

**ETUDE DE LA PRESCRIPTION ET  
DE LA CONSOMMATION DES  
ANTIDEPRESSEURS EN  
AMBULATOIRE**



Ce travail a été réalisé avec la collaboration d'Isabelle Gasquet, par Pascale Zagury, Martine Pigeon, Olivier Davy, Catherine Denis, Karine Rozet et Danielle Golinelli sous la direction de Frédéric Fleurette, Directeur des Etudes et de l'Information Pharmaco-Economiques à l'Agence du Médicament.

Pour l'élaboration de ce rapport, un groupe de travail a été sollicité. Nous tenons particulièrement à remercier Monsieur le Professeur Edouard Zarifian qui a bien voulu présider ce groupe ainsi que les experts le constituant :

- Monsieur le Professeur Jean-François Dartigues, Bordeaux
- Monsieur le Docteur Philippe Lesieur, Paris
- Monsieur le Docteur Gilles Mignot, Nice
- Monsieur le Professeur Jean-Louis Montastruc, Toulouse
- Monsieur le Professeur Michel Petit, Rouen.

Monsieur le Professeur Georges Lagier a été également sollicité et a bien voulu analyser et critiquer ce document.

Nous remercions également les personnalités du Comité d'Orientation de l'Observatoire qui ont bien voulu guider notre travail et relire ce document, notamment son Président Monsieur le Professeur Gilles Bouvenot et son Vice-président Madame le Docteur Evelyne Eschwège. Les membres du Comité d'Orientation sont :

- |                         |                         |
|-------------------------|-------------------------|
| - Bernard Avouac        | - Gilles Mignot         |
| - Claude Béraud         | - Jean Lamarche         |
| - Françoise Cabane      | - Pierre-Jean Lancry    |
| - Jean-René Corrèze     | - Michèle Larreur       |
| - Dominique Costagliola | - Jean-Louis Montastruc |
| - Michel Detilleux      | - Jean-Pierre Moreau    |
| - Janine Goujard        | - Denis Pouchain        |
| - Jean-Louis Imbs       | - Patrice Queneau       |
| - Patrice Jaillon       | - Catherine Sermet      |
| - Dominique Lagarde     | - Pierre Simon          |
| - Emile Lévy            | - Marcel Vinot          |
| - François Locher       | - Denis Vital-Durand    |
| - Christian Marty       | - Edouard Zarifian      |

Enfin, nous remercions les personnes de la Direction des Etudes et de l'Information Pharmaco-Economiques pour leur participation notamment Messieurs Philippe Cavalié et Guy Rostoker.

## SOMMAIRE

<b>I. INTRODUCTION .....</b>	<b>4</b>
<b>II. SOURCES D'INFORMATION.....</b>	<b>5</b>
2.1. ETUDES REALISEES PAR LES SERVICES DES CAISSES D'ASSURANCE MALADIE .....	5
2.2. ANALYSE DE LA LITTERATURE .....	5
2.3. ANALYSE DES VENTES .....	6
2.4. COMPARAISONS INTERNATIONALES.....	6
2.5. DONNEES FOURNIES PAR LES INDUSTRIELS.....	6
<b>III. ANALYSE DE LA PRESCRIPTION DES ANTIDEPRESSEURS .....</b>	<b>7</b>
3.1. PRESCRIPTIONS DES ANTIDEPRESSEURS : RECOMMANDATIONS ACTUELLES .....	7
3.2. ANALYSE CRITIQUE DE LA METHODOLOGIE DES ETUDES DISPONIBLES.....	9
3.2.1. <i>Problèmes de définition de la dépression caractérisée</i> .....	9
3.2.2. <i>Problèmes liés à la réalisation des enquêtes</i> .....	9
3.2.2.1. Les enquêtes épidémiologiques sur la dépression.....	9
3.2.2.2. Les enquêtes épidémiologiques sur les prescriptions des antidépresseurs .....	10
3.3. FREQUENCE ET FACTEURS DE RISQUE DE LA DEPRESSION CARACTERISEE EN POPULATION GENERALE ....	10
3.3.1. <i>Prévalence</i> .....	10
3.3.2. <i>Evolution temporelle de la fréquence de la dépression</i> .....	12
3.3.3. <i>Facteurs de risque socio-démographiques</i> .....	12
3.4. CARACTERISTIQUES DE PRESCRIPTION ET DE CONSOMMATION DES ANTIDEPRESSEURS .....	12
<b>IV. COMPARAISONS INTERNATIONALES.....</b>	<b>15</b>
4.1. ANALYSE DES PRESCRIPTIONS DANS LE DIAGNOSTIC DE DEPRESSION.....	15
4.1.1. <i>Analyse du recueil des données</i> .....	15
4.1.2. <i>Résultats</i> .....	16
4.2. SYNTHESE .....	18
<b>V. CONCLUSIONS .....</b>	<b>19</b>
ANNEXE : EVOLUTION DES VENTES DES PSYCHOTROPES EN FRANCE .....	21
BIBLIOGRAPHIE .....	27

## I. INTRODUCTION

La plupart des informations disponibles tend à attirer l'attention sur la consommation des psychotropes comme problème de santé publique. De fait, l'étude sur la consommation des psychotropes réalisée à partir de l'Enquête Décennale Santé (1991/1992) indique que 11,3 % de la population âgée de plus de 18 ans a consommé un ou plusieurs psychotropes régulièrement, sur une période d'au moins six mois, dont 7,3 % un anxiolytique, 3,6 % un hypnotique, 2 % un antidépresseur et 0,7 % un neuroleptique. Cette proportion de consommateurs de psychotropes croît avec l'âge : après 50 ans pour les femmes et 60 ans pour les hommes, plus d'une personne sur six a consommé un ou plusieurs psychotropes.

Les psychotropes représentent en 1997 en terme de ventes, 201 millions d'unités en officine et 9,4 millions à l'hôpital. En chiffre d'affaires, ils représentent 4,8 milliards de francs en officine et 366 millions à l'hôpital. Il est à noter que les traitements sont parfois initiés à l'hôpital puis continués en ville.

Le nombre d'unités de ventes des médicaments psychotropes a augmenté de 7 % entre 1991 et 1997. Dans le même temps, les ventes en valeur des psychotropes ont augmenté de 53 %, alors que celles de l'ensemble du marché officinal ont eu une croissance de 33 %. Les psychotropes représentent en 1997 environ 6 % du marché officinal et 2,6 % du marché hospitalier, en valeur.

Une analyse de l'évolution des ventes de psychotropes, présentée en annexe, montre que cette dernière porte essentiellement sur les ventes d'antidépresseurs.

L'objectif de ce rapport est d'analyser les facteurs d'ordre médical pouvant expliquer la place prépondérante acquise par les antidépresseurs dans les ventes (en 1997, ils représentent 51 % du marché des psychotropes en valeur) et d'étudier l'adéquation de cette consommation aux besoins de la population.

Dans cette perspective, il a été étudié :

- L'évolution de la fréquence de la dépression,
- Les déterminants de la prescription d'un traitement par antidépresseur dans les troubles dépressifs,
- La conformité de ces prescriptions aux pratiques actuellement recommandées.

Pour répondre à ces questions, une synthèse des résultats disponibles concernant l'épidémiologie de cette pathologie est présentée.

Puis une revue des travaux portant sur les prescriptions des antidépresseurs en population générale a été réalisée.

Enfin, les habitudes de prescriptions des médecins généralistes français ont été comparées à celles des médecins généralistes du Royaume-Uni et de l'Allemagne.

## II. SOURCES D'INFORMATION

### 2.1. ETUDES REALISEES PAR LES SERVICES DES CAISSES D'ASSURANCE MALADIE

- Caisse Nationale d'Assurance Maladie des professions indépendantes (CANAM)
- Mutuelle Sociale Agricole (MSA)
- Caisse Nationale d'Assurance Maladie des travailleurs salariés (CNAM)

### 2.2. ANALYSE DE LA LITTERATURE

Elle avait pour objectif d'identifier les travaux portant sur :

- 1) l'épidémiologie de la dépression
- 2) les modalités de prescriptions dans cette pathologie

La stratégie de recherche documentaire a été la suivante :

Quatre bases de données différentes ont été interrogées :

- Medline
- Embase
- Pascal
- Biosis

La recherche a été limitée aux années 1993/1997 pour Medline, Embase et Pascal, à l'année 1997 pour Biosis.

Les mots clés utilisés sont :

*\* pour Medline Embase et Biosis :*

- Anti-anxiety agents and human
- Antidepressive agents and human
- Antipsychotic agents and human
- France or French
- Consumption or prescription or prescrib  
\$ Or medication or drug utilization or  
Physician or practic \$.
- Europe or european
- Depression and epidemiology
- Neuroleptic agent and human

*\* pour Pascal*

- anxiolyt + or benzodiazepin + or psychotrop + or neurolep + or antidepress
- France ou Français
- consommation + ou prescription ou médecin ou généraliste
- Europe + ou pays

Avec ces mots clés, 192 articles ont été identifiés dans la base Pascal, 285 dans Medline, 77 dans Embase et 5 dans Biosis.

Après lecture des titres et des résumés, 119 articles ou rapports ont été retenus selon qu'il s'agissait d'études :

- d'épidémiologie descriptive et analytique dans un pays européen ou d'Amérique du Nord sur les troubles dépressifs (mesurés à partir d'outils diagnostiques validés) dont la méthodologie est présentée,
- de pharmaco-épidémiologie réalisées en France sur la prescription ou la consommation d'antidépresseurs dont la méthodologie est présentée,
- de pharmaco-épidémiologie réalisées en France apportant des données sur les caractéristiques cliniques des sujets auxquels sont prescrits des antidépresseurs. Du fait de la rareté de ces études, toutes celles repérées ont été sélectionnées. La méthodologie en est discutée dans le rapport.

De plus, ont été pris en compte les articles ou rapports répondant à au moins un de ces critères et disponibles à l'Agence du médicament : articles très récents, rapports non diffusés.

### **2.3. ANALYSE DES VENTES**

L'approche quantitative des prescriptions a été réalisée par l'analyse des ventes en unités et en chiffre d'affaires. Les données de ventes sont issues de la déclaration relative aux ventes de spécialités pharmaceutiques adressée à l'Agence du Médicament par les laboratoires pharmaceutiques. Les chiffres d'affaires y sont exprimés en « prix fabricant hors taxe », et le nombre d'unités correspond au nombre de conditionnements (nombre de boîtes) vendus.

Cet indicateur n'exprime qu'une tendance puisqu'il ne tient compte ni des différentes tailles de conditionnements (intra et inter spécialités), ni des posologies, ni des durées de traitement.

### **2.4. COMPARAISONS INTERNATIONALES**

L'Agence du Médicament a commandé des données à la société Informations Médicales et Statistiques (IMS) pour la France, le Royaume-Uni et l'Allemagne afin de comparer les prescriptions d'antidépresseurs faites par les médecins généralistes dans l'indication « dépression » dans ces trois pays. Puis une analyse de ces données a été réalisée par la Direction des Etudes et de l'Information Pharmaco-Economiques.

### **2.5. DONNEES FOURNIES PAR LES INDUSTRIELS**

Les principales firmes pharmaceutiques commercialisant des antidépresseurs ont été contactées afin de savoir si elles disposaient d'études sur les modalités de prescription et/ou de consommation de ces produits. Les laboratoires ayant fourni des données sont SmithKline Beecham, Lilly France et Janssen-Cilag.

### III. ANALYSE DE LA PRESCRIPTION DES ANTIDEPRESSEURS

#### 3.1. PRESCRIPTIONS DES ANTIDEPRESSEURS : RECOMMANDATIONS ACTUELLES

- En préambule, il faut préciser que les antidépresseurs :
  - Ne sont pas le seul traitement de la dépression. Un soutien psychologique structuré est nécessaire pour la prise en charge des sujets déprimés. Les psychothérapies peuvent occuper une place importante dans le traitement, notamment à distance de la phase aiguë. Ce point est clairement explicité dans le texte officiel des Références Médicales Opposables concernant les antidépresseurs (1).
  - Ne sont pas actifs sur toutes les dépressions. Les études montrent que les antidépresseurs sont efficaces sur 60% à 70% des dépressions dites caractérisées (2).
  - Sont actifs sur d'autres troubles psychiatriques que la dépression. Certains antidépresseurs ont montré une efficacité sur d'autres pathologies psychiatriques comme les troubles obsessionnels-compulsifs ou certains troubles anxieux paroxystiques. Une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) a été donnée à certains antidépresseurs dans ces indications.
- L'indication principale des antidépresseurs, celle commune à tous les antidépresseurs est le « traitement de l'épisode dépressif majeur, c'est à dire caractérisé », selon la terminologie choisie par la commission d'AMM. Ce terme "épisode dépressif majeur" est une traduction possible du terme anglo-saxon "major depressive disorder" pouvant également être traduit par dépression caractérisée. Dans ce rapport, le terme dépression caractérisée sera utilisé car le terme "majeur" n'est pas synonyme de sévère, et peut prêter à confusion (3).

La dépression caractérisée (DC) est définie par des symptômes suffisamment aigus, nombreux, durables et invalidants. Les critères diagnostiques actuellement reconnus internationalement pour l'évaluation des antidépresseurs au cours des essais cliniques sont ceux de la DSM-IV (4) :

##### \* Critères diagnostiques

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

- Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours, signalée par le sujet ou observée par les autres. Eventuellement irritabilité chez l'enfant et l'adolescent.
- Diminution marquée de l'intérêt ou 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).
- Perte ou gain de poids significatif en l'absence de régime, ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours. Chez l'enfant, prendre en compte l'absence de l'augmentation de poids attendue.
- Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.
- Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constaté par les autres, non limité à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement intérieur).
- Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.

- Sentiment 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).
- 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).
- Pensées de mort récurrentes (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.

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

C. Les symptômes induisent 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 ou d'une affection médicale générale.

E. Les symptômes ne sont pas mieux expliqués par un deuil, c'est à dire, après la mort d'un être cher, les symptômes persistent pendant plus de deux mois ou s'accompagnent d'une altération marquée du fonctionnement, de préoccupations morbides de dévalorisation, d'idées suicidaires, de symptômes psychotiques ou d'un ralentissement psychomoteur.

On distingue trois stades de sévérité (léger, moyen et sévère) dans la dépression caractérisée en fonction de la présence ou non de symptômes supplémentaires par rapport au nombre requis pour le diagnostic et selon l'impact des troubles sur le fonctionnement professionnel, relationnel et social.

- Deux indications supplémentaires des antidépresseurs sont possibles dans le cadre de la dépression caractérisée. Il s'agit des "épisodes sévères chez les patients hospitalisés" et de la "prévention des récurrences". Aucun antidépresseur ne possède actuellement en France cette dernière indication.
- En dehors de la dépression caractérisée, les indications de l'AMM reconnues en France pour certains antidépresseurs sont les suivantes :
  - troubles obsessionnels-compulsifs,
  - prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie,
  - algies rebelles,
  - énurésie nocturne de l'enfant dans le cas où toute pathologie organique a été exclue.
- Enfin, les modalités d'utilisation des antidépresseurs ont été précisées récemment dans le cadre des Références Médicales Opposables (1) :

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.

- 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 de l'inhibition, justifie une co-prescription, celle-ci doit être brève et rapidement réévaluée.

- Il n'y a pas lieu de prescrire en première intention plus d'un antidépresseur à doses anti-dépressives, lors de la mise en route du traitement d'un état dépressif.
- Il n'y a pas lieu de poursuivre 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.



### **3.2. ANALYSE CRITIQUE DE LA METHODOLOGIE DES ETUDES DISPONIBLES**

Dans la suite de ce rapport seront étudiées l'épidémiologie de cette affection, puis les conditions de diagnostic et de prescription des antidépresseurs dans leur indication principale qu'est la dépression caractérisée.

#### **3.2.1. Problèmes de définition de la dépression caractérisée**

La définition de la dépression caractérisée repose sur un cumul de symptômes, durant au moins 15 jours, sans qu'il existe de marqueurs "objectifs" (par exemple biologiques), ni de seuil permettant de faire une distinction nette entre des troubles psychiatriques caractérisés, et ceux qui ne le sont pas. Le choix de ce seuil se fait sur un faisceau de preuves cliniques et épidémiologiques.

Il s'est ainsi avéré indispensable de définir des standards diagnostiques utiles pour pouvoir comparer les résultats des différentes études de recherche clinique ou épidémiologique. Ces standards, d'élaboration récente, sont encore sujets à des modifications en fonction des travaux de validation successifs.

D'autre part, l'utilisation de ces standards diagnostiques pour définir les indications des antidépresseurs et en recherche, a permis de mettre l'accent sur leur relative discordance avec les diagnostics faits par les cliniciens en pratique réelle. C'est ce que confirme une étude menée en 1990-1992 par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) auprès de médecins généralistes dans 15 villes de 14 pays (dont Paris pour la France) (5,6).

Ces difficultés de repérage des patients atteints de dépression caractérisée expliquent en partie l'écart observé entre les indications des antidépresseurs (qui se basent sur les standards internationaux de diagnostic de dépression caractérisée) et les modalités de prescription actuelles.

Des travaux récents ont montré que le profil psychosocial des sujets présentant des troubles dépressifs "mineurs" comme les "dépressions sub-syndromales" (7,8) ou les "dépressions brèves récurrentes" (9,10,11) est proche de celui des patients présentant une dépression caractérisée. Mais ces troubles mineurs sont rarement isolés chez un même sujet ; il existe le plus souvent une tendance à la succession dans le temps d'une dépression caractérisée et de ces troubles "mineurs" chez les mêmes sujets, ou inversement (10).

Il y a donc un risque de confusion entre dépression caractérisée et troubles dépressifs "mineurs" qui ne peuvent pas être considérés comme de nouvelles entités de la "maladie dépressive caractérisée". Si la présence de ces troubles dépressifs mineurs permet d'identifier des sujets à risque élevé de dépression caractérisée, il n'y a pas d'argument qui justifierait d'un traitement antidépresseur de ces troubles dépressifs "mineurs".

#### **3.2.2. Problèmes liés à la réalisation des enquêtes**

##### *3.2.2.1. Les enquêtes épidémiologiques sur la dépression*

La dépression caractérisée étant un phénomène morbide relativement peu fréquent, il est nécessaire d'inclure dans les enquêtes épidémiologiques un nombre important de sujets (plusieurs milliers) pour obtenir des estimations suffisamment précises, ce qui pose des problèmes logistiques et de coût (12).

La grande taille des échantillons nécessaire à ces études justifie l'utilisation d'outils diagnostiques très structurés comportant des questions fermées.

Ces questionnaires peuvent être remplis soit directement par le sujet comme le Diagnostic Interview Schedule Self Administered (DISSA) (13) ou le Composite International Diagnosis Interview simplified (CIDIS) (14), soit par un enquêteur non clinicien comme le Diagnostic Interview Schedule (DIS) (15), le Composite International Diagnosis Interview (CIDI) (16) ou le Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) (17). Ces outils ont été élaborés pour avoir une bonne fiabilité intercotateurs (ils donnent les mêmes résultats quel que soit l'enquêteur) ; mais ils peuvent manquer soit de sensibilité (sous-estimation du nombre de dépressions caractérisées, comme c'est le cas du DIS), soit de spécificité (surestimation). D'autre part, les problèmes de santé mentale en général, et les troubles dépressifs en particulier sont des sujets délicats car il faut aborder des questions très personnelles, comme les conduites suicidaires. Ainsi,

le taux de non réponse par refus, souvent élevé (15% à 30%), peut augmenter la marge d'erreur des résultats malgré les ajustements réalisés. Cependant le biais est probablement peu important et il ira plutôt dans le sens d'une sous-estimation de la fréquence réelle des troubles psychiatriques en population générale (14,18,19).

Les enquêtes dites transversales (recueil des données sur une période courte) ne permettent pas d'aborder d'une façon très fiable les épisodes morbides anciens en raison de biais potentiels de mémorisation (oubli sélectif de certains événements) et de biais de sélection (probabilité différente d'un sous-groupe d'être inclus dans l'étude du fait d'antécédents de troubles psychiatriques). Les enquêtes longitudinales ou prospectives sont des enquêtes onéreuses comportant un biais lié aux perdus de vue, possiblement atteints de troubles psychiatriques.

A ce jour aucune étude de méthodologie fiable n'a été réalisée en France sur un échantillon représentatif national. L'étude DEPRES (20) réalisée en 1995 en population générale dans plusieurs pays d'Europe par une société d'études de marché pour le laboratoire SmithKline Beecham pose des problèmes méthodologiques. L'étude a été effectuée dans le cadre d'une enquête de biens de consommation et sa méthodologie est présentée de façon incomplète. Le déroulement de l'enquête est peu explicité, les modalités de sélection des consommateurs manquent de clarté; il n'y a pas d'estimation possible du taux des non réponses car lors de l'échantillonnage tout sujet refusant de participer a été remplacé par un autre sujet de même catégorie, ce qui peut être source de biais. Aussi, les données de prévalence issues de cette enquête n'ont pas été retenues.

### *3.2.2. Les enquêtes épidémiologiques sur les prescriptions des antidépresseurs*

Les études récentes sur la prescription des antidépresseurs en France, comme l'enquête décennale santé (Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques-INSEE, Centre de Recherche d'Etude et Documentation en Economie de la Santé-CREDES, Service de Statistiques, des Etudes et des Systèmes d'Information-SESI) (21), l'enquête de la CANAM (22) ou celle de la MSA (23) ne permettent pas d'identifier les motifs de prescription.

Les études, dont certaines ont été réalisées pour l'industrie pharmaceutique, prenant en compte à la fois le diagnostic et la prescription (ou la consommation) des antidépresseurs sont rares et doivent être considérées avec prudence. En effet, soit elles sont réalisées au sein d'un panel SOFRES (24,25,26), soit elles portent sur des populations générales urbaines ayant un recours aux soins plus élevé que la moyenne nationale (27,28,29). Quant à l'étude de l'OMS (6) elle concerne uniquement les sujets consultant en médecine générale à Paris; de plus sa méthodologie ne permet pas l'extrapolation de ses résultats à l'ensemble de ces consultations en France.

En ce qui concerne l'enquête DEPRES (20), dont la méthodologie est décrite ci-dessus, elle fournit aussi des données sur l'utilisation des antidépresseurs. Mais pour les raisons décrites ci-dessus, les résultats de cette enquête n'ont pas été pris en compte dans le rapport.

Enfin, il n'existe pas à ce jour de dispositif de mesure de la consommation des antidépresseurs qui prenne en compte le diagnostic psychiatrique, réalisé selon une méthodologie validée et qui permettrait d'étudier l'évolution de l'usage des antidépresseurs (enquêtes transversales répétées ou suivi d'une cohorte). Ce type de dispositif de surveillance devrait pourtant être mis en place si l'on veut suivre l'évolution dans le temps des modalités de prescription et mesurer l'impact des actions mises en place pour améliorer la prescription et la consommation des psychotropes (RMO, actions de formation,...).

## **3.3. FREQUENCE ET FACTEURS DE RISQUE DE LA DEPRESSION CARACTERISEE EN POPULATION GENERALE**

Les études réalisées sont le plus souvent des enquêtes transversales bien qu'il existe quelques enquêtes longitudinales. Seules les enquêtes ayant une méthodologie comparable ont été sélectionnées : enquêtes réalisées à domicile à l'aide d'un outil diagnostique structuré validé, générant un diagnostic de dépression caractérisée selon les critères internationaux.

### **3.3.1. Prévalence**

Les résultats de prévalence sont présentés dans le tableau 1.

D'après ces études, le taux de prévalence annuelle de dépression caractérisée varierait entre 3 % et 10 % avec le plus souvent une prévalence proche de 5 % (notamment en France).

En France, il n'existe pas d'étude réalisée sur une population représentative de la population nationale. Les études présentées dans le tableau 1 (27,28) ont été réalisées en milieu urbain et parisien, non représentatif de la population nationale du fait de ses caractéristiques socio-démographiques.

**Tableau 1 : Principales études de prévalence en population générale de la dépression caractérisée utilisant le système DIS/CIDI <sup>(a)</sup>.**

Lieu Année de l'étude Référence	Type de population	Instruments et standards utilisés pour le diagnostic de dépression caractérisée	Taux de non réponse en %	Effectif	Prévalence sur un an en % <sup>(c)</sup>
USA (ECA) 1984 (30)	18 ans 5 agglomérations <sup>(b)</sup>	DIS DSM-III	33	19 182	<b>3,7</b>
USA(NCS) 1990-92 (18)	15-54 ans nationale	CIDI DSM-III-R	17	8 098	<b>10,3</b>
Canada 1983 (31)	18 ans 1 ville (Edmonton)	DIS DSM-III	28	3 257	<b>5,2</b>
Nouvelle Zélande 1986 (32)	18-64 ans 1 ville (Christchurch)	DIS DSM-III	30	1 498	<b>5,3</b>
France 1987 (28)	18 ans 1 ville nouvelle (Savigny)	CIDI DSM-III-R	35	1 787	<b>5</b>
France 1991 (27)	18 ans Ile de France	CIDI-simplifié DSM-III-R	25	2 260	<b>5,9</b>
Allemagne (MFS) 1974-1984 (33)	25-55 ans 1 ville (Munich)	DIS DSM-III	65 en 7 ans	481 en 1981	<b>5</b>

<sup>(a)</sup> Les études utilisant le système diagnostic PSE/CATEGO (version informatique du « Present Status Examination »), ainsi que les études de cohorte ne donnant des résultats que pour une tranche d'âge limitée ne sont pas sélectionnées.

<sup>(b)</sup> New-Haven, Baltimore, St-Louis, Durham et Los Angeles.

<sup>(c)</sup> Pourcentage de sujets ayant eu au moins un épisode de dépression caractérisée au cours des 12 derniers mois.

DIS : Diagnostic Interview Schedule

DSM-III et DSM-III-R: Diagnostic and Statistical Manual of mental disorder (Third Edition and Third Edition revised)

CIDI : Composite International Diagnosis Interview

ECA : Epidemiological Catchment Area

NCS : National Comorbidity Study

MFS : Munich follow up Study

### **3.3.2. Evolution temporelle de la fréquence de la dépression**

Une augmentation de la fréquence des troubles dépressifs (notamment de la dépression caractérisée) dont l'ampleur serait peu importante, a été mise en évidence grâce à l'analyse de différentes sources de données (enquêtes en population, suivis de cohorte, statistiques de décès, statistiques hospitalières, enquêtes familiales). Elle serait le fait de troubles dépressifs plus précoces chez les adolescents et jeunes adultes (34,35,36).

L'explication de ce phénomène n'est pas aisée et plusieurs facteurs pourraient intervenir conjointement :

- Un effet "période" dû aux événements historiques (effet crise économique).
- Un effet "génération" ou "cohorte" dû à une modification de la vulnérabilité d'une génération (effet lié à des modifications importantes du fonctionnement social).
- Un effet "âge" dû au vieillissement de la population.

### **3.3.3. Facteurs de risque socio-démographiques**

Plusieurs facteurs ont été identifiés :

- Le sexe : les femmes présentent deux fois plus de dépressions caractérisées que les hommes (37).
- Le statut matrimonial : les sujets séparés ou divorcés sont significativement plus souvent déprimés que les autres sujets. Ce risque semble plus marqué pour les hommes que pour les femmes (38).
- Le niveau social (niveau de revenu ou niveau scolaire) : un niveau social privilégié diminue la probabilité de dépression caractérisée (30).

La relation entre chômage et dépression caractérisée n'a pas été étudiée jusqu'à présent en France selon une méthodologie suffisamment rigoureuse pour permettre des conclusions.

En revanche, une étude menée en région parisienne auprès de personnes recevant le Revenu Minimum d'Insertion (39) et deux études menées en Amérique du Nord (USA et Canada) auprès des sans abris (14,40) montrent pour ces deux populations, des taux de dépression caractérisée plus élevés que dans le reste de la population.

## **3.4. CARACTERISTIQUES DE PRESCRIPTION ET DE CONSOMMATION DES ANTIDEPRESSEURS**

L'analyse de la prescription et de la consommation des antidépresseurs a pour objectif d'évaluer la proportion de patients qui souffrant d'une dépression caractérisée consultent, celle des patients réellement diagnostiqués lors de cette consultation, celle des sujets traités, ainsi que le caractère approprié des prescriptions.

Comme cela a été mentionné plus haut, il y a peu d'études en France comportant à la fois des données fiables sur les diagnostics psychiatriques et sur la prescription ou la consommation d'antidépresseurs. Elles sont présentées dans le tableau 2.

Les études SOFRES, réalisées deux années d'intervalle selon une méthodologie comparable, fournissent des résultats intéressants qui demandent néanmoins à être confirmés.

**Tableau 2 : Etudes en population générale française apportant des données sur la prescription des antidépresseurs.**

Nom de l'étude Année Référence	Type de population	Outil Diagnostique de DC	Non réponses % <sup>(c)</sup>	Effectif	Prescription des ATD %			
					Population totale sous ATD	Sujets présentant une DC et traités par ATD	Prescription dans l'AMM (dont DC)	Prescription sans diagnostic psychiatrique
Savigny 1987 (28,29)	≥ 18 ans 1 ville nouvelle	CIDI DSM-III-R	35	1 787	H : 0,9 F : 2,5	H : 14,3 F : 9,7	-	-
Franciliens 1991 (27)	≥ 18 ans Ile de France	CIDI -S DSM-III-R	25	2 260	-	34,8	-	-
PAQUID 1989 (41)	≥ 65 ans Dordogne et Gironde	non (CES-D)	Volontariat	3 777 (domicile) 357 (institution)	5,3 (domicile) 14,7 (institution)	-	-	-
SOFRES 1994 pour Lilly (24,25)	≥ 18 ans (panel de 41 500 sujets)	MINI DSM-IV	34	343 <sup>(b)</sup>	2,8	-	total : 65 (61) IMI : 56 (54) ISRS : 76 (70) AUT : 61 (58)	total : 22 IMI : 29 ISRS : 13 AUT : 22
SOFRES 1996 pour Smithkline Beecham (26)	≥ 15 ans (panel de 44 000 sujets)	CIDI DSM-IV	53	1 074 <sup>(b)</sup>	3,5	-	total : 54 (48) IMI: 56(nd) ISRS: 57(nd) AUT: 47(nd)	total : 24 IMI : 27 ISRS : 21 AUT : 24
CREDES INSEE-SESI 1991-1992 (21)	≥ 18 ans national	déclaration par le patient	7,7	7 604	2 <sup>(a)</sup>	-	-	-

IMI : antidépresseurs imipraminiques

ISRS : antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

AUT : antidépresseurs non imipraminiques et non inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

<sup>(a)</sup> sujets prenant un antidépresseur depuis 6 mois ou plus<sup>(b)</sup> phase de l'enquête où sont étudiés les diagnostics entraînant une prescription d'antidépresseurs (2 dernières colonnes)<sup>(c)</sup> taux de non réponse ayant conduit à l'effectif cité

CES-D : Center for Epidemiology Studies Depression Scales

DSM-III et DSM-III-R: Diagnostic and Statistical Manual of mental disorder (Third Edition on Third Edition Revised)

DSM-IV : Diagnostic and Statistical Manual of mental disorder (4<sup>th</sup> Edition)

CIDI : Composite International Diagnosis Interview

MINI : Mini International Neuropsychiatric Interview

nd : non donné

ATD : antidépresseur

DC : dépression caractérisée

L'ensemble des résultats disponibles suggère :

- Une tendance à l'augmentation de la consommation d'antidépresseurs depuis 10 ans. En 1987, 2 % de la population générale déclare consommer des antidépresseurs (21,28,29) et 3,5 % en 1996 (26). Cette tendance semble être confirmée par les résultats d'une enquête régionale, réalisée sur une période de deux mois en 1997 ce qui limite l'extrapolation à la population générale, qui indique que 3,6 % de la population âgée de plus de 15 ans a consommé un antidépresseur (source CNAM, non publiée). La consommation d'antidépresseurs est plus élevée chez les personnes âgées (41).

Entre deux tiers et trois quarts des sujets sous antidépresseur sont des femmes (22,24,26,42). L'âge moyen des sujets est variable selon les études : entre 52 et 64 ans (22,26,43). Le principal prescripteur d'antidépresseurs est le médecin généraliste. Il est à l'origine de 70 % à 85 % des prescriptions, que ce soit en initiation ou en renouvellement (22,23,24,26,42). Ce rôle prédominant des médecins généralistes dans la prescription des antidépresseurs est plus important pour les ISRS (antidépresseurs les plus récents) que pour les imipraminiques (23,24,43,44).

- La question des dépressions non identifiées est insuffisamment évaluée. Se pose ici d'abord la question de la proportion de patients déprimés qui ne consultent pas. Aucune étude récente d'une qualité méthodologique suffisante ne permet d'évaluer cette proportion. Puis se pose la question des patients qui ayant consulté ne sont pas diagnostiqués comme déprimés. Une seule étude publiée (6), réalisée par l'OMS dans 15 villes de 14 pays en médecine générale, permet d'estimer pour l'ensemble de ces villes cette proportion à environ 50 % ; le pourcentage de dépressions diagnostiquées à Paris serait l'un des plus élevés.
- D'après l'étude menée en 1987 à Savigny, 12 % des sujets présentant une dépression caractérisée sont traités par antidépresseurs (28,29). Selon une autre étude elle-aussi réalisée en Ile de France en 1991, 35 % des sujets présentant une dépression caractérisée sont traités par antidépresseur (27). Cependant, il s'agit d'études anciennes et non représentatives de la population française.
- Plus d'un tiers des prescriptions d'antidépresseur (toutes sous classes confondues) se font en dehors des indications de l'AMM : environ 20 % des patients sous antidépresseur (prescrit par un médecin généraliste dans plus de deux tiers des cas) ne présentent aucun diagnostic psychiatrique caractérisé selon le MINI/CIDI (24,25,26) ; les autres patients (environ 10 %) présentent un des diagnostics suivants : anxiété généralisée, épisode maniaque, psychose, trouble phobique, trouble de la conduite alimentaire.

Une tendance à l'augmentation des prescriptions hors AMM semble se dessiner si l'on compare les deux études SOFRES (35 % en 1994 et 46 % en 1996) (24,25,26).

- Les deux tiers des patients sous antidépresseur prennent simultanément un autre psychotrope; les anxiolytiques occupent la première place et sont co-prescrits dans la moitié des prescriptions d'antidépresseur (22,23,43), alors que la RMO précise qu'il n'y a pas lieu d'associer systématiquement en début de traitement par antidépresseur un anxiolytique.
- Les enquêtes SOFRES ont montré dans la majorité des cas que la durée du traitement par antidépresseur est longue : supérieure ou égale à 6 mois, dans 60 % à 70 % des cas et supérieure à un an dans 50 % des cas (24,25,26), alors que la RMO préconise qu'il n'y a pas lieu de poursuivre un traitement antidépresseur plus de 6 mois, après l'obtention de la rémission complète de l'épisode dépressif.

## IV. COMPARAISONS INTERNATIONALES

Une comparaison internationale a été réalisée par la Direction des Etudes et de l'Information Pharmaco-Economiques à partir des données commandées par l'Agence du Médicament à la société IMS.

### 4.1. ANALYSE DES PRESCRIPTIONS DANS LE DIAGNOSTIC DE DEPRESSION

N'ayant pu disposer pour le Royaume-Uni et l'Allemagne de données sur la fréquence des prescriptions d'antidépresseur dans les pathologies autres que la dépression, ni d'informations suffisamment complètes sur l'ensemble des prescriptions d'antidépresseur toutes pathologies confondues, l'Observatoire s'est limité à l'étude de ces prescriptions dans le diagnostic de dépression. En outre, il n'a pas été possible d'analyser l'adéquation du traitement par antidépresseur aux patients le recevant dans ces deux pays.

Cette analyse porte sur le traitement par le médecin généraliste de la dépression en France, au Royaume-Uni et en Allemagne. Son objectif est de décrire les habitudes de prescription des médecins (proportion de patients traités par antidépresseur, co-prescription) lorsque le diagnostic de dépression a été établi.

#### 4.1.1. Analyse du recueil des données

Les données recueillies portent sur l'évolution entre 1995 et 1997 du nombre de diagnostics de dépression ayant fait l'objet d'une prescription par les médecins généralistes exerçant en médecine libérale et des prescriptions induites (par classe et par produit) dans cette maladie.

Selon IMS, le nombre de médecins généralistes est de 60 500 en France, 36 200 au Royaume-Uni, 45 687 en Allemagne ce qui représente respectivement 62 %, 100 % et 50 % de l'ensemble des médecins exerçant en ville (spécialistes compris). Les spécialistes ont été exclus du champ de l'étude en raison de l'indisponibilité des données correspondantes au Royaume-Uni.

La taille des panels de médecins varie selon les pays (400, 500 et 900 médecins généralistes par trimestre respectivement en France, au Royaume-Uni et en Allemagne). Alors que le panel est permanent au Royaume-Uni, il est tournant ou partiellement tournant en Allemagne et en France. La fréquence de renouvellement des médecins n'est pas précisée, pas plus que leur mode de sélection.

La période de recueil est continue sur 3 mois au Royaume-Uni. Elle est de 7 jours consécutifs par trimestre en France et en Allemagne.

Compte tenu de la méthode, aucun de ces trois panels de médecins ne permet un suivi longitudinal des patients.

Le recueil de l'information est informatisé au Royaume-Uni alors qu'il se fait sur support papier en France et en Allemagne. Au Royaume-Uni, le médecin choisit le diagnostic sur une liste pré-établie, alors qu'en France et en Allemagne le médecin inscrit le diagnostic selon sa propre terminologie. Les diagnostics sont ultérieurement recodés selon la classification internationale CIM-9 (45) par la société IMS, alors que la CIM-10 a été depuis publiée. Cette méthode ne permet pas de vérifier l'exactitude du diagnostic donné par le médecin généraliste. Le diagnostic retenu, la « dépression » regroupe les « dépressions névrotiques », les « réactions dépressives brèves », les « réactions dépressives prolongées » et les « troubles dépressifs non classés ailleurs », de la classification CIM-9.

Les critères de sélection permettant d'assurer la représentativité des médecins varient selon le pays:

France	Age, sexe, région d'installation, activité, taille de l'habitat où se trouve le cabinet
Royaume-Uni	Ancienneté, sexe, région d'installation
Allemagne	Sexe, région d'installation, taille de l'habitat où se trouve le cabinet

**Il est important de rappeler que la méthodologie d'échantillonnage de ces panels de médecins et le calcul des coefficients d'extrapolation n'étant pas détaillés, il n'est pas possible de juger de leur représentativité nationale et de considérer comme définitivement validées les données produites.**

La classe des antidépresseurs (N6A) retenue par IMS comporte des molécules qui ne bénéficient pas de l'indication « Dépression » en France (Lithium, Valpromide par exemple). Par ailleurs, le sulpiride considéré comme antidépresseur en Allemagne, mais pas en France, n'est pas inclus dans cette classe.

Les données présentées dans ce rapport sont:

- Le **nombre de diagnostics** de dépression sur une période d'un an. Il s'agit du nombre de consultations pour dépression réalisées par an. Un patient pouvant consulter plusieurs fois par an, ce nombre ne reflète pas la prévalence de la maladie (nombre de sujets atteints de dépression par an). Il est aussi exprimé sous forme de diagnostics (consultations) pour 1000 habitants.
- Le **nombre de prescriptions** (d'une classe ou d'un médicament) pour un diagnostic de dépression: il s'agit du nombre de lignes d'ordonnance prescrites annuellement pour le diagnostic (ou la consultation). Les résultats sont présentés sous forme d'un pourcentage exprimant le nombre moyen de prescriptions pour 100 diagnostics de dépression ce qui peut correspondre au pourcentage de diagnostics traités par un médicament ou une classe s'il y a peu de co-prescriptions au sein de cette classe.

La part relative des antidépresseurs parmi les traitements de la dépression est également indiquée.

Les résultats concernent l'ensemble de la population des patients (tous âges confondus).

**Cette analyse a pour but de comparer les modalités de traitement de la dépression par les médecins généralistes. Elle ne permet en aucun cas de comparer le nombre total de prescriptions d'antidépresseurs dans les trois pays. Elle ne permet pas non plus de connaître l'utilisation des antidépresseurs en dehors de cette pathologie.**

#### **4.1.2. Résultats**

L'ensemble des résultats concerne uniquement les pratiques de prescription des médecins généralistes.

En 1997, le nombre de consultations pour dépression, ayant donné lieu à un traitement, est légèrement plus élevé en France (163 / 1 000 habitants) qu'au Royaume-Uni (155 / 1 000) et nettement supérieur à celui de l'Allemagne (68 / 1 000). La croissance est plus importante au Royaume-Uni depuis 1995 qu'en France (33,6 % contre 18,4%). En Allemagne ce nombre de consultations est stable (tableau 3).

Les intervalles de confiance des résultats n'ont pu être calculés à partir des données fournies.

Ce nombre de consultations ne reflète pas la prévalence de la dépression, les patients pouvant consulter plusieurs fois par an.



**Tableau 3 : Nombre de consultations de médecins généralistes pour dépression, ayant fait l'objet d'une prescription (pour 1 000 habitants).**

	FRANCE	ROYAUME-UNI	ALLEMAGNE
1995	138	116	68,5
1996	159	135	74
1997	163	155	68

Ces données ont été déterminées selon les informations démographiques suivantes :

Population (en milliers) 1997 : France 58 603 INSEE  
 Royaume-Uni 58 840 Office of National Statistics (donnée extrapolée)  
 Allemagne 82 000 StBA, Statistisches Jahrbuch (donnée extrapolée)

Le nombre de prescriptions d'antidépresseurs pour cent diagnostics de dépression en 1997 est élevé en France et à un moindre degré au Royaume-Uni (respectivement 93,7 et 86,3 % des cas) ; il est moins élevé en Allemagne (62,1 %) (tableau 4).

**Tableau 4 : Nombre d'antidépresseurs prescrits pour 100 diagnostics de dépression en 1997.**

	FRANCE	ROYAUME-UNI	ALLEMAGNE
Nombre de diagnostics traités (en milliers) (diagnostic = consultation)	9 569	9 121	5 569
Nombre de prescriptions d'antidépresseurs (en milliers)	8 964	7 868	3 461
Nombre moyen de prescriptions pour 100 diagnostics	93,7 %	86,3 %	62,1 %

En 1995 et 1996, le nombre moyen de prescriptions d'antidépresseurs pour cent diagnostics était légèrement inférieur à celui de 1997 pour les trois pays (91,6 % pour la France, 84,7 % pour le Royaume-Uni, 58,7 % pour l'Allemagne en 1995, et respectivement 91,7 %, 85,1 % et 61,3 % pour l'année 1996).

Le tableau 5 montre la part relative des principales classes d'antidépresseurs dans chacun des trois pays.

**Tableau 5 : 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 de la recapture des monoamines (dont les imipraminiques)	15,5 %	35,6 %	35 %
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)	54,1 %	46,3 %	-
Inhibiteurs de la monoamine oxydase	-	-	1,8 %
Autres antidépresseurs (miansérine, tianeptine, viloxazine....)	17,6 %	-	-
« Phytothérapie »	-	-	15 %

La part relative des dix premiers antidépresseurs est plus faible en Allemagne (51,9 %) qu'en France et au Royaume-Uni (respectivement 87,2 % et 81,8 %). Ceci pourrait être expliqué par un choix plus important de produits en Allemagne (développement de génériques). Les médecins généralistes allemands privilégient les imipraminiques (35 % des prescriptions d'antidépresseurs) et la phytothérapie (15 %). Les médecins généralistes allemands se distinguent des médecins des deux autres pays d'une part par la prescription de phytothérapie, d'autre part par la faible prescription d'ISRS. Cette dernière classe est prescrite en proportion sensiblement comparable en France et au Royaume Uni (respectivement 54,1 % et 46,3 %).

Le nombre des prescriptions pour dépression (tous produits confondus) est nettement inférieur au Royaume-Uni qu'en France (10 794 000 contre 18 045 000). Il est encore plus bas en Allemagne (tableau 6).

L'analyse du rapport "nombre total de prescriptions sur nombre de consultations" permet une estimation des co-prescriptions (classe des psychotropes et autres) (tableau 6).

**Tableau 6 : Nombre total de prescriptions et nombre de prescriptions rapporté au nombre de consultations pour dépression.**

	FRANCE		ROYAUME-UNI		ALLEMAGNE	
	Nombre de prescriptions (en milliers) (A)	Nombre de prescriptions / nombre de consultations (B)	A	B	A	B
<b>1995</b>	17 012	<b>2,10</b>	8 015	<b>1,17</b>	6 244	<b>1,11</b>
<b>1996</b>	17 708	<b>1,90</b>	9 311	<b>1,17</b>	6 750	<b>1,11</b>
<b>1997</b>	18 045	<b>1,88</b>	10 794	<b>1,18</b>	6 107	<b>1,10</b>

En France, les anxiolytiques sont le plus souvent co-prescrits avec les antidépresseurs. En effet, le nombre d'anxiolytiques prescrits pour 100 diagnostics de dépression est de 57 % (donnée non présentée dans les tableaux), alors que les antidépresseurs sont prescrits dans 93,7 % des cas. Or dans les RMO, il est indiqué qu'il n'y a pas lieu d'associer systématiquement en début de traitement par antidépresseur un anxiolytique.

En revanche, il n'y a pratiquement pas de co-prescriptions au Royaume-Uni et en Allemagne

#### 4.2. SYNTHÈSE

En France, le nombre de consultations pour dépression (163 / 1 000 habitants en 1997) est légèrement supérieur à celui du Royaume-Uni (155 / 1 000) et nettement plus élevé que celui de l'Allemagne (68 / 1 000).

Chez les patients déprimés ayant fait l'objet d'une prescription par un médecin généraliste, la proportion de diagnostics traités par antidépresseur est plus importante en France (93,7 %) qu'au Royaume-Uni (86,3 %) et est nettement supérieure à celle de l'Allemagne (62,1 %).

Parmi les dix produits les plus prescrits, les ISRS sont les antidépresseurs les plus utilisés en France et au Royaume-Uni, alors qu'en Allemagne ce sont les imipraminiques et la phytothérapie.

Le nombre de prescriptions toutes classes thérapeutiques confondues chez les patients déprimés est nettement supérieur en France. Ceci s'explique par l'importance des co-prescriptions notamment d'anxiolytiques de la part des médecins français, contrairement aux recommandations en vigueur.

## V. CONCLUSIONS

Parmi les quatre grandes classes de psychotropes (antidépresseurs, neuroleptiques, anxiolytiques et hypnotiques), les antidépresseurs sont ceux qui ont connu la plus grande croissance de leurs ventes. Ils représentent en 1997, 51 % du marché en valeur des psychotropes, ce qui correspond à une hausse de 97 % ces six dernières années. Ce phénomène est lié à l'augmentation rapide des ventes des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine qui représentent actuellement la majorité des antidépresseurs utilisés en France.

L'objectif de ce rapport a été d'analyser les facteurs d'ordre médical pouvant expliquer cette évolution ainsi que l'adéquation de la consommation des antidépresseurs aux besoins de la population.

Les données concernant tant l'épidémiologie de la dépression caractérisée, que l'analyse des modalités de son traitement sont peu nombreuses et de fiabilité parfois discutable. Il apparaît donc important de promouvoir des études pharmaco-épidémiologiques en France (de type études transversales répétées ou suivis de cohorte, en population représentative nationale).

Néanmoins, de l'ensemble des sources d'information qui ont été analysées, les éléments de conclusion suivants peuvent être présentés.

- D'après les études publiées, réalisées tant en France qu'à l'étranger et sélectionnées en raison de leur rigueur méthodologique, de 3 à 10 % de la population générale aurait souffert au cours de l'année précédente d'au moins un épisode de dépression caractérisée. Cette prévalence serait de l'ordre de 5 % en France.

Une légère augmentation de la fréquence de ces troubles, ou du moins de leur autodéclaration, a été suggérée par certains travaux ; elle serait le fait de troubles dépressifs d'apparition plus précoce. Etant donnée son amplitude qui semble modérée, cette augmentation ne pourrait expliquer qu'une partie de la croissance de la consommation des antidépresseurs. Des études épidémiologiques complémentaires apparaissent nécessaires pour étayer cette hypothèse.

- L'ensemble des données actuellement disponibles semble indiquer qu'un certain nombre de patients présentant un épisode de dépression caractérisée, ne sont pas pris en charge médicalement. Aucune étude récente ne permet d'estimer avec précision cette proportion. Aussi est-il indispensable, avant toute autre mesure, de quantifier rapidement et de la manière la plus objective ce phénomène.
- Par ailleurs, plusieurs travaux indiquent de façon convergente qu'il existe une mauvaise adéquation du traitement par antidépresseur aux patients le recevant :
  - plus d'un tiers des antidépresseurs (toutes classes confondues) sont prescrits en dehors des indications de l'AMM : environ 20 % des patients sous antidépresseur ne présentent aucun diagnostic psychiatrique étayé ; les autres patients (environ 10 %) présentent un des diagnostics suivants: anxiété généralisée, épisode maniaque, psychose, trouble phobique, trouble de la conduite alimentaire. Une tendance à l'augmentation des prescriptions hors AMM est observée.
  - la durée de prescription excède 1 an dans plus de 50 % des cas, contrairement à la RMO en vigueur.

Ainsi, le caractère inapproprié des prescriptions d'antidépresseur peut expliquer pour partie l'importance actuellement constatée de la consommation de ces médicaments.

- Les deux tiers des patients sous antidépresseur prennent simultanément un autre psychotrope ; les anxiolytiques occupent la première place et sont co-prescrits dans la moitié des prescriptions d'antidépresseur, ce qui est contraire à la RMO en vigueur.
- Une étude spécifique visant à comparer les habitudes de prescriptions des médecins généralistes français à celles des médecins généralistes du Royaume-Uni et de l'Allemagne a été réalisée pour ce rapport.

Elle indique que le nombre de consultations pour un diagnostic de dépression en France (163 pour 1 000 habitants) est légèrement plus élevé que celui observé au Royaume-Uni (155 pour 1 000 habitants) et nettement supérieur à celui observé en Allemagne (68 pour 1000 habitants).

Parmi les patients déprimés traités, la proportion de diagnostics traités par antidépresseur est là aussi supérieure en France (93 %) par rapport au Royaume-Uni (86 %) ; elle est très inférieure en Allemagne (62 % des cas).

En ce qui concerne les produits utilisés, la France et le Royaume-Uni privilégient les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, l'Allemagne les imipraminiques et la phytothérapie.

Les médecins français se distinguent de leurs confrères allemands et britanniques par la fréquence des co-prescriptions ; cette étude confirme que les anxiolytiques sont les psychotropes le plus souvent co-prescrits avec un antidépresseur en France. Cette pratique est très peu observée au Royaume-Uni et en Allemagne.

De l'ensemble de cette analyse, il apparaît souhaitable que des actions de formation des médecins puissent être mises en oeuvre afin d'améliorer l'adéquation de la prise en charge médicale aux situations cliniques dans le respect des référentiels existants.

**ANNEXE : Evolution des ventes des psychotropes en France****1. EVOLUTION DES VENTES DE PSYCHOTROPES**

L'évolution des ventes en France des quatre principales classes pharmaco-thérapeutiques de psychotropes entre 1991 et 1997 est présentée. Ces quatre classes sont :

- les antidépresseurs,
- les anxiolytiques (tranquillisants),
- les hypnotiques (sommifères) et sédatifs,
- les neuroleptiques.

L'analyse des ventes a été effectuée à partir des données issues des déclarations relatives aux ventes de spécialités pharmaceutiques faite à l'Agence du Médicament. Ces données sont exprimées en quantités (unités de ventes) et en valeur (chiffres d'affaires hors taxe-CAHT).

Le nombre des unités de ventes correspond au nombre de conditionnements vendus (nombre de boîtes).

Les chiffres d'affaires sont exprimés en Prix Fabricant Hors Taxes (PFHT, en francs courants).

Les ventes de psychotropes sont essentiellement réalisées en officine tant en quantités (201 millions d'unités en 1997 en officine contre 9,4 millions à l'hôpital) qu'en valeur (4 792 millions de Francs en 1997 en officine et 366 millions à l'hôpital).

Les psychotropes représentent 6 % du marché total des médicaments (remboursables ou non) en ville contre 2,6 % du marché des médicaments hospitaliers, en valeur. Cependant, les traitements sont parfois initiés à l'hôpital puis continués en ville.

Le nombre d'unités de ventes des médicaments psychotropes a augmenté de 7 % entre 1991 et 1997 (Tableau 7).

Dans le même temps, leur chiffre d'affaires hors taxe a augmenté de 52,9 % (tableau 8).

**1.1. Evolution en quantités des psychotropes**

Le tableau 7 montre qu'en 1997, les anxiolytiques sont les médicaments psychotropes les plus vendus (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).

**Tableau 7 : Evolution des unités vendues des quatre principales classes de psychotropes.**

	UNITES 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
<b>TOTAL</b>	<b>187,8</b>	<b>201</b>	<b>+ 7,0</b>

Depuis 1991, la tendance des ventes d'anxiolytiques est décroissante (- 9,9 %), stable pour les neuroleptiques (+ 2 %), croissante pour les hypnotiques et sédatifs (+ 10,8 %) et surtout pour les antidépresseurs (+ 42,5 %).

**1.2. Evolution en valeur des psychotropes**

Le tableau 8 illustre l'évolution des ventes en valeur des quatre classes de psychotropes étudiées. En 1997, les antidépresseurs ont représenté le plus important chiffre d'affaires (2425,1 millions de francs) avec une tendance croissante très prononcée (+ 97,1 %) depuis 1991. Viennent ensuite les anxiolytiques (985,6 millions) avec une tendance globalement stable (+ 1,4 %). Les hypnotiques et sédatifs (716,4 millions) et les neuroleptiques (664,9 millions) présentent tous les deux une tendance croissante (respectivement + 34,6 % et + 65,9 %).

**Tableau 8 : Evolution du chiffre d'affaires des quatre principales classes de psychotropes.**

	CAHT (en millions de francs)		EVOLUTION (en %)
	1991	1997	
Antidépresseurs	1 230,1	2 425,1	+ 97,1
Anxiolytiques	971,8	985,6	+ 1,4
Hypnotiques et sédatifs	532,2	716,4	+ 34,6
Neuroleptiques	400,7	664,9	+ 65,9
<b>TOTAL</b>	<b>3 134,8</b>	<b>4 792,0</b>	<b>+ 52,9</b>

La progression des neuroleptiques s'explique notamment par une revalorisation des prix des anciennes spécialités et par la mise sur le marché de nouvelles spécialités de prix élevé.

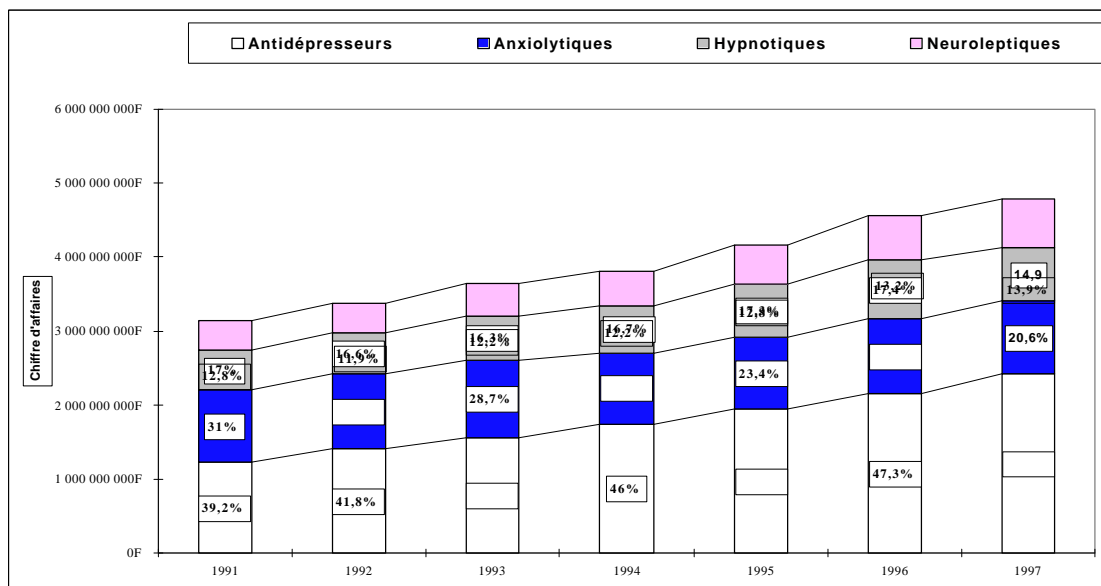
L'évolution en valeur des hypnotiques s'explique en grande partie par la mise sur le marché de petits conditionnements (boîtes de 7 au lieu de boîtes de 20) des « benzodiazépines et apparentés » afin de favoriser le bon usage, mesure encouragée financièrement par une hausse relative du prix de ces spécialités.

La figure 1 montre la place prépondérante prise par les antidépresseurs : 50,6 % du chiffre d'affaires total réalisé par les psychotropes en 1997 (contre 39,2 % en 1991).

Les trois autres classes se partagent le reste du marché :

- 20,6 % pour les anxiolytiques,
- 14,9 % pour les hypnotiques ou sédatifs,
- 13,9 % pour les neuroleptiques.

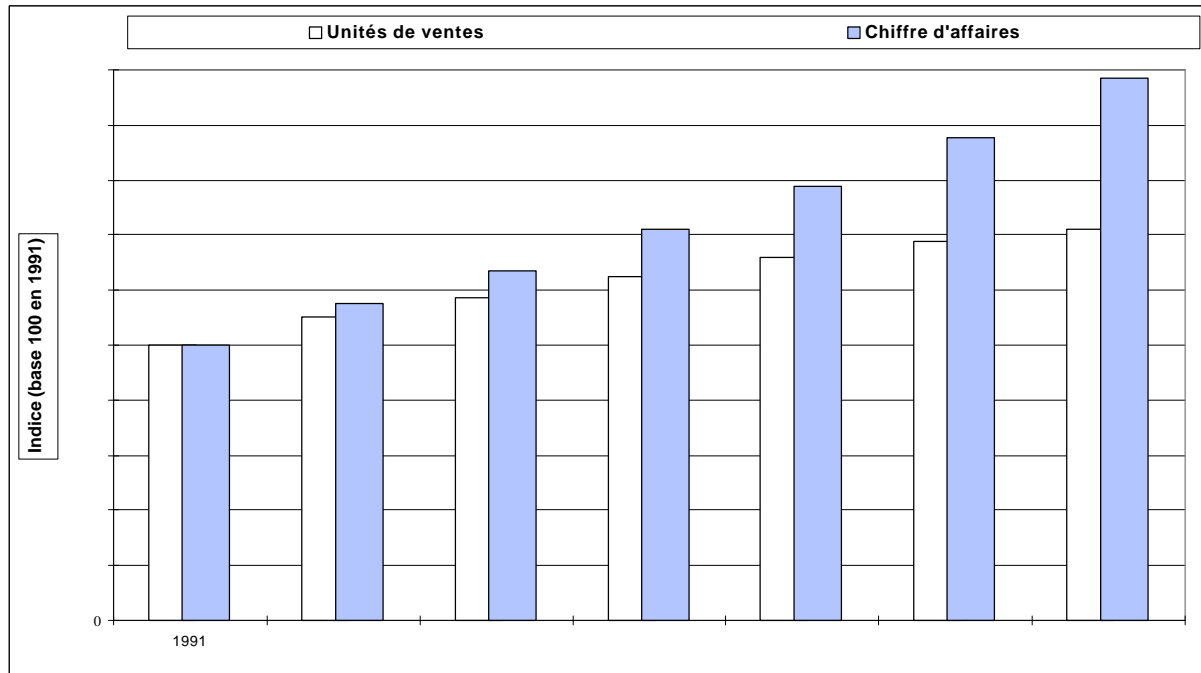
**Figure 1 : Evolution de la part relative des ventes en valeur des psychotropes.**



## 2. EVOLUTION DES VENTES DES ANTIDEPRESSEURS

La figure 2 présente l'évolution comparée (en indice) des chiffres d'affaires et des unités de ventes des antidépresseurs. Ces deux séries présentent des tendances croissantes, le chiffre d'affaires augmentant plus rapidement que les unités de ventes.

**Figure 2 : Evolution des ventes d'antidépresseurs en quantités et en valeur.**



Deux facteurs permettent d'expliquer cette augmentation :

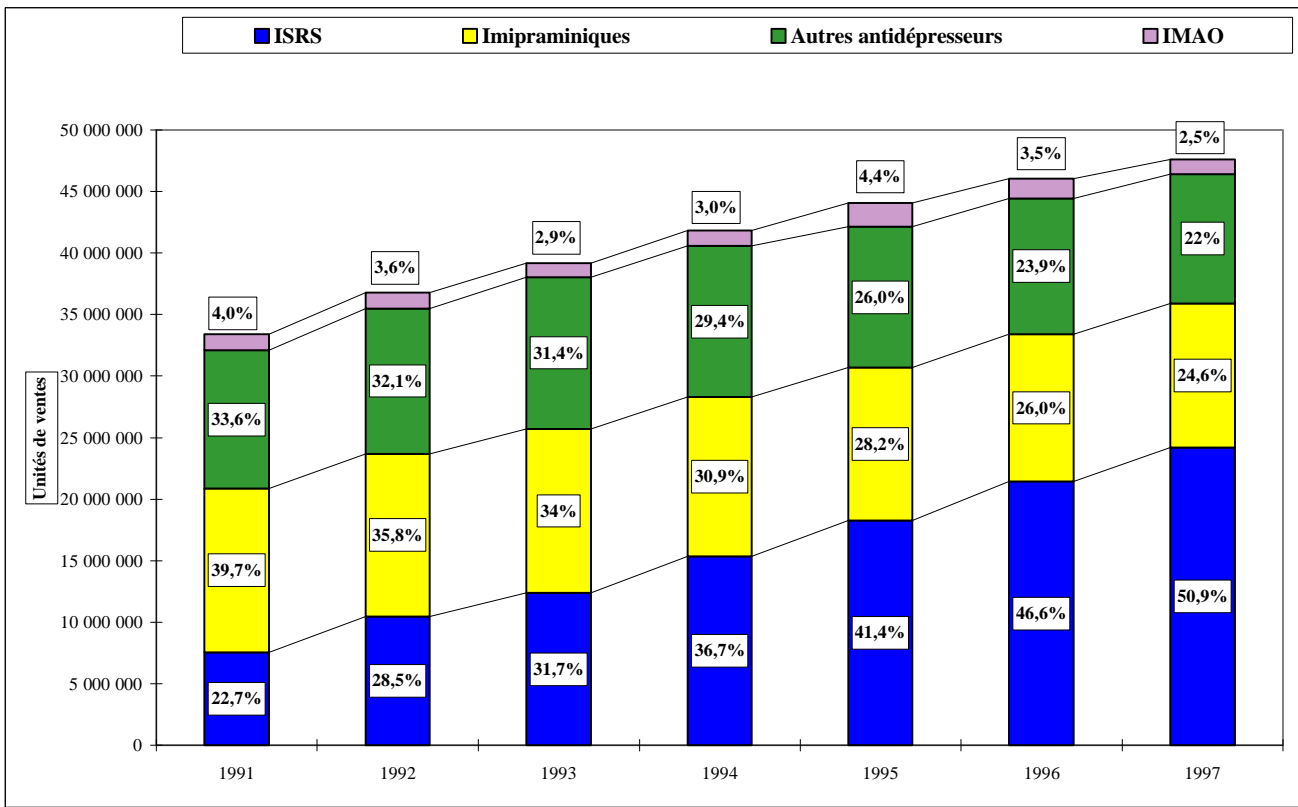
- la hausse du prix de certains antidépresseurs déjà commercialisés en 1991, mais surtout
- la part de marché acquise, pendant la période concernée, des nouveaux antidépresseurs plus chers que les autres antidépresseurs (effet de structure).

Afin de réaliser une étude plus détaillée des ventes d'antidépresseurs, nous avons distingué l'évolution des différentes sous-classes pharmacologiques :

- les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS),
- les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO),
- les inhibiteurs non sélectifs de la recapture des monoamines, dont les imipraminiques,
- les autres antidépresseurs.

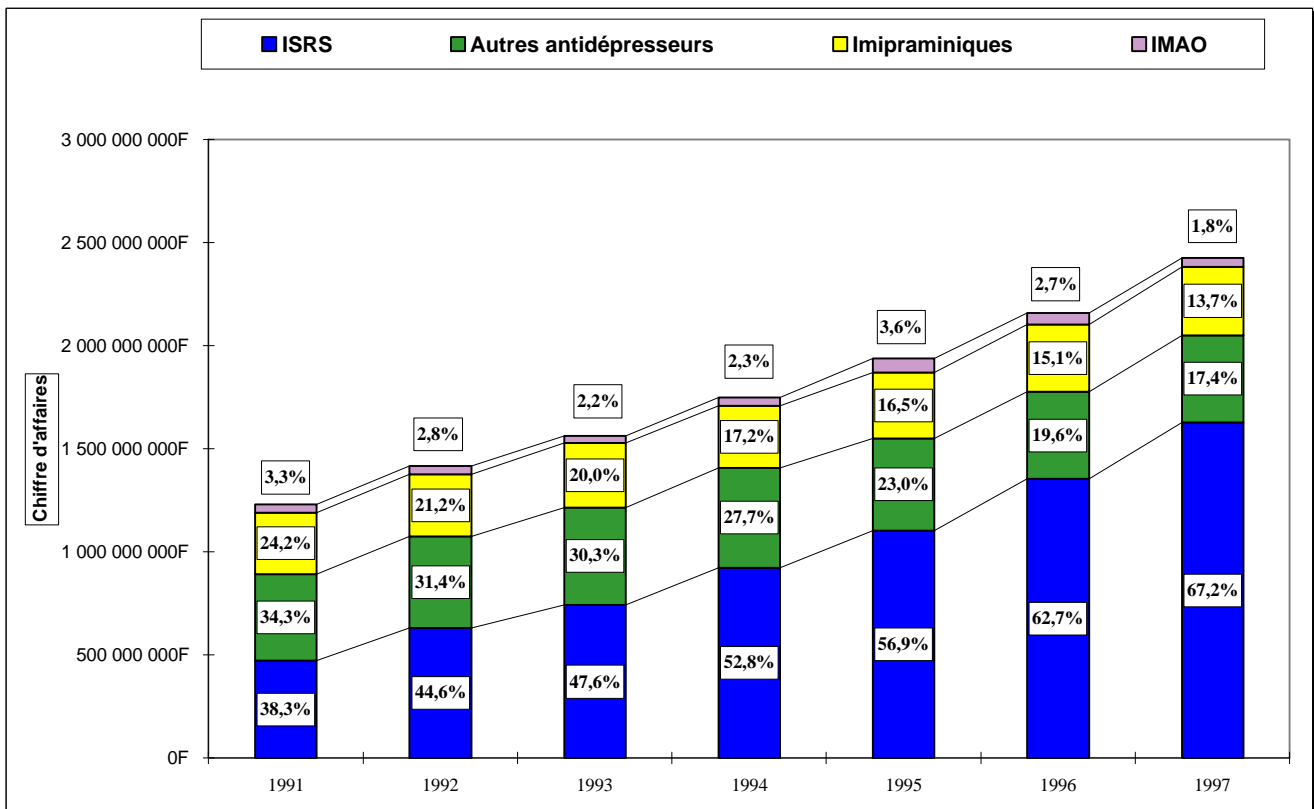
Les ventes d'ISRS ont augmenté de manière importante (de 7,6 millions d'unités en 1991 à 24,2 millions en 1997). Ils sont désormais les antidépresseurs les plus vendus avec 50,9 % des ventes, cette évolution s'étant faite au détriment des trois autres sous-classes d'antidépresseurs (figure 3).

Figure 3 : Evolution et répartition des ventes en quantités des antidépresseurs.



La figure 4 confirme la position prédominante des ISRS parmi les antidépresseurs en terme de chiffre d'affaires avec 1 629 millions de francs réalisés en 1997 (67,2 %).

Figure 4 : Evolution et répartition des ventes en valeur des antidépresseurs.





**En résumé**, les ventes de psychotropes ont augmenté de 7 % en quantités et de 52,9 % en valeur entre 1991 et 1997.

Cette augmentation est principalement liée aux ventes des antidépresseurs : si l'on ne considère que les neuroleptiques, les hypnotiques et sédatifs et les anxiolytiques, le taux de croissance des quantités vendues est négatif - 0,6 % et celui du chiffre d'affaires est de + 24,3 %.

La croissance en quantités (+ 2 %) des neuroleptiques est relativement faible comparée à celle en valeur (+ 65,9 %).

Cette différence doit être attribuée à un effet prix et à un effet de structure :

- mise sur le marché de nouvelles molécules à des prix plus élevés,
- revalorisation tarifaire de produits anciens.

Les hypnotiques ont quant à eux enregistré une croissance en valeur liée à la mise sur le marché de petits conditionnements à un prix plus élevé que les anciennes présentations.

Les antidépresseurs se distinguent par une forte croissance en quantités (+ 42,5 %) et en valeur (+ 97,1 %). Ils représentent la part la plus importante des ventes de psychotropes en terme de chiffre d'affaires (50,9 %).

Ce sont les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) qui contribuent principalement à la hausse des ventes.

## LISTE DES FIGURES

FIGURE 1	
Evolution de la part relative des ventes en valeur des psychotropes. ....	22
FIGURE 2	
Evolution des ventes d'antidépresseurs en quantités et en valeur. ....	23
FIGURE 3	
Evolution et répartition des ventes en quantités des antidépresseurs. ....	24
FIGURE 4	
Evolution et répartition des ventes en valeur des antidépresseurs. ....	24

## LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1	
Principales études de prévalence en population générale de la dépression caractérisée utilisant le système DIS/CIDI . ....	11
TABLEAU 2	
Etudes en population générale française apportant des données sur la prescription des antidépresseurs. ....	13
TABLEAU 3	
Nombre de consultations de médecins généralistes pour dépression, ayant fait l'objet d'une prescription (pour 1 000 habitants). ....	17
TABLEAU 4	
Nombre d'antidépresseurs prescrits pour 100 diagnostics de dépression en 1997. ....	17
TABLEAU 5	
Nombre de prescriptions d'antidépresseurs dans la dépression et part relative des principales classes d'antidépresseurs en 1997 . ....	17
TABLEAU 6	
Nombre total de prescriptions et nombre de prescriptions rapporté au nombre de consultations pour dépression. ....	18
TABLEAU 7	
Evolution des unités vendues des quatre principales classes de psychotropes. ....	21
TABLEAU 8	
Evolution du chiffre d'affaires des quatre principales classes de psychotropes. ....	22

**BIBLIOGRAPHIE**

1. approbation des conventions nationales des médecins généralistes et des médecins spécialistes. J.O.  
 Psychiatric Association      Guideline for major      disorders in  
 McIntre JS, Charles SC,      Pincus HA.      Guidelines.      Washington :  
 Association  
  
 médical 1996 ; 42 (suppl.) : 3-14.
4. American  
 Traduction française par J.-D.  
 Üstün TB, Costa e      Golberg D,      Ormel J,      Korff M,  
 An international      psychological      primary      Preliminary report      the  
 Health      collaborative      problems in      health      ».      Gen  
  
 Sartorius N. Mental      general      care : an international      Chichester : J.  
  
 Rapaport MH,      Brown JL.      symptomatic      new  
 disorder ? J Clin      suppl) : 18-28.
8. Sherbourne CD,      Hays RD,      Burnam MA,      Subthreshold  
 depressive      clinical      general      health      outpatients.  
 Psychiatry 1994 ; 151 : 1777-84.
9. Angst J.      brief      new concept of      Pharmacopsychiat 1990; 23 : 63-66.
10. Angst J,      The      spectrum : diagnostic classification and course. J Affect  
  
 Eur      Lépine JP,      Prevalence of      brief      primary  
 Psychiatry Clin  
  
 représentativité en épidémiologie psychiatrique. Pour quoi ? in :      Lépine JP,  
 Upjohn  
  
 Psychiatr      The DISSA : an      administered version of DIS. Soc  
  
 Flammarion Editeur (Collection  
 1996 : 96-113.
15. Robins LN,      Croughan J,      Institute of Mental      Diagnosis Interview  
 its      characteristics and      Arch      Psychiatry 1981 ; 38 : 381-89.

16. Robins LN, Wing J, Wittchen HU, Helzer JE, Babor TF, Burke J, Farmer A, Jablenski A, Pickens R, Regier DA, Sartorius N, Towle LH. The composite International Diagnosis Interview. An epidemiologic instrument suitable for use in conjunction with different diagnostic systems and different cultures. *Arch Gen Psychiatry* 1988 ; 45 : 1069-77.
17. Sheehan DV, Lecrubier Y, Janavs J et al. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). University of Youth Florida Institute of Research in Psychiatry, Tampa, Florida and INSERM-Hôpital Salpêtrière 1994 ; Paris.
18. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, Wittchen HU, Kendler KS. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R. psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994 ; 51 : 8-19.
19. Toussignant M, Kovess V. Les enquêtes de santé mentale : quelques aspects méthodologiques. *Rev Epidém Santé Publ* 1983 ; 31 : 341-46.
20. Lépine JP, Gastpar M, Mendlewicz J, Tylee A. On behalf of the DEPRES Steering Committee. Depression in the community : the first pan-European study DEPRES (Depression Research in European Society). *Intern Clin Psychopharmacol* 1997 ; 12 : 19-29.
21. Guignon N (SESI), Mormiche P (INSEE), Sermet C (CREDES). La consommation régulière de psychotropes. *INSEE Première* 1994 ; 310.
22. Caisse Nationale d'Assurance Maladie des professions indépendantes (CANAM). Rapport : étude sur la prescription des psychotropes dans le régime des professions indépendantes. Août 1997.
23. Mutuelle Sociale Agricole (MSA). Rapport : étude sur la prescription des psychotropes au régime agricole année 1996.
24. SOFRES. Etude pharmaco-épidémiologique de la consommation des antidépresseurs en population générale. Rapport d'étude pour le Laboratoire LILLY. 1994
25. Bouhassira M, Allicar MP, Blachier C, Nouveau A, Rouillon F. Which patients receive antidepressants ? A « real world » telephone study. *J Affect Disorders* 1998 ; 49 : 19-26.
26. SOFRES : Observatoire des antidépresseurs : Synthèse du rapport d'étude pour le Laboratoire Smithkline Beecham. 1997
27. Kovess V, Gysens S, Chanoit PF. Une enquête de santé mentale : l'enquête Santé des Franciliens. *Ann Med Psychol* 1993 ; 151 : 624-28.
28. Lépine JP, Lellouch J, Lovell A, Teherani M, Pariente P. L'épidémiologie des troubles anxieux et dépressifs dans une population générale française. *Confrontations psychiatriques* 1993 ; 35 : 139-61.
29. Lépine JP, Lellouch J, Lovell A, Teherani M, Ha C, Verdier-Taillefer MH, Rambourg N, Lemperiere T. Anxiety and depressive disorders in a French population: methodology and preliminary results. *Psychiatr Psychobiol* 1989 ; 4 : 267-74.
30. Robins LN, Regier DA. *Psychiatric disorders in America: the epidemiologic catchment area study*. New York Free Press 1991.
31. Orn H, Newman SC, Bland RC. Design and field methods of the Edmonton Survey of Psychiatric Disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1988 ; 77 (suppl 338) : 17-23.
32. Oakley-Browne MA, Joyce PR, Wells JE, Bushnell JA, Hornblow AR. Christchurch psychiatric epidemiology study, part II : six month and other period prevalences of specific psychiatric disorders. *Aust NZ J Psychiatry* 1989 ; 23 : 327-40.

33. Wittchen HU, Essau CA, von Zerssen D, Krieg JC, Zaudig M. Lifetime and six-month prevalence of mental disorders in the Munich Follow-up study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1992 ; 241 : 247-58.
34. Fombonne E. Increased rates of depression: update of epidemiological findings and analytical problems. *Acta Psychiatr Scand* 1994 ; 90 : 145-56.
35. Lewinsohn PM, Rohde P, Seeley JR, Fischer SA. Age-cohort changes in the lifetime occurrence of depression and other mental disorders. *J Abnorm Psychol* 1993 ; 102: 110-20.
36. Ryan ND, Williamson DE, Iyengar S, Orvaschel H, Reich T, Dahl RE, Puig-Antich J. A secular increase in child and adolescent onset affective disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992 ; 31 : 600-05.
37. Weissman MM, Bland RC, Camino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu HG, Joyce PR, Karam EG, Lee CK, Lellouch J, Lépine JP, Newman SC, Rubio-Stipec M, Wells JE, Wickramaratne PJ, Wittchen HU, Yeh EK. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA* 1996 ; 276 : 293-99.
38. Lovell A, Furher R. Troubles de la santé mentale. la plus grande "fragilité" féminine remise en cause. In : Saurel-Cubizolles MJ, Blondel B. *La santé des Femmes.*; Paris Flammarion (Medecine Science) 1996 ; 253-83.
39. Kovess V, Gysens S, Poinard R, Chanoit PF. La psychiatrie face aux problèmes sociaux : La prise en charge des Rmistes à Paris. *L'Information Psychiatrique* 1995 ; 3 : 273-85.
40. Koegel P, Burmann M, Farr RK. The prevalence of specific psychiatric disorder among homeless individuals in inner city of Los Angeles. *Arch Gen Psychiatry* 1988 ; 45 : 1085-92.
41. Fourrier A, Letenneur L, Dartigues J, Decamps A, Bégaud B. Consommation médicamenteuse chez le sujet âgé vivant à domicile et en institution à partir de la cohorte Paquid : importance de la polymédication et utilisation des psychotropes. *Rev Gériatrie* 1996 ; 21 : 473-82.
42. Zarifian E. Mission générale concernant la prescription et l'utilisation des médicaments psychotropes en France. Rapport au Ministre de la santé 1996.
43. Rouillon F, Blachier C, Dreyfus JP, Bouhassira M, Allicar MP. Etude pharmaco-épidémiologique de la consommation des antidépresseurs en population générale. *Encéphale* 1996 ; (1 suppl) : 39-48.
44. Blin P, Charpak Y, Nouveau A. Enquête « médicaments et soins » déterminants de la prise en charge de la dépression au sein de la cohorte GAZEL Rapport 1996.
45. World Health Organization. International classification of disease : ninth revision (ICD-9). Geneva : WHO. 1977.