de la vie, des 12 derniers mois et des 30 derniers jours à 17-18 ans (% en ligne) (Source : ESCAPAD 2003)
- Tableau 28. Usages de médicaments psychotropes et âge moyen d'expérimentation, à 17 ans en Ile de France et dans les autres régions françaises (ESCAPAD 2002-2003)
- Tableau 29. Fréquence de l'usage de médicaments psychotropes chez les jeunes scolarisés en 1993 et 1999 (ESPAD 1999)
- Tableau 30. Usage de tranquillisants ou somnifères (ESPAD 2003)

- Tableau 31. Fréquence déclarée de l'usage de tranquillisants/somnifères et d'antidépresseurs par classes d'âge (Baromètre Santé 2000)
- Tableau 32. Fréquence de l'usage déclaré de médicaments psychotropes parmi les 18-75 ans en 2000, par sexe et par âge (Source : Baromètre santé 2000, exploitation OFDT)
- Tableau 33. Pourcentages de sujets âgés de 12-25 ans ayant pris des antidépresseurs au cours des douze derniers mois
- Tableau 34. Organisations des systèmes de santé dans les pays de l'Union Européenne
- Tableau 35. Nombre de médecins généralistes et psychiatres, année disponible la plus récente
- Tableau 36. Part de la dépense nationale de santé dans le PIB dans les pays européens de l'OCDE en % (Source : OCDE, Eco-santé 2005)
- Tableau 37. Dépenses totales en produits pharmaceutiques délivrés à des patients en consultation externe (source Eco-santé OCDE 2002)
- Tableau 38. Consommation de médicaments en DDD/1000 habitants/jour, données CREDES
- Tableau 39. Evolution des ventes de psychotropes de 1990 à 1994, en milliers de boîtes vendues (source IMS)
- Tableau 40. Evolution des ventes de psychotropes de 1990 à 1994 converties en euros (source LMP :IMS)
- Tableau 41. Ventes d'anxiolytiques en unité fractionnée par habitant de plus de 15 ans entre 1990 et 1994
- Tableau 42. Ventes d'antidépresseurs en unité fractionnée par habitant de plus de 15 ans entre 1990 et 1994
- Tableau 43. Poids des différentes classes d'antidépresseurs en 1994 (en prescriptions)
- Tableau 44. Consommation d'antidépresseurs dans 14 pays européens en 2002
- Tableau 45. Consommation d'anxiolytiques et d'hypnotiques dans 14 pays européens

- Tableau 46. Evolution 2001-2002 des produits référents et de leur principe actif (Source CNAM-TS)
- Tableau 47. Médicaments psychotropes remboursés par le régime général au cours des années 2003 et 2004 (Métropole)
- Tableau 48. Ventes de médicaments psychotropes en 1999 (Source : AFSSAPS)
- Tableau 49. Chiffre d'affaires de ventes aux officines (en millions d'euros)
- Tableau 50. Unités vendues aux officines (en millions)
- Tableau 51. Psychotropes parmi les 50 produits les plus vendus en officine en 2003
- Tableau 52. Evolution des unités vendues des quatre principales classes de psychotropes
- Tableau 53. Evolution du chiffre d'affaires des quatre principales classes de psychotropes entre 1991 et 1997 (converti en euros)
- Tableau 54. Répartition des ventes en quantités des antidépresseurs
- Tableau 55. Répartition des ventes en valeurs des antidépresseurs
- Tableau 56. Contribution à la croissance de certains médicaments psychotropes (Source : base GERS juillet 2000, traitement DREES)
- Tableau 57. Prix moyen par présentation en 2001, pondéré par le chiffre d'affaires (Source : GERS, traitement DREES)
- Tableau 58. Dépenses par grande catégorie diagnostique (en %) (Source : CREDES)
- Tableau 59. Association des médicaments psychotropes aux autres spécialités pharmaceutiques (unité : ordonnance)
- Tableau 60. La co-prescription des médicaments psychotropes (unité : ordonnance)
- Tableau 61. L'activité des généralistes selon l'âge : valeurs brutes (Données annuelles 2001)
- Tableau 62. L'activité des généralistes selon l'âge : valeurs pondérées en fonction du nombre de clients (Données annuelles 2001)

- Tableau 63. Distribution des patients selon le psychotrope prescrit et le type de couverture maladie
- Tableau 64. Liste des psychotropes (arrêté du 22 février 1990 modifié)
- Tableau 65. Mentions obligatoires devant figurer sur l'ordonnance
- Tableau 66. Modalités de prescription et de dispensation
- Tableau 67. Limitation de la durée de prescription des hypnotiques et des anxiolytiques
- Tableau 68. Prescription et dispensation restreinte
- Tableau 69. Barème de taxation des frais promotionnels
- Tableau 70. Prévalence des troubles psychiatriques selon les critères DSM-IV dans les 6 pays européens de l'étude ESEMeD et en France d'après Lepine et al, Alonso et al
- Tableau 71. Troubles mentaux dans les 12 derniers mois dans six pays européens, étude ESEMeD.
- Tableau 72. Prévalence sur 12 mois (%) des troubles psychiatriques selon l'étude World Mental Health Surveys
- Tableau 73. Prévalence des troubles psychiatriques selon la CIM-10 dans la population française selon l'enquête Santé Mentale en population générale
- Tableau 74. Prévalence des troubles psychiatriques DSM-IV dans une population de personnes âgée d'après Ritchie et al
- Tableau 75. Estimation du nombre d'enfants et d'adolescents souffrant d'un trouble psychiatrique en France
- Tableau 76. Prévalence d'usage de psychotropes dans les 12 derniers mois en fonction des diagnostics psychiatriques DSM, étude ESEMeD
- Tableau 77. Prévalence des troubles psychiatriques chez les usagers d'anxiolytiques/ hypnotiques et d'antidépresseurs au cours des 12 derniers mois dans l'échantillon français ESEMeD
- Tableau 78. Usage de traitement à visée psychotrope sur la vie entière en fonction du diagnostic MINI chez les sujets participants à l'enquête SMPG.

- Tableau 79. Diagnostics psychiatriques identifiés par le MINI chez les participants à l'enquête SMPG ayant fait usage au cours de leur vie d'un traitement à visée psychotrope
- Tableau 80. Usage de psychotropes chez les sujets participants à l'enquête SMPG présentant un trouble de l'humeur
- Tableau 81. Facteurs associés au type de traitement psychotrope chez les sujets présentant un épisode dépressif majeur isolé ou récurrent chez les sujets participants à l'enquête SMPG
- Tableau 82. Facteurs associés au type de traitement psychotrope chez les sujets présentant un trouble dépressif récurrent, chez les sujets participants à l'enquête SMPG
- Tableau 83. Prise en charge médicale des personnes souffrant de dépression de 16 ans et plus, enquête CREDES 1996-1997
- Tableau 84. Usage actuel de benzodiazépines (BZD) selon la présence de troubles de l'humeur ou de troubles anxieux
- Tableau 85. Diagnostic MINI pour les bénéficiaires de 18 à 70 ans du régime général de l'assurance maladie de Basse-Normandie traités par un ISRS
- Tableau 86. Probabilités appliquées dans l'analyse de décision portant sur les sujets âgés de 10 à 19 ans souffrant de dépression dans la population française
- Tableau 87. Probabilités appliquées dans l'analyse de décision portant sur les sujets âgés de 20 à 64 ans souffrant de dépression dans la population française
- Tableau 88. Probabilités appliquées dans l'analyse de décision portant sur les sujets âgés de 65 ans et plus souffrant de dépression dans la population française
- Tableau 89. Nombre de suicides induits par les stratégies « traitement antidépresseur » et « pas de traitement antidépresseur » chez les sujets souffrant de dépression diagnostiquée
- Tableau 90. Analyses de sensibilité
- Tableau 91. Classement des psychotropes selon leur dangerosité pour la conduite
- Tableau 92. Médicaments psychotropes considérés comme les plus dangereux pour la conduite automobile (classe III)

- Tableau 93. Prévalence des médicaments psychoactifs (seuls ou associés) dans le sang des conducteurs accidentés et des contrôles
- Tableau 94. Liste des spécialités psychotropes présentant un niveau de risque plus faible ou plus élevé que la majorité des spécialités de leur classe respective
- Tableau 95. Méta-analyse explorant les associations entre usage de psychotropes et chute (extrait du tableau réalisé par Leipzig et al)
- Tableau 96. Risque de chute et usage de psychotropes dans les études épidémiologiques chez des sujets non institutionnalisés.
- Tableau 97. Etudes de cohortes prospectives explorant l'association entre usage de benzodiazepines and déclin cognitif d'après Verdoux et al
- Tableau 98. RMO « Prescription des anxiolytiques et hypnotiques »
- Tableau 99. RMO « Prescription des antidépresseurs »
- Tableau 100. RMO « Prescription des neuroleptiques »
- Tableau 101. Médicaments homéopathiques vendus en France en 2005
- Tableau 102. Différentes techniques psychothérapiques d'après l'expertise collective INSERM
- Tableau 103. Effets des psychothérapies
- Tableau 104. Critères diagnostiques du syndrome de dépendance à une substance psychoactive selon la CIM-10.
- Tableau 105. Critères diagnostiques du syndrome de sevrage à une substance psychoactive selon la CIM-10
- Tableau 106. Syndrome de sevrage aux sédatifs et aux hypnotiques
- Tableau 107. Symptômes les plus fréquents dans le syndrome de sevrage aux antidépresseurs ISRS d'après P.M. Haddad
- Tableau 108. Profil des prises en charge liées aux médicaments psychotropes et aux opiacés (en produit primaire), en 1999
- Tableau 109. Pourcentages de patients pris en charge en ambulatoire dans les CSST pour usage problématique de médicaments psychotropes 1998-2002 (OFDT/DGS)

- Tableau 110. Médicaments les plus consommés pendant l'étude OPPIDUM à Marseille entre 1990 et 1995
- Tableau 111. Mode de consommation des différents produits pendant la totalité de l'étude OPPIDUM à Marseille entre 1990 et 1995
- Tableau 112. Répartition des principales benzodiazépines selon leur potentiel de dépendance, enquête OPPIDUM 1997
- Tableau 113. Répartition de consommation des médicaments psychoactifs au niveau national et local, étude OPPIDUM 1999 (CEIP de Lyon)
- Tableau 114. Distribution des benzodiazépines les plus citées au niveau national et local, étude OPPIDUM 1999 (CEIP de Lyon)
- Tableau 115. Récapitulatif des données sociodémographiques et des conduites associées selon le profil de consommateurs
- Tableau 116. Récapitulatif des caractéristiques de consommation selon les familles de produits
- Tableau 117. Répartition des médicaments cités par classe ATC (en pourcentage du total des médicaments cités)
- Tableau 118. Répartition des médicaments cités dans la classe « Système Nerveux Central » (en pourcentage d'ordonnances concernées)
- Tableau 119. Répartition des ordonnances suspectes en fonction des critères de suspicion
- Tableau 120. Spécialités citées sur les ordonnances identifiées comme volées
- Tableau 121. Spécialités citées sur les ordonnances identifiées comme falsifiées

ANNEXE 3. LISTE DES FIGURES

- Figure 1. Taux standardisés de consommation d'anxiolytiques par département en 2000, étude CNAM-TS
- Figure 2. Taux standardisés de consommation d'hypnotiques par département en 2000, étude CNAM-TS
- Figure 3. Taux standardisés de consommation d'antidépresseurs par département en 2000, étude CNAM-TS
- Figure 4. Nombre moyen de boîtes d'antibiotiques prescrites par patient par les généralistes entre janvier et août 2004, étude CNAM-TS
- Figure 5. Nombre moyen de boîtes d'anxiolytiques prescrites par patient par les généralistes entre janvier et août 2004, étude CNAM-TS
- Figure 6. Nombre moyen de boîtes de statines prescrites par patient par les généralistes entre janvier et août 2004, étude CNAM-TS
- Figure 7. Prescriptions de méthylphénidate en 2004
- Figure 8. Prescriptions d'antidépresseurs (ISRS) en 2004
- Figure 9. Prescriptions de benzodiazépines en 2004
- Figure 10. Prescriptions d'antipsychotiques en 2004
- Figure 11. Prescriptions d'Euphytose[®], Spasmine[®], etc. en 2004
- Figure 12. Prescriptions d'au moins un psychotrope en 2004
- Figure 13. Indices de vente de boîtes d'hypnotiques par consommateur régulier de 30 à 90 ans, standardisés sur la structure de la consommation française par sexe et par âge.
- Figure 14. Indices de ventes de boîtes d'anxiolytiques par consommateur régulier de 30 à 90 ans, standardisés sur la structure de consommation française par sexe et par âge
- Figure 15. Indices de ventes de boîtes d'antidépresseurs par consommateur régulier de 30 à 90 ans, standardisés sur la structure de consommation française par sexe et par âge
- Figure 16. Prescriptions de médicaments psychotropes et nombre d'ordonnances reçues en pharmacie (Unité : patient)

- Figure 17. Distribution par âge et par sexe des assurés prescrits en médicaments psychotropes (CPAM Rouen 2000-2002)
- Figures 18, 19, 20, 21. La prescription des classes de médicaments psychotropes selon l'âge (unité : patient – CPAM de Rouen)
- Figure 22. Nombre moyen de prescriptions en médicaments psychotropes par classe d'âges (CPAM Rouen, 2000-2002)
- Figure 23. Arbre de décision pour les sujets âgés de 65 ans et plus souffrant de dépression caractérisée
- Figure 24. Pictogramme présent sur les boîtes de médicaments potentiellement dangereux pour la conduite depuis 1999
- Figure 25. Nouveaux pictogrammes représentant les trois niveaux de risque des médicaments pour la conduite.

ANNEXE 4 : COURRIER AU DIRECTEUR GÉNÉRAL DE LA CNAM-TS ET RÉPONSE CONCERNANT LA RÉALISATION D'ÉTUDES SUR L'USAGE ET L'IMPACT DES PSYCHOTROPES



INSERM U 657



Comité Scientifique de l'étude sur le bon usage des psychotropes

Coordonnateurs
Hélène VERDOUX
Bernard BEGAUD

Experts
Guy-Robert AULELEY
Marie BAUMEVIELLE
Bruno FALISSARD
Isabelle GASQUET
Philippe LE MOIGNE
France LERT
Catherine MAURAIN

Frédéric van Rookeghem, Directeur Général
Caisse National d'Assurance Maladie
des Travailleurs Salariés
26-50 avenue du Prof André Lemierre
75986 Paris Cedex 20

Bordeaux le 30 May 2006

**Objet : Etude sur le bon usage des psychotropes réalisée à la demande de l'Office
Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé**

Monsieur le Directeur Général,

Nous vous avons contacté au mois de Janvier 2006 concernant une étude sur le bon usage des psychotropes réalisée à la demande de l'OPEPS, dont le rapporteur sera Madame la Députée Maryvonne BRIOT.

Nous nous permettons de vous solliciter de nouveau à propos de cette étude, car nous sommes actuellement à la recherche de données quantitatives sur l'usage des psychotropes, en particulier concernant des points spécifiques pour lesquels les données sont très succinctes (par ex. usage de psychotropes chez l'enfant ; fréquence des consultations psychiatriques sans prescription médicamenteuse).

Serait-il envisageable que nous ayons accès aux données de la CNAM-TS, après que celles ci aient été anonymisées, pour pouvoir documenter ces points spécifiques, sous réserve des possibilités techniques d'extraction de ces données des bases ? Une demande comparable a été faite à la CANAM, avec une réponse positive du Service Médical National.

En vous remerciant de l'attention que vous aurez l'obligeance d'accorder à cette demande, nous vous prions de croire, Monsieur le Directeur Général, en l'expression de nos sincères salutations

Professeur Hélène Verdoux

Copie : Mme la Députée Maryvonne BRIOT, Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé, 126 rue de l'Université, 75 355 PARIS CEDEX 07 SP



Caisse Nationale

Le Directeur Général

Date : 12 AVR. 2006

Madame le Professeur Hélène VERDOUX
INSERM U657
Université Bordeaux 2
Bâtiment A1 – Zone Nord
146 rue Léo Saignat
33076 BORDEAUX CEDEX

Cab – n° 263 /2006

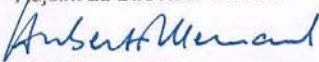
Madame le Professeur,

Suite à votre courrier du 15 mars 2006, je vous donne mon accord quant à la fourniture de données quantitatives sur l'usage des psychotropes. La Direction de la Stratégie, des Etudes et des Statistiques de la CNAMTS travaille, d'ailleurs, actuellement sur ce thème et c'est pourquoi je vous propose que notre collaboration ne se limite pas à la fourniture de données mais puisse donner lieu à un véritable partenariat sous la forme d'études menées conjointement, avec échanges d'expériences dans le domaine de la pharmaco-épidémiologie.

Le Docteur RICORDEAU (tél : 01.72.60.23.82 – email : philippe.ricordeau@cnamts.fr) est à la disposition de votre équipe pour répondre aux questions techniques que vous pourriez vous poser (nature des informations disponibles, contraintes techniques, etc...).

Je vous prie d'agréer, Madame le Professeur, l'assurance de ma considération distinguée.

H. ALLENAND
Médecin Conseil National
Adjoint au Directeur Général


Frédéric van ROEKEGHEM

Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
50, avenue du Professeur André Lemierre - 75986 Paris Cedex 20
Tél. : 01 72 60 10 00 - Fax : 01 72 60 10 10 - www.amell.fr

ANNEXE 5 : ANAES. PRISE EN CHARGE D'UN ÉPISODE DÉPRESSIF DE L'ADULTE EN AMBULATOIRE (EXTRAITS)

III. 2. Moyens thérapeutiques

III.2.1. Les antidépresseurs

Toutes les classes thérapeutiques ont montré leur efficacité dans l'épisode dépressif. Il n'a pas été démontré de différence d'activité statistiquement significative entre les imipraminiques et les ISRS et ISRSNA chez les patients traités en ambulatoire. Le risque d'abandon de traitement toutes causes confondues ou à cause d'un effet indésirable est plus faible sous ISRS et ISRSNA que sous imipraminiques, de manière statistiquement significative (la réduction du taux d'abandons sous ISRS et ISRSNA est d'environ 4 %). Les ISRS et ISRSNA sont donc considérés comme mieux tolérés, notamment à long terme. Le choix d'un antidépresseur repose préférentiellement sur quelques critères spécifiques :

- l'utilisation thérapeutique d'effets latéraux (par exemple, recherche de sédation, d'anxiolyse, ou de stimulation) (grade C) ;
- l'indication préférentielle d'une classe thérapeutique dans certaines comorbidités psychiatriques, par exemple les ISRS pour les troubles obsessionnels (grade C) ;
- le respect des contre-indications (comorbidités organiques) et des risques d'interactions médicamenteuses selon les résumés des caractéristiques des produits inscrits dans le Vidal.

En l'absence d'indications particulières, il est recommandé de choisir l'antidépresseur le mieux toléré, le moins dangereux en cas d'absorption massive, et le plus simple à prescrire à dose efficace (grade C). Les ISRS, ISRSNA, et autres antidépresseurs non imipraminiques non IMAO obéissent le mieux à ces exigences.

(...)

III.3. Stratégies thérapeutiques en ambulatoire

III. 3.1. En première intention

Dans l'épisode dépressif léger à modéré, les antidépresseurs et les psychothérapies sont efficaces (grade A pour les antidépresseurs, grade B pour les psychothérapies cognitivo-comportementales, grade C pour les autres psychothérapies, accord professionnel pour la psychanalyse). L'association antidépresseurs-psychothérapie n'a pas fait la preuve d'une plus grande efficacité que la psychothérapie seule dans ces formes légères à modérées (grade C).

– En cas d'épisode dépressif léger, une psychothérapie est proposée en première intention, en fonction de l'accessibilité de ce type de traitement et des préférences du patient (accord professionnel) ; sinon, les antidépresseurs peuvent être proposés.

– En cas d'épisode dépressif modéré, les antidépresseurs sont proposés en première intention (accord professionnel) ; l'association antidépresseurs-psychothérapie peut être proposée en cas de difficultés psycho-sociales ayant un retentissement marqué sur la vie du patient (accord professionnel).

Dans l'épisode dépressif sévère, les antidépresseurs sont indispensables (grade A). L'association antidépresseurs-psychothérapie peut être proposée (grade C). Les antidépresseurs peuvent être associés aux neuroleptiques dans les formes psychotiques (accord professionnel).

Les différents antidépresseurs couramment utilisés en médecine générale doivent être utilisés aux doses efficaces spécifiées pour chaque molécule. La relation entre efficacité clinique et concentration plasmatique est probable pour les imipraminiques et la venlafaxine, les données les plus solides concernant l'imipramine. Ce n'est pas démontré pour les ISRS, bien que certaines études aient montré l'intérêt d'augmenter les doses chez des patients qui présentent un épisode dépressif sévère.

(...)

III. 3.3. Arrêt du traitement médicamenteux

L'arrêt du traitement médicamenteux d'un épisode dépressif isolé peut être discuté 6 mois à 1 an après obtention de la rémission clinique (grade A). La réduction de posologie doit se faire très progressivement, sur plusieurs mois.

Toute réapparition des symptômes nécessite une reprise du traitement à pleine dose, selon les schémas indiqués précédemment. Le risque maximum de rechute se situant dans les 6 à 8 mois qui suivent l'arrêt du traitement, le patient doit être revu régulièrement durant cette période (accord professionnel).

ANNEXE 6 : AFSSAPS. MISE AU POINT. LE BON USAGE DES ANTIDÉPRESSEURS AU COURS DE LA DÉPRESSION CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT



Introduction

La mise en évidence d'un risque de comportement suicidaire (idées suicidaires, tentatives de suicide) et/ou hostile (agressivité, comportement d'opposition, colère) associé à l'utilisation chez l'enfant et l'adolescent des antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et apparentés a conduit l'Agence Européenne du médicament (EMA) à réévaluer le risque de ces médicaments et en avril 2005, à les déconseiller dans le traitement de la dépression chez l'enfant et l'adolescent. Les données disponibles aujourd'hui pour les antidépresseurs tricydiques justifient qu'ils soient également déconseillés chez l'enfant et l'adolescent dans cette même indication.*

Ainsi en France, les médicaments antidépresseurs sont déconseillés dans le traitement de la dépression chez l'enfant et l'adolescent. Il existe cependant des situations particulières où, après une évaluation clinique du rapport bénéfice/risque, le recours à ces médicaments peut être justifié. Cette mise au point a pour objectif de définir le bon usage des antidépresseurs dans ces situations.

Diagnostic clinique de la dépression chez l'enfant et l'adolescent

Comme chez l'adulte, il est rappelé que :

- le diagnostic de dépression chez l'enfant ou chez l'adolescent ne peut se poser qu'à l'issue d'une évaluation clinique à la recherche de tous les symptômes et critères définis par les classifications internationales : DSM-IV (en annexe) ou éventuellement CIM 10 ;
- l'appréciation de l'intensité des symptômes relève de l'évaluation clinique et éventuellement d'échelles validées ;
- l'évaluation du risque suicidaire doit être systématique avant toute prise en charge d'un épisode dépressif.

*Il s'agit de 13 antidépresseurs dont 2 ne sont pas autorisés en France (atomoxétine et rebaxétine). Les 11 autres sont : fluoxétamine, fluoxétine, citalopram, paroxétine, venlafaxine, milnacipran, sertraline, mirtazapine, escitalopram, miansérine, et duloxétine.

L'expression de la dépression varie selon l'âge chez l'enfant et chez l'adolescent :

- La dépression chez l'enfant est rare (prévalence 0,5 %). Elle est plus fréquente chez l'adolescent (prévalence 3%) [1].
- A l'adolescence, le *sex ratio* est de 2 filles pour 1 garçon (ce ratio est l'inverse de celui de l'enfant), le risque suicidaire augmente et les symptômes diffèrent de ceux rencontrés chez l'adulte. Plus on s'approche de l'âge adulte, plus le tableau devient caractéristique.
- La dépression de l'enfant s'accompagne de difficultés comportementales, relationnelles, familiales et scolaires, durables et souvent d'apparition brutale. Elle se traduit le plus souvent par une attitude générale de retrait ou au contraire par une irritabilité et une agitation inhabituelle.
- La dépression de l'adolescent peut s'exprimer par un désinvestissement scolaire brutal, par des plaintes somatiques masquant la dépression chez les filles, ou par des passages à l'acte (agressifs ou anti-sociaux) chez le garçon. Ces troubles sont distincts de la « crise d'adolescence » et le risque de les sous-estimer est important.

Selon les conclusions d'une expertise de l'Inserm, la dépression chez l'enfant et plus particulièrement chez l'adolescent est fréquemment associée à un risque suicidaire important [1]. En France, le suicide des jeunes est la deuxième cause de décès entre 15 et 24 ans (700 décès par an).

La prescription d'antidépresseurs n'est pas adaptée aux situations d'urgence, qui nécessitent une prise en charge immédiate, éventuellement en milieu hospitalier.

Bénéfices / risques inhérents aux médicaments antidépresseurs chez l'enfant et l'adolescent

Les antidépresseurs ISRS et apparentés n'ont pas d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans le traitement de la dépression chez les patients de moins de 18 ans dans l'Union européenne.*

Suite à la réévaluation chez l'enfant et l'adolescent du risque de ces médicaments par l'Agence Européenne du médicament (EMA), les libellés d'AMM de ces médicaments sont en cours de modification pour préciser que leur utilisation est déconseillée dans cette classe d'âge. Les résultats de cette évaluation ont fait l'objet d'un communiqué de l'Afssaps le 25 avril 2005.

* Il s'agit de 13 antidépresseurs dont 2 ne sont pas autorisés en France (atomoxétine et reboxétine). Les 11 autres sont : fluvoxamine, fluoxétine, citalopram, paroxétine, venlafaxine, milnacipran, sertraline, mirtazapine, escitalopram, miansérine, et duloxétine.

Les risques de comportement suicidaire et de comportement hostile pour la fluoxétine ne sont pas différents des autres ISRS. Aussi, l'utilisation de la fluoxétine chez l'enfant et l'adolescent est actuellement également déconseillée dans l'Union européenne, bien que ce médicament soit le seul ISRS à disposer d'une autorisation aux Etats-Unis dans le traitement des troubles dépressifs de l'enfant et de l'adolescent [2, 3, 4, 5].

Par ailleurs, les conséquences d'un traitement par ISRS et apparentés sur le développement de l'enfant, notamment la croissance, sont méconnues. Des cas de retard de croissance ont été rapportés dans la littérature chez des enfants traités par ISRS [6].

En ce qui concerne les autres antidépresseurs de commercialisation plus ancienne, les données issues de méta-analyses récentes conduites à partir d'études cliniques réalisées chez l'enfant et/ou l'adolescent [2, 3, 4] n'ont pas permis d'établir que le rapport bénéfice/risque des antidépresseurs tricycliques était favorable dans le traitement des troubles dépressifs de l'enfant et de l'adolescent. De plus, la fréquence et la gravité des effets indésirables cardio-vasculaires (en comparaison avec le groupe placebo) étaient significativement plus élevées dans la population traitée par antidépresseurs tricycliques, ces effets pouvant entraîner un risque léthal en cas de surdosage.

Le risque de comportement suicidaire des antidépresseurs tricycliques ne serait pas différent de celui des ISRS et apparentés [5].

Place des antidépresseurs dans la dépression de l'enfant et de l'adolescent

Chez l'enfant

Le traitement de première intention doit être psychothérapique. Un traitement antidépresseur peut être envisagé en cas d'absence d'amélioration car l'antidépresseur peut améliorer les résultats de la psychothérapie en facilitant son déroulement.

Chez l'adolescent

Dans la plupart des cas, le traitement de première intention est psychothérapique. Cependant, le recours à un médicament antidépresseur pourra se justifier en première intention dans les épisodes dépressifs « caractérisés » d'intensité sévère :

- épisodes dépressifs caractérisés, c'est-à-dire définis par la classification du DSM-IV ou de la CIM-10 ;
- d'intensité sévère définie en fonction de l'évaluation du nombre et de l'intensité des symptômes dépressifs et de leur retentissement.

La prescription d'un antidépresseur pourra par ailleurs s'envisager en deuxième intention en cas d'efficacité insuffisante de la prise en charge psychothérapique ou en cas d'aggravation.

Il est recommandé, dans tous les cas, d'accompagner la prescription d'antidépresseur d'une prise en charge psychothérapique adaptée.

Il n'est pas recommandé de traiter par antidépresseur :

- les épisodes dépressifs caractérisés mais d'intensité légère, ou modérée ;
- les symptômes dépressifs ne correspondant pas aux épisodes dépressifs caractérisés selon le DSM-IV ou la CIM-10 : symptômes isolés ou en nombre insuffisant pour remplir les critères DSM IV ou durée de l'épisode dépressif inférieure à 15 jours ;
- les symptômes d'intensité sévère mais transitoires.

Dans ces trois situations, il est cependant recommandé d'entreprendre une prise en charge adaptée :

- être à l'écoute du patient et lui apporter un soutien psychologique ;
- sensibiliser l'entourage et la famille et les associer au suivi du patient ;
- revoir le patient pour suivre l'évolution des symptômes.

Modalités de prescription

Le traitement pharmacologique par antidépresseurs chez un enfant ou un adolescent :

- ne doit pas se substituer à la psychothérapie ;
- doit s'accompagner d'une surveillance étroite et de la recherche d'un comportement suicidaire, particulièrement en début de traitement.

Sa prescription doit prendre en compte l'ensemble des bénéfices attendus et des risques, et en particulier les risques de surdosage.

Au vu des données disponibles, il n'est pas possible de recommander un antidépresseur plutôt qu'un autre. Le choix de l'antidépresseur doit prendre en compte le profil de sécurité d'emploi propre à chaque molécule.

Posologie

L'objectif est d'atteindre progressivement la posologie minimale efficace en tenant compte du poids par rapport à l'adulte et de la réponse clinique en se référant aux AMM en vigueur dans l'indication de la dépression de l'adulte. Il est recommandé de commencer par la dose la plus faible.

De même que chez l'adulte, la durée totale du traitement d'un épisode pourrait se situer entre 6 mois et un an.

Prévention des récurrences

Les troubles dépressifs présentent un risque de récurrence. Une fréquence élevée de récurrence constitue un risque de pronostic péjoratif.

Une prise en charge psychothérapique adaptée constitue l'élément essentiel de la prévention des récurrences.

De plus, des conseils donnés au patient et à son entourage, notamment de consulter rapidement son médecin en cas de modification de l'humeur, sont nécessaires pour détecter précocement l'apparition d'une récurrence.

Conduite d'un arrêt de traitement

L'arrêt de la prise d'un antidépresseur ne doit pas se faire à l'initiative du patient ou de sa famille sans accompagnement du médecin.

L'arrêt du traitement sera toujours progressif sur plusieurs semaines ou mois pour prévenir le risque de rechute. Il sera programmé avec le patient et son entourage.

Suivi du patient

Il faut rechercher de façon active le risque suicidaire tout au long du traitement quelles que soient les modalités de prise en charge et en particulier si un traitement antidépresseur est mis en route. L'expérience clinique a montré que lors du traitement de la dépression et quelle que soit la thérapeutique utilisée, le risque suicidaire peut augmenter en début de traitement.

- Dans le cas où le traitement par antidépresseur n'est pas justifié d'emblée, il est recommandé de réévaluer la situation à intervalles réguliers.
- Si la mise en route d'un traitement par antidépresseur est nécessaire, il est très important de mettre en place une surveillance étroite du patient (notamment pendant les premières semaines) et de réévaluer régulièrement le traitement. Il faut rechercher avec l'aide de l'entourage du

patient tout signe d'apparition d'un comportement hostile (agressivité, comportement d'opposition, colère) ou d'un comportement suicidaire (idées et/ou menaces suicidaires, tentatives de suicide), notamment en début de traitement.

La survenue récente (ou l'aggravation) de symptômes, tels qu'insomnie, irritabilité, anxiété, agitation, nervosité et *a fortiori* idées suicidaires nécessite des consultations plus fréquentes.

Une communication médecin / famille efficace facilite le bon déroulement du traitement du patient.

Le syndrome de sevrage

De même que chez l'adulte, des symptômes sévères peuvent apparaître lors de l'arrêt trop rapide d'un traitement antidépresseur, tels qu'irritabilité, anxiété, vertiges ou troubles du sommeil.

Un traitement prolongé, une posologie élevée, un arrêt brutal ou une demi-vie courte de l'antidépresseur constituent des facteurs de risque de survenue du syndrome de sevrage. Ce syndrome survient dans les jours suivant l'arrêt du traitement et peut durer une semaine en moyenne.

Il est important de respecter et de faire respecter par le patient et son entourage les règles d'arrêt de traitement, consistant en une diminution progressive de la posologie, afin de réduire les risques d'apparition de ces symptômes.

Dans le cas où un syndrome de sevrage surviendrait, il est important de rassurer le patient sur le caractère transitoire des symptômes, de revenir temporairement si nécessaire à la posologie précédente de l'antidépresseur avant de reprendre un sevrage encore plus progressif.

Information au patient

Comme chez l'adulte, il est souhaitable de bien informer les patients et leur entourage sur la dépression et ses modalités de traitement.

L'information au patient doit tenir compte des dispositions de la loi du 4 mars 2002 sur le droit des malades concernant les mineurs.

Il peut être utile de proposer au patient et à son entourage la lecture de l'information grand public disponible sur le site de l'Afssaps (« *Vous et votre traitement par antidépresseur* »).

Annexes

Définition de l'épisode dépressif caractérisé selon le DSM-IV

- A • Au moins 5 des symptômes suivants doivent être 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.
- 1 - Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours signalée par le sujet (ex : se sent triste ou vide) ou observée par les autres (ex : pleure).
NB : Eventuellement irritabilité chez l'enfant et l'adolescent.
 - 2 - Diminution marquée de l'intérêt et du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités pratiquement toute la journée, presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).
 - 3 - Perte ou gain de poids significatif en absence de régime (ex : modification du poids corporel en 1 mois excédant 5%) ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours.
NB : Chez l'enfant, prendre en compte l'absence de l'augmentation de poids attendue.
 - 4 - Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.
 - 5 - Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constatés par les autres, non limités à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement intérieur).
 - 6 - Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.
 - 7 - Sentiments de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se faire grief ou se sentir coupable d'être malade).
 - 8 - Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).
 - 9 - Pensées de mort récurrentes (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis de se suicider.
- B • Les symptômes ne répondent pas aux critères d'Episode mixte.
- C • Les symptômes traduisent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel, ou dans d'autres domaines importants.
- D • Les symptômes ne sont pas imputables aux effets physiologiques directs d'une substance (ex : substance donnant lieu à abus, un médicament) ou une affection médicale générale (ex : hypothyroïdie).
- E • Les symptômes ne sont pas expliqués par un deuil, c'est-à-dire qu'après la mort d'un être cher, les symptômes persistent pendant plus de 2 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.

Modes d'expression de la dépression chez l'enfant et l'adolescent en comparaison avec l'adulte

(Traduction française du tableau extrait des recommandations établies par l'American Psychiatric Association (APA) et l'American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) 2005 [5].

Symptômes d'un épisode dépressif caractérisé selon le DSM-IV	Modes d'expression de la dépression chez l'enfant et l'adolescent
1 • Humeur dépressive pratiquement toute la journée	Humeur irritable ou revendicante. Préoccupations morbides envahissantes – par exemple par des paroles de chansons nihilistes.
2 • Diminution de l'intérêt / plaisir dans ses activités	Perte d'intérêt dans le sport, les jeux vidéo, et les activités entre amis
3 • Perte ou gain de poids significatif	Retard dans la courbe de poids, anorexie ou boulimie, plaintes physiques fréquentes (maux de tête, maux d'estomac...)
4 • Insomnie ou hypersomnie	Regarde la TV excessivement tard dans la nuit. Refus de se lever le matin pour aller à l'école
5 • Agitation ou ralentissement psychomoteur	Menaces ou tentatives de fugue
6 • Fatigue ou perte d'énergie	Ennui persistant
7 • Sentiments de dévalorisation ou de culpabilité	Comportement d'opposition et/ou négatif
8 • Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision	Mauvais résultats scolaires, absences fréquentes
9 • Idées ou comportement suicidaires récurrents	Idées ou comportement suicidaires récurrents

NB : Il est conseillé de tenir compte d'éventuelles différences culturelles dans l'utilisation de cet outil.

Références bibliographiques

- 1 - Expertise collective Inserm, Troubles mentaux-dépistage et prévention chez l'enfant et l'adolescent. Les éditions Inserm ; Paris ; 2003.
- 2 - Monseaton et al. Tricyclic antidepressants for depressive disorders in children and adolescents : a meta-analysis of randomized-controlled trials ; J Med Assoc Thai 2000 ; 83 : 1367-1374.
- 3 - Hazell et al. Efficacy of tricyclic drugs in treating child and adolescent depression : a meta-analysis ; British Medical Journal 1995 ; 310 : 897-901.
- 4 - Hazell et al. Tricyclic drugs for depression in children and adolescents ; The Cochrane Database of systematic Reviews 2002 ; Issue 2.
- 5 - Jick et al. Antidepressants and the risk of suicidal behaviors ; JAMA 2004 ; 292 : 338-43.
- 6 - The use of medication in treating childhood and adolescent depression : information for physicians. American Psychiatric Association (APA) and American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) 2005. PhysiciansMedGuide. Website : ParentsMedGuide.org.

L'Afssaps a élaboré cette mise au point à partir des évaluations d'un groupe multidisciplinaire d'experts présidé par A. Braconnier (Paris) et composé de :

D. Botbol (Neuilly s/Seine), P. Carlier (Nauhallan), A. Castot (Afssaps), E. Corruble (Paris), P. Cressard (Saint-Denis en Val), N. Deleau (Afssaps), C. Deguines (Afssaps), N. Dumarcet (Afssaps), A. Fourier (Bordeaux), L. Laigle (Afssaps), JP. Lépine (Paris), MC. Mouren-Siméoni (Paris), F. Pons (Afssaps), D. Purper-Ouakil (Paris), JP Rénéric (Bordeaux), S. Renou (Paris), P. Welniarz (Neuilly-sur-Marne), C. Zittoun (Paris).

Ce document a été validé par la commission d'AMM du 22 septembre 2005 présidée par le Pr D. Vittecoq.

Cette mise au point est disponible sur le site internet de l'Afssaps :

www.afssaps.sante.fr

ANNEXE 7 : COURRIER ADRESSÉ AUX DIRECTEURS DE LA CNAM-TS ET DES INSTITUTIONS PUBLIQUES (AFSSAPS, HAS, DGS, MILDT, INPES).

**Etude sur le bon
usage des
psychotropes**

Coordonneurs
Hélène VERDOUX
Bernard BEGAUD

Experts
Guy-Robert AULELEY
Marie BAUMEVIELLE
Bruno FALISSARD
Isabelle GASQUET
Philippe LE MOIGNE
France LERT
Catherine MAURAIN
Frédéric ROUILLON

(Organisme)

**Objet : Etude sur le bon usage des psychotropes réalisée à la demande de
l'Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé**

Monsieur le *(Directeur Général/Président)*,

Nous avons été mandatés par l'OPEPS pour réaliser une étude sur le bon usage des psychotropes, dont le rapporteur sera Madame la Députée Maryvonne BRIOT.

Dans ce cadre, nous devons répondre à une question concernant l'efficacité des actions engagées par les pouvoirs publics et l'assurance maladie afin de lutter contre les prescriptions inadaptées de psychotropes.

Nous nous permettons de vous solliciter afin de pouvoir répondre à cette question en nous appuyant sur les informations les plus exactes possibles. Pourriez vous avoir l'obligeance de nous transmettre toute les informations que vous jugerez utiles concernant les actions entreprises par *(organisme)*, et le cas échéant, l'évaluation de leur impact ?

En vous remerciant de l'attention que vous aurez l'obligeance d'accorder à cette demande, nous vous prions de croire, Monsieur le *(Directeur Général/Président)*, en l'expression de nos sincères salutations.

Les membres du Conseil Scientifique

Mme la Députée Maryvonne BRIOT

Correspondance à adresser à:
Prof Hélène Verdoux & Prof Bernard Bégaud
INSERM U657, Université Bordeaux 2, Bat A1 zone Nord
146 rue Léo Saignat, 33 076 Bordeaux Cedex

ANNEXE 8 : RÉPONSE DE LA DGS



MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SOLIDARITÉS

Direction générale de la santé
Sous-direction de la santé et de la société
Bureau de la santé mentale – 6C
Dr Catherine DARTIGUENAVE
Tél : 01 40 56 49 74
Fax : 01 40 56 40 44

Paris, le

28 FEV. 2006

Réf. DGS/SD6C - N°

OBJET : Etude sur le bon usage des psychotropes réalisée à la demande de l'Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé (OPEPS)
P.J. : 8

Madame le Professeur,
Monsieur le Professeur,

Vous avez été mandatés par l'OPEPS pour réaliser une étude sur le bon usage des psychotropes et devez répondre dans ce cadre à une question sur les actions engagées par les pouvoirs publics pour lutter contre les prescriptions inadaptées de psychotropes.

A ce jour, nous sommes en mesure de vous signaler les actions suivantes entreprises sur ce thème dans le cadre du plan psychiatrie et santé mentale 2005-2008 :

1- Une étude subventionnée par la DGS

« L'usage au long cours des antidépresseurs – enquête sociologique » (janvier 2005) réalisée par M. Philippe LEMOIGNE, CESAMES-UMR 8136

2- Des études demandées par les autorités de santé dans le cadre de l'inscription au remboursement des médicaments

Ces études permettent de décrire les conditions d'utilisation des produits, d'estimer l'impact de ces produits sur la santé des populations traitées, de décrire la stratégie thérapeutique et l'utilisation des services de santé.

Cinq médicaments ont fait l'objet d'une demande d'étude ces dernières années : Abilify®, Deroxat®, Effexor®, Risperdal® et Risperdal consta® dans leurs indications respectives. Deux études sont en cours actuellement : l'étude « cohorte générale de schizophrènes » sur la prise en charge de 3000 patients présentant une schizophrénie lancée en décembre 2005 par une équipe Inserm. L'autre étude est un essai pragmatique multicentrique ciblé sur le produit Abilify® et a également été engagée en 2005.

Mme le Pr Hélène VERDOUX et M. le Pr **Bernard BEGAUD**
INSERM U657, Université Bordeaux 2, Bat A1 zone Nord
146 rue Léon Saignat
33076 BORDEAUX Cedex

3- Création d'un groupement d'intérêt scientifique en 2005

Un groupement d'intérêt scientifique (GIS) en recherche clinique, épidémiologique et sociale en psychiatrie a été créé en mars 2005 sous l'impulsion de la DGS. Dirigé par le Pr Frédéric ROUILLON, il est hébergé au Centre hospitalier Sainte-Anne.

Il a pour objectifs principaux de :

- promouvoir le développement de la recherche, notamment clinique et épidémiologique en psychiatrie et en santé mentale, en lien avec les instances européennes (EU) ou internationales (OMS), et repérer les études et travaux de recherche menés en France dans le champ de la santé mentale
- conduire des travaux permettant de dégager des problématiques de recherche, à partir des besoins de la politique de santé publique exprimés par les directions de l'administration centrale du ministère ou des services déconcentrés
- sensibiliser la collectivité et les pouvoirs publics aux phénomènes émergents en santé mentale.

Ces objectifs portent notamment sur le champ spécifique de la pharmaco-épidémiologie clinique en psychiatrie.

4- Des recommandations de bonnes pratiques et des mises au point de l'AFSSAPS

Vous trouverez en pièce jointe les différentes actualisations de recommandations et les mises au point sur le bon usage des psychotropes, notamment chez l'enfant et l'adolescent, réalisées récemment par l'agence en lien avec la DGS.

5- Canicule et psychotropes

Vous trouverez ci-joint, dans le cadre du « Plan national canicule 2004 », deux documents synthétiques élaborés par la DGS et l'AFSSAPS rappelant, à destination des médecins prescripteurs, la problématique spécifique des personnes souffrant de troubles mentaux et/ou consommant des psychotropes : parmi les principaux facteurs de risque aggravants mais non déclenchants de pathologies liées à la chaleur, une mise en garde est faite concernant la prise de certains médicaments et/ou la multiplication des associations médicamenteuses chez la personne âgée.

Une analyse approfondie de la consommation de psychotropes des personnes âgées en fin de vie lors de la canicule d'août 2003, a également fait l'objet de travaux et publication entre la CNAMTS, l'INSERM et la DGS (cf. Point de conjoncture n°26-27, juillet 2004).

Ce thème a fait ultérieurement l'objet d'une mise au point de l'AFSSAPS en avril et juin 2005 sur le bon usage des médicaments en cas de vague de chaleur : cette mise au point reprend les connaissances disponibles sur les risques liés à l'utilisation des médicaments en cas de vague de chaleur et formule des recommandations sur le bon usage des médicaments, en particulier pour les patients à risque.

6- Une campagne d'information et de communication sur la dépression en 2006

Une campagne centrée sur les différents troubles dépressifs (épisode dépressif majeur et trouble bipolaire) et leurs possibilités de traitement a fait l'objet depuis 18 mois d'une préparation soutenue par la direction générale de la santé et l'INPES. En effet, la dépression, pathologie très fréquemment rencontrée en population générale, a été choisie pour 2006. Elle se situe au 4ème rang du classement des 10 pathologies jugées les plus préoccupantes et pourrait occuper la seconde place en 2020, juste derrière les maladies cardio-ischémiques (Rapport OMS 2001).

Cette campagne a pour objectif de faire connaître au grand public les troubles dépressifs, leurs causes, leurs symptômes et leurs traitements, de manière à modifier les perceptions et à améliorer, à terme, le suivi médico-psychique des personnes souffrant de ces troubles.

Aucune campagne d'information nationale n'a encore été menée en France dans le champ de la santé mentale et c'est la première abordant le thème des psychotropes au plan national.

Le chapitre antidépresseurs y est très largement développé, à la fois dans les documents destinés aux médecins généralistes dans la première phase de la campagne, mais aussi dans un second temps au sein du livret d'information grand public et à travers le volet médias.

7- Un partenariat public-privé sur la santé publique

Suite à un premier groupe de travail réuni en 2005 sur ce thème, une réflexion est en cours au niveau de la DGS pour un partenariat public-privé avec le LEEM, représentant de l'industrie pharmaceutique, sur la mise en place de campagnes de santé publique : un des deux thèmes retenus est celui de la dépression. Les travaux de la DGS s'orientent notamment vers l'objectif de meilleure prise en compte du médicament dans l'ensemble des programmes de santé publique et de développement de synergies avec les laboratoires en matière de communication, pouvant éventuellement déboucher sur des actions conjointes.

Il convient en effet, de s'assurer que les actions des firmes pharmaceutiques sont cohérentes avec celles des pouvoirs publics. Une meilleure collaboration entre la DGS et l'industrie pharmaceutique doit donc être recherchée.

8- Une saisine de la HAS

La Haute Autorité en Santé (HAS) a été saisie en 2005 et 2006 par la DGS pour l'élaboration et la validation de référentiels de bonnes pratiques sous la forme de « fiches pratiques » :

- ces documents auront pour objectifs l'aide au diagnostic et à la stratégie thérapeutique en santé mentale et psychiatrie : ils devront préciser les différentes alternatives de prise en charge, avec notamment les indications et le maniement spécifique des différentes classes de produits selon les pathologies ;
- dans une seconde phase est prévue la remise systématique par les visiteurs médicaux de ces « fiches pratiques validées » aux médecins prescripteurs, lors de la présentation de tout psychotrope et en application de la charte de la visite médicale signée par le comité économique des produits de santé (CEPS) et l'instance représentant l'industrie pharmaceutique (LEEM) le 23 décembre 2004.

9- L'inscription du bon usage à la formation initiale des médecins généralistes (FI) et parmi les thèmes prioritaires de la formation médicale continue (FMC)

- FI : le bon usage des psychotropes a fait l'objet en octobre 2005 d'une demande d'inscription dans le module 3^{ème} cycle sur l'approfondissement en pharmacologie clinique de la maquette de FI. En effet, l'objectif principal à atteindre est l'appropriation par les médecins généralistes libéraux des règles de bon usage en routine, en adéquation de prescription avec les recommandations en vigueur.

- FMC : l'inscription du bon usage des antidépresseurs et des anxiolytiques a été demandé en octobre 2005 dans la FMC des médecins généralistes : formation théorique (arbre décisionnel d'aide à la prescription) et pratique (présentation de cas cliniques de patients représentant les situations psychopathologiques les plus fréquemment rencontrées en médecine générale ; guide d'entretien pour l'examen d'une personne déprimée).

Cependant, la prise en compte de ces demandes parmi les thèmes prioritaires des Conseils nationaux de FMC reste conditionnée à la sortie prévue très prochainement des décrets d'application de la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique.

10- La sollicitation de l'UNCAM pour la préparation d'un AcBUS national sur les antidépresseurs en 2006

Suite à un accord de principe donné par l'UNCAM, des travaux sont actuellement en cours entre la DGS et la CNAMTS pour la préparation et l'élaboration dès 2006 d'un accord de bon usage des soins national sur les antidépresseurs (AcBUS). Celui-ci fera l'objet d'une négociation avec les représentants des syndicats signataires de la convention nationale.


Bernard LACROIX
Sous-direction Lutte et Prévention

Bon usage des antidépresseurs au cours des troubles dépressifs chez l'adulte

1 INTRODUCTION

L'objectif de cette mise au point est de :

- mieux identifier les patients qui requièrent un traitement par antidépresseur,
- optimiser le bon usage des antidépresseurs dans les troubles dépressifs.

Les médicaments antidépresseurs peuvent être répartis en 4 groupes ([annexe 1](#)) :

- imipraminiques (tricycliques),
- inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRS-NA),
- inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO sélectifs ou non),
- antidépresseurs de mécanisme pharmacologique différent.

En ambulatoire : il n'y a pas de différence d'efficacité clinique démontrée entre les différents types d'antidépresseurs, dans le traitement d'un épisode dépressif majeur (EDM), dit « caractérisé », d'intensité modérée et sévère.

2 INDICATION ET NON-INDICATION DES ANTIDEPRESSEURS DANS LES TROUBLES DEPRESSIFS

Il est rappelé qu'un diagnostic de dépression ne peut se poser qu'à l'issue d'un interrogatoire à la recherche de tous les symptômes définis par le DSM-IV ([annexe 2](#)).

L'appréciation de l'intensité des symptômes relève de l'évaluation clinique et éventuellement d'échelles validées.

L'évaluation du risque suicidaire doit être systématique avant toute prise en charge d'un épisode dépressif.

Si la prise en charge de la dépression nécessite un traitement médicamenteux antidépresseur, cette prescription n'est recommandée que dans les épisodes dépressifs « caractérisés » d'intensité modérée ou sévère :

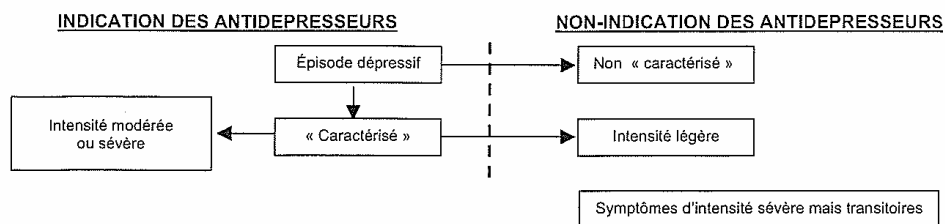
- caractérisés, c'est-à-dire définis par la classification du DSM-IV,
- d'intensité modérée ou sévère définie en fonction de l'évaluation du nombre, de l'intensité et du retentissement des symptômes dépressifs.

Il est recommandé de ne pas traiter par antidépresseur :

- les épisodes dépressifs caractérisés mais d'intensité légère ;
- les symptômes dépressifs ne correspondant pas aux épisodes dépressifs caractérisés selon le DSM-IV
A savoir : symptômes isolés ou en nombre insuffisant pour remplir les critères DSM ou durée de l'épisode dépressif inférieure à 15 jours ;
- les symptômes d'intensité sévère mais transitoires (par exemple, une réaction à un deuil).

Dans ces trois cas, il est recommandé d'entreprendre une prise en charge adaptée :

- être à l'écoute du patient et lui apporter un soutien psychologique,
- revoir le patient (par exemple à 15 jours), pour suivre l'évolution des symptômes.



3 MODALITES DE PRESCRIPTION

L'objectif de la prescription d'un antidépresseur dans un épisode dépressif modéré ou sévère est la rémission des symptômes dépressifs et la disparition du retentissement sur le fonctionnement social, professionnel ou tout autre domaine important pour le patient.

3.1 Posologie

L'objectif est d'atteindre rapidement la posologie efficace (cf AMM).

Délai d'action

Le début de l'amélioration (1 à 3 semaines) est à différencier de l'obtention d'une réponse thérapeutique complète (2 à 8 semaines).

Il n'est pas démontré que :

- une classe d'antidépresseur ait un délai d'action plus court qu'une autre,
- l'administration d'emblée de doses élevées raccourcisse le délai d'action.

Durée et maintien du traitement

Le traitement d'un épisode dépressif comporte deux phases :

- la phase aiguë, dont l'objectif est la rémission des symptômes, est de 2 mois en moyenne (de 6 à 12 semaines) ;
- la phase de consolidation, dont l'objectif est de prévenir les rechutes, est de 4 à 12 mois en fonction des symptômes.

La durée totale du traitement d'un épisode se situe donc généralement entre 6 mois et un an.

Prévention des récives

Un traitement prolongé au-delà d'un an peut être discuté afin de prévenir les récives par exemple chez les patients ayant déjà présenté plusieurs épisodes dépressifs, mais n'ayant jamais présenté d'épisode maniaque ou hypomaniaque.

3.2 Conduite d'un arrêt de traitement

- **L'arrêt du traitement** sera toujours progressif et programmé avec le patient.
- **Traitement < 1 an** : arrêt en quelques semaines, en diminuant par exemple toutes les semaines d'1/4 de la dose journalière.
- **Traitement > 1 an** : arrêt en quelques mois, en diminuant par exemple tous les mois d'1/4 de la dose journalière.

4 MISE EN ROUTE DU TRAITEMENT

Avant toute prescription, il faut prendre en compte :

- les contre-indications et les effets indésirables spécifiques du traitement envisagé ;
- la comorbidité somatique (troubles cardiovasculaires, gastro-intestinaux, du sommeil, de l'appétit..) et/ou psychiatrique (anxiété, antécédents d'épisode maniaque ou hypomaniaque...) ;
- le risque suicidaire.

Il n'est pas recommandé d'associer systématiquement aux antidépresseurs des benzodiazépines, ou apparentés.

5 SUIVI DU PATIENT

En l'absence de traitement antidépresseur, il est recommandé de réévaluer la situation à distance de l'évaluation initiale.

Après la mise en route du traitement antidépresseur, il est nécessaire de réévaluer le patient :

- quelques jours après, afin d'évaluer la tolérance à court terme et le risque suicidaire ;
- au cours des deux premières semaines pour évaluer l'évolution clinique, la tolérance et l'observance et notamment dépister une aggravation possible de la symptomatologie dépressive ;
- à 4 semaines pour évaluer l'efficacité.

Le risque suicidaire doit être pris en compte tout au long du traitement, notamment chez le jeune adulte. La survenue de symptômes, tels que l'insomnie, l'irritabilité, l'anxiété, l'hyperactivité, la nervosité et *a fortiori* les idées suicidaires nécessite des consultations plus fréquentes.

Chez la personne âgée :

Un risque d'hyponatrémie (souvent majoré par la co-prescription avec un diurétique), d'hypotension orthostatique et de troubles de l'équilibre sont les complications les plus fréquentes chez la personne âgée entraînant syndrome confusionnel ou chutes. Chez toute personne âgée sous antidépresseur, il est donc recommandé d'évaluer d'éventuels troubles de l'équilibre avant et après traitement, et de surveiller le ionogramme et la pression artérielle. Le risque d'interactions médicamenteuses est accru chez le sujet âgé traité par inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine ou par venlafaxine, avec notamment une augmentation de l'effet des anticoagulants oraux (AVK) et du risque hémorragique. Il est donc nécessaire de contrôler plus fréquemment l'INR et d'adapter éventuellement la posologie de l'anticoagulant oral.

En l'absence de réponse ou en cas de réponse partielle et/ou insuffisante à 4-6 semaines :

- réévaluer le diagnostic, l'observance et la possibilité d'interactions pharmacologiques ;
- si le diagnostic et l'observance sont corrects et en l'absence d'interaction pharmacologique :
 - soit augmenter la dose dans la fourchette posologique indiquée par l'AMM ;
 - soit changer de traitement, notamment en cas d'intolérance au traitement initial. Il sera alors préférable d'utiliser un antidépresseur d'une autre classe pharmacologique que celui prescrit initialement.

La résistance pharmacologique est définie par l'absence de réponse ou par une réponse partielle et/ou insuffisante après 2 traitements successifs par des antidépresseurs de classe pharmacologique différente administrés à dose et durée suffisantes. Dans ce cas, il est recommandé de demander un avis spécialisé.

Tous les traitements antidépresseurs sont susceptibles d'induire une **inversion de l'humeur** avec apparition d'une symptomatologie maniaque ou hypomaniaque. Dans ce cas, le traitement sera arrêté. La recherche d'antécédent d'épisode maniaque ou hypomaniaque est un préalable à toute prescription d'antidépresseur ; la prise en charge de ces patients relève d'un avis spécialisé.

6 LE SYNDROME DE SEVRAGE

Des symptômes sévères peuvent apparaître lors de l'arrêt d'un traitement antidépresseur.

- **Facteurs de risque :**
 - dose forte,
 - durée prolongée,
 - arrêt brutal du traitement,
 - demi-vie courte du médicament.
- **Symptômes les plus habituels :**
 - anxiété, irritabilité,
 - syndrome pseudo-grippal (rhinorrhée, myalgie, malaise, vomissement, diarrhée, frissons),
 - cauchemars et insomnie récente,
 - nausées, sensations vertigineuses,
- **Début d'apparition :** dans les 4 jours suivants l'arrêt, rarement au-delà d'une semaine.
- **Durée :** une semaine en moyenne (peut être plus longue pour certains antidépresseurs).
- **Conduite à tenir :**
 - rassurer le patient sur le caractère transitoire de ses symptômes,
 - revenir temporairement, si nécessaire, à la dose précédente d'antidépresseur,
 - assurer un sevrage encore plus progressif.

7 INFORMATION AU PATIENT

Il est souhaitable d'informer les patients afin d'améliorer leurs connaissances sur la dépression et sur les propriétés du traitement antidépresseur. L'information doit porter sur :

- la manière et le moment de prendre les médicaments,
- le délai avant l'apparition des effets positifs du traitement,
- la nécessité de poursuivre le traitement même après l'amélioration clinique,
- les effets indésirables les plus fréquents du traitement,
- les possibilités de contact avec le médecin prescripteur en cas de question ou de problème (aggravation, survenue d'idées suicidaires),
- la nécessité d'un avis médical pour l'arrêt du traitement ou l'introduction d'un autre médicament pendant le traitement.

Il faut insister sur le fait que l'effet n'est pas immédiat et qu'une amélioration ne doit pas entraîner l'arrêt du traitement sans avis médical.

Il est recommandé de prévenir le patient du risque de rechute et de lui apprendre à repérer les signes de dépression.

ANNEXE 1 : Médicaments antidépresseurs commercialisés en France dans les épisodes dépressifs*

Imipraminiques : *clomipramine (Anafranil®), amoxapine (Défanyl®), amitriptyline (Elavil®, Laroxyl®), maprotiline (Ludiomil®), désipramine (Pertofran®), dosulépine (Prothiaden®), doxépine (Quitaxon®), trimipramine (Surmontil®), imipramine (Tofranil®).*

ISRS : *citalopram (Séropam®), duloxétine (Cymbalta®, non commercialisé en France), escitalopram (Séroplex®), fluoxétine (Prozac®), fluvoxamine (Floxyfral®), paroxétine (Deroxat®), sertraline (Zoloft®).*

ISRS-NA : *milnacipran (Ixel®), venlafaxine (Effexor®).*

IMAO non sélectifs : *iproniazide (Marsilid®) ;*
IMAO sélectifs A : *moclobémide (Moclamine®).*

Autres antidépresseurs : *milansérine (Athymil®), mirtazapine (Norset®), tianeptine (Stablon®), viloxazine (Vivalan®).*

* Les spécialités listées ici sont les spécialités princeps ; celles-ci sont citées à titre didactique et ne doivent pas occulter la possibilité et l'intérêt économique de prescrire un médicament générique.

ANNEXE 2 : DEFINITION DE L'EPISODE DEPRESSIF caractérisé SELON LE DSM-IV

A. Au moins 5 des symptômes suivants doivent être 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.
1- Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours signalée par le sujet (ex : pleurs).
2- Diminution marquée de l'intérêt et du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités pratiquement toute la journée, presque tous les jours (signalée par le sujet ou observé par les autres)
3- Perte ou gain de poids significatif en absence de régime (ex : modification du poids corporel en 1 mois excédant 5%) ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours.
4- Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours
5- Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constatés par les autres, non limités à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement intérieur).
6- Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours
7- Sentiments de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se faire prier ou se sentir coupable d'être malade).
8- Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres)
9- Pensées de mort récurrentes (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis de se suicider.
B. Les symptômes ne répondent pas aux critères d'épisode mixte.
C. Les symptômes traduisent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel, ou dans d'autres domaines importants.
D. Les symptômes ne sont pas imputables aux effets physiologiques directs d'une substance (ex : substance donnant lieu à abus, un médicament) ou une affection médicale générale (ex : hypothyroïdie).
E. Les symptômes ne sont pas impliqués par un deuil, c'est-à-dire qu'après la mort d'un être cher, les symptômes persistent pendant plus de 2 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.

AGENCE FRANÇAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE

Sécurité sanitaire & vigilance ↗ le point sur

mise à jour : 03/06/2005

Antidépresseur - Point d'information

L'Agence Européenne du médicament (EMA) vient de finaliser l'évaluation des données disponibles sur les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) ainsi que d'autres antidépresseurs apparentés, chez l'enfant et l'adolescent. L'évaluation fait suite à l'identification d'un risque de comportement suicidaire lors d'études cliniques.

Les conclusions de l'évaluation européenne indiquent que ces antidépresseurs sont déconseillés chez l'enfant et l'adolescent pour traiter les troubles dépressifs. Toutefois, ils peuvent être exceptionnellement prescrits dans certaines situations cliniques nécessitant un traitement médicamenteux. Les résumés des caractéristiques de produits ainsi que les notices destinées aux patients seront modifiés pour intégrer cette information.

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) rappelle qu'elle a diffusé dès décembre 2004 des recommandations similaires. A la demande de Philippe Douste-Blazy, Ministre des Solidarités, de la Santé et de la Famille, le cadre du plan de santé mentale, l'Afssaps a poursuivi sa réflexion. Ainsi, une mise au point sur l'utilisation des antidépresseurs chez l'enfant et l'adolescent est en cours d'élaboration et sera diffusée avant la rentrée 2005. Dès à présent, l'Afssaps diffusera des conseils aux patients et à leur famille sur l'utilisation des antidépresseurs chez l'enfant et l'adolescent.

Par ailleurs, l'Afssaps met à la disposition des professionnels de santé une autre mise au point sur le bon usage de cette médication au cours des troubles dépressifs chez l'adulte. Ce document s'accompagne d'une information destinée au public intitulée " Vous et votre traitement par antidépresseur au cours d'un épisode dépressif ".

- **Communiqués Afssaps**
 - [Point sur les antidépresseurs](#) (25/04/05)
 - [Utilisation des antidépresseurs chez l'enfant et l'adolescent](#) (10/12/04)
 - [EFFEXOR® et EFFEXOR® LP \(venlafaxine\) : Confirmation de la contre-indication chez les patients de moins de 18 ans](#) (29/09)
 - [Deroxat®, nouvelles données chez l'enfant](#) (16/06/03)
- **Communiqués EMA**
 - [European Medicines Agency finalises review of antidepressants in children and adolescents](#) (25/04/05), format pdf
 - [CHMP meeting on Paroxetine and other SSRIs](#) (09/12/04)
- [Antidépresseurs chez l'enfant et l'adolescent - compte-rendu de la réunion du 8 mars 2005](#) (03/06/05) format pdf, 95ko
- [Mise au point antidépresseur adulte](#) (25/04/05) format pdf, 164ko
- **Questions / réponses**
 - [Vous et votre traitement par antidépresseur au cours d'un épisode dépressif de l'adulte](#) (25/04/05)
 - [Utilisation des antidépresseurs chez l'enfant et l'adolescent](#) (25/04/05)

[accueil](#)

[nouveau](#)

[plan du site](#)

AGENCE FRANÇAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE

Sécurité sanitaire & vigilances ✓ communiqués



Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

Communiqué de presse

25 avril 2005

► [retour sommaire](#)

Point sur les antidépresseurs

[Point sur : Antidépresseur - Point d'information](#)

L'Agence Européenne du médicament (EMA) vient de finaliser l'évaluation des données disponibles sur les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) ainsi que d'autres antidépresseurs apparentés chez l'enfant et l'adolescent. Cette évaluation fait suite à l'identification d'un risque de comportement suicidaire lors d'études cliniques.

Les conclusions de l'évaluation européenne indiquent que ces antidépresseurs sont déconseillés chez l'enfant et l'adolescent pour traiter les troubles dépressifs. Toutefois, ils peuvent être exceptionnellement prescrits dans certaines situations cliniques nécessitant un traitement médicamenteux. Les résumés des caractéristiques de produits ainsi que les notices destinées aux patients seront modifiés pour intégrer cette information.

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) rappelle qu'elle a diffusé dès décembre 2004 des recommandations similaires. A la demande de Philippe Douste-Blazy, Ministre des Solidarités, de la Santé et de la Famille et dans le cadre du plan de santé mentale, l'Afssaps a poursuivi sa réflexion. Ainsi, une mise au point sur l'utilisation des antidépresseurs chez l'enfant et l'adolescent est en cours d'élaboration et sera diffusée avant la rentrée 2005. Dès à présent, l'Afssaps diffuse des conseils aux patients et à leur famille sur l'utilisation des antidépresseurs chez l'enfant et l'adolescent.

Par ailleurs, l'Afssaps met à la disposition des professionnels de santé une autre mise au point sur le bon usage de cette classe médicamenteuse au cours des troubles dépressifs chez l'adulte. Ce document s'accompagne d'une information destinée au grand public intitulée " Vous et votre traitement par antidépresseur au cours d'un épisode dépressif ".

Utilisation d'antidépresseurs chez l'enfant et l'adolescent

L'Agence Européenne du médicament (EMA) rappelle que si les antidépresseurs IRS et apparentés sont autorisés chez l'adulte dans le traitement de la dépression et des troubles anxieux, ils ne sont cependant pas autorisés chez l'enfant et l'adolescent, excepté pour le traitement des troubles obsessionnels compulsifs (TOC) ou du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) pour certains d'entre eux². Le risque de comportement suicidaire (idées suicidaires, tentatives de suicide) et de comportement hostile (agressivité, comportement d'opposition, colère), mis en évidence chez des enfants et adolescents traités par IRS au cours d'essais cliniques, conduit l'EMA à conclure que :

- les antidépresseurs IRS et apparentés sont déconseillés chez l'enfant et l'adolescent dans les troubles dépressifs. Ils sont également déconseillés dans les troubles anxieux excepté dans les indications autorisées ;
- dans certains cas, un médecin peut estimer nécessaire de prescrire un antidépresseur chez un enfant ou un adolescent sur la base du besoin clinique individuel. La prescription doit alors s'accompagner d'une surveillance étroite du patient et de la recherche d'un comportement suicidaire, particulièrement en début de traitement ;
- l'arrêt de la prise d'un antidépresseur ne doit pas se faire à l'initiative du patient ou de sa famille sans accompagnement du médecin ;
- l'arrêt doit être progressif (sur plusieurs semaines ou mois) afin de diminuer le risque de survenue d'un syndrome de sevrage, pouvant se manifester par des symptômes tels que irritabilité, anxiété, vertiges, troubles du sommeil ;
- pour toute question relative au traitement par antidépresseur, il est conseillé aux patients ou à leur famille de consulter leur médecin.

De plus, l'Afssaps rappelle que :

- le traitement de première intention de la dépression de l'enfant et de l'adolescent est une prise en charge psychothérapeutique, et que la prescription d'antidépresseurs, si elle est envisagée, ne doit intervenir qu'en seconde intention, dans le cadre d'une dépression majeure, avec une prise en compte

- de l'ensemble des bénéfices attendus et des risques ;
- les autres antidépresseurs - en particulier les tricycliques - n'ont pas démontré leur efficacité dans l'indication dépression chez l'enfant et l'adolescent.

L'Afssaps a été saisie d'une demande du Ministre des solidarités, de la santé et de la famille, en décembre 2004, concernant l'utilisation des antidépresseurs chez les moins de 18 ans. Un groupe d'experts, mis en place en mars 2005, a été chargé d'évaluer les modalités actuelles de recours à ces médicaments et d'étudier la faisabilité d'une restriction des conditions de prescription.

En première estimation, il ressort qu'environ 40 000 enfants et adolescents sont traités chaque année par ces médicaments, pour dépression. Il semble, cependant, que les traitements soient souvent de courte durée, ainsi que le montre une étude réalisée par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) d'Alsace, où 76% des demandes de remboursement ne correspondent qu'à une seule délivrance. L'utilisation des IRS représenterait en moyenne les trois quarts des prescriptions d'antidépresseurs chez les moins de 18 ans.

Les experts relèvent que l'utilisation actuelle des antidépresseurs pour traiter la dépression chez l'enfant et l'adolescent n'est pas systématique et qu'elle ne se substitue pas à la psychothérapie, qui représente la prise en charge de première intention.

Ils estiment que des mesures visant à restreindre la prescription à certaines catégories de médecins, tendraient à compliquer la prise en charge de ces jeunes patients, déjà rendue difficile par les difficultés d'accéder rapidement à une consultation spécialisée de pédopsychiatrie. En outre, de telles mesures pourraient favoriser un glissement vers des classes thérapeutiques inadaptées et aggraver un climat anxiogène déjà perceptible au sein des familles concernées.

Face à ce constat, l'Afssaps a pris les dispositions nécessaires pour renforcer :

- les outils de suivi de la prescription, en particulier par la mise en place d'une surveillance pharmaco-épidémiologique des antidépresseurs, en partenariat avec la CNAM,
- les actions d'information à destination des professionnels de santé et du grand public, par la diffusion, avant la rentrée 2005, d'une mise au point sur l'utilisation des antidépresseurs chez l'enfant à destination des professionnels de santé, et de conseils aux patients et à leur entourage, complémentaire à l'information déjà rendue disponible..

Utilisation d'antidépresseurs chez l'adulte

Les antidépresseurs sont indiqués dans le traitement du trouble dépressif ainsi que certains troubles anxieux, les troubles obsessionnels compulsifs, certains types de douleurs... Leur usage ne doit pas pour autant se banaliser. La décision de prescrire un antidépresseur doit respecter des modalités très spécifiques en termes de mise en route, de suivi et d'arrêt du traitement. L'évaluation du risque suicidaire doit être systématique avant toute prise en charge d'un épisode dépressif. Il est important de bien informer les patients pour les aider à comprendre leurs troubles et leur traitement.

Dans cette optique, l'Afssaps a élaboré une mise au point destinée aux professionnels de santé. Celle-ci est accompagnée d'un document d'information à l'attention du grand public destinée à donner aux patients quelques conseils pratiques (ce qu'il faut faire et ce qu'il ne faut pas faire), afin d'optimiser l'efficacité et la tolérance de leur traitement.

1 - Il s'agit de 13 antidépresseurs dont deux ne sont pas autorisés en France (atomoxétine, et reboxétine). Les chefs de file des 11 autres sont Floxyfral® (fluvoxamine), Prozac® (fluoxétine), Seropram® (citalopram), Deroxat® (paroxétine), Effexor® (venlafaxine), Ixel® (milnacipran), Zoloft® (sertraline), Norset® (mirtazapine), Seroplex® (escitalopram), Athymil® (miansérine), Cymbalta® Yentreve® Duloxetine Lilly® (duloxétine).

2 - En France, Zoloft® (sertraline) et de Floxyfral® (fluvoxamine) possèdent une indication chez l'enfant et l'adolescent dans le traitement des TOC. L'atomoxétine est indiquée dans certains pays de l'Union européenne dans le traitement du TDAH.

Contact presse:
Aude Chaboissier
Tél. 01 55 87 30 33
aude.chaboissier@afssaps.sante.fr

AGENCE FRANÇAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE
Sécurité sanitaire & vigilances / point sur

Vous et votre traitement par antidépresseur au cours d'un épisode dépressif de l'adulte
mise à jour : 25 avril 2005

► [sommaire](#)

Vous recevez un médicament antidépresseur pour traiter un épisode dépressif.
Ce traitement vous est nécessaire mais impose certaines précautions.
Lisez attentivement ces informations qui peuvent vous aider
à assurer l'efficacité et la sécurité de votre traitement.

*** Questions /réponses**

CE QU'IL FAUT COMPRENDRE

- 1 - Qu'est-ce qu'un épisode dépressif ?
- 2 - Qu'est-ce qu'un médicament antidépresseur ?
- 3 - Quand prescrit-on un antidépresseur ?
- 4 - Quels sont les principaux effets indésirables des antidépresseurs ?
- 5 - Quelle est la durée de traitement par antidépresseur ?
- 6 - Quel est le délai d'amélioration de mes symptômes avec un antidépresseur ?
- 7 - Doit-on surveiller son traitement ?
- 8 - Comment arrêter son traitement par antidépresseur ?

CE QU'IL FAUT FAIRE ET NE PAS FAIRE

- 9 - Peut-on prendre d'autres médicaments en même temps qu'un antidépresseur ?
- 10 - A qui faut-il signaler que l'on prend un antidépresseur ?
- 11 - Que faire si on oublie de prendre son antidépresseur ?
- 12 - Que faire en cas de grossesse ou de désir de grossesse ?
- 13 - Faut-il changer son alimentation lorsque l'on est traité par un antidépresseur ?

CE QU'IL FAUT SAVOIR

- 14 - Ce qu'il faut savoir

CE QU'IL FAUT COMPRENDRE

1 > Qu'est-ce qu'un épisode dépressif ?

Si vous êtes triste, si vous avez envie de pleurer, si vous avez perdu tout intérêt ou plaisir dans votre vie de tous les jours, et si ces symptômes représentent un changement par rapport à votre comportement habituel, et qu'ils durent depuis plus de 2 semaines, il peut s'agir d'un épisode dépressif.
Seul un médecin peut porter le diagnostic d'épisode dépressif caractérisé.
Votre médecin recherchera avec vous d'autres symptômes tels qu'une perte d'appétit ou une prise de poids, des troubles du sommeil, une fatigue ou des troubles de la concentration, un sentiment de culpabilité, des idées noires, des pensées de mort ou de suicide.

2 > Qu'est-ce qu'un médicament antidépresseur ?

Comme son nom l'indique, un médicament antidépresseur traite la maladie appelée dépression.
Cependant, ce médicament peut aussi traiter certains troubles anxieux, les troubles obsessionnels compulsifs (ou TOC), certains types de douleurs...

3 > Quand prescrit-on un antidépresseur ?

Votre médecin ne peut poser le diagnostic de dépression qu'à l'issue d'un entretien clinique à la recherche des symptômes évocateurs de ce diagnostic.
L'appréciation de l'intensité des symptômes peut nécessiter éventuellement l'utilisation par votre médecin d'un questionnaire. Cette intensité peut être légère, modérée ou sévère.
Les épisodes dépressifs d'intensité légère ne sont pas d'emblée traités par un médicament antidépresseur.
Votre médecin est là pour vous écouter et vous aider.
Pour l'aider dans sa décision, expliquez lui ce que vous ressentez et surtout dites lui si vous avez des idées de mort ou de suicide.
Il en tiendra compte dans votre prise en charge.

4 > Quels sont les principaux effets indésirables des antidépresseurs ?

Vous trouverez dans la notice qui est dans la boîte de votre médicament antidépresseur la liste générale des effets indésirables qu'il peut occasionnellement induire. Ces effets ne surviennent pas chez tous les

patients, et ne sont pas obligatoirement associés chez une même personne.
Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés avec les antidépresseurs sont l'insomnie et la somnolence.
Des troubles digestifs et/ou une prise de poids peuvent survenir occasionnellement avec certains médicaments antidépresseurs.
Chez les personnes âgées, il existe des risques importants de chute de pression artérielle en position debout qui peut être gênante, particulièrement si elles éprouvent des troubles de l'équilibre. Une surveillance particulière clinique et biologique est nécessaire chez ces patients.

5 : Quelle est la durée de traitement par antidépresseur ?

Un traitement antidépresseur est poursuivi pendant une durée allant généralement de 6 mois à 1 an.
Même si vous vous sentez mieux votre médecin pourra décider la poursuite de votre traitement antidépresseur afin de prévenir une éventuelle récurrence.

6 : Quel est le délai d'amélioration de mes symptômes avec un antidépresseur ?

Le début d'amélioration des symptômes survient généralement en 1 à 3 semaines.
Cependant l'amélioration ou la disparition des symptômes ne survient parfois pas avant 2 mois.
Pour garantir le succès de votre traitement, il est très important de respecter la posologie et la durée de traitement prescrites par votre médecin, sauf avis contraire de sa part.
Il ne faut pas arrêter tout seul son traitement, même si l'efficacité tarde à survenir, ou si vous allez mieux.

7 : Doit-on surveiller son traitement ?

Une surveillance médicale est toujours nécessaire en cas de prescription d'un médicament antidépresseur.
Elle fait partie de la prise en charge de votre maladie.
Au début du traitement, votre médecin vous demandera de le tenir au courant de votre état et de venir le revoir dans un délai de quelques jours.
Si vous avez des idées de mort ou de suicide, si vous ressentez une accentuation de votre anxiété ou de votre angoisse, ou au contraire une excitation ou un trop plein d'énergie, il est important d'en parler rapidement à votre médecin.
Cette surveillance rapprochée surtout en début de traitement permet de bien adapter votre traitement pour garantir son efficacité. Des modifications de la dose ou un changement de médicament antidépresseur pourront être ainsi décidés par votre médecin en fonction de l'évolution de votre état.

8 : Comment arrêter son traitement par antidépresseur ?

Des symptômes peuvent survenir lors de l'arrêt d'un traitement antidépresseur.
Ils surviennent généralement dans les jours suivant l'arrêt, durent en moyenne 1 semaine mais parfois peuvent se prolonger.
Les plus courants sont une anxiété, une irritabilité, un syndrome pseudo-grippal, des cauchemars, une insomnie, des nausées ou des sensations vertigineuses.
L'arrêt doit toujours être programmé avec votre médecin. Il décidera avec vous de la période la plus favorable pour envisager cet arrêt. Cet arrêt sera de toute façon progressif.
Une rechute peut survenir. Aussi, vous devez apprendre à repérer les signes de dépression et prévenir votre médecin de toute apparition de symptômes évocateurs d'une rechute.

CE QU'IL FAUT FAIRE ET NE PAS FAIRE

9 : Peut-on prendre d'autres médicaments en même temps qu'un antidépresseur ?

Oui, il est possible de prendre en même temps qu'un antidépresseur des médicaments pour traiter les autres pathologies dont vous pouvez souffrir.
Cependant en raison des possibles interactions médicamenteuses qui pourraient nuire à l'efficacité de votre traitement, seul votre médecin est compétent pour décider quels autres traitements vous pouvez suivre.
Il est donc très important que vous signaliez à votre médecin tous les médicaments qui vous seraient prescrits par ailleurs ou que votre pharmacien aurait pu vous conseiller.
En effet, il en tiendra compte dans la prescription de votre traitement antidépresseur, car il existe des contre-indications à associer certains médicaments.

10 : A qui faut-il signaler que l'on prend un antidépresseur ?

Vous devez signaler que vous suivez un traitement antidépresseur à tout médecin que vous seriez amené à consulter et notamment si vous devez subir une intervention chirurgicale ou dentaire.

11 > Que faire si on oublie de prendre son antidépresseur ?

L'oubli occasionnel de son traitement est sans conséquence notoire. Cependant vous ne devez pas modifier la dose prescrite ni le nombre de prises pour compenser un oubli sans en parler avec votre médecin.

L'oubli régulier de son traitement antidépresseur compromet sérieusement son efficacité.

Dans tous les cas, vous devez consulter la notice à votre disposition dans la boîte de votre médicament et en parler à votre médecin.

12 > Que faire en cas de grossesse ou de désir de grossesse ?

Certains antidépresseurs peuvent être poursuivis en cas de grossesse.

Il faut impérativement en parler à votre médecin qui jugera de la meilleure conduite à tenir.

13 > Faut-il changer son alimentation lorsque l'on est traité par un antidépresseur ?

Certains antidépresseurs peuvent entraîner une prise de poids, d'autres des troubles digestifs. Il est donc recommandé que vous adaptiez votre alimentation afin de maintenir une alimentation équilibrée.

L'absorption d'alcool ou de boissons alcoolisées est déconseillée.

Votre médecin vous aidera et vous conseillera.

CE QU'IL FAUT SAVOIR

14 > Ce qu'il faut savoir

Pour bien suivre un traitement, il est nécessaire de bien en comprendre les objectifs ainsi que les modalités de prescription.

Un traitement ne peut être efficace que s'il est bien suivi.

Votre médecin est là pour vous informer et vous aider tout au long de votre traitement.

N'hésitez pas à lui demander toute précision utile, par exemple :

- la manière et le moment de prendre les médicaments,
- le délai avant l'apparition des effets attendus du traitement,
- les effets indésirables les plus fréquents du traitement,
- comment le contacter en cas de besoin (aggravation, survenue d'idées suicidaires...),
- quels sont exactement les signes d'une dépression afin de détecter au plus tôt une rechute éventuelle.





Antidépresseurs chez l'enfant et l'adolescent

Compte rendu de la réunion du 8 mars 2005

I - OBJECTIFS DE LA REUNION

Dans le cadre de l'évaluation du risque associé à l'utilisation des antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS), chez les enfants et les adolescents souffrant de dépression, et suite aux recommandations effectuées en lien avec l'Agence Européenne du Médicament en décembre 2004, l'Afssaps a été chargée par le Ministre des Solidarités, de la Santé et de la Famille de faire des propositions pour mettre en œuvre ces recommandations.

Aussi, un groupe d'experts composé de psychiatres, pédopsychiatres, pédiatres, psychologues, médecins généralistes et pharmaciens a été réuni le 8 mars 2005, afin d'analyser la situation et de mieux appréhender la réalité de la pratique et de l'accès aux soins. Les questions posées étaient les suivantes :

- 1) Dans votre pratique habituelle, quel(s) mode(s) de prise en charge utilisez-vous ?
 - traitement non médicamenteux ?
 - traitement médicamenteux : le cas échéant, suivant quelle stratégie ?
- 2) Les données récentes sur le risque des traitements antidépresseurs chez l'enfant et l'adolescent ont-elles modifié :
 - votre exercice : en termes de demande de soins (modification quantitative, d'une part, et qualitative, d'autre part - information aux patients et à leur entourage...) ?
 - vos choix thérapeutiques ?
- 3) Quelles mesures d'accompagnement ou d'information (mise au point adressée aux prescripteurs, information destinée au grand public...) attendez-vous des autorités de santé ?
- 4) Quel serait l'impact éventuel d'une modification des conditions de prescription et de délivrance des antidépresseurs sur votre pratique ?

II - CONTEXTE

Suite à des essais cliniques qui, d'une part, n'ont pas démontré d'efficacité de la paroxétine (Deroxat®) et de la venlafaxine (Effexor®) chez des enfants et des adolescents souffrant de dépression et, d'autre part, ont suggéré une augmentation du risque de comportement suicidaire chez les patients traités comparativement à ceux recevant un placebo, l'Afssaps a engagé une révision de l'ensemble des données concernant les antidépresseurs IRS dans cette population. Parallèlement, une procédure d'arbitrage a été initiée au niveau européen pour réévaluer le rapport bénéfice-risque de cette classe de médicaments.

En France, l'emploi des antidépresseurs IRS est, dans la plupart des cas, déconseillé chez l'enfant et l'adolescent, certains sont même contre-indiqués :

- chez les moins de 15 ans : paroxétine (Deroxat®), citalopram (Seropram®), milnacipran (Ixel®), miansérine (Athymit®).

- chez les moins de 18 ans : venlafaxine (Effexor®).

Seuls deux antidépresseurs IRS, la fluvoxamine (Floxyfrat®) et la sertraline (Zoloft®) ont une indication chez les enfants et les adolescents dans le traitement des troubles obsessionnels compulsifs.

D'un point de vue réglementaire, la prescription est libre mais encadrée. D'après l'article R.4127-8 du code de la Santé Publique, le médecin « dans les limites fixées par la loi, [...] est libre de ses prescriptions qui seront celles qu'il estime les plus appropriées en la circonstance ». Les professionnels de santé peuvent ainsi prescrire hors AMM, sous leur propre responsabilité.

En ce qui concerne l'exposition effective des enfants et adolescents français aux antidépresseurs, il ressort d'une première estimation, faite à partir des données de consommation de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS), que 40 000 sujets seraient traités chaque année pour un diagnostic de dépression. Ce chiffre est à rapprocher des données de prévalence de la dépression chez enfants et les adolescents, telles que celles de l'Inserm en 1999, et indique qu'environ 10 à 20 % des cas feraient l'objet d'un traitement médicamenteux.^{1,2} La classe des antidépresseurs IRS représenterait 80 % des prescriptions. Toutefois, les traitements semblent, la plupart du temps, être de courte durée comme le montre une enquête réalisée par la CNAMTS d'Alsace où 76 % des remboursements d'antidépresseurs chez les enfants et les adolescents ne concernent qu'une seule délivrance.³

III - DISCUSSION

La consultation des participants et le débat qui a suivi ont permis de dégager un certain nombre de positions consensuelles concernant les modalités de prescription et de prise en charge.

1 - Modalités actuelles de recours aux antidépresseurs

Une nette différence a été faite entre la dépression de l'enfant et la dépression de l'adolescent. La dépression de l'enfant serait liée à des difficultés relationnelles et familiales et serait très sensible au contact avec le thérapeute. La dépression de l'adolescent s'inscrirait plutôt dans le cadre plus global de la psychopathologie de l'adolescence. En conséquence, l'approche thérapeutique de la dépression est différente pour les enfants et les adolescents.

• Enfants

La plupart des experts, malgré leurs champs d'exercice variés, ont affirmé ne traiter que très rarement les enfants par des antidépresseurs pour dépression. Le traitement de première intention reste la psychothérapie, que ce soit en médecine de ville ou en médecine hospitalière. Cependant, la prise d'un traitement médicamenteux concomitant peut améliorer les résultats de la psychothérapie, en augmentant la réceptivité à celle-ci, et être un outil utile à un moment ou à un autre de la prise en charge. Le fait de devoir prescrire hors AMM peut être un obstacle et un glissement vers les neuroleptiques existe.

• Adolescents

La prescription d'antidépresseurs augmente avec l'âge et est donc plus fréquente chez les adolescents que chez les enfants. L'indication en est principalement l'épisode dépressif majeur, mais ces traitements peuvent aussi être prescrits en cas de troubles anxieux sévères et de troubles du comportement alimentaire. L'âge auquel on commence à observer ces troubles a tendance à s'abaisser en même temps que l'âge de la puberté. On observe à présent de véritables syndromes dépressifs chez les 11-12 ans.

En ce qui concerne les adolescents, la pratique est plus diversifiée que pour les enfants mais les médecins généralistes préfèrent en référer au spécialiste et traitent rarement. Cependant, les délais d'attente pour les consultations spécialisées sont souvent longs, et il peut arriver qu'un traitement soit instauré en attendant l'avis spécialisé. De plus, certains experts psychiatres libéraux ont fait remarquer que 10 % seulement de leur activité concerne l'enfant et/ou l'adolescent.

Les médicaments les plus souvent prescrits sont les IRS, en particulier la sertraline. La part des IRS augmente avec l'âge des patients. Les benzodiazépines sont évitées dans la dépression de l'adolescent en raison des effets indésirables et des possibles détournements d'usage. Les experts ont par ailleurs largement insisté sur le fait que la prise en charge doit être globale. En effet, il est nécessaire de prescrire les médicaments en association avec une psychothérapie, de prendre le temps nécessaire en consultation et d'assurer un suivi pendant et après le traitement.

¹ Expertise collective Inserm. Troubles mentaux - dépistage et prévention chez l'enfant et l'adolescent. Inserm ed Paris, 2003. ISBN 2-85598-810-1.

² Son SE, Kirchner JT. Depression in children and adolescents. Am Fam Physician, 2000 ; 62 (10) :2297-308, 2311-2.

³ Schick J, Willem P, Weill G. Prescription de médicaments psychotropes aux enfants et aux adolescents. Revue médicale de l'Assurance Maladie, 2004 ; 35 (1) : 13-18.

2 - Evolution du contexte de prescription depuis la diffusion des premières données sur le risque (juin 2003)

La diffusion des données récentes quant à l'augmentation potentielle du risque suicidaire lié à la prise d'antidépresseurs a non seulement affecté les professionnels de santé, mais aussi le grand public et, plus précisément, l'entourage des patients (enfants et adolescents) déprimés.

• Professionnels de santé :

Les experts, dans l'ensemble, se montrent réservés quant à la réalité d'une augmentation du comportement suicidaire chez les enfants et les adolescents traités par antidépresseurs. En effet :

- les données elles-mêmes sont les résultats d'études qui n'ont pas été réalisées dans des conditions qui reflètent les pratiques médicales courantes, les antidépresseurs évalués au cours des essais cliniques étant notamment prescrits sans accompagnement psychothérapeutique ;
- aucune augmentation du nombre de suicides n'a été observée, en France, depuis la mise sur le marché des IRS ; ceci est confirmé par certaines données épidémiologiques internationales ;
- la mise en route d'un traitement, y compris psychothérapeutique, peut elle-même induire un comportement suicidaire ;
- peu d'experts ont été confrontés au suicide d'adolescents et lorsque cela était le cas, il ne s'agissait pas de sujets traités.

Toutefois, les participants à la réunion, quelle que soit leur spécialité, reconnaissent majoritairement avoir intégré les informations récentes dans leur pratique. Désormais, certains se disent « plus prudents vis-à-vis du risque suicidaire ».

La prise en compte de ces données retentit donc inévitablement sur leur exercice et leurs choix thérapeutiques. Les médecins se concertent désormais plus entre eux, à propos des indications et de la pertinence de la prescription des antidépresseurs. Une baisse du volume de prescription de ces derniers semble s'être amorcée fin 2004/début 2005. Un glissement vers les thymorégulateurs est, par ailleurs, observé par certains des experts.

• Entourage des patients :

Avant la médiatisation autour de l'éventuel risque suicidaire attribué aux antidépresseurs, certaines familles insistaient pour que leurs enfants reçoivent un traitement médicamenteux. Depuis, inquiètes, elles sont beaucoup moins demandeuses d'une telle prise en charge pour leur enfant. Parfois, elles souhaitent un arrêt du traitement, lorsque celui-ci a déjà été instauré. Un climat pathogène peut s'installer au sein des familles comportant un enfant ou un adolescent déprimé et traité, allant jusqu'à modifier les rapports familiaux (chantage au suicide...).

La communication médecin/famille s'avère donc primordiale. L'entourage doit, non seulement être informé sur les antidépresseurs et leurs propriétés, mais également être entendu. Un contrôle de ce qu'a compris la famille pourrait s'avérer nécessaire et, ainsi, contribuer au bon déroulement du traitement du patient.

3 - Les attentes des professionnels de santé

L'opinion générale exprimée par les experts est que le problème posé par l'utilisation des antidépresseurs chez l'enfant et l'adolescent relève essentiellement de la diffusion de recommandations de bonne pratique et d'informations à destination du grand public.

En effet, l'utilisation des antidépresseurs se faisant majoritairement en dehors de schémas validés, les prescripteurs demandent une grande souplesse de prescription et un meilleur accès aux informations ; notamment sur :

- les correspondants et les structures vers lesquels il est possible d'orienter les jeunes patients nécessitant une prise en charge ;
- les données consultables et qui pourraient être transmises aux familles ;
- les moyens de suivi des patients et de prévention du risque de suicide.

Quant à d'éventuelles mesures de restriction, elles sont considérées comme plutôt dommageables, aussi bien par ceux qui ne seraient pas à priori directement touchés, comme les spécialistes hospitaliers, que par les prescripteurs plus occasionnels, comme les médecins généralistes. Ceci pour plusieurs raisons :

- des restrictions compliqueraient une pratique rendue déjà difficile par le manque de structures et de temps disponibles ;
- il pourrait y avoir un risque de glissement de la prescription vers des classes thérapeutiques qui ne sont pas forcément adaptées (neuroleptiques, thymorégulateurs), voire potentiellement problématiques (benzodiazépines) ;
- enfin, de façon plus marginale, ces mesures augmenteraient le climat anxiogène perçu au niveau des familles, voire l'émergence d'actions en justice.

IV - CONCLUSION

Les experts ont largement exprimé leurs réticences vis-à-vis d'éventuelles mesures de restriction de la prescription. En effet :

- Le recours aux antidépresseurs ne se fait jamais en première intention chez les enfants et les adolescents.
- Les antidépresseurs peuvent être utiles aux médecins généralistes dans le cadre d'une prise en charge globale et s'avèrent nécessaires dans certaines circonstances particulièrement difficiles, par exemple lorsque l'accès aux soins spécialisés est retardé. Ceci est surtout vrai en ce qui concerne les adolescents.
- Un risque de report de prescription vers d'autres classes thérapeutiques existe. Ces dernières ne sont pas adaptées à la prise en charge de la dépression et peuvent même avoir des effets délétères (benzodiazépines, neuroleptiques).

Il a été souligné que, pour sensibiliser le grand public au bon usage des antidépresseurs, les professionnels de santé souhaitent disposer d'informations accessibles et non anxiogènes à relayer aux patients et à leur famille, tant lors de la décision de traiter que lors du suivi.

L'ensemble du groupe confirme qu'au vu de ces éléments, la prescription d'antidépresseurs aux enfants et aux adolescents reste un acte réfléchi, mais qu'il ne paraît pas pertinent de proposer des mesures plus restrictives, telle la prescription réservée aux spécialistes.

LISTE DES PARTICIPANTS

Experts externes

Docteur Michel Botbol Fédération Française de Psychiatrie 92330 SCEAUX
Docteur Alain Braconnier Centre Philippe Paumelle 75013 PARIS
Docteur Patrick Carlier Cabinet de médecine générale 91430 VAUHALAN
Docteur Pierrick Cressard Conseil national de l'Ordre des médecins 45560 SAINT DENIS EN VAL
Docteur Pierre Foucaud Société Française de Pédiatrie 78150 LE CHESNAY
Docteur Jean-Luc Gallais MG-France 75011 PARIS
Professeur Philippe Jeammet Institut Mutualiste Montsouris 75014 PARIS
Docteur Jean-Luc Jurin Confédération des Syndicats Médicaux Français 57200 SARREGUEMINES
Professeur Jean-Pierre Lépine Hôpital Fernand Widai 75010 PARIS
Docteur Jean-Pierre Micolle Cabinet de médecine générale 69380 CHAZAY D'AZERGUES
Docteur Diane Purper-Ouakil Hôpital Robert Debré 75019 Paris
Monsieur Stéphane Renou Hôpital Robert Debré 75019 Paris
Madame Claire Sevin Conseil National de l'Ordre des pharmaciens 92140 CLAMART
Professeur Daniel Vittecoq Président de la Commission d'AMM 94800 VILLEJUIF
Docteur Bertrand Welniarz Fédération Française de Psychiatrie 93330 NEUILLY SUR MARNE
Docteur Catherine Zittoun CMP Maison Blanche 75019 PARIS

Afssaps

Docteur Anne Castot Chef du département de la coordination des vigilances, de la gestion des risques et de l'information scientifique

Madame Julie Cavalier Affaires réglementaires

Docteur Catherine Deguines Chef de l'unité pharmaco-toxico-clinique N° 3

Madame Nathalie Deleau Unité de pharmacovigilance

Monsieur Bernard Delorme Département de la coordination des vigilances, de la gestion des risques et de l'information scientifique

Docteur Nathalie Hoog-Labouret Cellule pédiatrie

Docteur Carmen Kreft-Jais Afssaps, Adjointe au chef de département chargée de la pharmacovigilance

Madame Carole Le Saulnier-Martin Service des affaires juridiques et européennes

Docteur Florence Pons Unité pharmaco-toxico-clinique N° 3

Madame France Rousselle Afssaps, Affaires réglementaires

Mademoiselle Delphine Saragoussi Département de la coordination des vigilances, de la gestion des risques et de l'information scientifique

Mademoiselle Aurore Tricotel Département de la coordination des vigilances, de la gestion des risques et de l'information scientifique

Madame Emmanuelle Wargon Adjointe au Directeur général

Direction générale de la santé

Docteur Catherine Dartiguenave Sous-direction SD 6C de la santé mentale

Docteur Nadine David Sous-direction SD 3A du médicament

Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins

Docteur Michel Gentile Organisation de l'offre régionale de soins et des populations spécifiques

AGENCE FRANÇAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE

Sécurité sanitaire & vigilance ➤ le point sur ➤ canicule & produits de santé

Canicule et produits de santé

mise à jour: 20 juin 2005

lire aussi

[recommandations sur la protection solaire](#) (

* Canicule et médicaments

L'exposition d'un individu à une température extérieure élevée, pendant une période plus ou moins longue, sans possibilité de récupération, est susceptible d'entraîner de graves complications dues à une réponse insuffisante ou inadaptée des mécanismes de thermorégulation.

L'adaptation à la chaleur met en jeu des mécanismes de défense dont l'efficacité peut être diminuée ou retardée. Certains fragilisés s'adapteront plus lentement et plus difficilement à des températures extérieures élevées. C'est notamment le cas des personnes âgées, ce d'autant plus qu'elles sont atteintes de pathologies sous-jacentes (en particulier cardiovasculaires, rénales, neuropsychiatriques), traitées en conséquence par des médicaments et qu'elles ont perdu leur autonomie.

De même, l'exposition à des températures élevées, pour des périodes plus ou moins prolongées, peut avoir une incidence sur la conservation des médicaments, particulièrement ceux nécessitant des précautions particulières de stockage et de conservation.

➤ [plus d'informations sur le site du ministère de la santé](#)

- ✧ [Mise au point sur le bon usage des médicaments en cas de vague de chaleur](#) (avril 2005) format pdf, 153ko
Les connaissances disponibles sur les risques liés à l'utilisation des médicaments en cas de vague de chaleur. Des recommandations sur le bon usage des médicaments, en particulier pour les patients à risque.
 - [Médicaments susceptibles d'altérer l'adaptation de l'organisme à la chaleur](#) (avril 2005) format pdf, 74ko
Tableau récapitulatif
- ✧ [Mise au point sur la conservation des médicaments en cas de vague de chaleur](#) (29/04) format pdf, 104ko
Recommandations sur la conservation des médicaments lors de fortes variations de température.
- ✧ [Vous et votre traitement en cas de vague de chaleur](#)
Informations destinées aux patients (03/06/04)

* Canicule et lecteurs de glycémie

L'exposition à de fortes chaleurs constitue une agression pour l'organisme. Parmi les complications les plus graves, les patients à risque risquent une déshydratation, un coup de chaleur ou le déséquilibre d'une maladie, comme le diabète.

L'exposition à des températures élevées, pour des périodes plus ou moins prolongées peut avoir une incidence sur la conservation et l'utilisation des bandelettes (ou électrodes), des solutions de contrôle et des lecteurs de glycémie.

Il est recommandé de se préparer à l'avance à des périodes de canicule en se familiarisant avec les conditions de conservation et d'utilisation.

Il faut être particulièrement vigilant sur les résultats obtenus en cas de canicule.

- ✧ [Mise au point sur la conservation et l'utilisation des lecteurs de glycémie et de leurs réactifs associés en cas de vague de chaleur](#) (10/06/05)
- ✧ [Vous et votre suivi glycémique à l'aide d'un lecteur de glycémie en cas de vague de chaleur](#)
Informations destinées aux patients diabétiques (10/06/05)



Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

Mise au point sur le bon usage des médicaments en cas de vague de chaleur

En cas de vague de chaleur, deux complications de gravité croissante sont à craindre, le syndrome d'épuisement-déshydratation et le coup de chaleur.

- le syndrome d'épuisement-déshydratation est la conséquence de l'altération du métabolisme hydrosodé provoqué notamment par la perte sudorale ; il apparaît en quelques jours.
- le coup de chaleur résulte d'une défaillance aiguë de la thermorégulation et constitue une urgence médicale extrême car il est à la fois d'apparition très rapide (1 à 6 heures) et d'évolution fatale (en moins de 24 heures) s'il n'est pas rapidement pris en charge.

De nombreux facteurs de risque individuels parmi lesquels l'âge extrême (nourrisson, enfant, personne âgée), les pathologies chroniques et les médicaments qui leur sont associés, peuvent altérer l'adaptation de l'organisme en cas de « stress thermique ». La personne âgée est particulièrement vulnérable en situation de forte chaleur climatique en raison d'une altération de sa capacité à ressentir la soif, d'un moindre contrôle de l'homéostasie du métabolisme hydrosodé et d'une diminution de ses capacités de thermorégulation par la transpiration. L'existence d'une dépendance (à l'extrême le confinement au lit) est un facteur de risque majeur. L'isolement social accroît tous ces risques.

Les données de la littérature actuellement disponibles ne permettent pas de considérer les médicaments comme facteurs de risque déclenchant des états pathologiques induits par la chaleur lorsqu'ils sont correctement utilisés. On peut seulement expliquer et prévoir, sur la base de leurs mécanismes d'actions, des effets potentiellement délétères de certains médicaments sur l'adaptation de l'organisme à la chaleur.

C'est donc la connaissance de l'ensemble des facteurs de risque, y compris le traitement médicamenteux déjà en place, qui permettra de proposer les mesures de prévention et de suivi adaptées à mettre en oeuvre en cas de vague de chaleur pour limiter les risques de survenue de syndrome d'épuisement-déshydratation ou de coup de chaleur chez les sujets fragilisés et sous traitement médicamenteux.

L'adaptation d'un traitement médicamenteux en cours doit être envisagée au cas par cas. Toute diminution de la posologie ou tout arrêt d'un médicament, doit être un acte raisonné qui doit prendre en compte la pathologie traitée, le risque de syndrome de sevrage et le risque d'effet indésirable. Aucune règle générale et/ou systématique ne peut être proposée pour la modification des schémas posologiques.

1- LES RISQUES INDUITS PAR LES MEDICAMENTS SUR L'ADAPTATION DE L'ORGANISME A LA CHALEUR

L'analyse des épisodes précédents de canicule dans différentes régions du Monde permet de montrer que **les médicaments**, parmi l'ensemble des facteurs individuels, **ne sont pas les facteurs déclenchant du coup de chaleur**. Ils sont effectivement présents parmi les éléments recensés et communs à beaucoup de sujets atteints de coup de chaleur ou de syndrome d'épuisement-déshydratation, mais **il n'a pu être établi de relation causale entre la consommation de médicaments et la survenue d'un coup de chaleur**.

Cependant, **certains médicaments**, en interagissant avec les mécanismes adaptatifs de l'organisme sollicités en cas de température extérieure élevée, **pourraient contribuer à l'aggravation des états pathologiques graves** induits par une trop longue ou une trop forte exposition à la chaleur (syndrome d'épuisement-déshydratation ou coup de chaleur).

❖ Les données de la littérature

Deux revues récentes (Basu¹ et Besancenot², 2002) font référence aux résultats d'une étude cas-témoin ancienne (Kilbourne³, 1982) qui n'a pas montré d'augmentation significative du risque de décès par coup de chaleur lorsqu'un ou plusieurs médicaments étaient présents y compris les neuroleptiques, les anticholinergiques, les diurétiques, les sympathomimétiques, les hormones thyroïdiennes et les hypnotiques. Le rôle des médicaments a été évoqué et discuté dans de nombreux articles. Toutefois, il n'a pas été possible d'établir de relation de causalité entre la prise d'un médicament et la survenue d'un coup de chaleur.

Plus récemment, dans les suites de l'épisode de canicule survenu en France en août 2003, l'InVS a réalisé deux études cas-témoins afin d'identifier les facteurs de risque de décès chez les personnes âgées selon leur lieu de résidence (domicile ou institution)⁴. Ces études n'étaient pas construites pour étudier spécifiquement le facteur de risque « médicament ». Elles montrent qu'un certain nombre de pathologies (en particulier les escarres et la dénutrition) et quelques traitements médicamenteux sont liés au décès, mais ne permettent pas de conclure à l'existence d'un lien de causalité entre la prise d'un médicament et le décès.

Le médicament doit plutôt être considéré comme un marqueur de l'état clinique initial des patients victimes d'un coup de chaleur ou décédés lors d'un épisode de canicule. En effet, la plupart de ces patients apparaissent porteurs d'une pathologie chronique et d'un traitement médicamenteux associé.

❖ Les médicaments à prendre en considération dans l'analyse des facteurs de risque

D'un point de vue théorique et **sur la base de leurs mécanismes d'action** (propriétés pharmacodynamiques et profil pharmacocinétique), **un certain nombre de médicaments doivent être pris en considération dans l'analyse des facteurs de risque chez les sujets susceptibles d'une moindre adaptation à la chaleur**.

En effet, des médicaments peuvent contribuer à l'aggravation du syndrome d'épuisement et du coup de chaleur. De plus, certains médicaments peuvent provoquer à eux seuls des hyperthermies dans des conditions normales de températures. Enfin, des médicaments peuvent aussi indirectement aggraver les effets de la chaleur.

¹ Basu R, Samet JM. Relation between elevated ambient temperature and mortality : a review of the epidemiologic evidence. *Epidemiol Rev* 2002; 24(2) : 190-202

² Besancenot JP. Vagues de chaleur et mortalité dans les grandes agglomérations urbaines. *Environnement Risques et Santé* 2002 ; 1(4) : 229-240

³ Kilbourne EM, Choi K, Jones TS, Thacker SB. Risk factors for heatstroke : a case-control study. *JAMA* 1982; 247 (24) : 3332-3336

⁴ Etude des facteurs de décès des personnes âgées résidant à domicile durant la vague de chaleur d'août 2003. Institut de veille sanitaire : juillet 2004

Etude des facteurs de décès des personnes âgées résidant en institution durant la vague de chaleur d'août 2003. Institut de veille sanitaire : avril 2005

➤ **Les médicaments susceptibles d'aggraver le syndrome d'épuisement-déshydratation et le coup de chaleur :**

- Les médicaments provoquant des troubles de l'hydratation et des troubles électrolytiques, notamment :
 - les diurétiques, en particulier les diurétiques de l'anse (furosémide)
- Les médicaments susceptibles d'altérer la fonction rénale, notamment :
 - tous les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) comprenant les AINS classiques ou « conventionnels », les salicylés à des doses supérieures à 500 mg/j et les inhibiteurs sélectifs de la COX-2
 - les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
 - les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II
 - certains antibiotiques (notamment les sulfamides)
 - certains antiviraux (notamment l'indinavir)
- Les médicaments ayant un profil cinétique pouvant être affecté par la déshydratation (par modification de leur distribution ou de leur élimination), notamment :
 - les sels de lithium
 - les anti-arythmiques
 - la digoxine
 - les anti-épileptiques
 - certains antidiabétiques oraux (biguanides et sulfamides hypoglycémiants)
 - les hypocholestérolémiants (statines et fibrates)
- Les médicaments pouvant empêcher la perte calorique de l'organisme par une action à différents niveaux :
 - *les médicaments pouvant perturber la thermorégulation centrale : neuroleptiques et agonistes sérotoninergiques ;*
 - *les médicaments pouvant perturber la thermorégulation périphérique :*
 - les médicaments à propriétés anticholinergiques par limitation de la sudation, notamment :
 - les antidépresseurs tricycliques
 - les antihistaminiques H1 de première génération
 - certains antiparkinsoniens (trihexyphénidyle, tropatépine, bipéridène...)
 - certains antispasmodiques (tiémonium, dihexyvéline...), en particulier ceux à visée urinaire (oxybutinine, tolterodine, trospium ...)
 - les neuroleptiques, y compris les antipsychotiques dits atypiques
 - le disopyramide (anti-arythmique)
 - le pizotifène (antimigraigneux)
 - les vasoconstricteurs périphériques par limitation de la réponse vasodilatatrice, notamment :
 - les agonistes et amines sympathomimétiques utilisés :
 - ➔ dans le traitement de la congestion nasale par voie systémique (pseudoéphédrine, néosynéphrine, phénylpropanolamine ...)
 - ➔ dans le traitement de l'hypotension orthostatique (éthyléfrine, heptaminol ...)
 - certains antimigraigneux (dérivés de l'ergot de seigle, triptans)
 - les médicaments pouvant limiter l'augmentation du débit cardiaque réactionnelle à une augmentation du débit sanguin cutané, notamment :
 - par déplétion : les diurétiques,
 - par dépression du myocarde : les bêta-bloquants.
 - *les hormones thyroïdiennes par augmentation du métabolisme basal induisant la production endogène de chaleur.*

➤ **Les médicaments pouvant induire une hyperthermie**

Deux situations sont bien connues pour favoriser les dysrégulations thermiques, que ce soit dans des conditions normales de température ou en période de canicule. A ce titre, l'utilisation des produits suivants doit être intégrée dans l'analyse des facteurs de risque, bien qu'ils n'aient jamais été retenus comme facteurs déclenchant de coup de chaleur en cas de vague de chaleur :

- le syndrome malin des neuroleptiques : tous les neuroleptiques sont concernés.
- le syndrome sérotoninergique :
Les agonistes sérotoninergiques et assimilés sont en particulier : les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ainsi que d'autres antidépresseurs (les tricycliques, les inhibiteurs de la monoamine oxydase, la venlafaxine), les triptans et la buspirone. Le risque de syndrome sérotoninergique est lié le plus souvent à l'association de ces produits.

➤ **Les médicaments pouvant indirectement aggraver les effets de la chaleur**

- Les médicaments pouvant abaisser la pression artérielle et donc induire une hypoperfusion de certains organes (SNC), notamment tous les médicaments anti-hypertenseurs et les anti-angineux.
- Tous les médicaments agissant sur la vigilance, pouvant altérer les facultés à se défendre contre la chaleur.

Par ailleurs, l'usage de certaines drogues, en particulier les substances amphétaminiques et la cocaïne, ainsi que l'alcoolisme chronique sont aussi des facteurs de risque pouvant aggraver les conséquences de la chaleur.

Tableau récapitulatif

❖ MEDICAMENTS SUSCEPTIBLES D'AGGRAVER LE SYNDROME D'EPUISEMENT-DESHYDRATATION ET LE COUP DE CHALEUR	
Médicaments provoquant des troubles de l'hydratation et des troubles électrolytiques	Diurétiques, en particulier les diurétiques de l'anse (furosémide)
Médicaments susceptibles d'altérer la fonction rénale	AINS (comprenant les salicylés > 500 mg/j, les AINS classiques et les inhibiteurs sélectifs de la COX-2) IEC Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II Sulfamides Indinavir
Médicaments ayant un profil cinétique pouvant être affecté par la déshydratation	Sels de lithium Anti-arythmiques Digoxine Anti-épileptiques Biguanides et sulfamides hypoglycémiants Statines et fibrates
Médicaments pouvant empêcher la perte calorifique	Au niveau central Neuroleptiques
	Au niveau périphérique Agonistes sérotoninergiques Médicaments à propriétés anticholinergiques
	Vasoconstricteurs - antidépresseurs tricycliques - antihistaminiques de première génération - certains antiparkinsoniens - certains antispasmodiques, en particulier ceux de la sphère urinaire - neuroleptiques - disopyramide - pizotifène
	Médicaments limitant l'augmentation du débit cardiaque - agonistes et amines sympathomimétiques - certains antimigraux (dérivés de l'ergot de seigle, triptans) - bêta-bloquants - diurétiques
Par modification du métabolisme basal	
Hormones thyroïdiennes	
❖ MEDICAMENTS POUVANT INDUIRE UNE HYPERTHERMIE (dans des conditions normales de température ou en cas de vague de chaleur)	
Neuroleptiques	
Agonistes sérotoninergiques	
❖ MEDICAMENTS POUVANT AGGRAVER LES EFFETS DE LA CHALEUR	
Médicaments pouvant abaisser la pression artérielle	Tous les antihypertenseurs
Médicaments altérant la vigilance	Les anti-angineux

2- LES RECOMMANDATIONS

En cas de vague de chaleur, les mesures préventives les plus importantes et les plus immédiates à mettre en place reposent sur :

- La surveillance de l'état général des patients au plan clinique et biologique tenant compte de l'ensemble des facteurs de risque,
- et sur un ensemble de mesures hygiéno-diététiques, notamment le rafraîchissement, l'aération et l'hydratation.

En aucun cas il n'est justifié d'envisager d'emblée et systématiquement une diminution ou un arrêt des médicaments pouvant interagir avec l'adaptation de l'organisme à la chaleur.

Il est nécessaire de procéder à une **évaluation clinique de l'état d'hydratation** des personnes à risque avant de prendre toute décision thérapeutique, **complétée** notamment par :

- une évaluation des apports hydriques ;
- le recueil du poids, de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle du patient ;
- un bilan ionogramme complet avec créatininémie et évaluation de la clairance de la créatinine par la formule de Cockcroft et Gault.

En cas de vague de chaleur, il est recommandé aux professionnels de santé qui sont amenés à prendre en charge des patients présentant des facteurs de risque de :

- dresser la liste des médicaments pris par le patient, qu'ils soient sur prescription ou en automédication ;
- identifier les médicaments pouvant altérer l'adaptation de l'organisme à la chaleur, en consultant la liste figurant sur le présent document et en se reportant avec attention aux mentions légales des médicaments (RCP) qui comportent les informations nécessaires pour procéder à cette évaluation ;
- réévaluer l'intérêt de chacun des médicaments en termes de bénéfice-risque individuel et supprimer tout médicament qui apparaît soit inadapté, soit non indispensable, en tenant compte de la pathologie traitée, de l'état pathologique, du risque de syndrome de sevrage et d'effets indésirables ; en particulier faire très attention chez le sujet âgé à l'association de médicaments néphrotoxiques ;
- éviter la prescription d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, particulièrement néphrotoxiques en cas de déshydratation ;
- en cas de fièvre, éviter aussi la prescription de paracétamol en raison de son inefficacité pour traiter le coup de chaleur et d'une possible aggravation de l'atteinte hépatique souvent présente ;
- en cas de prescription de diurétique, vérifier que les apports hydriques et sodés sont adaptés ;
- recommander au patient de ne prendre aucun médicament sans avis médical, y compris les médicaments délivrés sans ordonnance.

C'est au terme de cette réévaluation qu'une adaptation particulière du traitement, si elle est justifiée, peut être envisagée en considérant que toutes les mesures générales de correction de l'environnement immédiat et de l'accès à une bonne hydratation sont correctement suivies.

Mise au point sur la conservation des médicaments en cas de vague de chaleur

Avant toute autorisation de mise sur le marché (AMM), tous les médicaments sont soumis à des essais de stabilité dans des conditions standardisées et internationalement reconnues. La durée et les conditions de conservation des médicaments sont fixées en fonction des résultats de ces essais de stabilité.

Les conditions particulières de conservation figurent sur le conditionnement des médicaments : médicaments à conserver entre +2 et +8 °C ou médicaments à conserver à une température inférieure à 25 ou à 30°C. Certains médicaments peuvent ne pas avoir de mentions particulières de conservation. En absence de mention spécifique, c'est la conservation à température ambiante qui prévaut (la température ambiante s'entend pour un climat continental).

En cas d'exposition à la chaleur, soit lors d'une période de canicule, soit lors de transport dans des conditions où la température n'est pas contrôlée ou maîtrisée, les recommandations suivantes peuvent être faites :

> Cas des médicaments comportant des mentions particulières de conservation :

✓ Médicaments à conserver entre +2 et +8° C

La conservation de ces médicaments s'effectue généralement dans des réfrigérateurs ou dans des chambres froides. La canicule sera donc sans conséquence sur leur stabilité si les conditions de conservation sont bien respectées et que le médicament est sorti du réfrigérateur quelques minutes avant son utilisation.

En cas de température extérieure élevée, il est recommandé de les utiliser assez rapidement une fois sortis du réfrigérateur.

✓ Médicaments à conserver à une température inférieure à 25 ou à 30°C

Ces conditions de conservation imposent une limite supérieure de tolérance pour la température à laquelle les médicaments peuvent être exposés. Toutefois, le dépassement ponctuel (quelques jours à quelques semaines) de ces températures n'a pas de conséquence sur la stabilité ou la qualité de ces médicaments. En effet, pour pouvoir bénéficier de ces conditions de conservation, il aura été démontré qu'après exposition de plusieurs semaines à une température constante régulée et contrôlée de 40°C, les médicaments ne se dégradent pas. Ainsi, quelques jours d'exposition du médicament à des températures supérieures à 30°C seront sans effet sur la qualité du médicament. En effet, lors d'une canicule, les températures ambiantes ne se situent pas constamment à 40°C, et par ailleurs la température atteinte au cœur du médicament reste inférieure dans la majorité des cas à la température ambiante grâce à la limitation des échanges thermiques qu'apportent l'emballage et le lieu de stockage qui sont généralement clos. Ainsi, les médicaments stockés dans des conditions normales au domicile des patients ou dans les pharmacies sont exposés, lors de canicule, à des conditions de stress thermique inférieures aux températures des épreuves de stabilité.

> Cas des médicaments conservés à température ambiante (ne comportant aucune mention particulière de conservation) :

Ces médicaments ne craignent pas une exposition aux températures élevées, telles qu'observées pendant les périodes de canicule. En effet, pour ces médicaments, il a pu être démontré dans les essais de stabilité, qu'ils ne se dégradent pas lorsqu'ils sont exposés à des températures de 40°C pendant 6 mois.

Ainsi, et pour les mêmes raisons qu'exposées ci-dessus, ces médicaments ne craignent pas les températures qui peuvent être atteintes dans les sites de stockage en cas de canicule.

Ces recommandations sont valides pour des conditions de conservation habituelles des médicaments (armoire à pharmacie, entrepôt normalement ventilé).

> Cas particuliers :

Formes pharmaceutiques particulières :

Certaines formes pharmaceutiques (suppositoires, ovules, crèmes, ...) sont assez sensibles aux élévations de température. Dans ce cas, ce n'est pas le principe actif qui est sensible à la chaleur, mais la forme pharmaceutique. Il est alors relativement facile de juger du maintien de la qualité de ces médicaments après exposition à la chaleur puisque c'est l'aspect du produit à l'ouverture (aspect normal et régulier, suppositoire non fondu ...) qui indiquera la stabilité de ces médicaments. Tout produit dont l'apparence extérieure aura été visiblement modifiée ne devrait pas être consommé, dans la mesure où cette altération de l'aspect extérieur pourrait être un indicateur d'une modification des propriétés de la forme pharmaceutique.

Médicaments utilisés dans des conditions particulières :

1- transport par les particuliers

Lorsque les particuliers transportent leurs médicaments, les mêmes précautions de conservation doivent s'appliquer. Ainsi,

- les médicaments à conserver entre +2 et +8° C doivent être transportés dans des conditions qui respectent la chaîne du froid (emballage isotherme réfrigéré), mais sans provoquer de congélation du produit.
- les médicaments à conserver à une température inférieure à 25 ou à 30°C, de même que les médicaments à conserver à température ambiante, ne doivent pas être exposés trop longtemps à des températures élevées telles que celles fréquemment relevées dans les coffres ou les habitacles de voitures exposées en plein soleil. Il est conseillé, par mesure de prudence, de les transporter dans un emballage isotherme non réfrigéré.

2- utilisation dans les véhicules sanitaires d'urgence

Lors de stockage/conservation/transport et utilisation dans des véhicules sanitaires la température peut dépasser les 40°C. Ce dépassement est particulièrement à risque pour les médicaments en solution (les échanges thermiques avec l'air ambiant et la montée en température sont beaucoup plus rapides pour une solution que pour une forme solide) et les médicaments pour lesquels les conditions de conservation imposent une température ne devant pas dépasser 25°C. Compte tenu de la relative fragilité de ces produits, il est à craindre qu'une exposition non contrôlée à une température élevée et pour un temps d'exposition plus ou moins variable, entraîne une dégradation potentielle conduisant à une perte probable d'activité, voire à la formation de produits de dégradation qui pourraient être potentiellement toxiques. Aussi, à titre de précaution, il est recommandé, lors des périodes de fortes chaleurs, d'adopter des conditions optimisées de conservation de ces produits (par exemple disposer d'emballages isothermes qui réduiraient les échanges thermiques) et/ou, lorsque il n'est pas possible de garantir leur conservation dans les conditions optimales, de procéder de façon régulière au remplacement des produits ainsi exposés.

L'afssaps a élaboré ces mises au point à partir des évaluations d'un groupe multidisciplinaire d'experts :

D. Armengaud, Ph. Bourrier, A. Castot, C. Caulin, D. Daube, C. Deguines, P. Demolis, G. Deray, M. Dettileux, N. Deye, J. Doucet, A. Gayot, Ch. Jacquot, JP. Lépine, C. Lorente, L. Merle, JJ. Monsuez, F. Piette, O. Réveillaud, C. Rey-Quinio, A. Rouleau, A. Sawaya, C. Théry, JH. Trouvin, D. Vesque, P. Vexiau, D. Vittecoq, M. Ziegler

Fiche 4.8 Personnes souffrant de troubles mentaux et / ou consommant des psychotropes

Facteurs de risque individuels

- **Les personnes souffrant de maladies mentales** figurent parmi les groupes de population les plus vulnérables et fragiles. Elles voient leur risque relatif de décès majoré en moyenne de plus de 30 %, et parfois de 200 %, lors des vagues de chaleur. Cette sensibilité accrue était déjà attestée vers 1950, avant l'introduction des psychotropes : **la maladie mentale est, en elle-même, un facteur de surmortalité par temps chaud**. L'accroissement du risque procéderait d'une **vulnérabilité physiologique**, car les neurotransmetteurs impliqués dans la régulation de la température interne entrent en jeu dans au moins deux processus pathologiques : **la schizophrénie et la dépression**.
- Il résulterait également d'une **insuffisante prise de conscience du danger** représenté par la chaleur, ce qui peut conduire à des comportements inappropriés : des adultes jeunes sont alors souvent concernés (près de la moitié des moins de 65 ans victimes de la vague de chaleur au Wisconsin en 1995 [Kaiser et al 2001] et à Chicago en 1999 [Naughton MP 2002] souffraient de troubles mentaux, dépression comprise ; de même, selon le rapport InVS d'octobre 2003, 41 % des personnes de moins de 60 ans (et 30 % de plus de 60 ans) décédées début août 2003 en établissement de santé souffraient de maladie mentale).
- **Le grand âge conjugué à des troubles mentaux ou cognitifs accroît encore le risque**

Causes iatrogènes

Parmi les principaux facteurs de risque aggravant mais non déclenchant de pathologies liées à la chaleur, on trouve **la prise de certains médicaments**, notamment les **traitements par neuroleptiques**, par les **sels de lithium** et par certains **anti-dépresseurs**. Voir fiche 4.4

Remarques :

Les anxiolytiques / hypnotiques

Qu'elles soient utilisées comme hypnotiques ou comme tranquillisants, les benzodiazépines sont très souvent prescrites à de trop fortes posologies chez les sujets âgés. Or, la moindre perturbation de l'élimination rénale ou du catabolisme hépatique de personnes fragiles ou fragilisées, entraîne une élévation des taux plasmatiques avec diminution du tonus musculaire, titubations, vertiges puis une confusion mentale à l'origine de troubles du comportement et de chute. Il ne faut pas oublier que la perte de sommeil peut être le premier signe d'une pathologie liée à la chaleur, qu'il convient donc de ne pas traiter comme un trouble lié à un somnifère.

La multiplication des associations médicamenteuses (associations de psychotropes mais également d'autres classes thérapeutiques telles que les diurétiques) peut aggraver le risque chez une personne âgée.

Lors de tout traitement psychotrope, il ne faut pas consommer de l'alcool

Recommandations

Avant l'été (alerte niveau 1)

Repérer et informer les personnes à risques

- les médecins généralistes et psychiatres, les médecins du travail, les associations d'usagers et de familles (UNAFAM, FNAP-PSY), le secteur hospitalier médecins et infirmiers en psychiatrie et les médecins des établissements médico-sociaux concernés informent les patients et leur famille des risques liés à la chaleur excessive
- Susciter l'inscription de ces personnes auprès de la mairie afin de demander des visites régulières (de bénévoles et/ou de professionnels) en cas de forte chaleur.

Lors de prévision d'une vague de chaleur (alerte niveau 2) ou durant une vague de chaleur (alerte niveau 3)

- rappeler les consignes de protection : limiter l'effort physique, attention à la tenue vestimentaire, l'exposition au soleil, danger des horaires 12 heures-16 heures, boissons, moyens de rafraîchissement,
- vérifier si la personne est suffisamment entourée
- inciter la personne à une prise de contact rapide et régulière.

LA CONSOMMATION DE PSYCHOTROPES DES PERSONNES AGEES EN FIN DE VIE : LE CAS DE LA CANICULE D'AOUT 2003

Entre le 1^{er} et le 31 août 2003, 56 557 personnes sont mortes en France métropolitaine, dont 42 659 personnes âgées de 70 ans ou plus⁹. Les experts de l'INSERM¹⁰ évaluent le nombre de décès liés à la canicule à environ 14 800 entre le 1^{er} et le 20 août 2003. Passée cette date, le nombre de décès a retrouvé le niveau moyen de ceux du mois d'août des années précédentes.

Le point de conjoncture n°23 (mars 2004) avait permis d'analyser, sur les dix-huit derniers mois de leur vie la consommation médicale des personnes décédées en août 2003, au travers de la fréquence mensuelle des consultations et des visites de leurs médecins ainsi que de celle des actes des infirmiers. Il montrait notamment que la canicule avait frappé des personnes dont la consommation de soins était plus élevée que celle d'autres de même âge et de même sexe, depuis au moins six trimestres. Ces personnes étaient donc certainement plus fragiles, ce qui accroissait leur risque de ne pouvoir résister aux effets de la canicule.

Le travail engagé a été poursuivi, à la demande de la Direction Générale de la Santé du Ministère de la Santé et de la Protection Sociale (DGS), qui a souhaité disposer d'un éclairage spécifique sur la consommation de médicaments, et en particulier de psychotropes, des personnes âgées décédées au cours de la canicule d'août 2003. Un encadré méthodologique (cf. page 50) précise les conditions dans lesquelles cette nouvelle étude a été réalisée.

Le travail présenté ici est le résultat d'une collaboration entre les statisticiens de l'Assurance Maladie et les médecins et pharmaciens de la DGS (Dr Muriel DAHAN, Dr Catherine DARTIGUENAVE, Dr Bruno FALISSARD, Dr Frédéric ROUILLON), ainsi que ceux de la Direction du Service Médical de la CNAMTS (Dr Alain WEILL).

Les médicaments psychotropes : quelques définitions et quelques chiffres

Les médicaments psychotropes sont des substances qui agissent sur l'activité cérébrale. Qu'ils soient utilisés seuls ou associés à d'autres thérapies, ces médicaments visent à réduire de manière significative la gravité et la durée des troubles psychiques. Les cinq catégories de psychotropes sont les suivantes :

Les hypnotiques (ou somnifères) sont des médicaments inhibiteurs de l'éveil et de la vigilance (par exemple Imovane®, Stilnox®). Ils sont prescrits en cas d'insomnie et provoquent un sommeil normal c'est-à-dire avec conservation des cycles de sommeil. Ils sont très nombreux et très variés, ce sont notamment des benzodiazépines ou des antihistaminiques. En traitement prolongé, ils sont susceptibles de provoquer une dépendance.

Les anxiolytiques (ou tranquillisants mineurs) sont, comme leur nom l'indique, des substances destinées à combattre l'anxiété et le stress. Ils sont sédatifs mais à plus fortes doses que les somnifères. A dose normale, ils entraînent une somnolence qui les rend incompatibles avec la conduite d'un véhicule. Il existe des effets indésirables dont le risque de dépendance, les troubles de la mémoire et le risque de sédation. On y trouve principalement les benzodiazépines (par exemple Temesta®, Lexomil®).

⁹ Source : INSERM - Centre épidémiologique sur les causes médicales de décès.

¹⁰Cf. "Surmortalité liée à la canicule d'août 2003, rapport d'étape. Estimation de la surmortalité et principales caractéristiques épidémiologiques" - INSERM - Denis HEMON, Eric JOUGLA, septembre 2003.

Les neuroleptiques (ou tranquillisants majeurs) atténuent l'excitation psychomotrice, les comportements agressifs, les tensions affectives, les hallucinations et les délires. Ils sont sédatifs et provoquent une inhibition psychomotrice (indifférence au monde extérieur). Ils ont également un certain nombre d'effets indésirables tels que : sédation, effets neurologiques, effets endocriniens, effets anticholinergiques, effets cardiovasculaires et syndrome malin caractérisé notamment par des bouffées d'hyperthermie. Plusieurs familles de substances sont classées parmi les neuroleptiques : les phénothiazines, les butyrophénones et les benzamides.

Les antidépresseurs sont des médicaments qui stimulent l'humeur et l'état affectif des personnes atteintes de dépression avec des symptômes à caractère durable et invalidant. Ils sont constitués de plusieurs familles :

- Les antidépresseurs tricycliques (ou imipraminiques)
- Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)
- Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) dont font partie le Déroxat® et le Prozac®.

Les ISRS ont considérablement amélioré la prise en charge de la dépression car leurs effets secondaires sont beaucoup moins gênants qu'avec les IMAO et les antidépresseurs tricycliques. Certains entraînent une forme d'accoutumance et, dans ce cas, le traitement ne doit pas être interrompu brutalement.

Les thymorégulateurs (ou normothymiques) régulent les variations pathologiques de l'humeur. Parmi les thymorégulateurs, on distingue les antiépileptiques et les sels de lithium, ces derniers constituant un traitement curatif des accès maniaques. Le lithium est difficile à manier, il nécessite un bilan pré-thérapeutique rigoureux et des mesures régulières de la lithiémie. Ses effets indésirables, qu'ils soient précoces ou tardifs, sont nombreux.

Quelques chiffres

Selon l'IRDES¹¹, les Français sont les plus grands consommateurs de psychotropes en Europe. Une étude réalisée par l'Assurance Maladie¹² montre que durant l'année 2000, près de 25 % de la population protégée par le régime général avait bénéficié au moins une fois d'une prescription de psychotropes¹³.

Les psychotropes les plus utilisés étaient :

- les anxiolytiques (17 % de la population a bénéficié d'une prescription d'anxiolytiques au moins une fois dans l'année),
- les antidépresseurs (9.7 %),
- les hypnotiques (8.8 %),
- les neuroleptiques (2.7 %).

Trois médicaments psychotropes figurent parmi les 25 médicaments les plus prescrits : le Stilnox® (hypnotique), le Déroxat® (antidépresseur) et le Temesta® (anxiolytique).

D'une façon générale, la prévalence et la fréquence des remboursements de psychotropes augmentent avec l'âge.

¹¹ Institut de Recherche et de Documentation en Economie de la Santé, ex CREDES.

¹² Médicaments psychotropes : consommation et pratiques de prescription en France métropolitaine
— Données nationales 2000 — Revue médicale de l'Assurance Maladie volume 34 n°2 / avril-juin 2003

¹³ L'étude porte uniquement sur les prescriptions de ville

Ce constat est confirmé par les résultats de l'étude présentée dans ce document : globalement 65.4 % des personnes suivies dans cette étude ont consommé au moins un psychotrope entre janvier et juillet 2003. **Ce taux atteint même 72.7 % pour les personnes décédées en août 2003**, alors qu'il n'est « que » de 58.5 % pour les personnes encore vivantes au 31 décembre 2003. **Ainsi les trois quarts des personnes décédées en août 2003 avaient consommé des psychotropes au cours des mois précédents.**

L'équipe de la DGS a dressé parmi tous ces psychotropes une liste d'une centaine de psychotropes susceptibles d'être prescrits à des personnes adultes et dont les effets peuvent être amplifiés dans des périodes de forte chaleur (Cf. annexe 1 page 52). **60 % des personnes de l'étude ont consommé des psychotropes de cette liste entre janvier et juillet 2003, 68 % des personnes décédées en août et 52 % des personnes encore en vie fin 2003.**

La méthode de la présente étude est décrite en détail dans l'encart méthodologique, page 50. Elle repose en particulier sur la comparaison des consommations des personnes décédées en août 2003, avec celles d'un échantillon témoin composé de personnes âgées de 70 ans ou plus encore vivantes au 31 décembre 2003 (les principes de constitution de cet échantillon sont exposés dans ce même encart). On peut raisonnablement supposer que les personnes de cet échantillon qui sont décédées postérieurement au 31 décembre 2003, ne sont pas décédées des suites de la canicule.

Les psychotropes : des différences de consommation importantes entre les populations suivies

De janvier à juillet 2003, 25 822 personnes (59.8 % de l'ensemble des personnes sélectionnées pour l'étude) ont eu au moins une délivrance¹⁴ de psychotropes¹⁵. La proportion correspondante est de 67.8 % chez les personnes décédées en août 2003 et de 52.4 % chez les personnes de l'échantillon témoin. Comme dans le cas général, le Stilnox®, le Temesta® et le Deroxat® qui sont les trois psychotropes les plus consommés, font partie des 25 médicaments les plus fréquemment délivrés, toutes classes thérapeutiques confondues, aux personnes de 70 ans ou plus. Le tableau 1 ci-après fournit la répartition des consommateurs de psychotropes suivant la catégorie à laquelle ces médicaments appartiennent (antidépresseurs, anxiolytiques, hypnotiques, neuroleptiques, thymorégulateurs).

Tableau 1 : répartition des consommateurs de psychotropes par catégorie de psychotropes (janvier à juillet 2003)

Groupe	Effectifs			% des consommateurs de psychotropes		
	Ensemble	Personnes décédées en août 2003	Echantillon témoin	Ensemble	Personnes décédées en août 2003	Echantillon témoin
Anxiolytiques	14 921	7 901	7 020	57.8	56.0	59.9
Antidépresseurs	10 815	6 529	4 286	41.9	46.3	36.6
Hypnotiques	9 945	5 452	4 493	38.5	38.6	38.4
Neuroleptiques	5 524	3 884	1 640	21.4	27.5	14.0
Thymorégulateurs	1 159	792	367	4.5	5.6	3.1
Ensemble	25 822	14 110	11 712	100*	100*	100*

* : une même personne pouvant consommer des psychotropes de plusieurs groupes, la somme des pourcentages est supérieure à 100.

¹⁴ Dans ce document, on appellera « délivrance » l'ensemble des médicaments délivrés le même jour dans une officine après prescription par un même praticien. Cette notion diffère de la notion d'ordonnance car une personne n'achète pas systématiquement tous les médicaments d'une ordonnance.

¹⁵ Soulignons encore une fois que les psychotropes dont il est question ici (liste de la DGS) représentent 81.7 % de la dépense reconnue d'antiépileptiques, de psycholeptiques et de psychoanaleptiques (classification EPhMRA : European Pharmaceutical Market Research Association).

La proportion de consommateurs de psychotropes chez les personnes décédées en août 2003 est nettement plus élevée que chez les personnes de l'échantillon témoin pour les neuroleptiques (13.5 % de différence), les antidépresseurs (près de 10 %) et les thymorégulateurs (2.5 %). La différence n'est pas significative pour les hypnotiques. Le groupe des anxiolytiques est le seul groupe comportant une plus forte proportion de consommateurs dans l'échantillon témoin.

L'odds-ratio est un indicateur statistique qui permet de mesurer le «risque» relatif de décéder en août 2003, lié à la prise de tel ou tel groupe de psychotropes. La définition de cet indicateur et son interprétation sont détaillées en annexe 3 page 54.

Sur l'ensemble des délivrances de médicaments recensés par l'étude, psychotropes ou non, le tableau de l'annexe 4 (page 55) fournit la valeur de ces ratios et les bornes de leur intervalle de confiance à 95 %, concernant la prise ou la non prise de psychotropes, ainsi que la prise ou la non prise de chacun des cinq groupes de psychotropes.

Si l'on compare les deux populations étudiées (les personnes âgées décédées au mois d'août et celles encore en vie au 31 décembre 2003), la consommation de psychotropes apparaît associée à un risque de décès élevé. En effet, l'odds-ratio correspondant est de 1.91. Il est encore plus élevé chez les seuls consommateurs de neuroleptiques (2.9), en particulier d'antipsychotiques atypiques (3.23), et de thymorégulateurs (2.37 globalement, 2.52 pour les antiépileptiques).

On ne peut évidemment pas en déduire que la consommation de psychotropes ait eu un effet direct sur les décès, mais bien qu'elle était liée à un risque de décès plus important. Il est probable qu'une telle situation est avant tout le signe d'une utilisation de psychotropes d'autant plus massive que la fin de la vie est proche.

L'odds-ratio utilisé ici porte sur deux sous-populations qui ne représentent pas l'ensemble des personnes âgées de 70 ans ou plus, encore vivantes ou décédées à partir d'août 2003. Il manque en effet les personnes décédées entre septembre et décembre 2003. Dans ces conditions, ce n'est pas tant le niveau de ce ratio qui compte, que le fait qu'il soit supérieur à 1, ainsi que la hiérarchie obtenue entre les différentes classes de psychotropes.

Si l'on s'intéresse aux seuls consommateurs de psychotropes¹⁶, l'absorption de neuroleptiques semble associée à un «risque» de décès élevé (odds-ratio égal à 2.33 et à 2.52 pour les antipsychotiques atypiques, Cf. annexe 4 page 55). Il en est de même pour les thymorégulateurs (odds-ratio égal à 1.84 globalement, 1.96 pour les antiépileptiques). L'annexe 5 (page 56) fournit la répartition des consommateurs de psychotropes par sous-groupe de médicaments.

Si l'on compare maintenant la population des personnes décédées **pendant le pic de la canicule**, à celle des autres personnes décédées à un autre moment d'août 2003, la proportion des personnes ayant eu au moins une délivrance de psychotrope durant les sept derniers mois de leur vie est quasiment équivalente, respectivement 69 % et 66 %. Au sein de cette population, 32 % des délivrances de psychotropes comportent plus d'un psychotrope (cf. annexe 8, page 62), le psychotrope le plus délivré est le Stilnox® (18 % des personnes décédées en août 2003), suivi du Témesta® et du Deroxat® (13 %). Il n'y a pas de différence sensible dans la consommation de psychotropes entre les personnes décédées durant le pic de la canicule¹⁷ et les autres personnes décédées en août, excepté pour le Deroxat®, davantage consommé par les décédés pendant la canicule 14.2 % contre 11.6 % (odds ratio estimé à 1.25).

Par ailleurs, comme le montre le tableau 2 ci-après, qui représente, par groupe de psychotropes (selon la liste de la DGS), les proportions de personnes décédées ayant consommé des psychotropes durant les sept mois précédant leur décès, ce sont les anxiolytiques qui ont été le plus délivrés.

¹⁶ Il s'agit toujours de personnes faisant partie de l'une ou l'autre des deux populations suivies

¹⁷ Pic de canicule : du 5 au 15 août 2003

Mais, les personnes décédées durant le pic de canicule d'août 2003 ayant consommé des psychotropes, ont été proportionnellement plus nombreuses à consommer des antidépresseurs durant les 7 derniers mois de leur vie, que les personnes décédées le reste du mois (5 % d'écart). L'odds-ratio est égal à 1.24 (avec un intervalle de confiance à 95% compris entre 1.17 et 1.32, donc toujours supérieur à 1) si la personne décédée pendant la canicule a consommé des antidépresseurs alors qu'il n'est que de 1.03 (avec un intervalle de confiance = [0.97, 1.09]) si elle a consommé des anxiolytiques. Il est manifeste qu'il existe un lien entre la consommation d'antidépresseurs et les décès intervenus durant la canicule du mois d'août. Un constat similaire peut être fait pour la consommation de neuroleptiques (OR égal à 1.20), cf. annexe 6 page 57.

Pour le corps médical, dans son ensemble, il paraissait déjà acquis avant la canicule de l'été dernier que les **neuroleptiques** risquaient d'induire des effets potentiellement délétères sur l'adaptation de l'organisme à la chaleur. Cette appréciation semble corroborée par les premiers résultats de cette étude. Néanmoins les résultats exposés ci-dessus permettent de penser que le «risque» de décès dû cette fois-ci à l'absorption d'antidépresseurs est loin d'être négligeable.

Tableau 2 : répartition en pourcentage des consommateurs de psychotropes décédés en août 2003 par groupe de psychotropes

	% des consommateurs décédés en août 2003		
	Décédés en août 2003	Décédés pendant le pic de canicule	Décédés hors pic de canicule
Anxiolytiques	37.95	38.34	37.54
Antidépresseurs	31.37	33.61	28.96
Hypnotiques	26.19	26.36	26.01
Neuroleptiques	18.66	20.01	17.19
Thymorégulateurs	3.80	4.15	3.43

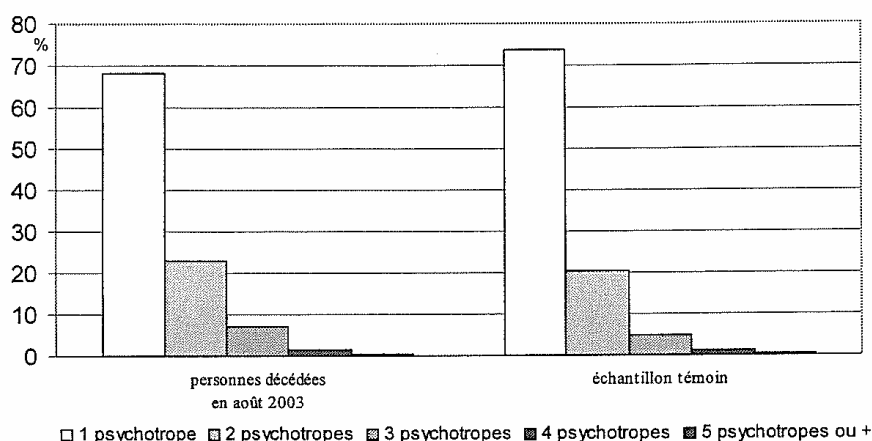
Les tableaux de l'annexe 6 (page 57) présentent par groupe et sous-groupe de psychotropes la consommation des personnes décédées en août 2003, pendant et hors du pic de canicule.

Les associations de psychotropes.

37 % des patients ont eu deux psychotropes prescrits simultanément et 11 % en ont eu trois. Ces parts sont un peu supérieures pour les patients décédés.

Cette partie est consacrée exclusivement aux délivrances de médicaments comportant au moins un psychotrope. Pour l'ensemble de la population étudiée (personnes décédées en août 2003 et bénéficiaires de l'échantillon témoin), le nombre moyen de psychotropes délivré à chaque fois est de 1.39, il est de 1.43 pour les personnes décédées en août 2003 et de 1.34 pour celles de l'échantillon témoin. Les valeurs très proches de ces moyennes cachent cependant des différences dans la répartition des délivrances de psychotropes suivant le nombre de ces médicaments, comme le montre le graphique 1 ci-après.

Graphique 1 : répartition des délivrances selon le nombre de psychotropes (%)



La proportion de délivrances ne comportant qu'un seul psychotrope est supérieure chez les personnes de l'échantillon témoin (5 % d'écart). Les délivrances ne comportant qu'un psychotrope sont les seules pour lesquelles la proportion de consommateurs est supérieure pour l'échantillon témoin à ce qu'elle est pour les personnes décédées en août 2003.

Il ne semble pas qu'il y ait de différence sensible entre les deux populations pour ce qui concerne le nombre moyen de psychotropes délivrés à chaque fois. Il est plus intéressant d'analyser les catégories de psychotropes les plus prescrits et les associations qui peuvent exister entre les psychotropes qui ont été délivrés.

Les tableaux de l'annexe 7 (page 59) fournissent les principales catégories de psychotropes achetés par les patients lors d'une délivrance comportant un, deux ou trois psychotropes.

S'agissant de l'ensemble de la population étudiée (décédés et non décédés à fin 2003), les délivrances comportant un seul psychotrope représentent 70.6 % des délivrances et concernent 92.2 % des consommateurs. Les délivrances les plus fréquentes sont celles d'anxiolytiques, viennent ensuite les antidépresseurs, les hypnotiques, les neuroleptiques et les thymorégulateurs.

Les délivrances comportant deux psychotropes représentent 21.9 % des délivrances et concernent 37.4 % des patients. Les associations les plus fréquentes sont celles d'un antidépresseur et d'un anxiolytique, d'un anxiolytique et d'un hypnotique, d'un antidépresseur et d'un hypnotique, d'un anxiolytique et d'un neuroleptique, puis d'un antidépresseur et d'un neuroleptique. Il faut rappeler que ces patients ont pu avoir également au cours de la période d'autres prescriptions comportant soit un seul psychotrope, soit plus de deux.

Les délivrances comportant trois psychotropes représentent 6 % des ordonnances et concernent 11.3 % des patients. Les associations les plus fréquentes sont celles d'un antidépresseur, d'un anxiolytique et d'un hypnotique et celle d'un antidépresseur, d'un anxiolytique et d'un neuroleptique.

Si l'on s'intéresse aux seules personnes décédées en août 2003, les résultats sont similaires aux précédents, avec un nombre moyen de psychotropes par délivrance de 1.46 pour les personnes décédées pendant le pic de canicule contre 1.38 hors de ce pic (cf. annexe 9, page 63). Par ailleurs, les personnes décédées pendant le pic de canicule sont proportionnellement plus nombreuses à avoir eu une délivrance de deux psychotropes ou plus durant les 7 derniers mois de leur vie (cf. annexe 8, page 62).

En moyenne, cinq autres médicaments non psychotropes sont associés aux psychotropes, les patients décédés n'ont pas plus de médicaments que les non décédés.

Le tableau 3 ci-après donne le nombre moyen de médicaments chez les personnes âgées consommatrices et non consommatrices de psychotropes.

Tableau 3 : Nombre moyen de médicaments par délivrance
(personnes âgées de 70 ans ou plus, délivrances de médicaments entre janvier et juillet 2003)

	Nombre moyen de médicaments par délivrance*		
	Ensemble	Décédés en août 2003	Échantillon témoin
Délivrances comportant au moins un psychotrope	6.40	6.28	6.53
.....dont psychotropes seuls	1.39	1.43	1.34
.....dont autres médicaments	5.01	4.86	5.19
Délivrances ne contenant pas de psychotrope	3.40	3.21	3.58
Ensemble	4.24	4.14	4.34

* Pour ces calculs de moyennes, on a exclu les psychotropes qui ne figurent pas sur la liste dressée par les médecins de la DGS.

Le nombre moyen de médicaments achetés par les personnes âgées au cours d'une même délivrance est près de deux fois plus élevé lorsque ces délivrances comportent au moins un psychotrope que lorsqu'elles n'en comportent pas. Le nombre moyen de médicaments non psychotropes délivrés en même temps que des psychotropes est lui-même plus élevé que dans les délivrances sans psychotropes.

Les associations entre psychotropes et non psychotropes sont très fréquentes puisque pour 97.5 % des consommateurs de psychotropes, ces médicaments sont associés au moins une fois à des médicaments non psychotropes.

Par contre, il n'y a pas de différence significative entre le nombre moyen de médicaments délivrés aux personnes âgées décédées en août 2003 d'une part, à celui de l'échantillon témoin d'autre part.

Le tableau de l'annexe 10 (page 64) fournit la ventilation des consommateurs et des non consommateurs de psychotropes suivant les autres médicaments délivrés, l'annexe 11 (page 66) donne la valeur des odds-ratios permettant d'apprécier les liens entre le risque de décès et l'association de psychotropes avec d'autres médicaments.

Si l'on considère les personnes âgées décédées au mois d'août et celles encore en vie au 31 décembre 2003, l'association de psychotropes à d'autres médicaments semble liée à un «risque» de décès élevé (l'odds-ratio correspondant est de 1.9). Ce résultat reste vrai lorsqu'on analyse séparément les prescriptions de chaque classe thérapeutique de médicaments non psychotropes.

Si l'on s'intéresse aux associations entre des psychotropes et des médicaments non psychotropes pouvant aggraver les effets de la chaleur¹⁸ (antiangineux et antihypertenseurs), l'odds-ratio correspondant est égal à 1.88.

¹⁸ La liste de ces médicaments a été dressée par la pharmacienne de la DGS qui a collaboré à l'étude.

Mais là encore, il faut rester prudent quant à l'interprétation de ces résultats et ne pas conclure trop vite à un lien de cause à effet entre une forte consommation de médicaments et un risque de décès élevé durant une canicule. L'état de santé des personnes en fin de vie contraint vraisemblablement les médecins à prescrire des médicaments en forte quantité. Une consommation importante de médicaments traduit d'abord un état de santé dégradé.

Pour ce qui concerne les psychotropes, des considérations analogues incitent également à la prudence dans les conclusions. La dépression inhibe fortement, avec une perte d'élan vital, les personnes âgées et peut les laisser sans volonté face à la canicule : il faut avoir envie de vivre pour lutter contre une chaleur intense. La dépression elle-même peut donc être une cause de décès, et non son traitement par des antidépresseurs, qui seraient alors ici uniquement le traceur de la maladie. Par ailleurs, les données rassemblées montrent que la consommation d'antidépresseurs est beaucoup plus fréquente chez les femmes, alors même que celles-ci ont été, relativement aux hommes, plus nombreuses à décéder durant la canicule. Peut-être l'isolement (les femmes âgées vivent plus fréquemment seules que les hommes aux mêmes âges) a-t-il aussi, en même temps que la dépression, joué un rôle.

Le problème est sans doute différent pour ce qui concerne les neuroleptiques. On connaît en effet les risques associés à la prise de ces substances, et notamment les difficultés de régulation thermique qui peuvent s'en suivre.

Les conclusions

➤ Un constat général

- Une utilisation massive de psychotropes chez les personnes âgées : dans cette étude en sept mois, près de deux personnes âgées sur trois ont consommé des psychotropes (contre une sur quatre pour l'ensemble de la population). Ainsi, consommer des psychotropes est de règle chez les personnes âgées, lorsqu'elles approchent du terme de leur vie..
- Les associations de plusieurs psychotropes sur une même ordonnance semblent monnaie courante.
- Les psychotropes se trouvent souvent associés à d'autres médicaments (non psychotropes) sur une même ordonnance. Fait notable, lorsqu'il n'y a pas délivrance de psychotropes, l'ordonnance est souvent beaucoup plus courte.

➤ Les psychotropes et la fin de la vie

- La consommation de psychotropes semble associée à un risque plus important de décès. C'est notamment le cas pour certains psychotropes, comme les neuroleptiques, les antidépresseurs et les antiépileptiques.
- L'interprétation de cet état de fait est cependant délicate. Il est probable que cette situation reflète d'abord une utilisation plus fréquente de ces substances au fur et à mesure que le terme de la vie se rapproche, sans qu'on puisse évidemment en inférer que consommer des psychotropes puisse être la cause directe des décès.

➤ Les décès pendant la canicule

- Les trois quarts des personnes âgées décédées durant la canicule consommaient des psychotropes.
- Les médecins admettent que l'administration de psychotropes pendant les fortes chaleurs représente un risque supplémentaire. Or l'étude montre que chez les personnes décédées durant la canicule, déjà fragilisées (comme le montrait l'analyse de leurs recours à des médecins libéraux, déjà faite dans un point de conjoncture précédent), la consommation de psychotropes était particulièrement importante. Cette consommation a donc certainement contribué, de façon indirecte, à peser sur les décès.

- Du reste, la comparaison des consommations des personnes décédées durant le mois d'août 2003, les unes durant le pic de la canicule, les autres à un autre moment du mois, montre qu'il y avait un lien entre le risque de décéder durant la canicule et la consommation d'antidépresseurs et de neuroleptiques.

Ce premier travail sera complété ultérieurement par une analyse plus fine des associations de médicaments pouvant augmenter le risque de décès des personnes âgées en période de canicule ainsi que par la mesure du niveau de surveillance médicale des personnes âgées, grâce au suivi des analyses médicales qui leur sont prescrites.

ANNEXE 9 : RÉPONSE DE L'AFSSAPS



Le Directeur Général
N°ref : JM2006/dag ou autres/Office psychotropes

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE



Saint-Denis, le 14 AVR. 2006

Messieurs les Présidents,

Dans le cadre du travail de l'Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé sur l'efficacité des actions engagées par les pouvoirs publics pour lutter contre les prescriptions inadaptées de médicaments psychotropes, Mme Maryvonne Briot, Députée, puis vous-même avez sollicité l'Agence Française de Sécurité sanitaire des Produits de Santé pour que soient transmises des informations relatives aux actions mises en œuvre par l'Afssaps en matière de bon usage de ces produits et à leur impact.

J'ai l'honneur de vous indiquer qu'à la suite du courrier de Mme Briot, mes services se sont rapprochés des équipes de l'Inserm chargées de l'étude sur l'usage des médicaments psychotropes. Un rendez-vous de travail leur a été proposé.

Je souhaite par ailleurs porter à votre connaissance les éléments suivants, complétés par les documents que vous trouverez en pièces jointes.

L'Afssaps a depuis quelques années engagé des actions diverses en faveur du bon usage des psychotropes. Trois axes ont été privilégiés :

- le bon usage des benzodiazépines,
- la lutte contre la soumission chimique des personnes par usage de psychotropes,
- le bon usage des antidépresseurs.

Ces actions, soutenues par des groupes de travail et des enquêtes ad hoc, ont débouché, d'une part sur des actions d'information et de recommandation de bonnes pratiques, d'autre part sur des interventions concrètes concernant les règles de prescription et d'utilisation de certains produits, parfois enfin sur des retraits, purs et simples.

Vous trouverez ci-joints les documents d'information élaborés par l'Agence, ainsi qu'une note récapitulant les actions menées à propos de produits précis.

Je vous prie de croire, Messieurs les Présidents, en l'assurance de ma considération très distinguée.

Jean MARIMBERT

Monsieur Nicolas ABOUT
Président
Monsieur Jean-Michel DUBERNARD
Vice-Président
Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé
15 rue de Vaugirard
75007 Paris

Copie : Madame Maryvonne BRIOT, Députée
15 rue de Vaugirard - 75007 Paris Cedex - tél. +33 (0)1 55 87 30 00 - www.afssaps.sante.fr

Actions menées par l'Afssaps concernant les médicaments psychotropes

Dans le cadre général de la surveillance de sécurité d'emploi des médicaments psychotropes, l'AFSSAPS a coordonné un certain nombre d'actions concernant les benzodiazépines, dans la continuité de celles conduites auparavant par la DPHM et l'Agence du médicament.

Depuis le début des années 1980, les benzodiazépines font l'objet d'une surveillance active par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) et plus tardivement par les Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP). Ces deux réseaux sont chargés de recueillir, d'évaluer et de transmettre à l'AFSSAPS les événements indésirables survenant au cours de l'utilisation normale des médicaments mais aussi lors de mésusages et d'usages abusifs.

L'évaluation des données recueillies par ces deux réseaux a permis de mettre en évidence trois types particuliers de risques :

- le risque de réactions paradoxales pouvant se manifester par des troubles du comportement parfois violents ;
- le risque d'usage criminel, en particulier de soumission médicamenteuse ;
- le risque de dépendance, d'usage abusif chez les toxicomanes.

L'AFSSAPS a été amenée à prendre un certain nombre de mesures et a mis en place trois groupes de travail pour élaborer des recommandations qui visent à améliorer le bon usage, limiter la surconsommation et éviter l'usage détourné.

Ces groupes experts se sont appuyés sur les réseaux des CRPV et des CEIP, et ont pris en compte, dans leur expertise, les cas recensés par l'Association d'Aide aux Victimes des Accidents des Médicaments (AAA-VAM).

Les mesures prises ont été les suivantes :

- La réévaluation du bénéfice/risque des benzodiazépines hypnotiques à fort dosage a conduit, après le retrait de l'AMM de l'Halcion 0,50 mg en 1987, au retrait de l'Halcion 0,25 mg en 1991, au retrait de l'AMM du Rohypnol 2 mg en août 1996,
- Compte-tenu de la surconsommation et de son utilisation à doses supérieures à celles de l'AMM, le Lysanxia 40 mg a été déremboursé en 1998,
- Les autres benzodiazépines sont maintenues sur le marché avec des modifications de l'AMM, mais restent sous surveillance intensive.
 - Depuis 1991, le risque de dépendance est mentionné dans les RCP : la durée maximale de prescription des hypnotiques est limitée à 4 semaines, et celle des anxiolytiques à 12 semaines (arrêté du 7 octobre 1991) ; tous ces produits sont inscrits sur la liste des substances vénéneuses.
 - Au début de l'année 2000, la rubrique "Précautions d'emploi" du RCP des benzodiazépines a été renforcée pour prévenir du risque de passage à l'acte suicidaire lorsque ces produits sont prescrits seul chez les patients dépressifs.
 - S'agissant du risque lié au Rohypnol 1mg, de soumission médicamenteuse à l'insu des patients et d'abus et de détournement chez les toxicomanes, différentes mesures ont été prises : la restriction de l'indication thérapeutique aux « troubles sévères du sommeil » en 1996, la modification de forme galénique (ajout d'un colorant) en février 1998, la réduction de la taille du

G:\GRP_DG\Dg Marimbert\2006\Dgs et autres\office - actions psychotropes.doc

conditionnement en février 1999 (suppression des boîtes de 20 comprimés remplacés par des boîtes de 14 et 7 comprimés). Ces décisions ont eu pour résultat une diminution très sensible de la consommation du Rohypnol 1mg qui a diminué de 40% entre 1997 et 1999. En 2001, la prescription de flunitrazepam sur ordonnance sécurisée a été rendue obligatoire et la durée maximale de prescription des spécialités à base de flunitrazepam a été limitée à 14 jours avec une délivrance fractionnée de 7 jours (arrêtés du 1er février 2001). Cette mesure a eu pour conséquence une chute des ventes, une diminution d'utilisation par les toxicomanes et une diminution des prescriptions pour insomnie.

Depuis, le CEIP de Nantes a réalisé une étude de cohorte (738 patients) portant sur l'évaluation à deux ans des nouvelles conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base de flunitrazepam. On observe une diminution du nombre de consommateurs d'hypnotiques sans augmentation de la consommation d'antidépresseurs ou de benzodiazépines.

- Afin de diminuer l'utilisation détournée et l'abus du Tranxène® 50 mg en particulier par les toxicomanes, la Commission Nationale des Stupéfiants et Psychotropes, après évaluation par les CEIP, a proposé de lui appliquer une partie de la réglementation des stupéfiants. Les conditions de prescription et de délivrance de la spécialité Tranxène® 50 mg ont ainsi été modifiées par arrêté du 23 décembre 2003 : prescription en toutes lettres sur ordonnance sécurisée et limitation de la durée maximale de prescription à 28 jours.
 - La rubrique du RCP du zolpidem (Stilnox®) relative à la dépendance entraînée par ce produit a été complétée en mai 2004.
- Concernant l'usage criminel des produits psychoactifs, En février 1997, l'Agence du Médicament avait confié au Professeur Georges LAGIER la mission de coordonner un groupe de réflexion multidisciplinaire sur l'usage criminel des produits psychoactifs. Cette mission a par la suite été confiée à la MILDT puis à l'Afssaps .
- de polices, de gendarmerie et des magistrats.
 - une enquête sur le suivi national des cas de soumission chimique afin d'évaluer l'ensemble des cas de soumission chimique notifiés aux différents réseaux (CAP, CEIP, CRPV), a été confiée au CEIP de Paris en 2003.
 - un cahier des charges pour la recherche des produits psychoactifs, et une liste de laboratoires compétents, déjà en charge du dépistage et de l'analyse des stupéfiants lors des accidents mortels de la route, sont aussi disponibles,
 - un protocole de prise en charge des victimes a été rédigé à l'attention des médecins et à l'attention des services.
- En 2000, un groupe expert présidé par le Professeur Charles CAULIN, avait été chargé d'évaluer spécifiquement le risque de réactions paradoxales et d'éventuels comportements violents sous traitement par benzodiazépines.
- Les experts ont souligné :
- que rien ne justifie actuellement de renforcer les mentions légales des benzodiazépines ;
 - la nécessité pour le praticien, avant toute prescription de benzodiazépines, de se poser systématiquement la question de l'indication et d'éliminer celle de la dépression ;
 - la nécessité d'une prise en charge globale (y compris non médicamenteuse) de l'anxiété, de la dépression et des indications des benzodiazépines ;
 - la durée maximale de traitement et le suivi à mettre en place ;
 - que de rares troubles du comportement peuvent survenir sous traitement par benzodiazépines ;
 - les circonstances de survenue et les facteurs de risque de ces troubles comportementaux ;
- Sur la base des travaux du groupe, le 6 septembre 2001, l'AFSSAPS a diffusé un communiqué de presse pour rappeler les principales recommandations à respecter pour le bon usage et la prescription de ces médicaments ;

G:\GRP_DG\Dg Marimbert\2006\Dgs et autres\office - actions psychotropes.doc

- le 7 septembre 2001, l'AFSSAPS diffuse une "mise au point" sur ce risque à l'ensemble des prescripteurs ;
- Les RCP de toutes les benzodiazépines ont été modifiés dès janvier 2001, pour mentionner le risque de passage à l'acte chez les patients dépressifs ou anxio-dépressifs lorsqu'ils sont traités par benzodiazépines, sans anti-dépresseurs. Cette modification fait à nouveau l'objet de discussions dans le cadre de la rédaction du schéma commun de l'AMM des benzodiazépines.

Il est encore trop tôt pour mesurer l'impact des mesures prises. Le risque suicidaire mentionné dans l'AMM des benzodiazépines reste contesté par certains experts ; très peu de cas sont rapportés et en règle générale chez des sujets déprimés.

14/04/2006

Mesures récentes prises par l'Afssaps pour diminuer le risque d'abus et de dépendance des benzodiazépines et apparentées

Modification des RCP de zopiclone et zolpidem

En 2004, ont été réalisés parallèlement une enquête officielle sur le potentiel d'abus et de dépendance des spécialités à base de zopiclone et de zolpidem et une enquête de pharmacovigilance sur le syndrome de sevrage avec zopiclone et zolpidem.

Au vu des résultats de ces enquêtes, la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes a proposé la Modification de l'Information suivante au niveau de la rubrique 4-4, paragraphe « Pharmacodépendance » pour les spécialités contenant du zolpidem et de la zopiclone, en ajoutant la phrase suivante :

« Comme avec les benzodiazépines, un état de pharmacodépendance peut survenir à doses thérapeutiques et/ou chez des patients sans facteur de co-morbidité psychiatrique ».

« Avec le zolpidem, un état de pharmacodépendance à doses thérapeutiques est observé de façon exceptionnelle ».

La modification de l'AMM a été faite le 27 juillet 2004 pour le Stilnox (zolpidem) et le 8 juillet pour l'Imovane (zopiclone).

Commercialisation du Tranxène® 20 mg et arrêt de commercialisation du Tranxène® 50 mg.

La réévaluation des données actuelles sur le clorazépate dipotassique a conclu à un rapport bénéfice/risque défavorable pour la spécialité Tranxène 50 mg, notamment en raison de l'existence de cas d'abus et de pharmacodépendance avérés. Elle a également conduit à revoir les posologies recommandées et à limiter la dose journalière maximale à 90 mg pour toutes les formes administrées par voie orale. En conséquence, l'Afssaps a demandé au titulaire de l'AMM d'arrêter la commercialisation du Tranxène® 50 mg et de mettre sur le marché le Tranxène® 20 mg. L'arrêt de commercialisation du Tranxène 50 est intervenu fin octobre 2005 et le Tranxène 20 mg a été mis sur le marché le 20 octobre 2005.

Selon l'arrêté du 7 avril 2005 (Journal Officiel du 15 avril 2005), une partie de la réglementation des stupéfiants s'applique à ce nouveau dosage : en particulier, prescription sur ordonnance sécurisée et durée maximale de prescription de 28 jours. Ces dispositions ne s'appliquent pas aux prescriptions devant être exécutées au cours d'une hospitalisation.

L'impact de ces mesures sur l'abus et le détournement du clorazépate dipotassique ainsi que sur le report éventuel sur d'autres médicaments seront régulièrement évalués par le réseau des CEIP.

Ce qui est en cours :

Toujours concernant le zolpidem, en novembre 2004, le laboratoire SANOFI SYNTHELABO a adressé à l'Afssaps une demande d'AMM pour une forme à libération modifiée de zolpidem 6,25 et 12,5mg. La Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes avait émis un avis défavorable à la commercialisation de cette nouvelle forme en raison notamment d'un risque accru d'usage criminel. De plus, il était regretté que la volonté de diminuer le rebond d'insomnie nocturne se traduise par une augmentation de la posologie proposée de 25%. Cette évolution n'étant pas souhaitable dans le contexte de la volonté de diminution de la pharmacodépendance aux hypnotiques en France, la commission d'AMM a ainsi émis un projet de rejet en octobre 2005. (le laboratoire doit répondre pour le 26 mai).

En 2006 : début de l'évaluation du rapport bénéfice/risque du Noctran® (clorazépate dipotassique, acépromazine, acétométhane) et du Librax® (chlordiazépoxide et bromure de clidinium) : il est mis en question le bénéfice de l'association de 2 ou 3 principes actifs là où un seul suffirait du point de vue de l'efficacité.

Communiqué
12 janvier 2001

**Sécurité d'emploi des médicaments psychotropes :
point d'information sur le Rohypnol (flunitrazepam)**

La sécurité d'emploi des benzodiazépines fait, depuis de nombreuses années, l'objet d'une attention particulière des autorités sanitaires françaises. Au cours des dernières années plusieurs mesures ont été prises successivement afin d'en améliorer le bon usage, de maîtriser la consommation et d'éviter l'usage détourné.

En premier lieu, les benzodiazépines hypnotiques à fort dosage ont été retiré du marché : Halcion® 0,50mg en 1987, Halcion® 0,25mg en 1991, Rohypnol® 2mg en 1996. Lysanxia® 40mg a été déremboursé en 1998. Les autres benzodiazépines ont été maintenues sur le marché avec des modifications de leur autorisation de mise sur le marché (AMM), et restent sous surveillance intensive par le réseau des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP).

En 1991, la durée maximale de prescription des hypnotiques a été limitée à 4 semaines, celle des anxiolytiques à 12 semaines. Ces produits sont tous inscrits sur la liste I des substances vénéneuses.

Au début de l'année 2000, la rubrique "Précautions d'emploi" du résumé des caractéristiques du produit (RCP) des benzodiazépines a été modifiée pour informer sur le risque de passage à l'acte suicidaire lorsque ces médicaments sont prescrits seuls chez les patients dépressifs.

Par ailleurs, en raison du risque d'abus et d'usage détourné par les toxicomanes et de son implication dans des situations de soumission chimique, le Rohypnol® 1mg (commercialisé par les laboratoires ROCHE) a fait l'objet de mesures spécifiques : restriction d'indication thérapeutique aux "troubles sévères du sommeil" en 1996, modification de la formule en février 1998, réduction de la taille du conditionnement en février 1999 (suppression des boîtes de 20 comprimés remplacées par des boîtes de 14 et 7 comprimés). Ces décisions ont eu pour résultat une diminution très sensible de la consommation du Rohypnol 1 mg® qui a diminué de 40 % entre 1997 et 1999.

Malgré ces mesures, le Rohypnol® reste le médicament le plus susceptible d'abus par les toxicomanes, souvent associé à des produits de substitution. De nouvelles mesures sont en cours de mise en œuvre : dorénavant les conditions de prescription et de délivrance des stupéfiants lui seront appliquées. Ainsi, la prescription de spécialités à base de flunitrazépam devra être écrite en toutes lettres, sur ordonnance sécurisée, la durée maximale de prescription sera limitée à 14 jours avec une délivrance fractionnée de 7 jours.

Une évaluation de ces mesures sera effectuée un an après leur application. Enfin, la surveillance active d'un éventuel report des populations à risque sur les produits ayant des propriétés similaires et pouvant engendrer les mêmes types de problèmes sera mise en œuvre par l'Afssaps avec l'appui du réseau des CEIP.

Contact :
Henriette Chaibriant
Tél. 01 55 87 30 18

Communiqué
6 septembre 2001

**Sécurité d'emploi des benzodiazépines
et produits apparentés**

En raison du risque de mésusage des benzodiazépines, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) diffuse actuellement une lettre aux prescripteurs faisant le point sur le bon usage et les principales recommandations à respecter pour la prescription de ces médicaments.

Commercialisées depuis plus de 40 ans, les benzodiazépines sont prescrites pour leurs propriétés anxiolytique, sédative, myorelaxante et anticonvulsive. Toutefois, leur sécurité d'emploi fait, depuis de nombreuses années, l'objet d'une attention particulière des autorités sanitaires françaises. Au cours des dernières années plusieurs mesures ont été prises successivement afin d'améliorer le bon usage, de maîtriser la consommation et d'éviter l'usage détourné de ces médicaments.

En raison du risque de dépendance, d'abus et d'usage détourné par les toxicomanes, plusieurs mesures, notamment de retrait, de déremboursement et de suspension de fort dosage, ont été prises successivement au cours des 15 dernières années (cf. communiqué Rohypnol <http://afssaps.sante.fr>)

En 1991, la durée maximale de prescription des hypnotiques a été limitée à 4 semaines, et à 12 semaines pour les anxiolytiques. Depuis février 2001, les spécialités à base de flunitrazépam (ROHYPNOL®) doivent être prescrites sur ordonnance sécurisée pour une durée limitée à 14 jours. Ces produits sont tous inscrits sur la liste I des substances vénéneuses.

Les benzodiazépines ont rarement été impliquées dans la survenue de troubles du comportement pouvant induire un risque pour le patient lui-même ou pour autrui. La rubrique "Précautions d'emploi" du résumé des caractéristiques du produit (RCP) des benzodiazépines a été modifiée, au début de l'année 2000, pour souligner le risque de passage à l'acte suicidaire lorsque ces médicaments sont prescrits seuls chez les patients dépressifs. Ces manifestations ont été observées sous posologie adaptée, indépendamment de la durée du traitement.

L'Afssaps rappelle que :

- la prescription d'une benzodiazépine ne constitue pas le traitement de fond d'un trouble anxieux et qu'une dépression doit être systématiquement recherchée
- la prescription d'une benzodiazépine doit se faire dans le respect des doses et de la durée de traitement recommandées

Contact :
Henriette Chaibriant
Tél. 01 55 87 30 18



REPUBLIQUE FRANÇAISE

Antidépresseurs - Point d'information

mise à jour : 10/03/2006

L'Agence Européenne du médicament (EMA) a finalisé l'évaluation des données disponibles sur les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) ainsi que d'autres antidépresseurs apparentés, chez l'enfant et l'adolescent. Cette évaluation fait suite à l'identification d'un risque de comportement suicidaire lors d'études cliniques.

Les conclusions de l'évaluation européenne indiquent que ces antidépresseurs sont déconseillés chez l'enfant et l'adolescent pour traiter les troubles dépressifs. Toutefois, ils peuvent être exceptionnellement prescrits dans certaines situations cliniques nécessitant un traitement médicamenteux. Les résumés des caractéristiques de produits ainsi que les notices destinées aux patients seront modifiés pour intégrer cette information.

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) rappelle qu'elle a diffusé dès décembre 2004 des recommandations similaires. Elle a poursuivi sa réflexion et publie une mise au point sur l'utilisation des antidépresseurs chez l'enfant et l'adolescent, adressée aux professionnels de santé, et des conseils aux patients et à leur famille sur l'utilisation des antidépresseurs chez l'enfant et l'adolescent.

Par ailleurs, l'Afssaps met à la disposition des professionnels de santé une mise au point sur le bon usage de cette classe médicamenteuse au cours des troubles dépressifs chez l'adulte. Ce document s'accompagne d'une information destinée au grand public intitulée " Vous et votre traitement par antidépresseur au cours d'un épisode dépressif ".

Mise au point

- [Bon usage des antidépresseurs au cours de la dépression chez l'enfant et l'adolescent](#) (fev/06)
- [Bon usage des antidépresseurs au cours des troubles dépressifs chez l'adulte](#) (25/04/05)

[Antidépresseurs chez l'enfant et l'adolescent](#) - compte-rendu de la réunion du 8 mars 2005 (03/06/05)

Communiqués Afssaps

- [Utilisation des antidépresseurs chez l'enfant et l'adolescent](#) (10/03/06)
- [Point sur les antidépresseurs](#) (25/04/05)
- [Utilisation des antidépresseurs chez l'enfant et l'adolescent](#) (10/12/04)
- [EFFEXOR® et EFFEXOR® LP \(venlafaxine\) : Confirmation de la contre-indication chez les patients de moins de 18 ans](#) (29/09/03)
- [Deroxat®, nouvelles données chez l'enfant](#) (16/06/03)

Communiqués EMA

- [European Medicines Agency finalises review of antidepressants in children and adolescents](#) (25/04/05)
- [CHMP meeting on Paroxetine and other SSRIs](#) (09/12/04)

Questions / réponses

- [Utilisation des antidépresseurs chez l'enfant et l'adolescent](#) (25/04/05)
- [Vous et votre traitement par antidépresseur au cours d'un épisode dépressif de l'adulte](#) (25/04/05)



Communiqué de presse

9 décembre 2004

Utilisation des antidépresseurs chez l'enfant et l'adolescent

Le 8 décembre 2004, l'Agence Européenne du médicament (EMA) a fait le point sur les données concernant le risque de comportement suicidaire associé à l'utilisation des antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) chez l'enfant et l'adolescent.

Parallèlement à l'évaluation effectuée à l'échelle européenne, qui a inclus le réexamen du rapport bénéfice-risque du Deroxat®, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), comme d'autres autorités de santé, a engagé dès juin 2003, la révision de l'ensemble des données sur les antidépresseurs IRS¹. Cette réévaluation est intervenue après que l'Afssaps a eu connaissance des résultats d'essais cliniques conduits avec des antidépresseurs (Deroxat® d'une part et Effexor® d'autre part) chez des enfants et des adolescents souffrant de dépression.

Ces études ne démontraient pas l'efficacité de ces médicaments dans cette indication et suggéraient une augmentation du risque de comportement suicidaire chez les enfants et adolescents traités comparativement aux patients recevant le placebo. Aucun décès par suicide n'avait cependant été rapporté pendant ces études. Leurs résultats ont fait l'objet de communiqués diffusés par l'Afssaps en juin 2003 (Deroxat®) et septembre 2003 (Effexor®).

C'est dans le contexte de l'évaluation européenne, et après discussion le 8 décembre 2004 au sein du Comité scientifique compétent à l'échelon européen, que l'EMA apporte les informations suivantes aux prescripteurs et aux patients, par le biais d'un communiqué délivré sur son site le 9 décembre 2004 :

- dans l'Union Européenne, les antidépresseurs IRS n'ont pas l'indication dans le traitement de la dépression chez les patients de moins de 18 ans² ;
- leur prescription est déconseillée dans cette population en raison d'une augmentation du risque de comportement suicidaire (idées suicidaires, tentatives de suicide) et de comportement tel que l'auto- ou l'hétéro-agressivité, mis en évidence chez ces patients ;

¹ En France, 9 médicaments antidépresseurs appartenant à cette classe thérapeutique sont commercialisés : Floxyfral® (fluvoxamine, 1986), Prozac® (fluoxétine, 1989), Seropram® (citalopram, 1995), Deroxat® (paroxétine, 1995), Effexor® (venlafaxine, 1997), Ixel® (milnacipran, 1997), Zoloft® (sertraline, 1997), Norset® (mirtazapine, 1999), et Seroplex® (escitalopram, 2004).

² En France, leur emploi est déconseillé, voire contre-indiqué chez l'enfant et l'adolescent, à l'exception de Zoloft® et de Floxyfral® qui possèdent une indication chez l'enfant et l'adolescent dans le traitement des Troubles Obsessionnels compulsifs (TOC).

- si la prescription d'un antidépresseur s'avère nécessaire chez un enfant ou un adolescent, elle doit s'accompagner d'une surveillance étroite du patient et de la recherche d'un comportement suicidaire, particulièrement en début de traitement ;
- l'arrêt de la prise d'un antidépresseur ne doit pas se faire sans avis médical. Si l'arrêt est décidé, il doit être progressif (sur plusieurs semaines ou mois) afin de diminuer le risque de survenue d'un syndrome de sevrage, pouvant se manifester par des symptômes tels que vertiges, troubles du sommeil, anxiété et céphalées ;
- pour toute question relative au traitement antidépresseur, il est conseillé aux patients ou à leurs parents de consulter leur médecin.

L'EMA confirme que le rapport bénéfice-risque du Deroxat® est favorable dans le traitement de la dépression chez l'adulte et attire l'attention des prescripteurs sur les mises en garde suivantes :

- l'emploi de Deroxat® est déconseillé chez l'enfant et l'adolescent,
- il est important de surveiller les patients à risque de comportement suicidaire (c'est à dire les patients ayant des antécédents de comportement suicidaire avant l'instauration du traitement, et les jeunes adultes),
- il faut prendre en compte le risque de survenue d'un syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement, généralement modéré, mais pouvant chez certains patients être plus sévère et/ou prolongé. Ce risque nécessite une diminution progressive des posologies.

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits des santé (Afssaps) :

• rappelle que le traitement de première intention de la dépression de l'enfant et de l'adolescent est une prise en charge psychothérapeutique, et que la prescription d'antidépresseurs, si elle est envisagée, ne doit intervenir qu'en seconde intention, dans le cadre d'une dépression majeure, avec une prise en compte de l'ensemble des bénéfices attendus et des risques possibles ; en cas de prescription d'antidépresseurs, une surveillance étroite du patient doit être effectuée et s'accompagner de la recherche d'un comportement suicidaire, surtout en début de traitement.

• souligne que la conférence de consensus de décembre 1995 portant sur les troubles dépressifs chez l'enfant mentionne l'absence de démonstration d'efficacité d'autres antidépresseurs de commercialisation plus ancienne – en particulier des tricycliques – dans l'indication dépression chez l'enfant et l'adolescent³.

Contact presse :

Aude Chaboissier / Tél. 01 55 87 30 33 / Mail. aude.chaboissier@afssaps.sante.fr

³ Conférence de consensus : les troubles dépressifs chez l'enfant : Reconnaître, soigner, prévenir. Devenir. 14-15 décembre 1995 (<http://psydoc-fr.broca.inserm.fr/conf&rm/conf/confdepression.html>)

Information patient

Conseil aux patients et à leur famille

Utilisation des antidépresseurs chez l'enfant et l'adolescent

Ces informations concernent exclusivement les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) ainsi que d'autres antidépresseurs apparentés utilisés chez l'enfant et l'adolescent.

Si votre enfant est traité par un médicament antidépresseur,
il est important que vous lisiez ces informations pour assurer un suivi efficace de son traitement

▪ Quels sont les antidépresseurs que l'on appelle « IRS et apparentés » ?

Les chefs de file des 11 antidépresseurs commercialisés en France sont Floxyfral® (fluvoxamine), Prozac® (fluoxétine), Seropram® (citalopram), Deroxat® (paroxétine), Effexor® (venlafaxine), Ixel® (milnacipran), Zoloff® (sertraline), Norset® (mirtazapine), Seroplex® (escitalopram), Athymil® (miansérine), Cymbalta® Yentreve® Duloxetine Lilly® (duloxétine).

▪ Quelles sont les indications des médicaments antidépresseurs IRS et apparentés chez l'enfant et l'adolescent ?

En France, seuls la fluvoxamine et la sertraline sont indiqués chez l'enfant dans le traitement des troubles obsessionnels compulsifs (ou TOC).

▪ Peut-on prescrire un médicament antidépresseur chez l'enfant et l'adolescent ?

Dans un premier temps, le traitement de la dépression de l'enfant et de l'adolescent est une prise en charge psychothérapeutique. Cependant, bien que leur prescription soit déconseillée, votre médecin peut dans certains cas estimer nécessaire le recours à un médicament antidépresseur.

▪ Quels sont les risques identifiés aujourd'hui chez les enfants et les adolescents ?

Dans les études cliniques conduites chez les enfants et les adolescents souffrant de troubles dépressifs, il a été observé une augmentation du risque de comportement suicidaire (idées suicidaires, tentatives de suicide) et de comportement hostile (agressivité, comportement d'opposition, colère) chez les patients traités par un IRS comparativement aux patients recevant un placebo. Cependant aucun cas de décès n'a été associé à ces tentatives de suicide, dans le cadre des essais cliniques.

▪ **Quelles sont les recommandations que vous devez connaître en cas de traitement de votre enfant par un médicament antidépresseur ?**

Une surveillance médicale est toujours nécessaire en cas de prescription d'un médicament antidépresseur.

Chez l'enfant et l'adolescent, une surveillance étroite est recommandée, notamment en début de traitement, en raison d'un risque augmenté d'apparitions de comportements suicidaires (idées suicidaires et tentatives de suicide), et de comportements hostiles (agressivité, comportement d'opposition, colère).

Ainsi vous devez être attentif à un changement de comportement de votre enfant (idées noires, tristesse, angoisse, anxiété ou au contraire agitation, excitation).

Si le comportement de votre enfant vous inquiète, il est important d'en parler rapidement à votre médecin qui seul saura vous aider et prendre les décisions adaptées à votre enfant.

▪ **Que faire si votre enfant prend un médicament antidépresseur ?**

Il est très important de ne pas arrêter le traitement sans avis médical.

Si l'arrêt de l'antidépresseur est décidé par le médecin prescripteur, il doit être progressif afin de diminuer le risque d'apparition d'un syndrome de sevrage, pouvant se manifester par de l'anxiété, des troubles du sommeil ou des vertiges.

Si vous êtes inquiet à propos du traitement de votre enfant, vous devez vous référer à votre médecin.

▪ **Qu'en est-il des autres antidépresseurs ?**

Les mêmes règles de prudence s'appliquent aux autres familles d'antidépresseurs.



REPUBLIQUE FRANÇAISE

10 Mars 2006

Communiqué de presse

Bon usage

Utilisation des antidépresseurs chez l'enfant et l'adolescent

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) diffuse une Mise au point sur le bon usage des antidépresseurs au cours de la dépression chez l'enfant et l'adolescent destinée aux professionnels de santé. Ce document rappelle que le traitement de première intention des troubles dépressifs est psychothérapique. La mise en place d'un traitement médicamenteux est possible dans certaines situations particulières, mais elle doit être accompagnée d'une surveillance étroite du patient et de la recherche de tout signe d'apparition d'un comportement suicidaire.

La mise en évidence d'un risque de comportement suicidaire associé à l'utilisation des antidépresseurs chez l'enfant et l'adolescent, a conduit l'Agence européenne du médicament (EMA) à réévaluer la balance bénéfice/risque de ces médicaments. A l'issue de la réévaluation, l'EMA a déconseillé, en avril 2005, l'utilisation de ces médicaments dans le traitement de la dépression chez l'enfant et l'adolescent.

Prenant en compte l'ensemble des éléments disponibles, l'Afssaps vient de finaliser une « Mise au point sur le bon usage des antidépresseurs au cours de la dépression chez l'enfant et l'adolescent ».

Cette mise au point rappelle les critères de diagnostic clinique ainsi que la place des antidépresseurs dans la prise en charge de la dépression chez l'enfant et l'adolescent. Le traitement de première intention est psychothérapique. Il existe cependant des situations particulières où, après une évaluation clinique de la balance bénéfice /risque, le recours à ces médicaments peut être envisagé. Dans ce cas, la mise au point définit le bon usage des antidépresseurs : posologie, conduite d'un arrêt de traitement, prévention des récives et suivi du patient.

L'Afssaps rappelle que le traitement par antidépresseurs ne doit pas se substituer à la psychothérapie et doit s'accompagner d'une surveillance étroite et de la recherche d'un comportement suicidaire, particulièrement en début de traitement. Comme chez l'adulte, il est souhaitable de bien informer les patients et leur entourage sur la dépression et ses modalités de traitement. Cette mise au point complète une première information mise en ligne en avril dernier sur le site de l'Afssaps : « Utilisation des antidépresseurs chez l'enfant et l'adolescent », toujours disponible sur le site www.afssaps.sante.fr. Il propose également la mise au point « Bon usage des antidépresseurs au cours des troubles dépressifs chez l'adulte ».

La « Mise au point sur le bon usage des antidépresseurs au cours de la dépression chez l'enfant et l'adolescent » a été adressée à l'ensemble des professionnels de santé concernés : médecins généralistes, pédiatres, psychiatres et pédopsychiatres.

Contacts presse :

Aude Chaboissier ☎ 01 55 87 30 33 / Magali Rodde - ☎ 01 55 87 30 22 ✉ presse@afssaps.sante.fr

143/147, bd Anatole France - F-93285 Saint-Denis cedex - tél. +33 (0)1 55 87 30 00 - www.afssaps.sante.fr



European Medicines Agency
Press office

London, 25 April 2005
Doc. Ref. EMEA/CHMP/128918/2005 corr

European Medicines Agency finalises review of antidepressants in children and adolescents

The European Medicines Agency has completed its review of two classes of antidepressants and concluded that they should not be used in children and adolescents except in their approved indications.

The review of serotonin-selective reuptake inhibitor (SSRI) and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI) medicines looked at the potential risk of suicidal behaviour in children and adolescents treated with these products.

The Agency's scientific committee, the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), concluded at its 19-22 April 2005 meeting that suicide-related behaviour (suicide attempt and suicidal thoughts), and hostility (predominantly aggression, oppositional behaviour and anger) were more frequently observed in clinical trials among children and adolescents treated with these antidepressants compared to those treated with placebo.

The Agency's committee is therefore recommending the inclusion of strong warnings across the whole of the European Union to doctors and parents about these risks. Doctors and parents will also be advised that these products should not be used in children and adolescents except in their approved indications.

Most of these products are approved for the treatment of depression and anxiety in adults in the European Union, but are not licensed Europe-wide for the treatment of these conditions in children or adolescents. Some of these products are however licensed for paediatric use for the treatment of obsessive-compulsive disorder and one of them for the treatment of attention deficit/hyperactivity disorder.

It is recognised that a doctor may sometimes take a decision based on the individual clinical needs of a child or an adolescent to use these products for the treatment of depression or anxiety. The CHMP is recommending that in these cases patients be monitored carefully for the appearance of suicidal behaviour, self-harm or hostility, particularly at the beginning of treatment.

The CHMP also stresses the following:

- Treatment should not be stopped by the patient or the parents without first seeking medical advice from the treating doctor, because there is a risk of experiencing withdrawal symptoms, such as dizziness, sleep problems and anxiety if discontinuation is abrupt.
- When treatment is being stopped, it is recommended to gradually reduce the dose over several weeks or months.
- Patients or parents who have any concerns about the medication are advised to consult the treating doctor at the next available opportunity to discuss treatment options and support.

A question and answer document is annexed to this press release.

--ENDS--

NOTES:

1. The review looked at the medicines containing the following substances: atomoxetine, citalopram, duloxetine, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, mianserine, milnacipran, mirtazapine, paroxetine, reboxetine, sertraline and venlafaxine.
2. A previous statement was issued by the European Medicines Agency on 9 December 2004 and is available [here](#).
3. The review was initiated at the request of the European Commission on 17 December 2004. The legal basis for the review is Article 31 of the Community code on medicines for human use for all substances except duloxetine, for which the legal basis is Article 18 of Council Regulation (EEC) No 2309/93.
4. This press release, together with other information on the work of the EMEA, can be found on the EMEA website at <http://www.emea.eu.int>

Media enquiries only please to:

Martin Harvey

Tel. (44-20) 74 18 84 27

E-mail: press@emea.eu.int

Questions & Answers on SSRIs-SNRIs

1. What are SSRIs and SNRIs?

SSRIs and SNRIs are medicines for the treatment of conditions such as depression and anxiety. They affect the transmission of chemical messages in the brain and nervous system.

SSRI stands for 'Serotonin-Selective Reuptake Inhibitor'.

SNRI stands for 'Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor'.

The CHMP reviewed the following SSRIs/SNRIs: atomoxetine, citalopram, duloxetine, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, mianserine, milnacipran, mirtazapine, paroxetine, reboxetine, sertraline and venlafaxine; clinical trial data in children and adolescents were available for most of these medicines.

Some of these medicines are authorised for the treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD) and the treatment of attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents.

These medicines, however, are not authorised EU-wide for the treatment of depression and anxiety disorders in children or adolescents. Nevertheless, a decision may sometimes be taken by the physician, based on clinical necessity, to treat such patients.

2. Why did the EMEA/ CHMP review these products?

Due to emerging data from clinical trials in SSRIs and SNRIs in children and adolescents showing an increased risk of suicidal behaviour, the European Commission requested the CHMP to review the safety of these products and to give an opinion on whether regulatory action was warranted.

3. What evidence has the CHMP reviewed?

The CHMP reviewed all the data available to the National Authorities in the EU and data submitted by MAHs of these antidepressants in children and adolescents. These data included clinical trials that were submitted to regulatory authorities by the companies, data published in scientific journals, and observational studies (epidemiology).

The EMEA/CHMP also convened a meeting of an ad-hoc expert group, which included EU child psychiatrists, in order to provide advice on the safe use of these medicines.

4. What are the recommendations from the CHMP?

Based on the data reviewed, the CHMP concluded that a warning reflecting the increased risk of side-effects such as suicide attempt, suicidal thoughts and hostility (predominantly aggression, oppositional behaviour and anger) in children and adolescents treated with antidepressants should be included in the product information of citalopram, duloxetine¹, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, mianserine, milnacipran, mirtazapine, paroxetine, reboxetine, sertraline and venlafaxine containing medicinal products to warn physicians, patients and parents regarding this signal.

No signal of suicide related behaviour was seen in atomoxetine studies. However, the Committee concluded that a warning reflecting the increased risk of side-effects such as hostility and

¹ Corrigendum: duloxetine was omitted in error in the original question and answer document of 25 April 2005.

emotional lability and a warning indicating the lack of efficacy in depression should be included in the product information of atomoxetine, which is only indicated in the treatment of ADHD.

There were no deaths due to suicide reported in the clinical trials conducted in children and adolescents with these products.

5. Do SSRIs/SNRIs increase suicide risk in children and adolescents?

In the clinical studies on children and adolescents reviewed by the CHMP there were no reports of death due to suicide. However, data from these studies showed that children and adolescents were more prone to suicidal thoughts and behaviour when taking SSRIs or SNRIs, particularly if they suffer from underlying depression.

6. My child is already taking an SSRI or SNRI. What should I do?

The treatment should not be stopped without first seeking medical advice. Stopping treatment suddenly could lead to withdrawal symptoms, sometimes severe. They may include dizziness, sleep problems and anxiety. If you are concerned about your child's treatment you should consult the treating doctor, who is best placed to advise on further management of your child.

7. What is the advice for health care professionals?

SSRIs/SNRIs should not be used in the treatment of children and adolescents unless specifically authorised. Suicide-related behaviours (suicide attempt and suicidal thoughts), and hostility (predominantly aggression, oppositional behaviour and anger) were more frequently observed in clinical trials among children and adolescents treated with antidepressants compared to those treated with placebo. Nevertheless, if based on an individual clinical need a decision to treat is taken by the physician, the patient should be carefully monitored for the appearance of suicidal behaviour, self-harm or hostility, particularly at the beginning of treatment.



European Medicines Agency
Press office

London, 9 December 2004

Doc. Ref. EMEA/192570/2004

Press release

CHMP meeting on Paroxetine and other SSRIs

The European Medicines Agency scientific committee, the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), held an extraordinary meeting in London on 8 December 2004 and took two actions relating to paroxetine and to other SSRIs.

Firstly, the CHMP, at the request of the European Commission, re-examined its 22 April 2004 opinion on **paroxetine** in the light of additional information arising from newly available observational studies.

The CHMP, following the assessment of this additional information, confirmed its initial conclusion that the benefit/risk balance of paroxetine remains positive in the treatment of adults. The Committee also reaffirmed its previous conclusion that changes to the product information should be introduced, especially with regard to warnings of suicide-related behaviour in children and adolescents (see annex I for further details).

Secondly, following a request from the European Commission, the CHMP has also been reviewing the data available to national competent authorities for other **SSRI¹** and **SNRI²** products particularly as regards their use in the paediatric population. The CHMP considers that on the basis of the available evidence there is a signal of an increase in suicidal behaviour, including suicide attempts and suicidal ideation and/or related behaviour like self-harm, hostility and mood lability in children and adolescents treated with SSRIs and SNRIs. However, there were no deaths due to suicide in children or adolescents reported in the clinical trials (see annex II for further details).

The Committee will now inform the European Commission that there are public health concerns in relation to the safe use of these medicinal products in children and adolescents with depression, anxiety and related conditions, irrespective of the therapeutic indication. The CHMP will recommend to the European Commission that these concerns are further investigated at Community level.

Whilst further investigations at Community level are being conducted, **the Committee already wishes to inform prescribers, patients and parents as follows:**

- SSRIs/SNRIs are not authorised Europe-wide for the treatment of depression and anxiety disorders in children or adolescents.
- These compounds should generally not be used in this age group because clinical trials have shown an increased risk of suicidal behaviour (such as suicide attempts and suicidal thoughts).
- Nevertheless, a decision is sometimes taken, based on clinical need, to treat such patients. In these cases, the patient should be carefully monitored for the appearance of suicidal behaviour, self-harm and hostility. This is particularly important at the beginning of treatment.

¹ SSRI stands for 'Serotonin-Selective Reuptake Inhibitors'

² SNRI stands for 'Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors'

- The treatment should not be stopped by the patient or the parents without first seeking medical advice from the treating doctor because there is a risk of experiencing withdrawal symptoms, such as dizziness, sleep problems and anxiety if discontinuation is abrupt.
- When treatment is being stopped, it is recommended to gradually reduce the dose over several weeks or months.
- Patients or parents who have any concerns about the medication are advised to consult the treating doctor at the next available opportunity to discuss treatment.

The CHMP also discussed the rapid alert issued by the UK national competent authority relating to venlafaxine and concerns over cardiotoxicity and toxicity in overdose. The Committee recommends that this question as well as other safety issues concerning the use in adults of other SSRIs, including fluvoxamine, should be brought to the attention of its Pharmacovigilance Working Party for assessment.

--ENDS--

NOTES:

1. The EMEA press release from 22 April 2004 can be found [[here](#)], together with the question and answer document relating to Paroxetine [[here](#)].
2. This press release, together with other information on the work of the EMEA, can be found on the EMEA website at <http://www.emea.eu.int>

Media enquiries only please to:
Martin Harvey
Tel. (44-20) 74 18 84 27
E-mail: press@emea.eu.int

ANNEX I – CHMP recommendations on Paroxetine

The CHMP reaffirmed its conclusion from April 2004 that the benefit/risk balance remains positive for paroxetine-containing medicines used in the treatment of adults and reconfirmed the previous recommended changes to the product information for paroxetine on an EU-wide basis. These changes include:

- A warning to reflect that paroxetine should not be used in children and adolescents. In the EU paroxetine is not authorised for use in this population. Data from clinical trials raised concerns regarding suicidal behaviour and hostility. In addition, data from clinical trials have not adequately demonstrated efficacy in these age groups.
- A warning to prescribers recommending close monitoring of patients at high risk of suicidal behaviour. These include patients with a known history of suicidal behaviour or suicidal thoughts prior to starting treatment and possibly also young adults.
- Prescribers and patients should be warned regarding the occurrence of withdrawal reactions upon stopping treatment. Generally these are mild to moderate and self-limiting. However, in some patients they may be severe and/or prolonged.

ANNEX II – Use of SSRIs in children and adolescents

Following the Article 31 referral on Paroxetine, the European Commission requested the EMEA Scientific Committee, the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) to advise whether there was any public health concern in relation to the safe use of SSRIs in children and adolescents.

The CHMP evaluation focussed on the following products: Atomoxetine, Citalopram, Duloxetine, Escitalopram, Fluoxetine, Fluvoxamine, Mianserine, Milnacipran, Mirtazapine, Paroxetine, Reboxetine, Sertraline and Venlafaxine.

The CHMP reviewed the data available to national competent authorities for these compounds in children and adolescents. This included:

- 28 short-term placebo controlled randomised clinical trials (RCTs) that were submitted to the EU competent authorities (15 in Major Depressive Disorder (MDD), 7 in anxiety disorders and 6 in Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)). In total more than 5000 patients were evaluated.
- 8 additional RCTs that were published in the medical literature.
- Several observational studies (based on the UK General Practice Research Database (GPRD) and ecological studies).
- Active control trials and uncontrolled extension data were not taken into account as they do not provide a comparison with placebo.

The CHMP also set up an ad-hoc expert group which included child psychiatrists in order to advise the Committee on this matter.

The studies that were examined indicate the following:

- There were no reports of deaths due to suicide in any of the clinical trials in children and adolescents.
- MDD studies showed consistent increase in the risk of suicidal related behaviour (such as suicide attempts and suicidal thoughts) in all antidepressants.
- The signal in anxiety disorders studies was less strong but still present.
- ADHD studies did not show increased suicidal behaviour.
- For each compound reviewed where sufficient data were available there was a signal of suicidal related behaviour, self-harm or hostility. These concerns cannot be excluded for those compounds where data on children and adolescents were limited.
- From the GPRD studies there were some apparent differences between products. However, the evidence from the randomised clinical trials did not show such a difference.

Therefore the CHMP considers that there is a need to warn physicians and parents that there is a signal of an increase in suicidal behaviour, including suicide attempts and suicidal ideation and/or related behaviour like self-harm, hostility and mood lability in children and adolescents treated with SSRIs and SNRIs. There were no reports of deaths due to suicide in the clinical trials reviewed in children and adolescents.



REPUBLIQUE FRANÇAISE

26 juillet 2005

Communiqué de presse

Résultat d'enquête

Résultats de l'enquête nationale de suivi des cas de soumission chimique

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) rend publics les résultats d'une enquête nationale lancée en juillet 2003 sur les cas de soumission chimique définie comme l'administration d'un ou de plusieurs produits psychoactifs à l'insu d'une personne. Les cas de soumission chimique concernent principalement les femmes et les personnes mineures, victimes le plus souvent d'agression sexuelle. Les anxiolytiques et les hypnotiques sont les produits les plus fréquemment utilisés.

L'enquête nationale, pilotée par le centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) de Paris, avait pour objectif d'identifier les substances utilisées, de définir le contexte des agressions ainsi que le mode opératoire des agresseurs, et enfin d'évaluer les conséquences cliniques chez les victimes. Les notifications ont été recueillies par le réseau des CEIP, les Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) et les Centres anti-poison (CAP), en collaboration étroite avec les services hospitaliers et les laboratoires de toxicologie.

La soumission chimique se définit comme l'administration à des fins criminelles (viol, acte de pédophilie) ou délictuelles (violence volontaire, vol) d'un ou de plusieurs produits psychoactifs à l'insu de la victime.

Parmi les 258 cas étudiés entre juillet 2003 et mars 2005, 119 peuvent être considérés comme des cas de soumission chimique avérée. Les autres cas collectés concernent des personnes ayant consommé des substances psychoactives (médicaments, alcool, cannabis...) volontairement ou sous la menace.

Les résultats de l'enquête montrent que les faits surviennent au domicile de la victime, de l'agresseur ou dans un lieu festif et qu'ils visent principalement les femmes ainsi que les mineurs, victimes le plus souvent d'agression sexuelle. Les substances les plus fréquemment utilisées sont les anxiolytiques et les hypnotiques, en général ajoutées à des boissons alcoolisées ou non. Les anesthésiques, et en particulier le GHB, sont peu utilisés. En rapport avec les substances consommées ou consécutifs à l'agression, les symptômes les plus souvent décrits sont une perte de mémoire, des troubles de la vigilance, des lésions traumatiques et des troubles de la vue. La consommation volontaire d'alcool et de cannabis, plus fréquemment retrouvée chez les jeunes, est un facteur important de vulnérabilité et accentue les effets sédatifs et désinhibiteurs des substances administrées par l'agresseur.

L'Afssaps a diffusé une information aux cliniciens pour rappeler qu'un cas de soumission chimique doit être suspecté devant toute personne présentant des signes évocateurs. Il peut s'agir de troubles du comportement (confusion, désorientation, amnésie, trouble de la vigilance). D'autres indices tels que perte de chéquier ou de carte bancaire, désordres vestimentaires, marques de violences sont également à prendre en compte. Ces patients doivent faire l'objet d'une prise en charge spécifique dans un service d'urgences médicales ou médico-judiciaires qui réalisera les prélèvements biologiques adaptés et incitera la victime à porter plainte.

Les résultats complets de l'étude sont disponibles sur le site de l'Afssaps : www.afssaps.sante.fr.

Contact presse : Magali Rodde - Tél. 01 55 87 30 33 / Mail. magali.rodde@afssaps.sante.fr



Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

Le Directeur Général

Saint-Denis, le 19 juillet 2005

Lettre aux professionnels de santé

Soumission chimique

Information destinée aux urgentistes et aux laboratoires de toxicologie
Résultats de l'enquête nationale de suivi des cas de soumission chimique

Madame, Monsieur,

En juillet 2003, l'Afssaps a mis en place une enquête prospective afin d'obtenir les données les plus exhaustives possibles sur les cas de soumission chimique survenant en France. La soumission chimique est définie comme « l'administration de substances psychoactives, à l'insu de la victime, à des fins criminelles ou délictuelles ». Cette enquête avait notamment pour objectif d'identifier les substances mises en cause, de définir les contextes d'agressions, le *modus operandi* des agresseurs et d'évaluer les conséquences cliniques de la prise des produits.

Ainsi, entre juillet 2003 et mars 2005, le centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) de Paris a colligé et évalué 258 cas recueillis par le réseau des CEIP, les Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) et les Centres anti poison (CAP), en collaboration étroite avec les services hospitaliers et les laboratoires de toxicologie. Parmi ceux-ci, **119 peuvent être considérés comme des cas de soumission chimique avérée.**

Après analyse des cas recueillis, il ressort de cette enquête que :

- » Les femmes (60%) sont les principales victimes de soumission chimique ainsi qu'un nombre assez important de mineurs (13%)
- » Les femmes sont le plus souvent victimes d'agression sexuelle et les hommes de vol
- » Les **benzodiazépines** sont les substances les plus **fréquemment impliquées dans les cas de soumission chimique** (100 mentions chez 82 victimes), notamment le clonazépam, le bromazépam et l'oxazépam. En revanche, le GHB n'est retrouvé que dans 6 cas sur 119, ce qui tend à montrer que son usage criminel est peut être moins répandu que cela a pu être dit. Cette enquête révèle également l'utilisation des anti-histaminiques H1, en particulier de la doxylamine et de l'hydroxyzine.
- » La consommation d'alcool et de cannabis est souvent mise en évidence, notamment chez les jeunes. Consommés volontairement par les victimes, l'alcool et le cannabis sont un facteur important de vulnérabilité et potentialisent les effets sédatifs et désinhibiteurs des substances administrées par le criminel ou le délinquant.

Les autres cas collectés concernent des personnes ayant consommé, sous la menace ou volontairement, des substances psychoactives médicamenteuses ou non (alcool, cannabis,...) qui ont pu les fragiliser. La soumission chimique n'a pu être confirmée au vu du contexte et/ou des résultats des analyses toxicologiques.

... / ...

L'Afssaps rappelle aux cliniciens qu'un cas de soumission chimique doit être suspecté devant toute personne présentant des troubles du comportement (confusion, désorientation, amnésie, troubles de la vigilance) et/ou d'autres signes évocateurs (perte de chéquier ou de carte bancaire, désordres vestimentaires, marques de violence). Ce patient doit alors faire l'objet d'une prise en charge spécifique.

Il est notamment important :

- de réaliser des prélèvements biologiques et ce, en double (sang, urines et éventuellement cheveux) le plus rapidement possible après les faits, et de les adresser à un laboratoire d'analyses toxicologiques compétent pour la recherche de substances psychoactives. Une fiche de renseignements cliniques doit accompagner les échantillons ;
- de ne pas administrer d'hypnotiques ou d'anxiolytiques qui risqueraient d'aggraver la confusion et de gêner l'interprétation des résultats toxicologiques ;
- de rappeler aux patients que certains traitements médicamenteux peuvent les rendre plus vulnérables à une soumission chimique ;
- d'inciter la victime à porter plainte. En fonction du contexte, il peut être également souhaitable de l'orienter vers une association d'aide aux victimes dont les coordonnées sont disponibles sur le site du Ministère de la Justice : www.justice.gouv.fr.

Les résultats complets ainsi que le protocole de l'enquête et les fiches de procédures pratiques sont disponibles sur le site de l'Afssaps : www.afssaps.sante.fr.

Cette enquête est reconduite en 2005 et l'intérêt porté par l'ensemble des acteurs renforce la volonté de développer la collaboration avec de nouveaux partenaires.

L'Afssaps vous remercie par avance pour votre implication, et reste à votre disposition pour toute information complémentaire.

Je vous prie d'agréer, Madame, Monsieur, l'expression de mes salutations distinguées.



Jean MARIMBERT



SOUMISSION CHIMIQUE

RESULTATS DE L'ENQUETE NATIONALE

2003 - 2005

Afssaps

CEIP de Paris

Réseau des CEIP
Réseau des CRPV
Réseau des CAP et de toxicovigilance
Afssaps / Unité Stupéfiants et Psychotropes

SOMMAIRE

I - INTRODUCTION	4
II - PROCEDURES D'INFORMATION ET DE COLLECTE	4
III - DEFINITION DE LA SOUMISSION MÉDICAMENTEUSE OU CHIMIQUE	5
IV - RESULTATS DE L'ENQUETE NATIONALE	6
CAS DE SOUMISSION D'IMPUTABILITE POSSIBLE A VRAISEMBLABLE	6
CONSOMMATION DE SUBSTANCES SOUS LA MENACE	11
CONSOMMATION VOLONTAIRE DE SUBSTANCES MEDICAMENTEUSES PSYCHO- ACTIVES	12
USAGE VOLONTAIRE DE SUBSTANCES NON MEDICAMENTEUSES PSYCHO- ACTIVES	14
CAS AVEC ANALYSES TOXICOLOGIQUES NEGATIVES	16
CAS SANS ANALYSES TOXICOLOGIQUES	17
CAS A L'INFORMATION INSUFFISANTE	17
V - CONCLUSION	18
RESUMÉ	19

ABREVIATIONS

ADP : antidépresseurs

Afssaps : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

BZD : benzodiazépines

CAP : Centres Antipoison

CEIP : Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance

CRPV : Centres Régionaux de Pharmacovigilance

DGS : Direction Générale de la Santé

DHOS : Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins

DRAMES : Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances

GHB : gamma hydroxybutyrate de sodium

IRS : inhibiteurs de la recapture de la sérotonine

MDMA : méthylènedioxyméthamphétamine

MDA : méthylènedioxyamphétamine

MILDT : Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie

OFTD : Observatoire Français des Drogues et Toxicomanie

OPPIDUM : Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse

NotS : Notification Spontanée

NP : non précisé

SINTES : Système d'Identification National de Toxiques et Substances

THC : tétrahydrocannabinol

TDM : tomodensitométrie

UM : urgences médicales

UMJ : urgences médico-judiciaires

I - INTRODUCTION

La réflexion sur l'usage criminel des substances psychoactives a été entreprise en 1997 par l'Agence du Médicament et la DGS. Elle a été relayée en 2001 par la MILDT qui a coordonné un groupe interministériel comprenant l'Afssaps, la DGS, le Ministère de la justice, les services de police et de gendarmerie.

Le Ministère de l'Intérieur, de la Sécurité Intérieure et des Libertés Locales, d'une part, la DGS et la DHOS en collaboration avec l'Afssaps, d'autre part, ont ensuite diffusé, à la fin de l'année 2002, une circulaire sur la prise en charge des victimes de soumission chimique.

En 2003, une enquête prospective annuelle a été mise en place par l'Afssaps afin d'obtenir des données exhaustives sur les cas de soumission chimique. Dans ce cadre, une mise au point sur l'usage criminel des produits psychoactifs a été adressée aux médecins par le Directeur Général de l'Afssaps et un protocole national d'enquête a été établi. Cette enquête a en particulier pour objectif d'identifier les substances en cause, de définir les contextes des agressions et les *modus operandi* des agresseurs et d'évaluer les conséquences cliniques de la prise des produits.

Le réseau des CEIP est chargé du recueil et de l'évaluation des cas en collaboration avec les services hospitaliers, notamment les urgences médicales et médico-judiciaires, ainsi que les laboratoires hospitaliers d'analyses toxicologiques, les Centres régionaux de Pharmacovigilance et les Centres anti-poison.

Le CEIP de Paris, responsable de l'enquête, centralise et évalue les données recueillies.

II – PROCEDURES D'INFORMATION ET DE COLLECTE

Le réseau de vigilance, représenté par les CEIP, CRPV et CAP, a participé de façon active à la diffusion de l'information.

1) Information

Elle concerne le problème de la soumission chimique ainsi que les modalités de prise en charge des victimes selon le protocole national élaboré par l'Afssaps. Ce dernier a été diffusé largement aux différentes structures d'urgences médicales et médico-judiciaires dès son édition par l'Afssaps, à partir du dernier trimestre de l'année 2003. Il a également été transmis à divers intervenants à l'occasion d'une situation évoquant une soumission chimique.

Il est rappelé que tout cas de soumission chimique doit être déclaré au CEIP sur le territoire duquel il a été constaté (article R.5132-114 du code de la santé publique)

Par ailleurs, la soumission chimique a fait l'objet de communications scientifiques. Un atelier lui a été entièrement consacré aux ateliers sur la pharmacodépendance conduits à Biarritz en octobre 2004. Durant ces ateliers, des communications orales et des posters ont largement évoqué tous les aspects du problème. Le thème a été illustré par des données récentes collectées par le CEIP de Paris.

En décembre 2004, des publications ont été diffusées aux urgentistes dans le cadre de la formation médicale continue (*Samira Djeddar, Jocelyne Arditti. La soumission chimique. Dossier de formation médicale continue. JEUR, 2004, 17 : 219-30*).

2) Collecte des cas de soumission

Elle varie d'un centre à un autre. Cependant, une démarche commune a été adoptée par les CEIP pour les modalités de recueil des observations. Elle se décompose en 3 étapes :

a / Contact téléphonique

Dès la réception du protocole de prise en charge des victimes de soumission, un premier contact a été effectué auprès des responsables de toutes les unités médico-judiciaires. Ce contact avait pour objectif d'élaborer un plan de collaboration entre les deux structures (comme cela avait été proposé lors de la réunion d'avril 2003 à

l'Afssaps) d'une part et, de désigner éventuellement un correspondant local d'autre part.

b / Contact par courrier

Tous les chefs de service des urgences médicales, des SAMU (dans certaines régions) et des services de médecine légale ont reçu le protocole de prise en charge des victimes de soumission accompagné d'un courrier explicatif.

c / Contacts directs ou particuliers

Ils concernent les laboratoires de toxicologie. Qu'ils soient déjà partenaires dans d'autres enquêtes des CEIP (Drames, SINTES) ou non, ces laboratoires sont habilités à participer à la prise en charge des analyses toxicologiques des victimes de soumission. Il est à rappeler que certains de ces laboratoires sont soit des centres correspondants du CEIP (CEIP de Paris), soit intégrés au sein d'un service pharmaco-toxicologique et donc d'un CEIP (Caen, Marseille et Montpellier), soit des laboratoires des CHU de régions (Grenoble, Nantes). Certains laboratoires privés engagés dans des expertises médico-légales ont été contactés et ont volontiers participé à cette enquête.

La collaboration de ces laboratoires est primordiale et des plus fructueuses. En effet, chaque demande d'analyse toxicologique s'inscrivant dans un cadre de soumission chimique judiciaire (UMJ, autorités judiciaires, médecine légale) ou non judiciaire (UM, médecins libéraux) fait l'objet d'une notification auprès des CEIP. A partir de cette information, le CEIP élabore un dossier de soumission qu'il complète en remontant à la source.

Les autres structures, CAP et centres régionaux de pharmacovigilance ont également participé au recueil des observations.

III - DEFINITION DE LA SOUMISSION MÉDICAMENTEUSE OU CHIMIQUE

La soumission chimique ou médicamenteuse se définit comme l'administration à des fins criminelles (viol, actes de pédophilie) ou délictuelles (violences volontaires, vol) de substances psycho-actives à l'insu de la victime.

La notion de la méconnaissance par la victime de cette consommation est un élément important dans la soumission telle qu'elle est définie précédemment. Ainsi, une soumission chimique a été suspectée dans certains cas mais n'a pu être confirmée au vu du contexte et/ou des résultats des analyses toxicologiques. Il ne s'agit pas de cas de soumission chimique conformes à la définition retenue ; ces cas sont répartis en trois catégories :

- groupe des victimes dont l'ingestion de substances est réalisée sous la menace,
- groupe des victimes chez lesquelles la consommation de substances médicamenteuses psycho-actives est volontaire qu'elles soient prescrites médicalement ou non,
- groupe des victimes chez lesquelles seules des substances non médicamenteuses consommées volontairement sont détectées.

IV – RESULTATS DE L'ENQUETE NATIONALE

Cette évaluation intègre les observations collectées entre octobre 2003 et mars 2005. Deux cent cinquante huit (258) observations ont été colligées et analysées.

Nombre de cas notifiés par année :

2003	: 61
2004	: 174
2005	: 23

Classification des observations :

Après analyse des observations, il apparaît qu'elles ne correspondent pas toutes à la définition de la soumission chimique retenue dans notre étude. Les observations ont donc été évaluées selon la catégorie à laquelle elles correspondent :

- les cas de soumission chimique d'imputabilité possible à vraisemblable : 119
- les variantes de la soumission chimique : 80
- les cas suspects et non confirmés : 55
- les cas d'interprétation délicate : 4

CAS DE SOUMISSION D'IMPUTABILITE POSSIBLE A VRAISEMBLABLE

Dans ce groupe ont été individualisés les cas dont les investigations ont mis en évidence une substance *a priori* non connue de la victime et ingérée à son insu. La sélection de ces cas a été assez rigoureuse, éliminant les cas douteux dans lesquels la notion de consommation à l'insu de la victime manque ou n'est pas renseignée.

Les substances sont détectées sur des prélèvements biologiques sanguins et/ou urinaires. Dans quelques cas, l'analyse des cheveux ou des poils a été contributive pour écarter une consommation chronique de substances non déclarées et pour rechercher une substance mise en cause et confirmer sa prise ponctuelle. Dans ce dernier cas, le prélèvement est réalisé à distance des événements pour pouvoir analyser la section de cheveux correspondant à la période des faits.

L'analyse a également été effectuée sur des produits consommés par la victime tel qu'un reste de boisson ou d'aliment solide. Des médicaments suspects ont été quelques fois analysés.

Pour chaque observation, les données cliniques ont été confrontées avec les résultats toxicologiques en tenant compte des caractéristiques pharmacologiques et cinétiques des molécules détectées et des délais entre l'ingestion de la substance impliquée ou les faits et les prélèvements à visée analytique.

RESULTATS

Nombre de cas : 119 victimes

Victimes

- Les victimes sont en majorité des femmes :
 - 71 femmes : âgées de 14 à 81 ans, avec un âge moyen de 29,6 ans (NP dans 10 cas)
 - 48 hommes : âgés de 19 à 62 ans, avec un âge moyen de 34,5 ans (NP dans 3 cas)

Concernant les consommations habituelles de psychotropes par les victimes :

- un traitement psychotrope est retrouvé dans 17 cas (benzodiazépines, antidépresseurs, neuroleptiques...);
- un usage de stupéfiants illicites est rapporté dans 9 cas (cannabis, ecstasy);
- aucune consommation n'est signalée dans 48 cas;
- l'information n'est pas précisée dans 46 cas

Dans 1 cas, la victime est consommatrice de psychotropes et de stupéfiants.

Dépôt de plainte

Le dépôt de plainte est enregistré dans 86 cas (72 %). L'information n'est pas précisée dans 29 cas (24 %) et la victime n'a pas porté plainte dans 4 cas.

Lieux des faits

La notion de lieux est très subjective car elle ne détermine que le lieu où se trouvait la victime avant l'apparition de l'amnésie ou lors du recouvrement de sa mémoire ou lors de sa découverte après les faits par un tiers. Il est plus intéressant de parler de contexte ou des faits, cette notion évoquant l'entourage et l'ambiance du moment.

Les faits surviennent :

- au domicile de la victime ou de l'agresseur dans 54 cas (45 %);
- dans un lieu ou un milieu festif dans 26 cas (22 %). Le lieu festif représente habituellement une boîte de nuit ou une soirée festive entre amis;
- dans un lieu public non festif dans 7 cas (s'agissant d'une plage, d'un parking, d'un lieu de travail ou de la voie publique);
- dans une chambre d'hôpital dans 3 cas (dans 1 cas la victime a été exposée à des intoxications répétées et débutées à domicile. Le lieu est donc comptabilisé à 2 reprises);
- NP dans 30 cas.

Vecteurs suspects

Le vecteur suspecté est cité par la victime. Il est quelques fois confirmé par la détection analytique de substances dans le support en question.

- boisson alcoolisée	: 35 cas
- boisson non alcoolisée	: 20 cas
- boisson non spécifiée	: 7 cas
- aliment	: 8 cas
- médicament	: 4 cas
- NP	: 47 cas

Dans 2 cas, une substance psychoactive a été retrouvée dans un aliment et une boisson.

Agresseurs

L'agresseur est connu de la victime dans 31 cas (26 %). L'information n'est pas précisée dans 41 cas (34 %).

Il s'agit :

- chez les femmes :
 - ♦ d'un seul homme identifié dans 31 cas,
 - ♦ de 2 hommes ou plus (avec parfois des femmes) dans 12 cas,
 - ♦ indéterminé ou non renseigné dans 28 cas,
- chez les hommes :
 - ♦ d'une ou 2 femmes dans 8 cas,
 - ♦ d'un homme dans 13 cas,
 - ♦ de 2 hommes ou plus dans 14 cas,
 - ♦ indéterminé ou non renseigné dans 13 cas,

Agression

Les agressions sont classiquement différentes en fonction du sexe de la victime :

- chez les femmes : on relève une agression sexuelle avérée ou suspectée de façon prépondérante :

- ♦ une agression sexuelle associée ou non à un vol dans 46 cas (l'acte sexuel est confirmé par la présence de spermatozoïdes ou de phosphatases acides sur 2 frottis vaginaux. Seize autres sont négatifs et 4 sans résultat. Les prélèvements sont vaginaux, anaux et/ou buccaux) ;
- ♦ un vol dans 7 cas ;
- ♦ une "tentative de soumission" dans 5 cas. Dans cette situation, la victime se rend compte du problème sans pour autant déterminer la nature de l'agression éventuellement subie ou envisagée par l'agresseur ;
- ♦ indéterminée ou NP dans 13 cas. L'agression est indéterminée en raison de l'existence d'une amnésie antérograde et de l'absence de signe évident d'une quelconque agression.

- chez les hommes :

- ♦ un vol avec ou sans agression physique dans 24 cas,
- ♦ une agression sexuelle dans 8 cas,
- ♦ une "tentative de soumission" dans 5 cas,
- ♦ indéterminée ou NP dans 11 cas,

L'acte sexuel est confirmé par la présence de spermatozoïdes ou de phosphatases acides sur 2 frottis (alors que 7 sont négatifs).

Tableau clinique

Divers symptômes sont décrits, qu'ils soient en rapport avec les substances consommées (y compris l'alcool) ou secondaires à l'agression.

Les symptômes les plus fréquemment rapportés et donc recherchés spécifiquement au cours de l'examen clinique sont :

- une **amnésie** : présente dans 62 cas (52 %), partielle dans 17 cas, et complète dans 13 autres.
- des **troubles de la vigilance** (endormissement, somnolence, coma ou état stuporeux) relevés chez 46 victimes (39 %).
- des **lésions traumatiques** dans 31 cas (26 %).
- des **troubles visuels** dans 7 cas (myosis ou mydriase, troubles de l'accommodation selon les molécules en cause)

D'autres symptômes plus ou moins spécifiques des substances consommées sont décrits de façon plus sporadique :

- états d'agitation (4) ou d'ébriété (3), tachycardie (3), hypertonie (1), tremblement (1), céphalées (5), nausées, vomissements,
- une détresse respiratoire par surdosage en morphinique est décrit dans 1 cas.

Dans certains cas, des investigations plus importantes (TDM, ponctions lombaires...) ont été pratiquées chez des sujets pour écarter d'autres étiologies.

Des prélèvements vaginaux, anaux et/ou buccaux à la recherche de spermatozoïdes sont réalisés chez 22 femmes et 9 hommes. Ces analyses sont positives chez seulement 2 femmes et 2 hommes (présence de spermatozoïdes ou de phosphatases acides, éléments du liquide spermatique).

Des symptômes en rapport avec l'agression et s'intégrant dans un tableau de stress post-traumatique sont également signalés mais seulement chez 21 victimes (18 %). Ils sont décrits sous forme de tristesse, d'angoisse, de peur, de mutisme ou de crise de pleurs.

Délai

Le délai entre les faits et les prélèvements est variable :

- inférieur à 12 heures	: 30 cas
- entre 13 et 24 heures	: 32 cas
- entre 25 et 72 heures	: 31 cas
- supérieur à 73 heures	: 8 cas
- NP	: 18 cas

ANALYSES TOXICOLOGIQUES

1) Techniques

Toutes les observations notifiées ne comportent pas d'information sur les techniques utilisées dans la détection des substances signalées.

Celles précisées dans les observations sont :

FPIA : Fluorescence Polarization Immunoassay (dosage immunologique par polarisation de fluorescence)

CLHP/DAD : chromatographie liquide à haute performance couplée à une barrette de diode

CLHP/SM : chromatographie liquide à haute performance couplée à la spectrométrie de masse

LC/MS ou LC/MS/MS : chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse

CG/SM : chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse

RIA : Radio-ImmunoAssay (test radio-immunologique)

CEDIA : Cloned Enzyme Donor ImmunoAssay (test immunologique par clonage enzymatique)

EMIT : Enzyme Multiplied Immuno Technique (technique immunoenzymatique)

2) Milieux analysés

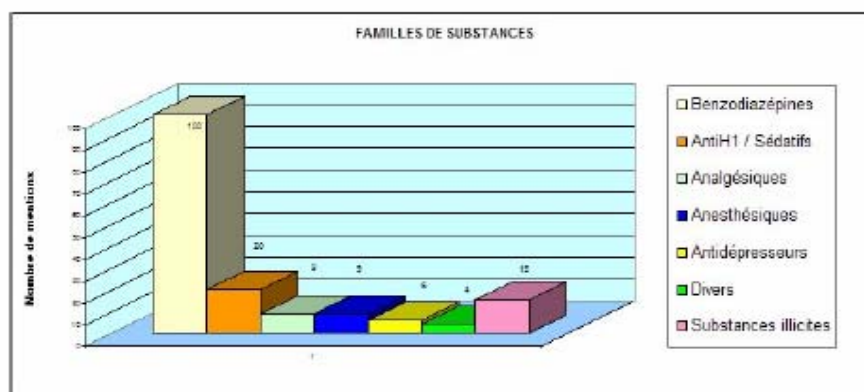
Différents supports ont été analysés dans le but d'identifier les substances mises en cause : les liquides biologiques (sang, urines), certains phanères (cheveux et poils), des produits comestibles (boissons, aliments) et des médicaments suspects.

Sang	: 95 cas
Urines	: 97 cas
Cheveux / poils	: 16 cas
Autres	: 4 boissons, 1 yaourt, 1 gâteau, 1 plat, 1 comprimé et 1 gélule

3) Résultats

FAMILLES DE SUBSTANCES

Benzodiazépines	: 100
Anti-H1 / Sédatifs	: 20
Analgésiques	: 9
Anesthésiques	: 9
Antidépresseurs	: 6
Diverses substances	: 4
Substances non médicamenteuses	: 15



BENZODIAZEPINES (100 mentions chez 82 victimes)

Clonazépam	16
Bromazépam	15 (1 aveu de l'agresseur)
Oxazépam	15 (11 seul)
Nordazépam	9
Diazépam	7
Lorazépam	6
Flunitrazépam	5
Zolpidem	5
Autres	22

ANTI-HISTAMINIQUES ET SEDATIFS DIVERS (20)

Doxylamine	7
Hydroxyzine	5
Cyamémazine	3 (dont 2 fois détectées avec la cocaïne)
Autres	5

ANALGESIQUES (9)

Dextropropoxyphène	5
Autres	4

ANESTHESIQUES (9)

GHB	6
Autres	3

ANTIDEPRESSEURS (4)

Clomipramine	1
Imipramine	1
Nortriptyline	1
Citalopram	1

DIVERS (6)

Gliclazide	1
Quinine	4
Chloroquine	1

SUBSTANCES NON MEDICAMENTEUSES CONSOMMEES A L'INSU OU NON DES VICTIMES

Sont relevées 116 mentions dont 15 à l'insu des victimes.

Substances consommées à l'insu des victimes

MDMA et dérivés	: 7
Amphétamine(s)	: 3
Méthamphétamine	: 1
Cocaïne	: 3
LSD	: 1

Consommations volontaires

Alcool	: 49
Cannabis	: 33
MDMA et dérivés	: 14
Cocaïne	: 5

Les associations de substances sont très fréquentes. Dans 15 cas, les victimes disent ne pas avoir consommé les drogues retrouvées. L'alcool et le cannabis sont fréquemment consommés de façon volontaire par les victimes.

CONSOMMATION DE SUBSTANCES SOUS LA MENACE

Dans cette catégorie, les victimes sont, dans un premier temps, agressées physiquement et donc soumises par la force puis contraintes sous la menace d'une arme, à ingérer une substance pour que l'agresseur puisse parvenir à ses fins.

Il s'agit d'une soumission physique suivie d'une soumission chimique.

Victimes

Neuf (9) victimes sont recensées dont 7 sont de sexe féminin et 2 de sexe masculin.

Elles sont âgées de 13 à 49 ans avec un âge moyen de 32,8 ans.

Dans 2 cas, on retrouve un traitement par psychotropes (IRS, BZD et buprénorphine) et dans un cas il est fait mention d'une consommation de cannabis.

Toutes ces observations font l'objet d'une instruction judiciaire.

Agresseurs

Les agresseurs sont connus de leur victime dans 4 cas et ont agi en groupe dans 5 cas.

Dans 2 cas, il s'agit d'un groupe de femmes.

Agression

L'agression s'est déroulée dans un domicile dans 8 cas et dans un lieu public dans 1 cas.

L'agression concerne :

- une agression physique dans 7 cas.

- une agression sexuelle dans 4 cas, avec dans 2 cas une recherche de spermatozoïdes positive sur des prélèvements vaginaux.
- un vol dans 4 cas.

Une arme blanche (6 cas) et une bombe lacrymogène (2 cas) ont été utilisées par le ou les agresseurs.

Substances

Les produits utilisés par les agresseurs sont :

- des benzodiazépines et apparentés (6 fois),
- des anti-H1 et sédatifs (2 fois),
- des anti-dépresseurs (3 fois),
- un neuroleptique (1 fois),
- des substances non médicamenteuses (3 fois).

CONSOMMATION VOLONTAIRE DE SUBSTANCES MEDICAMENTEUSES PSYCHO-ACTIVES

Dans cette catégorie, les victimes sont des individus qui consomment de façon consciente et volontaire des substances psycho-actives qu'elles soient prescrites médicalement ou non et chez lesquelles la consommation d'alcool ou de cannabis peut avoir potentialisé les effets sédatifs et désinhibiteurs des médicaments ou précipité un équilibre psychique précaire.

Victimes

Elles sont 18 représentées par 14 femmes et 4 hommes d'âge moyen de 35,2 ans (14 à 68 ans pour 15 victimes).

Un traitement psycho-actif est signalé dans 16 cas et une consommation de cannabis dans 3 cas. Dans un cas, cette information n'est pas précisée mais la victime a consommé volontairement un psychotrope impliqué secondairement dans la soumission.

Dépôt de plainte

Il est enregistré dans 13 cas. Aucune information n'est donnée dans 3 cas.

Lieux de l'agression

On relève essentiellement un domicile ou une chambre d'hôtel (9 cas) et plus rarement un lieu festif ou public (3 cas). Dans 6 cas, aucune information n'est transmise.

Agresseur

L'agresseur n'est connu de la victime que dans 6 cas seulement. Il s'agit d'un homme dans 9 cas et plusieurs hommes agissant en groupe dans 6 cas. L'agresseur n'est pas identifié ou non précisé dans 3 cas.

Aggression :

L'agression est le plus souvent :

- une agression sexuelle avérée ou suspectée dans 14 cas (12 femmes et 2 hommes) associée dans 3 cas à un vol. Une recherche de spermatozoïdes est positive chez 3 victimes sur 8 qui ont été prélevées.
- une « tentative d'empoisonnement » dans un cas,
- un vol dans un cas,
- l'agression n'est pas déterminée dans 2 cas (1 femme et 1 homme).

Données cliniques

Les signes cliniques observés sont :

- une amnésie des faits est signalée dans 11 cas (61 %),
- un trouble de la vigilance (endormissement, somnolence...) dans 4 cas,
- des troubles du comportement (agitation, troubles psychiatriques) dans 3 cas,
- des lésions traumatiques dans 7 cas,
- un syndrome d'amnésie-automatisme dans 1 cas.

Délai

Le délai entre les faits et la prise en charge médicale est variable. Ce délai est :

- inférieur ou égal à 24 heures dans 8 cas,
- entre 24 et 72 heures dans 6 cas,
- supérieur à 5 jours dans 1 cas.

Substances

Les substances consommées et/ou détectées sont les suivantes :

- Benzodiazépines : 18 mentions chez 14 patients
- Autres : 15 mentions
 - anti-histaminiques : 3 cas
 - antalgique : 1 cas
 - antidépresseurs : 6 cas antipsychotiques et neuroleptiques : 5 cas
- Substances non médicamenteuses : 19 mentions
 - alcool : 12 cas
 - cannabis : 6 cas
 - cocaïne : 1 cas

DISCUSSION

On constate qu'il existe de véritables agressions avec amnésie antérograde bien que les analyses n'aient pas mis en évidence de nouvelles substances pouvant être incriminées hormis celles qui ont été consommées de façon volontaire.

De façon générale, dans cette variante de soumission chimique, les investigations sont limitées en raison d'un traitement psychotrope suivi par les victimes. Indépendamment de toute nouvelle substance médicamenteuse, la prise volontaire d'alcool fragilise les patients en raison de la potentialisation des effets sédatifs et désinhibiteurs qu'il induit.

Dans ces situations la victime nécessite une plus grande attention d'autant que son intégrité psychique est précaire. La question qui se pose est celle d'une décompensation psychique en apparence spontanée ou éventuellement précipitée par une consommation alcoolique voire de cannabis (alcool retrouvé dans la moitié des cas).

USAGE VOLONTAIRE DE SUBSTANCES NON MEDICAMENTEUSES PSYCHO-ACTIVES

Dans ce groupe, sont représentées toutes les victimes d'une agression alors que les analyses toxicologiques ne révèlent que des substances non médicamenteuses consommées de façon volontaire à des fins récréatives.

Victimes

Elles sont 53 victimes représentées par 36 femmes et 17 hommes âgés de 14 à 60 ans (âge moyen de 23 ans). Cette population est nettement plus jeune que celle étudiée dans les autres groupes.

Elles font usage de substances illicites de façon habituelle ou occasionnelle dans 12 cas. Un traitement psychotrope est retrouvé dans 4 cas (2 fois un hypnotique, une fois un neuroleptique et une fois un anxiolytique).

Dépôt de plainte

La plainte est déposée par 26 victimes (49 %).

Contexte

Les faits se sont déroulés dans un lieu public ou en milieu festif dans 16 cas (30 %) et dans un domicile dans 8 cas (15 %). Aucune information n'est transmise dans 29 cas (55 %).

Agresseurs

Ils sont connus de la victime dans 7 cas (13 % *versus* 26 % du groupe soumission). Ils ont opéré en réunion (2 agresseurs ou plus) dans 10 cas (19 %). Il s'agit essentiellement d'agresseurs de sexe masculin, les femmes sont présentes dans 2 cas seulement. L'agresseur n'est pas identifié dans 6 cas et l'information n'est pas renseignée dans 26 cas.

Agression

Dans 20 cas (36 %), la nature de l'agression n'est pas précisée ou n'est pas déterminée (absence de traces de violence physique, pas de vol identifié).

Les faits identifiés sont :

- une agression sexuelle dans la majorité des cas (28 cas) : chez 24 femmes et 4 hommes. Une recherche de spermatozoïdes a été effectuée chez 10 victimes. Seul un prélèvement vaginal revient positif montrant la présence de spermatozoïdes et 3 autres prélèvements de localisations variées comportent une positivité pour les phosphatases acides (présentes dans le liquide spermatique).
- un vol avec ou sans agression physique dans 5 cas.

Symptômes

Différents symptômes sont décrits, parfois compatibles avec la substance consommée mais la multiplicité des substances rend souvent la symptomatologie peu spécifique. On relève le plus souvent :

- une amnésie décrite dans 27 cas (51 %), elle est totale dans 12 cas,
- des troubles de la vigilance dans 17 cas (32 %). Il s'agit essentiellement de somnolence ou endormissement, de perte de connaissance, d'un état confusionnel,
- des traces de violence physique sont présentes dans 11 cas.

Autres : troubles du langage (3), hallucinations ou état délirant (2), tachycardie (1).

Délai

Les délais entre les faits et la prise en charge sont superposables aux autres cas :

- inférieurs à 12 heures dans 19 cas (36 %),
- entre 13 et 24 heures dans 13 cas (24%),
- entre 25 heures et 72 heures dans 8 cas (15 %),
- supérieurs à 73 heures dans 2 cas (4%),
- inconnus dans 11 cas (21 %).

Substances analysées

- Alcool : 33 cas (62 %) dont 20 cas sans association particulière. Il est associé au cannabis dans 11 cas.
- Cannabis : 29 cas (55 %). Il est détecté seul dans 13 cas.
- Amphétamine : 4 cas
- MDMA / MDA : 3 cas
- Cocaïne : 2 cas
- Morphine/héroïne : 1 cas
- Pholcodine : 1 cas
- Bromazépam : 1 cas (prise volontaire la veille)
- Quinine : 1 cas (prise en tant que cocaïne)

DISCUSSION

Dans ce groupe on relève une prédominance de sujets jeunes avec usage d'alcool et / ou de cannabis dans plus de la moitié des cas. Les deux produits ont des propriétés pharmacologiques recherchées aussi bien dans un but de soumission chimique qu'en usage récréatif à savoir sédation et désinhibition. Le contexte des faits, fréquemment en milieu festif et les mélanges de produits exposent à ce risque.

CAS AVEC ANALYSES TOXICOLOGIQUES NEGATIVES

Trente trois observations (33) de suspicion de soumission chimique sans détection de substances psychotropes sont collectées. Le plus souvent, ces dossiers sont très peu documentés.

Victimes

On note une prédominance féminine (26 femmes, 5 hommes et 2 de sexe non déterminé) d'âge moyen de 30 ans (17 à 40 ans).

Deux victimes auraient un traitement par substances psycho-actives et 2 autres consommeraient habituellement des substances illicites. Aucune consommation d'alcool n'est retrouvée dans les observations cliniques.

Dépôt de plainte

Il est effectué dans 28 cas (85 %).

Agrresseur

L'agresseur est connu dans 9 cas, inconnu dans 7 cas, non déterminé dans 17 cas.

Agression

Il s'agit le plus souvent d'une agression sexuelle (21 cas), le vol n'est rapporté que dans 2 cas et dans 10 cas l'agression n'est pas précisée (ou non déterminée).

Symptômes

Les victimes ont présenté une amnésie dans 13 cas, des traces de violence physique dans 10 cas, des troubles de la vigilance (sommolence) dans 2 cas et une agressivité dans 2 cas.

Délai

Le délai entre les faits et leur déclaration est de 2 heures à 5 mois (moins de 20 heures dans 5 cas et moins de 72 heures dans 15 cas, de 73 heures à 5 mois dans 6 cas). Dans 12 cas, le délai n'est pas précisé.

Discussion

La négativité des analyses toxicologiques a plusieurs explications possibles : délai trop long, possibilité de consommation d'alcool non recherchée ou non signalée dans l'observation, contexte particulier, non détection par les techniques utilisées...On remarquera parfois une discordance entre la clinique et la négativité des analyses toxicologiques. Dans un cas, l'analyse des cheveux réalisée 6 mois après les faits est négative.

CAS SANS ANALYSES TOXICOLOGIQUES

Ce groupe concerne 22 victimes supposées chez lesquelles aucune analyse toxicologique n'a été pratiquée.

Victimes

Elles sont âgées de 8 à 55 ans avec une moyenne de 29,6 ans, essentiellement de sexe féminin (17 femmes et 5 hommes).

Dépôt de plainte

Un dépôt de plainte est fait par 10 victimes.

Agression

Les faits en cause sont :

- une agression sexuelle avérée ou suspectée dans 10 cas,
- une arnaque dans la signature d'un contrat dans 2 cas,
- un embrigadement par un secte dans 1 autre cas,
- un vol dans 3 cas,
- sans information dans 6 cas.

Discussion

L'absence d'investigation ou seulement d'analyse toxicologique n'est malheureusement pas expliquée dans tous ces dossiers. Le délai varie de quelques heures à 2 mois (inférieur à 17 heures dans 5 cas, entre 24 et 72 heures dans 5 cas et de 17 à 60 jours dans 5 cas, non précisé dans 7 cas).

CAS A L'INFORMATION INSUFFISANTE

Il s'agit d'observations ne comportant aucune information utile pour une expertise.

V - CONCLUSION

En résumé, il ressort de cette enquête effectuée par le CEIP de Paris que, parmi les 258 notifications de soumission chimique colligées par le réseau des vigilances sur une période de 20 mois, **119** peuvent être considérés comme des **cas de soumission chimique avérée**. Les femmes sont les principales victimes ainsi qu'un nombre assez important de mineurs (16 cas), victimes le plus souvent d'agression sexuelle (13 cas).

Les **benzodiazépines** sont les substances les plus **fréquemment utilisées par les agresseurs** (60%).

La consommation d'alcool (49%) et de cannabis (36%) est souvent mise en évidence, notamment chez les jeunes. Consommés volontairement par les victimes, alcool et cannabis sont un facteur important de vulnérabilité et potentialisent les effets sédatifs et désinhibiteurs des substances administrées par le criminel ou le délinquant.

Cette enquête prospective de suivi, mise en place par l'Afssaps, a ainsi permis de recueillir des données fiables sur la soumission chimique et de sensibiliser les acteurs de santé à ce problème. Elle est reconduite en 2005 et l'intérêt porté par l'ensemble des acteurs renforce la volonté de développer la collaboration avec de nouveaux partenaires.

RESUMÉ

Cette enquête, effectuée par le CEIP de Paris, a permis de colliger 258 notifications de soumission chimique sur une période de 20 mois auprès de l'ensemble du réseau des vigilances.

Parmi ceux-ci, 119 peuvent être considérés comme des cas de soumission chimique avérée. Les victimes sont principalement des femmes, âgées en moyenne de 30 ans. Elles subissent le plus souvent une agression sexuelle, associée ou non à un vol, perpétrée par un homme seul ou un groupe d'hommes. A l'inverse, les hommes sont victimes de vol avec ou sans agression physique, commis par un homme seul ou en groupe.

Les faits surviennent principalement au domicile de la victime ou de l'agresseur ou dans un lieu festif. Une amnésie, des troubles de la vigilance, des lésions traumatiques et des troubles visuels sont les symptômes les plus souvent décrits qu'ils soient en rapport avec les substances consommées ou secondaires à l'agression.

Les substances utilisées sont le plus généralement ajoutées à des boissons alcoolisées ou non.

La majorité des prélèvements biologiques a été pratiquée moins de 24 heures après les faits. Ils ont été analysés par des laboratoires devant disposer d'un niveau reconnu d'expertise et d'un matériel adapté aux exigences requises permettant l'identification formelle des molécules en cause.

Les analyses montrent une utilisation majoritaire des benzodiazépines et notamment du clonazépam, du bromazépam et de l'oxazépam. En revanche, le GHB n'est retrouvé que dans 6 cas sur 119, ce qui tend à montrer que son usage criminel est peut être moins répandu que cela a pu être dit. Cette enquête révèle également l'utilisation des anti-histaminiques H_1 , en particulier de la doxylamine et de l'hydroxyzine. Par ailleurs, les victimes ont rapporté une consommation volontaire d'alcool et de cannabis, souvent confirmée par les analyses.

Parmi les 258 cas colligés, 135 relatent des agressions le plus souvent à caractère sexuel. Une soumission chimique a alors été suspectée mais n'a pu être confirmée au vu du contexte et/ou des résultats des analyses toxicologiques. Les substances n'étant pas administrées à l'insu de la victime, il ne s'agit pas de cas de soumission chimique conformes à la définition retenue. Ces dossiers sont répartis en trois catégories, une quatrième représentant des cas plus suspects :

- *Consommation de substances psychoactives sous la menace (9 cas)* : les substances les plus retrouvées sont des benzodiazépines (6 mentions sur 16 soit 40%).
- *Consommation volontaire de médicaments psychoactifs (18 cas)* : les benzodiazépines restent les principes actifs les plus couramment identifiés (18 mentions sur 33 soit 54%). Dans ces cas, le traitement psychoactif habituel des victimes est un facteur probable de vulnérabilité ; aucune autre substance inconnue de la patiente n'a été retrouvée au cours des analyses, ce qui explique que ce groupe n'a pas été inclus dans les cas de soumission chimique avérée.
- *Consommation volontaire de substances psychoactives non médicamenteuses (53 cas)* : les victimes sont plus jeunes que dans les cas décrits précédemment (23 ans en moyenne). Les produits détectés dans la plus grande partie des cas sont l'alcool (82%) et le cannabis (56%), associés dans 20% des cas.
- Les analyses toxicologiques se sont révélées négatives ou n'ont pas été effectuées (55 cas).

L'interprétation de 4 autres cas est restée délicate.

Il ressort donc de cette enquête que les femmes sont les principales victimes ainsi qu'un nombre assez important de mineurs, victimes le plus souvent d'agression sexuelle.

Les benzodiazépines sont les substances les plus fréquemment utilisées par les agresseurs. La consommation d'alcool et de cannabis est souvent mise en évidence, notamment chez les jeunes. Consommés volontairement par les victimes, alcool et cannabis, sont un facteur important de vulnérabilité et potentialisent les effets sédatifs et désinhibiteurs des substances administrées par le criminel ou le délinquant.

ANNEXE 10 : LES PRINCIPALES SUBSTANCES PSYCHOACTIVES, ÉDITION MILDT-DGS-INPES, À

SECTION « LES MÉDICAMENTS PSYCHOACTIF »

Un médicament psychoactif qu'est ce que c'est ?

Prescrit et utilisé avec discernement, un médicament psychotrope permet d'atténuer ou faire disparaître une souffrance psychique : anxiété, dépression, troubles délirants, etc..

Un médicament psychoactif est prescrit par un médecin. Après examen, celui ci établit un diagnostic, et s'il l'estime nécessaire, détermine le traitement adapté à l'état de santé du patient.

Un grand nombre de personnes demandent à leur médecin des médicaments pour faire face à des troubles provoqués par leurs difficultés quotidiennes. On peut citer les personnes âgées confrontées à la solitude, les personnes soumises à une surcharge de responsabilités, celles exposées au stress ou à un événement éprouvant.

Les troubles du sommeil sont un motif fréquent de prescription de médicaments psychotropes. Ces troubles peuvent être transitoires ou occasionnels et devenir chroniques. Dans tous les cas, les prescriptions ont une durée limitée à un mois : tout renouvellement donne lieu à une nouvelle consultation.

Effets et dangers des médicaments psychoactifs

Les effets des médicaments psychoactifs diffèrent selon leur composition chimique, les doses administrées et la sensibilité individuelle du patient.

Associer ces médicaments à d'autres substances psychoactives comporte des dangers, d'autant que certaines interactions sont méconnues médicalement. Le mélange avec l'alcool, par exemple, potentialise ou parfois annule les effets des substances absorbées. Les effets d'un médicament psychoactif diffèrent en fonction de la catégorie à laquelle il appartient :

- >> tranquillisants ou anxiolytiques ;
- >> somnifères ou hypnotiques ;
- >> neuroleptiques ou antipsychotiques ;
- >> antidépresseurs.

Les tranquillisants ou anxiolytiques

Ils diminuent l'anxiété et les manifestations de l'anxiété (insomnie, tension musculaire...). Ils ne sont pas indiqués pour une maladie précise mais pour répondre à un état d'anxiété. Cependant, tout état de ce type ne nécessite pas systématiquement une prescription de ces médicaments.

Les tranquillisants les plus prescrits, notamment pour des durées longues, appartiennent à la famille des benzodiazépines, connues pour le risque de dépendance qu'elles entraînent.

Les tranquillisants sont parfois utilisés de façon toxicomaniaques, à doses massives ou en association à d'autres produits.

Les somnifères ou hypnotiques

Ils sont destinés à provoquer et/ou maintenir le sommeil. De ce fait, ils peuvent diminuer la vigilance.

PARAITRE.

**ANNEXE 11 : PSYCHIATRIE ET SANTÉ MENTALE 2005-
2008 SECTION « FAVORISER LE BON USAGE DES
MÉDICAMENTS »**

**PSYCHIATRIE
ET
SANTÉ MENTALE**

2005 - 2008

3.1.2 Favoriser le bon usage du médicament.

Contexte

→ La plupart des informations disponibles appellent l'attention sur la consommation des psychotropes en France, qui demeure l'un des pays en Europe où leur consommation est des plus importantes. L'étude réalisée à partir de l'enquête décennale santé 1991 indiquait déjà que 11,3 % de la population adulte avait consommé régulièrement un ou plusieurs psychotropes sur une période d'au moins 6 mois, dont 7,3 % un anxiolytique, 3,6 % un hypnotique, 2 % un antidépresseur et 0,7 % un neuroleptique.

Dix ans plus tard, l'étude de la CNAMTS « Médicaments psychotropes : consommation et pratiques de prescription en France métropolitaine » publiée à partir des données nationales MEDICAM, indique qu'en 2000, près d'un quart de la population du régime général a bénéficié du remboursement d'au moins un médicament psychotrope (anxiolytiques 17,4 %, antidépresseurs 9,7 %, hypnotiques 8,8 %, neuroleptiques 2,7 %, lithium 0,1 %) et souligne une évolution croissante de la prescription avec l'âge. De plus, 150 millions de boîtes de médicaments psychotropes ont été remboursées par l'assurance maladie en 2002 pour les assurés du régime général (hors fonctionnaires et étudiants) en majorité prescrites par un médecin généraliste.

Ainsi, pour les psychotropes les plus couramment prescrits en pratique libérale, on constate que :

- pour les anxiolytiques et les hypnotiques, les durées de prescriptions remboursées excèdent 4 à 12 semaines dans 40 % des cas au cours de l'année 2000, ce qui est en contradiction avec les recommandations médicales (ANAES 1995) ;
- a contrario, s'agissant des antidépresseurs, les remboursements uniques concernent près d'un tiers des personnes traitées, en contradiction avec l'autorisation de la mise sur le marché ; le taux mesuré de consommateurs d'antidépresseurs (9,7 %) est bien supérieur au taux de prévalence de la dépression estimée en France à 4,7 % sur une année et une nette augmentation de la consommation est notée entre 2001 et 2002 ;
- enfin, une forte croissance³ entre 2001 et 2002 des antipsychotiques atypiques (+13%).

→ Plus qu'une surconsommation de psychotropes, on constate donc surtout une inadéquation entre les durées de prescription et les pathologies traitées, malgré les recommandations de bonnes pratiques et les outils conventionnels existants :

- Autorisations de Mise sur le Marché en vigueur et guide national des prescriptions Vidal (GNP)
- Recommandations de bonnes pratiques de l'ANAES et de l'AFSSAPS (actualisation en cours)
- Accords de bon usage des soins (AcBUS) et contrats de bonnes pratiques (CBP) : objectifs de maîtrise médicalisée fixés dans la convention nationale 2005
- Références internationales consensuelles (Practice guidelines of American psychiatric association, Expert consensus guidelines series).

Ces constatations résultent, en partie, d'une non-appropriation par les professionnels de santé des recommandations ou guides de bon usage des soins, laquelle conduit à des prescriptions injustifiées ou inadéquates. En effet, les messages véhiculés par la promotion industrielle ne sont pas à ce jour équilibrés par une information indépendante du médecin prescripteur.

³ CNAMTS, MEDIC assurance maladie, juillet 2003.

→ Les médecins généralistes de premier recours représentent 70 à 75 % des prescripteurs d'antidépresseurs et d'anxiolytiques/hypnotiques, tandis que pour le suivi spécialisé en libéral, les prescriptions d'antidépresseurs ne représentent que 17 % et celles d'anxiolytiques et hypnotiques 9,5 et 10,6 %.

Objectifs

Renforcer la qualité des pratiques des professionnels de santé et le bon usage des médicaments, en facilitant l'appropriation des recommandations en vigueur et en diffusant une information indépendante.

Mesures

- Sollicitation de la Haute Autorité en Santé (HAS) pour élaboration et validation de référentiels et guides de bonnes pratiques en santé mentale et psychiatrie (notamment chez l'enfant et l'adolescent) sous la forme de fiches pratiques. Ces documents auront pour objectifs l'aide au diagnostic et à la stratégie thérapeutique. Ils préciseront les différentes alternatives de prise en charge avec notamment les indications et le maniement spécifique des différents produits selon les pathologies ;
- Sollicitation de la HAS pour remise systématique de ces fiches pratiques validées aux médecins prescripteurs par les visiteurs médicaux lors de la présentation de psychotropes, en application de la charte de la visite médicale signée par le comité économique des produits de santé (CEPS) et l'instance représentant l'industrie pharmaceutique (LEEM) le 23 décembre 2004 ;
- Diffusion et communication sur ces référentiels et guides, en direction des professionnels de santé, quel que soit leur mode d'exercice, par des articles de presse médicale médecins généralistes/spécialistes (FFP), bulletin CNOM (conférence de consensus, conférence de presse, plaquettes spécifiques, site internet) ;
- Lancement de campagnes d'information et de communication en direction d'une part, des médecins et, d'autre part, du grand public (cf.1.1.1) sur la base de ces référentiels ;
- Promotion auprès de l'assurance maladie de la poursuite de son objectif de maîtrise médicalisée sur les psychotropes :
 - en 2005 : la convention nationale signée le 12 janvier 2005 entre les médecins et l'assurance maladie a retenu pour l'année en cours, un objectif d'infléchissement de 10 % des montants tendanciels 2005 de la prescription des anxiolytiques et des hypnotiques représentant 33 millions d'€ d'économies, mesure qui ne concerne ni les antidépresseurs, ni les antipsychotiques atypiques ;
 - en 2006 : des objectifs de prescription des antidépresseurs et des antipsychotiques pourraient être déclinés dans des accords de bon usage de soins (AcBUS) ou des contrats de bonnes pratiques (CBP), à la condition que l'UNCAM ou les URCAM s'emparent de ces sujets avec les représentants nationaux ou régionaux des syndicats signataires de la convention nationale.

Calendrier 2005-2008

Coût

200 000 € en 2006 (diffusion et communication de plaquettes et référentiels, conférence de consensus) sur des crédits d'Etat.

ANNEXE 12 : CAMPAGNE NATIONALE EN FAVEUR DE LA SANTÉ MENTALE : « ACCEPTER LES DIFFÉRENCES, ÇA VAUT AUSSI POUR LES TROUBLES PSYCHIQUES »

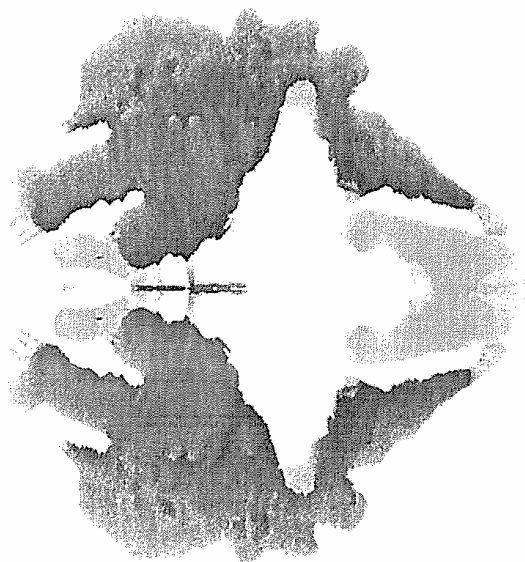


**Et si votre voisin voit autre chose que vous...
Vous en avez peur ?**

ACCEPTER LES DIFFÉRENCES, ÇA VAUT AUSSI POUR LES TROUBLES PSYCHIQUES

Avec le soutien financier de la Fondation de France, de Psycham75 et de l'ADESV.



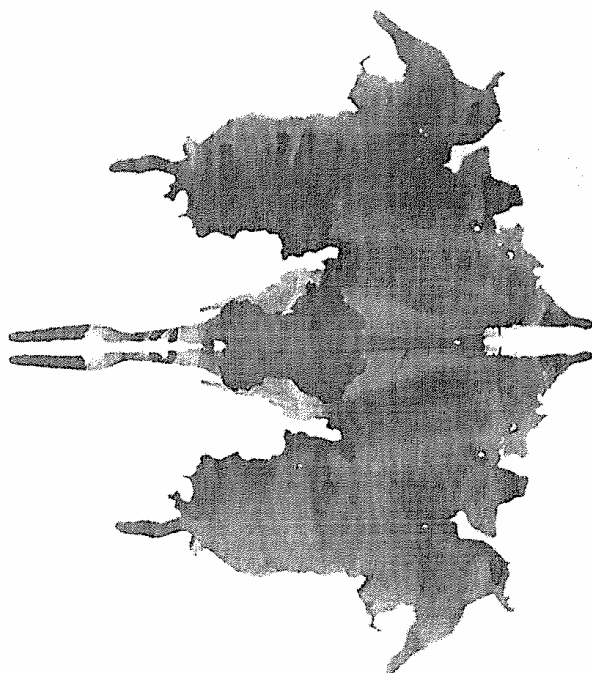


**Et si votre voisin voit autre chose que vous...
Vous lui tournez le dos ?**

ACCEPTER LES DIFFÉRENCES, ÇA VAUT AUSSI POUR LES TROUBLES PSYCHIQUES

Avec le soutien financier de la Fondation de France, de Psych'75 et de l'ADESM.





**Et si votre voisin voit autre chose que vous...
Vous le mettez à l'écart ?**

ACCEPTER LES DIFFÉRENCES, ÇA VAUT AUSSI POUR LES TROUBLES PSYCHIQUES

Avec le soutien financier de la Fondation de France, de Paycom75 et de l'ADESM.



ANNEXE 13 : PSYCHOTHÉRAPIES ET POLITIQUE DE SANTÉ MENTALE : DE QUELQUES PROBLÈMES ET RECOMMANDATIONS, ROUILLON ET LEGUAY.



PSYCHOTHÉRAPIES

Psychothérapies et politique de santé mentale : de quelques problèmes et recommandations

Frédéric Rouillon¹, Denis Leguay²

RÉSUMÉ

Aucune démarche soignante ne peut s'affranchir de l'adhésion intime de la personne traitée à la nature et aux modalités des soins qui lui sont dispensés. C'est la raison d'être des psychothérapies. Dans cet article, les auteurs retracent brièvement l'historique des débats qui se sont développés sur ce thème au cours de l'année écoulée, pour proposer une mise en perspective des différents registres conceptuels soulevés par cette question. Ils sont ainsi amenés à différencier besoin de soins et demande de soins, souffrance psychique et troubles mentaux, et à évoquer la pluralité des psychothérapies. Ils reviennent sur les données disponibles en matière d'évaluation des différentes techniques et sur les problèmes prévisibles dès lors qu'une fonction de psychothérapeute sera définie par la loi. Ils concluent en proposant un certain nombre de recommandations pour s'orienter dans cette difficile question.

Mots clés : psychothérapie, santé mentale, soins psychiatriques, souffrance psychique, évaluation, recherche, formation

ABSTRACT

Psychotherapies and mental health policy. Problems and recommendations. No health care approach can ignore the intimate adhesion of the patient to the nature and forms of health care he or she receives. Indeed this is the very *raison d'être* of psychotherapies. In this article, the authors provide an overview of the debate that developed around this theme in the past year, and endeavour to put into perspective the different conceptual issues raised by this question. They are thus led to differentiate between need for care and demand for care, between psychic suffering and mental disorders, and to evoke the plurality of psychotherapies. They revisit the data available concerning assessment of the differing techniques and the problems anticipated once the psychotherapist's function is defined by the law. They conclude with a number of recommendations aimed at clarifying this difficult question.

Key words : psychotherapies, mental health, psychiatric care, psychic suffering, assessment, research, training

RESUMEN

Psicoterapias y política en salud mental: problemas y recomendaciones. Todos los métodos terapéuticos exigen que la persona tratada adhiera íntimamente al tipo y a las modalidades de terapia que se le dispensan. Ello es la razón de ser de los psicoterapeutas. En el artículo los autores trazan brevemente la historia de los debates que han tenido lugar sobre esta cuestión desde hace un año y proponen una perspectiva de los distintos registros conceptuales inherentes al tema. Ello les conduce a diferenciar la necesidad de tratamiento de la demanda de tratamiento, el sufrimiento psíquico de los trastornos mentales y a considerar la pluralidad de las psicoterapias. El artículo habla también de los datos de los que se dispone para evaluar las distintas técnicas y de los problemas previsibles que acarrearán el hecho de que la función de psicoterapeuta sea definida por la Ley. Los autores concluyen proponiendo una serie de recomendaciones para poder orientarse en esta difícil cuestión.

Palabras claves : psicoterapias, salud mental, asistencia psiquiátrica, sufrimiento psíquico, evaluación, investigación, formación

¹ Professeur de psychiatrie, PUPH, CHU Albert Chenevier, 40, rue de Mesly, 94010 Créteil. E-mail : frederic.rouillon@ach.ap-hop-paris.fr

² Psychiatre des Hôpitaux, CH Césame, BP 89, 49137 Les Ponts-de-Cé Cedex. E-mail : denis.leguay@wanadoo.fr

Le contexte

Les psychothérapies, qui ont été introduites de manière explicite dans le cadre thérapeutique à la fin du XIX^e siècle par Tuke, font l'objet de débats dans le grand public français, depuis quelques mois. Ceux-ci sont devenus particulièrement polémiques lors de la discussion de l'amendement Accoyer par l'Assemblée nationale. Certaines des voix qui se sont élevées semblent toutefois avoir confondu plusieurs éléments qui, pour avoir été conçus synchroniquement, ne sauraient être amalgamés :

- l'amendement Accoyer proposait un statut du psychothérapeute et résultait de l'initiative d'un parlementaire (médecin) qui a notamment travaillé avec une société savante (l'Association française de psychiatrie) et son président, le Dr Christian Vasseur ;

- le rapport sur la pratique de la psychothérapie de l'Académie de Médecine (2001-2003) [7] fut réalisé après le retrait de la proposition de loi n° 2288 (J.M. Marchand 2001), suggérant d'instaurer une profession de psychothérapeute distincte de celle des psychiatres ou psychologues ;
- le plan d'actions pour le développement de la psychiatrie et la promotion de la santé mentale (rédigé par les Drs Cléry-Melin, Kovess et Pascal [1] et remis au Ministre le 15 septembre 2003) dont 9 des 134 propositions portent sur les psychothérapies pour lesquelles ces auteurs proposent de créer une nomenclature, une habilitation des professionnels, des indications et règles de prescription, une évaluation, voire une prise en charge par l'assurance maladie ;
- l'expertise collective Inserm, réalisée à la demande de la Direction générale de la santé [3], a tenté de faire la synthèse de l'ensemble des données scientifiques aujourd'hui disponibles sur l'efficacité thérapeutique des psychothérapies dans différents troubles mentaux.

Ces initiatives, bien que traitant du même sujet, n'auront pas la même finalité ni d'ailleurs les mêmes conclusions. L'amendement Accoyer avait comme objectif explicite de protéger les citoyens contre des pratiques charlatanesques en s'assurant que les praticiens qui exercent la psychothérapie ont une formation à la psychopathologie théorique et pratique (psychiatres, psychologues cliniciens et non-psychologues pouvant se prévaloir d'une expérience d'au moins 5 ans validée par une commission pluridisciplinaire) [10]. Le rapport de l'Académie de Médecine était, quant à lui, opposé à la création d'un statut de psychothérapeute et suggérait d'admettre la pratique psychothérapeutique par des non-médecins sous réserve d'une formation adéquate, d'un encadrement médical et d'obligations déontologiques comparables à celles de la médecine [7]. Le plan d'action de Cléry-Melin *et al.* souhaite faciliter l'accès aux psychothérapies, en clarifiant leur exercice pour qu'elles soient mieux intégrées dans l'offre de soins en psychiatrie [1]. Enfin, la démarche de l'Inserm s'efforçait d'apprécier l'efficacité comparative des différentes techniques reconnues, selon les troubles dont souffrent les patients [3].

Avec chacune de ces démarches, nous nous situons donc à différents niveaux de réflexion :

- le législatif qui souhaite protéger les populations fragilisées par une souffrance psychique susceptible de les rendre trop crédules ;
- le déontologique qui renvoie à la question du droit d'exercer la médecine et différents actes médicaux : qui formule un diagnostic ? qui prescrit un traitement ? qui le réalise... ?
- la politique de santé publique : comment organiser l'offre de soins de manière optimale ?
- le scientifique : que sait-on de l'efficacité des différentes techniques psychothérapeutiques et quelles sont les conditions méthodologiques requises pour le savoir ?

À cette confusion, s'ajoute celle engendrée par des notions qui méritent d'être précisées :

- le besoin de soin n'est pas équivalent à la demande de soin ;
- la souffrance psychique est une notion plus large que celle de trouble mental ;
- les psychothérapies sont plurielles ;
- les psychothérapeutes n'appartiennent pas à une profession homogène ;
- l'évaluation des psychothérapies n'a évidemment de sens que dans le champ sanitaire.

Besoin de soins et demande de soins

L'évolution du soin psychiatrique vers la promotion de la santé mentale, à l'œuvre depuis une décennie, a complètement bouleversé l'adéquation entre la notion de besoin de soin et celle de demande d'aide psychothérapeutique. Le « monde de la psy », qui fut pendant deux siècles celui du traitement des maladies mentales est de plus en plus sollicité pour des formes variées de souffrance psychique. On lui demande de porter secours à la détresse morale des exclus, de prévenir les conséquences psychopathologiques des catastrophes ou des accidents, de réguler la violence sociale, d'assumer le mal-être des adolescents ou encore de promouvoir le bonheur ou la réussite par l'affirmation de soi... Si toutes ces missions sont parfaitement légitimes, elles ne sauraient être mises sur le même plan, particulièrement à une époque où chacun prend conscience que les moyens affectés à l'offre de soin ne pourront pas être illimités. Il convient donc de distinguer :

- les troubles mentaux, comme la schizophrénie par exemple, pour lesquels existent des traitements dont l'efficacité est parfaitement établie et qui nécessitent donc une réponse médico-psychologique ;
- les difficultés psychologiques, qui justifient plus une intervention psychologique ou psychanalytique que psychiatrique ;
- les détresses psycho-sociales où une contribution de la psychiatrie doit s'intégrer dans une réponse pluridisciplinaire. C'est le cas, par exemple, de l'aide aux victimes, aux exclus, aux détenus...

Le problème est que le sujet en souffrance psychologique n'a pas nécessairement conscience de la nature de ce dont il souffre et donc de l'interlocuteur auquel il doit s'adresser. Et d'une manière générale, chacun souhaite qu'autrui porte une bienveillante attention à ses difficultés et en tirer bénéfice ; or, cette demande ne correspond pas toujours à un besoin identifié comme tel par les autorités sanitaires ou, pour le moins, susceptible d'être pris en charge par la société. De la même façon que chacun aime améliorer son image, personne ne considère que les soins de beauté ou même la chirurgie esthétique doivent être financés par l'assurance maladie alors qu'il est évident que la chirurgie réparatrice d'un visage défiguré par un accident le sera. Pourtant, il est des disgrâces physiques qui peuvent gâcher toute une vie... Il ne s'agit donc pas de dire que certaines souffrances seraient plus recevables que d'autres mais de considérer que toutes les démarches de demande de soins ne doivent pas être appréhendées de la même manière. Certains participent d'une initiative individuelle, comme par exemple entreprendre un travail de réflexion introspectif sur soi-même, alors que d'autres correspondent à un besoin sanitaire explicite. Dans un cas, c'est la liberté individuelle qui s'exprime (au même titre que de s'imposer des règles diététiques ou d'optimiser sa forme physique par un entraînement sportif), dans l'autre c'est la responsabilité collective qui est interpellée pour porter assistance à un malade. Ces deux registres ne sont toutefois pas exclusifs ; ils peuvent même se potentialiser.

Lorsqu'un patient diabétique (type II) reçoit un traitement hypoglycémiant, il est souhaitable qu'il respecte un régime et qu'il fasse du sport. De la même manière, un patient souffrant d'un trouble schizophrénique devra recevoir un traitement anti-psychotique et éventuellement bénéficier d'une prise en charge psychothérapeutique associée. Ce qui n'exclut pas qu'il puisse s'engager dans une thérapie familiale si nécessaire, voire participer à des activités de psychothérapie à médiation artistique qui peuvent faciliter sa resocialisation ou lutter contre son apragmatisme. Les troubles mentaux ont un déterminisme multifactoriel et leur prise en charge est souvent multidisciplinaire. Les propositions thérapeutiques sont complémentaires les unes des autres, même si certaines sont nécessaires et d'autres accessoires.

Souffrance psychique et troubles mentaux

La définition qu'a donnée l'OMS de la santé (état de complet bien-être physique mental et social), dans la deuxième moitié du XX^e siècle, a peu à peu introduit dans le champ sanitaire un ensemble de plaintes qui n'appartenaient traditionnellement pas au domaine médical. Même si, depuis toujours, les médecins se sont préoccupés du moral de leurs patients et de leurs difficultés de vie, l'héritage du modèle médical anatomoclinique, né au XIX^e siècle,

a orienté leur action vers la lutte contre les processus morbides plus que vers l'aide psychosociale aux patients. À mesure que la médecine devenait très technique, la nécessité d'une prise en compte d'autres paramètres que biologiques s'est imposée. Les psychiatres, qui ont une formation médicale initiale, ont également été confrontés à cette évolution et leurs traitements sont devenus pluridisciplinaires, associant des médicaments, des interventions psychothérapeutiques et des mesures socio-thérapeutiques. De surcroît, ils ont été de plus en plus sollicités pour des détresses psychologiques qui n'avaient qu'un rapport lointain avec les maladies psychiatriques auxquelles ils étaient habituellement confrontés et pour lesquelles ils avaient été formés. Certes, il y a un continuum entre la tristesse légitime qui résulte par exemple d'un deuil, la démoralisation qu'induit une confrontation prolongée à d'importantes et durables difficultés de vie, un syndrome dépressif constitué et un état de stupeur mélancolique avec idées délirantes de persécution, mais ces situations ou ces troubles n'appellent pas les mêmes modalités d'assistance. Il faut donc *distin-*

guer :
– ce qui est du domaine des *difficultés psychologiques* que nous connaissons tous : les sentiments subjectifs de malaise, d'inconfort, de morosité, d'insatisfaction, de manque de confiance en soi, etc., les modalités relationnelles conflictuelles en famille, au travail, avec ses amis, son conjoint, etc., la souffrance secondaire à un deuil ou à une perte (travail, déception sentimentale,...) ou à un échec, une sexualité mal assumée ;

– ce qui est de *nature explicitement psychopathologique* comme le trouble schizophrénique, le délire paranoïaque, la psychose maniacodépressive (trouble bipolaire),...

Naturellement la « frontière » est parfois confuse entre les deux (par exemple entre une timidité marquée et une phobie sociale sévère) et le retentissement social ou la gêne fonctionnelle n'est pas nécessairement plus importante dans un champ que dans l'autre (par exemple, un patient maniacodépressif bien traité peut être moins handicapé par sa maladie qu'un(e) veuf(ve) qui n'arrive pas à faire son travail de deuil). Enfin, un patient souffrant de schizophrénie par exemple est exposé, plus que tout autre, à des conflits avec autrui, des frustrations, des problèmes sexuels, des moments de découragement...

De plus, si l'idéal est d'atteindre une santé mentale satisfaisante, encore faut-il savoir ce que recouvre ce concept dont il existe actuellement au moins six définitions :

– la *santé mentale comme fonctionnement « hyper-normal »* avec une optimisation de ses capacités de créer, d'aimer, de travailler... Introduite par G. Jahoda dans les années cinquante [4], cette approche est à la santé physique ce qu'est la notion de « forme physique » du sportif de compétition. Pour désuet qu'il soit, ce concept eut le mérite de montrer que la santé n'était pas seulement l'absence de maladie !

F. Rouillon, D. Leguay

- la *santé mentale comme utilisation optimale de ses potentialités* ; il s'agit là de la notion de psychologie positive développée par Maslow, dans les années soixante-dix [5] ;
- la *santé mentale comme épanouissement personnel* suppose que l'on acquière une maturité satisfaisante [6] ;
- l'*intelligence émotionnelle et sociale* se définit par la conscience de ses émotions et leur maîtrise ainsi que par la compréhension de celles d'autrui et, en conséquence, des comportements adaptés ;
- le *bien-être subjectif* proche de la notion de bonheur dans l'idée de ses concepteurs : Seligman [8] et Frederickson [2] ;
- la *résilience* comme modalité adaptative réussie [9].

Traitements psychiatriques et psychothérapies

La médecine dispose de différents moyens pour traiter les troubles mentaux : biologiques (médicaments psychotropes, stimulation magnétique transcrânienne, luxthérapie, agrypnie,...), sociothérapeutiques (de la protection sociale à la réhabilitation psychosociale en passant par l'ergothérapie) et psychothérapeutiques. Ces derniers sont extrêmement diversifiés comme le soulignent Pichot et Allilaire, dans leur rapport [7] : « *Ils vont de l'utilisation de la parole comme unique vecteur de la guérison jusqu'à l'adjonction de techniques diverses comme la médiation corporelle, la musique, l'art, le dessin, l'expression théâtrale par exemple* »... ces mesures pouvant d'ailleurs être associées à des degrés divers et selon les cas. Comme le rappellent ces auteurs, elles se définissent tantôt par l'interlocuteur auxquels elles s'adressent (sujet, groupe, famille, couple,...), tantôt par le procédé qu'elles utilisent (art-thérapie, musicothérapie ou relaxation...) ou la théorie à laquelle elles se réfèrent (psychanalyse, comportementisme,...).

On peut toutefois retenir cinq grands types de psychothérapies structurées :

- Les *psychothérapies d'inspiration analytique* se fondent et travaillent sur la relation transférentielle. Il en existe de nombreuses variantes. Elles considèrent les symptômes comme des manifestations de l'inconscient et visent à leur résolution par leur analyse.
- Les *psychothérapies cognitivo-comportementales* se réfèrent au modèle behavioriste et sont les plus codifiées. Elles privilégient la disparition des symptômes en misant sur leur déconditionnement.
- Les *psychothérapies rogériennes* dites « humanistes » se proposent de promouvoir l'autonomie du sujet par l'empathie et la compréhension sans théorisation *a priori*. On peut y rattacher les psychothérapies de soutien.
- Les *psychothérapies intégratives* font un usage éclectique des différentes techniques et tentent d'améliorer l'équi-

libre entre l'affectif et le cognitif, en s'aidant du désir de changement du patient, de ses motivations et de la confiance avec le thérapeute.

À côté de ces grandes catégories de psychothérapies, que l'on peut qualifier de structurées, il convient de rappeler que la plupart des relations soignants-soignés comportent une dimension psychothérapeutique ; c'est le cas du réconfort qu'un médecin généraliste apportera à un patient souffrant d'une affection somatique, de la compassion d'une infirmière dans une unité de soins palliatifs, des mots d'encouragement d'un kinésithérapeute assurant la rééducation motrice d'un paraplégique...

L'objectif du soin étant de restaurer un état de bonne santé, ces modalités prennent en compte la situation du sujet et sa demande. L'analyse de la problématique et la stratégie thérapeutique seront donc évidemment très différentes si l'on reçoit un adolescent en situation de crise identitaire sans dysfonctionnement social majeur ou un jeune psychotique en proie à des hallucinations et ayant de graves troubles du comportement avec une désocialisation. Il sera donc souhaitable qu'une première étape d'évaluation de la demande et éventuellement de diagnostic précède le soin. Puis, il faut distinguer les différents niveaux d'intervention :

- l'*aide, le réconfort, l'écoute*, qui ne sont d'ailleurs naturellement pas l'apanage des soignants et peuvent être prodigués par un « aidant naturel » (famille, proche,...) ;
- le *soutien et le conseil* susceptibles d'être prodigués par les professionnels de la santé de manière adaptée à chaque cas et selon les compétences de chacun ; un médecin généraliste pourra, par exemple, faire des recommandations à un patient déprimé ou l'informer sur son trouble en plus de son éventuelle prescription ;
- le *travail psychothérapeutique* structuré, qui peut avoir différents objectifs, comme la simple disparition des symptômes ou une prise de conscience plus approfondie.

Le choix du niveau d'intervention sera donc fonction de la demande du patient, de ses possibilités, de la nature de son trouble, des thérapeutes disponibles près de son lieu de résidence... De surcroît, plusieurs niveaux peuvent être conjugués. On peut attendre du réconfort de son entourage, des conseils de son médecin généraliste et une psychothérapie d'un spécialiste.

Les psychothérapeutes

Le caractère polémique des débats récents sur le statut des psychothérapeutes s'est nourri des ambiguïtés sur ce que l'on entend par psychothérapie ainsi que sur sa finalité, comme nous venons de le voir, mais il est également le fait des confusions entretenues sur cette fonction et sur ceux qui seraient habilités à l'exercer. Un certain nombre de points doivent être pris en considération :

- L'absence d'un « statut » de psychothérapeute empêche le public d'avoir l'assurance que son interlocuteur n'est pas

un psychothérapeute « auto-proclamé »³ sans formation ni expérience. Une information claire et valide sur les psychothérapies et ceux qui les pratiquent est donc nécessaire. Cette garantie est d'autant plus nécessaire que les personnes en situation de souffrance psychologique sont plus vulnérables et ont parfois même perdu leur discernement. Bernard Accoyer affirme que c'est la principale justification à sa proposition de légiférer [10].

– La psychanalyse inspire certaines formes d'exercice psychothérapeutique sans être, à proprement parler, une psychothérapie ; de nombreux psychanalystes ne souhaitent d'ailleurs pas être considérés comme des psychothérapeutes puisque le type de travail qu'ils proposent n'a pas toujours un objectif de soin. Les psychanalystes sont toutefois loin d'avoir une position univoque sur ce sujet ; d'autant que certains sont médecins, psychiatres, d'autres psychologues, d'autres ni l'un ni l'autre, et ont une formation et une orientation plus philosophiques et littéraires. De plus, ils appartiennent à des associations diverses, qui peuvent s'opposer, et ont des références théoriques différentes.

– Les médecins, les psychiatres et les psychologues n'ont pas nécessairement une formation à une technique psychothérapeutique structurée si ce n'est l'expérience de la relation (la prescription du médecin par lui-même, comme le disait Balint). Il est donc discutable qu'ils soient psychothérapeutes de droit sans formation spécifique. Celle-ci n'étant malheureusement pas assurée par les facultés de médecine ni par les universités de psychologie, les professionnels suivent des cursus personnalisés dont il conviendrait d'évaluer la pertinence et la qualité.

– Le fait d'avoir une formation ou une expérience psychothérapeutique ne présuppose pas que l'on soit en mesure d'en poser les indications de manière adaptée ou de concevoir l'ensemble d'un projet de soin. Un excellent psychothérapeute peut méconnaître certains troubles mentaux auxquels il n'aura jamais été confronté dans sa pratique ; une expérience clinique approfondie dans des lieux de soins diversifiés est donc indispensable pour élaborer un projet thérapeutique.

– Les psychothérapeutes désormais reconnus tels auront-ils la possibilité d'auto-prescrire une technique plutôt qu'une autre ? Si oui, n'y a-t-il pas un danger d'orientation thérapeutique inappropriée ? Sinon, qui assurera l'orientation, voire la prescription ? Les associations de psychologues ont dès à présent fait savoir, non sans quelque raison, qu'elles ne souhaitent pas que les psychothérapies soient prescrites par des médecins dont les psychologues seraient les exécutants. On pourrait toutefois imaginer que cette collaboration ne soit pas un assujettissement, de la même façon qu'un médecin demande parfois l'avis d'un autre spécialiste lorsqu'il estime que la pathologie de son patient n'entre pas dans son champ de compétence.

³ Selon l'expression désormais consacrée.

– Le psychothérapeute qui s'inscrit dans une démarche médicale devra être distingué du psychothérapeute qui propose, par exemple, une cure type (analytique), une thérapie cognitivo-comportementale d'affirmation de soi, des conseils conjugaux,...

– Le psychothérapeute devra naturellement se soumettre à des obligations déontologiques comparables à celles des autres professions de santé.

– Si les psychothérapeutes sont pour partie agréés ou présentés par des associations, ce que le décret d'application non encore rédigé précisera, y aura-t-il un agrément de ces associations ou s'autoriseront-elles d'elles-mêmes ?

– Le psychothérapeute, dès lors qu'il exercera une activité rémunérée, devra-t-il donner une information écrite à son patient sur le tarif des séances, le paiement par chèque ou en liquide, la durée prévisible des soins, les résultats attendus... ?

L'évaluation des psychothérapies

Tous les effets d'un travail psychothérapeutique ne sont pas évaluable. Néanmoins, bien qu'elles soient méthodologiquement difficiles à mettre en œuvre, les procédures d'évaluation des psychothérapies ne doivent pas, selon nous, être considérées comme totalement inapplicables aux psychothérapies. Tout dépend, bien entendu, de ce que l'on évalue, des moyens que l'on se donne pour le faire, de la prudence scientifique avec laquelle on analyse les résultats des études... La dimension subjective de l'effet peut être mesurée et, surtout, certains indicateurs objectifs peuvent caractériser l'efficacité d'une psychothérapie (par exemple, le nombre de tentatives de suicide dans un groupe de sujets traités par rapport à un autre).

Dans l'expertise collective de l'Inserm, qui a fait l'objet d'importantes critiques, de nombreuses études ont ainsi été recensées pour classer les techniques selon qu'il existait une « preuve » ou une « présomption » ou une « absence » de preuve d'efficacité. Cette évaluation s'est fondée sur l'expression clinique des troubles (déliquant, anxieux, dépressif...) et sur leur perception par le patient qui en souffre sans préjuger de la nature du processus qui sous-tend l'évolution. Elle a pris également en compte le degré de handicap, la satisfaction du sujet traité, l'amélioration de ses relations avec autrui, ses comportements (par exemple la consommation d'alcool ou de drogue en cas de dépendance à ces substances), son adaptation sociale. La majorité des patients souhaitant, avant tout, être libérés des symptômes qui les handicapent et pouvoir « refonctionner » normalement, ces paramètres sont évidemment essentiels dans l'évaluation du résultat. Certes, cette perspective est médicale ; mais c'est bien dans cette logique que se situait cette expertise collective puisqu'elle s'intéressait aux techniques de prise en charge relativement à leur intérêt dans les maladies mentales sévères comme la schizophrénie, la psychose maniaco-dépressive, les troubles névrotiques carac-

F. Rouillon, D. Leguay

térisés. La reconnaissance du « service médical rendu » sur le modèle de ce qui se fait pour tous les traitements en médecine est en effet nécessaire et devrait permettre d'élaborer une nomenclature des actes, voire leur remboursement.

En outre, cette expertise collective a permis de mieux préciser l'intérêt respectif des différentes techniques, dans différentes indications avec d'éventuelles associations à d'autres types de soins. Elle a montré, par exemple, que dans les études comparatives, lorsqu'elles ont pu être menées, les thérapies cognitivo-comportementales sont les plus efficaces à court terme sur l'expression visible de la plupart des troubles ; que les thérapies familiales sont une contribution utile dans les troubles des conduites alimentaires ; que les psychothérapies d'inspiration analytique peuvent aider les patients ayant une personnalité pathologique, notamment de type *borderline*... Il n'y a donc pas de panacée universelle mais une palette de techniques recommandées dans certains troubles et pas dans d'autres, à des moments distincts de l'évolution d'une affection, seule ou en complément d'un autre traitement... Par exemple, le traitement de la dépression associe idéalement un antidépresseur et une psychothérapie.

Comme les psychothérapies sont des traitements efficaces, elles peuvent avoir des effets indésirables comme tout traitement actif ; il convient donc de les connaître pour les prévenir. C'est la raison pour laquelle une connaissance approfondie de ces traitements est indispensable pour que les prises en charge des patients ayant des troubles psychiatriques soient optimisées. Il y aurait, en effet, une « perte de chance » si une technique inappropriée était utilisée là où un traitement ayant fait ses preuves n'avait pas été recommandé.

Il est bien évident que la maîtrise d'une technique n'est pas tout. Il y a des troubles qui résistent aux traitements bien conduits, comme en médecine somatique, et la nature de la relation avec le thérapeute est particulièrement déterminante. « L'alliance thérapeutique » (le transfert ?) joue un rôle essentiel. Mais il en va de même pour les médicaments dont une partie de l'effet n'est pas pharmacologique ; pour autant, les études contrôlées, en double aveugle, font la part des choses entre l'effet placebo et l'action pharmacologique d'un produit.

Conclusion et recommandations

Au terme de ce trop rapide tour d'horizon, nous souhaitons, pour favoriser une sortie fructueuse de l'intense débat auquel ce thème a donné lieu, proposer quelques recommandations :

- *Distinguer les champs psychologique, psychopathologique et psychiatrique.*
- *Clarifier les différents niveaux d'intervention psychothérapeutique, des techniques d'épanouissement personnel aux traitements des troubles mentaux.*

• *Faire la part de la composante existentielle et philosophique d'une part, et biológico-comportementale de l'autre dans la compréhension de la souffrance psychique, en admettant qu'elles ne sont pas exclusives l'une de l'autre.*

• *Distinguer demande de soins et besoin de soins, démarche introspective et soin médico-psychologique*

• *S'entendre sur les objectifs des soins psychothérapeutiques : disparition des symptômes, résolution des conflits inconscients, adaptation sociale...*

• *Informar, autant que faire se peut, les utilisateurs de psychothérapies sur les résultats attendus, les délais de l'amélioration espérée, le coût de la cure, le mode de rémunération...*

• *Définir les différentes formes de psychothérapie : leurs avantages, leurs limites, leurs indications et contre-indications, les risques auxquelles elles exposent (dépersonnalisation, dépression... par exemple) dans le cadre d'une nomenclature.*

• *N'évaluer que les psychothérapies qui s'intègrent dans l'offre de soin sanitaire, en respectant la diversité d'autres pratiques hors du champ médical.*

• *Fonder aussi la reconnaissance des psychothérapeutes sur une compétence et non seulement sur le fait d'être médecin, psychologue ou inscrit comme membre d'une association.*

• *Considérer qu'être psychothérapeute n'autorise pas ipso facto à faire un diagnostic de trouble psychiatrique ni à poser les indications d'un traitement ; une collaboration est donc nécessaire, au même titre que le recours au spécialiste lorsque l'on est médecin généraliste ou spécialiste d'une autre discipline.*

• *Former les médecins, les jeunes psychiatres, les psychologues à la pratique psychothérapeutique et non seulement à la connaissance théorique du psychisme et de la psychopathologie. L'expérience clinique dans les stages hospitaliers est indispensable à la connaissance clinique et psychopathologique mais elle devra être complétée par un apprentissage de la pratique psychothérapeutique.*

• *Entreprendre des recherches sur la pratique psychothérapeutique pour affiner les connaissances sur ces traitements et leur évaluation, portant sur leur intérêt, leur efficacité et leur efficience au-delà de leur effet.*

Références

1. CLÉRY-MELIN P, KOVESS V, PASCAL JC. *Plan d'actions pour le développement de la psychiatrie et la promotion de la santé mentale*. Paris : Ministère de la santé, 2003.
2. FREDERICKSON BL. What good are positive emotions ? *Rev Gen Psychol* 1998 ; 2 : 300-19.
3. INSERM. Expertise collective sous la direction de J. Etienne. *Les psychothérapies : trois approches évaluées*. Paris, 2004.
4. JAHODA G. *Psychologie et anthropologie*. Paris : Armand Colin, 1997.

5. MASLOW AH. *Motivation and personality*. 2nd ed. New York : Harper & Row, 1970.
6. MENNINGER WC. *A psychiatrist for a troubled world : selected papers of William Menninger*. New York : Viking Press, 1967.
7. PICHOT P, ALLILAIRE JF. *Rapport sur la pratique de la psychothérapie*. Paris : Académie de médecine, 2003.
8. SELIGMAN MEP. *Learned optimism*. New York : Simon & Schuster, 1991.
9. VAILLANT GE. Adaptive mental mechanisms : their role in a positive psychology. *Am Psychol* 2000 ; 55 : 89-98.
10. VASSEUR C. Les psychothérapies et la loi. Deuxième navette. *La lettre de Psychiatrie Française* 2004 ; 135 : 5-6.

ROUILLON F, LEGUAY D. Psychothérapies et politique de santé mentale : de quelques problèmes et recommandations. *L'Information Psychiatrique* 2004 ; 80 : 523-9.