

Année 2009

N° 175

THESE
pour le
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
Diplôme d'Etudes Spécialisées de Santé Publique et
Médecine Sociale

par
Laura WAINSTEIN

Née le 22 juin 1979 à Roubaix

Présentée et soutenue publiquement le 27 octobre 2009

**Caractérisation pharmaco-épidémiologique des modalités
d'utilisation des médicaments psychotropes**

**Application d'un modèle d'analyse en classes latentes aux
bases de données de la Caisse Régionale de l'Assurance
Maladie des Pays de la Loire**

Président : Monsieur le Professeur Pierre LOMBRAIL

Directeur de thèse : Madame le Professeur Pascale JOLLIET

***« La chimiothérapie psychiatrique est un archipel constitué
d'îlots de certitude au milieu d'un océan d'empirisme. »***

Bernard Odier

Sommaire

Liste des abréviations.....	8
Liste des tableaux	11
Liste des figures	13
Introduction.....	14

Première partie

L'usage des médicaments psychotropes en France : quelles réalités ?17

1. Les médicaments psychotropes	18
1.1. Définitions.....	18
1.1.1. La substance psychotrope	18
1.1.2. Le médicament psychotrope	18
1.2. Classification des médicaments psychotropes	19
1.2.1. Classification juridique	19
1.2.1.1. La Convention unique.....	19
1.2.1.2. La Convention de Vienne	20
1.2.2. Classification pharmaco-clinique.....	21
1.2.2.1. La classification de Lewin	21
1.2.2.2. La classification de Delay et Deniker.....	22
1.2.2.3. Les classifications révisées	22
1.2.3. Classification normative	22
1.3. Pharmacologie et indications des classes de médicaments psychotropes	23
1.3.1. Les anxiolytiques.....	23
1.3.1.1. Les benzodiazépines	24
1.3.1.2. Autres molécules anxiolytiques ou ayant des propriétés anxiolytiques	25
1.3.2. Les hypnotiques	26
1.3.2.1. Les benzodiazépines	27
1.3.2.2. Les apparentés aux benzodiazépines	27
1.3.2.3. Les phénothiazines et phénothiazines associées	27
1.3.3. Les antidépresseurs	28
1.3.3.1. Les imipraminiques ou tricycliques (ATC)	28
1.3.3.2. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS).....	29
1.3.3.3. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRSNA)	30
1.3.3.4. Les inhibiteurs de la Mono Amine Oxydase (IMAO)	31
1.3.4. Les antipsychotiques	32
1.3.4.1. Présentation.....	32
1.3.4.2. Pharmacologie	33
1.3.4.3. Indications.....	34
1.4. Modalités de prescription et d'utilisation des médicaments psychotropes	35
1.4.1. Médicaments soumis à une réglementation particulière	35
1.4.2. Recommandations de bonne pratique	36
1.4.2.1. Les antidépresseurs	37
1.4.2.2. Les anxiolytiques et hypnotiques.....	39
1.4.2.3. Les antipsychotiques	40
2. Caractéristiques épidémiologiques de l'usage des médicaments psychotropes en France	41
2.1. Données issues d'études pharmaco-épidémiologiques en population générale.....	41
2.1.1. L'étude ESEMeD	42
2.1.2. Les données issues des Caisses d'Assurance Maladie	42

2.1.3.	Les données issues de l'Office Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT)	43
2.2.	Données issues de l'analyse des coûts et des ventes de médicaments psychotropes	45
3.	Les conséquences de la consommation de médicaments psychotropes	48
3.1.	Les principales conséquences en termes de risques sanitaires et sociaux	48
3.1.1.	Les effets indésirables des principales classes de médicaments psychotropes	48
3.1.1.1.	Effets indésirables directs	48
3.1.1.2.	Effets indésirables indirects	54
3.1.2.	Associations de médicaments psychotropes et polyconsommations	59
3.1.2.1.	Les associations de médicaments psychotropes	59
3.1.2.2.	Les polyconsommations	59
3.1.3.	Les consommations problématiques de médicaments psychotropes	61
3.1.3.1.	Usage, abus et dépendance	61
3.1.3.2.	Les typologies de la dépendance médicamenteuse	66
3.1.3.3.	Le syndrome de sevrage	67
3.2.	Les conséquences économiques	68
4.	Mesures d'évaluation et de réduction du risque associé à la consommation de médicaments psychotropes	69
4.1.	Le système de vigilance sanitaire en France	69
4.1.1.	La Pharmacovigilance	70
4.1.1.1.	Les systèmes français et européen de pharmacovigilance	70
4.1.1.2.	Rôle et missions des structures impliquées dans le système de pharmacovigilance	71
4.1.2.	L'addictovigilance	74
4.1.2.1.	Le système français d'addictovigilance	74
4.1.2.2.	Missions et outils des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance - Addictovigilance	76
4.2.	Les mesures réglementaires	81
4.2.1.	Contexte réglementaire	81
4.2.2.	Les plans de gestion du risque européens et les plans de minimisation du risque	83
4.2.2.1.	Les plans de gestion du risque	83
4.2.2.2.	Les plans de minimisation du risque	84
4.2.3.	Le circuit du médicament	85
4.2.3.1.	Mesures galéniques	85
4.2.3.2.	Renforcement du cadre de prescription et de délivrance	86
4.2.3.3.	Renforcement de l'information sur le médicament	87
4.2.3.4.	Perspectives	88
4.3.	L'action des pouvoirs publics et de l'Assurance Maladie dans la maîtrise de la consommation et de la prescription de médicaments psychotropes	88
4.3.1.	Les Caisses d'Assurance maladie	89
4.3.2.	L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé	90
4.3.3.	La Haute Autorité de Santé	91
4.3.4.	La Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie	92
4.3.5.	L'Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé	94
4.4.	La nécessité du développement de la recherche dans l'étude de la consommation de médicaments psychotropes	95
4.4.1.	Les plans gouvernementaux de la MILDT	95
4.4.2.	Le Plan « Psychiatrie et santé mentale » 2005-2008	96
4.4.3.	La prise en charge et la prévention des addictions : Plan 2007-2011	97

Deuxième partie

Caractérisation pharmaco-épidémiologique des modalités d'utilisation des médicaments psychotropes au moyen d'une analyse en classes latentes99

1.	Hypothèse et objectif de l'étude	100
1.1.	Naissance et hypothèse de l'étude	100
1.1.1.	Les travaux antérieurs	100
1.1.2.	L'hypothèse d'une variable latente	100

1.2.	Objectif de l'étude	101
2.	Matériel et méthodes	102
2.1.	Comité de pilotage	102
2.2.	Matériels.....	102
2.2.1.	Population étudiée.....	102
2.2.1.1.	Les bases de données de l'Assurance Maladie	102
2.2.1.2.	Modalités de sélection de la population étudiée.....	103
2.2.1.3.	Considérations éthiques	103
2.2.2.	Médicaments étudiés.....	103
2.2.2.1.	Le bromazépam.....	103
2.2.2.2.	Le zolpidem.....	104
2.2.2.3.	La paroxétine	104
2.2.2.4.	L'oméprazole	105
2.2.3.	Variables étudiées.....	105
2.2.3.1.	Les variables originales des bases de données de l'Assurance maladie	106
2.2.3.2.	Les variables créées à partir des bases de données de l'Assurance maladie.....	108
2.2.4.	Outils informatiques.....	111
2.3.	Méthode d'analyse en classes latentes	111
2.3.1.	L'application des modèles à variables latentes au champ de la santé mentale	111
2.3.2.	Principes généraux du modèle d'analyse en classes latentes.....	112
2.3.2.1.	Variable latente et variables observées.....	112
2.3.2.2.	Principe d'indépendance conditionnelle	112
2.3.2.3.	Modèle théorique dans le cas de variables observées binaires.....	113
2.3.2.4.	Estimation des paramètres	114
2.3.2.5.	Choix du nombre de classes latentes.....	114
2.3.2.6.	Avantages et limites de l'analyse en classes latentes.....	114
2.3.3.	Stratégie d'analyse statistique.....	115
2.3.3.1.	Analyse descriptive.....	115
2.3.3.2.	Construction du modèle en LCA.....	115
2.3.3.3.	Choix du meilleur modèle	118
2.3.3.4.	Evaluation de la dépendance locale.....	118
2.3.3.5.	Description des caractéristiques des classes latentes	119
3.	Résultats.....	119
3.1.	Le bromazépam	119
3.1.1.	Analyse descriptive des variables originales et des variables créées à partir de la base de données « bromazépam »	119
3.1.1.1.	Variables quantitatives.....	120
3.1.1.2.	Variables qualitatives.....	121
3.1.2.	Analyse en classes latentes à partir de la base de données « bromazépam ».....	122
3.1.2.1.	Le choix du meilleur modèle	122
3.1.2.2.	Evaluation de la dépendance locale.....	122
3.1.2.3.	Probabilités de classe et probabilités conditionnelles	122
3.1.2.4.	Caractéristiques des classes latentes	124
3.2.	Le zolpidem.....	125
3.2.1.	Analyse descriptive des variables originales et des variables créées à partir de la base de données « zolpidem».....	125
3.2.1.1.	Variables quantitatives.....	126
3.2.1.2.	Variables qualitatives.....	127
3.2.2.	Analyse en classes latentes à partir de la base de données « zolpidem».....	128
3.2.2.1.	Le choix du meilleur modèle	128
3.2.2.2.	Evaluation de la dépendance locale.....	128
3.2.2.3.	Probabilités d'appartenance aux classes et probabilités conditionnelles.....	128
3.2.2.4.	Caractéristiques des classes latentes	130
3.3.	La paroxétine	131
3.3.1.	Analyse descriptive des variables originales et des variables créées à partir de la base de données « paroxétine»	131
3.3.1.1.	Variables quantitatives.....	132
3.3.1.2.	Variables qualitatives.....	133

3.3.2.	Analyse en classes latentes à partir de la base de données « paroxétine»	134
3.3.2.1.	Choix du meilleur modèle	134
3.3.2.2.	Evaluation de la dépendance locale	134
3.3.2.3.	Probabilités d'appartenance aux classes et probabilités conditionnelles.....	134
3.3.2.4.	Caractéristiques des classes latentes	136
3.4.	L'oméprazole.....	138
3.4.1.	Analyse descriptive des variables originales et des variables créées à partir de la base de données « oméprazole».....	138
3.4.1.1.	Variables quantitatives.....	138
3.4.1.2.	Variables qualitatives	139
3.4.2.	Analyse en classes latentes à partir de la base de données « oméprazole »	139
3.4.2.1.	Choix du meilleur modèle	139
3.4.2.2.	Probabilités d'appartenance aux classes et probabilités conditionnelles.....	139
3.4.2.3.	Caractéristiques des classes latentes	140
Troisième partie		
Discussion - Conclusion.....		142
1.	Remarques et limites méthodologiques	143
1.1.	Limites liées aux bases de données	143
1.2.	Remarques et limites liées au modèle en classes latentes	144
1.2.1.	La transformation des variables observées	144
1.2.2.	La dépendance locale	145
1.2.3.	Utilisation alternative des probabilités postérieures	145
1.3.	Définition de la variable latente	146
2.	Apports de notre étude en pharmaco-épidémiologie et dans l'évaluation et de la pharmacodépendance	147
2.1.	Les enjeux de l'utilisation des bases de données de l'Assurance maladie par les CEIP ..	147
2.2.	L'analyse en classes latentes appliquée aux bases de données de l'Assurance maladie : de nouvelles dimensions dans l'étude des médicaments psychotropes	148
2.2.1.	Caractérisation de la consommation de médicaments psychotropes	149
2.2.2.	Caractérisation de la prescription de médicaments psychotropes.....	152
3.	Perspectives d'amélioration de l'utilisation des médicaments psychotropes à l'échelle de la santé publique	155
3.1.	Favoriser un meilleur usage des médicaments psychotropes par les professionnels de santé	155
3.1.1.	Améliorer la formation initiale et continue des médecins prescripteurs	155
3.1.2.	Améliorer l'élaboration et la diffusion des recommandations de bonnes pratiques..	156
3.1.3.	Des mesures spécifiques aux médicaments psychotropes	157
3.2.	Assurer l'information et l'éducation sur les règles d'utilisation des médicaments psychotropes	157
3.3.	Poursuivre l'objectif de caractérisation de la consommation de médicaments psychotropes en France	158
Références bibliographiques		159
Liste des Annexes		173
Annexe 1 - Modèle théorique d'une analyse en classes latentes dans le cas de variables observées binaires.....		174
Annexe 2 - Estimation des paramètres d'un modèle d'analyse en classes latentes dans le cas de variables observées binaires.....		176
Annexe 3 – Formulation mathématique des indices d'adéquation AIC et BIC		177

Annexe 4 – Méthode utilisée par le logiciel Latent GOLD® pour diagnostiquer et prendre en compte la dépendance locale dans un modèle d'analyse en classes latentes binaire 178

Liste des abréviations

AcBUS	Accords de Bon Usage de Soins
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AIC	Akaike Information Criterion
ANAES	Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
ATC	Antidépresseur tricyclique
BIC	Bayesian Information Criterion
BVR	Résidus bivariés
CANAM	Caisse Nationale d'Assurance Maladie des non-salariés
CBP	Contrat de Bonnes Pratiques
CEIP	Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance
CEPS	Comité Economique des Produits de Santé
CPAM	Caisse Primaire de l'Assurance Maladie
CNSP	Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes
CRAM	Caisse Régionale de l'Assurance Maladie
CREDES	Centre de Recherche, d'Etude et de Documentation en Economie de la Santé
CNAM-TS	Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

CSBM	Consommation de Soins et de Biens Médicaux
DGS	Direction Générale de la Santé
DHOS	Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins
EMA	European Medicines Evaluation Agency
EPHRA	European Pharmaceutical Market Research Association
FDA	Food and Drug Administration
HAS	Haute Autorité de Santé
IMAO	Inhibiteur de la Mono Amine Oxydase
INSERM	Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale
ISRS	Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine
ISRSNA	Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine et de la NorAdrénaline
LCA	Analyse en Classes Latentes
MILDT	Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie
OCDE	Organisation de Coopération et Développement Economiques
OEDT	Office Européen des Drogues et des Toxicomanies
OFDT	Office Français des Drogues et des Toxicomanies
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ONU	Organisation des Nations Unies

OPPIDUM	Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse
OSIAP	Ordonnances Suspectes Indicateurs d'Abus et de Pharmacodépendance
PHRC	Programme Hospitalier de Recherche Clinique
PIB	Produit Intérieur Brut
PGR	Plan de Gestion du Risque
PMR	Plan de Minimisation du Risque
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RMO	Références Médicales Opposables
SMR	Service Médical Rendu
UNCAM	Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie

Liste des tableaux

Tableau 1 - Définitions officielles de l'abus et de l'utilisation nocive pour la santé

Tableau 2 - Définitions officielles de la dépendance

Tableau 3 - Variables originales des bases de données de l'Assurance maladie

Tableau 4 - Variables créées à partir des bases de données de l'Assurance maladie

Tableau 5 - Variables binaires utilisées dans la construction du modèle en classes latentes

Tableau 6 - Analyse descriptive des variables quantitatives de la base de données
« bromazépam »

Tableau 7 – Analyse descriptive des variables qualitatives de la base de données
« bromazépam »

Tableau 8 – Estimation des probabilités de classe latente et des probabilités conditionnelles
à partir du modèle à quatre classes chez les sujets consommateurs de bromazépam

Tableau 9 - Description des caractéristiques des classes latentes chez les sujets
consommateurs de bromazépam

Tableau 10 - Analyse descriptive des variables quantitatives de la base de données
« zolpidem »

Tableau 11 - Analyse descriptive des variables qualitatives de la base de données
« zolpidem »

Tableau 12 - Estimation des probabilités de classe latente et des probabilités conditionnelles
pour le modèle à quatre classes chez les consommateurs de zolpidem

Tableau 13 – Description des caractéristiques des classes latentes pour le modèle à quatre
classes chez les consommateurs de zolpidem

Tableau 14 - Analyse descriptive des variables quantitatives de la base de données
« paroxétine »

Tableau 15 - Analyse descriptive des variables qualitatives de la base de données « paroxétine »

Tableau 16 - Estimation des probabilités de classe latente et probabilités conditionnelles pour le modèle à trois classes chez les consommateurs de paroxétine

Tableau 17 - Description des caractéristiques des classes latentes chez les consommateurs de paroxétine

Tableau 18 - Analyse descriptive des variables quantitatives de la base de données
« oméprazole »

Tableau 19 - Analyse descriptive des variables qualitatives de la base de données
« oméprazole »

Tableau 20 - Estimation des probabilités de classe latente et des probabilités conditionnelles pour le modèle à deux classes chez les consommateurs d'oméprazole

Tableau 21 - Description des caractéristiques des classes latentes pour le modèle à deux classes chez les consommateurs d'oméprazole

Liste des figures

Figure 1 - Relations entre la variable latente et les variables observées

Figure 2 - Estimation des probabilités conditionnelles par classe latente pour le modèle à quatre classes chez les consommateurs de bromazépam

Figure 3 - Estimation des probabilités conditionnelles par classe latente pour le modèle à quatre classes chez les consommateurs de zolpidem

Figure 4 - Estimation des probabilités conditionnelles par classe latente dans le modèle à quatre classe chez les sujets consommateurs de paroxétine

Introduction

Au cours des vingt dernières années, la consommation et la prescription de médicaments psychotropes est devenue une préoccupation majeure des pouvoirs publics. De nombreuses actions ont été entreprises pour réduire le risque associé à cette consommation, notamment au niveau réglementaire. Le cadre réglementaire est en effet clairement défini, assurant une gestion efficace d'alerte et d'évaluation du risque sanitaire dans notre pays. Toutefois, l'évaluation et la prise en charge ne semble exister que pour les risques graves, tels que l'abus ou la pharmacodépendance. Or ces conséquences, sévères certes, ne touchent qu'une faible partie de la population faisant usage de médicaments psychotropes. Du fait d'une utilisation massive, une large proportion de la population est exposée aux médicaments psychotropes, ce qui pourrait engendrer l'apparition d'autres types de conséquences dommageables, notamment au sein de populations vulnérables, et ayant un impact tout aussi important au niveau de la santé publique.

Malgré les efforts des pouvoirs publics pour mettre en œuvre des actions et programmes d'information et d'amélioration des pratiques professionnelles, l'optimisation des prescriptions peut se heurter à la complexité des systèmes de régulation et à la fragmentation des responsabilités entre de nombreuses institutions. De plus, les mesures prises pour maîtriser la consommation médicamenteuse ne font l'objet d'une évaluation que dans un faible nombre de cas.

L'approfondissement de la recherche apparaît aujourd'hui comme un axe incontournable des politiques de santé publique développées autour de l'utilisation des médicaments psychotropes. Outre la recherche clinique ou fondamentale dans le domaine de la santé mentale, il est aujourd'hui nécessaire de développer la pharmaco-épidémiologie, afin d'évaluer la prévalence des risques associés à la consommation de médicaments psychotropes. L'Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé (OPEPS) constate qu'à ce jour, l'évaluation du rapport bénéfice-risque lié à l'usage des psychotropes au niveau de la population française repose essentiellement sur les données issues d'études pharmaco-épidémiologiques conduites dans d'autres pays où l'exposition aux psychotropes est plus faible. Ce manque de données constituerait à présent un obstacle à la mise en place de mesures efficaces.

L'exploitation statistique des données de remboursement des soins médicaux apporterait des éléments d'une grande qualité. Ces données statistiques permettraient en effet de définir des profils de consommation et de cerner des populations cibles, afin de mieux orienter les investigations. Or, les données de remboursement ne sont pas accessibles aux investigations statistiques de manière systématique, à l'inverse de ce qui se pratique dans les autres pays développés.

Il n'existe pas à ce jour de données issues d'une étude pharmaco-épidémiologique dont l'objectif principal serait d'évaluer l'usage de médicaments psychotropes dans la population et de caractériser les consommateurs, notamment les sujets présentant une surconsommation. Ces derniers pourraient en effet correspondre à différentes situations cliniques : il pourrait s'agir, d'une part d'une surconsommation dans le cadre d'une prescription pour des troubles de la santé mentale associés à des critères de gravité ou pour lesquels il existe une inefficacité ou une résistance au traitement, d'autre part d'une surconsommation volontaire du sujet dans le cadre d'un usage compulsif du médicament. L'OPEPS préconise ainsi vivement la réalisation de telles études à partir des données des caisses d'Assurance maladie.

C'est dans cette perspective que depuis quelques années, les Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) utilisent les bases de données de l'Assurance maladie afin de compléter leurs outils de surveillance. Cet accès a permis, et permet encore, de contribuer à améliorer le niveau de connaissance sur l'usage des psychotropes en France, informations par ailleurs indispensables pour évaluer l'impact de mesures visant à modifier ou améliorer leur usage. Le CEIP de Nantes est reconnu dans le domaine de la recherche en pharmaco-épidémiologie, en outre grâce à une collaboration étroite avec l'équipe d'accueil EA 4275 « Biostatistique, Recherche clinique et Mesures subjective en Santé » de l'Université de Nantes.

Dans ce contexte, nous avons réalisé, dans la première partie de notre travail, une synthèse bibliographique afin de comprendre les réalités de la consommation des médicaments psychotropes en France, tant au niveau des caractéristiques épidémiologiques que des conséquences et des mesures prises en termes de réduction du risque associé à cette consommation.

Dans une deuxième partie, nous avons appliqué une méthode statistique originale, l'analyse en classes latentes, aux bases de données de l'Assurance maladie de la région Pays de la

Loire sur le premier semestre 2008, afin d'identifier et de caractériser des profils de consommateurs des médicaments psychotropes les plus consommées dans notre pays.

Enfin, nous avons discuté dans une troisième partie les résultats de notre analyse et avons évoqué quelques perspectives d'amélioration relatives à l'utilisation des médicaments psychotropes à l'échelle de la santé publique.

Première partie

L'usage des médicaments psychotropes en France : quelles réalités ?

1. Les médicaments psychotropes

1.1. Définitions

1.1.1. La substance psychotrope

Le terme psychotrope signifie étymologiquement « qui agit, qui donne une direction » (trope) « à l'esprit ou au comportement » (psycho). 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* » (1). Plus précisément, il agit sur le système nerveux central en induisant des modifications de la perception, des sensations, de l'humeur ou de la conscience (2).

Ce terme possède par ailleurs une définition juridique pour désigner un ensemble de substances classées aux tableaux I, II, III ou IV de la Convention de l'Organisation des Nations Unies (ONU) sur les substances psychotropes, ratifiée le 21 février 1971 à Vienne. Cette convention ne donne pas de définition du terme « psychotrope » mais apporte un classement de substances, qui repose sur une évaluation du potentiel d'abus et de dépendance et du risque pour la santé publique au regard de l'intérêt thérapeutique. L'objectif premier de ces dispositions était de limiter l'usage des stupéfiants et des psychotropes aux seules fins médicales et scientifiques et d'encadrer leur utilisation afin d'éviter tout abus, détournement, production ou commerce de substances psychotropes synthétiques (2).

La coexistence d'une définition pharmacologique et d'une définition juridique peut entraîner une confusion d'usage du terme, surtout lorsque l'on sait que les substances listées dans la Convention de Vienne ne recouvrent qu'une partie de l'ensemble des psychotropes existant au plan pharmacologique. C'est bien la définition pharmacologique du psychotrope sur laquelle nous nous appuierons dans cet exposé.

1.1.2. Le médicament psychotrope

Au regard de sa fonction, une substance est qualifiée de médicament lorsqu'elle peut être utilisée chez l'homme ou l'animal ou leur être administrée en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une

action pharmacologique, immunologique ou métabolique (3). Le médicament psychotrope est donc la substance dont l'action se situe au niveau du système nerveux central et qui vise à atténuer ou à faire disparaître une souffrance psychique.

Les médicaments psychotropes représentent ainsi un ensemble hétérogène de molécules, qui ont comme point commun de proposer une réponse pharmacologique à un trouble psychiatrique identifié. Leur action est exclusivement symptomatique, c'est à dire qu'ils n'agissent pas sur la cause du trouble. Ils sont prescrits 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. Les médicaments psychotropes font partie de la prise en charge thérapeutique psychiatrique, sans pour autant la résumer.

Le tableau IV de la Convention de Vienne liste les substances ayant un potentiel d'abus présentant un risque faible pour la santé publique mais une valeur thérapeutique faible à grande. Sont ainsi retrouvés un grand nombre de médicaments psychotropes, notamment ceux appartenant à la classe des anxiolytiques - hypnotiques.

1.2. Classification des médicaments psychotropes

1.2.1. Classification juridique

L'Organisation des Nations Unies a établi plusieurs conventions internationales afin de contrôler les stupéfiants et les psychotropes au niveau mondial. Les classifications de droit international reposent sur une distinction fondamentale entre les stupéfiants soumis à la Convention Unique de 1961 et les psychotropes soumis à la Convention de Vienne de 1971.

1.2.1.1. La Convention unique

La Convention unique sur les stupéfiants adoptée lors d'une conférence internationale en 1961 a remplacé les traités antérieurs sur le contrôle des opiacés, du cannabis et de la cocaïne conclus depuis le début du 20^{ème} siècle. De portée universelle, elle vise à restreindre l'utilisation des stupéfiants aux fins médicales et scientifiques et à prévenir leur détournement et leur abus, tout en assurant leur disponibilité pour des fins légitimes. Elle prévoit ainsi des mesures de contrôle sur la culture des plantes qui donnent la matière première des stupéfiants, des dispositions concernant les obligations des autorités

nationales se rapportant à l'application de mesures de contrôle à la production, à la fabrication, au commerce et à la distribution des stupéfiants, ainsi que des dispositions relatives au traitement médical et à la réadaptation des toxicomanes.

La Convention ne donne pas de définition du terme « stupéfiant » mais renvoie à la liste des substances classées comme tels, qui se répartissent en quatre tableaux. Par définition, les stupéfiants sont les substances énumérées dans les tableaux I et II.

Le tableau I inclut les substances qui présentent les risque d'abus et de dépendance les plus importants. Y figurent notamment le cannabis, la morphine ou la cocaïne. Le tableau II inclut les substances utilisées à des fins médicales à l'origine d'un moindre risque d'abus et dépendance que celles du tableau I, telles que la codéine et ses dérivés. Le tableau III inclut les préparations contenant des stupéfiants réalisées à des fins médicales légitimes et composées de telle manière qu'elles sont peu susceptibles de faire l'objet d'abus et que leur principe actif est difficilement extractible. Enfin, le tableau IV inclut certaines substances énumérées dans le tableau I considérées comme particulièrement nocives en raison d'un grand potentiel d'abus et de dépendance et sans valeur thérapeutique notable (40).

La Convention unique repose sur un principe simple : seule l'utilisation à des fins médicales ou scientifiques de ces produits est licite, tout autre usage est interdit.

1.2.1.2. La Convention de Vienne

En 1971, la Convention de Vienne sur les substances psychotropes a complété la Convention unique en imposant des mesures aussi rigoureuses à un certain nombre de substances non visées par cette dernière. De la même manière que dans la précédente convention, le texte reconnaît la valeur scientifique et médicale de ces substances et la nécessité d'en limiter l'usage à ces fins légitimes. L'objectif de ces dispositions restait le même, à savoir limiter l'usage des ces substances aux seules fins médicales et scientifiques et d'encadrer leur utilisation afin d'éviter tout abus, détournement, production ou commerce de substances psychotropes synthétiques.

Là encore, la Convention donne des critères de classement des substances au sein de quatre tableaux, mais aucune définition du terme « psychotrope » n'est proposée. L'expression « substance psychotrope » désigne ainsi toute substance, qu'elle soit d'origine naturelle ou synthétique, du tableau I, II, III ou IV.

Le tableau I liste les substances présentant le risque le plus grave pour la santé publique et une valeur thérapeutique douteuse ou nulle, dont les hallucinogènes naturels (mescaline,

psilocybine), synthétiques (LSD) ou le tétra-hydrocannabinol. Le tableau II comprend les substances présentant un risque sérieux pour la santé publique et une valeur thérapeutique faible à moyenne, comme certains stimulants amphétaminiques (methylphénidate). Le tableau III comprend essentiellement les barbituriques et le flunitrazépam, dont le potentiel d'abus est connu, mais qui ont des indications thérapeutiques. Enfin, le tableau IV liste les substances ayant un potentiel d'abus et de dépendance non négligeable mais qui sont largement utilisées en thérapeutique, telles que les anxiolytiques et les hypnotiques.

Comme la précédente, cette classification est également basée sur la distinction entre usage licite et illicite : seul l'usage à des fins médicales ou scientifiques est admis. La majorité des produits listés dans cette convention proviennent de l'industrie pharmaceutique. En pratique, c'est bien l'usage détourné de ces substances qui est interdit, non pas son utilisation normale.

1.2.2. Classification pharmaco-clinique

Dans la première moitié du 20^{ème} siècle est apparu un certain nombre de nouveaux composés chimiques agissant sur le psychisme, ce qui a rendu nécessaire la systématisation et la classification de l'ensemble de ces substances et médicaments.

1.2.2.1. La classification de Lewin

Dès 1928, le pharmacologue allemand Ludwig Lewin a proposé une classification des substances agissant sur le psychisme en fonction de leurs propriétés prévalentes :

- Euphorica, qui regroupe des produits sédatifs qui calment l'activité psychique en diminuant la perception des sensations (opium, morphine et dérivés) ;
- Phantastica, qui correspond aux substances hallucinogènes d'origine végétale (mescaline, cannabis, datura, ...) ;
- Inebriantia, qui regroupe les substances enivrantes entraînant une somnolence à forte dose (alcool, protoxyde d'azote, ...) ;
- Hypnotica, produits calmants et hypnotiques qui agissent sur la vigilance ;
- Exitantia, regroupant les stimulants psychiques (tabac, caféine, khat,...).

Cependant, cette classification s'appuyait sur l'effet psychique principal sans tenir compte des variations liées aux doses (5).

1.2.2.2. La classification de Delay et Deniker

Lorsque les effets cliniques et thérapeutiques de ces composés ont été bien décrits, diverses classifications ont été établies, visant à guider la prescription de ces médicaments en pratique clinique.

En 1957, deux psychiatres, Jean Delay et Pierre Deniker ont ainsi proposé une classification des psychotropes basée sur leurs propriétés pharmaco-cliniques globales, qui a été validée par le congrès mondial de psychiatrie en 1961 et qui fait toujours référence un demi-siècle plus tard.

Les médicaments psychotropes sont ainsi différenciés en fonction de leur activité sur le système nerveux central (5) :

- les psycholeptiques, ralentissant l'activité du système nerveux central et recouvrant les anxiolytiques, les hypnotiques et les antipsychotiques ;
- les psychoanaleptiques, accélérant l'activité du système nerveux central, parmi lesquels figurent les antidépresseurs et les psychostimulants ;
- les psychodysléptiques, perturbant l'activité du système nerveux central, représentés essentiellement par les substances hallucinogènes et pour lesquels il n'existe pas d'indication thérapeutique ;
- enfin, les normothymiques, ayant une action régulatrice de l'humeur, sont venus ultérieurement compléter cette classification, à l'initiative de Pierre Deniker.

1.2.2.3. Les classifications révisées

Les classifications évoluent en même temps que progressent les connaissances scientifiques et certaines révisions de ces classifications ont été proposées dans la deuxième moitié du 20^{ème} siècle. Nous citerons pour mémoire la classification bipolaire des neuroleptiques selon Lambert (1963) et, plus récemment, la classification thérapeutique des antidépresseurs de Lôo et Zarifian (1990) (5).

1.2.3. Classification normative

Le Système de classification ATC « Anatomical Therapeutical Chemical », développé en 1971 par l'European Pharmaceutical Market Research Association (EPHMA), représente aujourd'hui la référence internationale recommandée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Mise à jour régulièrement, elle répartit les médicaments en différentes catégories

selon leur site d'action et leurs propriétés thérapeutiques et chimiques. Les médicaments sont ainsi classés selon cinq niveaux successifs: le premier niveau correspond au groupe anatomique, c'est-à-dire le site d'action dans le corps humain; le second niveau désigne le groupe thérapeutique principal; le troisième niveau désigne le sous-groupe thérapeutique plus spécifique; le quatrième niveau désigne la classe chimique; enfin le cinquième et dernier niveau correspond à la substance chimique, c'est-à-dire le médicament lui-même exprimé par sa dénomination commune internationale.

Les psychotropes sont les médicaments qui ont une action sur le système nerveux (N). Selon la classification ATC, ces médicaments appartiennent à sept sous-groupes : les anesthésiques (N01), les analgésiques (N02), les anti-épileptiques (N03), les anti-parkinsoniens (N04), les psycholeptiques (N05), les psychoanaleptiques (N06) et les autres médicaments du système nerveux, tels que les parasymphaticomimétiques ou les médicaments utilisés dans le traitement de la dépendance à une substance (N07). Le terme « psychotrope » n'est pas utilisé dans cette classification. Toutefois, l'usage courant du terme « psychotrope » nous permet de considérer la plupart des psycholeptiques, des psychoanaleptiques et certains analgésiques comme psychotropes (6).

Nous remarquerons que cette classification s'inspire largement de la classification de Delay et Deniker, les médicaments psychotropes étant différenciés en fonction de leur activité sur le système nerveux central.

1.3. Pharmacologie et indications des classes de médicaments psychotropes

Dans notre étude, nous nous sommes intéressés à la pharmacologie et aux indications des quatre classes thérapeutiques les plus utilisées en France : les anxiolytiques, les hypnotiques, les antidépresseurs et les antipsychotiques.

1.3.1. Les anxiolytiques

Les anxiolytiques sont des substances utilisées pour lutter contre l'anxiété. Elles appartiennent à des classes chimiques distinctes, essentiellement représentées par les benzodiazépines et dans une moindre mesure par les barbituriques, les carbamates, les antihistaminiques et autres anxiolytiques (azapirones, étifoxine et captodiamine).

1.3.1.1. Les benzodiazépines

❖ Pharmacologie

Les benzodiazépines agissent comme des modulateurs allostériques positifs de la neurotransmission inhibitrice rapide du GABA sur les récepteurs GABA_A. Le récepteur central du GABA_A est organisé de manière hélicoïdale autour d'un canal chlore sur lequel, à proximité du site du GABA, se trouve le site de fixation des benzodiazépines. Ces dernières nécessitent la présence du GABA pour exercer leur activité. Ainsi la fixation simultanée d'une benzodiazépine et du GABA sur leurs sites respectifs provoque une grande amplification de la capacité du GABA à augmenter le passage du chlore à travers le canal. Cet agonisme GABAergique explique les actions anxiolytique, sédatrice, myorelaxante, anticonvulsivante et amnésiante des benzodiazépines (7, 8).

❖ Indications

De par la diversité de leurs effets, les benzodiazépines peuvent être indiquées :

- A visée anxiolytique dans le traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes, notamment dans le cadre des urgences neuropsychiatriques telles que la crise d'angoisse paroxystique ou la crise d'agitation (clorazépate dipotassique) ;
- A visée anticonvulsivante et myorelaxante
 - Dans le traitement des épilepsies généralisées (clonazépam et clobazam), des épilepsies partielles (clonazépam et clobazam) ainsi que dans le traitement d'urgence de l'état de mal épileptique (clonazépam) ;
 - Dans la prévention et traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique ;
 - Dans le traitement du tétanos ;
 - Dans le traitement des contractures musculaires douloureuses (tétrazépam) ;
- A visée hypnotique et amnésiante
 - Outre les indications dans l'insomnie (*paragraphe 1.3.2*), les benzodiazépines peuvent être indiquées dans la prémédication à certaines explorations fonctionnelles (7, 8, 9).

1.3.1.2. *Autres molécules anxiolytiques ou ayant des propriétés anxiolytiques*

Différentes molécules sont aujourd'hui nettement moins utilisées, voire tombées en désuétude pour certaines, du fait d'une efficacité variable et/ou d'une tolérance moindre. A l'opposé, plusieurs familles d'antidépresseurs sont de plus en plus utilisées en première intention dans la prise en charge des troubles anxieux sévères.

❖ Les antidépresseurs

De nombreux antidépresseurs disposent aujourd'hui d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour leur action anxiolytique, en plus de leur action sur l'humeur, car ils bénéficient d'un bon profil de tolérance et d'efficacité. L'ensemble des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine et sertraline), certains inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (venlafaxine), ainsi que la clomipramine peuvent ainsi être indiqués chez les sujets présentant certains types de troubles anxieux sévères chroniques (10).

❖ Les barbituriques

Les barbituriques sont des agonistes des récepteurs GABA_A et possèdent un site modulateur sur ce récepteur. Ils agissent en augmentant le temps d'ouverture du canal chlore. Par ailleurs, ils posséderaient une action inhibitrice des synapses excitatrices en bloquant l'accumulation de calcium dans les terminaisons nerveuses et en inhibant la libération d'acétylcholine, de noradrénaline et de glutamate.

Ils présentent des propriétés anticonvulsivantes, sédatives et hypnotiques. Les tout premiers traitements de l'anxiété généralisée étaient les barbituriques sédatifs. Leur efficacité anxiolytique spécifique était néanmoins médiocre et leur usage fut largement abandonné au profit des benzodiazépines. Aujourd'hui, ils sont essentiellement utilisés comme traitement antiépileptique (7, 9).

❖ Les carbamates

En France, le seul représentant est le méprobamate. Sur le plan pharmacologique, il se révèle très proche des barbituriques. Il agit par inhibition au niveau sous cortical (formation réticulée et thalamus). Ses propriétés anxiolytiques sont liées à la diminution de l'excitabilité du système limbique et ses propriétés myorelaxantes s'expliquent par une action

antagoniste des réflexes polysynaptiques et par diminution de l'influence de la formation réticulée sur le tonus musculaire (11).

Bien que populaire dans les années 50, il est tombé en désuétude et n'est plus prescrit que rarement du fait des risques d'abus, de syndrome de sevrage plus sévères et de sa toxicité importante lors des intoxications médicamenteuses volontaires liée à une marge thérapeutique étroite et l'absence d'antidote. Il reste indiqué dans l'aide au sevrage chez le sujet alcoolo-dépendant lorsque le rapport bénéfice-risque des benzodiazépines ne paraît pas favorable, ainsi qu'en deuxième intention par voie parentérale dans les états aigus d'anxiété ou d'agitation (7, 9).

❖ La buspirone

La buspirone est un agoniste sérotoninergique 5HT_{1A} indiqué dans le traitement des troubles anxieux de type anxiété réactionnelle, anxiété névrotique, anxiété généralisée et anxiété associée à une affection somatique sévère ou douloureuse. Son délai d'action est plus long que celui des benzodiazépines, de l'ordre de 1 à 3 semaines (7, 9).

❖ Les antihistaminiques

Le seul ayant des propriétés anxiolytiques reconnues est l'hydroxyzine. Dérivée de la pipérazine (non apparentée chimiquement aux phénothiazines et aux benzodiazépines), l'hydroxyzine est un antihistaminique antagoniste des récepteurs H₁ centraux et périphériques.

Elle est indiquée dans les manifestations mineures de l'anxiété et possède par ailleurs des propriétés sédatives importantes (8).

❖ Les anxiolytiques divers

Il s'agit de l'éthifoxine et du captodiamine. Ce sont des traitements d'appoint utilisés dans la prise en charge des manifestations psychosomatiques de l'anxiété (7, 8).

1.3.2. Les hypnotiques

Les hypnotiques représentent une classe pharmacologique proche des anxiolytiques, dont les propriétés sédatives sont privilégiées. Il s'agit essentiellement de benzodiazépines ou

d'apparentés. Certaines substances, dont l'effet hypnotique est secondaire, sont prescrites dans cette indication, en particulier les antihistaminiques.

1.3.2.1. Les benzodiazépines

L'action sur les récepteurs benzodiazépiniques précédemment décrits (*paragraphe 1.3.1.1*) est également à l'origine de l'effet sédatif-hypnotique des benzodiazépines. Les molécules diffèrent essentiellement par leur pharmacocinétique, pouvant présenter une demie-vie courte à prolongée.

Leurs indications sont limitées aux troubles sévères du sommeil dans les cas de prise en charge des insomnies occasionnelles ou transitoires (7, 8).

1.3.2.2. Les apparentés aux benzodiazépines

En France, les deux molécules commercialisées sont le zolpidem et la zopiclone. Apparues plus récemment, elles sont rapidement devenues les traitements de première intention dans l'insomnie. En effet, leurs propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques (demie-vie courte) originales en ont fait un traitement de choix.

Ces molécules se fixent au site oméga près du site de fixation des benzodiazépines sur le récepteur GABA_A. Le zolpidem agit sélectivement sur le récepteur benzodiazépinique oméga 1, lui conférant une action hypnosélective. Son action est rapide et de courte durée. La zopiclone n'est pas sélective du récepteur oméga 1, elle présente une demie-vie plus longue, correspondant à une durée d'action intermédiaire.

Ces deux molécules raccourcissent le délai d'endormissement, réduisent le nombre de réveils nocturnes et augmentent la durée totale du sommeil, contribuant à une amélioration globale de la qualité du sommeil. Leurs indications sont les mêmes que celles des benzodiazépines hypnotiques (7, 8).

1.3.2.3. Les phénothiazines et phénothiazines associées

Il s'agit d'antihistaminiques antagonistes des récepteurs H1 seuls ou en association (clorazépate dipotassique ou méprobamate) qui peuvent être utilisés comme hypnotiques en raison de leur effet sédatif. L'intérêt de ces associations reste à démontrer. Elles présentent surtout un risque de cumul des effets indésirables de chaque classe pharmacologique (8, 9).

1.3.3. Les antidépresseurs

L'indication principale des antidépresseurs est l'épisode dépressif. Les causes de la dépression et l'ensemble des mécanismes d'action des antidépresseurs ne sont pas complètement connus. La théorie monoaminergique reste l'hypothèse la plus satisfaisante à ce jour, même si elle laisse de nombreuses questions non résolues. Selon cette théorie, la dépression résulterait d'une diminution de l'activité centrale des systèmes noradrénergiques et/ou sérotoninergiques centraux, liée à un dysfonctionnement de certains neurotransmetteurs.

Les antidépresseurs partagent une spécificité d'action sur les neurotransmetteurs centraux, sérotonine, noradrénaline et dopamine. La classification pharmaco-clinique des antidépresseurs distingue les imipraminiques ou tricycliques (ATC), les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRSNA), les inhibiteurs de la Mono Amine Oxydase (IMAO) et les autres antidépresseurs (12).

1.3.3.1. Les imipraminiques ou tricycliques (ATC)

❖ Pharmacologie

Les ATC agissent en bloquant la pompe de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline au niveau présynaptique, et à un moindre degré de la dopamine. Il s'agit plus précisément d'un mécanisme de modulation allostérique négative du processus de recapture du neurotransmetteur, expliquant leurs propriétés thérapeutiques. Si certains sont plus sélectifs pour la noradrénaline ou la sérotonine, la plupart d'entre eux bloquent autant la recapture de la sérotonine et que celle de la noradrénaline.

Par ailleurs, tous les ATC bloquent les récepteurs cholinergiques muscariniques, les récepteurs histaminergiques H1 et les récepteurs α -adrénergiques, propriétés à l'origine de leurs effets indésirables. Enfin, certains pourraient aussi bloquer les récepteurs de la sérotonine 2A, contribuant également à leurs propriétés thérapeutiques (7).

❖ Indications

Les ATC ont de nombreuses indications :

- Épisodes dépressifs majeurs ;
- Troubles obsessionnels compulsifs (clomipramine) ;
- Prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie (clomipramine) ;

- Certains états dépressifs apparaissant lors des schizophrénies, en association avec un traitement neuroleptique (clomipramine) ;
- Douleurs neuropathiques de l'adulte (clomipramine, imipramine) et algies rebelles (imipramine) ;
- Énurésie nocturne de l'enfant (clomipramine, imipramine) (8).

Néanmoins, en France comme en Amérique du Nord, les ATC sont devenus des produits de seconde intention depuis l'arrivée sur le marché des ISRS et autres nouveaux antidépresseurs, notamment du fait d'un rapport bénéfice-risque moins favorable.

1.3.3.2. *Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)*

❖ Pharmacologie

Les ISRS forment une classe médicamenteuse comprenant six molécules (citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine et sertraline) qui, bien qu'appartenant à des familles chimiques différentes, ont en commun certaines caractéristiques pharmacologiques. Il s'agit d'une inhibition sélective et puissante de la recapture de la sérotonine au niveau de la terminaison axonale présynaptique, mais il existe aussi une action des ISRS au niveau somato-dendritique.

Apparus dans les années quatre-vingt, les ISRS ont largement remplacé les ATC, d'une part car ils sont plus puissamment et sélectivement inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et d'autre part car ils ne présentent pas leurs effets indésirables, en particulier en cas de surdosage (7).

❖ Indications

L'ensemble des ISRS ont une indication dans la prise en charge des épisodes dépressifs et certains d'entre eux dans la prise en charge des troubles anxieux :

- Épisodes dépressifs majeurs (citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine et sertraline)
- Prévention des récives dépressives chez des patients présentant un trouble unipolaire (sertraline) ;
- Troubles obsessionnels compulsifs (paroxétine, sertraline, fluoxétine, fluvoxamine, escitalopram) ;

- Prévention et traitement du trouble panique avec ou sans agoraphobie (paroxétine, citalopram, escitalopram) ;
- Trouble anxiété sociale/phobie sociale (paroxétine, escitalopram) ;
- Trouble anxiété généralisée (paroxétine, escitalopram) ;
- État de stress post-traumatique (paroxétine) ;
- Enfin, dans la prise en charge de la boulimie, la fluoxétine peut être indiquée dans la diminution de la fréquence des crises de boulimie, des vomissements ou de la prise de laxatifs en complément d'une psychothérapie (8).

1.3.3.3. *Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRSNA)*

En France, trois molécules sont actuellement commercialisées : le milnacipran, la venlafaxine et plus récemment la duloxétine.

❖ Pharmacologie

Les ISRSNA ont une double action inhibitrice sur la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline et contrairement à la plupart des antidépresseurs tricycliques, ils n'ont pas d'affinité pour les récepteurs cholinergiques, histaminergiques ou α -adrénergiques. L'inhibition de la recapture de la dopamine reste faible ou nécessite de fortes doses (venlafaxine).

La duloxétine possède en plus une action inhibitrice sur la douleur qui résulterait de la potentialisation des voies descendantes inhibitrices de la douleur au niveau du système nerveux central (7, 8).

❖ Indications

Les ISRSNA sont tous indiqués dans la prise en charge des épisodes dépressifs majeurs. La venlafaxine et la duloxétine peuvent en outre être indiquées dans certains types de troubles anxieux tels que l'anxiété généralisée (venlafaxine, duloxétine), le trouble anxiété sociale/phobie sociale (venlafaxine) et le trouble panique avec ou sans agoraphobie (venlafaxine), ainsi que dans la prévention des récurrences dépressives chez les patients présentant un trouble unipolaire (venlafaxine).

Enfin, la duloxétine peut être utilisée dans le traitement de la douleur neuropathique diabétique périphérique (8).

1.3.3.4. *Les inhibiteurs de la Mono Amine Oxydase (IMAO)*

Ce sont les premiers antidépresseurs efficaces à avoir été découverts. Aujourd'hui, cette famille est restreinte à deux molécules : le moclobémide, IMAO sélectif de type A et l'iproniazide IMAO non sélectif.

Le seul IMAO de type B disponible en France est la selegiline, indiquée dans la maladie de Parkinson, pour laquelle elle permet de retarder l'introduction de la levodopa. Aucun IMAO de type B n'a obtenu l'AMM dans l'indication de l'épisode dépressif majeur.

❖ Pharmacologie

Il existe deux sous-types A et B de monoamine oxydases. La forme A métabolise les neurotransmetteurs monoaminergiques les plus étroitement liés à la dépression, sérotonine et noradrénaline.

L'iproniazide est un inhibiteur de la monoamine oxydase non sélectif et irréversible . Le mécanisme de l'action antidépressive n'est pas complètement connu mais semble lié à une inhibition de la dégradation des monoamines cérébrales (indolamines et catécholamines). Son usage est limité en raison de ses effets indésirables et des interactions avec les amines sympathicomimétiques ou les aliments contenant de la tyramine.

Le moclobémide agit par inhibition sélective et réversible sur la monoamine oxydase de type A, ce qui se traduit par une augmentation de la concentration de la noradrénaline, de la sérotonine et, à moindre degré, de la dopamine (7, 12).

❖ Indications

Les IMAO sont indiqués en seconde intention. dans la prise en charge des épisodes dépressifs majeurs (8).

1.3.3.5. *Les autres antidépresseurs*

Les autres antidépresseurs présentent un mécanisme d'action différents de celui des classes précédemment décrites. Ils sont représentés par la miansérine, la mirtazapine et la tianeptine.

❖ Pharmacologie

La mirtazapine est un antagoniste α_2 présynaptique d'action centrale qui augmente la neurotransmission noradrénergique et sérotoninergique centrale. La stimulation de la neurotransmission sérotoninergique est spécifiquement médiée par les récepteurs 5-HT₁, les récepteurs 5HT₂ et 5HT₃ étant bloqués par la mirtazapine. Son activité antagoniste des récepteurs histaminergiques H₁ est associée à ses propriétés sédatives et elle n'a pratiquement aucune activité anticholinergique.

La miansérine possède, outre son effet antagoniste α_2 , des propriétés antagonistes α_1 qui atténuent les effets de la neurotransmission sérotoninergique, de telle sorte que l'augmentation se fait de façon prédominante sur la neurotransmission noradrénergique, en association avec des propriétés antagonistes 5HT₂, 5HT₃ et H₁.

La tianeptine représente un mécanisme ISRS distinct, en stimulant la recapture de la sérotonine.

Elle se caractérise par une activité sur les troubles de l'humeur en position médiane entre les antidépresseurs sédatifs et les antidépresseurs stimulants. Elle possède une activité nette sur les plaintes somatiques, en particulier les plaintes digestives liées à l'anxiété et aux troubles de l'humeur et est par ailleurs dépourvue d'effet sur le sommeil et la vigilance et sur le système cholinergique (7, 8).

❖ Indications

Ces molécules trouvent leur place dans la prise en charge des épisodes dépressifs majeurs en première ou seconde intention.

1.3.4. Les antipsychotiques

1.3.4.1. Présentation

Les antipsychotiques constituent une classe hétérogène de médicaments qui tous ont en commun d'exercer un effet bénéfique en contrôlant une partie ou la totalité des symptômes psychotiques. Le premier d'entre eux, la chlorpromazine a été synthétisée en 1950. C'est en 1957 que la définition psychophysiologique du neuroleptique fut proposée, reposant sur cinq critères désormais classiques : une activité psycholeptique dénuée de composante

hypnotique, une efficacité dans les états d'excitation, d'agressivité et d'agitation, une action antipsychotique, une induction de manifestations neurologiques et neurovégétatives et une action sous-corticale dominante (13).

Avec l'arrivée de nouvelles molécules dans les années quatre-vingt dix, une distinction a été faite au sein de cette classe entre :

- d'une part, les « neuroleptiques » (littéralement « qui prend le nerf »), antipsychotiques de première génération, ainsi désignés initialement en référence aux effets indésirables extrapyramidaux constatés lors de leur administration ;
- d'autre part, les neuroleptiques de deuxième génération, souvent appelés « antipsychotiques » ou « neuroleptiques atypiques », en référence à des propriétés pharmacologiques considérées comme différentes de celles des neuroleptiques de première génération (14).

Il existe plusieurs manières d'envisager les antipsychotiques, selon que l'on s'intéresse à leur classe chimique, à leur mode d'action pharmacologique ou à leur activité thérapeutique.

1.3.4.2. Pharmacologie

Les antipsychotiques actuellement utilisés se répartissent en trois classes chimiques principales, phénothiazines, butyrophénones et anizamides ou benzamides, au sein desquelles il existe des sous-groupes différant par leur configuration tridimensionnelle. Malgré cette diversité structurale, ils partagent des propriétés pharmacologiques communes à l'origine de leurs effets thérapeutiques et indésirables.

❖ Les antipsychotiques de première génération

Ce sont tous des antagonistes des récepteurs dopaminergiques D2 post synaptiques. Cet effet est responsable non seulement de leur efficacité thérapeutique mais aussi de leurs effets indésirables. Les effets thérapeutiques sont dus au blocage des récepteurs D2, spécifiquement au niveau de la voie mésolimbique, entraînant ainsi une réduction de l'hyperactivité de celle-ci et une diminution des symptômes positifs psychotiques. Leur action ne peut cependant pas se limiter à cette voie mais s'étend au delà, à l'ensemble des récepteurs D2 cérébraux, notamment :

- au niveau de la voie mésocorticale, aggravant les symptômes négatifs et cognitifs ;
- au niveau de la voie nigrostriée, expliquant leurs effets indésirables moteurs, de type symptômes extrapyramidaux et dyskinésies ;

- au niveau de la voie tubéro-infundibulaire, à l'origine d'une hyperprolactinémie.

A côté des effets sur les voies dopaminergiques, chaque antipsychotique possède un profil d'action spécifique sur d'autres types de récepteurs, notamment cholinergiques, muscariniques, histaminergiques et α 1-adrénergiques, à l'origine de nombreux autres effets secondaires (7).

❖ Les antipsychotiques de deuxième génération

Il s'agit d'une classe composée pour la majorité d'antagonistes dopaminergiques D2 et sérotoninergiques 5HT2A. De manière globale, ils ont la capacité :

- d'améliorer les symptômes positifs ;
- d'améliorer les symptômes négatifs ;
- de n'augmenter que faiblement ou pas du tout le taux de prolactine ;
- et ce, avec une faible incidence de symptômes extrapyramidaux.

Ces diverses propriétés ont conduit les antipsychotiques atypiques à devenir le traitement de première intention dans la prise en charge des troubles psychotiques.

Cependant ces médicaments possèdent d'autres propriétés pharmacologiques et deux médicaments ne se ressemblent pas en tous points car ils agissent au niveau de plusieurs sous-types de récepteurs dopaminergiques (les récepteurs D1, D3 et D4 peuvent être impliqués) et sérotoninergiques (dont les récepteurs 5HT1A, 5HT1D, 5HT2C, 5HT3, 5HT6, 5HT7), ce qui explique leurs effets cliniques différents. De plus, d'autres systèmes de neurotransmission pouvant être à l'origine d'effets indésirables sont impliqués, comme le blocage des récepteurs cholinergiques muscariniques, histaminergiques et α -adrénergiques, ainsi que le blocage de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (7).

1.3.4.3. *Indications*

De manière synthétique, les antipsychotiques peuvent être indiqués dans la prise en charge

- des états psychotiques aigus ;
- des états psychotiques chroniques (schizophrénies et psychoses chroniques non schizophréniques) ;
- des états d'agitation, d'agressivité, ou d'anxiété associée à des troubles psychotiques aigus ou chroniques, à certains troubles de la personnalité ou chez les sujets âgés ;
- de l'anxiété de l'adulte en cas d'échec des thérapeutiques habituelles ;
- des épisodes maniaques modérés à sévères associés aux troubles bipolaires ;

- de l'agressivité persistante chez les patients présentant une démence d'Alzheimer modérée à sévère ne répondant pas aux approches non pharmacologiques ;
- des troubles psychotiques survenant au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson, en cas d'échec de la stratégie thérapeutique habituelle ;
- de l'agressivité persistante dans le trouble des conduites ou de troubles graves du comportement (agitation, automutilations, stéréotypies) chez l'enfant ;
- de certaines algies intenses et rebelles ;
- de certains troubles neurologiques : chorées, syndrome de Gilles de la Tourette.

1.4. Modalités de prescription et d'utilisation des médicaments psychotropes

1.4.1. Médicaments soumis à une réglementation particulière

Comme nous l'avons décrit précédemment, les conventions internationales ont permis de classer les stupéfiants et psychotropes. Par l'arrêté du 22 février 1990 modifié, le classement des stupéfiants et des psychotropes au niveau international a pu être transposé en droit français (15).

Des mesures de contrôle associées, relatives à la production et au commerce de produits contenant des substances classées comme stupéfiants ou psychotropes, ont ainsi été mises en place, ainsi que certaines réglementations relatives aux modalités de prescription et de délivrance.

Deux classes de médicaments psychotropes sont concernées par des réglementations portant sur la durée maximale de prescription et délivrance : les anxiolytiques et les hypnotiques.

❖ Les anxiolytiques

Les modalités de prescription des médicaments anxiolytiques sont définies par l'arrêté du 7 octobre 1991. Ce dernier stipule que « ne peuvent être prescrits pour une durée supérieure à douze semaines les médicaments contenant des substances à propriétés anxiolytiques » (16). Cette durée inclut la période de réduction de la posologie. Néanmoins dans certains cas, le traitement peut être prolongé au-delà des périodes préconisées, à la suite d'évaluations précises et répétées de l'état du patient (8).

Par ailleurs, depuis l'arrêté du 7 avril 2005, les médicaments à base de clorazépate dipotassique destinés à être administrés par voie orale à la posologie de 20 mg ou plus sont soumis à la réglementation des stupéfiants, avec une durée maximale de prescription et de délivrance de 28 jours (17). Enfin, devant les cas d'abus et de soumission chimique recensés avec le flunitrazépam, l'arrêté du 1^{er} février 2001 a limité à 14 jours sa durée de prescription et à 7 jours pour la délivrance (18).

❖ Les hypnotiques

Les modalités de prescription des médicaments hypnotiques sont également définies dans l'arrêté du 7 octobre 1991. Ce dernier limite à quatre semaines la prescription des médicaments contenant des substances à propriétés hypnotiques et dont l'indication thérapeutique sur l'autorisation de mise sur le marché est « insomnie » (16). Cette prescription s'accompagne des mêmes recommandations que pour les anxiolytiques dans le RCP, à savoir une durée de traitement la plus brève possible associée à une évaluation régulière du patient (8).

Par ailleurs, certains anxiolytiques et hypnotiques peuvent être soumis à la réglementation des stupéfiants.

1.4.2. Recommandations de bonne pratique

Les recommandations de bonne pratique peuvent être définies comme « des propositions développées selon une méthode explicite pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données » (19). Leur objectif est d'informer les professionnels de santé et usagers du système de santé sur l'état de l'art et les données acquises de la science afin d'améliorer la prise en charge et la qualité des soins.

Dans le cadre d'une politique de santé évolutive menée depuis plusieurs années sous l'égide du ministère ou des caisses nationales d'assurance maladie, l'élaboration et la diffusion de ces recommandations ont été confiées à deux organismes nationaux, l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES), devenue Haute Autorité de Santé (HAS), et l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) et reposent systématiquement sur une analyse des recommandations internationales. Il y a une quinzaine d'années déjà, avec la mise en place des Références médicales opposables

(RMO), les institutions publiques ont souhaité définir les soins et les prescriptions médicalement inutiles ou dangereux afin d'améliorer certaines pratiques médicales. Elles ne sont plus opposables aujourd'hui mais sont toujours appliquées ou reprises dans la majorité des recommandations en vigueur.

Les principales classes de médicaments psychotropes utilisées dans notre pays ont naturellement fait l'objet de nombreuses recommandations de bonne pratique clinique ou de bon usage, dont nous avons synthétisé les principaux éléments.

1.4.2.1. Les antidépresseurs

- ❖ Dans la prise en charge de l'épisode dépressif caractérisé et de ses complications évolutives

D'une manière générale, la RMO 47 précise qu'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. En début de traitement, l'association d'un antidépresseur avec un anxiolytique, un hypnotique, un thymo-régulateur ou un neuroleptique ne doit pas être systématique et 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. Par ailleurs, la réévaluation de l'état du patient est nécessaire à la poursuite ou l'arrêt du traitement (55).

Les grandes lignes des recommandations les plus récentes stipulent que, dans le traitement de la dépression :

- les antidépresseurs sont proposés en première intention en cas d'épisode dépressif modéré et sont indispensables dans l'épisode dépressif sévère ;
- les antidépresseurs les mieux tolérés (ISRS, ISRSNA, et autres antidépresseurs) doivent être prescrits en première intention ;
- le traitement antidépresseur ne doit pas être interrompu en l'absence d'amélioration avant 4 semaines de traitement à posologie efficace, le délai nécessaire à l'obtention d'une réponse thérapeutique complète étant de 6 à 8 semaines ;
- le traitement antidépresseur doit être poursuivi six mois à un an après obtention de la rémission clinique (21, 22).

Par ailleurs, la coprescription antidépresseur-antipsychotique est justifiée seulement dans les cas d'épisodes dépressifs majeurs avec caractéristiques psychotiques et dans les formes sévères de dépression, même en l'absence de caractéristiques psychotiques. Dans les

épisodes dépressifs des troubles bipolaires, la prescription d'un antidépresseur n'est légitime qu'en association avec un thymorégulateur et si les épisodes sont d'intensité modérée à sévère (22).

En cas de réponse insuffisante, il est recommandé soit d'augmenter la posologie de l'antidépresseur, soit de changer de traitement antidépresseur, soit d'associer une psychothérapie, si tel n'était pas le cas. La dépression résistante nécessite un avis spécialisé qui, outre l'augmentation des doses ou la potentialisation par l'adjonction de sels de lithium ou de triiodothyronine (hors AMM), peut nécessiter une association d'antidépresseurs.

Enfin, seules la sertraline et la venlafaxine ont obtenu une autorisation de mise sur le marché dans la prévention des récurrences dépressives chez des patients présentant un trouble unipolaire. Aucun des antidépresseurs commercialisés en France n'a d'indication dans la dépression chronique.

Dans la prise en charge des symptômes résiduels, il est proposé d'optimiser le traitement antidépresseur, soit en augmentant la posologie en première intention, soit en changeant de molécule en seconde intention. En complément, il peut être proposé une prescription limitée de molécules à visée anxiolytique (benzodiazépines, molécules apparentées aux benzodiazépines ou antihistaminiques) ou à visée hypnotique et d'un traitement spécifique d'autres symptômes résiduels (troubles sexuels) (23).

❖ Dans la prise en charge des troubles anxieux

Certains ISRS et certains ISRSNA sont recommandés en première intention dans l'un ou l'autre des cinq types de troubles anxieux (trouble obsessionnel compulsif, trouble panique, trouble anxiété généralisée, phobie sociale et état de stress post-traumatique). Les antidépresseurs tricycliques sont efficaces dans certains troubles anxieux, mais ne sont utilisés qu'en seconde intention en cas de non-réponse ou de mauvaise tolérance aux traitements de première intention (24).

Par rapport aux troubles dépressifs, les posologies efficaces des antidépresseurs peuvent être plus élevées dans le traitement de certains troubles anxieux. Leur délai d'action ainsi que le temps de traitement nécessaire à l'obtention de la réponse thérapeutique maximale peuvent être plus longs que dans les troubles dépressifs. L'instauration des posologies sera plus progressive, de façon à éviter une aggravation de la symptomatologie anxieuse en début de traitement dans certains types de trouble anxieux. Enfin, la durée totale du traitement peut être prolongée (22, 24).

1.4.2.2. Les anxiolytiques et hypnotiques

Une RMO leur a également été consacrée et reste toujours d'actualité. Elle précise qu'il n'y a pas lieu d'associer deux anxiolytiques (benzodiazépines ou autres) dans le traitement de l'anxiété, ni d'associer deux hypnotiques. La prescription doit s'accompagner d'une posologie initiale la plus faible possible, d'une recherche de la posologie minimale efficace et d'une réévaluation régulière pour chaque patient. Elle rappelle en outre les durées de prescription maximales réglementaires et souligne l'importance de les respecter (25).

❖ Dans la prise en charge des troubles anxieux

Les benzodiazépines sont indiquées lorsque le contrôle rapide de l'anxiété est crucial, car elles ont un effet anxiolytique significatif et rapide, en se conformant à la durée de traitement maximale préconisée. D'autres molécules à effet anxiolytique, hydroxyzine et buspirone, sont utilisables.

Les benzodiazépines ou l'hydroxyzine ne doivent pas être prescrits dans le traitement de fond, les antidépresseurs étant considérés comme le traitement de première intention. En revanche, elles peuvent être utilisées pour des périodes courtes dans la prise en charge des manifestations aiguës du trouble anxiété généralisée, de l'attaque de panique ou de la phobie sociale, en cas d'exacerbation anxieuse (24).

❖ Dans la prise en charge des troubles du sommeil

L'instauration d'un traitement pour insomnie justifie une consultation centrée sur celle-ci. Dans le traitement de l'insomnie d'ajustement un hypnotique peut être prescrit, à condition qu'il soit adapté au profil d'insomnie du patient, pour une courte durée (quelques jours), à la plus faible dose possible et choisi parmi ceux qui sont estimés induire le moins possible de retentissement sur la vigilance diurne. En outre, dans les différents cas d'insomnie chronique, avec ou sans comorbidité, et compte tenu du fait que la sévérité des insomnies chroniques peut varier au cours du temps, la prescription ponctuelle d'hypnotiques à faibles doses, malgré l'absence d'études qui en démontrent l'intérêt, peut s'avérer utile, après réévaluation de la situation du patient, pour lui permettre de pallier une recrudescence de son insomnie.

Le changement d'un hypnotique pour un autre n'est justifié que si le patient présente des effets indésirables en rapport direct avec le produit utilisé, ou éventuellement dans le cadre

d'un sevrage d'hypnotiques. Dans tous les cas, la prescription ou le renouvellement d'un hypnotique ne doit jamais se faire de façon systématique, mais après réévaluation de la situation du patient. Le cumul de plusieurs médicaments psychotropes et/ou de plusieurs médicaments à effet sédatif est à éviter.

Enfin, chez le sujet âgé, lorsque l'usage d'hypnotiques paraît nécessaire, le choix de produits à demi-vie courte et de demi-doses par rapport à celles de l'adulte jeune est préconisé. Les anxiolytiques sont à éviter dans cette indication. Lorsqu'un traitement par benzodiazépines est indiqué, il est recommandé de privilégier les substances à demi-vie courte, afin d'éviter le risque d'accumulation du médicament ou de ses métabolites lors de prises répétées (26).

1.4.2.3. Les antipsychotiques

Les recommandations sur les modalités de prescription des antipsychotiques sont largement inspirées des conférences de consensus de la fédération française de psychiatrie sur la prise en charge des troubles psychotiques, notamment la schizophrénie.

Les antipsychotiques de deuxième génération sont recommandés en première intention en raison d'un profil efficacité-tolérance neurologique plus favorable (à l'exception de la clozapine). Les antipsychotiques de première génération ne devraient être utilisés qu'en deuxième intention, sauf s'il existe la notion d'une cure antérieure efficace et bien tolérée.

La posologie minimale efficace doit être recherchée. La monothérapie doit être privilégiée, si possible sous forme orale. Une association d'antipsychotiques peut être instaurée après échec de la monothérapie, notamment à l'occasion de la substitution d'un antipsychotique par un autre, ou en cas de résistance. La tolérance et la pertinence de cette association doivent être très régulièrement réévaluées.

L'association d'un antipsychotique avec un antidépresseur, un anxiolytique et/ou un thymorégulateur peut être indiquée en cas de trouble de l'humeur ou trouble anxieux associé ou lors de certaines présentations symptomatiques, comme les troubles du comportement (agressivité, impulsivité), l'anxiété ou l'insomnie.

Les anxiolytiques, principalement les benzodiazépines, en association avec les antipsychotiques, peuvent contribuer à améliorer la symptomatologie des psychoses schizophréniques, essentiellement en agissant sur l'anxiété, l'irritabilité, les troubles de l'attention, la passivité, l'anhédonie, parfois même sur certains effets secondaires des

neuroleptiques, tels que l'akathisie et les syndromes extra-pyramidaux. Les benzodiazépines peuvent être utiles lors des décompensations aiguës qui surviennent lors de traitements au long cours pour leur effet sur l'anxiété et l'agitation.

Les effets des benzodiazépines en association avec les antipsychotiques restent généralement modérés et apparaissent plus volontiers avec des doses élevées qui ne sont pas dénuées de risques iatrogènes. Leur prescription ne saurait donc être systématique et routinière (27, 28, 29).

2. Caractéristiques épidémiologiques de l'usage des médicaments psychotropes en France

L'apparition des médicaments psychotropes dans la deuxième moitié du 20^{ème} siècle a considérablement amélioré la prise en charge des troubles psychiatriques, permettant ainsi de réduire les conséquences psycho-sociales qui leur sont associées. Initialement limités aux troubles les plus sévères, leur utilisation a rapidement été élargie à des troubles de moindre gravité et leur usage s'est peu à peu banalisé. Déjà en 1996, E. Zafirian soulignait dans la « Mission générale concernant la prescription et l'utilisation des médicaments psychotropes » que cette banalisation était particulièrement marquée en France (16).

Aujourd'hui la question de la pertinence d'une consommation élevée de psychotropes reste posée. A défaut de pouvoir y répondre directement, les efforts réalisés dans l'évaluation de cette consommation à partir d'indicateurs objectifs constitue un enjeu de santé publique majeur. La prescription et la consommation de médicaments psychotropes ont ainsi fait l'objet de nombreuses études ces vingt dernières années, afin de quantifier le phénomène et d'en identifier les déterminants.

D'un point de vue méthodologique, ces études ont recours essentiellement à deux types d'approches : les études pharmaco-épidémiologiques en population générale et l'analyse des ventes de médicaments.

2.1. Données issues d'études pharmaco-épidémiologiques en population générale

La pharmaco-épidémiologie est « une discipline mettant en application les méthodes et/ou le raisonnement épidémiologique pour évaluer, généralement sur de grandes populations, l'efficacité, le risque et l'usage des médicaments » (31). Elle se veut observationnelle, ce qui

s'inscrit dans une volonté de s'écarter le moins possible de la réalité afin de ne pas perturber les comportements habituels de prescription et de prises médicamenteuses.

Des études pharmaco-épidémiologiques portant sur l'usage des médicaments psychotropes ont ainsi été conduites par les institutions françaises et il existe, par ailleurs, des études publiées dans des revues scientifiques internationales.

2.1.1. L'étude ESEMeD

Cette enquête épidémiologique transversale conduite entre 2001 et 2003 en population générale adulte dans six pays européens (Allemagne, Belgique, Espagne, France métropolitaine, Italie et Pays-Bas) est à ce jour l'une des études des plus informatives sur l'usage des médicaments psychotropes dans la population française. Les résultats de l'étude relatifs à l'usage des médicaments psychotropes placent la France en tête des pays européens, en termes de prévalences annuelle et mensuelle d'usage de médicaments psychotropes (incluant antidépresseurs, anxiolytiques et hypnotiques, antipsychotiques et thymorégulateurs). Ainsi, plus d'un Français sur cinq (21.4%) rapporte avoir consommé au moins un de ces médicaments au cours de l'année écoulée et 14,1% au cours du mois précédent. La fréquence d'utilisation des médicaments psychotropes, quelle que soit la classe, est presque deux fois supérieure en France par rapport à la moyenne des six pays participants. Les plus utilisés sont les anxiolytiques et les hypnotiques. Les durées de traitement sont systématiquement plus courtes en France que dans l'ensemble des autres pays de l'étude, et ce pour toutes les classes, sauf pour les antipsychotiques (32).

En France, la probabilité d'utilisation d'anxiolytiques-hypnotiques et d'antidépresseurs au cours des douze derniers mois est deux fois supérieure chez les femmes que chez les hommes. En revanche, il n'existe pas de différence selon le sexe pour les antipsychotiques et thymorégulateurs. L'usage des psychotropes augmente avec l'âge et est globalement plus élevé chez les femmes que chez les hommes en France, comme dans l'ensemble des six pays participants.

Une étude antérieure, menée entre 1993 et 1997 par Ohayon et ses collaborateurs dans quatre pays européens, montrait déjà une prévalence élevée d'usage des anxiolytiques et des hypnotiques en France par rapport à ses voisins européens (33).

2.1.2. Les données issues des Caisses d'Assurance Maladie

Un étude transversale sur la consommation et les pratiques de prescription des médicaments psychotropes en France métropolitaine a été conduite en 2000 par la Caisse

Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAM-TS) sur la population des 41,5 millions de bénéficiaires du régime général d'assurance maladie, à partir des bases de données issues des cent vingt-huit Caisses Primaires d'Assurance Maladie (CPAM). En 2000, près d'un quart de la population affiliée au régime général (24,5 %) a bénéficié du remboursement d'un médicament psychotrope. Les anxiolytiques étaient les plus utilisés (17,4 %), suivis des antidépresseurs (9,7 %), des hypnotiques (8,8 %), des neuroleptiques (2,7 %), et du lithium (0,1 %). Plus de 40% d'entre eux ont reçu une prescription de plusieurs classes de psychotropes. Les femmes ont bénéficié d'un remboursement d'un médicament psychotrope plus souvent que les hommes et le nombre d'utilisateurs augmentait avec l'âge. Le taux annuel de consommateurs de psychotropes ayant eu au moins quatre remboursements pour une même classe thérapeutique était de 11,2 % (dont anxiolytiques 7,0 %, antidépresseurs 4,9 %, hypnotiques 3,7 %) (34).

Une étude de grande ampleur, réalisée en 1996 par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des professions indépendantes (CANAM), a montré qu'un jour donné, plus d'une prescription sur dix aux adhérents du régime d'assurance maladie des professions indépendantes incluait un psychotrope. Plus de la moitié de ces prescriptions 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. 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. Les classes de psychotropes les plus utilisées étaient les benzodiazépines anxiolytiques, présentes dans 54,2 % des prescriptions de psychotropes, seules ou en association, suivies des hypnotiques (34,4 %) et des antidépresseurs (29 %). Le lorazépam (Temesta[®]) et le bromazépam (Lexomil[®]) représentent à eux deux 60 % des anxiolytiques benzodiazépiniques, le zolpidem (Stilnox[®]) et la zopiclone (Imovane[®]) 63 % des hypnotiques et la fluoxétine (Prozac[®]) 33 % des antidépresseurs (1).

2.1.3. Les données issues de l'Office Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT)

Dans la population générale, l'usage de médicaments psychotropes, notamment les antidépresseurs et anxiolytiques-hypnotiques, est très fréquent. Près de quatre adultes sur dix (37 %) déclarent avoir déjà pris un médicament psychotrope au cours de leur vie, et un cinquième (19 %) indique un usage au cours de l'année écoulée. En 2005, parmi les sujets âgés de 12 à 75 ans, l'estimation du nombre d'expérimentateurs de médicaments

psychotropes atteignait 15 millions, dont près de 9 millions de consommateurs au cours de l'année (35). Les usages au cours de la vie et au cours de l'année sont significativement plus importants chez les femmes, respectivement 45 % versus 28 % et 24 % versus 14 % et augmentent avec l'âge. Les usages réguliers (usage dans la semaine) s'avèrent plus fréquents au sein des générations plus âgées (36).

Les principales classes de médicaments psychotropes consommées au cours de l'année sont les anxiolytiques (7 %), les hypnotiques (7 %) et les antidépresseurs (6 %), les thymorégulateurs ne représentant que 0,3 % de ces consommations. L'usage de neuroleptiques est rare puisque seulement 0,7 % des adultes déclarent en avoir déjà pris au cours de leur vie.

Pour les trois classes thérapeutiques les plus fréquemment rapportées, les femmes apparaissent plus consommatrices que les hommes. A l'opposé, l'usage des neuroleptiques et des thymorégulateurs n'est pas différent entre les sexes (35). Il existe également d'importantes variations en fonction de l'âge indépendamment du sexe. Si globalement toutes les consommations s'accroissent avec l'âge, seule celle des hypnotiques augmente jusqu'à 75 ans, les deux autres classes thérapeutiques connaissant un recul au-delà de 55 ans.

En ce qui concerne la population adolescente, chez les collégiens et les lycéens, l'expérimentation des tranquillisants et des somnifères n'est pas négligeable puisque 13 % des filles et 15 % des garçons de 12-13 ans en ont déjà pris, avec ou sans ordonnance (36). À 17 ans, en 2005, 29 % des filles et 11 % des garçons ont déjà pris des médicaments psychotropes. Pour la première fois, l'expérimentation semble en nette diminution pour les deux sexes : les fréquences apparaissent significativement inférieures à celles mesurées en 2003 puisqu'elles étaient alors égales respectivement à 35 % et 14 %. L'usage récent (au moins un épisode de consommation au cours des 30 derniers jours) des médicaments psychotropes concerne moins d'un jeune de 17 ans sur dix (12 % des filles et 4% des garçons) (37).

Il est important de noter ici que les médicaments psychotropes sont considérés comme des substances psychoactives, au même titre que les substances illicites, l'alcool ou le tabac. Aucune différenciation n'est faite entre un usage à visée thérapeutique, sur prescription médicale, et une consommation de médicaments détournés de leur usage ou consommation abusive. D'autre part, il n'est pas possible d'observer une éventuelle évolution dans le temps à travers les données de l'OFDT, car les questions sur les médicaments psychotropes ont été modifiées entre les différentes enquêtes.

Nous remarquons par ailleurs que les chiffres issus des rapports de l'OFDT sont globalement inférieurs aux données de remboursement de l'Assurance Maladie. Certaines hypothèses peuvent être avancées pour expliquer cette différence, en particulier une possible sous-déclaration des consommations dans les enquêtes ou l'absence de consommation de la totalité des médicaments prescrits et remboursés.

2.2. Données issues de l'analyse des coûts et des ventes de médicaments psychotropes

Les comptes de santé par pathologie indiquent que les « troubles mentaux » représenteraient en France le deuxième poste des dépenses avec 9,4 % de la consommation de soins et biens médicaux (CSBM), en particulier du fait du poids de l'hospitalisation, et le quatrième poste pour les dépenses liées aux médicaments (5,5 %) (28).

Le montant remboursé par la sécurité sociale en 2003 et 2004 pour les médicaments psychotropes pouvait être estimé à un milliard d'euros, alors qu'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 étaient représentées par les antidépresseurs. Cette augmentation a porté sur les volumes, mais surtout sur les coûts.

En 2006, la dépense de médicaments délivrés par les pharmacies de ville en France métropolitaine aux assurés du régime général représentait environ 13,8 milliards d'euros. Les médicaments du système nerveux central constituaient le deuxième poste des dépenses, soit 17,6% de celles-ci, derrière le système cardiovasculaire. En terme de quantités vendues, les psycholeptiques représentaient la deuxième classe de médicaments les plus prescrits après les antalgiques, même si leur décroissance amorcée en 2005 paraît se confirmer. Ce classement des médicaments semble rester globalement stable par rapport aux années précédentes (39).

En 2007, en ce qui concerne les ventes par classe en officine, si les médicaments appartenant au système cardio-vasculaire représentaient la plus forte consommation en valeur, en quantités, ce sont les médicaments du système nerveux qui sont les plus achetés

(22,4% de la part en quantités du marché officinal en 1997 à 30,3% en 2007), et ce en grande partie du fait d'une consommation importante d'analgésiques.

Entre 1997 et 2007, les ventes des médicaments du système nerveux ont augmenté à un rythme supérieur à celui de l'ensemble des spécialités pharmaceutiques, en valeur (6,4% contre 5,6%) et surtout en quantités (3,9% contre 0,8%). Ainsi, les ventes en valeur des psycholeptiques ont progressé au rythme de 5,4% et celles des psychoanaleptiques de 5,5%. Au sein de cette dernière classe, les évolutions ont été très différentes. Les ventes d'antidépresseurs ont notamment progressé en moyenne de 2,6% en valeur au cours de ces dix dernières années, et leur montant diminue depuis 2005, baisse essentiellement imputable au développement des génériques ainsi qu'à la diminution des quantités vendues (40).

En ce qui concerne les ventes en nombre de « Dose Définie Journalière » (calculée en prenant comme référence la « Defined Daily Dose » publiée par l'OMS en janvier 2008), au sein des psycholeptiques, la consommation d'anxiolytiques s'inscrit dans une tendance à la baisse, moins 14% en dix ans. L'AFSSAPS remarque cependant que cette tendance, bien que réelle, n'implique en aucune manière que la consommation française se soit désormais fixée à un niveau optimal, c'est-à-dire à un niveau sans surconsommation ni sous-consommation. La situation est un peu différente au sein des deux principales familles d'hypnotiques et sédatifs. Sauf en 2007, la décroissance des ventes des médicaments dérivés des benzodiazépines a eu pour contrepartie une progression des ventes des médicaments apparentés aux benzodiazépines, en raison d'un report de marché. Toutefois, si les ventes de ces deux familles sont cumulées, il apparaît que la consommation a diminué entre 1997 et 2007. Enfin, la consommation d'antidépresseurs a continuellement progressé jusqu'en 2005, notamment en raison de la forte croissance des ventes des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine. Les résultats 2006 et 2007 indiquaient, en revanche, une stabilisation de ce marché, quelle que soit la classe considérée (40). Concernant les antipsychotiques, l'évolution a été marquée par une augmentation des coûts liés à l'introduction de nouvelles molécules plus onéreuses. Les antipsychotiques atypiques faisaient ainsi partie des dix classes thérapeutiques ayant concentré les trois-quarts de la croissance du marché du médicament en 2007 (41).

Dans une perspective comparative, un rapport de la Commission Européenne réalisé en 2004 avait pour objectif de décrire et comparer l'état de santé mentale et ses déterminants dans les pays de l'Union, dans lequel les données fournies par la société IMS Health ont été utilisées pour renseigner la consommation de médicaments psychotropes. En nombre d'unités consommées, la France était le pays le plus consommateur d'antidépresseurs et d'anxiolytiques-hypnotiques, alors qu'elle était dans une position intermédiaire pour la

somme annuelle dépensée par habitant et le nombre annuel de prescriptions par habitant. La consommation d'anxiolytiques-hypnotiques diminuait ou restait stable dans presque tous les pays de l'Union, à l'exception de la France et, dans un moindre degré, du Royaume-Uni et du Portugal, où elle augmentait. Ces comparaisons peuvent être très utiles dans la mesure où elle reflètent les soins dans les différents pays. Il nous faut cependant considérer ces données comme des tendances générales, du fait des différences importantes dans l'organisation du système de soins entre les pays, incluant en particulier la fixation des prix et le remboursement des médicaments (42).

En conclusion, les diverses études pharmaco-épidémiologiques conduites ces dernières années sur l'usage des médicaments psychotropes présentent des résultats relativement convergents. La consommation de médicaments psychotropes en France est importante, supérieure à celle des autres pays européens. Il est difficile d'affirmer avec certitude des tendances évolutives pour cette consommation, cependant il semble exister une augmentation au cours des dernières décennies, notamment pour les antidépresseurs.

De nouvelles populations de consommateurs de médicaments psychotropes se dessinent : un début de consommation précoce chez les adolescents voire dans l'enfance ; une consommation significative chez l'adulte, dont les comportements d'usage des médicaments psychotropes s'intègrent, en partie, dans des phénomènes plus généraux concernant la prescription et le recours au médicament de manière plus systématique ; enfin, une consommation inquiétante chez les sujets âgés. En effet, une personne sur deux de plus de 70 ans fait usage de psychotropes en France. Au total, c'est 20 % des dix millions de personnes âgées qui consomment de façon chronique des hypnotiques ou anxiolytiques, alors que les risques liés à ces médicaments semblent supérieurs aux bénéfices lors d'une utilisation chronique, quelle que soit l'indication (43).

Nous pourrions nous interroger sur la justification de telles modalités de consommation et de prescription. A ce jour, aucune étude confrontant l'usage de médicaments psychotropes au diagnostic des troubles psychiatriques n'a été réalisée. Par ailleurs, il paraît fondamental de pouvoir caractériser des profils de consommateurs de médicaments psychotropes. En effet, les données actuellement disponibles ne permettent pas de répondre à la question posée concernant les caractéristiques des « gros consommateurs ». Comme le souligne le récent rapport de l'Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé (OPEPS) sur le bon usage des médicaments psychotropes, il serait nécessaire de disposer d'informations quantitatives dans un échantillon de consommateurs, pour réaliser des analyses visant à identifier de tels sous-groupes de sujets et de déterminer leurs caractéristiques (1) .

3. Les conséquences de la consommation de médicaments psychotropes

L'utilisation répandue des médicaments psychotropes n'est pas sans conséquence pour la santé publique. Même si leurs effets secondaires ne sont pas systématiques ou sévères, cela ne préjuge pas de leur impact sur la santé publique, qui peut être considérable dans la mesure où une proportion importante de la population est exposée.

Cependant, l'impact sanitaire et social de la consommation médicaments psychotropes dans la population française reste difficile à évaluer et par conséquent peu documenté, comme l'ont constaté l'OFDT ou l'OPEPS dans de récents rapports (1, 44). Leur prévalence ne peut être mise en évidence que sur des échantillons de grande taille, à l'échelle d'une population. Or, il n'y a pas à ce jour de données sur l'impact des médicaments psychotropes pour l'ensemble de la population française (1). Nous évoquons donc dans cet exposé quelques éléments d'orientation à travers la présentation des principales conséquences en termes de risques pour la santé et des conséquences économiques.

3.1. Les principales conséquences en termes de risques sanitaires et sociaux

3.1.1. Les effets indésirables des principales classes de médicaments psychotropes

Les médicaments psychotropes agissent sur le système nerveux central en induisant des modifications de la perception, des sensations, de l'humeur ou de la conscience liées à leurs propriétés pharmacologiques. Ils peuvent s'accompagner d'effets latéraux au niveau de la sphère psychique et/ou physique. Les perturbations des fonctions cognitives et de la vigilance, leurs effets somatiques ainsi que, pour certains, leur potentialité à induire un abus ou une dépendance en font des substances à risque, pouvant s'accompagner de conséquences négatives non négligeables au niveau individuel et collectif.

3.1.1.1. Effets indésirables directs

Nous proposons ici une synthèse des effets indésirables les plus fréquents et/ou pouvant entraîner un impact sur la santé publique significatif.

❖ Les anxiolytiques et hypnotiques

- Effets liés aux propriétés thérapeutiques (7, 8, 13)

Ils sont en rapport avec la dose ingérée et la sensibilité individuelle de chaque patient et incluent :

- une somnolence conditionnée par la puissance intrinsèque du produit, la posologie et le terrain et qui existe avec toutes les classes des anxiolytiques et hypnotiques ;
- une baisse de la vigilance ;
- une amnésie antérograde qui peut survenir aux doses thérapeutiques, le risque augmentant proportionnellement à la dose ;
- des comportements paradoxaux, tels que des troubles du comportement, des modifications de la conscience, une irritabilité, une agressivité ou une agitation.

Trois phénomènes existent avec l'ensemble des benzodiazépines et apparentés :

- *l'apparition d'une tolérance pharmacologique* : l'effet anxiolytique, sédatif ou hypnotique des benzodiazépines et apparentés peut diminuer progressivement malgré l'utilisation de la même dose en cas d'administration durant plusieurs semaines.
- *l'apparition d'une dépendance* : tout traitement par les benzodiazépines et apparentés, et plus particulièrement en cas d'utilisation prolongée, peut entraîner un état de pharmacodépendance physique et psychique. Divers facteurs semblent favoriser la survenue de la dépendance (durée du traitement, dose, antécédents d'autres dépendances médicamenteuses ou non). Une pharmacodépendance peut survenir à doses thérapeutiques et/ou chez des patients sans facteur de risque individualisé. Cet état peut entraîner à l'arrêt du traitement un phénomène de sevrage. L'association de plusieurs benzodiazépines risque, quelle qu'en soit l'indication, d'accroître le risque de pharmacodépendance.
- *le phénomène de rebond* : ce syndrome transitoire peut se manifester à l'arrêt du traitement sous la forme d'une exacerbation de l'anxiété ou de l'insomnie qui avait motivé le traitement par les benzodiazépines et apparentés. Il se différencie d'une réapparition de la pathologie initiale par sa précocité et sa sévérité.

- Effets somatiques (8, 13)

Les benzodiazépines sont des dépresseurs respiratoires et ce risque est d'autant plus élevé que la posologie est importante, que le traitement est prolongé et qu'elles sont associées à d'autres dépresseurs respiratoires. La buspirone est mieux tolérée. Des réactions allergiques et des phénomènes de photosensibilisation ont été décrits mais sont très rares. Des effets

généraux à type d'hypotonie musculaire et d'asthénie sont décrits, ainsi qu'une diplopie et autres signes oculaires possibles surtout chez le sujet âgé. En pratique les conséquences sur le système cardio-vasculaire sont faibles et sans conséquence clinique, même en cas de surdosage.

Les effets indésirables de l'hydroxyzine sont principalement liés à son action sur le système nerveux central, à ses effets anticholinergiques et aux réactions d'hypersensibilité qu'elle peut provoquer. Les plus fréquemment observés sont, en dehors de la somnolence, des céphalées, une asthénie et une sécheresse buccale.

La buspirone peut être associée à l'apparition de sensations vertigineuses ou ébrieuses, de céphalées, de nausées, de nervosité, de sueurs et de gastralgies, notamment en début de traitement.

Enfin, des troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée), des réactions cutanées d'hypersensibilité et des effets hématologiques (agranulocytose, thrombopénie) ont été décrits avec le méprobamate.

❖ Les antidépresseurs

- Des mises en garde communes à tous les antidépresseurs
- *les comportements suicidaires* : l'épisode dépressif majeur est associé à un risque accru d'idées suicidaires, d'auto-agressivité et de suicide. Ce risque peut persister jusqu'à obtention d'une rémission significative. L'expérience clinique montre que le risque suicidaire peut augmenter en tout début de rétablissement. Une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés versus placebo sur l'utilisation d'antidépresseurs chez l'adulte présentant des troubles psychiatriques a montré une augmentation du risque de comportement de type suicidaire chez les patients de moins de 25 ans traités par antidépresseurs par rapport à ceux recevant un placebo (8). L'amélioration clinique pouvant ne pas survenir avant plusieurs semaines de traitement, les patients nécessitent donc une surveillance étroite jusqu'à obtention de cette amélioration, particulièrement au début du traitement et lors des changements de dose. En mars 2004, la Food and Drug Administration (FDA) alertait 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 « suicidabilité », quelle qu'en soit la cause (1).

- *le virage maniaque* : tous les antidépresseurs doivent être utilisés avec précaution chez les patients ayant des antécédents d'épisode maniaque, au vu du risque de virage maniaque.
 - *Le syndrome de sevrage* : les symptômes de sevrage à l'arrêt du traitement sont fréquents, particulièrement si l'arrêt est brutal. La survenue de symptômes de sevrage n'est pas synonyme de dépendance. Le risque de symptômes de sevrage peut être fonction de plusieurs facteurs incluant la durée du traitement, la posologie et le taux de réduction de la dose. Généralement, ces symptômes sont d'intensité légère à modérée, surviennent dans les premiers jours suivant l'arrêt du traitement et sont spontanément résolutifs en deux semaines. Une règle de décroissance progressive des doses administrées permet de l'éviter.
- Les tricycliques ou imipraminiques (ATC)

De par leurs propriétés de blocage sur les récepteurs cholinergiques, histaminergiques H1 et α -adrénergiques, les ATC sont à l'origine d'effets indésirables nombreux et fréquents tels que :

- somnolence ;
- sécheresse buccale, vision floue, constipation ;
- prise de poids ;
- vertige et hypotension artérielle.

Ces manifestations d'apparence bénigne peuvent néanmoins être pourvoyeuses d'accidents chez des sujets fragiles. Par ailleurs, les ATC ont des effets marqués sur la conduction, le rythme, la fréquence et la contractilité cardiaque ainsi que sur la régulation de la pression orthostatique. Ces effets sont proportionnels aux concentrations plasmatiques. A dose thérapeutique, ces effets cardio-vasculaires ont peu de conséquences chez le sujet jeune ou chez l'adulte indemne de tout problème de santé. En revanche, ils peuvent être lourds de conséquence chez le sujet âgé ou en cas de surdosage (7, 8, 12, 13).

- Les ISRS

Leur action spécifique sur les récepteurs de la sérotonine limite leurs effets indésirables. Néanmoins, ils peuvent être responsables d'effets dont les plus fréquents sont les troubles digestifs (nausées, vomissement, diarrhée et constipation). Ils peuvent être à l'origine d'une hyponatrémie, d'un dysfonctionnement sexuel ou d'une hypersudation.

Des symptômes neuro-psychiatriques tels que des céphalées, des sensations vertigineuses, des tremblements, des troubles du sommeil ou une agitation peuvent apparaître au cours du traitement par ISRS. Ces effets indésirables apparaissent généralement en début de traitement et peuvent diminuer en intensité et en fréquence lors de la poursuite du traitement, sans nécessiter l'arrêt du traitement.

Dans de rares cas, mais engageant le pronostic vital, un syndrome sérotoninergique ou un tableau évocateur de syndrome malin des neuroleptiques peut survenir lors du traitement par ISRS, en particulier lorsque il est associée à des médicaments sérotoninergiques et/ou à des neuroleptiques. Il se caractérise par un ensemble de symptômes tels que hyperthermie, la rigidité, les myoclonies, la dysautonomie accompagnée de possibles fluctuations rapides des constantes vitales, une modification de l'état psychique incluant confusion, irritabilité, agitation extrême évoluant vers un délire et un coma, imposant l'arrêt immédiat du traitement.

- Les ISRSNA

Leurs effets indésirables sont assez proche à ceux des ISRS, avec des spécificités selon les molécules.

- Les IMAO

Leur utilisation est limitée car, du fait de leur absence de spécificité, ils sont responsables de nombreux effets indésirables et de nombreuses interactions. Par ailleurs, ils s'associent à des difficultés lors des changements de molécule.

Ils sont à l'origine d'hypotension orthostatique, de vertiges, d'effets anticholinergiques, ainsi que d'effets psychiques à type de troubles du sommeil ou d'agitation. Les IMAO non sélectifs sont susceptibles de provoquer une hypertension artérielle sévère si les précautions d'emploi ne sont pas respectées.

- Les autres antidépresseurs

La mirtazapine est à l'origine de manière très fréquente d'une sédation (blocage des récepteurs 5HT2A et H1), d'une somnolence, d'une sécheresse buccale et d'une prise de poids (blocage des récepteurs 5HT2C et H1).

La miansérine, outre un effet sédatif, entraîne une prise de poids et, de manière plus exceptionnelle, une agranulocytose.

La tianeptine ne présente que de rares effets indésirables à type de troubles digestifs divers et troubles neuro-psychiatriques tels que insomnie, somnolence, asthénie, vertiges, céphalées, lipothymies et tremblements, qui peuvent être à risque d'accidents notamment chez le sujet âgé (35, 36). L'utilisation de la tianeptine peut faire l'objet d'un mésusage et il existe un risque d'abus et de pharmacodépendance.

❖ Les antipsychotiques

Les effets indésirables des antipsychotiques peuvent schématiquement être divisés en deux catégories : les effets prévisibles liés à leurs propriétés pharmacologiques et ceux d'une nature que nous pourrions qualifier d'idiosyncrasique.

- Effets liés aux propriétés pharmacologiques

Le blocage des récepteurs dopaminergiques D2 peut entraîner :

- au niveau cortical et du système mésolimbique : une diminution des performances et une sédation ;
- au niveau des ganglions basaux (striatum) : des troubles moteurs tels que des dystonies, une akathisie, un syndrome parkinsonien ou des dyskinésies aiguës et tardives ;
- au niveau de la glande pituitaire : des effets endocrines de type gynécomastie, galactorrhée, irrégularité menstruelle, impuissance et prise de poids.

Ceci est particulièrement vrai pour les antipsychotiques de première génération.

A côté des effets sur les voies dopaminergiques, chaque neuroleptique possède un profil d'action spécifique sur d'autres types de récepteurs, notamment cholinergiques,

histaminergiques et alpha1-adrénergiques, à l'origine d'autres effets secondaires comme la constipation, la sécheresse buccale ou l'hypotension orthostatique.

- Incidents et accidents

Ont ainsi été rapportés :

- des manifestations cutanées essentiellement de nature allergique ;
- des atteintes des lignées sanguines le plus souvent sans gravité ;
- des accidents digestifs et urinaires bénins.

Enfin, le syndrome malin des neuroleptiques représentent l'accident le plus redouté, en raison de son exceptionnelle gravité engageant le pronostic vital. Cependant son incidence est très faible.

Il est important de souligner que la majorité des patients traités par antipsychotiques ne montreront que des effets indésirables discrets et réversibles. Les antipsychotiques gardent un rapport bénéfice-risque favorable (35, 42).

3.1.1.2. Effets indésirables indirects

Certains des effets indésirables que nous venons de mentionner peuvent engendrer des situations mettant en jeu le pronostic vital ou à l'origine de handicap, notamment au sein de populations vulnérables. Cependant l'imputabilité des médicaments psychotropes dans ces conséquences dommageables n'est pas toujours facile à mettre en évidence. Notre intérêt s'est porté tout particulièrement sur les conséquences indirectes des benzodiazépines et apparentés, au vu de leur utilisation massive dans notre pays et de leurs effets directs précédemment mentionnés.

❖ Médicaments psychotropes et accidentologie

D'après les données de la littérature, une exposition à un médicament potentiellement dangereux est retrouvée chez environ 10 % des accidentés de la route. La part des accidents attribuables à la prise de médicaments est toutefois difficile à déterminer précisément. Les hypnotiques et les anxiolytiques, en particulier les benzodiazépines, sont les substances les plus fréquemment retrouvées. Cependant, peu d'autres classes médicamenteuses ont été étudiées (45).

Dans une question spécifique relative aux drogues et la conduite automobile, publiée en marge de son rapport annuel 2007, l'OEDT s'est intéressé à la conduite après consommation de benzodiazépines. Diverses études européennes ont en effet démontré que les benzodiazépines sont, avec le cannabis et après l'alcool, les substances psychoactives les plus souvent rencontrées chez les conducteurs européens.

Les données expérimentales, issues de tests de performance en laboratoire, indiquent que la consommation de benzodiazépines engendre une baisse de la capacité de conduite, variant selon la dose, la tolérance et le délai écoulé après la prise de la substance. Les études d'évaluation des risques précisent en outre que l'association avec de l'alcool augmente de façon significative le risque d'être impliqué dans un accident de la route ou d'en être responsable (46).

Ces études ont contribué à l'établissement d'un classement par des experts belges et néerlandais des différents psychotropes en fonction de leur dangerosité probable. Les médicaments considérés comme les plus dangereux pour la conduite incluent principalement les benzodiazépines. Les molécules considérées comme à très faible risque par cette classification sont le clobazam et la buspirone pour les anxiolytiques, le témazépam pour les hypnotiques et enfin les ISRS. Cependant ces données ont été obtenues dans ces conditions expérimentales et pourraient ne pas être valides dans des situations de conduite réelle. De plus, ces tests sont en général réalisés sur des sujets sains et jeunes, alors que les consommateurs de psychotropes peuvent être plus âgés et porteurs de pathologies sous-jacentes (1).

Les études épidémiologiques évaluant la responsabilité des médicaments psychotropes dans les accidents de la voie publique apportent des résultats contradictoires.

Une étude française réalisée sur 3 147 conducteurs accidentés responsables ou non de l'accident a 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 le risque d'accident de manière proportionnelle à la quantité ingérée (47).

D'autres études suggèrent que l'usage de benzodiazépines augmenterait le risque d'accident. Une étude anglaise, portant sur 19386 conducteurs impliqués dans un accident de la circulation pendant la période d'étude, dont près de 2000 étaient consommateurs de médicaments le jour de l'accident, a mis en évidence un risque majoré d'accidents chez les consommateurs de benzodiazépines et apparentés, surtout marqué pour les hypnotiques à demi-vie courte et les benzodiazépines à demi-vie longue (48).

Par ailleurs, il est possible d'imaginer que les perturbations des performances psychomotrices, notamment lors d'une administration chronique de médicaments psychotropes aux propriétés sédatives, peut être à l'origine d'autres types d'accidents, aussi bien domestiques que professionnels, même si les recherches dans ce domaine sont plus limitées. Les principaux effets indésirables identifiés dans le domaine de la sécurité routière peuvent être transposés au risque professionnel. Des troubles de la vigilance, de l'attention et/ou du comportement pourraient engendrer des conséquences dramatiques sur un poste de travail dit « de sécurité ». Outre les risques liés aux substances, il faut également considérer les facteurs aggravants liés au patient lui-même et distinguer les différents modes de consommation des médicaments et la potentialisation liée à l'association avec d'autres psychotropes licites ou non.

❖ Médicaments psychotropes et sujet âgé

Les consommations de médicaments psychotropes chez les sujets âgés représentent un problème majeur de santé publique, au cœur des préoccupations des autorités ces dernières années. En effet, d'une manière générale, il a été constaté à la fois une surprescription et une consommation prolongée de benzodiazépines dans les troubles du sommeil et de l'anxiété ainsi qu'une surprescription de neuroleptiques dans les troubles du comportement. Chez ces personnes plus fragiles et déjà particulièrement soumises aux risques liés aux associations médicamenteuses, la iatrogénie peut être majorée. A l'inverse, la prescription d'antidépresseurs insuffisante en termes de mise sous traitement, de dose ou de durée, peut s'accompagner d'une aggravation des troubles somatiques et d'une augmentation de la consommation de soins, du risque suicidaire et de la mortalité (43).

Les personnes âgées sont plus sensibles aux effets des médicaments que les personnes d'autres groupes d'âges, car elles présentent souvent plusieurs pathologies pouvant induire une polymédication, le métabolisme des médicaments est altéré avec le vieillissement, notamment en raison de la diminution de la fonction rénale, enfin elles sont plus fréquemment victimes des effets secondaires qui peuvent augmenter le risque de chute.

La question du risque se pose particulièrement avec les benzodiazépines lorsque l'on sait qu'un sujet âgé sur cinq consomme de façon chronique des hypnotiques ou anxiolytiques. Les effets indésirables observés et étudiés sont essentiellement cognitifs et psychomoteurs.

- *Altération des fonctions cognitives*

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 études. Cette question a été explorée récemment par une méta-analyse réalisée à partir d'études menées sur des sujets ayant au moins un an d'exposition aux benzodiazépines. 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 (49). Par ailleurs, une étude cas-témoins intra-cohorte conduite à partir de la cohorte PAQUID, basée un échantillon représentatif de la population générale dans cette classe d'âge, a montré qu'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 suggérerait donc que l'exposition aux benzodiazépines pourrait augmenter le risque de démence (50).

D'autres études conduites en population générale, ayant exploré de manière prospective l'association entre exposition aux benzodiazépines et détérioration des performances cognitives ont apporté des résultats relativement contradictoires : deux d'entre elles ne mettaient pas en évidence d'association entre usage de benzodiazépines et déficit cognitif incident, l'une mettait en évidence un effet protecteur des benzodiazépines et les deux dernières montraient que les nouveaux usagers ou les usagers chroniques présentaient plus de déficits cognitifs incidents. Ces discordances pouvaient être liées aux limites méthodologiques des études, qui différaient notablement en particulier quant à la définition de l'exposition aux benzodiazépines (51).

Il semble difficile au vu de ces résultats de conclure à l'existence d'un lien, a fortiori causal, entre benzodiazépines et détérioration cognitive. Néanmoins, ces études doivent être prises en compte au niveau de la politique de santé à venir du fait de la proportion importante de sujets exposés. Une augmentation, même minime, du risque de détérioration cognitive pourrait générer un nombre important de cas de démence, et donc avoir de larges répercussions sur la santé publique.

- *Chutes et fractures*

Là encore, les résultats sont divergents selon les études, mais la question du risque reste entière. Les médicaments psychotropes (antidépresseurs, hypnotiques, anxiolytiques et neuroleptiques) seraient, avec les médicaments cardiovasculaires, les plus particulièrement

associés à une augmentation du risque de chute. Certaines substances augmenteraient spécifiquement le risque de chutes traumatiques. Plusieurs études ont ainsi identifié la consommation des antidépresseurs et des sédatifs-hypnotiques comme facteur de risque de fracture du fémur. Une méta-analyse réalisée afin d'explorer l'association entre usage de psychotropes et chutes, a mis en évidence un risque accru de chute lié à l'usage des psychotropes en général (neuroleptiques, sédatifs/hypnotiques et antidépresseurs). Dans cette étude, l'usage de benzodiazépines augmentait le risque de chute de 1,5 fois. Ce risque existait aussi bien pour les benzodiazépines à demi-vie courte qu'à demi-vie longue (52).

L'association entre certains médicaments et les chutes n'est pas la preuve que ces médicaments en soient la cause, les maladies pour lesquelles les médicaments ont été prescrits pouvant elles-mêmes favoriser la chute. Il semble cependant que la consommation de psychotropes constitue un facteur de risque de chute indépendant de la maladie pour laquelle ils sont prescrits. Une attention particulière doit être portée aux interactions entre deux psychotropes ou plus de classes différentes, qui peuvent aggraver la somnolence et le ralentissement psychomoteur (52, 53).

A l'inverse, une étude cas-témoin réalisée en France et évaluant l'existence d'une association entre la prise de benzodiazépines et le risque de fracture de la hanche chez les personnes âgées, n'a pas mis en évidence d'augmentation du risque de fracture, quel que soit l'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. Par ailleurs, l'usage d'antidépresseurs tricycliques était associé à un risque accru et aucune association n'était retrouvée pour les ISRS (54).

Dans tous les cas, il est essentiel de prendre en compte ces médicaments psychotropes en termes de prévention, car, d'une part ces molécules sont parmi les plus prescrites chez les personnes âgées et, d'autre part, parmi tous les facteurs de risque de chute identifiés, les médicaments sont des facteurs de risque en principe modifiables sous l'impulsion du prescripteur, même si souvent la polypathologie des personnes âgées limite ou complique les modifications de la prescription.

3.1.2. Associations de médicaments psychotropes et polyconsommations

3.1.2.1. Les associations de médicaments psychotropes

La monothérapie n'est pas toujours la règle, malgré les indications précises des médicaments psychotropes qui définissent leur champ d'utilisation. Le traitement peut en effet comporter plusieurs médicaments psychotropes de même classe ou de classes différentes. Dans la majorité des troubles de la santé mentale, il n'y pas de traitement étiologique. Les praticiens sont donc amenés à utiliser plusieurs médicaments, car dans certaines situations aucun utilisé seul n'est capable d'améliorer l'ensemble des symptômes présentés par le patient. Les associations médicamenteuses peuvent présenter un intérêt thérapeutique soit pour élargir le profil thérapeutique symptomatique, soit pour augmenter l'efficacité du traitement lorsque l'état du patient le nécessite. Ainsi, devant une présentation clinique plurisymptomatique, en cas de sévérité des troubles, de résistance ou d'échec de la monothérapie, les associations de médicaments psychotropes peuvent trouver leur place dans la stratégie thérapeutique, en prenant en compte le rapport bénéfice-risque, avec une réévaluation régulière de l'état du patient.

Les associations médicamenteuses relèvent du champ de la psychiatrie. Néanmoins, leur intérêt thérapeutique est en général assez mal évalué, la plupart des essais thérapeutiques étudient les monothérapies, les associations relevant de l'adaptation individuelle du traitement.

Cependant, comme tout médicament, les psychotropes sont susceptibles d'interagir entre eux ou avec d'autres classes médicamenteuses et des potentialisations ou inhibitions des effets sont possibles. Les associations peuvent induire des effets indésirables d'autant plus graves. Pour ne prendre qu'un exemple, les benzodiazépines ont des effets additifs ou synergiques lorsqu'ils sont administrés avec d'autres dépresseurs centraux tels que les barbituriques, les antihistaminiques ou la buprénorphine, pouvant engager le pronostic vital.

3.1.2.2. Les polyconsommations

Outre leur intérêt thérapeutique, les médicaments psychotropes s'inscrivent fréquemment dans le cadre d'une polyconsommation de substances psychoactives. La polyconsommation désigne la consommation d'au moins deux substances psychoactives, de manière simultanée, lors d'une même occasion, ou successive (55).

Les sujets sont de plus en plus consommateurs d'au moins deux produits. Les jeunes sont fréquemment des polyexpérimentateurs et polyconsommateurs plus ou moins réguliers

d'alcool et tabac principalement et de plus en plus précocement, de cannabis, voire d'autres substances illicites ou de médicaments psychotropes. En 2003, l'usage concomitant au cours de la vie de plusieurs substances psychoactives était déclaré par environ quatre jeunes sur dix âgés de 17 ans. Il s'agit en premier lieu de l'association alcool-cannabis et en second lieu de l'association alcool-médicaments psychotropes. Ces usages concomitants sont plutôt des pratiques de circonstances, mais ils peuvent aussi relever d'un désir de potentialiser, maximiser ou prolonger les effets d'un des produits (56). L'alcool, le tabac et les médicaments psychotropes sont les plus fréquemment consommés chez les adultes.

Pratiquement tous les consommateurs de substances psychoactives peuvent être considérés, au moins à un moment donné de leur existence, comme polyconsommateurs de substances licites ou illicites (55). Chez les consommateurs d'opiacés, la classe des benzodiazépines est la classe de médicaments psychotropes la plus souvent impliquée dans la polyconsommation en 2005, bien que le nombre de consommateurs de benzodiazépines et apparentés ait diminué de façon importante entre 1996 et 2005, passant de 85% à 77%. A l'inverse, le nombre de consommateurs d'antidépresseurs et de neuroleptiques a augmenté dans cette population sur la même période: les antidépresseurs sont passés de 17% des médicaments psychotropes consommés en 1996 à 24% en 2005, et les neuroleptiques de 10% à 25%. Par ailleurs, chez les sujets recevant un traitement de substitution aux opiacés, les phénomènes d'alcoolisation et la consommation de benzodiazépines sont fréquents et posent des problèmes notables (57, 58).

L'exposition simultanée à deux ou plusieurs substances peut avoir différents types de conséquences :

- soit les deux substances ont des effets différents et, dans ce cas, chacune à ses propres conséquences. Le patient pourra ne rien présenter ou être atteint d'une, deux ou plusieurs pathologies indépendantes ;
- soit les deux substances ont un effet synergique, c'est à dire qu'elles entraînent des conséquences analogues. Dans ce cas, la gravité ou la fréquence des troubles sera augmentée par l'association des deux produits. Associer deux produits sédatifs, comme alcool et benzodiazépines, conduit à des troubles de conscience de gravité plus grande que pour un seul produit.

Par ailleurs, il peut exister une potentialisation entre deux produits. Dans ce cas, les dommages produits par l'association de deux ou plusieurs produits sont très différents de ceux entraînés par un seul.

Les polyconsommations et les associations de produits sont donc un facteur d'aggravation du risque d'intoxication pour toutes les substances psychoactives, notamment sur le plan

pharmaco-biologique car il existe des interactions particulièrement dangereuses. L'association d'excitants avec de l'alcool et des benzodiazépines est fréquente, notamment chez les patients recevant un traitement de substitution aux opiacés. Ces associations peuvent être à l'origine de situations d'une gravité majeure, avec ivresses pathologiques, violences, amnésie antérograde ou risque de surdose. Cependant, la répétition de ces situations peut aller de pair avec une absence de demande de soin exprimée, voire avec pour seule demande, celle d'obtenir encore plus de substances. La dépendance de type toxicomaniaque aux barbituriques, aujourd'hui disparue, avait pu dans les années soixante-dix produire des tableaux similaires. Aujourd'hui, c'est l'association d'alcool et de benzodiazépines qui est particulièrement en cause dans cette problématique. Les benzodiazépines hypnotiques d'action rapide, potentialisées par l'alcool, font ainsi partie des substances impliquées dans des situations de soumission chimique ou pouvant augmenter le risque de passage à l'acte, ce dernier étant directement facilité, sinon induit par l'effet de ces substances (55).

3.1.3. Les consommations problématiques de médicaments psychotropes

L'utilisation des médicaments psychotropes relève dans la grande majorité des cas de pratiques thérapeutiques dans le cadre d'une prescription médicale (36). Parfois, les sujets peuvent développer des comportements qui conduisent à une automédication ou à la manipulation des prescriptions médicamenteuses réalisées par le médecin, telle que des modifications de la posologie ou de la durée de traitement ou des associations de médicaments. Dans d'autres circonstances, la consommation de médicaments psychotropes peut entraîner des usages à risque ou problématiques au sein de populations vulnérables et qui nécessitent d'être repérés précocement par le système sanitaire et social pour une prise en charge optimale.

3.1.3.1. Usage, abus et dépendance

Dans cette perspective de repérage des consommations problématiques, il a paru d'un enjeu capital de définir aussi clairement que possible les différents types d'usage et pathologies inhérentes à ces usages. C'est ainsi que depuis quelques années, des tentatives de regroupement des différentes conduites de consommation de substances psychoactives ont été menées en privilégiant le comportement de dépendance sur la réalité du produit consommé (59). L'Association Américaine de Psychiatrie (60) et l'OMS (61) ont repris l'ensemble des conduites de consommation dans le cadre des pathologies mentales et ont

proposé de nouvelles définitions. Dans le cadre de cette démarche, la communauté scientifique distingue trois modalités de consommation : l'usage simple, l'abus et la dépendance.

❖ L'usage simple

C'est l'usage qui, par définition, n'entraîne pas de dommage et ne saurait être considéré comme pathologique. Dans certaines circonstances ou situations de consommation, cette consommation apparemment socialement réglée est susceptible d'entraîner des dommages. Il s'agit alors d'usages à risque : risques situationnels (conduites d'automobiles, de machines, grossesse), risques liés à des modalités de consommation particulières (précocité, cumul, répétition des consommations) ou consommations au-delà de certaines quantités (consommation régulière excessive de substances psychoactives) (62).

❖ L'usage nocif ou abus

L'abus défini par le DSM IV ou l'usage nocif défini par la CIM-10 de substances psychoactives pose un réel problème conceptuel : il semble difficile de parler de maladie, toutefois l'existence de complications somatiques ou psychiatriques et de dommages sociaux justifie de parler de troubles liés à la consommation. L'intérêt majeur de cette définition est de faire reconnaître au sujet qu'il a un problème, alors même qu'il n'est pas dépendant et que son état est réversible, et de pouvoir lui proposer une réponse d'aide à la gestion de ce type de comportement. Les définitions officielles de l'abus figurent dans le tableau à la page suivante.

Abus de substances psychoactives (DSM IV)

A- Mode d'utilisation inadéquat d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance cliniquement significative, caractérisée par la présence d'au moins une des manifestations suivantes au cours d'une période de 12 mois.

1 – Utilisation répétée d'une substance conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison (par exemple absences répétées ou mauvaises performances au travail du fait de l'utilisation de la substance, absences, exclusions temporaires ou définitives de l'école, négligence des enfants ou des tâches ménagères).

2 – Utilisation répétée d'une substance dans des situations où cela peut être physiquement dangereux (par exemple, lors de la conduite d'une voiture ou en faisant fonctionner une machine alors qu'on est sous l'influence d'une substance).

3 – Problèmes judiciaires répétés liés à l'utilisation d'une substance (par exemple arrestations pour comportement anormal en rapport avec l'utilisation de la substance).

4 – Utilisation de la substance malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets de la substance (par exemple dispute avec le conjoint à propos des conséquences de l'intoxication, bagarres).

B- Les symptômes n'ont jamais atteint, pour cette classe de substance, les critères de la dépendance à une substance.

Utilisation nocive pour la santé (CIM 10)

Mode de consommation d'une substance psychoactive qui est préjudiciable à la santé. Les complications peuvent être physiques ou psychiques.

Le diagnostic repose sur des preuves manifestes que l'utilisation d'une ou plusieurs substances a entraîné des troubles psychologiques ou physiques. Ce mode de consommation donne souvent lieu à des critiques et souvent des conséquences sociales négatives. La désapprobation par autrui, ou par l'environnement culturel, et les conséquences sociales négatives ne suffisent toutefois pas pour faire le diagnostic. On ne fait pas ce diagnostic quand le sujet présente un syndrome de dépendance, un trouble spécifique lié à l'utilisation d'alcool ou d'autres substances psychoactives.

L'abus de substances psychoactives est caractérisé par une consommation qui donne lieu à des dommages dans les domaines somatiques, psychoaffectifs ou sociaux mais cette définition ne fait pas référence au caractère licite ou illicite des produits.

Tableau 1 - Définitions officielles de l'abus et de l'utilisation nocive pour la santé

❖ La dépendance

Il est habituel de distinguer, d'une part la dépendance physique qui se caractérise par l'existence d'un syndrome de sevrage et l'apparition d'une tolérance et se définit par le besoin irrépressible de consommer pour éviter le syndrome de manque, et d'autre part la dépendance psychique qui a pour traduction principale un « craving » ou recherche compulsive de la substance et se définit comme le besoin de maintenir des sensations de satisfaction au sens large et d'éviter la sensation de malaise psychique qui survient lorsque l'utilisateur n'a plus son produit. Les définitions officielles de la dépendance figurent dans le tableau ci-dessous.

Syndrome de dépendance (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 psychoactive ;

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 quantité 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 (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 ces effets.

6 – Poursuite de la consommation de la substance psychoactive 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.

On peut utiliser le cinquième et le sixième caractère du code pour préciser le diagnostic de syndrome de dépendance.

Dépendance (DSM IV)

Mode d'utilisation inapproprié d'une substance, entraînant une détresse ou un dysfonctionnement cliniquement significatif, comme en témoignent trois (ou plus) des manifestations suivantes, survenant à n'importe quel moment sur la même période de 12 mois :

1 – existence d'une tolérance, définie par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :

1. besoin de quantités nettement majorées de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré ;
2. effet nettement diminué en cas d'usage continu de la même quantité de substance

2 – existence d'un syndrome de sevrage, comme en témoigne l'une ou l'autre des manifestations suivantes :

- a. syndrome de sevrage caractéristique de la substance ;
- b. la même substance (ou une substance apparentée) est prise dans le but de soulager ou d'éviter les symptômes de sevrage.

3 – la substance est souvent prise en quantité supérieure ou sur un laps de temps plus long que prévu.

4 – un désir persistant ou des efforts infructueux sont faits pour réduire ou contrôler l'utilisation de la substance.

5 – un temps considérable est passé à faire le nécessaire pour se procurer la substance, la consommer ou récupérer de ces effets.

6 – d'importantes activités sociales, occupationnelles ou de loisirs sont abandonnées ou réduites en raison de l'utilisation de la substance.

7 – l'utilisation de la substance est poursuivie malgré l'existence d'un problème physique ou psychologique persistant ou récurrent déterminé ou exacerbé par la substance.

Tableau 2 - Définitions officielles de la dépendance

Dans le cadre d'une dépendance à une substance psychoactive, on parlera plus précisément de pharmacodépendance. Cette dernière, engendrant une perturbation importante et prolongée du fonctionnement neurobiologique et psychologique de l'individu, représente de ce fait une véritable pathologie.

Le risque de développer une abus ou une dépendance est assez bien identifié chez les sujets les plus vulnérables. Néanmoins, il doit être considéré comme potentiel chez tout individu faisant usage de substances psychoactives, notamment de médicaments psychotropes.

3.1.3.2. *Les typologies de la dépendance médicamenteuse*

La dépendance à une substance psychoactive, ou pharmacodépendance, est un concept polymorphe susceptible de modifier les dimensions physique, psychologique et comportementale du sujet et qui peut s'exprimer de manière différente d'un individu à l'autre. Pour les médicaments, la séméiologie de la dépendance, telle qu'elle est définie dans le DSM IV ou la CIM-10, ne peut traduire cette importante variabilité interindividuelle et les diverses formes qu'elle peut prendre.

Dans cette perspective, il est possible de distinguer trois types de dépendance médicamenteuse (59, 63) :

- *La toxicomanie médicamenteuse préférentielle*

Cette pratique de consommation se rapproche de la dépendance au sens du DSM car la vie du sujet est centrée sur sa consommation. Il existe une alternance entre des moments de consommation contrôlée et des moments de consommation excessive. Il semble souvent difficile de distinguer la recherche de l'oubli, du sommeil, du soulagement de l'anxiété, de la recherche de sensations agréables ou du plaisir de fonctionner dans un état second pour comprendre les motivations de ces consommations. Elle concerne tous les types de médicaments, les associations de différents médicaments n'étant pas rares.

- *La toxicomanie médicamenteuse chez les toxicomanes*

Les médicaments psychotropes viennent ici apporter des sensations nouvelles ou moduler les effets sédatifs ou excitants des substances psychoactives consommées par ailleurs.

- *La toxicomanie médicamenteuse méconnue*

Il s'agit du comportement le plus ambigu, pour lequel les critères d'identification sont les plus difficiles à évaluer. En effet, il semble qu'il y ait toujours au départ une justification médicale à la prescription médicamenteuse. Face à la persistance des plaintes ou à l'apparition de nouveaux symptômes, l'escalade médicamenteuse s'installe. Le sujet cherche toujours le produit qui le guérira, et le médecin, tout en percevant plus ou moins le bien-fondé de cette demande, prescrit de nouveaux médicaments et/ou augmente la posologie. La situation se complique lorsque le patient associe les diverses ordonnances d'un ou de plusieurs médecins dans un but thérapeutique revendiqué. Dans ce cas, le patient, attaché à ses ordonnances, desquelles il ne supporte pas qu'on supprime un ou plusieurs produits, consomme de façon habituelle des quantités considérables de médicaments psychotropes. Dans cette conduite, il est difficile de faire la part de la dépendance physique, psychique, de la crainte du symptôme et du désir de médicament.

La fonction que prend le médicament psychotrope dans chacune de ces formes de dépendance est singulière et les comportements de consommation associés seront donc très différents, définissant des typologies de consommateurs bien spécifiques.

3.1.3.3. *Le syndrome de sevrage*

Un syndrome de sevrage est un ensemble de symptômes apparaissant lors de l'interruption brutale de la prise d'une substance psychoactive consommée de manière régulière et prolongée (60, 61). Ces phénomènes traduisent l'adaptation de l'organisme à un usage répété entraînant l'apparition d'un nouvel état d'équilibre. L'arrêt de la substance provoque une rupture de cet état d'équilibre et l'apparition de symptômes spécifiques à chaque substance, généralement opposés à ceux induits par la substance. La survenue d'un syndrome de sevrage est exclusivement liée aux propriétés pharmacologiques de la substance, indépendamment des caractéristiques psychologiques environnementales de l'individu.

Les médicaments concernés en premier lieu sont les benzodiazépines et apparentés, pour lesquels les critères diagnostiques d'un syndrome de sevrage sont officiellement décrits au sein de la classification CIM-10. Il peut être observé après l'arrêt brutal d'un tel traitement administré à doses thérapeutiques, particulièrement si ce traitement est pris sans interruption pendant plusieurs semaines ou mois. Les symptômes les plus fréquemment observés sont l'apparition ou la recrudescence de troubles du sommeil ou de symptômes anxieux. Des symptômes neurovégétatifs, des myoclonies ou des céphalées peuvent également être observés. Des complications plus sévères, en particulier des épisodes confusionnels, des symptômes hallucinatoires ou des crises comitiales peuvent survenir. La fréquence d'apparition d'un syndrome de sevrage augmente avec l'ancienneté du traitement. Les symptômes disparaissent spontanément en quelques jours mais peuvent également conduire le sujet à reprendre son traitement afin de les éviter.

L'utilisation prolongée à dose thérapeutique des médicaments psychotropes des autres classes, notamment les antidépresseurs, expose également au risque d'un syndrome de sevrage en cas d'arrêt brutal, même si le diagnostic d'un syndrome de sevrage aux antidépresseurs n'apparaît pas dans les classifications officielles, ce dernier étant d'identification relativement récente. Pour les ISRS et autres antidépresseurs non tricycliques, il s'agirait essentiellement de symptômes neuro-sensoriels et végétatifs. Comme pour les benzodiazépines, la reprise du traitement ou l'augmentation des doses entraîne la résolution rapide des symptômes. Toutefois, à quelques exceptions près, ces médicaments

ne génèrent pas de dépendance, telle que définie par les critères diagnostiques précédemment mentionnés.

La distinction entre syndrome de dépendance et syndrome de sevrage est essentielle au niveau des conséquences sanitaires. En effet, à l'échelle de la population, l'un des problèmes majeurs posés par l'usage des médicaments psychotropes ne semble plus être celui de la dépendance, qui ne concernerait qu'une minorité d'individus, mais celui du syndrome de sevrage auquel un grand nombre pourrait avoir à faire face en cas d'interruption brutale du traitement et qui pourrait 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.

Il est donc fondamental de distinguer, d'une part les sujets consommateurs de médicaments psychotropes à visée thérapeutique au long cours et pour lesquels l'arrêt du traitement peut entraîner l'apparition de symptômes indésirables, et d'autre part, les sujets ayant un usage toxicomane de ces médicaments, dans la mesure où ces deux situations cliniques vont conduire à des prises en charge très différentes.

3.2. Les conséquences économiques

Entre 1995 et 2007, la part de la richesse nationale consacrée à la consommation de soins et de biens médicaux a augmenté d'un demi-point de Produit Intérieur Brut (PIB), soit de près de dix milliards d'euros en 2007. À l'instar des années précédentes, ce sont les soins hospitaliers et ambulatoires qui ont le plus contribué à la CSBM. Les médicaments arrivent ensuite, avec une contribution nettement inférieure. En revanche, pour ce qui concerne la croissance en volume, c'est bien la consommation de médicaments qui participe le plus à la croissance en 2007, comme c'est le cas depuis 1997. Cette forte progression s'explique principalement par la mise sur le marché de nouvelles spécialités, qui contribuent pour une part essentielle à la croissance annuelle du marché (64). Comme nous l'avons vu à partir de l'analyse des ventes de médicaments (*paragraphe 2.2*), les psychotropes prennent une place importante au sein de la dépense nationale et figurent souvent en tête du marché français.

Les effets indésirables directs ou indirects des médicaments psychotropes et le développement de troubles plus sévères liés à leur utilisation autorisent à penser qu'ils

seraient susceptibles de générer des coûts non négligeables en termes de soins pour la collectivité et contribueraient ainsi à alimenter une dépense de santé nationale toujours plus importante. Soulignons que la dépense totale de santé évaluée par l'Organisation de Coopération et de Développement Economiques (OCDE) en 2006 place la France au troisième rang des pays membres (11.0% du PIB), derrière les États-Unis (15,3 %) et à un niveau proche de la Suisse (11,3 %) (65).

4. Mesures d'évaluation et de réduction du risque associé à la consommation de médicaments psychotropes

L'importance de la consommation de médicaments psychotropes, en particulier d'anxiolytiques, d'hypnotiques et d'antidépresseurs semble exister depuis plusieurs décennies en France. Cependant, il a fallu attendre le début des années 1990 pour que l'opinion publique s'en empare, après la diffusion du rapport de M.Legrain portant sur l'utilisation des hypnotiques et des tranquillisants. Depuis lors, les autorités sanitaires se sont attachées à mettre en place diverses mesures réglementaires pour diminuer le mésusage de médicaments psychotropes et améliorer les pratiques professionnelles, grâce au système national de surveillance et d'évaluation des risques liés aux médicaments, notamment l'abus et la dépendance. L'orientation des politiques publiques récentes a par ailleurs placé le développement de la recherche dans le champ de la santé mentale comme une priorité de santé publique.

4.1. Le système de vigilance sanitaire en France

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) a été créée par la loi du 1^{er} juillet 1998 instituant un dispositif de veille et de sécurité et de sécurité sanitaire dans notre pays (66). Elle a pour mission de garantir la sécurité d'emploi, la qualité et le bon usage des produits de santé. Sa compétence s'applique aux médicaments et matières premières, aux dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, aux produits thérapeutiques annexes et produits biologiques d'origine humaine, ainsi qu'aux produits cosmétiques et produits de tatouage.

Elle assure la mise en œuvre des systèmes de vigilances relatifs aux produits à finalité sanitaire destinés à l'homme et aux produits à finalité cosmétique ou d'hygiène corporelle. Elle évalue et exploite les signalements de vigilance dans un but de prévention et prend le cas échéant des mesures correctives ou préventives. Elle définit les orientations des différentes vigilances, elle anime et coordonne les actions des différents intervenants et veille au respect des procédures de surveillance.

Les vigilances sanitaires permettent de surveiller et d'évaluer les incidents, les effets indésirables et les risques d'incidents ou d'effets indésirables liés aux produits de santé après leur mise sur le marché, c'est-à-dire une fois autorisés et/ou mis à disposition des patients et utilisateurs dans le but d'éviter qu'ils ne se reproduisent et de cerner les sous-populations à risque. La pharmacovigilance est chargée spécifiquement de l'évaluation continue et régulière du rapport bénéfice-risque des médicaments et produits à usage humain. L'addictovigilance est chargée du recueil et l'évaluation des cas de pharmacodépendance, qu'elle soit médicamenteuse ou non.

4.1.1. La Pharmacovigilance

La pharmacovigilance intègre la surveillance et la prévention du risque d'effet indésirable des médicaments, lorsqu'ils sont consommés dans le cadre de leur commercialisation, que ce risque soit potentiel ou avéré. La pharmacovigilance s'exerce sur les médicaments et produits à finalité sanitaire à usage humain, lors d'une utilisation conforme mais également lors d'une utilisation non conforme.

4.1.1.1. Les systèmes français et européen de pharmacovigilance

La pharmacovigilance s'appuie sur une base réglementaire nationale et européenne (67, 68, 69, 70, 71). Le système français de pharmacovigilance est composé, à l'échelon national du département de pharmacovigilance de l'AFSSAPS et de la Commission nationale de pharmacovigilance (CNPV) et de son comité technique et, à l'échelon régional, des Centres Régionaux de Pharmacovigilance et de renseignement (CRPV). Les autres acteurs impliqués sont les professionnels de santé, les patients et/ou associations de patients et les entreprises du médicament.

Ce système national s'intègre dans une organisation européenne de la pharmacovigilance et de l'évaluation du médicament dans le respect du contexte réglementaire européen. Il existe

ainsi une organisation européenne pour l'autorisation et la surveillance des médicaments. La création de l'Agence européenne des médicaments en 1995 a permis d'organiser et de structurer un système de pharmacovigilance au niveau communautaire. Cette structure reproduit l'organisation française: recueil et validation décentralisés au niveau de chaque état membre, évaluation, avis et/ou décision centralisés au niveau européen à l'European Medicines Evaluation Agency (EMA) par l'intermédiaire du Comité des médicaments à usage humain (CHMP) et de son groupe de travail européen de pharmacovigilance. Ce groupe de travail réunit les responsables des départements de pharmacovigilance de chacun des vingt-sept états membres ainsi qu'un représentant de la commission européenne et du secrétariat de l'EMA. Il s'agit d'un véritable forum européen de discussion et d'échanges en pharmacovigilance qui peut être saisi à la demande du CHMP ou des états membres. Il permet aussi des échanges réguliers avec la FDA.

Ce système européen permet ainsi une identification et une communication rapide et efficace sur les problèmes de pharmacovigilance, une coopération dans l'évaluation des risques liés à l'utilisation des médicaments, la prise de mesures pour répondre à un problème de pharmacovigilance et une information commune sur les médicaments. Il existe une base de données européenne de pharmacovigilance, « EudraVigilance », dont l'objectif est de développer les outils permettant le traitement et la transmission électronique d'observations individuelles de pharmacovigilance, d'améliorer la communication et de faciliter la collaboration en pharmacovigilance entre les autorités compétentes.

4.1.1.2. Rôle et missions des structures impliquées dans le système de pharmacovigilance

La pharmacovigilance repose avant tout sur le signalement, par les professionnels de santé, des effets indésirables susceptibles d'être dus aux médicaments ou produits. Ces déclarations sont ensuite validées, évaluées et enregistrées par les CRPV dans une base informatique centralisée à l'AFSSAPS qui coordonne l'ensemble du système. Ces trois activités de signalement, d'évaluation et de transmission des effets indésirables, permettent d'identifier les risques médicamenteux. Des études complémentaires sont réalisées si elles s'avèrent nécessaires et, le cas échéant, des mesures correctives sont mises en place afin de réduire ces risques.

L'organisation de la pharmacovigilance en France implique ainsi plusieurs structures :

❖ L'AFSSAPS

Elle assure la mise en œuvre et coordonne le système national de pharmacovigilance en lien avec la pharmacovigilance européenne. Cette veille sanitaire repose sur :

- le recueil basé sur la notification spontanée des effets indésirables par les professionnels de santé et les industriels avec l'appui du réseau des trente et un CRPV;
- l'enregistrement et l'évaluation de ces informations ;
- la mise en place d'enquêtes ou d'études pour analyser les risques, la participation à la mise en place et au suivi des plans de gestion des risques ;
- l'appréciation du profil de sécurité d'emploi du médicament en fonction des données recueillies ;
- la prise de mesures correctives et la communication vers les professionnels de santé et le public ;
- la communication et la diffusion de toute information relative à la sécurité d'emploi du médicament ;
- la participation à la politique de santé publique de lutte contre la iatrogénie médicamenteuse.

En pratique, ces missions sont assurées, au sein de l'AFSSAPS, par l'Unité de pharmacovigilance qui est rattachée au Département de l'évaluation thérapeutique de la Direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques.

❖ La Commission Nationale de Pharmacovigilance (CNPV)

Elle est composée de six membres de droit (présidents de la DGS, DHOS, AFSSAPS, INSERM, CNPV vétérinaire et CNSP) et de trente-trois membres nommés. Ces derniers sont des médecins ou des pharmaciens choisis en fonction de leurs compétences dans les différents domaines d'activité ayant trait à la pharmacovigilance mais aussi des personnes représentant différentes instances (le comité technique de toxicovigilance, les associations de personnes malades et d'usagers du système de santé, associations de consommateurs, les entreprises exploitant des médicaments).

Elle a pour missions d'évaluer les informations sur les médicaments et produits à usage humain, de proposer les enquêtes et travaux utiles à l'exercice de la pharmacovigilance et de donner un avis au directeur général de l'AFSSAPS sur les mesures à prendre pour faire cesser les incidents et accidents liés à l'emploi des médicaments et produits. Le Ministre

chargé de la santé a la possibilité de saisir la CNPV sur toute question ayant trait à son domaine de compétence pour recueillir son avis.

❖ Le Comité technique de pharmacovigilance

Il est composé des membres de droit de la CNPV et d'un représentant de chaque CRPV. Il est chargé de préparer les travaux de la CNPV. Il a pour missions de coordonner et évaluer les informations relatives aux effets indésirables des médicaments et produits et de proposer, mettre en place et évaluer les enquêtes demandées aux CRPV et aux industriels.

❖ Les Centres régionaux de pharmacovigilance et de Renseignement

Trente et un CRPV sont répartis sur toute la France. Leur mission générale est de surveiller, d'évaluer et de prévenir les risques médicamenteux potentiels ou avérés et de promouvoir le bon usage du médicament. Les CRPV sont au cœur du système de déclaration puisque qu'ils assurent le recueil et la transmission des effets indésirables à l'AFSSAPS. Ils sont chargés de remplir une mission d'expertise au sein du système national de pharmacovigilance en conduisant les enquêtes de pharmacovigilance et/ou en assurant une évaluation de dossiers. Ils assurent également une mission d'information en matière de pharmacovigilance, notamment en renseignant les professionnels de santé et en participant à leur formation et en faisant remonter les informations portées à leur connaissance au niveau de l'AFSSAPS.

❖ Rôle des entreprises du médicament

Toute entreprise ou organisme exploitant un médicament ou produit à usage humain doit mettre en place un service de pharmacovigilance dans le but d'assurer le recueil, l'enregistrement et l'évaluation des informations relatives aux effets indésirables susceptibles d'être dus à des médicaments. Les entreprises du médicament travaillent avec l'AFSSAPS et les CRPV dans le cadre des enquêtes de pharmacovigilance relatives aux médicaments ou produits qu'ils exploitent.

Actuellement, les dispositions de pharmacovigilance ne prévoient pas de déclaration directe d'un effet indésirable par un patient ou ses proches. Cependant, il arrive de plus en plus fréquemment qu'un patient ou une association de patients contacte directement un CRPV ou un laboratoire pharmaceutique pour les informer d'un problème lié à la survenue d'un effet

indésirable médicamenteux. L'AFSSAPS s'est engagée, depuis 2002, dans une réflexion sur leur éventuelle participation au système de pharmacovigilance et plusieurs expériences pilotes de signalement direct des effets indésirables par les patients ont été réalisées ou sont en cours, en collaboration avec des associations de patients.

4.1.2. L'addictovigilance

L'addictovigilance a pour objet la surveillance des cas d'abus, d'usage détourné et de pharmacodépendance liés à la prise de substances ou plantes ayant un effet psychoactif, ainsi que tout médicament ou autre produit en contenant à l'exclusion de l'alcool éthylique et du tabac. Ce dispositif est complémentaire à celui de la pharmacovigilance qui ne s'applique qu'aux médicaments et qui est un système de veille des effets indésirables attendus ou inattendus d'un traitement médicamenteux dans ses conditions normales d'utilisation et dans le cadre des mésusages (72).

4.1.2.1. Le système français d'addictovigilance

Le système français actuel d'évaluation de la pharmacodépendance existe depuis 1990 (Circulaire ministérielle DPHM/03/09/01 du 1^{er} octobre 1990). Il a été officialisé par le décret du 31 mars 1999 et codifié dans le Code de la santé publique puis actualisé par le décret du 5 février 2007. Au niveau national, le Code de la santé publique précise que la mise en œuvre du dispositif d'évaluation de la pharmacodépendance est assurée par l'AFSSAPS qui anime et coordonne les actions des différents intervenants (73, 74, 75)

D'une manière générale, l'organisation de l'addictovigilance implique :

- L'AFSSAPS : elle coordonne l'action des onze Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) et des sept Centres correspondants. Elle assure également le secrétariat de la Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes (CNSP) ;
- Les CEIP : ils recueillent les cas de pharmacodépendance et d'abus liés à la prise de substances psychoactives notifiés par les professionnels de santé et les évaluent grâce à des outils adaptés. Leurs enquêtes préparent les travaux de CNSP ;

- Le Comité technique des CEIP : il se réunit tous les deux mois à l'AFSSAPS pour préparer les travaux de la CNSP. Il coordonne évalue et valide la collecte des informations sur la pharmacodépendance et les abus, évalue les informations collectées par les centres, coordonne et évalue les enquêtes et travaux demandés aux centres.
- La Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes : les enquêtes réalisées par les CEIP y sont présentées et permettent à la Commission des stupéfiants de rendre des avis au Directeur général de l'AFSSAPS ou au Ministre chargé de la Santé sur les mesures à prendre pour préserver la santé publique dans le domaine de la pharmacodépendance et de l'abus (inscription de substances sur la liste des stupéfiants et des psychotropes, réglementation des conditions de prescription et de délivrance, etc...).

La CNSP peut être saisie au niveau national par des Commissions et services de l'AFSSAPS. La Commission d'AMM peut en particulier saisir la CNSP pour que celle-ci se prononce sur les conditions de prescription et de délivrance de médicaments stupéfiants, psychotropes ou donnant lieu à des abus ou une pharmacodépendance, mais aussi des administrations et des partenaires institutionnels de l'AFSSAPS. La DGS, le Ministère de l'Intérieur (Office Central de répression du Trafic Illicite des Stupéfiants : OCRTIS), le Ministère de la Jeunesse et des sports, le Ministère de l'économie et des finances (Direction générale des douanes et des droits indirects), la Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie (MILDT) saisissent régulièrement l'AFSSAPS et la CNSP sur des sujets tels que le traitement de la douleur, le dopage, les nouvelles drogues en circulation, les traitements de substitution, la soumission chimique, les effets des drogues sur la conduite automobile, les trafics et déviation d'usage des médicaments, etc.

Au niveau européen, l'AFSSAPS transmet à l'OEDT des rapports d'évaluation réalisés par les CEIP. Elle transmet également à l'Agence Européenne du médicament (EMA) les cas d'abus des spécialités pharmaceutiques. L'AFSSAPS peut également évaluer le potentiel d'abus et de dépendance de certaines spécialités dans le cadre d'une procédure d'enregistrement centralisée, en particulier lorsque la France est rapporteur sur le dossier.

Au niveau international, l'AFSSAPS transmet au Comité d'experts sur la pharmacodépendance de l'OMS des rapports nationaux d'évaluation des substances psychoactives. Ainsi, la France occupe une position privilégiée qui lui permet de jouer un rôle actif au niveau de la Commission des stupéfiants des Nations Unies en initiant des

résolutions portant par exemple sur la promotion des échanges d'information sur les drogues et les nouveaux comportements.

4.1.2.2. Missions et outils des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance - Addictovigilance

La France est le seul pays européen à posséder un réseau spécialisé pour l'évaluation du potentiel de dépendance et d'abus des substances psychotropes. Le système français repose sur le réseau national des CEIP qui participe à la politique globale de lutte contre la drogue et la toxicomanie en coordination avec la MILDT.

Les CEIP sont des structures médicales du secteur public rattachées à l'AFSSAPS et implantées au sein des services de pharmacologie des centres hospitalo-universitaires. Leurs missions s'étendent à tout le territoire et concernent en premier lieu tous les professionnels de santé. Les CEIP exercent trois missions principales définies dans le code de la santé publique : recueillir et évaluer les cas d'abus et de pharmacodépendance des substances psychoactives, informer les professionnels de santé et mener des travaux de recherche dans le domaine. (72,73,76).

Le système d'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance des substances psychoactives repose sur des systèmes de recueil et d'outils épidémiologiques adaptés à la pharmacodépendance et mis en place par le réseau des CEIP. Les principaux outils actuellement utilisés dans l'évaluation de la pharmacodépendance sont :

❖ les NOTS

La base de données Nots est un système de recueil des notifications spontanées d'abus ou de pharmacodépendance émises par les différents professionnels de santé. Cette base de données permet le suivi de ces notifications et constitue un système d'alerte efficace.

Contrairement à la pharmacovigilance, l'évaluation de la pharmacodépendance ne repose pas uniquement sur les notifications spontanées, mais sur l'existence d'enquêtes annuelles spécifiques développées par les CEIP, et appelées « outils des CEIP ».

❖ OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse)

La base de données OPPIDUM est un système de recueil anonyme des cas de dépendance dans différentes structures de soins aux toxicomanes avec des patients hospitalisés ou en

ambulatoire. La collecte des cas est réalisée chaque année au niveau national, sous la forme d'une enquête transversale, auprès de patients qui sont sous traitement de substitution ou qui présentent une pharmacodépendance. Cette base de données permet de surveiller l'évolution de la consommation de psychotropes et d'alerter les autorités sanitaires sur l'utilisation de nouveaux produits ou de nouvelles voies d'administration et les associations potentiellement dangereuses.

❖ DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances)

La banque de données DRAMES est un système de recueil national de décès en relation avec l'usage de substances ayant fait l'objet d'abus ou de dépendance. La collecte des cas est effectuée par des laboratoires de toxicologie médico-légale. Cette banque de données permet de mieux identifier les causes des décès dus à l'abus de médicaments et de substances, d'évaluer la dangerosité d'un produit (médicament ou drogue illicite), d'identifier les nouvelles drogues et de détecter les médicaments ou les traitements de substitution détournés de leur utilisation.

❖ OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible)

OSIAP est un système de recueil qui permet d'identifier les médicaments détournés à partir d'ordonnances falsifiées présentées en pharmacie d'officine et de déterminer le palmarès des médicaments les plus détournés au niveau régional et national. Ces données sont pondérées par les chiffres de vente. Ce système de recueil est alimenté par des réseaux sentinelles de pharmacie d'officine, animés localement par les CEIP et leurs centres correspondants.

❖ ASOS (Antalgiques, Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées)

ASOS est un système de recueil annuel ayant pour objectif de collecter l'opinion de pharmaciens sur les ordonnances sécurisées et les antalgiques stupéfiants. Cette enquête permet de décrire la population traitée par les antalgiques stupéfiants et les modalités d'utilisation de ces stupéfiants antalgiques, d'évaluer le respect des règles de prescription et de comparer les données recueillies.

❖ Soumission chimique

La soumission chimique est l'administration à des fins criminelles ou délictuelles d'une substance psychoactive à l'insu de la victime.

Cette étude a pour objectif d'obtenir des données exhaustives sur les cas de soumission chimique survenant en France. Elle permet d'identifier et de doser les substances impliquées, de surveiller l'apparition de nouvelles drogues utilisées par les agresseurs, de définir le contexte d'agression et le mode opératoire des agresseurs, d'évaluer la dangerosité et les conséquences cliniques de la prise des produits.

Les résultats de cette étude vont servir de base pour identifier les produits les plus impliqués dans les cas de soumission chimique et aboutir à la modification des AMM des ces produits afin de limiter leur usage criminel.

❖ SINTES (Système d'Identification National des Toxiques Et Substances)

La base de données SINTES a été mise en place par l'OFDT et la MILDT afin de créer un système d'alerte rapide relatif à l'apparition de nouvelles drogues de synthèse. Des échantillons de substances de synthèse, qui proviennent, d'une part des collectes réalisées par des acteurs de prévention ou de soins dans divers milieux festifs et, d'autre part, des saisies effectuées par les services répressifs, sont analysés par différents laboratoires spécialisés. Le réseau national de pharmacodépendance participe à ce projet en réalisant une partie de ces analyses et en intervenant dans la gestion de l'alerte sanitaire avec la DGS. Ce système est un des composants du dispositif TREND (Dispositif français d'observation en continu des Tendances Récentes des Nouvelles Drogues), mis en place par l'OFDT, qui vise à détecter les phénomènes émergents en matière de drogues et à suivre dans le temps les évolutions de la consommation pour en dégager les tendances.

Les travaux de recherche sur les risques de pharmacodépendance et d'abus réalisées par les CEIP peuvent correspondre à des travaux de recherche fondamentale (études chez l'Animal, études pré-cliniques ou mise au point de techniques analytiques pour le dosage des substances dans les milieux biologiques) ou à des travaux de recherche appliquée comme le développement de nouveaux outils d'évaluation de la pharmacodépendance ou encore des enquêtes épidémiologiques. Depuis quelques années, les CEIP utilisent les bases de données de l'Assurance Maladie afin de compléter leurs outils de surveillance. Des études en population générale, des études de cohortes, et le développement d'indicateurs de mésusage ont été ainsi été réalisés (77, 78, 79, 80, 81).

4.1.2.3. Evaluation des consommations problématiques des médicaments psychotropes

Les CEIP sont à l'origine d'enquêtes ponctuelles concernant le potentiel d'abus et de dépendance de spécialités pharmaceutiques, de nouvelles drogues de synthèse ou de produits psychoactifs divers, pour lesquelles ils utilisent l'ensemble des données disponibles sur un produit afin de rendre exhaustive l'évaluation du risque.

En ce qui concerne les médicaments psychotropes, il semble difficile d'estimer quelle proportion d'usagers développe une consommation problématique. Cependant les études portant sur des populations très spécifiques de sujets pris en charge au sein de structures spécialisées dans les troubles liés à l'utilisation de substances (enquêtes TREND et OPPIDUM), ainsi que le système de surveillance des ordonnances suspectes (enquêtes OSIAP), fournissent des indications et des alertes sur les médicaments susceptibles de générer des consommations problématiques ou des usages détournés.

Dans leur parcours de consommation, les sujets pharmacodépendants peuvent développer des polyconsommations, dans le cadre desquelles les médicaments psychotropes peuvent être utilisés. Néanmoins, ils ne constituent que rarement le produit principal ou problématique. Ainsi, parmi les patients pris en charge par les Centres de Soins Spécialisés aux Toxicomanes (CSST), la fréquence des médicaments psychotropes non opiacés comme produits à l'origine de la prise en charge ou posant le plus de problème suit une tendance légèrement descendante depuis 1999. Elle est passée de 4.8% à 2.4 % en 2006 (82). En 2005, les benzodiazépines constituaient le premier produit ayant entraîné une dépendance pour 3 % des patients suivis en CSST (57).

Parmi les usagers des Centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques des usagers de drogues (CAARUD) en 2006, les fréquences de consommations de benzodiazépines atteignaient 56% pour l'usage au moins 10 fois dans la vie, 30% pour l'usage au cours du mois précédent l'enquête, dont 18% d'usage quotidien. Ce dernier résultat place les benzodiazépines en quatrième position derrière le cannabis (54%), la buprénorphine (31%) et l'alcool (21%) en termes de fréquence de consommation (44).

Depuis une dizaine d'années, les enquêtes OPPIDUM montrent que les principaux médicaments psychotropes consommés par les usagers de drogues illicites sont les benzodiazépines et apparentés. En 2007, les molécules les plus utilisées sont l'oxazépam, le diazépam, le bromazépam, le clonazépam, la zopiclone, l'alprazolam, le clorazépate dipotassique, le zolpidem, le flunitrazépam et le prazépam, soit dans un objectif

thérapeutique, soit le plus souvent de manière détournée de leur usage. Les autres classes de médicaments psychotropes sont peu représentées dans ces enquêtes sur les produits générant des usages abusifs ou détournés, à l'exception d'un antidépresseur, la tianeptine (57, 58, 83).

Lorsqu'une pharmacodépendance s'installe, les sujets peuvent développer des pratiques de transgression liés au détournement d'usage des médicaments pour les obtenir. Le détournement de médicaments psychotropes implique une transgression de la norme d'usage, qui peut se traduire par des comportements comme la falsification d'ordonnances, afin d'obtenir la substance.

Les résultats de l'enquête OSIAP obtenus pour l'année 2007 mettent en évidence une diminution du nombre d'ordonnances identifiées, en lien avec l'efficacité des mesures prises concernant certaines spécialités et la diminution du nombre d'ordonnances volées par rapport à l'enquête 2006. Les benzodiazépines et apparentées restent les substances les plus fréquemment retrouvées dans le palmarès des spécialités citées. Les médicaments renfermant le zolpidem se placent en première position, devant la buprénorphine puis les associations paracétamol-codéine. Le bromazépam qui se situait en première position en 2006, se retrouve en cinquième position en 2007, derrière la zopiclone. Les citations de clonazépam et de flunitrazépam sont, quant à elles, en diminution (84).

Depuis la mise en place du dispositif prospectif de surveillance des cas de soumission chimique en 2003, les substances identifiées le plus fréquemment retrouvées sont également des médicaments anxiolytiques et hypnotiques appartenant à la famille des benzodiazépines et apparentés, avec une augmentation du clonazépam et du diazépam au cours de la dernière enquête. Les autres substances identifiées sont notamment des antihistaminiques H1 indiqués dans l'insomnie, des antalgiques et des antipsychotiques (85, 86, 87).

Ces différentes études sur les comportements d'abus ou de détournement d'usage des médicaments psychotropes semblent confirmer qu'un potentiel addictogène existe essentiellement pour la classe des benzodiazépines et apparentées, qui n'est pas ou que peu retrouvé pour les autres classes de médicaments psychotropes.

4.2. Les mesures réglementaires

4.2.1. Contexte réglementaire

Depuis le 1^{er} janvier 1995, plusieurs procédures d'enregistrement d'un médicament coexistent dans l'Union européenne : des procédures européennes en grande majorité, de type procédure centralisée et procédure de reconnaissance mutuelle, et des procédures nationales. L'Agence européenne des médicaments (EMA) est chargée de l'évaluation scientifique des demandes d'autorisation européennes de mise sur le marché des médicaments dans le cadre d'une procédure centralisée. Lorsqu'il est recouru à la procédure centralisée, les sociétés ne soumettent à l'EMA qu'une seule demande d'autorisation de mise sur le marché.

Le cadre législatif réglementaire européen repose sur la Directive 2004/27/CE du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, et le Règlement CE n° 726/2004 du 31 mars 2004. Ces derniers prévoient qu'à chaque nouvelle demande d'AMM, une description détaillée du système de pharmacovigilance doit être jointe. Le cas échéant, un plan de gestion du risque (PGR) devra aussi être présenté.

Cette réglementation est en application depuis novembre 2005 pour les médicaments en procédure centralisée et des PGR ont été mis en place pour certains produits dans le cadre de cette démarche.

La Directive 2004/27/CE prévoit en outre que les états membres mettent en œuvre un système de pharmacovigilance « chargé de recueillir des informations utiles pour la surveillance des médicaments, notamment quant à leurs effets indésirables sur l'Homme, et d'évaluer scientifiquement ces informations ». Ce système tient compte également de « toute information disponible sur les cas de mésusage et d'abus de médicaments pouvant avoir une incidence sur l'évaluation de leurs risques et bénéfices. »

Concernant l'organisation du système de vigilance au sein d'un laboratoire pharmaceutique, le règlement CE n°726/2004 stipule que « le titulaire d'une autorisation concernant un médicament à usage humain autorisé conformément au présent règlement a, de façon permanente et continue, à sa disposition, une personne possédant les qualifications appropriées responsable en matière de pharmacovigilance ». Cette personne est notamment chargée « de garantir que toute demande des autorités compétentes visant à obtenir des informations complémentaires nécessaires pour évaluer les risques et les bénéfices que

présente un médicament trouve une réponse complète et rapide, y compris en ce qui concerne le volume des ventes ou des prescriptions pour le médicament concerné » et « de fournir aux autorités compétentes toute autre information présentant un intérêt pour l'évaluation des risques et des bénéfices d'un médicament, notamment les informations relatives aux études de sécurité postérieures à l'autorisation ».

De même, le règlement et la Directive 2004/27/CE précisent les obligations incombant au titulaire de l'AMM, en matière de pharmacovigilance, notamment l'enregistrement des effets indésirables graves portés à sa connaissance et leur transmission aux autorités de santé, ainsi que la soumission des rapports périodiques actualisés relatifs à la sécurité du médicament.

Enfin, cette directive précise les raisons des actions de suspension, de retrait ou de modification de l'autorisation de mise sur le marché qui pourraient être entreprises par les autorités sanitaires.

Dans le cadre des procédures centralisées, lors de la commercialisation d'un médicament, un état membre est rapporteur du dossier. L'ensemble des états membres peut émettre des avis et demander des modifications en cas de désaccord sur une partie de la demande d'AMM. Cette demande devra être acceptée à l'unanimité, sinon, elle sera refusée. Dans ce cas, le pays concerné bénéficiera de l'autorisation de mise sur le marché commune, même si une partie du résumé des caractéristiques du produit (RCP) n'est pas en harmonie avec celle d'autres médicaments commercialisés. Il est tout de même une partie du RCP, propre à chaque pays, qui concerne le prix, les conditions de remboursement, le statut légal, l'identification et l'authenticité des médicaments (88).

En décembre 2008, la Commission des Communautés européennes a présenté une proposition de règlement (89) et une proposition de directive (90) du Parlement européen et du Conseil, toutes deux relatives à la pharmacovigilance des médicaments à usage humain. Ces projets s'inscrivent dans une démarche des institutions européennes qui vise à renforcer et à rationaliser le système communautaire de pharmacovigilance des médicaments à usage humain en modifiant les deux actes législatifs régissant ce domaine, dans le but général de mieux protéger la santé publique, d'assurer le bon fonctionnement du marché intérieur et de simplifier les règles et procédures actuelles.

4.2.2. Les plans de gestion du risque européens et les plans de minimisation du risque

4.2.2.1. Les plans de gestion du risque

C'est la réflexion sur le renforcement de la surveillance de la sécurité d'emploi des médicaments qui a permis la mise en place des PGR. Ce nouvel outil réglementaire vise à développer une gestion anticipatrice et proactive des risques associés aux produits de santé et implique un suivi précoce et permanent et, dans certains cas, la mise en place d'un plan de minimisation des risques. Ce dispositif complète la démarche de pharmacovigilance classique, basée sur le recueil et l'évaluation des signaux rapportés par les professionnels de santé.

Les PGR sont définis au niveau européen avant l'AMM d'un médicament et sont opérationnels dès la commercialisation. Les PGR s'appliquent à tous les médicaments, quelle que soit la procédure d'enregistrement. Ils peuvent être soumis lors du dépôt de la demande d'AMM, à l'initiative du titulaire ou à la demande des autorités de santé, ou après la mise sur le marché, en fonction de nouvelles données de sécurité d'emploi, à la demande de l'EMA, des Etats Membres, de l'AFSSAPS ou de l'industriel.

Au-delà d'un plan de gestion du risque européen, l'Afssaps a identifié un certain nombre de situations qui peuvent conduire à la mise en place d'un plan de gestion national adapté répondant à des problématiques nationales propres, telles que des conditions de prescription et de délivrance différentes, des pratiques médicales ou une offre thérapeutique spécifiques, et la nécessité d'une sensibilisation particulière en raison de problèmes de sécurité déjà rencontrés avec les produits d'une même classe. Ces situations peuvent conduire parfois à la mise en place d'un PGR national, complétant ou prolongeant le PGR européen. Un PGR national peut alors être exigé en complément d'un PGR européen, en post-AMM en raison d'un signal de pharmacovigilance, de pharmacodépendance ou pour certaines AMM nationales.

Un PGR est composé de deux parties. La première partie concerne l'évaluation du risque associé à un produit. Elle se divise elle-même en deux sections :

- les données de sécurité comprenant une description des données non-cliniques et cliniques relatives à la sécurité d'emploi du produit. Les informations relatives au potentiel de surdosage, de mésusage et d'utilisation hors AMM sont comprises.

Toutes les données disponibles nécessaires à l'évaluation du potentiel d'abus doivent également figurer.

- un plan de pharmacovigilance, adapté pour chaque risque avec des actions spécifiques en fonction du problème, du produit, et de la population traitée. Dans le domaine de la pharmacodépendance, ce plan doit intégrer la surveillance de routine et éventuellement un plan de surveillance renforcée de la pharmacodépendance.

Au vu des données de sécurité issues de cette évaluation, une deuxième partie comprend une évaluation du besoin d'un plan de minimisation du risque (PMR), et le cas échéant, la mise en place de ce type de plan.

4.2.2.2. Les plans de minimisation du risque

L'évaluation du besoin d'un PMR repose sur les différentes données de sécurité relatives au médicament fournies dans la première partie d'un PGR. Chaque problème de sécurité, potentiel ou avéré, doit être examiné afin de déterminer la nécessité ou non de mettre en place des outils spécifiques de minimisation du risque.

Un plan de minimisation du risque prévoit la définition d'objectifs à atteindre afin de minimiser les risques connus et ciblés d'un produit et la mise en place d'outils spécifiques et adaptés, tels que la communication, le circuit du médicament et les mesures galéniques.

L'identification et la caractérisation du risque sont continues pendant toute la durée de vie d'un médicament. Un problème de sécurité peut émerger en pré-AMM comme en post-AMM, d'où l'importance d'évaluer en permanence le besoin d'un PMR, en fonction notamment de nouvelles données cliniques émanant de la surveillance post-marketing ou des études de phase IV. La nécessité d'un PMR peut être identifiée par le titulaire de l'AMM ou par les autorités sanitaires à la suite de signaux émanant de ses propres outils de surveillance (enquêtes, rapports périodiques, etc).

Lorsque la nécessité de mettre en place un PMR a été établie, des outils de minimisation du risque doivent être développés en veillant :

- à maintenir un accès aux soins des patients ;
- à ne pas affecter les relations médecins-patients et/ ou pharmaciens-patients ;
- à s'appliquer aux patients ambulatoires et hospitalisés dans les différentes zones géographiques ;
- à prévenir le report vers d'autres voies d'approvisionnement (Internet, produits de contrefaçon, marché noir ...)

- à cibler les acteurs déterminants de la prévention du risque (médecins, pharmaciens, infirmières, patients, Assurance Maladie ...).

Une évaluation de l'efficacité de ces outils, ainsi que de leur faisabilité et leur acceptabilité par rapport aux pratiques habituelles des professionnels et à la qualité de vie des patients, sont indispensables et inscrites dans le PMR.

4.2.3. Le circuit du médicament

Ce contexte réglementaire assure que tout patient traité reçoit des produits dont la qualité pharmaceutique, le profil de sécurité d'emploi et l'efficacité sont démontrés et validés, à travers des évaluations s'échelonnant tout au long de la durée de vie d'un médicament.

En France, l'évaluation permanente du rapport bénéfice-risque d'un médicament permet de mettre en place des mesures adéquates aux éventuels problèmes rencontrés, notamment avec les médicaments psychotropes.

L'encadrement des conditions de prescription et de délivrance constitue une mesure importante dans la minimisation du risque d'abus et de détournement des médicaments psychotropes. Ces dispositions ne doivent toutefois pas affecter l'accès des patients aux soins. Il convient alors de définir des conditions adaptées à l'indication du médicament, à la pathologie traitée et aux caractéristiques de la population cible. Ces dispositions peuvent intervenir au niveau de la galénique, de la prescription, de la délivrance et/ou de la communication auprès des professionnels de santé.

4.2.3.1. Mesures galéniques

Il est possible de modifier la galénique d'un médicament pour diminuer un risque précis, d'abus, de mésusage ou de détournement.

A titre d'exemple, le Tranxène® 50mg (clorazépate dipotassique) par voie orale, suite à une évaluation défavorable de son rapport bénéfice-risque en raison de l'observation de mésusage, a été retiré du marché. La Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes (CNSP) de l'AFSSAPS a souhaité par la suite que les conditions de prescription et de délivrance du Tranxène® 20 mg, commercialisé en octobre 2005, soient renforcées. De la même manière la CNSP peut rendre des avis défavorables pour des nouvelles formes galéniques, comme elle l'a fait pour le zolpidem effervescent en 2004-2005.

Les modifications galéniques peuvent par ailleurs s'associer à d'autres mesures de réduction du risque, comme en témoigne le cas du clonazépam, pour lequel la demande de modification de la taille des conditionnements s'est accompagnée en 2007 de la mise en place d'un PGR.

4.2.3.2. Renforcement du cadre de prescription et de délivrance

Plusieurs types de prescriptions restreintes existent. Le médicament peut ainsi être réservé à l'usage hospitalier, à une prescription initiale hospitalière, à une prescription nécessitant une compétence particulière ou une surveillance particulière, etc. Ces mesures, plus ou moins restrictives, sont à choisir en fonction du profil de risque d'abus mais également en fonction des données de toxicité et d'événements indésirables relatifs au produit. Ces restrictions peuvent concerner uniquement la primo-prescription ou être étendues au renouvellement.

Les mesures de restriction de la prescription et/ou de la délivrance s'ajoutent au classement éventuel de la substance sur une liste, liste I ou II (substances ou préparations et médicaments présentant des risques pour la santé¹), ou en tant que stupéfiant (produit susceptible d'entraîner des toxicomanies et dont la production, la fabrication, le commerce, la détention ou l'usage sont interdits sauf autorisation spéciale). La possibilité de soumettre un produit à la réglementation des stupéfiants ou des psychotropes, reste une mesure nécessaire dans certains cas afin de renforcer le contrôle d'un produit, notamment quand les autres outils mis en place s'avèrent insuffisants. La CNSP est l'unique instance nationale qui peut proposer le classement d'un médicament comme stupéfiant ou psychotrope. L'article R.5132-30 du Code de la santé publique prévoit pour les stupéfiants une durée maximale de prescription limitée à 28 jours, mais qui peut être réduite à une durée fixée par arrêté du ministre chargé de la santé après une évaluation et un avis rendu par la CNSP. La délivrance peut être fractionnée en une durée également à définir après examen par la CNSP (73).

La prescription des médicaments psychotropes est limitée à douze mois. Cette durée est réduite à quatre semaines pour les hypnotiques et à douze semaines pour les anxiolytiques (16). La délivrance est limitée à un mois. Il revient alors au fabricant d'adapter la présentation et le conditionnement à la durée de prescription et au fractionnement de la délivrance auxquels la spécialité est soumise.

¹ art L.5132-2, L.5132-6 du Code de la Santé Publique

Certains produits, ne relevant pas du régime des stupéfiants mais qui présentent néanmoins un potentiel d'abus important, peuvent alors être soumis à toute ou partie de la réglementation des stupéfiants : prescription sur ordonnance sécurisée, durée maximale de prescription limitée, délivrance fractionnée, présentation de l'ordonnance au pharmacien dans les trois jours suivant sa date d'établissement ou suivant la fin de la fraction précédente, absence de chevauchement des prescriptions, conservation de l'ordonnance pendant trois ans.

Ces dispositions ont déjà été appliquées à différentes spécialités dont le flunitrazépam (Rohypnol®) et le clorazépate dipotassique (Tranxène® 20 et 50 mg). En raison d'un risque d'abus ou de pharmacodépendance, ces médicaments sont soumis à une prescription sur ordonnance sécurisée, une durée maximale de prescription limitée à 14 jours pour les spécialités à base de flunitrazépam et à 28 jours pour les spécialités à base de clorazépate dipotassique par voie orale supérieure à 20 mg, une délivrance fractionnée à sept jours pour les spécialités à base de flunitrazépam, une interdiction du chevauchement des ordonnances et l'obligation de conservation de l'ordonnance pendant trois ans par le pharmacien (17, 18). L'exemple du flunitrazépam a montré que ce type de mesures s'accompagne d'un impact majeur, tant au niveau des prescriptions (diminution de 20%) et des ventes, qu'au niveau de l'utilisation chez les toxicomanes et de sa présence sur les ordonnances falsifiées (18% de citations en 1999 contre 3% en 2007) (91).

4.2.3.3. Renforcement de l'information sur le médicament

Lorsque des signaux d'abus ou de pharmacodépendance alertent les autorités sanitaires, celles-ci sont susceptibles de faire évoluer le RCP d'un médicament, afin de préciser les précautions d'emploi et les mises en garde dans le but de limiter le risque. Le RCP est le moyen de communication direct et permanent entre les prescripteurs et pharmaciens d'une part et les autorités sanitaires d'autre part. Afin d'assurer et d'améliorer la transmission de l'information, les modifications des RCP s'accompagnent d'une diffusion d'un courrier aux prescripteurs de manière ponctuelle.

A titre d'exemple, en 2007, le RCP du STABLON® (tianeptine) a été modifié à la suite d'une enquête des CEIP évaluant son potentiel d'abus et de dépendance. La modification visait d'une part, à rappeler l'importance du respect de la posologie et la durée du traitement et, d'autre part, à induire une surveillance particulière chez les sujets ayant des antécédents de pharmacodépendance.

4.2.3.4. Perspectives

L'obligation pour le médecin de contacter le pharmacien avant la prescription et de désigner son nom sur l'ordonnance constituerait une mesure capitale dans la limitation du risque de polyprescription et de nomadisme médical et/ou pharmaceutique. Actuellement, cette mesure est en cours d'évaluation et les autorités de santé prévoient de mettre en place un cadre réglementaire qui permettrait de lutter contre les polyprescriptions et la falsification des ordonnances. Un projet d'arrêté de la DGS fixant la liste de médicaments soumis à cette mesure est en cours de préparation. Elle peut paraître contraignante mais elle s'inscrit dans une démarche plus globale de prise en charge de pathologies sévères nécessitant un encadrement plus strict et un renforcement du lien entre le patient, le médecin et le pharmacien.

A l'heure actuelle, lorsque les données de sécurité relative à un produit confirment un risque d'abus et de détournement, l'AFSSAPS peut, dans le cadre d'un plan de minimisation du risque et sur avis de la CNSP, proposer une modification de l'arrêté initial et la soumission du produit évalué à l'obligation pour le prescripteur d'inscrire le nom du pharmacien sur l'ordonnance.

4.3. L'action des pouvoirs publics et de l'Assurance Maladie dans la maîtrise de la consommation et de la prescription de médicaments psychotropes

Le système de régulation du médicament en France repose sur plusieurs institutions, chacune ayant des rôles et responsabilités distincts et complémentaires. De manière simplifiée, il est possible de distinguer :

- l'AFSSAPS, qui octroie les autorisations de mise sur le marché, assure une fonction de vigilance sanitaire et participe à l'information sur le bon usage des produits de santé ;
- la HAS qui élabore les recommandations professionnelles. La Commission de la Transparence, aujourd'hui incluse au sein de la HAS, juge de l'intérêt des médicaments, des stratégies thérapeutiques à privilégier, détermine la population cible qui accédera au remboursement et fixe le taux de remboursement ;
- le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS), qui fixe les prix des médicaments et participe au suivi des dépenses et à la régulation financière du marché ;

- l'Assurance Maladie, qui rembourse les médicaments et contrôle dans une moindre mesure le respect des recommandations édictées par les autorités compétentes.

Les actions de ces différentes institutions s'inscrivent dans une politique de santé publique définie par la Direction Générale de la Santé (DGS).

4.3.1. Les Caisses d'Assurance maladie

En 1993, après l'échec des plans successifs de réduction des dépenses de l'Assurance maladie, la loi Teulade relative aux relations entre les professions de santé et l'assurance maladie a initié la mise en place d'un dispositif de maîtrise de l'évolution des dépenses de santé et donna lieu à la signature d'une nouvelle convention entre caisses d'assurance maladie et syndicats médicaux. C'est à cette occasion que la notion de références médicales opposables (RMO) est apparue (92).

Les RMO étaient présentées comme des critères scientifiques reconnus définissant les soins et les prescriptions inutiles, redondants, voire dangereux et concernaient tous les domaines de la prescription et de la pratique libérale. Ce dispositif, ayant acquis force légale, visait à corriger l'hétérogénéité de certaines pratiques médicales et impliquait la possibilité de sanctionner leur non-respect. Trois de ces RMO s'appliquaient spécifiquement à la prescription de médicaments psychotropes antidépresseurs, anxiolytiques-hypnotiques et neuroleptiques.

Une étude nationale, basée sur l'analyse des prescriptions à partir d'enquêtes auprès des médecins, a été réalisée par le Centre de Recherche, d'Etude et de Documentation en Economie de la Santé (CREDES) quatre ans après la mise en place du dispositif afin d'évaluer l'impact de dix RMO, dont deux portaient sur les médicaments psychotropes, anxiolytiques-hypnotiques et neuroleptiques. Si les RMO ont effectivement infléchi de manière non négligeable certains comportements des médecins, comme la double prescription dans l'adénome de prostate ou dans l'artériopathie, d'autres comportements en revanche semblaient plus difficiles à modifier, comme la double prescription des benzodiazépines ou d'hypnotiques ayant diminuée de 13% seulement. En outre, l'efficacité en termes financiers restait relativement faible, avec un faible impact sur l'évolution des dépenses (93).

Rédigées initialement par le service médical de l'Assurance maladie et validées par les syndicats médicaux, la rédaction des références a par la suite été confiée à l'ANAES et l'AFSSAPS pour les références médicamenteuses, afin de garantir leur objectivité. Des recommandations de bonne pratique ont progressivement accompagné les références pour

chaque thème. L'année 1999 a vu les dispositifs de sanction des RMO contenus dans la convention des médecins généralistes de 1998 annulés par décision du Conseil d'État (79). Aujourd'hui les recommandations sont devenues l'élément central de la maîtrise médicalisée avec un rôle exclusivement pédagogique. Si elles ne sont plus opposables, les RMO restent des recommandations de bonne pratique d'actualité pour l'utilisation des médicaments psychotropes.

En 2005, une nouvelle convention médicale a été conclue entre l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM) et les syndicats représentatifs des médecins libéraux (95). Elle fait suite à la loi du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie dont les objectifs principaux étaient d'améliorer l'organisation des soins en France et de faire évoluer les comportements des patients et des praticiens vers une réduction du nombre des consultations et de la consommation de médicaments tout en optimisant les dépenses de santé (96). Cette convention prévoyait nécessairement le développement d'une maîtrise médicalisée de l'évolution des dépenses. Parmi les cinq thèmes retenus en 2005 sous forme d'engagements conjoints de maîtrise médicalisée figurait la prescription d'hypnotiques et d'anxiolytiques. L'objectif fixé était une baisse globale de 10% en montant de prescription des anxiolytiques et des hypnotiques, soit 33 millions d'euros d'économies. Depuis 2006, le but à atteindre est une diminution de 5% des montants de prescriptions. Cet objectif n'a jamais été décliné totalement. En 2007, la diminution atteignait 2.8%.

4.3.2. L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

L'AFSSAPS, établissement public de l'Etat placé sous tutelle du Ministère chargé de la santé, a pour mission générale de garantir la sécurité d'emploi, la qualité et le bon usage des produits de santé. Elle est responsable de l'évaluation scientifique et technique des médicaments et des produits biologiques. Par ailleurs, elle possède une mission de promotion du bon usage des produits de santé. L'AFSSAPS est ainsi impliquée dans le développement de l'information auprès des professionnels de santé et des usagers afin de guider les comportements de prescription et d'utilisation vers le bon usage. Dans cette perspective, elle produit et diffuse des messages et recommandations afin d'éclairer la pratique professionnelle des prescripteurs et d'introduire une approche pédagogique de bonne utilisation des produits de santé auprès du grand public. La promotion du bon usage passe également par un contrôle en matière de publicité sur les produits de santé, destinée aux professionnels de santé et aux usagers (20).

Depuis sa création en 1998, l'Afssaps a élaboré plusieurs documents concernant le bon usage des médicaments psychotropes, en particulier pour les antidépresseurs et les benzodiazépines : fiches de transparence, recommandations de bonne pratique ou mises au point sur le bon usage de ces médicaments à destination des professionnels de santé et du grand public.

L'action de l'Afssaps concernant le bon usage des benzodiazépines a représenté une des seules actions ayant montré une efficacité. La prise en compte des informations sur les mésusages de benzodiazépines recueillies par les systèmes de vigilance sanitaire spécifiques des médicaments a été suivie de décisions telles des retraits, des modifications et des retraits d'AMM pour les médicaments les plus à risque ou de modifications des RCP. Les indicateurs permettant d'évaluer l'efficacité de ces actions ont permis de mettre en évidence un impact sur les prescriptions et les consommations, comme pour le flunitrazépan ou le clorazépate dipotassique (78). Par ailleurs, afin de garantir le bon usage des médicaments quant aux risques liés à la conduite automobile, l'arrêté du 18 juillet 2005 a imposé l'apposition d'un pictogramme de couleur, qui signale le niveau de danger potentiel, sur le conditionnement extérieur de certains médicaments, au premier rang desquels figurent les psychotropes (97).

4.3.3. La Haute Autorité de Santé

La HAS a été créée par la loi du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie, afin de contribuer au maintien d'un système de santé solidaire et au renforcement de la qualité des soins, au bénéfice des patients. Elle fait suite à l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES). Une des principales missions de la HAS s'articule autour de la promotion des bonnes pratiques et du bon usage des soins auprès des professionnels de santé et des usagers du système de santé, ainsi qu'à la diffusion de l'information médicale. Dans le cadre de cette mission, la HAS représente l'autorité compétente pour l'élaboration et la diffusion de recommandations professionnelles, complétées par les actions et rapports de l'AFSSAPS sur le médicament.

Plusieurs rapports, dont certains issus de conférences de consensus, ont été publiés par la HAS ou avant sa création par l'ANAES, sur des thèmes portant directement sur les modalités de prescription des médicaments psychotropes ou indirectement, dans le cadre de la prise en charge de divers troubles de la santé mentale.

La seule évaluation standardisée relative aux recommandations dans le domaine des médicaments psychotropes portait sur l'impact de la conférence de consensus de 1994 sur

les stratégies thérapeutiques à long terme dans les psychoses schizophréniques. Les résultats contrastés montraient un impact modeste des recommandations issues de cette conférence sur les pratiques de prescriptions des psychiatres. Si la prescription de neuroleptiques en monothérapie, recommandée lors de la conférence, est passée de 51,1 % des traitements à 56,4 % deux ans après celle-ci, la fréquence de prescription des correcteurs anticholinergiques est passée de 48,2 % des prescriptions en 1993 à 54,3 % en 1996, contrairement à la recommandation émise (98, 99).

La Commission de la transparence est une instance spécialisée pluriprofessionnelle sous la tutelle de la HAS. 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 pour mission, d'une part de donner un avis sur la prise en charge des médicaments notamment au vu de leur service médical rendu (SMR), 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'amélioration du service médical rendu (ASMR) qu'ils sont susceptibles d'apporter par rapport aux traitements déjà disponibles, et d'autre part, de contribuer au bon usage du médicament en publiant une information scientifique pertinente et indépendante sur les médicaments, sous forme d'avis, de fiches de bon usage ou de fiches de transparence.

4.3.4. La Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie

Créée en 1982 et placée sous l'autorité du Premier ministre, la MILDT est chargée d'animer et de coordonner les actions de l'État en matière de lutte contre les drogues et les toxicomanies, en particulier dans les domaines de l'observation, de la recherche, de la prévention, de la prise en charge sanitaire et sociale et de la lutte contre le trafic². Ses compétences ont par la suite été étendues aux consommations problématiques d'alcool, de tabac et de médicaments psychotropes.

Les missions de la MILDT, notamment celles portant sur l'usage des médicaments psychotropes ont été précisées successivement dans les plans gouvernementaux de lutte contre les drogues, dont le dernier, le Plan gouvernemental de lutte contre les drogues et toxicomanies 2008-2011, a été adopté en juillet 2008. Ces plans différencient explicitement la consommation à visée thérapeutique de l'usage abusif de médicaments psychotropes. Il

² Article R. 3411-13 du Code de la santé publique

est ainsi précisé que 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, dont l'analyse épidémiologique et l'évaluation des pratiques médicales au regard des recommandations thérapeutiques dans les troubles de la santé mentale leur appartient. En revanche, l'observation, la prévention et la prise en charge des consommations de médicaments psychotropes hors d'un usage thérapeutique relèvent du champ de la MILDT en lien avec les administrations concernées, dans le champ sanitaire et répressif. La Commission nationale des stupéfiants et psychotropes 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, notamment à travers les travaux de l'OFDT (100).

Afin d'évaluer l'impact de l'action gouvernementale, les objectifs généraux du plan 2004-2008 étaient assortis d'indicateurs quantitatifs définissant les niveaux à atteindre à l'issue de la période de cinq ans. Aucun de ces objectifs ou indicateurs ne portait spécifiquement sur l'usage abusif de médicaments psychotropes. 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 (101, 102). L'évaluation de l'action de la MILDT dans ce domaine apparaît donc moins pertinente.

Cependant, les médicaments psychotropes ont été inscrits dans le plan 2008-2011 à travers plusieurs objectifs articulés autour de différents axes :

- dans une perspective de réduction des risques, des propositions ont été faites afin de réduire l'usage détourné des médicaments et de protéger leur valeur thérapeutique, au moyen d'action des institutions (AFSSAPS, Assurance Maladie en lien avec les laboratoires pharmaceutiques) et de modifications législatives ;
- dans une perspective d'observation, une veille scientifique prospective pourrait être mise en place afin d'observer les phénomènes émergents ou déjà installés mais sous-estimés, telle que la surconsommation de médicaments psychotropes, au regard des enjeux de santé et de sécurité publiques. La proposition de confier à l'INSERM une expertise collective sur le phénomène de surconsommation de médicaments psychotropes en France a été avancée.
- dans une dynamique de développement de la recherche dans le domaine, la pérennité d'une axe de recherche sur les logiques impliquées dans la consommation médicaments psychotropes devrait être assurée dans l'appel d'offre de recherche permanent.

Ces objectifs opérationnels sont assortis d'indicateurs de mise en oeuvre et d'efficacité afin d'évaluer l'impact des actions à la fin de la période de quatre ans (102).

4.3.5. L'Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé

Crée par la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, l'INPES est chargé de mettre en oeuvre les politiques de prévention, des programmes d'information et d'éducation pour la santé dans le cadre plus général des orientations de la politique de santé publique fixées par le gouvernement. Il met ainsi en oeuvre les grandes campagnes en lien avec la MILDT et les administrations concernées, comme la première grande campagne sur la dépression dans laquelle s'inscrit « Anadep », la plus vaste enquête par sondage en population générale sur le thème en France, conçue dans le cadre du plan Psychiatrie et Santé mentale 2005-2008 et lancée en 2005 par l'INPES (103).

La régulation des prescriptions des médicaments psychotropes semble ainsi soumise à un système complexe qui fragmente les responsabilités entre de nombreuses institutions. Le point positif est qu'il existe, au niveau de chaque institution, des mesures attestant de la prise en considération du fait que l'usage des psychotropes pose un réel problème de santé publique, tant dans leur usage thérapeutique que problématique. 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 faible coordination ne peut que favoriser un gaspillage de ressources tant financières qu'humaines, à travers la multiplication des groupes d'experts et des rapports, et ne permet pas de prioriser les actions et programmes comme cela est souligné dans le récent rapport de l'OPEPS. De plus, quelle que soit l'institution, nous pourrions nous étonner de l'absence totale ou partielle d'évaluation de l'impact des mesures et recommandations, à l'exception des actions de l'AFSSAPS concernant le bon usage des benzodiazépines, pour lesquelles il existe des indicateurs fiables sur l'évaluation de l'impact. L'absence éventuelle de coordination entre institutions peut également entraîner des discordances ou incohérences dans l'information diffusée aux professionnels de santé, voire aux usagers du système de santé.

Dans ce contexte, il paraît indispensable d'harmoniser l'information à partir de sources clairement identifiées, de construire des actions d'amélioration communes et de favoriser la mise en place d'études permettant l'évaluation et le suivi des actions visant à optimiser la prescription de psychotropes.

4.4. La nécessité du développement de la recherche dans l'étude de la consommation de médicaments psychotropes

L'importance des conséquences sanitaires, sociales et économiques associées à la consommation de médicaments psychotropes justifie que les pouvoirs publics accordent une attention prioritaire à ces questions. Le développement de la recherche dans cette direction constitue donc un enjeu majeur, dans la mesure où il pourrait et devrait s'accompagner d'une amélioration de l'action publique et permettrait de favoriser l'adoption par les différents acteurs de constats partagés, en leur apportant des éléments d'appréciation, de compréhension et d'intervention utiles à leur action au quotidien. Le rapport scientifique de l'OPEPS 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 ou à protéger, telles que les sujets âgés ou les adolescents.

A travers leurs plans d'action successifs, les institutions publiques ont dans cet objectif accordé une part croissante à l'axe de recherche en santé mentale et ont précisé de nouvelles directions en ce qui concerne plus particulièrement l'usage des médicaments psychotropes.

4.4.1. Les plans gouvernementaux de la MILDT

Si dans les plans gouvernementaux antérieurs, aucun objectif spécifique ne portait sur l'usage des médicaments psychotropes, le plan 2008-2011 fait aujourd'hui référence à la nécessité de développer des actions de réduction des risques et de recherche autour de cet usage. Comme nous l'avons souligné précédemment, une partie complète de l'axe « Soigner, insérer, réduire les risques » de ce plan est consacrée à la réduction de l'usage détourné des médicaments psychotropes et à la garantie de leur valeur thérapeutique.

Le plan gouvernemental prévoit par ailleurs dans son axe « Former, chercher, observer », le lancement d'études sur la surconsommation de médicaments psychotropes, phénomène qui existe déjà depuis plusieurs années mais sous-estimé au regard des enjeux de santé et de sécurité publiques. Ainsi, l'expertise collective qui pourrait être confiée à l'INSERM (*paragraphe 4.3.4*) sur ce thème aurait un double objectif : définir les contours d'un dispositif de surveillance pharmaco-épidémiologique du phénomène qui soit pérenne et de qualité, et dégager des lignes directrices permettant aux pouvoirs publics d'apprécier l'utilité et l'opportunité d'une action globale sur ce phénomène (102).

4.4.2. Le Plan « Psychiatrie et santé mentale » 2005-2008

Plusieurs objectifs du plan pour la psychiatrie et la santé mentale font référence à la nécessité d'optimiser le bon usage des médicaments psychotropes. Un des points de l'axe « Développer la qualité et la recherche » porte directement sur les moyens à mettre en œuvre pour favoriser le bon usage des médicaments. Il est ainsi préconisé de renforcer la qualité des pratiques des professionnels de santé et le bon usage des médicaments, 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 en outre que les objectifs de maîtrise médicalisée des prescriptions de psychotropes mis en place par l'Assurance maladie dans la convention de 2005 soient élargis aux antidépresseurs et antipsychotiques, dont les objectifs de prescription pourraient être déclinés dans des accords de bon usage de soins (AcBUS) ou des contrats de bonnes pratiques (CBP).

L'amélioration du bon usage du médicament est également mentionnée dans un objectif de rompre l'isolement des médecins généralistes, dans la mesure où *« 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. »* Le plan préconise de développer la coordination avec les professionnels spécialisés et le travail en réseau, de renforcer leur formation initiale et continue et d'améliorer leurs pratiques et le bon usage des médicaments psychotropes de la même manière.

D'une manière plus générale, le plan prévoit de promouvoir la recherche clinique et de développer l'épidémiologie en psychiatrie et santé mentale, incluant notamment l'observation des consommations problématiques de substances psychoactives et l'évaluation, y compris médico-économique, des stratégies thérapeutiques et des politiques de prévention (104).

Un comité de suivi du plan, composé de représentants des professionnels des secteurs sanitaires, sociaux et médicosociaux, de représentants des usagers et de leurs familles, ainsi que de plusieurs directions du ministère, assure le suivi et l'évaluation annuels du plan, notamment sur le plan du financement. Le bilan des deux premières années de mise en œuvre du plan indique que plusieurs actions ont été engagées ou réalisées. En ce qui concerne le bon usage des médicaments psychotropes, la HAS a été saisie pour élaborer et valider des référentiels et guides de bonnes pratiques, notamment chez l'enfant et

l'adolescent et chez les personnes âgées. Un accord de bon usage du médicament dans le traitement de la dépression a été accepté par la CNAM-TS en 2006. Une enquête spécifique devrait avoir lieu pour suivre l'impact des actions en faveur du bon usage des médicaments. Pour promouvoir la recherche clinique, la psychiatrie et la santé mentale ont été inscrites comme un thème de recherche prioritaire dans le cadre de l'appel d'offre national du Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC), en 2005 et en 2006 et l'Agence Nationale de la Recherche a lancé, en 2006, un appel d'offre sur le thème « des neurosciences, neurologie, psychiatrie ». Enfin, en mars 2005, un Groupement d'Intérêt Scientifique (GIS) a été créé afin de développer l'épidémiologie dans le domaine (105, 106).

4.4.3. La prise en charge et la prévention des addictions : Plan 2007-2011

Le plan 2007-2011 de prise en charge et de prévention des addictions se veut être une réponse globale de l'Etat à un problème de santé publique majeur que sont les addictions. En effet, toutes les addictions atteignent gravement ceux qui présentent une dépendance, telle que nous l'avons définie précédemment, mais aussi leur entourage et l'ensemble de la société. Elles sont souvent à l'origine de lourdes conséquences telles que les handicaps, l'isolement, la violence ou la précarité. La notion de conduite addictive comprend nécessairement les addictions aux substances psychoactives, dont les médicaments psychotropes.

En France cependant, la recherche en addictologie apparaît dispersée du fait de la conjonction de plusieurs facteurs : la diversité du champ, la tendance d'une approche par produit, la participation d'institutions multiples dans des domaines de recherche variés, ainsi que la faiblesse des budgets qui leur sont alloués (à titre d'exemple, cent fois moins qu'aux Etats-Unis).

Afin de créer et maintenir un dynamisme structuré, le plan de prise en charge et de prévention des addictions a placé l'addictologie au cœur de la recherche médicale, et ce à deux niveaux :

- au niveau de la recherche clinique, en inscrivant l'addictologie comme un thème prioritaire des PHRC et en favorisant l'organisation en un réseau national structuré des pôles hospitalo-universitaires ;
- au niveau de la recherche fondamentale, il s'agira d'améliorer la coordination en impliquant davantage les agences dans la recherche sur les addictions et de mobiliser différents acteurs .

Par ailleurs, suite au constat de la nécessité de disposer d'une recommandation sur les stratégies de soins à proposer aux patients souffrant d'addiction, ce plan a initié la réalisation par la HAS d'une audition publique sur le thème : "Abus, dépendances, polyconsommations : stratégie de soins". Celle-ci a permis d'effectuer un état des lieux des stratégies actuelles et de leurs améliorations nécessaires, ainsi que l'élaboration de recommandations pour la pratique professionnelle (55, 107) .

A la lecture de ces perspectives, il est légitime toutefois de se demander d'une part, quelle sera, au sein de la recherche, la place consacrée à l'étude des médicaments psychotropes et, d'autre part, dans quelle mesure l'impact des actions engagées sera évalué, de manière régulière ou en fin de la période quinquennale.

De plus, le plan de prise en charge et de prévention des addictions semble aujourd'hui se juxtaposer au dernier plan gouvernemental de la MILDT et crée un manque de cohérence tant pour les acteurs de soins, que pour l'opinion ou la Cour des comptes, qui considère d'ailleurs cette juxtaposition comme source d'incompréhension, notamment au plan budgétaire. C'est ainsi que, dans le respect du champ de compétence du ministère de la santé, il a été convenu pour des raisons de lisibilité politique, que le plan de prise en charge et de prévention des addictions 2007-2011, enrichi par l'ajout de nouvelles propositions, représente le volet prise en charge du dernier plan gouvernemental (102).

Deuxième partie

**Caractérisation pharmaco-épidémiologique des
modalités d'utilisation des médicaments
psychotropes au moyen d'une analyse en classes
latentes**

1. Hypothèse et objectif de l'étude

1.1. Naissance et hypothèse de l'étude

1.1.1. Les travaux antérieurs

Plusieurs travaux ont été réalisés par le CEIP de Nantes en collaboration avec l'équipe d'accueil 4275 « Biostatistique, Recherche clinique et Mesures subjective en Santé » de l'Université de Nantes, à partir des bases de données de la CRAM des Pays de la Loire. L'un d'entre eux a permis d'individualiser un facteur de surconsommation, le facteur F, défini par le rapport de la posologie moyenne quotidienne d'un médicament psychotrope délivré au patient sur la dose maximale recommandée pour ce même médicament, toutes indications confondues. Cet indicateur a pu être utilisé pour quantifier l'importance du phénomène de surconsommation. Il a également permis de différencier les sujets surconsommants des sujets non surconsommants de médicaments psychotropes (108, 109).

Néanmoins, cette approche a limité la population d'étude à deux groupes, surconsommants v/s non surconsommants, alors que ces groupes recouvrent très probablement des entités, des profils de consommateurs différents. De plus, s'appuyer sur une unique variable, même si elle traduit effectivement un comportement de consommation, semblait insuffisant dans un objectif de caractérisation de la consommation de médicaments psychotropes.

1.1.2. L'hypothèse d'une variable latente

Pour définir la notion de variable latente, nous nous appuyerons sur un exemple simple. L'hypertension artérielle est définie comme une élévation de la pression sanguine artérielle, par rapport à une valeur de référence établie par les experts du domaine. Une mesure directe des pressions systolique et diastolique au bras suffisent à poser le diagnostic. En revanche, pour porter un diagnostic d'épisode dépressif majeur ou de dépendance à une substance, pour ne prendre que ces deux illustrations parmi l'ensemble des troubles mentaux, la mesure de certains critères diagnostiques paraît soumise à plus de subjectivité ou fait appel à des échelles de mesure nécessairement indirectes.

Les troubles de la santé mentale sont polymorphes, susceptibles de modifier les dimensions physique, psychologique et comportementale du sujet et peuvent s'exprimer de manière différente d'un individu à l'autre. Ils regroupent des entités nosographiques multiples à des degrés de sévérité différents et, d'une manière générale, ils ne sont pas observables ou

mesurables directement. Néanmoins, ils peuvent conduire le sujet à présenter et/ou à multiplier certains comportements identifiables. C'est ce qui définit une variable latente, c'est à dire un phénomène qu'on ne peut pas mesurer directement, mais qu'il est possible d'identifier par les conséquences qu'il entraîne.

Dans notre étude, nous postulons ainsi que l'ensemble des troubles de la santé mentale, d'une manière globale, représente une variable latente. Si nous appliquons ce concept à la consommation de médicaments psychotropes, notre hypothèse est que les troubles de la santé mentale, variable latente non mesurable directement, sous-tendraient des comportements de consommation spécifiques, qui sont eux observables directement dans les bases de données de l'Assurance maladie nous permettant de définir ainsi des profils de consommateurs de médicaments psychotropes.

Lorsque les phénomènes sont complexes et non directement observables, sujets à des variations entre individus, nous avons recours à des outils qui les approchent car il n'est pas possible de les mesurer directement. Le modèle d'analyse en classes latentes permet ainsi d'introduire et de prendre en compte cette notion de phénomène latent, susceptible de déterminer des groupes de consommateurs de médicaments psychotropes ayant un profil de consommation identique.

1.2. Objectif de l'étude

L'objectif principal de notre étude est d'identifier et de caractériser des groupes de consommateurs de médicaments psychotropes, présentant des comportements de consommation similaires, à partir d'un modèle en analyse en classes latentes, en considérant les troubles de la santé mentale comme la variable latente du modèle.

2. Matériel et méthodes

2.1. Comité de pilotage

Notre étude s'inscrit au sein d'une collaboration pluridisciplinaire entre les pharmacologues et biostatisticiens de l'équipe UPRES EA 4275 « Biostatistique, Recherche Clinique et Mesures Subjectives en Santé ». Un comité de pilotage a ainsi été mis en place afin d'enrichir cette réflexion commune et de veiller au bon déroulement de l'étude, à travers des réunions régulières.

Par ailleurs, cette étude a été rendu possible grâce au partenariat existant déjà depuis plusieurs années entre le Service Médical de l'Assurance Maladie des Pays de la Loire et le CEIP de Nantes, permettant à ce dernier d'utiliser les bases de données des Caisses Primaires d'Assurance Maladie (CPAM) de la région à des fins de recherche. La consultation régulière des partenaires de ce service nous a permis de préciser le matériel d'étude.

2.2. Matériels

2.2.1. Population étudiée

2.2.1.1. Les bases de données de l'Assurance Maladie

Le régime général d'assurance maladie des travailleurs salariés dispose dans chaque CPAM d'une base de données ERASME (Extraction Recherches Analyses pour un Suivi Médico-Economique). Toutes les prestations remboursées aux assurés sociaux y sont enregistrées, avec depuis 1997 l'identification précise des médicaments.

Une requête paramétrée a été réalisée sur les bases de données de chacune des sept CPAM de la région Pays de la Loire : deux en Loire-Atlantique et dans le Maine-et-Loire, une en Mayenne, dans la Sarthe et en Vendée. Une mise à jour des bases de données a été effectuée avant le lancement de la requête, nous garantissant l'exhaustivité des données et par conséquent une bonne représentativité de notre population.

2.2.1.2. Modalités de sélection de la population étudiée

La population source était ainsi représentée par l'ensemble des assurés et bénéficiaires du régime général des travailleurs salariés *stricto sensu* (exclusion des sections locales mutualistes), ayant eu une délivrance et un remboursement de l'un des médicaments que nous avons choisis d'étudier, au cours du premier semestre 2008. Chaque médicament dans sa présentation est identifié par un code CIP (Club inter-pharmaceutique), numéro d'identification à sept chiffres de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), attribué à chaque spécialité pharmaceutique et publié au *Journal Officiel*.

A partir de ces données, nous avons isolé notre population d'étude représentée par l'ensemble de ces mêmes assurés, âgés de 18 ans et plus et ayant eu au moins deux délivrances et remboursements de l'un des médicaments étudiés à deux dates différentes, au cours de la période d'étude.

2.2.1.3. Considérations éthiques

L'extraction des données a été réalisée par les seuls médecins de l'Assurance maladie autorisés. Cette étude n'a entraîné aucune extraction de données nominatives ou indirectement nominatives relatives aux patients, aux prescripteurs ou aux pharmaciens d'officine. Les sujets étaient représentés dans les bases de données par un numéro d'anonymat. Par ailleurs, aucun croisement de fichiers avec d'autres bases n'a été réalisé.

2.2.2. Médicaments étudiés

Nous avons choisi d'étudier les caractéristiques de la consommation de trois médicaments psychotropes appartenant à des classes thérapeutiques différentes : le bromazépam pour les anxiolytiques, la paroxétine pour les antidépresseurs et le zolpidem pour les hypnotiques, ainsi que celles d'un médicament « témoin », l'oméprazole.

Ces médicaments ont été sélectionnés car ce sont, pour chacune des classes médicamenteuses représentées, les médicaments les plus prescrits et consommés.

2.2.2.1. Le bromazépam

Le bromazépam appartient à la catégorie des psycholeptiques, anxiolytiques, dérivés des benzodiazépines (code ATC : N05BA). Son nom commercial en France est le LEXOMIL® et il existe aujourd'hui de nombreux génériques. Il est indiqué dans le traitement symptomatique

des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes ainsi que dans la prévention et le traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique. Dans le cadre d'une prise en charge ambulatoire, selon la gravité des symptômes, la posologie s'établit entre 6 et 18 mg. Le traitement doit être aussi bref que possible et son indication doit être réévaluée régulièrement. La durée maximale de traitement ne doit pas excéder douze semaines pour la majorité des patients, y compris la période de réduction de la posologie (8, 16).

Le bromazépam est parmi les médicaments de la classe des benzodiazépines les plus prescrits et il représente par ailleurs, l'un des médicaments psychotropes les plus utilisés chez les usagers de drogues illicites (44).

2.2.2.2. Le zolpidem

Le zolpidem appartient à la catégorie des psycholeptiques, hypnotiques et sédatifs, apparentés aux benzodiazépines (code ATC : N05CF02). Son nom commercial est le STILNOX® et de nombreux génériques existent. Les indications sont limitées aux troubles sévères du sommeil dans les cas d'insomnie occasionnelle et transitoire. La posologie habituelle chez l'adulte est de un comprimé à 10 mg par jour. Le traitement doit être aussi bref que possible, de quelques jours à quatre semaines au maximum selon les recommandations. Dans certains cas, il pourra être nécessaire de prolonger le traitement au-delà des périodes préconisées, dans le cadre d'évaluations précises et répétées de l'état du patient (8, 16).

Le zolpidem est l'hypnotique le plus consommé en France. Son potentiel d'abus et de dépendance a fait l'objet d'une enquête nationale des CEIP, qui soulignait l'existence d'un mésusage et d'un détournement d'usage, appuyant notre volonté de caractériser cette consommation.

2.2.2.3. La paroxétine

La paroxétine appartient à la classe des psychoanaleptiques, antidépresseurs de type inhibiteurs sélectif de la recapture de la sérotonine (code ATC : N06AB05). Elle est indiquée dans le traitement, de l'épisode dépressif majeur, ainsi que dans tous les types de troubles anxieux (trouble obsessionnel compulsif, trouble panique, avec ou sans agoraphobie, trouble anxiété sociale/phobie sociale, trouble anxiété généralisée et état de stress post-traumatique), du fait d'un bon profil efficacité-tolérance. La posologie recommandée est de

20 à 40 mg par jour selon l'indication. Son nom commercial est le DEROXAT® et il existe aujourd'hui de nombreux génériques. Les patients doivent être traités pendant une période suffisante afin d'assurer la disparition des symptômes, celle-ci pouvant durer plusieurs mois, ou plus longtemps si nécessaire (8, 22).

La paroxétine est actuellement l'antidépresseur le plus prescrit et consommé en France.

2.2.2.4. L'oméprazole

L'oméprazole appartient à la catégorie des médicaments agissant sur l'appareil digestif, spécifiquement lié à des problèmes d'acidité, inhibiteur de la pompe à protons (code ATC : A02BC01). Il agit en diminuant la sécrétion d'acide gastrique, quelle que soit la nature de la stimulation. Chez l'adulte, il est indiquée dans le traitement du reflux gastro-oesophagien associé ou non à une oesophagite, dans la maladie ulcéreuse gastro-duodénale, dans le syndrome de Zollinger-Ellison et dans le traitement préventif ou curatif des lésions gastro-duodénales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens. La posologie recommandée se situe entre 20 et 80 mg par jour selon l'indication.

Le choix d'un médicament témoin est délicat. Il n'existe pas parmi les médicaments psychotropes de substance de référence ou dont il est clairement établie qu'elle est dénuée d'un potentiel d'abus ou dépendance. Aucun abus, dépendance ou « surconsommation » à visée psychotrope n'ont été décrits à ce jour avec l'oméprazole. La prescription de ce médicament est par ailleurs très fréquente en population adulte du fait des indications larges et englobe toutes les classes d'âge.

2.2.3. Variables étudiées

Les variables utilisées pour analyser la consommation des médicaments psychotropes de notre étude concernaient de manière générale :

- le bénéficiaire : âge et sexe ;
- le(s) prescripteur(s) : nombre de prescripteurs, spécialité du/des prescripteur(s) ;
- les pharmacies d'officine : nombre de pharmacies ayant délivré le médicament étudié ;
- la consommation du médicament étudié : nombre de délivrances, durée de traitement et posologie du médicament étudié ;

- l'existence de médicaments psychotropes associés au cours de la période d'étude : anxiolytiques-hypnotiques, antidépresseurs, neuroleptiques, traitement de substitution aux opiacés et dérivés morphiniques.

Certaines variables ont été transmises directement par le service médical de l'Assurance maladie, d'autres ont été modifiées ou créées à partir des variables originales, afin d'enrichir les informations.

Les variables sont identiques pour chaque base de données correspondant à chaque médicament étudié.

2.2.3.1. Les variables originales des bases de données de l'Assurance maladie

Les variables que nous avons utilisées figurent dans le tableau pages suivantes

Nom de la variable	Libellé de la variable	Construction et codage de la variable
num	Numéro anonyme du bénéficiaire	
age	Age du bénéficiaire en années	Calculé à partir de la dernière date de délivrance du médicament
sexe	Sexe du bénéficiaire	1 = homme 2 = femme
nbpres	Nombre de prescripteurs différents du médicament étudié	
spepres	Spécialité du/des prescripteur(s) du médicament étudié	0= médecin d'établissement 1= médecin généraliste 2= médecin spécialiste 3= combinaison de prescripteurs (0+1 ou 1+2 ou 0+2) <i>La combinaison 0+1+2 ne figure pas car elle n'a pas été identifiée par l'Assurance maladie</i>
nbphar	Nombre de pharmacies différentes ayant délivré le médicament étudié	
dureett	Durée de traitement en jours	Date de fin de délivrance - date de début de délivrance + 28 jours
nbdel	Nombre de délivrances sur la période d'étude	
posomoy	Dose journalière ou posologie moyenne quotidienne (en mg/j)	Quantité totale délivrée / durée de traitement

		De manière concomitante ou non.
nbzdtot	Nombre de benzodiazépines et apparentés différents consommés sur la même période que le médicament étudié	<i>Lorsqu'il s'agit de l'étude dont le médicament principal est le bromazépam ou le zolpidem, la liste des benzodiazépines a été épurée soit du bromazepam, soit du zolpidem.</i>
nbatd	Nombre d'antidépresseurs différents consommés sur la même période que le médicament étudié	De manière concomitante ou non
nbnlp	Nombre d'antipsychotiques différents consommés sur la même période que le médicament étudié	De manière concomitante ou non
nbtso	Nombre de traitements de substitution aux opiacés différents consommés sur la même période que le médicament étudié	De manière concomitante ou non Fichier de médicaments contenant de la méthadone et du buprénorphine
morph	Nombre de morphiniques sous forme orale ou injectable différents consommés sur la même période que le médicament étudié	De manière concomitante ou non

Tableau 3 - Variables originales des bases de données de l'Assurance maladie

L'ensemble des benzodiazépines, apparentés et associations contenant une benzodiazépine existant sur le marché est concerné par la variable « nbzdtot », y compris le clonazépam (RIVOTRIL®). Le tétrazépam n'a pas été inscrit dans ces bases de données.

2.2.3.2. Les variables créées à partir des bases de données de l'Assurance maladie

Nous avons ainsi calculé le facteur F de surconsommation défini par le rapport de la posologie moyenne quotidienne d'un médicament délivré au patient sur la dose maximale recommandée pour ce même médicament, toutes indications confondues.

En outre, deux nouvelles variables relatives aux associations de médicaments psychotropes (variables « reco.l » et « reco.nl ») ont été déterminées à partir des recommandations sur le bon usage des médicaments psychotropes actuellement en vigueur en France.

Dans notre étude, un sujet était considéré en non conformité avec les recommandations s'il présentait au moins deux anxiolytiques ou hypnotiques, et/ou au moins deux antidépresseurs, et/ou au moins deux neuroleptiques, et/ou au moins deux traitements de substitution aux opiacés, et ce, quel que soit le médicament étudié. Nous avons volontairement choisi un seuil assez restrictif, sachant que certains patients présentant des troubles sévères ou résistants ont pu nécessiter des ajustements posologiques ou des associations de médicaments psychotropes, en dehors des recommandations. A noter que la variable « reco.l » n'existe pas pour le fichier « oméprazole », car dans la mesure où il s'agit d'un non psychotrope, il n'existe pas de recommandations.

Ces variables créées sont présentées dans le tableau page suivante.

Nom de la variable	Libellé de la variable	Codage et construction de la variable
		durée réelle = dureett – 28
dureereel	Durée réelle de traitement en jours	<i>On ne fait pas l'hypothèse que le patient consomme la quantité délivrée en 28 jours</i>
delaimoy	Délai moyen entre 2 délivrances en jours	Dureereel / (nbdel-1)
factF	Facteur F de surconsommation	Posologie moyenne quotidienne /dose maximale recommandée pour le médicament étudié
Reco.l	Recommandations liées au médicament étudié : Adéquation de la prescription du médicament étudié avec les recommandations liées à sa classe thérapeutique	Variable binaire construite à partir : - de la variable « nbzdtot » lorsqu'il s'agissait du bromazépam ou du zolpidem - de la variable « nbatd » lorsqu'il s'agissait de la paroxétine 1= non conformité aux recommandations 2= conformité aux recommandations
Reco.nl	Recommandations non liées au médicament étudié : Adéquation de la prescription du médicament étudié avec les recommandations relatives aux autres classes de médicaments psychotropes associés	Variable binaire construite à partir des variables « nbzdtot » ou « nbatd » (selon le médicament étudiée) ainsi qu'avec « nbnlp » et « nbtso » 1= non conformité aux recommandations 2= conformité aux recommandations

Tableau 4 - Variables créées à partir des bases de données de l'Assurance maladie

2.2.4. Outils informatiques

Les analyses ont été réalisées :

- avec le logiciel SAS 9.1 pour la gestion des bases de données et l'analyse descriptive ;
- avec le logiciel Latent GOLD 4.5 pour l'analyse en classes latentes.

2.3. Méthode d'analyse en classes latentes

2.3.1. L'application des modèles à variables latentes au champ de la santé mentale

L'analyse en classes latentes appartient à un ensemble plus général des modèles à variables latentes (Lazarsfeld et Henry, 1968), qui postulent l'existence de variables inobservables directement mais dont on peut mesurer ou observer les effets.

Ce sont les sciences sociales qui ont initialement postulé que des phénomènes observés pouvaient s'expliquer par l'intervention de facteurs cachés dits « latents ». De nombreux concepts relevant de la sociologie ne pouvaient être observés directement, tels que les préjugés raciaux ou l'engagement religieux par exemple. Cependant si l'on ne peut observer directement l'engagement religieux, on peut raisonnablement penser qu'un haut niveau d'engagement conduit à une certains comportements comme une fréquentation élevée des lieux de culte, prier plus souvent, etc. (110).

De la même manière, si l'on ne peut observer directement les troubles de la santé mentale, on peut penser qu'un trouble sévère ou une pharmacodépendance conduit à l'utilisation de médicaments psychotropes, avec des comportements de consommation spécifiques à chaque type de trouble.

2.3.2. Principes généraux du modèle d'analyse en classes latentes

2.3.2.1. Variable latente et variables observées

Le modèle d'analyse en classes latentes (LCA) a été introduit en 1950 par Paul F. Lazarsfeld. On peut le considérer comme l'analogue de l'analyse factorielle lorsque les variables observées et la variable latente sont toutes catégorielles (qualitatives).

Ainsi la LCA est une méthode statistique exploratoire permettant d'identifier des sous-groupes d'individus ayant des caractéristiques similaires, à partir de p variables observées catégorielles (qualitatives). Par ailleurs, nous postulons l'existence d'une variable latente également catégorielle (qualitative) à C modalités. Les C modalités de la variable latente représentent les C classes latentes (110, 111).

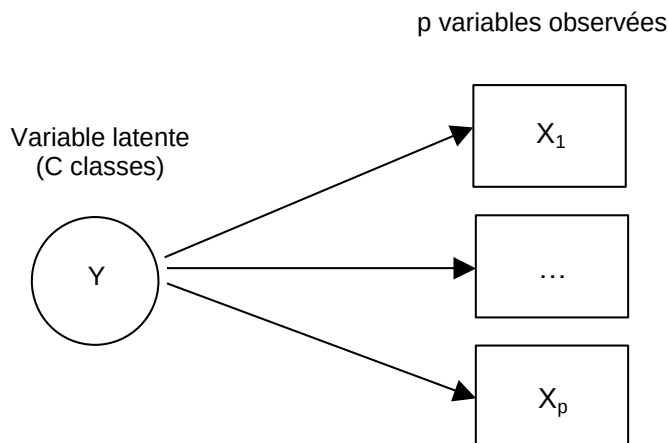


Figure 1 - Relations entre la variable latente et les variables observées

Les C classes latentes constitueront ainsi les sous-groupes d'individus au sein desquels les comportements sont similaires.

2.3.2.2. Principe d'indépendance conditionnelle

Le modèle en classes latentes repose sur une hypothèse fondamentale : si chacune des variables observées est causée par une variable latente, nous nous attendons à ce que les relations entre variables observées s'expliquent par la relation de chacune avec la variable latente.

C'est le principe d'indépendance conditionnelle ou d'indépendance locale. Les variables observées sont indépendantes conditionnellement aux classes latentes. En d'autres termes,

cela signifie que les variables observées sont indépendantes dans chaque classe latente, celles-ci expliquant la totalité des relations entre les variables observées (110, 111, 112).

Dans notre étude, cela se traduit par le fait qu'appartenir à une classe donnée explique l'ensemble des relations existant entre les différents comportements de consommation observés chez les sujets dans la classe.

2.3.2.3. *Modèle théorique dans le cas de variables observées binaires*

Dans notre étude, nous avons privilégié la simplicité du modèle et son interprétation. Ainsi nous n'avons n'utilisé que des variables observées qualitatives binaires, c'est à dire à deux modalités de réponse.

A partir de p variables observées binaires ($X_1, X_2, \dots, X_p$) et une variable latente Y à C classes latentes, le modèle permet d'estimer deux types de probabilités :

- la probabilité *a priori* d'appartenir à une classe parmi les C classes latentes. Ces probabilités sont appelées « probabilités d'appartenance à une classe latente » et correspondent à la prévalence de chaque classe ;
- la probabilité de réponse pour un individu à une variable observée sachant qu'il se trouve dans une classe parmi les C classes latentes. Ces probabilités sont appelées « probabilités conditionnelles ». Dans notre étude, les probabilités conditionnelles correspondent aux probabilités pour un individu de présenter un certain comportement de consommation sachant qu'il appartient à une classe donnée (110, 111, 112).

Les probabilités d'appartenance à une classe latente et les probabilités conditionnelles constituent les paramètres du modèle d'analyse en classes latentes que nous allons chercher à déterminer.

Le modèle en classes latentes permet ensuite, si on le souhaite, d'affecter chaque individu à la classe latente la plus probable. Dans ce cas précis, un individu est classé *a posteriori* dans la classe pour laquelle il a la probabilité dite « postérieure » la plus élevée.

Dans notre étude, ces probabilités postérieures ne seront utilisées que pour la description des classes.

La formulation mathématique du modèle est présentée en annexe 1.

2.3.2.4. *Estimation des paramètres*

Le modèle de LCA est un modèle particulier de mélange de distributions. Ce sont les travaux de Goodman (1974) qui ont permis d'obtenir une méthode d'estimation des paramètres par le maximum de vraisemblance (110, 111, 112). Cela signifie qu'il faut trouver les valeurs des paramètres qui rendent le modèle le plus vraisemblable, c'est à dire le plus adéquat par rapport aux données dont nous disposons.

La formulation mathématique de l'estimation des paramètres dans le cas d'un modèle binaire est présentée en annexe 2.

2.3.2.5. *Choix du nombre de classes latentes*

Notre analyse en classes latentes est réalisée dans une perspective exploratoire, sans aucune hypothèse relative à la variable latente que nous souhaitons tester (110). Nous avons seulement postulé sa nature potentielle : les troubles de la santé mentale. Cependant, nous n'avons pas d'idée à priori sur le nombre de classes latentes au sein de notre variable latente, qui peut, de toute évidence, être différent d'un médicament à l'autre.

Le nombre de classes latentes est déterminé en évaluant successivement la qualité des modèles à une, deux, trois, ... jusqu'à un maximum de classes latentes pertinent cliniquement pour chaque médicament. Pour sélectionner le nombre de classes latentes, c'est à dire le modèle qui rend compte au mieux des données, il est recommandé dans le cadre d'une LCA d'utiliser des indices d'adéquation. Différents indices existent et permettent d'apprécier la qualité du modèle.

2.3.2.6. *Avantages et limites de l'analyse en classes latentes*

L'analyse en classes latentes ne fait pas d'hypothèse à priori sur la distribution des variables utilisées dans la construction du modèle, ce qui nous permet d'utiliser toutes les variables jugées pertinentes dans notre étude. De manière simple, on modélise la probabilité d'appartenir à une classe en fonction des réponses observées. Il est donc relativement facile d'appréhender ce modèle et d'en interpréter les résultats.

Cependant, la LCA peut rencontrer deux limites principales :

- *L'estimation des paramètres*

Idéalement, la méthode d'estimation tend vers le maximum de vraisemblance, c'est à dire la meilleure solution pour représenter les données. Toutefois, il se peut que cette estimation ne soit pas aussi vraisemblable que nous le souhaitons.

- *L'hypothèse d'indépendance conditionnelle (ou locale)*

Dans certaines situations, notamment lorsque des variables observées restent très liées au sein des classes latentes, cette hypothèse devient inappropriée.

Ces difficultés non négligeables doivent être connues des investigateurs et prises en compte dans l'analyse. Lorsque des moyens adéquats sont mis en œuvre, ces limites ne représentent plus un obstacle majeur pour l'utilisation du modèle en LCA (111).

2.3.3. Stratégie d'analyse statistique

La méthodologie de notre étude s'est organisée en cinq étapes successives, identiques pour chaque médicament étudié.

2.3.3.1. Analyse descriptive

Dans un premier temps, une analyse descriptive des variables originales et des variables créées à partir des bases de données a été réalisée. Les variables quantitatives ont été décrites au moyen des paramètres de position (médiane) et de dispersion (étendue, premier et troisième quartiles, 99^{ème} percentile).

Les variables catégorielles figurent dans des tableaux d'effectifs et de fréquence correspondants pour chaque modalité.

2.3.3.2. Construction du modèle en LCA

A partir de cette analyse descriptive, nous avons réfléchi au choix des variables à inclure dans la construction du modèle. Nous avons ainsi retenu les variables qui semblaient correspondre de manière objective à un comportement de consommation, à savoir :

- le facteur F, permettant de rendre compte de l'existence ou non d'une surconsommation ;
- le nombre de prescripteurs différents pour le médicament étudié, permettant de déterminer l'existence ou non d'un nomadisme médical ;

- le nombre de pharmacies différentes ayant délivré le médicament étudié, permettant de déterminer l'existence ou non d'un nomadisme pharmaceutique ;
- la spécialité du/des prescripteur(s) ;
- enfin, l'adéquation de la prescription de médicaments psychotropes aux recommandations, à travers nos deux variables nouvellement créées sur la base des recommandations en vigueur (reco.l et reco.nl).

Après analyse de la littérature et discussion au sein du comité de pilotage, les variables sociodémographiques (âge et sexe) ont été identifiées comme des covariables. Elles représentent des facteurs pouvant déterminer les modalités de consommation, mais ne peuvent pas être identifiées en tant que telles comme des comportements de consommation. Elles seront utilisées à ce titre, dans la dernière étape de notre analyse, afin de décrire les associations entre les classes de consommateurs de médicaments psychotropes et ces déterminants potentiels.

Nos variables ainsi déterminées, nous avons choisi de construire un modèle n'utilisant que des variables binaires. Nous avons donc transformé les variables d'intérêt en variables binaires, lorsque cela était nécessaire. Les seuils utilisés pour cette transformation ont été déterminés de manière consensuelle au sein de l'équipe, à partir de la bibliographie dans le domaine et de l'expérience des pharmacologues.

Les six variables observées binaires utilisées dans la construction du modèle sont représentées dans le tableau page suivante. Ces mêmes variables ont été utilisées pour chaque médicament.

Nom de la variable	Libellé de la variable	Construction et codage de la variable
seuilfactF	Facteur F de surconsommation binaire	seuilfactF = 1 si factF* > 1 (surconsommation) seuilfactF = 2 lorsque factF < ou = 1 (absence de surconsommation)
nomadmed	Nomadisme médical	nomadmed = 1 si nbpres** > 3 (existence d'un nomadisme médical) nomadmed = 2 si nbpres < ou = 3 (absence de nomadisme médical)
nomadpharm	Nomadisme pharmaceutique	nomadpharm = 1 si nbpharm*** > 3 (existence d'un nomadisme pharmaceutique) nomadpharm = 2 si nbpharm < ou = 3 (absence de nomadisme pharmaceutique)
Reco.l	Recommandations liées au médicament étudié : Adéquation de la prescription du médicament étudié avec les recommandations liées à sa classe thérapeutique	Reco.l = 1 : Non conformité avec les recommandations liées Reco.l = 2 : Conformité avec les recommandations liées
Reco.nl	Recommandations non liées au médicament étudié : Adéquation de la prescription des autres classes de médicaments psychotropes associés avec les recommandations	Reco.nl = 1 : Non conformité avec les recommandations non liées Reco.nl = 2 : Conformité avec les recommandations non liées
spepres.b	Spécialité du/des prescripteur(s)	Spepres.b = 1 si spepres* = 1 (médecin généraliste) Spepres.b = 2 si spepres = 0 (médecins d'établissement), 2 (médecins spécialistes) ou 3 (combinaison de prescripteurs)
* FactF = facteur de surconsommation quantitatif continu		
** Nbpres = nombre de prescripteurs différents pour le médicament étudié		
*** Nbpharm = nombre de pharmacies différentes ayant délivré le médicament étudié		

Tableau 5 - Variables binaires utilisées dans la construction du modèle en classes latentes

Une analyse descriptive des variables nouvellement créées pour la construction du modèle a complété les informations.

2.3.3.3. Choix du meilleur modèle

Choisir le nombre de classes latentes revient à sélectionner le meilleur modèle, c'est-à-dire le plus adéquat par rapport aux données. Pour chaque médicament, nous avons commencé par estimer le modèle à une classe latente, puis nous avons évalué l'adéquation des modèles à deux, trois, ... jusqu'à un maximum de classes pertinent.

L'évaluation de la qualité du modèle peut être réalisée avec différents indices d'adéquation. Deux sont souvent utilisés : l'AIC (Akaike Information Criterion) et le BIC (Bayesian Information Criterion). Néanmoins, les résultats entre les indices BIC et AIC diffèrent, parfois de façon importante. En règle générale, l'AIC tend à augmenter le nombre de classes du modèle (113). De plus selon l'avis du comité de pilotage, la multiplication du nombre de classes peut rendre l'interprétation des résultats plus complexe.

Nous avons donc fait le choix de ne prendre en compte que le BIC pour sélectionner le meilleur modèle, et ce, pour chaque médicament. Le modèle le plus adéquat est celui qui minimise le BIC.

La formulation mathématique des indices d'adéquation BIC et AIC figure en annexe 3.

2.3.3.4. Evaluation de la dépendance locale

En observant les variables utilisées dans notre modèle en LCA, il nous semblait que certaines d'entre elles pouvaient être assez liées. L'hypothèse d'indépendance conditionnelle était donc susceptible ne plus être vérifiée. En effet, certaines variables pouvaient être associées à l'intérieur des classes latentes, définissant une situation de dépendance locale.

Grâce à l'utilisation du logiciel Latent GOLD, nous avons pu repérer les situations de dépendance locale pour chaque médicament puis nous les avons pris en compte dans la construction du modèle, en autorisant un allègement de l'hypothèse d'indépendance locale. Différentes alternatives méthodologiques sont envisageables pour prendre en compte l'association résiduelle entre des variables observées responsable de la dépendance locale (114). Nous présentons la méthode utilisée par le logiciel Latent GOLD en annexe 4.

2.3.3.5. Description des caractéristiques des classes latentes

Une première description des classes latentes, correspondant aux profils de consommation des médicaments psychotropes étudiés, est fournie grâce aux probabilités d'appartenance aux classes et aux probabilités conditionnelles.

Nous avons approfondi la description de classes au moyen de covariables, qui n'ont pas participé à la construction du modèle mais dont nous avons calculé la moyenne et l'écart-type dans chaque classe latente, par pondération sur les probabilités postérieures.

3. Résultats

Pour l'ensemble des bases de l'Assurance maladie, les données étaient d'une grande exhaustivité et il n'existait aucune donnée manquante. Une étape très brève de « data management » a été réalisée.

3.1. Le bromazépam

3.1.1. Analyse descriptive des variables originales et des variables créées à partir de la base de données « bromazépam »

La population était composée de 40644 assurés du régime général, âgés de 18 ans et plus et ayant eu au moins deux délivrances de bromazépam au cours de la période d'étude.

Les caractéristiques de notre population sont présentées dans les deux tableaux ci-dessous.

3.1.1.1. Variables quantitatives

Variables quantitatives	Etendue	1 ^{er} quartile	Médiane	3 ^{ème} quartile	99 ^{ème} percentile
Age (en années)	[18 ; 106]	51	62	74	91
Nombre de prescripteurs différents	[1 ; 23]	1	1	1	3
Nombre de pharmacies différentes	[1 ; 31]	1	1	1	4
Durée réelle de traitement (en jours)	[1 ; 215]	79	120	150	200
Nombre de délivrances	[2 ; 62]	2	3	5	9
Délai moyen entre deux délivrances (en jours)	[1 ; 213]	30	39	58	148
Posologie moyenne (en mg/jour)	[0.9 ; 90.5]	3,1	4,5	6,1	18,6
Facteur F	[0.05 ; 5]	0,2	0,3	0,3	1

Tableau 6 - Analyse descriptive des variables quantitatives de la base de données « bromazépam »

3.1.1.2. Variables qualitatives

Variables qualitatives	Effectif	Fréquence (%)
Sexe		
Homme	10708	26.4
Femme	29936	73.6
Spécialité du prescripteur		
Etablissement	848	2.1
Généraliste	34920	85.9
Spécialiste	1540	3.8
Combinaison de prescripteurs	3336	8.2
Surconsommation (Facteur F > 1)		
Oui	464	1.1
Non	40180	98.9
Nomadisme médical		
Oui	153	0.4
Non	40491	99.6
Nomadisme pharmaceutique		
Oui	485	1.2
Non	40159	98.8
Recommandations liées		
Non conformité	15949	39.2
Conformité	24695	60.8
Recommandations non liées		
Non conformité	2939	7.2
Conformité	37705	92.8

Tableau 7 – Analyse descriptive des variables qualitatives de la base de données « bromazépam »

La population est constituée en majorité de femmes âgées de 60 ans et plus. Plus de quatre fois sur cinq, la prescription émane d'un médecin généraliste.

La durée moyenne de traitement (113 jours) dépasse la période de douze semaines recommandée. Dans 39.2% des cas, il existe une non conformité aux recommandations liées à la classe thérapeutique, soit une association à une ou plusieurs autres benzodiazépines ou apparentés.

Seuls 1.1% des sujets présentent une surconsommation (facteur F supérieur à 1) et une très faible proportion de sujets semble consulter plusieurs prescripteurs et/ou fréquenter plusieurs pharmacies.

3.1.2. Analyse en classes latentes à partir de la base de données « bromazépam »

3.1.2.1. Le choix du meilleur modèle

Des modèles de une à six classes ont été construits pour l'analyse de la consommation du bromazépam. Le modèle à 4 classes, minimisant le BIC, a été sélectionné.

3.1.2.2. Evaluation de la dépendance locale

Après construction du modèle à quatre classes, il existait une dépendance locale entre les paires de variables suivantes :

- Spécialité du prescripteur et nomadisme médical
- Recommandations liées et facteur F
- Recommandations liées et nomadisme médical
- Recommandations non liées et facteur F

Nous avons donc assoupli l'hypothèse d'indépendance locale pour ces associations en utilisant la méthode du logiciel Latent GOLD.

3.1.2.3. Probabilités de classe et probabilités conditionnelles

Les probabilités d'appartenance aux classes latentes et les probabilités conditionnelles correspondantes figurent dans le tableau ci-dessous et sont également représentées graphiquement.

	Classe 1	Classe 2	Classe 3	Classe 4
Probabilité d'appartenance à la classe	0.48	0.41	0.10	0.01
Surconsommation				
Oui (Facteur $F > 1$)	0.00	0.01	0.04	0.56
Non (Facteur $F \leq 1$)	1.00	0.99	0.96	0.44
Nomadisme médical				
Oui	0.00	0.00	0.02	0.41
Non	1.00	1.00	0.98	0.59
Nomadisme pharmaceutique				
Oui	0.00	0.01	0.03	0.93
Non	1.00	0.99	0.97	0.07
Spécialité du prescripteur				
Généraliste	0.93	0.92	0.29	0.57
Autres	0.07	0.08	0.71	0.43
Recommandations liées				
Non conformité	0.10	0.65	0.69	0.69
Conformité	0.90	0.35	0.31	0.31
Recommandations non liées				
Non conformité	0.00	0.08	0.35	0.22
Conformité	1.00	0.92	0.65	0.78

Tableau 8 – Estimation des probabilités de classe latente et des probabilités conditionnelles à partir du modèle à quatre classes chez les sujets consommateurs de bromazépam

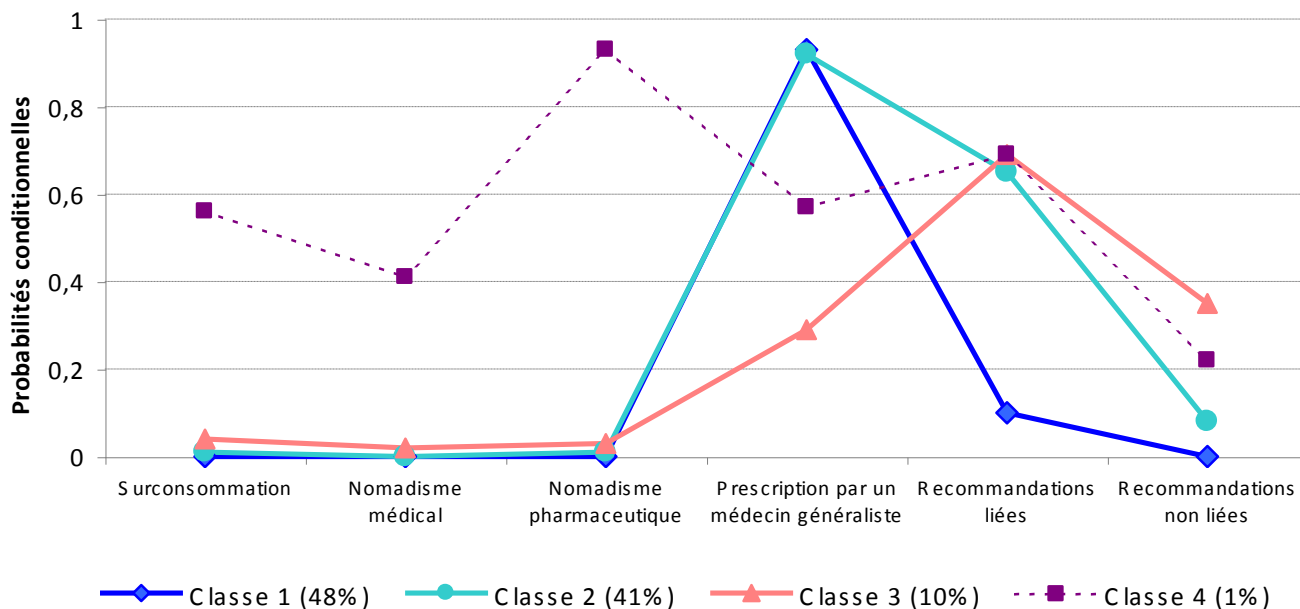


Figure 2 - Estimation des probabilités conditionnelles par classe latente pour le modèle à quatre classes chez les consommateurs de bromazépam

Le modèle d'analyse en classes latentes a mis en évidence l'existence de quatre groupes de consommateurs de bromazépam cliniquement distincts, correspondant aux quatre classes latentes :

- les consommateurs que nous pourrions qualifier de « non problématiques », majoritaires (48%), sans surconsommation ou nomadisme et dont la prescription est réalisée par un médecin généraliste (classe 1);
- les consommateurs qui seraient susceptibles de présenter des critères de sévérité d'un trouble de la santé mentale, pour lesquels il existe une association de psychotropes dont la prescription, non conforme aux recommandations, semble contrôlée et qui bénéficient d'un suivi spécialisé (classe 3);
- les consommateurs nomades, polyconsommateurs et surconsommants. Cette très faible proportion de la population (1%) correspondrait aux consommateurs compulsifs de médicaments psychotropes présentant un comportement de transgression (classe 4);
- enfin, les consommateurs dits « limites » (10%), dont la prescription émane très largement d'un médecin généraliste et qui, dans deux tiers des cas, n'est pas conforme aux recommandations liées aux benzodiazépines. Il pourrait s'agir d'une consommation échappant au contrôle médical, induite par une consommation chronique et pouvant être à risque d'abus ou de dépendance à plus long terme (classe 2).

3.1.2.4. Caractéristiques des classes latentes

Les caractéristiques de chaque classe latente sont présentées dans le tableau ci-dessous. Les variables quantitatives sont représentées par leur moyenne et leur écart-type pondérés par les probabilités postérieures.

	Classe 1	Classe 2	Classe 3	Classe 4
<i>Probabilité d'appartenance à une classe</i>	0,48	0,41	0,10	0,01
Sexe				
Homme (%)	27,0	25,1	27,9	33,6
Femme (%)	73,0	74,9	72,1	66,3
Age (en années)	63,1 (10,3)	62,1 (9,8)	57,4 (5,0)	45,3 (0,8)
Nombre de prescripteurs	1,1 (0,3)	1,2 (0,3)	1,6 (0,2)	3,2 (0,2)
Nombre de pharmacies	1,2 (0,3)	1,3 (0,4)	1,4 (0,2)	5,3 (0,2)
Durée réelle de traitement (en jours)	113 (31,7)	113 (30,5)	115 (15,6)	153 (2,2)
Nombre de délivrances	3,7 (1,2)	3,9 (1,2)	4,4 (0,7)	11,6 (0,6)
Posologie moyenne (en mg/jour)	4,5 (1,6)	5,2 (2,0)	6,6 (1,5)	21,2 (1,1)
Délai moyen entre deux délivrances (en jours)	51 (19,3)	47 (17,2)	42 (7,9)	20 (0,8)
Facteur F	0,2 (0,1)	0,3 (0,1)	0,4 (0,1)	1,2 (0,1)

Tableau 9 - Description des caractéristiques des classes latentes chez les sujets consommateurs de bromazépam

Les consommateurs de la classe 4, ayant un usage compulsif probable de bromazépam, sont plus jeunes et plus souvent de sexe masculin. Leur nombre moyen de délivrances est très élevé, le délai moyen entre deux délivrances est plus court et la posologie moyenne dépasse celle recommandée dans le RCP. Nous remarquons que pour les classes 3 et 4, les posologies moyennes sont au-delà de la posologie « usuelle » du bromazépam de 6 mg. Pour l'ensemble des classes, la durée moyenne de traitement est supérieure à la durée maximale figurant dans les recommandations en vigueur.

3.2. Le zolpidem

3.2.1. Analyse descriptive des variables originales et des variables créées à partir de la base de données « zolpidem »

La population était composée de 36264 assurés du régime général, âgés de 18 ans et plus et ayant eu au moins deux délivrances de zolpidem au cours de la période d'étude.

Les caractéristiques de notre population sont présentées dans les deux tableaux ci-dessous.

3.2.1.1. Variables quantitatives

Variables quantitatives	Etendue	1 ^{er} quartile	Médiane	3 ^{ème} quartile	99 ^{ème} percentile
Age (en années)	[18 ; 109]	52	64	76	94
Nombre de prescripteurs différents	[1 ; 31]	1	1	1	3
Nombre de pharmacies différentes	[1 ; 28]	1	1	1	4
Durée réelle de traitement (en jours)	[1 ; 215]	83	120	151	197
Nombre de délivrances	[2 ; 84]	2	3	5	9
Délai moyen entre deux délivrances (en jours)	[1 ; 209]	28	40	62	142
Posologie moyenne (en mg/jour)	[0.4 ; 166.8]	4.2	6.4	9.5	20.0
Facteur F	[0.36 ; 16.68]	0.42	0.64	0.95	2.00

Tableau 10 - Analyse descriptive des variables quantitatives de la base de données « zolpidem »

3.2.1.2. Variables qualitatives

Variables qualitatives	Effectif	Fréquence (%)
Sexe		
Homme	11093	30.6
Femme	25171	69.4
Spécialité du prescripteur		
Généraliste	29557	81.5
Autres (spécialiste, établissement)	6707	18.5
Surconsommation (facteur F > 1)		
Oui	6456	17.8
Non	29808	82.2
Nomadisme médical		
Oui	261	0.7
Non	36003	99.3
Nomadisme pharmaceutique		
Oui	458	1.3
Non	35806	98.7
Recommandations liées		
Non conformité	18836	51.9
Conformité	17428	48.1
Recommandations non liées		
Non conformité	2802	7.7
Conformité	33462	92.3

Tableau 11 - Analyse descriptive des variables qualitatives de la base de données « zolpidem »

Comme pour le bromazépam, la population est constituée majoritairement de femmes âgées de plus de 60 ans. Plus de quatre fois sur cinq, la prescription émane d'un médecin généraliste.

La durée moyenne de traitement (113 jours) dépasse largement la période de quatre semaines recommandée. Dans plus de la moitié des cas, la consommation de zolpidem n'est pas conforme aux recommandations liées à sa classe thérapeutiques, ce qui signifie qu'elle s'accompagne d'une consommation d'une ou plusieurs autres benzodiazépines ou apparentés.

Si 17.8% sujets ont un facteur F de surconsommation supérieur à 1, une très faible proportion de sujets semblent consulter plusieurs prescripteurs et/ou fréquenter plusieurs pharmacies.

3.2.2. Analyse en classes latentes à partir de la base de données « zolpidem »

3.2.2.1. Le choix du meilleur modèle

Des modèles de une à six classes ont été construits pour l'analyse de la consommation du zolpidem. Le modèle à 4 classes, minimisant le BIC, a été sélectionné.

3.2.2.2. Evaluation de la dépendance locale

Après construction du modèle, il existait une dépendance locale entre les paires de variables « spécialité du prescripteur » et « nomadisme médical » ainsi qu'entre « recommandations liées » et « recommandations non liées ».

De la même manière que pour le modèle du bromazépam, nous avons assoupli l'hypothèse d'indépendance locale en utilisant la méthode du logiciel Latent GOLD.

3.2.2.3. Probabilités d'appartenance aux classes et probabilités conditionnelles

Les probabilités d'appartenance aux classes latentes et les probabilités conditionnelles correspondantes figurent dans le tableau ci-dessous et sont représentées graphiquement.

	Classe 1	Classe 2	Classe 3	Classe 4
Probabilité d'appartenance à une classe	0.57	0.32	0.10	0.01
Surconsommation				
Oui ($F > 1$)	0.10	0.24	0.34	0.89
Non ($F \leq 1$)	0.90	0.76	0.66	0.11
Nomadisme médical				
Oui	0.00	0.00	0.03	0.33
Non	1.00	1.00	0.97	0.67
Nomadisme pharmaceutique				
Oui	0.00	0.00	0.03	0.65
Non	1.00	1.00	0.97	0.35
Spécialité du prescripteur				
Généraliste	0.92	0.89	0.03	0.58
Autres	0.08	0.11	0.97	0.42
Recommandations liées				
Non conformité	0.30	0.82	0.79	0.80
Conformité	0.70	0.18	0.21	0.20
Recommandations non liées				
Non conformité	0.01	0.12	0.29	0.20
Conformité	0.99	0.88	0.71	0.80

Tableau 12 - Estimation des probabilités de classe latente et des probabilités conditionnelles pour le modèle à quatre classes chez les consommateurs de zolpidem

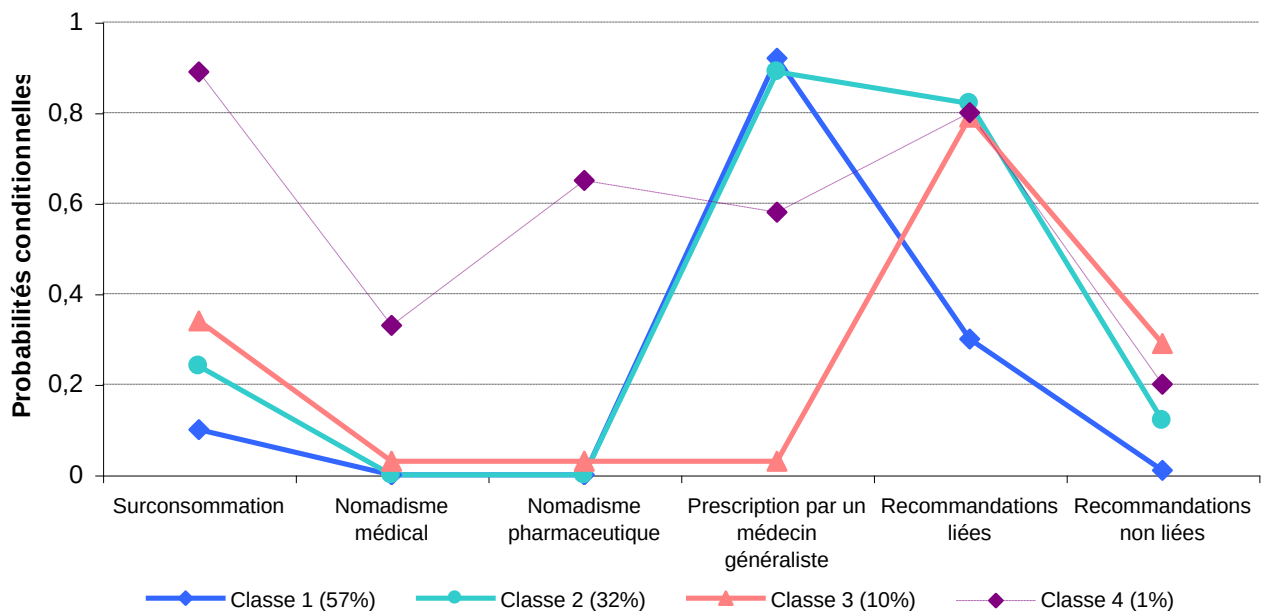


Figure 3 - Estimation des probabilités conditionnelles par classe latente dans le modèle à quatre classe chez les sujets consommateurs de zolpidem

L'interprétation des classes est sensiblement la même que pour le bromazépam. Nous identifions de la même manière :

- des consommateurs qualifiés de «non problématiques» (classe 1), mais dont la prévalence semble plus importante ;
- des consommateurs présentant un usage compulsif probable associé à un comportement de transgression (classe 4) ;
- des consommateurs présentant des critères de sévérité d'un trouble de la santé mentale possible (classe 3) ;
- des consommateurs dits «limites» (classe 2).

Les fréquences de surconsommation et de non conformité aux recommandations liées au zolpidem sont néanmoins plus élevées à l'intérieur des classes que pour le bromazépam.

3.2.2.4. Caractéristiques des classes latentes

Les caractéristiques de chaque classe latente sont présentées dans le tableau 13 ci-dessous. Les variables quantitatives sont représentées par leur moyenne et leur écart-type pondérés par les probabilités postérieures.

	Classe 1	Classe 2	Classe 3	Classe 4
Probabilité d'appartenance	0.57	0.32	0.10	0.01
Sexe				
Homme (%)	30.9	28.8	34.5	30.5
Femme (%)	69.1	71.2	65.5	69.5
Age (années)	65.2 (11.6)	62.7 (9.1)	57.8 (5.3)	53.4 (1.7)
Nombre de prescripteurs	1.2 (0.3)	1.2 (0.3)	1.9 (0.2)	2.8 (0.3)
Nombre de pharmacies	1.2 (0.3)	1.3 (0.3)	1.5 (0.3)	4 (0.3)
Durée réelle de traitement (en jours)	113 (33.9)	113 (27.5)	113 (16.3)	143 (3.9)
Nombre de délivrances	3.6 (1.3)	4.1 (1.1)	4.8 (0.7)	9.1 (0.7)
Posologie moyenne (en mg/jour)	6.3 (2.4)	7.6 (2.3)	8.8 (1.4)	17.2 (1.5)
Délai moyen entre deux délivrances (en jours)	54 (21.9)	45 (15.1)	35 (6.6)	23 (1.1)
Facteur F	0.63 (0.2)	0.76 (0.2)	0.88 (0.1)	1.7 (0.2)

Tableau 13 – Description des caractéristiques des classes latentes pour le modèle à quatre classes chez les consommateurs de zolpidem

Les consommateurs de la classe 4, ayant un usage compulsif probable de zolpidem sont plus jeunes. Comme pour le bromazépam, leur nombre moyen de délivrances est très élevé, le délai moyen entre deux délivrances est plus court et la posologie moyenne dépasse celle recommandée dans le RCP. Le facteur F de surconsommation est plus important chez les consommateurs de cette classe avec le zolpidem qu'avec le bromazépam.

Les consommateurs de la classe 3 sont plus souvent de sexe masculin que dans les autres classes et restent plus jeunes que les consommateurs « non problématiques » ou « limites ». Pour l'ensemble des classes, la durée moyenne de traitement est très supérieure à la durée maximale recommandée de quatre semaines.

3.3. La paroxétine

3.3.1. Analyse descriptive des variables originales et des variables créées à partir de la base de données « paroxétine »

La population était composée de 31235 assurés du régime général, âgés de 18 ans et plus et ayant eu au moins deux délivrances de paroxétine au cours de la période d'étude.

Les caractéristiques de notre population sont présentées dans les deux tableaux ci-dessous.

3.3.1.1. Variables quantitatives

Variables quantitatives	Etendue	1 ^{er} quartile	Médiane	3 ^{ème} quartile	99 ^{ème} percentile
Age (en années)	[18 ; 106]	44	56	71	93
Nombre de prescripteurs différents	[1 ; 11]	1	1	1	3
Nombre de pharmacies différentes	[1 ; 14]	1	1	2	4
Durée de traitement réelle (en jours)	[1 ; 215]	95	141	160	203
Nombre de délivrances	[2 ; 51]	4	5	6	9
Délai moyen entre deux délivrances (en jours)	[1 ; 195]	27	30	35	93
Posologie moyenne (en mg/jour)	[1.4 ; 189.3]	11.4	18.0	20.5	47.6
Facteur F	[0.02 ; 3.16]	0.24	0.30	0.34	0.79

Tableau 14 - Analyse descriptive des variables quantitatives de la base de données « paroxétine »

3.3.1.2. Variables qualitatives

Variables qualitatives	Effectif	Fréquence (%)
Sexe		
Homme	8847	28.3
Femme	22388	71.7
Spécialité du prescripteur		
Généraliste	24035	76.9
Autres (spécialiste, établissement)	7200	23.1
Surconsommation (facteur F > 1)		
Oui	79	0.3
Non	31156	99.7
Nomadisme médical		
Oui	171	0.5
Non	31064	99.5
Nomadisme pharmaceutique		
Oui	657	2.1
Non	30578	97.9
Recommandations liées		
Non conformité	3962	12.7
Conformité	27273	87.3
Recommandations non liées		
Non conformité	8204	26.3
Conformité	23031	73.7

Tableau 15 - Analyse descriptive des variables qualitatives de la base de données « paroxétine »

La population est en moyenne plus jeune que pour les deux psychotropes précédemment décrits.

La durée moyenne de traitement est plus longue (125 jours), en conformité avec les recommandations en vigueur sur les traitements par antidépresseurs.

La non conformité aux recommandations est supérieure en ce qui concerne les recommandations non liées à la paroxétine par rapport aux recommandations liées à sa classe médicamenteuse.

Les maximums relatifs au nombre de prescripteurs ou au nombre de pharmacies sont très inférieurs à ceux rencontrés avec les benzodiazépines et apparentés précédemment cités.

3.3.2. Analyse en classes latentes à partir de la base de données « paroxétine »

3.3.2.1. Choix du meilleur modèle

Des modèles de une à cinq classes ont été construits pour l'analyse de la consommation de la paroxétine. Le modèle à trois classes, le plus adéquat aux données et minimisant l'indice BIC, a été sélectionné.

3.3.2.2. Evaluation de la dépendance locale

Il existait une situation de dépendance locale entre les variables :

- « recommandations non liées » et « nomadisme médical »,
- « recommandations non liées » et « facteur F »,
- « recommandations liées » et « facteur F ».

Nous l'avons prise en compte dans la construction du modèle.

3.3.2.3. Probabilités d'appartenance aux classes et probabilités conditionnelles

Les probabilités d'appartenance aux classes latentes et les probabilités conditionnelles correspondantes figurent dans le tableau ci-dessous et sont représentées graphiquement.

	Classe 1	Classe 2	Classe 3
Probabilité d'appartenance à une classe	0.76	0.19	0.05
Surconsommation			
Oui ($F > 1$)	0.00	0.00	0.04
Non ($F \leq 1$)	1.00	1.00	0.96
Nomadisme médical			
Oui	0.00	0.00	0.12
Non	1.00	1.00	0.88
Nomadisme pharmaceutique			
Oui	0.01	0.01	0.18
Non	0.99	0.99	0.82
Spécialité du prescripteur			
Généraliste	0.86	0.56	0.11
Autres	0.14	0.44	0.89
Recommandations liées			
Non conformité	0.06	0.39	0.14
Conformité	0.94	0.61	0.86
Recommandations non liées			
Non conformité	0.15	0.68	0.47
Conformité	0.85	0.32	0.53

Tableau 16 - Estimation des probabilités de classe latente et probabilités conditionnelles pour le modèle à trois classes chez les consommateurs de paroxétine

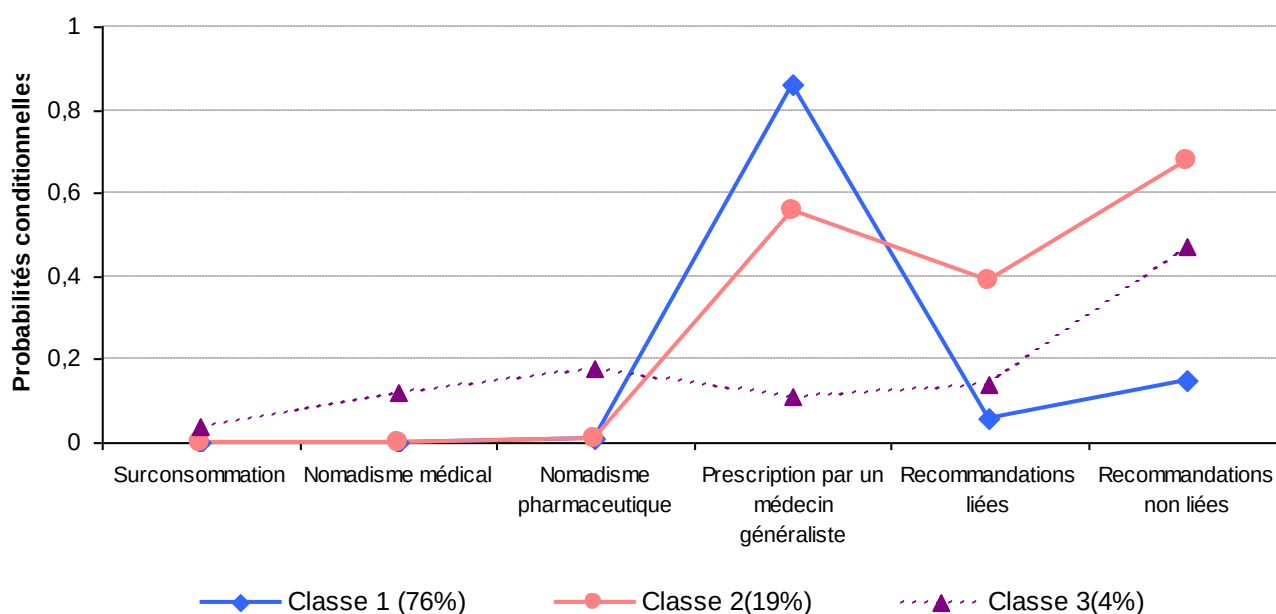


Figure 4 - Estimation des probabilités conditionnelles par classe latente dans le modèle à quatre classe chez les sujets consommateurs de paroxétine

Le modèle a identifié trois groupes de consommateurs de paroxétine ayant des caractéristiques similaires :

- un groupe de consommateurs qui semblent non problématiques, majoritaires (76%), pris en charge le plus souvent en médecine générale (classe 1) ;
- un deuxième groupe très minoritaire (5%) de consommateurs nécessitant une association de psychotropes pouvant être hors des recommandations, dans le cadre d'une prise en charge spécialisée. Toutefois, nous observons un nomadisme médical et pharmaceutique émergent (classe 3) ;
- un troisième groupe de consommateurs, dont la prise en charge est réalisée, dans plus de la moitié des cas, par un médecin généraliste et qui s'accompagne d'une non conformité aux recommandations « liées » et « non liées » à la paroxétine plus importante (classe 2).

3.3.2.4. Caractéristiques des classes latentes

Les caractéristiques de chaque classe latente sont présentées dans le tableau ci-dessous. Les variables quantitatives sont représentées par leur moyenne et leur écart-type pondérés par les probabilités postérieures.

	Classe 1	Classe 2	Classe 3
Probabilité d'appartenance	0.76	0.19	0.05
Sexe			
Homme (%)	27.4	30.4	34.7
Femme (%)	72.6	69.6	65.3
Age (en années)	57.9 (15.4)	56.1 (7.6)	51.1 (3.5)
Nombre de prescripteurs	1.2 (0.4)	1.4 (0.3)	2.0 (0.2)
Nombre de pharmacies	1.4 (0.6)	1.4 (0.3)	2.0 (0.3)
Durée réelle de traitement (jours)	128 (41.6)	116 (23.2)	131 (9.5)
Nombre de délivrances	5.1 (1.6)	4.9 (0.9)	5.7 (0.5)
Posologie moyenne (en mg/jour)	17.2 (7.0)	20.1 (4.5)	23.2 (3.0)
Délai moyen entre deux délivrances (en jours)	33.8 (12.6)	31.7 (6.2)	30.4 (2.6)
Facteur F	0.29 (0.11)	0.34 (0.07)	0.39 (0.05)

Tableau 17 - Description des caractéristiques des classes latentes chez les consommateurs de paroxétine

D'une manière générale, les posologies moyennes correspondent aux doses recommandées dans le RCP (toutes indications confondues) pour l'ensemble des classes et il n'existe pas de surconsommation de paroxétine, quelle que soit la classe.

Les durées moyennes de traitement sont acceptables si nous observons les recommandations ; elles semblent néanmoins brèves dans le cadre d'une prise en charge optimale d'un trouble dépressif majeur ou d'un trouble anxieux sévère, indications pour lesquelles la paroxétine peut être prescrite.

La classe 3 est composée de sujets légèrement plus jeunes et plus souvent de sexe masculin que dans les deux autres classes. Le nombre moyen de prescripteurs, de pharmacies fréquentées et la posologie moyenne sont également supérieurs aux autres classes.

3.4. L'oméprazole

3.4.1. Analyse descriptive des variables originales et des variables créées à partir de la base de données « oméprazole »

La population était composée de 42692 sujets, d'une moyenne d'âge de 65 ans et répartie de manière plus équilibrée entre les deux sexes. La prescription émane d'un médecin généraliste dans la grande majorité des cas (81%).

La consommation d'oméprazole, qui ne fait pas l'objet d'abus ou de dépendance, n'est pas ou peu associée à des comportements de surconsommation ou de nomadisme.

Les variables descriptives sont présentées de manière plus détaillée dans les deux tableaux ci-dessous.

3.4.1.1. Variables quantitatives

Variables quantitatives	Etendue	1 ^{er} quartile	Médiane	3 ^{ème} quartile	99 ^{ème} percentile
Age (en années)	[18 ; 110]	53	65	77	94
Nombre de prescripteurs différents	[1 ; 8]	1	1	1	3
Nombre de pharmacies différentes	[1 ; 7]	1	1	1	3
Durée réelle de traitement (en jours)	[1 ; 215]	59	126	153	200
Nombre de délivrances	[2 ; 21]	2	4	6	8
Délai moyen entre deux délivrances (en jours)	[1 ; 206]	27	30	39	141
Posologie moyenne (en mg/jour)	[0.7 ; 89.5]	7.9	13.0	19.1	36.1
Facteur F	[0.01 ; 1.12]	0.01	0.16	0.24	0.45

Tableau 18 - Analyse descriptive des variables quantitatives de la base de données « oméprazole »

3.4.1.2. Variables qualitatives

Variables qualitatives	Effectif	Fréquence (%)
Sexe		
Homme	17742	41.6
Femme	24950	58.4
Spécialité du prescripteur		
Généraliste	34625	81.1
Autres (spécialiste, établissement)	8067	18.9
Surconsommation (facteur F > 1)		
Oui	2	0.0
Non	42690	100.0
Nomadisme médical		
Oui	102	0.2
Non	42590	99.8
Nomadisme pharmaceutique		
Oui	215	0.5
Non	42477	99.5
Recommandations non liées		
Non conformité	6892	16.1
Conformité	35800	83.9

Tableau 19 - Analyse descriptive des variables qualitatives de la base de données « oméprazole »

3.4.2. Analyse en classes latentes à partir de la base de données « oméprazole »

3.4.2.1. Choix du meilleur modèle

Des modèles de une à cinq classes ont été construits pour l'analyse de l'oméprazole. Le modèle le plus adéquat à deux classes a été sélectionné.

3.4.2.2. Probabilités d'appartenance aux classes et probabilités conditionnelles

Les probabilités d'appartenance aux classes latentes et les probabilités conditionnelles correspondantes figurent dans le tableau ci-dessous.

	Classe 1	Classe 2
Probabilité d'appartenance à une classe	0.94	0.06
Surconsommation		
Oui ($F > 1$)	0.00	0.00
Non ($F \leq 1$)	1.00	1.00
Nomadisme médical		
Oui	0.00	0.04
Non	1.00	0.96
Nomadisme pharmaceutique		
Oui	0.00	0.02
Non	1.00	0.98
Spécialité du prescripteur		
Généraliste	0.86	0.06
Autres	0.14	0.94
Recommandations non liées		
Non conformité	0.15	0.35
Conformité	0.85	0.65

Tableau 20 - Estimation des probabilités de classe latente et des probabilités conditionnelles pour le modèle à deux classes chez les consommateurs d'oméprazole

L'analyse en LCA a mis en évidence deux classes, se distinguant essentiellement par le type de prise en charge médicale, celle-ci étant réalisée en médecine générale pour la grande majorité de la population.

Nous remarquons qu'au sein de la classe de consommateurs d'oméprazole dont la prise en charge est majoritairement spécialisée (classe 2), il existe une non conformité aux recommandations relatives aux médicaments psychotropes plus importante. Les sujets présentant des pathologies somatiques plus sévères, nécessitant une prise en charge spécialisée, pourraient avoir des répercussions psychiques de leurs troubles, et qui conduiraient à une prescription de médicaments psychotropes.

3.4.2.3. *Caractéristiques des classes latentes*

Les caractéristiques de chaque classe latente sont présentées dans le tableau page suivante. Les variables quantitatives sont représentées par leur moyenne et leur écart-type pondérés par les probabilités postérieures.

	Classe 1	Classe 2
<i>Probabilité d'appartenance à une classe</i>	0.94	0.06
Sexe		
Homme (%)	41.5	42.1
Femme (%)	58.5	57.9
Age (en années)	64.1 (15.8)	60 (4.1)
Nombre de prescripteurs	1.2 (0.4)	1.8 (0.2)
Nombre de pharmacies	1.2 (0.5)	1.4 (0.2)
Durée réelle de traitement (jours)	109 (53.5)	148 (13.4)
Nombre de délivrances	4.4 (1.9)	4.2 (0.5)
Posologie moyenne (en mg/jour)	13.3 (7.0)	14.8 (1.9)
Délai moyen entre deux délivrances (en jours)	37.4 (23.5)	35.3 (5.7)
Facteur F	0.16 (0.1)	0.18 (0.02)

Tableau 21 - Description des caractéristiques des classes latentes pour le modèle à deux classes chez les consommateurs d'oméprazole

Les deux classes se différencient en outre par la durée moyenne de traitement, la posologie et le nombre de prescripteurs, supérieure dans la classe 2, ce qui pourrait également être justifié par une pathologie plus sévère.

Troisième partie

Discussion - Conclusion

1. Remarques et limites méthodologiques

1.1. Limites liées aux bases de données

Seuls les bénéficiaires du régime général de l'Assurance maladie *stricto sensu* sont inclus dans cette étude. Nous ne disposons pas de renseignements relatifs aux autres régimes (Régime Social des Indépendants et Mutualité Sociale Agricole) et aux sections locales mutualistes, telles que les enseignants ou les collectivités locales. Néanmoins en 2008, la population du régime général représentait 77.9% de la population générale de la région Pays de la Loire selon le service médical de l'Assurance maladie.

Il s'agit de données de délivrance et de remboursement, non pas de consommation effective des médicaments. En effet, le médicament délivré peut ne pas être consommé, être donné voire être revendu. Par ailleurs, les consommations dans le cadre d'une automédication, comme le détournement des prescriptions, échappent à l'analyse.

Le codage des médicaments est le reflet de la facturation par la pharmacie, il ne permet donc pas de présumer de l'authenticité de la prescription. Or, les ordonnances falsifiées ou volées sont un moyen d'obtention des médicaments, en particulier psychotropes, le plus souvent à des fins d'abus. Les principaux médicaments retrouvés sur ces ordonnances suspectes sont en effet les médicaments du système nerveux central, au premier rang desquels figurent les hypnotiques et les anxiolytiques (84).

Il s'agit d'une approche transversale sur une période de six mois, par conséquent un certain nombre de délivrances peuvent correspondre à des débuts ou à des fins de traitement. Certaines délivrances peuvent apparaître non conformes aux recommandations en terme de durée de traitement alors qu'elles le sont et réciproquement, selon la classe médicamenteuse étudiée. Un traitement par paroxétine peut ainsi sembler trop bref par rapport aux recommandations ; un traitement par bromazépam ou zolpidem peut au contraire sembler adapté, mais il nous est impossible de savoir ce qu'a été ou ce que sera le devenir de cette prescription.

Nous nous sommes intéressés à l'ensemble des ordonnances délivrées et remboursées au cours de la période d'étude et sur lesquelles figuraient le médicament étudié ainsi que celles où tout autre médicament psychotrope de la famille des antidépresseurs, des anxiolytiques, des hypnotiques et/ou des neuroleptiques apparaissait. Ces médicaments n'étaient donc pas nécessairement consommés de manière concomitante. Ainsi, lorsqu'il existe deux ou plusieurs médicaments psychotropes délivrés à un même sujet, cela peut effectivement

correspondre à une association mais aussi à plusieurs prescriptions séparées sur la période de six mois ou à un changement de molécule d'une même classe en cas d'intolérance ou d'inefficacité.

Nous avons donc pu surestimer la fréquence de non conformité aux recommandations qu'elles soient liées ou non à la classe thérapeutique des médicaments étudiés.

Les bases de données de l'Assurance maladie ne nous permettent de disposer que de quelques données sociodémographiques et d'aucune donnée clinique. La base de la *General Practice Research Database* au Royaume-Uni, en revanche, renseigne sur les diagnostics portés par les médecins pour les patients suivis en ville (77). Ces éléments ont pu limiter la description du contexte et des caractéristiques de la consommation des médicaments psychotropes étudiés.

1.2. Remarques et limites liées au modèle en classes latentes

1.2.1. La transformation des variables observées

Nous avons construit un modèle d'analyse en classes latentes à partir d'un ensemble de variables toutes binaires. Or la majorité des variables originales des bases de données de l'Assurance maladie étaient des variables quantitatives, souvent discrètes. Nous avons privilégié la simplicité du modèle et son interprétation. La perte d'information liée à la transformation des variables quantitatives en variables binaires semblait relative par rapport aux bénéfices d'une simplification maximale en termes d'interprétation.

Le choix des seuils pour la transformation de ces variables a fait l'objet d'une réflexion au sein du comité de pilotage, entre pharmacologues et biostatisticiens. Il n'existe pas de définition de référence de la surconsommation médicamenteuse ou du nomadisme médical ou pharmaceutique. Les seuils se sont basés sur l'expérience clinique et les travaux antérieurs de l'équipe. Si nous considérons le concept de nomadisme par exemple, il est envisageable qu'un patient fréquente habituellement deux pharmacies et que, sur une période de six mois, il parte en voyage et ait besoin d'aller dans une troisième pharmacie. Cette situation est transposable aux prescripteurs. Il est ainsi raisonnable de supposer qu'à partir de quatre pharmacies et/ou prescripteurs, un patient sera considéré comme nomade.

Le choix du seuil pour le facteur F de surconsommation est également délicat. De manière logique et intuitive, ce seuil a été fixé à 1. Cependant, l'application de ce facteur à différentes études sur plusieurs médicaments psychotropes semble montrer qu'il pourrait être différent d'un médicament à l'autre. Si nous observons la situation dans le cas du bromazépam et du zolpidem, il existe des formes galéniques très différentes. Le premier, essentiellement commercialisé sous forme du LEXOMIL®, est sécable en quatre et la posologie maximale quotidienne recommandée est de 18 mg, soit trois comprimés. Le second est sous forme de comprimés à 10 mg, sécables en deux avec une posologie maximale recommandée d'un comprimé quotidien. Si le seuil est fixé à 1, une longue période de « tolérance » peut s'écouler avant d'atteindre le seuil de surconsommation pour le bromazépam, alors que, lorsqu'un comprimé par jour n'est plus suffisant pour obtenir l'effet hypnotique du zolpidem et que la posologie est augmentée, un patient deviendra surconsommant au regard du facteur F. La surconsommation de zolpidem pourrait donc être surévaluée par rapport à celle du bromazépam ou de la paroxétine.

Des travaux de l'équipe sont actuellement en cours pour déterminer précisément les seuils adaptés à plusieurs médicaments psychotropes ayant un potentiel d'abus ou de dépendance (109).

1.2.2. La dépendance locale

L'hypothèse d'indépendance locale n'était vérifiée pour aucun des modèles que nous avons construits. Le logiciel spécialisé que nous avons utilisé a permis de détecter les variables associées au sein des classes puis de prendre en compte la dépendance résiduelle dans le modèle. Une autre solution proposée par Vermunt et Magidson consiste à augmenter le nombre de classes latentes (114). Dans notre étude, cette méthode aurait pu rendre les résultats non interprétables, tant au plan pharmacologique que clinique.

1.2.3. Utilisation alternative des probabilités postérieures

Plusieurs études dans le champ de l'addictologie ont appliqué une méthode d'analyse en classes latentes, dans laquelle les probabilités postérieures étaient utilisées de manière préférentielle pour classer les individus au sein des classes latentes. Dans ce cas précis, un individu est classé *a posteriori* dans la classe pour laquelle il a la probabilité postérieure la plus élevée. A la suite de ce classement, il est alors possible de décrire les classes latentes en utilisant d'autres covariables, telles que les variables socio-démographiques. Une

régression logistique simple ou multinomiale selon le nombre de classes latentes est souvent utilisée pour déterminer, parmi ces covariables, les facteurs associés à l'une ou l'autre des classes latentes (115, 116, 117).

Dans cette perspective, nous avons réalisé une régression logistique multinomiale avec l'âge et le sexe comme variables explicatives des classes latentes. Celle-ci ne nous a cependant pas apporté d'informations supplémentaires par rapport à la description des classes réalisée par pondération selon les probabilités postérieures. De plus, la méthode de classement des individus utilisant la probabilité postérieure maximale peut s'accompagner d'erreurs de classement potentielles, notamment lorsque les probabilités d'appartenance aux classes sont très proches : un individu peut être classé à tort dans une classe.

En comparant les descriptions des classes obtenues, d'une part par pondération des probabilités postérieures, et d'autre part, après classement des individus selon la probabilité postérieure maximale, nous avons observé une dispersion bien supérieure avec cette dernière méthode, ce qui nous a conforté dans la présentation de nos résultats.

1.3. Définition de la variable latente

Notre hypothèse relative à la nature de la variable latente, comme étant les troubles de la santé mentale, semble compatible avec les résultats observés pour chaque médicament psychotrope étudié. Les caractéristiques de ces troubles peuvent en effet expliquer à la fois les différences observées dans les comportements de consommation des patients, aussi bien que dans les comportements de prescription des médecins.

Ainsi, une dépression caractérisée ou un trouble psychotique conduira le patient à consulter un médecin spécialiste en complément ou de manière préférentielle à son médecin généraliste. Ces derniers pourront en conséquence associer plusieurs psychotropes en cas de trouble sévère ou résistant, dans le cadre d'une prescription contrôlée et d'un suivi régulier. A l'opposé, les comportements tels que le nomadisme pharmaceutique ou médical, l'augmentation des doses ou les polyconsommations, sont plus fréquemment associés à un comportement d'abus ou une pharmacodépendance. Il est néanmoins possible d'observer l'apparition d'une pharmacodépendance entraînant des comportements transgressifs chez des patients suivis plus fragiles.

2. Apports de notre étude en pharmaco-épidémiologie et dans l'évaluation et de la pharmacodépendance

Connaître les modalités d'utilisation des médicaments psychotropes en conditions réelles et évaluer leur impact est une priorité de santé publique, du fait de la proportion importante de la population générale exposée, comme en témoigne une fois de plus les effectifs des populations de notre étude, entre 30 000 et 40 000 sujets selon le médicament sur le seul premier semestre 2008. La pharmaco-épidémiologie représente la discipline correspondant à cet objectif, les CEIP étant les acteurs de première ligne en ce qui concerne les substances psychotropes.

2.1. Les enjeux de l'utilisation des bases de données de l'Assurance maladie par les CEIP

La mesure de l'exposition à un médicament est une démarche difficile. Ce constat est d'autant plus vrai pour l'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance, car ces comportements souvent dissimulés, concernent un faible nombre de sujets. Il a donc fallu développer des approches épidémiologiques originales et adaptées à cette problématique. Les CEIP ont, pour ce faire, intégré dans leurs travaux de recherche, l'utilisation des bases de données informatisées de l'Assurance maladie. L'avantage de ce type d'étude est de disposer de données non exposées aux biais des études déclaratives, dans lesquelles il peut exister une sous-évaluation des taux réels de consommation.

Les CEIP poursuivent des objectifs propres, utilisant des méthodes différentes de celles de l'Assurance maladie. Les informations issues de ces bases, analysées avec l'expertise pharmacologique et pharmaco-épidémiologique des CEIP, ont permis au cours des dernières années d'enrichir l'état des connaissances sur l'utilisation des médicaments psychotropes, leur potentiel d'abus et de dépendance.

Différentes approches méthodologiques ainsi ont été appliquées aux bases de données de l'Assurance maladie par les CEIP dans des objectifs spécifiques. Un travail réalisé en Haute-Garonne avait pour objectif de suivre une cohorte de patients sous buprénorphine haut dosage pendant vingt-quatre semaines, afin d'évaluer, en ambulatoire, les modalités d'usage de ce produit et des substances psychoactives associées et d'en estimer le taux de rétention (79). Une autre étude a été développée à partir des délivrances de buprénorphine, afin de mieux estimer le phénomène de polyprescription (recours par le patient à plusieurs médecins simultanément) et ainsi a permis de construire deux indicateurs de polyprescription

applicables au niveau de la population (81). Une autre approche originale utilisant la méthode d'analyse des correspondances multiples couplée à une méthode de classifications dite des «nuées dynamiques» a été développée et a permis de confirmer l'identification de molécules émergentes dans le champ de l'abus et du mésusage, comme le trihexyphénidyle (ARTANE®, PARKINANE®) (80). Enfin, ces données peuvent également être utilisées afin d'évaluer l'impact d'une mesure réglementaire, comme par exemple avec l'inscription du flunitrazépam le 1^{er} février 2001 sur la liste des stupéfiants (78).

2.2. L'analyse en classes latentes appliquée aux bases de données de l'Assurance maladie : de nouvelles dimensions dans l'étude des médicaments psychotropes

L'ensemble des travaux précédemment cités souligne l'importante contribution des bases de données de l'Assurance maladie dans l'évaluation de l'abus et de la pharmacodépendance. Notre étude s'inscrit directement dans cette perspective, à travers une approche méthodologique originale permettant d'apporter de nouveaux résultats complémentaires aux travaux antérieurs.

Cette approche nous a permis d'analyser simultanément la consommation de différents médicaments psychotropes représentant plusieurs classes thérapeutiques. La construction de différents modèles utilisant des variables et une stratégie d'analyse identiques nous a autorisé une comparaison relative aux modalités de consommation de différents médicaments.

Jusqu'au début des années quatre-vingt dix, les anxiolytiques et les hypnotiques représentaient l'essentiel des prescriptions de psychotropes, soit 80 % des ordonnances, même si les antidépresseurs renforçaient déjà leur position. L'apparition de nouveaux antidépresseurs, notamment les ISRS, a modifié la répartition entre les classes de médicaments psychotropes, les antidépresseurs prenant une place de plus en plus significative parmi les prescriptions, du fait de leurs indications larges dans les troubles dépressifs et anxieux. Actuellement, un équilibre tend à s'établir entre prescriptions d'anxiolytiques, d'hypnotiques et d'antidépresseurs. Notre étude a ainsi porté sur des médicaments parmi les plus consommés et prescrits en France pour chacune des classes médicamenteuses représentées. Parmi les cent produits les plus prescrits et remboursés en termes de quantités en 2006, en ce qui concerne les psychotropes, le zolpidem figurait ainsi au 11^{ème} rang (15,2 millions de boîtes) devant la paroxétine au 19^{ème} rang (11,5 millions de

boîtes). Par ailleurs, les inhibiteurs de la pompe à protons avaient une place prépondérante puisque quatre d'entre eux figurent parmi les dix premières molécules remboursées, l'oméprazole figurant en tête (39).

Enfin, les résultats obtenus pour les différents médicaments psychotropes étudiés représentent également un reflet de la relation médecin-malade puisqu'ils apportent à la fois des informations sur les modalités d'utilisation et de consommation des patients ainsi que sur les modalités de prescription des médecins.

2.2.1. Caractérisation de la consommation de médicaments psychotropes

Dans une perspective quantitative, l'analyse en classes latentes, à travers l'estimation des probabilités d'appartenance aux classes, fournit une approximation de la prévalence des profils de consommateurs, alors qu'il a souvent été difficile d'estimer quelle proportion d'utilisateurs développe une consommation problématique de médicaments psychotropes, et que les seules données disponibles portent sur des populations très spécifiques ou sont issues du système de vigilance sanitaire. Seuls la pharmacodépendance et les usages détournés font en effet l'objet d'une surveillance particulière, alors qu'ils ne représentent qu'une minorité des sujets. Dans notre étude, la proportion de sujets semblant se trouver dans une consommation « problématique » de zolpidem ou de bromazépam, allant d'une consommation limitée à une pharmacodépendance installée, s'élève respectivement à 43% et 52% de la population (prévalences des classes 2, 3 et 4).

La complexité des conduites associées à l'utilisation des médicaments psychotropes repose sur la difficulté à dégager cette limite entre consommation et dépendance, l'ensemble des comportements de consommation, bien que revêtant des formes singulières, pouvant s'inscrire dans une continuité. Pour Baumann et ses collaborateurs, la consommation s'inscrit dans une trajectoire d'usage : les psychotropes sont d'abord pris pour une étiologie 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 (118). L'originalité de notre approche est sans nul doute de ne pas s'être focalisée sur une population particulière, mais d'avoir étudié l'ensemble des consommateurs qui recouvrent plusieurs entités cliniques identifiables.

Il est alors possible d'évoquer deux démarches principales pouvant impliquer un médicament dans le développement d'une pharmacodépendance. D'une part le médicament peut avoir été pris initialement dans un but thérapeutique, la dépendance s'installant insidieusement (classe 2 et 3 pour le bromazépam ou le zolpidem) ; d'autre part, le médicament peut être avoir été détourné de son usage, notamment dans le cadre d'un

usage compulsif chez le polyconsommateur (classe 4). Des difficultés subsistent néanmoins autour de la définition des typologies de consommation et de surconsommation déterminant un seuil de dépendance. La dépendance est multiple : la consommation elle-même, la régularité et la durée des prises seraient des indicateurs de dépendance. Une étude menée en Angleterre auprès de consommateurs de médicaments psychotropes a mis en évidence trois profils : un premier groupe croirait en l'efficacité des psychotropes, aurait conscience des effets négatifs et de la dépendance et serait favorable à l'automédication ; un second aurait réalisé une adaptation heureuse autour de cette consommation, la dépendance étant acceptée ; enfin un troisième groupe consommerait de manière épisodique, aurait une perception positive des psychotropes, l'automédication leur donnant le sentiment de participer à la prise en charge de leur santé (118, 119).

Dans une perspective plus qualitative, cette étude a effectivement permis l'identification et la caractérisation de différents profils de consommateurs de médicaments psychotropes cliniquement distincts et ayant des comportements de consommations similaires au sein des groupes. Le modèle en classes latentes semble donc présenter un potentiel de discrimination efficace, et ce, à deux niveaux :

- une discrimination « intra-médicament » : pour un même médicament, il a été possible de distinguer différents profils de consommations et d'individualiser la pharmacodépendance pour les molécules présentant un potentiel connu ;
- une discrimination « inter-médicament » : les résultats pour les classes de médicaments psychotropes étudiés mettent en évidence des modalités de consommation bien distinctes, en lien, notamment, avec leurs modalités de prescription.

Si nous considérons les résultats obtenus avec le bromazépam et le zolpidem, les groupes de consommateurs identifiés à partir de l'analyse en classes latentes sont conformes aux données épidémiologiques et à celles des enquêtes officielles conduites par les CEIP. Nous retrouvons une consommation d'anxiolytiques et hypnotiques largement répandue dans une population de sujets majoritairement âgés et plus souvent de sexe féminin. La surreprésentation des femmes est un phénomène constant et bien documenté, qui se vérifie à tout âge. En outre, les trois niveaux de « toxicomanies médicamenteuses » classiquement distingués apparaissent nettement à travers l'analyse : une toxicomanie de trafic chez des sujets polytoxicomanes ayant des comportements de transgression (classe 4), une toxicomanie secondaire chez des patients présentant une pathologie psychiatrique probable (classe 3), et enfin une toxicomanie sociale licite liée à une surconsommation culturelle et

prescrite (classe 2). Le point tout particulièrement intéressant pour l'état des connaissances est l'identification de ce dernier groupe de consommateurs, à la frontière entre consommation et pharmacodépendance, dont nous supputons l'existence sans pour autant qu'elle ait été mise en évidence formellement dans les travaux réalisés jusqu'alors dans le domaine. Une étude récente réalisée par le service médical d'une CPAM, dont l'objectif était d'évaluer le risque de passage d'une consommation contrôlée vers une dépendance aux anxiolytiques chez un petit échantillon de primo-consommateurs, a montré qu'après douze semaines de traitement, 83% d'entre eux étaient encore anxieux et 23% présentaient une dépendance (120).

Pour les benzodiazépines et apparentés, dont le potentiel d'abus et dépendance est aujourd'hui bien connu, nous retrouvons donc dans notre étude les caractéristiques de la pharmacodépendance décrites dans la littérature. Pour le zolpidem en particulier, l'enquête officielle réalisée en 2002 par le réseau des CEIP distinguait deux types de populations de consommateurs par rapport à l'effet recherché : les utilisateurs chroniques de doses élevées mais ayant une utilisation thérapeutique, pouvant correspondre à nos classes 2 et 3, et une population présentant un « mésusage » ou « abus » à la recherche d'un effet autre qu'« hypnotique », correspondant à la classe 4 (121). En 2007, le zolpidem était classé en première position parmi les médicaments figurant sur les ordonnances falsifiées (44, 84).

Pour la paroxétine, antidépresseur pour lequel aucun potentiel d'abus ou de dépendance n'a été décrit à ce jour, l'analyse en classes latentes a mis en évidence des différences, non plus au niveau de la consommation elle-même, mais au niveau du cadre de prescription. A côté d'une classe de consommateurs qualifiés de « non problématiques », il est possible de distinguer deux autres groupes. D'une part, des consommateurs dont la non conformité de la prescription aux recommandations est importante, essentiellement non liée à l'antidépresseur mais plutôt aux autres psychotropes associés (classe 2) ; nous sommes alors confrontés à la même problématique qu'avec le bromazépam ou le zolpidem, celle d'une prescription de médecine générale pas toujours contrôlée. D'autre part, il existe une classe minoritaire de patients que nous pensons plus graves, suivis par un médecin spécialiste, pour lesquels la sévérité des troubles de la santé mentale peut entraîner le développement plus fréquent d'une pharmacodépendance et, de ce fait, l'émergence de comportements de transgression (classe 3).

Enfin, pour l'oméprazole, témoin négatif pour lequel nous n'attendions pas de comportements de consommation problématique, la LCA a montré deux classes qui semblent correspondre à deux niveaux de gravité des pathologies pour lesquelles il est prescrit.

2.2.2. Caractérisation de la prescription de médicaments psychotropes

D'une manière globale dans notre étude, la prescription des médicaments psychotropes émanait d'un médecin généraliste dans la grande majorité des cas, ceci étant encore plus marqué pour les anxiolytiques et hypnotiques que pour l'antidépresseur étudiés. Cette tendance retrouvée au niveau national (34) semble exister dans les pays européens voisins : les prescriptions de psychotropes étaient le fait des médecins généralistes pour 82 % des hypnotiques, 79 % des anxiolytiques et 56 % des antidépresseurs dans l'étude de Ohayon et ses collaborateurs (33).

Cette prescription des psychotropes paraît s'inscrire dans celle, plus globale, des prescriptions de produits pharmaceutiques en général, comme en témoigne la dépense pharmaceutique globale de la France. Elle s'intègre ainsi pour une large part à une polythérapie pharmaceutique somatique, pouvant expliquer la chronicité de certains traitements. Dans la pratique en médecine générale, plaintes somatiques et psychiques s'entrecroisent, le traitement des troubles psychiques restant tributaire d'un impératif somatique (118, 122).

La pratique des médecins généralistes demeure bien ancrée dans le cadre d'une médecine somatique, mais peut également témoigner d'une ouverture plus marquée aux questions de santé mentale. Cependant, une telle ouverture implique, d'une part une formation spécialisée et approfondie dans l'approche diagnostique et thérapeutique des pathologies psychiatriques, et d'autre part, des consultations ciblées, régulières et d'une durée adéquate. Or la part de la formation médicale dévolue à cet enseignement est limitée, tant au cours de la formation initiale universitaire que de la formation continue. De plus, les techniques de communication ne sont que rarement abordées au cours des études médicales (1, 63). Par ailleurs, l'organisation de la pratique des médecins généralistes n'est pas toujours compatible avec la mise en place de consultations de longue durée. C'est ainsi que le taux de prescription par patient augmente avec le volume de la clientèle. Plus les médecins reçoivent de patients quotidiennement, plus ils prescrivent de médicaments en général et de psychotropes en particulier. La prescription semble donc liée à la gestion de la clientèle et la délivrance du médicament représenterait un moyen de gérer la cadence des visites et de gagner du temps de consultation (1, 122).

Dans ce contexte, il n'est pas surprenant de constater que les pratiques de prescription des médecins peuvent s'écarter des recommandations thérapeutiques. Cet écart peut concerner la posologie, la durée ou l'indication du traitement psychotrope. Il est cependant complexe de donner une définition univoque de ce qu'est une « prescription adéquate de médicaments

psychotropes ». La définition légale repose sur les critères d'AMM, qui peuvent être parfois restrictifs.

Dans notre étude, la fréquence globale de non conformité aux recommandations relatives aux associations de médicaments psychotropes est importante, même pour les groupes de consommateurs qualifiés de « non problématiques ». Cette non conformité est surtout liée aux associations impliquant plusieurs anxiolytiques et/ou hypnotiques. Il faut toutefois nuancer ceci par le fait que, comme nous l'avons précisé précédemment, nous avons pu surestimer cette fréquence de non conformité aux recommandations. Par ailleurs, l'application de la recommandation limitant la prescription des hypnotiques et des anxiolytiques respectivement à quatre et douze semaines semble également peu respectée, au vu des longues durées moyennes de traitement observées dans notre analyse. Une étude conduite il y a une dizaine d'années auprès de médecins généralistes du Réseau Sentinelle Aquitaine, a montré que les prescriptions d'anxiolytiques-hypnotiques étaient maintenues pendant au moins un an chez 17% des patients ayant une prescription de ces médicaments à l'inclusion (123). Les données de l'Assurance maladie montrent également que le taux annuel de consommateurs ayant eu au moins quatre remboursements pour une même classe thérapeutique était de 7% pour les anxiolytiques et 3.7% pour les hypnotiques en 2000, sachant que 90% des prescriptions étaient réalisées par un médecin généraliste (34). Dans l'étude de Baumann et collaborateurs, les résultats sont concordants avec les données connues : en France, le recours aux psychotropes date d'au moins 5 ans pour plus de la moitié des consommateurs, et d'au moins 10 ans pour le tiers. Cette chronicité observée pourrait être une des explications de la surconsommation de médicaments psychotropes (118).

Cette « surprescription » en terme de durée comme de nombre de molécules psychotropes peut-elle être expliquée par une prévalence des troubles psychiatriques plus élevée en France ? Les études épidémiologiques conduites sur des échantillons représentatifs de la population française montrent qu'une large proportion de sujets présente ou a présenté au cours de la vie des symptômes psychiatriques permettant de poser un diagnostic de trouble psychiatrique selon les critères internationaux, en particulier des troubles dépressifs et anxieux, notamment chez les sujets âgés. La prévalence des troubles psychiatriques apparaît plus élevée en France que dans les autres pays européens. Les données de l'étude ESEMeD montrent toutefois que ce critère est loin d'être suffisant 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 médicaments psychotropes est une des plus faibles d'Europe (32, 124).

Les bases de données dont nous disposions pour ce travail n'incluaient pas de renseignements cliniques. Nous ne pouvions donc pas situer la prescription du médicament psychotrope dans un cadre diagnostique et il n'existe que peu d'études qui se sont attachées à étudier l'adéquation de la prescription de psychotropes au diagnostic psychiatrique. L'étude ESMed est l'une des rares à avoir rapproché ces deux notions. Elle souligne ainsi que la moitié des sujets français présentant un trouble psychiatrique n'ont pris aucun traitement psychotrope au cours de l'année écoulée. Chez les sujets répondant aux critères de troubles dépressifs, seul un quart des sujets ont été traités par antidépresseurs en France, comme dans les autres pays participants, et près de la moitié de ces sujets ont été traités par anxiolytiques en monothérapie. En revanche près d'une personne sur cinq ne présentant aucun trouble psychiatrique a fait usage de psychotropes, essentiellement des anxiolytiques (32). Une étude récente réalisée par l'Assurance maladie avait pour objectif d'évaluer l'adéquation des instaurations de traitement ambulatoire par ISRS aux indications de l'AMM. Même si le diagnostic de dépression caractérisée était identifié dans plus de la moitié des cas, dans 22,1 % des cas, aucune pathologie psychiatrique n'avait justifié la prescription, ces patients ayant consulté pour une contrariété, une tristesse aiguë passagère, un deuil, un surmenage ou état de stress aigu. Le pourcentage des prescriptions hors AMM était de 33,7 % (133).

Ces dernières études semblent confirmer que l'inadéquation d'une prescription de médicament psychotrope peut aller dans le sens d'une surprescription (anxiolytiques-hypnotiques), d'une sous prescription (antidépresseurs), peut correspondre à un défaut de cible ou d'un non respect de l'indication. Les médicaments psychotropes sont soumis à des extensions d'indication afin d'apporter une réponse médicamenteuse à la survenue d'évènements de vie négatifs ; les frontières entre anxiété, dépression, malaise existentiel ou émotions négatives peuvent sembler parfois obscures. Les limites entre les fonctions thérapeutiques et celles dites de confort des médicaments psychotropes sont à l'origine de polémiques qui portent à la fois sur les antidépresseurs et les benzodiazépines. La population actuelle semble ne plus accepter aucune forme de malaise et cherche un bien-être permanent. Prescriptions mal assurées et demande de mieux-être psychologique ont fait basculer la perception de ces médicaments dans un conflit entre besoin, confort et dépendance. Une exigence accrue de la société à l'égard de la performance sociale et professionnelle peut donc être une explication possible à l'augmentation de la consommation (118).

Bien que voulue aussi rationnelle que possible, une prescription résulte d'un tâtonnement à deux, patient et médecin, et comporte une part irréductible de flottement laissant un peu de

jeu. Le geste de la prescription et les médicaments sont l'objet d'investissements croisés. Le pouvoir de prescrire du médecin et le pouvoir de se plaindre du patient vont converger inévitablement vers l'objet qu'est le médicament psychotrope. La prescription repose ainsi sur quatre facteurs principaux : le symptôme ou l'ensemble syndromique, le patient et sa personnalité, le médecin et ses habitudes d'exercice et le médicament lui-même. Les médecins et les patients imposent dans le recours à la consommation de psychotropes leurs propres logiques d'action (118, 119, 122, 126).

3. Perspectives d'amélioration de l'utilisation des médicaments psychotropes à l'échelle de la santé publique

L'amélioration des modalités d'utilisation des médicaments psychotropes en France repose, outre l'alliance d'une politique publique déterminée et d'un cadre légal posant des limites acceptables, sur une formation adéquate des professionnels, sur une bonne diffusion de l'information médicale auprès des prescripteurs et des utilisateurs ainsi que sur une évaluation systématique de l'impact des actions menées par les différentes institutions.

3.1. Favoriser un meilleur usage des médicaments psychotropes par les professionnels de santé

3.1.1. Améliorer la formation initiale et continue des médecins prescripteurs

Notre étude semble confirmer que les recommandations de bonne pratique sont insuffisamment respectées par les prescripteurs de notre pays, notamment en ce qui concerne 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. 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 (1). La Cour des comptes, dans son rapport de 2005 sur les comptes de la Sécurité sociale, souligne que malgré l'obligation légale de formation médicale

continue depuis la loi du 4 mars 2002³, elle ne concerne que 9 % des professionnels libéraux et reste massivement financée par l'industrie pharmaceutique (127).

Il est donc nécessaire d'améliorer la formation des médecins afin d'améliorer les stratégies diagnostiques et thérapeutiques, en particulier celle des médecins généralistes qui forment l'essentiel des prescriptions de médicaments psychotropes. Une meilleure connaissance du dispositif de soins pour la santé mentale permettrait également d'améliorer la prise en charge des patients à travers une meilleure coordination avec les professionnels spécialisés.

3.1.2. Améliorer l'élaboration et la diffusion des recommandations de bonnes pratiques

Comme nous l'avons décrit précédemment, différentes sources ont été identifiées, notamment la HAS et l'AFSSAPS mais également les conférences de consensus organisées par les associations professionnelles. Il est possible que la multiplicité des sources de référence, même si elles sont compatibles, 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 par ailleurs soulevé deux points essentiels : le premier est que ces recommandations manquent de clarté pour les médecins libéraux qui mentionnent une difficulté de lecture. Le second point est qu'il existe des lacunes dans la diffusion de ces recommandations, les méthodes interactives les plus efficaces n'étant pas utilisées, notamment pour les supports informatiques (128).

Une étude réalisée par le CEIP de Nantes a montré qu'une action de prévention et d'information auprès des professionnels de santé, menée par le CEIP et l'Assurance maladie, a permis de réduire de 14% la proportion de patients recevant des doses excessives de médicaments psychotropes (128).

Un effort doit donc être fait pour améliorer l'accessibilité des recommandations de bonnes pratiques aux prescripteurs à qui elles sont destinées.

³ Loi 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé

3.1.3. Des mesures spécifiques aux médicaments psychotropes

En dehors des recommandations déjà mentionnées, il est fondamental de rappeler qu'il est nécessaire, lors du renouvellement d'une prescription de tout médicament psychotrope, de réévaluer la nécessité du traitement. De plus, la question de la pertinence d'une prise en charge psychothérapeutique concomitante devrait être régulièrement posée, afin d'éviter le risque d'installer un traitement chronique. Une collaboration active entre médecins prescripteurs et pharmaciens, intégrant échanges d'informations, dépistage par les pharmaciens des dépendances médicamenteuses ou même consultation d'encouragement au sevrage par les pharmaciens, pourrait contribuer à une prise en charge optimale des patients et éviter des prescriptions de complaisance (63).

3.2. Assurer l'information et l'éducation sur les règles d'utilisation des médicaments psychotropes

Si les professionnels de santé doivent être informés des bonnes pratiques en vertu des règles de l'art, les patients doivent aussi obtenir une information de qualité sur les soins utiles, afin qu'ils puissent modifier leurs demandes et comportements, comme le précise la loi du 4 mars 2002⁴, qui consacre le droit des patients à l'information.

L'usage rationnel des médicaments psychotropes en France impose que le grand 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.

Aucune campagne d'information nationale n'avait été menée jusqu'à présent sur le thème de la santé mentale ou celui des psychotropes. Comme nous l'avons mentionné, l'INPES a mis en place, dans le cadre du plan pour la psychiatrie et la santé mentale 2005-2008, une campagne d'information centrée sur les différents troubles dépressifs et leurs possibilités de traitement à la suite de l'enquête réalisée sur le même thème.

D'autres campagnes d'information sur l'ensemble des médicaments psychotropes pourraient être également proposées par les institutions compétentes dans la poursuite de cet objectif.

⁴ Loi 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé

3.3. Poursuivre l'objectif de caractérisation de la consommation de médicaments psychotropes en France

Les besoins en épidémiologie dans le champ de la psychiatrie et la santé mentale ont été soulignés par le dernier plan gouvernemental. Notre étude s'inscrit directement dans cette démarche : le modèle d'analyse en classes latentes semble représenter un véritable moyen pour caractériser les comportements de consommation de médicaments psychotropes, au delà même de la pharmacodépendance. Il pourrait être utilisé comme un outil de repérage des consommations problématiques de médicaments psychotropes pour les professionnels du champ de l'addictovigilance, avant l'apparition d'une pharmacodépendance.

En termes de santé publique, son application pourrait être étendue, voire généralisée à d'autres bases de données de médicaments psychotropes, dans un objectif d'alerte et de prévention. De plus, de nouvelles requêtes auprès des CPAM pourraient permettre d'identifier des facteurs déterminant les comportements de consommation, notamment si nous disposions de variables socio-démographiques supplémentaires et/ou de données cliniques.

Afin de mieux comprendre l'évolution de la consommation de médicaments psychotropes et les effets secondaires des médicaments, le rapport de l'OPEPS insiste sur la nécessité de constituer des études de cohortes fondées sur un suivi de plusieurs années de personnes représentatives de la population. Les axes d'études à développer sont ainsi 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 ; enfin la connaissance des effets secondaires d'une consommation chronique, notamment chez les personnes âgées.

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.

Ces études pharmaco-épidémiologiques représentent la pierre angulaire nécessaire à la mise en place d'un système de veille et de régulation efficace des médicaments psychotropes en France.

Références bibliographiques

1. Briot M. Rapport sur le bon usage des médicaments psychotropes. Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé (OPEPS), 2006. www.assemblee-nationale.fr consulté le 14 janvier 2009.
2. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Glossaire <http://www.afssaps.fr/> le 14 mai 2009.
3. Article L5111-1 du Code de la Santé publique modifié par Loi n°2007-248 du 26 février 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament. <http://www.legifrance.gouv.fr> consulté le 14 mai 2009.
4. Organisation Internationale de Contrôle des Stupéfiants (OICS). Guide de formation. Convention Unique sur les Stupéfiants de 1961. Première partie : le système international de contrôle des stupéfiants. www.incb.org consulté le 21 avril 2009.
5. Senon J.L., Sechter D., Richard D. Thérapeutique psychiatrique. Paris: Hermann, 1995, 1243p.
6. European Pharmaceutical Market Research Association. Anatomical Classification. Guidelines 2009. <http://www.ephmra.org/> consulté le 15 mai 2009.
7. Stahl S.M. Psychopharmacologie essentielle. Paris : Flammarion, 2002, 601p.
8. Dictionnaire Vidal 2009. 85^{ème} édition.
9. Dorosz P. Guide pratique des médicaments. Paris : Maloine, 2006, 1891p.
10. Haute Autorité de Santé. Affections psychiatriques de longue durée - Troubles anxieux graves. Guide Affection de Longue Durée, Juin 2007. <http://www.has-sante.fr> consulté le 13 janvier 2009.
11. Banque de Données Automatisée sur les Médicaments (BIAM) <http://www.biam2.org> consulté le 6 mai 2009.

12. Neal M. Pharmacologie médicale 3^{ème} édition ; Bruxelles : De Boeck Université, 2007, 104p.
13. Senon J.L. Les neuroleptiques. www.senon-online.com consulté le 9 juin 2009.
14. Bordet R. Neuroleptiques ou antipsychotiques, Typiques ou atypiques ? La lettre du pharmacologue 2004 ;18(3):81-86.
15. Arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants. Journal Officiel du 7 juin 1990. <http://www.legifrance.gouv.fr> consulté le 27 avril 2009.
16. Arrêté du 7 octobre 1991 fixant la liste des substances de la liste I des substances vénéneuses à propriété hypnotique et/ou anxiolytique dont la durée de prescription est réduite. Journal Officiel du 21 novembre 1991. <http://legifrance.gouv.fr> consulté le 27 avril 2009.
17. Arrêté du 7 avril 2005 portant application de la réglementation des stupéfiants à certains médicaments à base de clorazépate dipotassique administrés par voie orale. Journal Officiel du 15 avril 2005. <http://legifrance.gouv.fr> consulté le 27 avril 2009.
18. Arrêté du 1^{er} février 2001 relatif à l'application de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de flunitrazépam administrés par voie orale et arrêté du 1^{er} février 2001 relatif à la durée de prescription et au fractionnement de la délivrance des médicaments à base de flunitrazépam administrés par voie orale. Journal Officiel du 7 février 2001. <http://legifrance.gouv.fr> consulté le 30 avril 2009.
19. Haute Autorité de Santé. Recommandations de bonne pratique. Recommandations professionnelles. <http://www.has-sante.fr> consulté le 11 mai 2009.
20. Référence Médicale Opposable 47 <http://mach02.chez.com> consulté le 14 janvier 2009.
21. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. Service des recommandations et références professionnelles. Prise en charge d'un épisode dépressif isolé de l'adulte en ambulatoire. Recommandations, mai 2002. <http://www.has-sante.fr> consulté le 11 mai 2009.

22. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte. Recommandations, octobre 2006. <http://www.afssaps.fr/> consulté le 13 janvier 2009.
23. Haute Autorité de Santé. Prise en charge des complications évolutives d'un épisode caractérisé de l'adulte. Recommandations professionnelles, avril 2007. <http://www.has-sante.fr> consulté le 13 janvier 2009.
24. Haute Autorité de Santé. Affections psychiatriques de longue durée - Troubles anxieux graves. Guide Affection de Longue Durée, Juin 2007. <http://www.has-sante.fr> consulté le 13 janvier 2009.
25. Référence Médicale Opposable 04 <http://mach02.chez.com> consulté le 14 janvier 2009.
26. Haute Autorité de Santé. Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale. Recommandations, décembre 2006. <http://www.has-sante.fr> consulté le 13 janvier 2009.
27. Fédération française de psychiatrie. Stratégies thérapeutiques à long terme dans les psychoses schizophréniques. Conférence de consensus FFP – UNAFAM - ANAES , janvier 1994. <http://psydoc-fr.broca.inserm.fr> consulté le 19 janvier 2009.
28. Fédération française de psychiatrie. Schizophrénies débutantes : diagnostic et modalités thérapeutiques. Conférence de consensus en 2003 FFP - ANAES – DGS, janvier 2003. <http://psydoc-fr.broca.inserm.fr> consulté le 19 janvier 2009.
29. Haute Autorité de Santé. Schizophrénie. Guide Affection de Longue Durée, juin 2007. <http://www.has-sante.fr> consulté le 19 janvier 2009.
30. Zarifian E. Mission générale concernant la prescription et l'utilisation des médicaments psychotropes en France. Extraits <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/> consulté le 15 juillet 2009.

31. Begaud B. Association pour la Recherche Méthodologique en Pharmacovigilance (ARME). Dictionnaire de pharmaco-épidémiologie, 3ème édition. Bordeaux : Arme pharmacovigilance Editions ; 1998, 124 p.
32. Gasquet I. Nègre-Pagès L. Fourrier A., Nachbaur G., El-Hasnaoui A., Kovess V., Lépine J.P. Usage de psychotropes et troubles psychiatriques en France : résultats de l'étude épidémiologique ESEMeD/MHEDEA 2000/(ESEMeD) en population générale. *Encéphale* 2005; 31:195-206.
33. Ohayon M.M., Lader M.H. Use of psychotropic medication in the general population of France, Germany, Italy, and the United Kingdom. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:817-25.
34. Lecadet J., Vidal P., Baris B., Vallier N., Fender P., Allemand H. et le groupe *Médipath*. Médicaments psychotropes : consommation et pratiques de prescription en France métropolitaine. II. Données nationales, 2000. *Revue Médicale de l'Assurance maladie* 2003; 34(2):75-84.
35. Beck F., Legleye S., Spilka S., Briffault X., Gautier A., Lamboy B., Léon C., Wilquin J.L. Les niveaux d'usage des drogues en France en 2005. Exploitation des données du Baromètre santé 2005 relatives aux pratiques d'usage de substances psychoactives en population adulte, *Tendances*, 2006, 48, 6p. www.ofdt.fr consulté le 17 mars 2009.
36. Drogues et dépendance, Données essentielles, 2005. <http://www.ofdt.fr> consulté le 5 juin 2009.
37. Beck F., Legleye S., Spilka S. Les drogues à 17 ans. Évolutions, contextes d'usages et prises de risque. *Tendances* 2006 ; 49 :6p.
38. Paris V., Renaud T., Sermet C. Des Comptes de la santé par pathologie. Un prototype sur l'année 1998. *Etudes et Résultats*, 2002, 188 : 8p. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES). <http://www.sante.gouv.fr/> consulté le 24 juillet 2009.

39. Caisse Nationale de l'Assurance Maladie. Dossier MEDIC'Assurance Maladie 2006. Médicaments remboursés : analyse des principales évolutions de l'année 2006. Point d'information, 2007. www.ameli.fr consulté le 2 juillet 2009.
40. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Analyse des ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France 1997-2007, 9^{ème} édition, 2009. <http://www.afssaps.fr/> consulté le 27 juillet 2009.
41. Clerc M.E. Les dépenses de médicaments remboursables en 2007. Etudes et Résultats 2008, 634 : 8p. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES). <http://www.sante.gouv.fr/> consulté le 24 juillet 2009.
42. European Commission. The State of Mental Health in the European Union, 2004, 79p. <http://ec.europa.eu> consulté le 20 juillet 2009.
43. Haute Autorité de Santé. Améliorer la prescription des psychotropes chez la personne âgée. Propositions d'actions concertées 2007 <http://www.has-sante.fr/> consulté le 16 juillet 2009.
44. Cadet-Taïrou A., Gandilhon M., Toufik A., Evrard I. Phénomènes émergents liés aux drogues en 2006. Huitième rapport du dispositif TREND 2008, Saint-Denis, OFDT, 191p.
45. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Médicaments et conduite automobile. Mise au point, mars 2009. <http://www.afssaps.fr/> consulté le 4 juin 2009.
46. Observatoire européen des drogues et des toxicomanies. Résumé de la question spécifique : Drogues et conduite automobile. Rapport annuel 2007 sur l'état du phénomène de la drogue en Europe. www.droques.gouv.fr consulté le 4 juin 2009.
47. Benzodiazepine Driving Collaborative Group, Lagier G. Are benzodiazepines a risk factor for road accidents? *Drug Alcohol Depend* 1993; 33:19-22.
48. Barbone F., McMahon A.D., Davey P.G., Morris A.D., Reid I.C., McDevitt D.G., MacDonald T.M. Association of road-traffic accidents with benzodiazepine use. *Lancet* 1998; 352:1331-36.

49. Barker M.J., Greenwood K.M., Jackson M., Crowe S.F.. Cognitive effects of long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. *CNS Drugs* 2004; 18:37-48.
50. Lagnaoui R., Begaud B., Moore N., Chaslerie A., Fourrier A., Letenneur L., Dartigues J.-F., Moride Y. Benzodiazepine use and risk of dementia: a nested case-control study. *J Clin Epidemiol* 2002; 55:314-8.
51. 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.
52. Leipzig R.M., Cumming R.G., Tinetti M.E. Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis: I. Psychotropic drugs. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47:30-9.
53. Institut national de Prévention et d'Education pour la Santé. Prévention des chutes chez les personnes âgées à domicile. <http://www.inpes.sante.fr> consulté le 11 juin 2009
54. Pierfitte C., Macouillard G., Thicoipe M., Chaslerie A., Pehourcq F., Aïssou M., Martinez B., Lagnanoui R., Fourrier A., Bégaud B., Dangoumau J. Moore N. Benzodiazepines and hip fractures in elderly people: case-control study. *BMJ* 2001; 322:704-8.
55. Haute Autorité de Santé. Audition publique. Abus, dépendances et polyconsommations: stratégies de soins, février 2007. <http://www.has-sante.fr> consulté le 16 juin 2009.
56. 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. OFDT 2004 : Saint-Denis, 251 p. www.ofdt.fr consulté le 17 mars 2009.
57. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP). Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse (OPPIDUM). Résultats de l'enquête 18 - octobre 2006. <http://www.afssaps.fr/> le 14 mai 2009.

58. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP). Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse (OPPIDUM). Résultats de l'enquête 17 - octobre 2005. <http://www.afssaps.fr/> le 14 mai 2009.
59. Reynaud M., Parquet P.J., Lagrue G. Les pratiques addictives : usage, usage nocif et dépendance aux substances psychoactives. Paris : Odile Jacob, 2000 : 273p.
60. American Psychiatric Association – DSM-IV-TR. Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 4^{ème} édition, Texte Révisé (Washington DC, 2000). Traduction française par J.-D. Guelfi et al, Masson, Paris, 2003, 1120 p.
61. Organisation Mondiale de la Santé. CIM-10/ICD-10. Classification Internationale des Troubles Mentaux et des Troubles du Comportement. Critères diagnostiques pour la recherche. Paris : Masson, 1994 :226p.
62. Reynaud M. et al. Usage nocif de substances psychoactives : Identification des usages à risque, outils de repérage , conduites à tenir. Rapport au Directeur général de la Santé. Paris : La Documentation française, 2002 : 278 p.
63. Lemoine P. Médicaments psychotropes : le big deal ? Revue Toxibase, 2001. www.toxibase.org consulté le 8 juillet 2009.
64. Fenina A., Geffroy Y., Duée M. Les comptes nationaux de la santé en 2007. Etudes et Résultats, 2008, 655 : 8p. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES). <http://www.sante.gouv.fr/> consulté le 24 juillet 2009.
65. Organisation de Coopération et de développement économiques. Eco-Santé OCDE 2008. www.oecd.org/sante/ecosante consulté le 15 juillet 2009.
66. Loi du 1^{er} juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme. Journal Officiel du 2 juillet 1998. <http://www.legifrance.gouv.fr/> consulté le 20 juillet 2009.

67. Règlement (CE) n°726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments. <http://eur-lex.europa.eu/> consulté le 20 juillet 2009.
68. Décret du 13 mars 1995 relatif à la pharmacovigilance et modifiant le code de la santé publique. <http://www.legifrance.gouv.fr/> consulté le 20 juillet 2009.
69. Décret du 29 janvier 2004 relatif à la pharmacovigilance et modifiant le Code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat). <http://www.legifrance.gouv.fr/> consulté le 20 juillet 2009.
70. Décret du 26 décembre 2007 relatif à la pharmacovigilance pour les médicaments à usage humain et modifiant le Code de la santé publique (dispositions réglementaires). <http://www.legifrance.gouv.fr/> consulté le 20 juillet 2009.
71. Arrêté du 28 avril 2005 relatif aux bonnes pratiques de pharmacovigilance. Journal Officiel du 26 mai 2005. <http://www.legifrance.gouv.fr/> consulté le 20 juillet 2009.
72. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Activités Pharmacodépendance (Addictovigilance). <http://www.afssaps.fr/> consulté le 12 février 2009.
73. Décret du 31 mars 1999 relatif aux substances vénéneuses et à l'organisation de l'évaluation de la pharmacodépendance, modifiant le code de la santé publique. Journal officiel du 1^{er} avril 1999. <http://www.sante.gouv.fr/> consulté le 24 juillet 2009.
74. Décret du 5 février 2007 relatif aux substances vénéneuses et modifiant le Code de la santé publique. Journal Officiel du 7 février 2007. <http://www.legifrance.gouv.fr/> consulté le 24 juillet 2009.
75. Article R. 5132-100 du Code de la santé publique. <http://www.legifrance.gouv.fr/> consulté le 24 juillet 2009.
76. Article R.5132-112 du Code de la santé publique. <http://www.legifrance.gouv.fr/> consulté le 24 juillet 2009.

77. Micallef J., Pradel V., Thirion X, Jolliet P., Lapeyre-Mestre M. Utilisation des bases de données de l'Assurance Maladies par les Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance : exemples, intérêts et perspectives. *Thérapie* 2004, 59(6) : 581-588.
78. Victorri-Vigneau C., Basset G., Bourin M., Jolliet P. Impacts de la nouvelle réglementation du flunitrazépam sur la consommation d'hypnotiques. *Thérapie* 2003 ; 58(5) : 425-430.
79. Lapeyre-Mestre M ; Llau M.E., Gony M., Navel A.M., Bez J., Grau M., Montastruc J.L. Opiate maintenance with buprenorphine in ambulatory care : a 24-week follow-up study of new users. *Drug Alcohol Depend* 2003; 72:297-303.
80. Frauger E., Thirion X., Chanut C., Natali F, Debruyne D., Saillard C, Pradel V., Reggio P., Micallef J. Détournement d'usage du trihexyphénidyle (Artane®, Parkinane®): tendances récentes. *Thérapie* 2003; 58(6) : 541-547.
81. Pradel V., Thirion X, Ronfle E., Masut A., Micallef J., Bégaud B. Assessment of a doctor-shopping for high dosage buprenorphine maintenance treatment in French region: development of a new method for prescription database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004; 13(7): 473-81.
82. Palle C., Lemieux C.,Prisse N., Morfini H. Les centres spécialisés de soins aux toxicomanes et les centres de cure ambulatoire en alcoologie en 2006. *Focus* 2008. <http://www.ofdt.fr/> consulté le 11 juin 2009.
83. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP). Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse (OPPIDUM). Résultats de l'enquête 19 - octobre 2007. <http://www.afssaps.fr/> le 14 mai 2009.
84. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP-Addictovigilance). OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible). Résultats de l'enquête 2007. <http://www.afssaps.fr/> le 15 mai 2009.

85. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Soumission chimique. Résultats de l'enquête 2005. www.afssaps.fr consulté le 27 juillet 2009.
86. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Soumission chimique. Résultats de l'enquête 2006. www.afssaps.fr consulté le 27 juillet 2009.
87. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Soumission chimique. Résultats de l'enquête 2007. www.afssaps.fr consulté le 27 juillet 2009.
88. European Medicines Agency. Guideline on the packaging information of medicinal products for human use authorised by the community, march 2007 <http://www.emea.europa.eu> consulté le 22 juillet 2009.
89. Commission des Communautés européennes. Proposition de Directive du Parlement Européen et du Conseil modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. Bruxelles, le 10.12.2008. <http://eur-lex.europa.eu/> consulté 8 septembre 2009.
90. Commission des Communautés européennes. Proposition de Règlement de Directive du Parlement Européen et du Conseil modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance des médicaments à usage humain, le règlement (CE) n° 726/2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments. Bruxelles, le 10.12.2008. <http://eur-lex.europa.eu/> consulté 8 septembre 2009.
91. Richard N. Du médicaments aux drogues. Les risques liés aux stupéfiants et Psychotropes. Exemples sur 10 ans. <http://www.afssaps.fr/> consulté le 22 juillet 2009.
92. Loi du 4 janvier 1993 relative aux relations entre professions de santé et l'assurance maladie. Journal Officiel du 5 janvier 1993. <http://www.legifrance.gouv.fr> consulté le 23 juillet 2009.

93. Le Pape A., Sermet C. Les références médicales opposables sur le médicament : bilan de trois années d'application. Questions d'économie de la santé 1998;14:6p. Institut de Recherche et Documentation en Economie de le Santé (IRDES). <http://www.irdes.fr> consulté 10 juillet 2009.
94. Allemand H., Jourdan M.F. Sécurité sociale et références médicales opposables. Revue Médicale de l'Assurance Maladie 2000; 3: 47-53.
95. Arrêté du 3 février 2005 portant approbation de la convention nationale des médecins généralistes et des médecins spécialistes Journal Officiel du 11 février 2005 page 2275. <http://www.legifrance.gouv.fr> consulté le 23 juillet 2009.
96. Loi du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie. Journal Officiel du 17 août 2004. <http://www.legifrance.gouv.fr> consulté le 23 juillet 2009.
97. Arrêté du 18 juillet 2005 relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments. Journal Officiel du 2 août 2005. <http://www.legifrance.gouv.fr/> consulté le 28 août 2009.
98. Glikman J., Pazart L., Casadebaig F., Philippe A., Lachaux B., Kovess V., Cochet, Faurisson C., Terra J.L., Durocher A. Etude de l'impact de la conférence de consensus «Stratégies thérapeutiques à long terme dans les psychoses schizophréniques». Encéphale 1999; 25(6): 558-68.
99. Lachaux B, Casadebaig F, Philippe A, Ardiet G. Pharmacology of antipsychotic prescription practices for schizophrenic patients (1995 and 1998 cross sectional surveys). Encéphale 2004; 30:46-51.
100. Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie. Plan gouvernemental de lutte contre les drogues illicites, le tabac et l'alcool 2004-2008. <http://www.droques.gouv.fr/> consulté le 21 juillet 2009.
101. Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie. Plan triennal de lutte contre la drogue et de prévention des dépendances (1999-2000-2001). <http://www.droques.gouv.fr/> consulté le 21 juillet 2009.

102. Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie. Plan gouvernemental de lutte contre les drogues et les toxicomanies 2008-2011. <http://www.drogues.gouv.fr/> consulté le 21 juillet 2009.
103. Chan Chee C., Beck F., Sapinho D., Guilbert P. La dépression en France – Enquête Anadep 2005, Saint-Denis : INPES, coll. Études santé, 2009 : 208 p.
104. Ministère de la santé et des sports. Plan psychiatrie et santé mentale 2005-2008 <http://www.sante-sports.gouv.fr/> consulté le 27 juillet 2009.
105. Ministère de la santé et des sports. Bilan de la première année de mise en oeuvre du Plan psychiatrie et santé mentale 2005-2008, 2008 <http://www.sante-sports.gouv.fr/> consulté le 27 juillet 2009.
106. Ministère de la santé et des sports. Bilan de la deuxième année de mise en oeuvre du Plan psychiatrie et santé mentale 2005-2008, 2008 <http://www.sante-sports.gouv.fr/> consulté le 27 juillet 2009.
107. Ministère de la santé et des solidarités. La prise en charge et la prévention des addictions : Plan 2007-2011. <http://www.sante.gouv.fr/> consulté le 27 juillet 2009.
108. Victorri-Vigneau C., Sébille V., Marais M., Simon D., Pivette J., Jolliet P. Epidemiological characterisation of pharmacodependence behaviour : the example of antidepressant drugs. *Soumis pour publication.*
109. Bellanger L., Vigneau C., Pivette J., Jolliet P., Sébille V. Use of extreme value theory for identifying a threshold characterizing patient's over-consumption of psychotropic drugs. *Soumis pour publication.*
110. McCutcheon, A. L. 1987. *Latent class analysis*. Sage University Paper series on Quantitative Applications in the Social Sciences, series No. 07-064. Newbury Park, CA : Sage.
111. Uebersax J. Latent Class Analysis. <http://ourworld.compuserve.com/homepages/jsuebersax> consulté le 22 avril 2009.

112. Saporta G. L'analyse en variables latentes. CNAM, 2006.
<http://cedric.cnam.fr/~saporta/latentes.pdf> consulté le 21 avril 2009.
113. Nylund K.L., Asparouhov T., Muthén B.O. Deciding on the number of classes in latent class analysis and growth mixture modelling : A Monte Carlo simulation study. *Structural Equation Modeling*, 2007; 14(4): 535-569.
114. Magidson J., Vermunt J.K. Latent Class Models. In *The SAGE Handbook of Quantitative Methodology for the Social Sciences* Edited by David Kaplan. Thousand Oaks, CA: SAGE Publications, 2004, 511 p.
115. Agrawal A., Lynskey M.T., Madden P.A.F. *et al.* A latent class analysis drug abuse/dependence : results from the National Epidemiological Survey on Alcohol and Related Conditions. *Addiction*, 2006; 102 :94-104.
116. Reboussin B.A., Song E-Y., Shrestha A. *et al.* A latent class analysis of underage problem drinking: Evidence from a community sample of 16-20 year olds. *Drug and Alcohol Dependence* 2006; 83: 199-209.
117. Chung H., Flaherty B.P., Schafer J.L. Latent class logistic regression: application to marijuana use and attitudes among high school seniors. *J.R. Statist. Soc. A* 2006; 169(Pt 4):723-743.
118. Baumann M., Alla F., Empereur F. Psychotropes et dépendances. Profils des consommateurs et trajectoires de leurs comportements. OFDT, 2001.
119. Papet N., Senon J.L. Toxicomanies médicamenteuses : clair-obscur des dépendances. In Reynaud *et al.* *Traité d'addictologie*, 2006 Editions Flammarion SA.
120. Barthelmé B., Poirot Y. Niveau d'anxiété et de dépendance des primoconsommateurs d'anxiolytiques : une étude de psychométrie. *Presse Med* 2008; 37:1555-60.
121. Victorri-Vigneau C., Dailly E., Veyrac G., Jolliet P. Evidence of zolpidem abuse and dependence : results of the French Centre for Evaluation and Information on Pharmacodependence (CEIP) network survey. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64(2): 198-209.

122. 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. <http://www.erudit.org> consulté le 24 août 2009.
123. Ortega V., Maurice-Tison S., Demeaux J.L., Salamon R., Verdoux H. Modalités de prescription des traitements psychotropes en médecine générale. Enquête observationnelle auprès du Réseau Sentinelle Aquitaine. Concours Médical 2001 ; 123 :734-38.
124. 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 2004;347:12p. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES). <http://www.sante.gouv.fr/> consulté le 24 août 2009.
125. Kuhn F., Pedailles S., Pull M.T., Guyon F.X., Thielly P. Adéquation à l'autorisation de mise sur le marché des instaurations de traitement par inhibiteurs spécifiques de la recapture de sérotonine. Revue Médicale de l'Assurance Maladie 2006;37:1-7.
126. Odier B. Psychopathologie de la prescription quotidienne de psychotropes. Revue française de psychanalyse 2002; 2:541-47. <http://www.cairn.info> consulté le 8 juillet 2009.
127. La Cour des Comptes. Sécurité Sociale 2005. <http://www.ccomptes.fr/> consulté le 26 août 2009.
128. Victorri-Vigneau C., Basset G., Jolliet P. How a novel programme for increasing awareness of health professionals resulted in a 14% decrease in patients using excessive doses of psychotropics drug in western France. Eur J Clin Pharmacol 2006; 62: 311-6.

Liste des Annexes

Annexe 1 - Modèle théorique d'une analyse en classes latentes dans le cas de variables observées binaires

Annexe 2 - Estimation des paramètres d'un modèle d'analyse en classes latentes dans le cas de variables observées binaires

Annexe 3 – Formulation mathématique des indices d'adéquation AIC et BIC

Annexe 4 – Méthode utilisée par le logiciel Latent GOLD® pour diagnostiquer et prendre en compte la dépendance locale dans un modèle d'analyse en classes latentes binaire

Annexe 1 - Modèle théorique d'une analyse en classes latentes dans le cas de variables observées binaires

Soient :

- p variables observées dichotomiques $X_1, X_2, \dots, X_p$ prenant les valeurs 0 ou 1
- $x_i = (x_{i1}, \dots, x_{ip})$ le vecteur de « réponses binaires » de l'individu i ($i=1, \dots, n$), c'est à dire son profil de réponse
- Y : variable latente à C classes

Deux types de probabilités sont estimées par le modèle :

- π_m : probabilité *a priori* d'appartenir à la classe latente m ($m=1, \dots, C$). Ces probabilités sont appelées « **probabilités de classe latente** » et correspondent à la prévalence de la classe m.
- p_{jm} : probabilité que $X_j = 1$ ($j=1, \dots, p$) pour un individu de la classe m. Ces probabilités sont appelées « **probabilités conditionnelles** ».

Lorsque les probabilités d'appartenance aux classes (π_m) sont observées, la **probabilité conjointe** que l'individu i soit dans la classe latente m et qu'il présente le profil de réponse x_i est la suivante, sous l'hypothèse d'indépendance conditionnelle :

$$\Pr(X_{i1} = x_{i1}, \dots, X_{ip} = x_{ip}, Y = m) = \Pr(X_{i1} = x_{i1}, \dots, X_{ip} = x_{ip} / Y = m) \pi_m = \prod_{j=1}^p \Pr(X_{ij} = x_{ij} / Y = m) \pi_m$$

Lorsque les réponses sont binaires, il est possible d'utiliser la loi binomiale :

$$\Pr(X_i = x_i, Y = m) = \pi_m \cdot \prod_{j=1}^p p_{jm}^{x_{ij}} (1 - p_{jm})^{1-x_{ij}}$$

Dans le cas de variables observées dichotomiques, le modèle est ainsi défini par :

$$\Pr(X_i = x_i) = \sum_{m=1}^C \pi_m \prod_{j=1}^p p_{jm}^{x_{ij}} (1 - p_{jm})^{1-x_{ij}}$$

Cette équation correspond à la **probabilité marginale de réponse**, c'est à dire à la probabilité pour un individu i de présenter le vecteur réponse x_i .

Après construction du modèle, on obtient la **probabilité a posteriori** qu'un individu de vecteur x_i appartienne à la classe latente m :

$$\Pr(Y = m / X_i = x_i) = \frac{\Pr(X_i = x_i, Y = m)}{\Pr(X_i = x_i)} = \frac{\pi_m \prod_{j=1}^p p_{jm}^{x_{ij}} (1 - p_{jm})^{1-x_{ij}}}{\sum_{m=1}^C \pi_m \prod_{j=1}^p p_{jm}^{x_{ij}} (1 - p_{jm})^{1-x_{ij}}}$$

Annexe 2 - Estimation des paramètres d'un modèle d'analyse en classes latentes dans le cas de variables observées binaires

Les paramètres ont été estimés par la méthode du maximum de vraisemblance avec un algorithme EM (Expectation-Maximization).

La log-vraisemblance du modèle s'écrit :
$$l = \sum_{i=1}^n \ln \left(\sum_{m=1}^C \pi_m \prod_{j=1}^p p_{jm}^{x_{ij}} (1 - p_{jm})^{1-x_{ij}} \right)$$

Par maximisation de celle-ci, on obtient l'estimation des paramètres :

- les probabilités d'appartenance à une classe latente :

$$\hat{\pi}_m = \frac{\sum_{i=1}^n \Pr(Z = m / X_i = x_i)}{n}$$

- les probabilités conditionnelles :

$$\hat{p}_{jm} = \frac{\sum_{i=1}^n x_{ij} \Pr(Z = m / X_i = x_i)}{n \hat{\pi}_m}$$

Annexe 3 – Formulation mathématique des indices d'adéquation AIC et BIC

Akaike Information Criterion (AIC)

$$AIC = -2 \ln \left(\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \frac{1}{\sigma_i^2} \right) + 2(n + 1)$$

Bayesian Information Criterion (BIC)

$$BIC = -2 \ln \left(\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \frac{1}{\sigma_i^2} \right) + \ln(n) (n + 1)$$

avec :

- l = log-vraisemblance du modèle
- n = nombre de paramètres du modèle
- m = nombre de classes latentes du modèle
- p = nombre de variables observées du modèle

Annexe 4 – Méthode utilisée par le logiciel Latent GOLD® pour diagnostiquer et prendre en compte la dépendance locale dans un modèle d'analyse en classes latentes binaire

Dans Latent GOLD®, la dépendance locale est prise en compte en incluant dans le modèle un ou plusieurs paramètres d'effets directs. Pour identifier s'il est nécessaire d'inclure un ou plusieurs effets directs, les résidus bivariés (BVR) sont utilisés.

Chaque résidu bivarié correspond à une statistique du Chi-2 de Pearson divisée par le nombre de degrés de liberté. Ainsi, pour toutes les combinaisons de paires de variables observées, cette statistique compare les fréquences observées dans la table de contingence des variables aux fréquences attendues sous le modèle en LCA correspondant supposant l'indépendance locale.

$$BVR = \frac{\chi^2_{Pearson}}{ddl} \quad \text{avec} \quad \chi^2_{Pearson} = \sum_{i,j} \frac{(O_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}} \quad \text{où :}$$

- O_{ij} représente les effectifs observés dans la table de contingence croisant les variables observées i et j
- E_{ij} représente les effectifs correspondants prédits par le modèle sous l'hypothèse d'indépendance locale :

$$E_{ij} = \left(\sum_{m=1}^C \pi_m \left(\prod_{i=1}^{x_i} p_{im} \right) \left(\prod_{j=1}^{x_j} p_{jm} \right) \right) * N$$

Une valeur de BVR supérieure à 1 indique que le modèle n'explique pas correctement les associations observées entre les deux variables observées concernées. Ainsi, pour chaque résidu bivarié supérieur à 1, un effet direct est inclus dans le modèle, afin de prendre en compte cette trop grande association résiduelle. Cela consiste à combiner les deux variables observées dépendantes en une seule, donc à créer une variable à quatre modalités comme cela est décrit dans le tableau 2 ci-dessous (18,19).

Nouvelle variable (effet direct)	Variables observées	
	A	B
AB		
1	1	1
2	1	2
3	2	1
4	2	2

Titre de Thèse : Caractérisation pharmaco-épidémiologique des modalités d'utilisation des médicaments psychotropes. Application d'un modèle d'analyse en classes latentes aux bases de données de la Caisse Régionale de l'Assurance Maladie des Pays de la Loire

RESUME DE LA THESE

La consommation de médicaments psychotropes est un problème de santé publique majeur en France, pays dont la consommation est parmi les plus importantes d'Europe. Cette utilisation massive est associée à des conséquences sanitaires, sociales et économiques préoccupantes. De nombreuses actions ont été entreprises par les pouvoirs publics pour réduire cette consommation, notamment au niveau réglementaire. Il n'existe cependant pas à ce jour de données issues d'études pharmaco-épidémiologiques dont l'objectif principal serait d'évaluer l'usage des médicaments psychotropes en population générale et de caractériser les consommateurs, notamment les sujets présentant une surconsommation.

L'addictovigilance repose sur le réseau national des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance, qui outre le recueil et l'évaluation des cas d'abus et de pharmacodépendance liés à la prise de substances psychoactives, sont impliqués dans de nombreux travaux de recherche dans le domaine. Une analyse en classes latentes a été appliquée aux bases de données de l'Assurance Maladie de la région Pays de la Loire, afin d'identifier et de caractériser des profils de consommateurs de trois médicaments psychotropes parmi les plus consommés dans notre pays. Cette méthode statistique exploratoire permet de déterminer des sous-groupes d'individus à partir de données qualitatives, en postulant l'existence d'une variable latente, non observable directement mais dont nous pouvons observer les effets à travers les comportements de consommation. Nous avons ainsi pu mettre en évidence des profils de consommateurs cliniquement distincts pour chaque médicament étudié et proposer des pistes d'amélioration dans l'utilisation des médicaments psychotropes à l'échelle de la santé publique.

MOTS-CLES

Analyse en classes latentes, médicaments psychotropes, pharmacodépendance, pharmaco-épidémiologie, surconsommation.