

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2013

N°184

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES de MEDECINE GENERALE

par

François LANCELOT

né le 25 novembre 1980 à Nantes

Présentée et soutenue publiquement le 22 janvier 2013

**PREVALENCE DES PSYCHOTROPES DANS UNE POPULATION DE MEDECINE
GENERALE ET IDENTIFICATION DES FREINS A L'ARRET DU TRAITEMENT**

Président : Monsieur le Professeur Rémy SENAND

Directeur de thèse : Madame le Docteur Sophie FERREOL

Liste des abréviations

%	pourcentage
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ex AFSSAPS)
AFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
APA	American Psychiatric Association
ATC	Classification anatomique, thérapeutique et chimique
CIM	Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes
DSM	Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders
ESEMeD	European Study of the Epidemiology of Mental Disorders
INPES	Institut national de prévention et d'éducation pour la santé
INSEE	Institut national de la statistique et des études économiques
INSERM	Institut national de la santé et de la recherche médicale
ISRS	Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine
IRSNA	Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
OICS	Organe international de contrôle des stupéfiants
OMS	Organisation mondiale de la santé

Table des matières

1. Introduction	7
2. Rappels sur les psychotropes	9
2.1. Définition des médicaments psychotropes.....	9
2.2. Les anxiolytiques.....	11
2.2.1. Les benzodiazépines.....	11
2.2.2. Les anxiolytiques non benzodiazépiniques	15
2.2.2.1. L'hydroxyzine (ATARAX®)	15
2.2.2.2. La buspirone	16
2.2.2.3. Le meprobamate (EQUANIL®)	17
2.2.2.4. L'étifoxine (STRESAM®)	18
2.3. Les hypnotiques.....	19
2.3.1. Les benzodiazépines.....	20
2.3.2. Les apparentés aux benzodiazépines	21
2.3.2.1. Le zopiclone (IMOVANE®)	21
2.3.2.2. Le zolpidem (STILNOX®).....	23
2.3.3. Les anti-histaminiques H1	25
2.3.3.1. L'alimémazine (THERALENE®)	25
2.3.3.2. La doxylamine (DONORMYL®)	26
2.3.3.3. La mélatonine (CIRCADIN®).....	27
2.4. Les antidépresseurs.....	28
2.4.1. Iproniazide et dérivés	29
2.4.2. Imipramine et dérivés	29
2.4.3. Les ISRS.....	29
2.4.4. Les ISRSNA.....	32
2.4.5. Les autres mécanismes.....	33
2.4.6. Stratégie d'utilisation des antidépresseurs	33
2.5. Les thymorégulateurs.....	37
2.5.1. Le lithium (THÉRALITE®).....	37
2.5.2. L'acide valproïque	38

2.5.3. La carbamazépine (TEGRETOL®)	40
2.5.4. Lamotrigine (LAMICTAL®)	41
2.5.5. Stratégie d'utilisation des thymorégulateurs	41
2.6. Les neuroleptiques	42
2.6.1. Les neuroleptiques typiques (1 ^{ère} génération)	43
2.6.2. Les neuroleptiques atypiques (2 ^{nde} génération)	44
2.6.3. Utilisation des neuroleptiques	45
3. Matériels et méthode	47
3.1. Objectifs de l'étude	47
3.1.1. Objectif principal	47
3.1.2. Objectifs secondaires	48
3.2. Type d'étude	48
3.3. Population étudiée	48
3.3.1. Critères d'inclusion	48
3.3.2. Critères d'exclusion	48
3.4. Méthode de recueil des données	49
3.5. Types de données recueillies	49
3.6. Méthode d'analyse des données	50
4. RÉSULTATS	50
4.1. Répartition géographique des consultations de médecine générale réalisées dans cette étude	51
4.2. Caractéristiques de la population étudiée	52
4.2.1. Distribution des âges	52
4.2.2. Répartition des sexes	53
4.2.3. Milieu urbain ou (semi-)rural	53
4.3. Prévalence des psychotropes dans la population étudiée	53
4.3.1. Prévalence des patients prenant un psychotrope, selon le sexe	53
4.3.2. Prévalence des patients selon la classe du psychotrope	54
4.4. Caractéristiques de la population prenant des psychotropes	55
4.4.1. Distribution des sexes	55
4.4.2. Distribution des âges	55
4.4.3. Distribution des lieux d'habitation	56
4.4.4. Troubles cognitifs	56
4.4.5. Suivi psychiatrique	56

4.4.6. Distribution des psychotropes dans la population	56
4.4.6.1. Selon l'âge.....	57
4.4.6.2. Selon le sexe.....	58
4.4.6.3. Selon le lieu de vie.....	59
4.4.7. Selon la classe de psychotrope	60
4.4.7.1. Anxiolytique	60
4.4.7.2. Hypnotique	61
4.4.7.3. Antidépresseur	63
4.4.7.4. Thymorégulateur	64
4.4.7.5. Neuroleptique.....	65
4.4.8. Durée de consommation	66
4.4.8.1. Durée de consommation en fonction de l'âge	67
4.4.8.2. Durée de la consommation en fonction des sexes	67
4.4.8.3. Durée de la consommation en fonction du psychotrope	68
4.5. Connaissance de leur traitement par les patients	70
4.5.1. Indication	70
4.5.2. La fréquence de consommation	70
4.6. Freins à l'arrêt	71
4.6.1. Patients ne souhaitant pas arrêter.....	71
4.6.1.1. Caractéristiques des patients ne souhaitant pas arrêter	71
4.6.1.2. Raisons du souhait de ne pas arrêter.....	72
4.6.2. Patients souhaitant arrêter, mais poursuivant leur traitement.....	73
4.6.2.1. Caractéristiques de ces patients	73
4.6.2.2. Raisons de la poursuite du traitement	74
4.6.2.3. Discussion avec leur médecin	75
5. Discussion	76
5.1. Intérêt de l'étude	76
5.2. La méthode.....	76
5.2.1. Aspects positifs.....	76
5.2.2. Aspects négatifs	76
5.2.3. Les biais	77
5.2.3.1. Biais de sélection	77
5.2.3.2. Biais de mesure.....	77
5.2.3.3. Biais d'analyse	78
5.3. État des lieux.....	78
5.3.1. Prévalence des psychotropes.....	78

5.3.1.1. Prévalence selon l'âge	79
5.3.1.2. Prévalence selon le sexe	80
5.3.1.3. Prévalence selon le lieu de vie	81
5.3.1.4. Prévalence selon le psychotrope	82
5.3.1.5. Prévalence selon la durée de prise	95
5.3.2. Connaissance des traitements et prise en charge	96
5.3.2.1. Côté patient	96
5.3.2.2. La difficulté de la prise en charge.....	97
5.3.3. Le recours au spécialiste	98
5.3.4. L'arrêt du traitement psychotrope et les motifs de refus	100
5.3.5. La dépendance	106
5.3.6. Particularités du Finistère.....	108
5.3.7. Un dysfonctionnement français ?	111
5.3.8. Vers la fin de l'excès ?	117
6. Conclusion	120
7. Annexes.....	122
8. Bibliographie	130

1. Introduction

Le premier médicament psychotrope, la chlorpromazine (molécule aux propriétés antipsychotiques), a été découvert fortuitement au milieu du XX^{ème} siècle (1). Depuis, la pharmacopée a évolué, a été développée, et les médicaments psychotropes ont permis de révolutionner la prise en charge des pathologies psychiatriques, sans pour autant la résumer.

Leur consommation en France n'a cessé d'augmenter. En 2010, la vente de médicaments à visée neurologique représentait la 2^{ème} part de marché des médicaments en chiffre d'affaire (16%), derrière les médicaments à visée cardio-vasculaire (18,8%). La vente de médicaments psychotropes (principalement les anxiolytiques, hypnotiques, antidépresseurs, neuroleptiques) en représentait 35,3%, pour un montant avoisinant 1,2 milliard d'euros (2).

La consommation des médicaments du système nerveux central en terme de quantité est à la 1^{ère} place (en 2009) avec 31,7% de part de marché officinal, en progression de 8,4% en 10 ans (3).

En 1996, Edouard Zarifian avait secoué le monde psychiatrique avec son rapport commandé par le ministère de la santé intitulé « Mission générale concernant la prescription et l'utilisation des médicaments psychotropes en France » (4). Il tirait la sonnette d'alarme à propos de la surconsommation des médicaments psychotropes et sensibilisait les pouvoirs publics, prescripteurs et utilisateurs au risque de mésusage, surdosage, et de dépendance à ces médicaments.

La prescription de ces médicaments par les médecins est encadrée, réglementée. Mais les recommandations de bonnes pratiques ne sont pas toujours respectées. Afin de faire un état des lieux, devant les enjeux de

santé publique, l'Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé (OPEPS) a remis un rapport sur « Le bon usage des médicaments psychotropes » en 2006. Les résultats d'études répondaient à plusieurs objectifs comme évaluer les caractéristiques de la consommation de médicaments psychotropes en France, et les spécificités au niveau européen, ainsi que les facteurs explicatifs de cette évolution. Ensuite la façon d'utilisation de ces médicaments au regard des recommandations de bonne pratique a été analysée. L'efficacité des actions engagées par les pouvoirs publics et l'assurance maladie afin de lutter contre les prescriptions inadaptées a été mesurée. Des propositions ayant pour objectif la diminution de consommation de psychotropes ont été formulées (5).

Dans ce contexte de lutte en faveur d'une baisse de la consommation des médicaments psychotropes, ce travail réalise un état des lieux, et une recherche des freins à l'arrêt de la consommation de psychotropes dans une population de médecine générale.

2. Rappels sur les psychotropes

2.1. Définition des médicaments psychotropes

Le terme psychotrope vient, littéralement, du latin : de « psycho », l'esprit et « trope », qui se tourne vers. Jean Delay et Pierre Deniker, psychiatres français précurseurs, définissent ce terme en 1957 comme «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 ».

Les psychotropes agissent sur les mécanismes neurobiologiques du cerveau dans l'objectif de modifier le comportement. Ce sont des molécules à visée symptomatique.

L'Organisation des Nations Unies (ONU) via l'Organe International de Contrôle des Stupéfiants (OICS) répertorie ces molécules aux Tableaux I, II, III et IV de la Convention de 1971 sur les substances psychotropes. (6,7)

Il existe plusieurs types de classifications des médicaments psychotropes selon leur formule chimique, la base biologique de leur action, ou alors selon leurs effets cliniques.

L'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) utilise le Système de Classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique (ATC) qui liste 7 groupes de médicaments psychotropes. Nous retrouvons en particulier les psycholeptiques (incluant les neuroleptiques également appelés antipsychotiques, les anxiolytiques, hypnotiques et sédatifs), les psychoanaleptiques (regroupant les antidépresseurs et anti-démentiels). Les autres classes sont les antiépileptiques, les anesthésiques, les

analgésiques, les antiparkinsoniens et une dernière classe regroupant divers produits.

En France, la production et la commercialisation des médicaments psychotropes sont soumises à autorisation. Ils font partie du classement des substances vénéneuses prévues à l'article L. 5132-1 du Code de la Santé Publique, ayant une portée juridique. Leur délivrance par les pharmacies ne se fait que sur ordonnance médicale.

L'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) délivrée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) (ex-Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) depuis mai 2012) réglemente l'utilisation des psychotropes. Par ailleurs, l'ANSM valide des références médicales opposables (RMO) établissant des règles de bonne pratique médicale, non obligatoires, mais pouvant être citées en cas de litige.

Les psychotropes sont utilisés pour traiter des symptômes de maladies psychiatriques qui sont elles-mêmes répertoriées. Deux systèmes reconnus par les autorités servent de classification. Le premier est la CIM-10 (Classification Statistique Internationale des Maladies et des Problèmes de Santé Connexes-10^{ème} version) publiée par l'OMS. Le second est le DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux-IV^{ème} version) édité par l'Association Américaine de Psychiatrie (American Psychiatric Association, APA) et reconnu internationalement pour diagnostiquer les troubles psychiatriques.

2.2. Les anxiolytiques

Il s'agit d'une classe de psychotropes ayant pour principale indication thérapeutique de diminuer l'anxiété en induisant une sédation. On peut les retrouver dans d'autres indications telles que l'insomnie, les douleurs, l'épilepsie, le sevrage alcoolique. Les paragraphes suivants rappellent les principaux anxiolytiques utilisés en médecine générale. Leur RMO sont rappelées au tableau 98.

Tableau 98. RMO « Prescription des anxiolytiques et hypnotiques »

La prescription des hypnotiques et des anxiolytiques doit reposer sur une analyse soigneuse de la situation clinique, en cherchant à séparer ce qui relève des difficultés transitoires et des réactions à une pathologie somatique, de la pathologie psychiatrique confirmée. Elle doit être régulièrement réévaluée et tenir compte des indications de l'AMM, de la fiche de transparence et de l'arrêté du 7 Octobre 1991. Un traitement datant de plusieurs semaines ne doit pas être arrêté brutalement. Dans le cadre de cette prescription :

1. Il n'y a pas lieu, dans le traitement de l'anxiété, d'associer deux anxiolytiques (benzodiazépines ou autres).
 2. Il n'y a pas lieu d'associer deux hypnotiques.
 3. Il n'y a pas lieu de prescrire des anxiolytiques et/ou des hypnotiques sans tenir compte des durées de prescription maximales réglementaires (incluant la période de sevrage) et de les reconduire sans réévaluation régulière. Les durées de prescription doivent être courtes et ne pas excéder 4 à 12 semaines pour les anxiolytiques et 2 à 4 semaines pour les hypnotiques (2 semaines pour le triazolam).
 4. Il n'y a pas lieu de prescrire un anxiolytique ou un hypnotique sans débiter par la posologie la plus faible, sans rechercher la posologie minimale efficace pour chaque patient, ni de dépasser les posologies maximales recommandées.
-

2.2.1. Les benzodiazépines

La classe des benzodiazépines représente la plus grande partie des anxiolytiques. Trente-cinq substances sont répertoriées aux tableaux de la convention de 1971. (cf. tableau n°1)

La découverte de la première molécule de ce type, le chlordiazépoxide, par le Dr Sternbach, diplômé de l'Université de Cracovie, date de 1957, et leur première utilisation thérapeutique, des années 1960. Elles ont remplacé les barbituriques, utilisés jusqu'alors, car elles comportaient moins de risque de toxicomanie et d'effets secondaires délétères.

Leur mécanisme d'action repose sur leur structure chimique commune (un cycle diazépine fusionné avec un cycle benzène) et en particulier l'affinité de ces molécules avec le récepteur à acide γ (gamma)-aminobutyrique (GABA), lui-même contrôlant l'ouverture d'un canal chlore adjacent qui transmet une réponse inhibitrice.

Le GABA est le principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central (la moelle épinière, où il sert de médiateur à la relaxation musculaire, le tronc cérébral, le cervelet, les régions limbiques et corticales). On estime qu'il est présent dans 40% des synapses du cortex cérébral. (8)

Il existe deux types de récepteurs au GABA : les récepteurs GABA_A et GABA_B. La cible des benzodiazépines est les récepteurs GABA_A, et plus particulièrement la sous-unité γ (sur les 5 sous-unités glycoprotéiques composant le récepteur). Elle réduit le renouvellement de plusieurs neurotransmetteurs incluant ceux impliqués dans les expressions émotionnelles (noradrénaline, sérotonine)(9).

Au niveau pharmacodynamique, les benzodiazépines ont un effet dose-dépendant anxiolytique, anti-convulsivant, sédatif, myorelaxant et amnésiant. Certaines benzodiazépines ont un effet prépondérant : par exemple, le clonazepam (Rivotril®) est utilisé pour ses propriétés antiépileptiques, le midazolam (Hypnovel®) est utilisé comme anesthésiant (10).

Au niveau pharmacocinétique, les benzodiazépines peuvent être absorbées par voie orale, parentérale, rectale, ou parfois inhalée dans des formes détournées. En médecine générale, la voie prescrite est principalement orale, sous forme de comprimés ou gélules, voire solution buvable. Les benzodiazépines sont alors absorbées par le tractus digestif, et métabolisées par le foie (95%) et le rein (5%) en métabolites actifs pour une partie.

Les demi-vies sont différentes et varient de 5 heures pour le témazépam à 150 heures pour le prazépam ou le diazépam, déterminant en partie leur indication.

L'intoxication aux benzodiazépines peut comprendre une dépression respiratoire, une sédation importante, parfois une hypothermie, une bradycardie, pouvant mener à une prise en charge réanimatoire. Il existe une drogue utilisée par voie parentérale pouvant accompagner cette prise en charge : le fluménazil (Anexate®) qui est un antagoniste compétitif au niveau des récepteurs des benzodiazépines, d'action rapide et de demi-vie courte.

Les effets indésirables connus depuis de nombreuses années sont l'objet d'études. Ils sont marqués, à court et plus long terme, par une possible survenue d'amnésie antérograde, une altération des fonctions psychiques (réflexion, jugement, troubles du comportement...), motrices (risque de chute), une perte de vigilance (pouvant occasionner des accidents de la voie publique), une altération de la mémoire (11).

Un phénomène d'accoutumance peut survenir, nécessitant une augmentation de la dose pour obtenir le même effet au fil des jours. Enfin il existe un risque de dépendance, particulièrement en cas d'utilisation prolongée (9).

Un syndrome de sevrage peut apparaître à l'arrêt de la consommation des benzodiazépines comprenant des symptômes psychiques (irritabilité, agressivité, désorientation voire hallucination ou véritable syndrome psychotique), et des symptômes physiques (sueurs, tremblements, diarrhées, céphalées, hypotonie), même après un décroissances très lente sur plusieurs mois. (9)

Le phénomène de rebond est quant à lui une exacerbation, à l'arrêt de la benzodiazépine, du symptôme pour lequel elle a été prescrite.

Il est parfois difficile de distinguer les symptômes d'un phénomène de rebond d'un syndrome de sevrage.

Tableau n°1 : Benzodiazépines anxiolytiques usuelles en médecine générale

Dénomination commune internationale	Nom commercial	Demi-vie
clotiazépam	Vératran®	Courte (5 à 8 heures)
oxazépam	Séresta®	
alprazolam	Xanax®	Intermédiaire (10 à 50 heures)
lorazépam	Temesta®	
bromazépam	Lexomil®	
loflazépate d'éthyle	Victan®	Longue (30 à 150 heures)
clorazépate dipotassique	Tranxène®	
diazépam	Valium®	
clobazam	Urbanyl®	
prazépam	Lysanxia®	
nordazépam	Nordaz®	

Règles d'utilisation

Les modalités de prescription sont réglementées et les recommandations sont publiées au Journal Officiel.

La plupart des traitements à visée anxiolytique ont une durée de prescription limitée à 12 semaines, et les hypnotiques à 4 semaines, période de sevrage comprise.

Pour les benzodiazépines dont l'usage est détourné par les toxicomanes flunitrazépan (Rohypnol®), clorazépanate dipotassique (Tranxène®) clonazépan (Rivotril®), la prescription sur ordonnance sécurisée est obligatoire.

La prescription doit être adaptée en particulier en fonction de l'âge, des fonctions hépatiques et rénales. En effet, il existe alors un risque d'accumulation des métabolites avec survenue d'un surdosage pouvant entraîner les effets indésirables énoncés plus haut.

Selon la HAS, leur SMR est important. Ils sont pris en charge par les régimes d'assurance maladie au taux de 65% (sauf le tétrazépan (Myolastan®), un myorelaxant, qui n'est plus remboursé depuis décembre 2011).

2.2.2. Les anxiolytiques non benzodiazépaniques

2.2.2.1. L'hydroxyzine (ATARAX®)

Cette substance chimique est un dérivé de la pipérazine, non apparenté aux benzodiazépanes, antagoniste des récepteurs histaminiques H1 centraux et périphérique avec des propriétés anticholinergiques. Découvert en Belgique et mis sur le marché en 1955, son indication était le traitement de l'urticaire et du prurit en dermatologie.

Pharmacologie

L'hydroxyzine est utilisé principalement par voie orale sous forme de comprimé ou de sirop (Il existe une voie d'administration parentérale).

Il est absorbé par voie digestive rapidement avec obtention du pic plasmatique en deux heures.

Il est fortement métabolisé par le foie, dont en un dérivé, la cétirizine, molécule anti histaminique également.

La demi-vie d'élimination est de 13 à 20 heures sous forme urinaire.

En raison des effets anticholinergiques, il existe quelques contre indications d'usage telles que le glaucome par fermeture de l'angle, obstacle uréthro-prostatique avec risque de rétention urinaire.

Utilisation de l'hydroxyzine

Son efficacité dans les traitements de l'anxiété a été démontrée dans les années 60-70. Son action anxiolytique peut être liée à l'inhibition de certaines régions sous-corticales.

Ses indications: trouble mineur de l'anxiété (il ne permet pas d'être un traitement de première intention pour le trouble anxieux généralisé) (12), de l'endormissement, manifestation allergique, prémédication avant une anesthésie ou exploration fonctionnelle.

Il est une alternative aux benzodiazépines avec un risque moindre de dépendance.

2.2.2.2. La buspirone

Il s'agit d'une molécule découverte dans les années 1980 ayant un effet simplement anxiolytique sans sédation. Elle présente une affinité particulière pour les récepteurs cérébraux de type 1A à la sérotonine (5-HT), noradrénergiques et dopaminergiques, pouvant expliquer une action antidépressive par ailleurs.

Elle n'a pas de lien avec les sites de fixation GABA des benzodiazépines et ne présente pas les effets indésirables de celles-ci telles que la dépendance, ou le syndrome de sevrage éventuel.

Elle peut être utilisée en première intention dans le trouble d'anxiété généralisé (13).

Elle est consommée par voie orale sous forme de comprimé. Rapidement absorbée par le tractus digestif, le pic plasmatique est atteint en une heure et demie. Sa demi vie est de 2 à 11 heures, et son élimination par voies urinaire et hépatique.

Elle est métabolisée par le foie et le cytochrome P450 en dérivé actifs via le CYPD26. (14)

En raison de l'intervention du cytochrome P450, il existe quelques interactions notables avec des aliments comme le pamplemousse, ou d'autres médicaments (diltiazem, vérapamil) avec une augmentation des effets indésirables (sédation excessive), par diminution du métabolisme hépatique. La rifampicine diminue l'effet de la buspirone en augmentant son métabolisme hépatique.

Selon la HAS, son SMR est important (2006).

2.2.2.3. Le meproamate (EQUANIL®)

De la famille des carbamates, il a été le premier anxiolytique introduit en thérapeutique en 1955.(15)

Après avoir été largement utilisé, sa forme orale a été retirée du marché (AMM suspendue) en janvier 2012 sur ordre de l'ANSM suite à une procédure de réévaluation bénéfice-risque (risque d'effets secondaires graves, coma a l'occasion de surdosage, et mésusage lié au non respect des indications et durées de traitement).

2.2.2.4. L'étifoxine (STRESAM®)

Elle fait partie de la famille des benzosaxines, proches des benzodiazépines mais structurellement différentes.

Elle se fixe au récepteur GABA, potentialisant de manière dose-dépendante l'activité GABAergique (mécanisme « direct »), sur un site distinct des benzodiazépines, pouvant expliquer les différences cliniques observées avec celles-ci.

Par ailleurs, il a été montré que l'étifoxine par des effets modulateurs sélectifs de la synthèse des neurostéroïdes (mécanisme d'action « indirect »), renforce la transmission GABAergique.(16)

Ce médicament est consommé sous forme de gélule par voie orale. Son élimination est urinaire.

En comparaison avec le lorazépam, la sédation est moindre et les performances psychomotrices, mnésiques, non diminuées chez le sujet sain. (17)

Selon une étude, l'effet anxiolytique est plus efficace que le lorazépam avec moins d'effets secondaires et de phénomène de rebond à l'arrêt du traitement chez le sujet anxieux.(18)

Une étude de 2008 a fait le point sur l'étifoxine et rappelle que les études cliniques contrôlées et randomisées en double aveugle suggèrent que l'étifoxine est efficace sur les symptômes anxieux et permet une amélioration clinique globale des patients souffrant de Trouble de l'Adaptation avec Anxiété (TAA). Le profil de tolérance de l'étifoxine est meilleur que celui des benzodiazépines. En particulier, l'étifoxine est peu sédative et préserve les capacités mnésiques. En outre, l'arrêt du traitement par étifoxine n'induit pas de manifestations de sevrage ou de rebond anxieux.

La rapidité d'action et la tolérance de l'étifoxine pourraient être intéressantes dans la prise en charge du TAA, en alternative aux traitements anxiolytiques benzodiazépiniques. (16)

Selon la HAS, le SMR est faible et la place de l'étifoxine dans la prise en charge de l'anxiété est limitée (2011).

2.3. Les hypnotiques

Il s'agit d'une classe médicamenteuse utilisée pour induire ou maintenir le sommeil. Leur utilisation doit suivre les recommandations de la HAS pour la prise charge des patients se plaignant d'insomnie (19).

Le sommeil comprend la répétition de 4 à 5 cycles, durant chacun environ 90 minutes (cf. tableau n°2).

Tableau n°2 : Rappel sur la structure physiologique du sommeil

Phases du sommeil			Activités cérébrale et musculaire
<u>sommeil lent (activité cérébrale faible)</u> contribution au repos physique	stade I	somnolence, phase d'endormissement	diminution du tonus musculaire et de la vigilance
	stade II	sommeil léger	Sensibilité aux stimuli conservée. Représente 50% du sommeil total
	stade III	sommeil profond (slow wave sleep ou delta sleep)	ralentissement des rythmes cardiaque et respiratoire.
	stade IV		Diminution de durée avec l'âge.
<u>sommeil paradoxal (activité cérébrale intense)</u> contribution au repos psychique			atonie musculaire, activité EEG proche de celle de l'éveil. Mouvements rapides oculaires. Fréquence cardio respiratoire variable. 25 % du sommeil total. Période principale des rêves

Les cycles du sommeil varient en fonction de l'âge. En particulier chez la personne âgée, qui présente une altération précoce de la continuité du sommeil, caractérisée par une augmentation du nombre d'éveils nocturnes (en fréquence et en durée) et de changement de stades. La durée totale du sommeil et de l'efficacité du sommeil sont diminuées. Le sommeil lent profond diminue (en pourcentage et en durée) et disparaît même, le sommeil paradoxal diminue également. Chez le sujet âgé, l'endormissement survient habituellement plus tôt avec un réveil habituellement plus précoce.

2.3.1. Les benzodiazépines

Cette classe regroupe toutes les caractéristiques communes ainsi que les effets indésirables des benzodiazépines anxiolytiques.

Il existe certaines benzodiazépines hypnotiques d'action courte, et certaines d'action prolongée (cf. tableau n°3).

Elles diffèrent de leurs homologues anxiolytiques au niveau pharmacocinétique par une résorption rapide permettant d'atteindre le pic plasmatique en une demie à deux heures.

Leur demi-vie courte leur confère une action brève, diminuant les effets résiduels. En effet, la demi-vie des benzodiazépines d'action prolongée à visée hypnotique ne dépasse pas 23 heures, en comparaison de certaines demi-vie de benzodiazépines anxiolytiques pouvant atteindre 150 heures. Les RMO s'appliquent.

Leur effet sur le sommeil comprend une diminution de la latence du sommeil, une diminution du nombre de réveils, et une augmentation de la durée totale du sommeil.

Tableau n°3 : Benzodiazépines hypnotiques usuelles en médecine générale

DCI	Nom commercial	Action
lorazépam	Havlane®	Courte (8 à 10 heures)
lormétazépam	Noctamide®	
témazépam	Normison®	
nitrazépam	Mogadon®	Longue (17 à 23 heures)
estazolam	Nuctalon®	
flunitrazépam	Rohypnol®	

2.3.2. Les apparentés aux benzodiazépines

2.3.2.1. Le zopiclone (IMOVANE®)

Cette molécule faisant partie de la famille des cyclopyrrolones, commercialisées en France depuis 1987, a été la première non benzodiazépine découverte à se fixer à avec une grande affinité au récepteur GABA_A.

Elle se fixe sur les récepteurs GABA comme les benzodiazépines, mais sur un site différent, sans spécificité de sous-unité.

Elle comporte les mêmes effets anxiolytique, myorelaxant et anticonvulsivant que les benzodiazépines.

Pharmacocinétique

Elle est absorbée par voie orale sous forme de comprimé. Son absorption est rapide avec un pic plasmatique obtenu en 2 heures. Sa biodisponibilité est de 70 à 80%, sa demi-vie de 5 heures. Sa fixation aux protéines plasmatiques est faible (<60%). Elle est métabolisée par le foie (CYP3A4, CYP2E1), les métabolites formés sont principalement actifs.

L'élimination est urinaire (80%)

Pharmacodynamie

Le zopiclone augmente la durée totale du sommeil, avec diminution du stade I et augmentation des stades II, III, IV.

Tolérance

Sur volontaires sains, le zopiclone ne provoque pas ou peu d'effets résiduels le lendemain sur les performances psychomotrices selon les études.

Les personnes âgées sont particulièrement vulnérables aux sédatifs, en particulier au zopiclone dont la biodisponibilité est alors plus élevée selon des études, suggérant de réduire les doses pour une même efficacité. Il en est de même pour les patients insuffisants rénaux.

Les effets secondaires principaux sont un goût métallique ou amer, une bouche sèche, des vertiges, nausées, sueurs, céphalées, somnolence diurne, du somnambulisme, ainsi que des troubles de la mémoire, à l'instar des benzodiazépines (amnésie antérograde...) comme le confirment les données récentes (20).

Les taux de dépendance au zopiclone sont bas aux doses thérapeutiques usuelles selon les études. En revanche, ils sont augmentés chez les patients prenant des doses non recommandées, bien que le zopiclone ait

été introduit sur le marché dans une période de vigilance accrue envers les psychotropes.

Les faits de dépendances sont plus liés à l'augmentation des doses quotidiennes, plutôt qu'à une utilisation prolongée (21).

Il n'y a pas de phénomène d'accoutumance lorsque les patients sont traités de façon chronique (22).

Une revue de littérature à propos de l'énantiomère S-zopiclone n'a pas retrouvé d'effet de tolérance, ni de phénomène de rebond, mais il n'existe pas de données comparant le zopiclone et le S-zopiclone (23).

Les cas d'abus sont plutôt signalés chez les patients ayant des conduites addictives (médicaments, drogues, alcool). Parfois le zopiclone est détourné en injection, à des fins de stimulation, d'euphorie.

Selon la HAS, le service médical rendu par cette spécialité reste important dans les indications de l'AMM en 2007.

La délivrance en pharmacie se fait sur ordonnance médicale pour une durée maximale de quatre semaines.

2.3.2.2. Le zolpidem (STILNOX®)

Le zolpidem fait partie de la famille des imidazopyridines. Il est commercialisé depuis 1988.

Son efficacité est comparable aux autres hypnotiques benzodiazépiniques et non benzodiazépiniques.

Il se fixe sur le récepteur GABA_A avec une grande affinité, sur la sous-unité α_1 , ce qui lui confère une activité plus particulièrement hypnotique (les effets anticonvulsivant, myorelaxant, anxiolytique sont moindres qu'avec les benzodiazépines).

Pharmacocinétique

Le zolpidem est présenté sous forme de comprimé oral. Il est absorbé rapidement avec une biodisponibilité de 70 %. Le pic plasmatique est atteint en moyenne en 1,4 heure, la demi-vie d'élimination est de 2,1 heures.

Il est métabolisé au niveau du foie par le cytochrome P450 à 96% en trois différents composés inactifs, éliminés par voies urinaire, hépatique et entéro-hépatique.

Les doses sont à adapter en fonction de l'âge et de la fonction hépatique.

Pharmacodynamique

Le zolpidem entraîne une réduction de la phase I et allonge la durée totale du sommeil, généralement sans en altérer l'architecture, bien que certaines études aient montré une augmentation du sommeil lent léger.

Accoutumance

Les études portant sur les effets à l'arrêt du traitement et les risques de dépendance sont difficiles à mener d'un point de vue méthodologique, et à ce titre les essais cliniques manquent.

Une étude a montré que l'utilisation prolongée sur 12 mois de zolpidem n'entraînait pas d'escalade thérapeutique (24).

Aux doses thérapeutiques, le zolpidem n'entraîne pas de diminution des performances psychomotrices 8 heures après la prise dans les études menées versus placebo, avec peu d'effets résiduels, en comparaison avec certaines benzodiazépines.

Des cas de phénomène de dépendance aux doses thérapeutiques ont été décrits (25). Les méta-analyses montrent peu d'effet de rebond à l'arrêt du zolpidem, et moins qu'avec le zopiclone. Les résultats d'études sont plus nuancés chez le sujet âgé. (26)

Des cas d'accoutumance ont été décrits chez des patients qui prenaient du zolpidem à des doses plus élevées, depuis plusieurs années, ou alors chez des patients qui avaient des antécédents de dépendance aux benzodiazépines.

Son utilisation en « si besoin » est efficace et entrainerait moins de phénomènes d'accoutumance et de dépendance chez les utilisateurs à long-terme (hors recommandations). Ainsi, le manque d'essais et la possible dépendance incitent les laboratoires pharmaceutiques et les autorités sanitaires à n'autoriser la prescription du zolpidem que pour une durée maximum de quatre semaines.

Les effets secondaires principaux incluent des effets sur le système nerveux central (amnésie antérograde, céphalées, somnolence diurne, vertiges) et gastro-intestinal (nausées), et sont considérés comme peu fréquents selon les études.

Selon la HAS en 2007, le SMR du zolpidem est important.

Les différentes études comparant l'efficacité clinique et cout-efficacité entre zopiclone et zolpidem n'ont pas permis de montrer une différence significative dans leur efficacité et sécurité.

2.3.3. Les anti-histaminiques H1

Ils bénéficient de l'indication «insomnie», mais leur efficacité n'est prouvée dans aucune étude (27).

2.3.3.1. L'alimémazine (THERALENE®)

Elle fait partie de la famille des phénothiazines (possédant un noyau phénothiazine tricyclique correspondant à la fusion d'un cycle thiazine avec deux cycles benzéniques) aliphatiques. Cette famille anciennement

connue (bleu de méthylène), a donné des pesticides, des antihelminthiques, avant que l'activité antihistaminique ne soit découverte dans les années 40 (puis utilisée comme sédatif dans les années 50 avec le développement de la chlorpromazine, 1^{er} neuroleptique dérivé des phénothiazines)

Au niveau pharmacodynamique, elle a des propriétés commune à cette classe : antihistaminique (blocage du système histaminergique d'éveil situé au niveau de l'hypothalamus et ainsi induction du sommeil) en se fixant sur les récepteurs H1, anticholinergiques (fixation sur les récepteurs atropiniques et muscarinique) et adrénolytique périphérique.

L'alimémazine se prend par voie orale en comprimé ou solution.

Les données pharmacocinétiques sont faibles. En regard des propriétés générales des antihistaminiques, l'alimémazine dispose d'une biodisponibilité moyenne après importante métabolisation (élimination urinaire retrouvant peu de produit inchangé). La demi-vie est variable.

Les données d'études récentes de l'alimémazine dans son indication hypnotique manquent (particulièrement en comparaison avec d'autres hypnotiques).

Selon la HAS, le service médical rendu est faible et le rapport efficacité/effet indésirable modeste. Elle classe ce médicament en traitement de 2^{ème} intention pour l'insomnie.

2.3.3.2. La doxylamine (DONORMYL®)

Faisant également partie des phénothiazines, elle comporte les mêmes effets de classe : sédatif, anticholinergique, adrénolytique périphérique. Il s'agit d'une molécule ancienne à propos de laquelle il existe peu de littérature récente disponible.

Une étude en 1994 l'a comparée avec le zolpidem sur une durée de 2 semaines sur quelques sujets sains, qui a montré une efficacité-tolérance comparable. (abstract seul)

On retrouve les effets secondaires atropiniques possibles: hypertonie oculaire sur glaucome par fermeture de l'angle, rétention aigue d'urine si obstacle uréthro-prostatique.

La HAS mentionne la doxylamine dans le traitement de l'insomnie pour une durée maximale de 5 jours (19).

2.3.3.3. La mélatonine (CIRCADIN®)

Cette molécule est une des plus étudiées et des mieux connues dans le cycle éveil-sommeil. Il s'agit d'une hormone, dont la synthèse diminue avec l'âge, produite par l'hypophyse et jouant un rôle de régulation dans le rythme circadien, par leur fixation sur certains récepteurs cérébraux MT1 et MT2.

En France, ce médicament se présente sous forme de comprimé à libération prolongée, forme qui serait plus efficace que la forme rapide en particulier pour un sommeil de journée (par exemple pour les employés faisant les trois-huit), malgré un délai d'action prenant quelques jours. (23)

Une étude a montré, chez des patients de plus de 55 ans sains, des effets bénéfiques modestes contre l'insomnie, avec une absence d'effets secondaires et d'interaction médicamenteuse.

Une étude a montré que le raccourcissement du délai d'endormissement était équivalent au zopiclone, et que l'intensité de l'efficacité versus placebo était comparable à d'autres hypnotiques comme le zaleplon (une Z-drug à l'instar du zolpidem et zopiclone, non commercialisée en France)

et le ramelteon (hypnotique modérateur du récepteur à la mélatonine, commercialisé aux Etats-Unis depuis 2005). (28)

La HAS estime que les données cliniques de la littérature sont insuffisantes pour suggérer des effets bénéfiques de la mélatonine et que le SMR est faible.

Elle n'est pas prise en charge par le régime d'assurance maladie.

2.4. Les antidépresseurs

Avant les années 1950, la tristesse et la douleur morale étaient traitées par phytothérapie, notamment par le *Papaver Somniferum* (fleur de pavot), dont il a été établi au milieu du XVIII^{ème} siècle que l'opium était à l'origine de ses effets. Puis la teinture d'opium a été introduite et confortée pour le traitement de la dépression. Les quelques alternatives étaient le succinate dinitril, l'hématoporphyrine, et la réserpine.

La chlorpromazine, de la famille des phénothiazines, a été introduite dans au milieu du XX^{ème} siècle pour traiter la dépression (1). Pendant quelques années, les antidépresseurs avec des nombreux effets secondaires anticholinergiques ont été le traitement de première intention des états dépressifs. (29)

2.4.1. Iproniazide et dérivés

L'introduction de l'iproniazide en 1957 a rendu l'opium obsolète. D'abord utilisé pour traiter la tuberculose, les médecins se sont rendus compte que certains patients étaient euphoriques avec ce traitement (1). Il a été utilisé ensuite à visée antidépressive. L'augmentation de la concentration en noradrénaline par son effet inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) chargé de sa dégradation était démontrée. Mais les études étaient peu concluantes quant à savoir si cette propriété était à l'origine des effets antidépresseurs observés. Malgré cela, une série d'antidépresseurs IMAO a été lancée sur le marché.

L'apparition de nombreux effets secondaires et interactions médicamenteuses et alimentaires les fit tomber en disgrâce aussi rapidement qu'apparut leur succès, malgré le développement d'enzymes IMAO sélectifs (A et B) efficaces dans certains types de dépressions. (30)

2.4.2. Imipramine et dérivés

L'imipramine, première molécule tricyclique, dont l'utilisation clinique date de 1957 (1), inhibe la recapture des monoamines (la sérotonine, la dopamine, la noradrénaline). En raison de son caractère peu sélectif, cette famille comporte également de nombreux effets secondaires: antihistaminique, anticholinergique, noradrénergique, et sérotoninergique.

2.4.3. Les ISRS

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine regroupent plusieurs molécules à l'efficacité comparable: fluoxétine (Prozac®), paroxétine (Deroxat®), fluvoxamine (Floxyfral®), sertraline (Zoloft®), citalopram (Seropram®), escitalopram (Seroplex®). Ils augmentent la concentration de sérotonine dans la fente synaptique en bloquant le site de recapture au niveau du neurone présynaptique. Leur mode d'action spécifique fait qu'ils ont un meilleur profil de tolérance. Leurs effets secondaires possibles sont (liste non exhaustive) : anxiété, insomnie, nausées, céphalées, irritabilité, agressivité et violence, voire suicide dont un livre récent, réalisé par un journaliste et destiné au grand public, « Psychotropes, l'enquête » rappelle plusieurs faits divers pouvant leur être imputables (31).

Ils ont été développés en particulier pour répondre de façon légitime aux troubles dépressifs désormais mesurés, quantifiés, standardisés dans le DSM III de l'APA publié en 1980. L'un des arguments de sa création était de faciliter une approche randomisée des essais thérapeutiques afin de valider les nombreuses molécules nouvelles que les laboratoires avaient mises sur le marché depuis le début des années 1970. Le DSM répondait ainsi aux attentes (pressions ?) sociales, économiques, et des instances réglementaires (32).

En effet, avant les premières éditions du DSM (1952 et 1968), écrites en s'appuyant sur les théories de Freud (biographie individuelle, processus de l'inconscient, psychanalyse, psychodynamie), il n'existait pas de classification des maladies mentales précises car il n'y avait pas réellement de traitement spécifique. Aussi, à ces époques, le régime de sécurité sociale n'existant pas, les patients payant eux-mêmes leurs soins, les assureurs ne demandaient pas de diagnostics précis en vue de remboursement.

La psychiatrie d'alors souffrant d'un manque de reconnaissance, l'APA, subventionnée par le National Institute of Mental Health, a travaillé sur une classification des maladies mentales, sur le modèle médical organique traditionnel: plusieurs symptômes définissent une maladie spécifique.

De plus, pour la Food and Drug Administration (FDA) délivrant les autorisations de commercialisation des médicaments aux Etats-Unis, il était devenu obligatoire qu'un médicament traite une pathologie précise avec une efficacité prouvée (essais cliniques randomisés, en double aveugle).

L' « épisode dépressif caractérisé », élément central du DSM III, a suscité en particulier l'intérêt des firmes pharmaceutiques avec les ISRS.

Ces médicaments ne traitent pas une maladie, mais sont à l'origine de phénomènes neurobiochimiques qui influencent l'activité cérébrale (aussi bien chez sujet sain ou malade). Ils auraient pu être commercialisé en tant qu'anxiolytique, mais en proie à une volte-face des consommateurs et des médias, après des années d'utilisation d'anxiolytiques, entraînant dépendance et effets secondaires, il fallait trouver un nouveau marché pour leurs nouvelles molécules.

Les ISRS ont donc été commercialisés en tant qu'antidépresseurs. Les ventes se sont développées, alors que le marché des anxiolytiques baissait, pour représenter les premières ventes de médicaments aux Etats-Unis en 2000.

Dans certaines publicités aux Etats-Unis, les ISRS étaient présentés comme la solution aux problèmes familiaux, de travail, de motivation, comme auparavant les anxiolytiques, sauf que ces soucis étaient dorénavant appelés « dépression » plutôt que « stress, tension, nervosité » (33).

La fluoxétine, première molécule de ce type, a été un véritable phénomène de société, avec des ventes records : de 188 millions de dollars de gains en 1988, 1^{ère} année d'exploitation, jusqu'à rapporter 1 milliard de dollars en 1994, avant d'être rattrapé par les critiques concernant sa sécurité d'emploi, chez un public mal préparé par les professionnels aux éventuels effets secondaires (34).

L'escitalopram est l'ISRS le plus récent. Dans son rapport de 2004 sur le Seroplex®, la HAS note que ce médicament apporte une amélioration du service médical rendu mineure de niveau IV en termes d'efficacité par rapport au Seropram® dans l'indication "Traitement des épisodes dépressifs majeurs" (c'est-à-dire caractérisés).

Une revue de plusieurs essais cliniques (1991 à 2007) montre une efficacité/acceptabilité supérieure de l'escitalopram (et sertraline) versus autres antidépresseurs (35). Il a été montré plus récemment une efficacité de l'escitalopram aussi bien dans la phase aiguë qu'à plus long terme (36) .

2.4.4. Les ISRSNA

Les recherches visant à diminuer les effets secondaires des ISRS se sont orientées vers d'autres molécules : les inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine et de la noradrénaline (duloxétine (Cymbalta®) et venlafaxine (Effexor®) notamment).

En 2007, un article suggérait que leur efficacité serait comparable voire légèrement supérieure aux ISRS, mais des études supplémentaires sont nécessaires (37).

La duloxétine, selon la HAS dans son rapport de 2007 et les méta-analyses réalisées, présente une efficacité comparable à la venlafaxine et aux ISRS.

La venlafaxine, selon la HAS, est d'efficacité comparable à la sertraline dans la prévention des récives dépressives chez les patients présentant un trouble unipolaire.

2.4.5. Les autres mécanismes

La miansérine (Athymil®) est un antagoniste des récepteurs adrénergiques, histaminiques et certains types de récepteurs à la sérotonine. Elle n'a pas d'effet anticholinergique et pas de toxicité cardiaque éventuelle en comparaison avec les tricycliques (38).

La mirtazapine (Norset®), dérivé de la miansérine, est un antagoniste du récepteur α_2 adrénergique présynaptique et de certains types de récepteurs sérotoninergiques post synaptiques centraux. Elle a deux actions : augmentation de la neurotransmission noradrénergique et sérotoninergique (39).

Dans son rapport de 2002 sur le Norset®, la HAS concluait à une efficacité et une tolérance équivalente à la paroxétine, au citalopram et à la venlafaxine dans le traitement de la dépression.

La tianeptine (Stablon®) est un inducteur de la recapture de sérotonine présynaptique. Il n'a pas d'effet anticholinergique. Une méta-analyse montre qu'il n'est pas moins efficace que certains ISRS (fluoxétine, paroxétine, sertraline) (40).

L'agomélatine (Valdoxan®) est une molécule plus récente. Elle est une agoniste des récepteurs MT1 et MT2 de la mélatonine, et antagoniste des récepteurs 5HT2C (sérotonine). La HAS considère que son efficacité est modeste dans la dépression, mais que son profil de tolérance permet une meilleure adhésion au traitement.

2.4.6. Stratégie d'utilisation des antidépresseurs

Les antidépresseurs sont indiqués en première intention dans les épisodes dépressifs modérés ou sévères. La sévérité de l'épisode repose sur le nombre des symptômes retrouvés parmi ceux définissant l'épisode dépressif (cf. tableau n°4).

Tableau n°4 : Critères diagnostiques d'un épisode dépressif selon la CIM-10 d'après Boyer, 1999, Dépression et santé publique.

A. Critères généraux (obligatoires)

G1. L'épisode dépressif doit persister **au moins 2 semaines.**

G2. Absence de symptômes hypomaniaques ou maniaques répondant aux critères d'un épisode maniaque ou hypomaniaque (F30) à un moment quelconque de la vie du sujet.

G3. Critères d'exclusion les plus couramment utilisés : l'épisode n'est pas imputable à l'utilisation d'une substance psychoactive (F10-19) ou à un trouble mental organique, selon la définition donnée en F00-F9.

B. Présence d'au moins deux des trois symptômes suivants :

- (1) Humeur dépressive à un degré nettement anormal pour le sujet, présente pratiquement toute la journée et presque tous les jours, dans une large mesure non influencée par les circonstances, et persistant pendant au moins 2 semaines.
- (2) Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour des activités habituellement agréables.
- (3) Réduction de l'énergie ou augmentation de la fatigabilité.

C. Présence d'au moins un des sept symptômes suivants, pour atteindre un total d'au moins quatre symptômes :

- (1) Perte de la confiance en soi ou de l'estime de soi.
- (2) Sentiments injustifiés de culpabilité excessive ou inappropriée.
- (3) Pensées de mort ou idées suicidaires récurrentes, ou comportement suicidaire de n'importe quel type.
- (4) Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer (signalée par le sujet ou observée par les autres), se manifestant, par exemple, par une indécision ou des hésitations.
- (5) Modification de l'activité psychomotrice, caractérisée par une agitation ou un ralentissement (signalés ou observés).
- (6) Perturbations du sommeil de n'importe quel type.
- (7) Modification de l'appétit (diminution ou augmentation) avec variation pondérale correspondante.

Toutes les classes d'antidépresseurs ont un SMR important selon la HAS. Dans la stratégie thérapeutique d'un cas de dépression légère à modérée, en ambulatoire, il est recommandé de choisir l'antidépresseur le mieux toléré, le moins dangereux en cas d'absorption massive, et le plus simple à prescrire à dose efficace. Les ISRS, ISRSNA et autres antidépresseurs non imipraminiques non IMAO obéissent le mieux à ces exigences (cf. tableau n°5) (41).

On retrouve les RMO au tableau 99.

Tableau 99. RMO « Prescription des antidépresseurs »

Le traitement médicamenteux d'un patient déprimé, n'est qu'un aspect de sa prise en charge, qui comporte d'autres mesures thérapeutiques (psychothérapies interpersonnelles, psychothérapies comportementales, ...) et la prise en compte de facteurs sociaux.

Sont exclus de ce thème : les troubles paniques avec ou sans agoraphobie, les troubles obsessionnels compulsifs, l'énurésie de l'enfant, les algies rebelles.

1. Il n'y a pas lieu d'associer systématiquement en début de traitement, à un antidépresseur :

- un anxiolytique;
- ou un hypnotique;
- ou un thymo-régulateur;
- ou un neuroleptique.

Si l'importance de l'anxiété, de l'insomnie, de l'agitation, du risque de levée d'inhibition, justifie une coprescription, celle-ci doit être brève et rapidement réévaluée.

2. Il n'y a pas lieu de prescrire en première intention plus d'un antidépresseur, lors de la mise en route du traitement d'un état dépressif.

3. Il n'y a pas lieu de poursuivre, sans le réévaluer, un traitement antidépresseur plus de 6 mois après l'obtention de la rémission complète (*) de l'épisode dépressif, sauf en cas d'antécédents d'épisodes dépressifs majeurs caractérisés récurrents et rapprochés.

() Rémission complète = période durant laquelle est observée une amélioration d'une qualité suffisante pour que le patient soit considéré comme asymptomatique*

En 2008, une revue systématique portant sur 203 essais cliniques concluait à une efficacité comparable des ISRS entre eux et avec les ISRSNA avec des différences statistiques sans signification clinique. Des différences ont émergé, par exemple sur la rapidité d'action (mirtazapine>citalopram, fluoxétine, sertraline, paroxétine)(42) , ou sur les effets secondaires comme les troubles de la libido (paroxétine entraînant plus de troubles que fluoxétine, fluvoxamine, sertraline) (43).

Tous les antidépresseurs se présentent sous forme de comprimé, gélule, ou solution buvable. Ils subissent tous une métabolisation hépatique plus ou moins importante. Leur demi vie est variable, de 2 heures pour l'agomélatine, 5 heures pour la venlafaxine, 15 à 20 heures pour la paroxétine, et jusqu'à 15 jours pour la fluoxétine.

Leur biodisponibilité est également variable : 5% pour l'agomélatine, 30% pour la miansérine.

Tableau n°5 : Antidépresseurs usuels en médecine

classe	DCI	nom commercial date d'AMM	effets	effets secondaires principaux
IMAO non sélectif	iproniazide	Marsilid® 1959	2ème intention, réservée aux dépressions multirésistantes/ atypiques	effet atropinique: sécheresse buccale , constipation, rétention d'urine, sueurs, vertiges, céphalées, insomnie, hypotension orthostatique, poussée hypertensive. Levée d'inhibition. hépatite
IMAO de type A	moclobémide	Moclamine® 1990	Pas d'effet sédatif, ni anxiolytique. Métabolise la sérotonine et la noradrénaline.	meilleure tolérance que IMAO non sélectifs. Insomnie, vertiges , nausées, poussée hypertensive, hypotension orthostatique
imipraminique (ou tricyclique)	clomipramine	Anafranil® 1965	effet thymoanaleptique	effet atropinique: bouche sèche, constipation, dysurie/rétention d'urine, pression intra oculaire augmentée. Effets centraux: somnolence, confusion. Hépatite, troubles du rythme, troubles hématologiques
	amitriptyline	Laroxyl® 1974	sédatif, anxiolytique	
ISRS	fluoxétine	Prozac® 1988	sédatif, anxiolytique	asthénie, céphalée, nausées, constipation, insomnie, sommolence prise de poids, pression intra oculaire augmentée, risque de syndrome sérotoninergique. Risque suicidaire (levée inhibition en début de traitement)
	paroxétine	Deroxat® 1992		
	sertraline	Zoloft® 1996		
	citalopram	Seropram® 1994		
	escitalopram	Seroplex® 2002		
				idem ISRS, allongement QT
IRSNA	venlafaxine	Effexor® 1998	prévention des récives dépressives	nausées, prise de poids, nervosité, céphalées, vertiges, dyslipidémie
	duloxétine	Cymbalta® 2004	anxiolytique	Sécheresse buccale, nausées, diarrhée. Vertiges, dysurie. Cytolyse hépatique. Poussée hypertensive.
miansérine		Athymil® 1978	sédatif, anxiolytique	vertige, céphalées, asthénie, somnolence, dyshidrose, nausées, constipation, salivation
tianeptine		Stablon® 1987	pas d'effet sédatif, ni anxiolytique, ni effet anticholinergique secondaire	rars: douleurs abdominales, nausées, troubles du transit, insomnie/sommolence, vertiges, céphalées
mirtazapine		Norset® 1997	sédatif, anxiolytique	bouche sèche, nausée, tremblement arthralgies, leucopénie, neutropénie, thrombopénie, bradycardie
agomélatine		Valdoxan® 2009	synchronisation des rythmes circadiens. Amélioration du sommeil	nausées, vertiges, cytolys hépatique

2.5. Les thymorégulateurs

2.5.1. Le lithium (THÉRALITE®)

Métal alcalin contenu dans de nombreux minéraux (argile) et connu depuis le 19^{ème} siècle (en traitement de la goutte en Angleterre), le lithium a été (re)découvert en 1949 par John Cade, un médecin militaire australien. Son travail (sur des cochons d'Inde), peu reconnu à l'époque, a servi à Mogens Schou, psychiatre danois, à mettre en évidence le lithium comme traitement des troubles bipolaires (44,45).

D'abord utilisé en traitement curatif, il est devenu un traitement prophylactique des troubles bipolaires (46). Le lithium est utilisé en traitement d'entretien. Il est moins efficace que certains neuroleptiques (olanzapine, risperidone, haloperidol) pour le traitement à court terme des accès maniaques, car il a un délai d'action plus lent (47) .

Le lithium se prend sous forme de comprimé. Ses mécanismes d'action sont peu connus (48). Il a les mêmes effets que le sodium sur les canaux sodiques voltage-dépendants (dépolariation cellulaire). Il module le renouvellement de certaines monoamines cérébrales par des mécanismes pas totalement élucidés: augmentation de la libération sérotonine et diminution de la dopamine. Sa demi-vie est de 12 heures, sans métabolisation hépatique, son élimination urinaire (des modifications du régime sodé entraînent une modification du taux de lithium sanguin, la lithémie).

Les effets secondaires peuvent comprendre : nausées, diarrhées, tremblement des extrémités, une altération de concentration des urines, une hypothyroïdie (diminution des hormones productrice de AMPc), une hyperparathyroïdie, une prise de poids, des malformations congénitales potentielles, troubles de la fonction cardiaque tardive. Ces paramètres sont à surveiller pendant le traitement, ainsi que la lithémie (49).

La HAS stipule qu'il s'agit d'un médicament avec un SMR important, de première intention dans le traitement des troubles bipolaires.

2.5.2. L'acide valproïque

Il existe deux médicaments dérivant de l'acide valproïque ayant une indication dans le traitement des troubles bipolaires : le divalpoate de sodium (DÉPAKOTE®) et le valpromide (DÉPAMIDE®).

Utilisé comme diluant pour d'autre médicament, l'acide valproïque a d'abord été testé comme antiépileptique chez certains patients, dans les années 1960 en France. Les médecins ont découvert que ces molécules avaient des effets sédatifs lorsqu'elles étaient associées à d'autres psychotropes (barbituriques, chlorpromazine) et efficaces dans le traitement des accès maniaques. Elles ont également un effet antidépresseur (voire parfois euphorisant) lors d'utilisations seules. (50)

L'acide valproïque augmente la synthèse et facilite la neurotransmission de GABA dans certaines régions du cerveau. Il diminue le relargage d'acide hydroxybutyrique (neurotransmetteur excitateur), et diminue l'excitation neuronale médiée par l'activation des récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate)-glutamate. Il module la transmission dopaminergique et sérotoninergique. Il agit par ailleurs sur les membranes cellulaires en bloquant les canaux sodiques voltage-dépendants. Les effets cliniques sont une régulation de l'humeur et une action antiépileptique.

Le valpromide est le précurseur de l'acide valproïque. Malgré des similarités chimiques, leur pharmacocinétique diffère. Concernant l'acide valproïque, absorbé par voie orale sous forme de comprimé, le pic plasmatique est atteint en 2 à 5 heures. La métabolisation hépatique est

importante (faisant intervenir plusieurs cytochromes dont le P450). Sa demi-vie est de 9 à 18 heures (moins chez les patients prenant des médicaments inducteurs enzymatiques). L'excrétion d'acide valproïque est urinaire (dont une faible partie est inchangée).

Les effets secondaires peuvent inclure : perturbations gastro intestinales, du système nerveux central (sédation, tremblements, céphalées, vertiges, syndrome parkinsonien, démence réversible...), prise de poids, ovaires polykystiques, perturbations hématologiques, pancréatites et hépatites, malformations congénitales, etc. Ces paramètres doivent être surveillés pendant le traitement (51).

Le SMR est important dans le traitement des troubles bipolaires selon la HAS.

2.5.3. La carbamazépine (TEGRETOL®)

Ce composé tricyclique, proche de l'imipramine, a été utilisé au Japon, dans les années 1960 comme antiépileptique, en particulier chez les patients présentant des troubles de la personnalité. Le lithium n'y était pas disponible, et les médecins avaient du mal à traiter les patients en phase d'accès maniaque. Ses propriétés sur les troubles de l'humeur ont été découvertes, à l'instar du valpromide, fortuitement. Le retentissement occidental a suivi l'étude de Ballenger et Post en 1978 (52).

Son mécanisme d'action joue sur les canaux sodiques voltage-dépendant en augmentant leur période réfractaires après dépolarisation. Il en résulte une diminution de l'hyperexcitabilité neuronale.

La carbamazépine peut être prise par voie orale sous forme de comprimé ou en solution buvable. Son absorption digestive est lente. Elle subit une métabolisation hépatique importante (CYP 3A4) avec risque d'interaction avec d'autres médicaments inducteurs enzymatiques. Un métabolite actif

en dérive. Sa demi vie d'élimination est de 8 à 24 heures. Son élimination est urinaire.

Ses effets secondaires peuvent inclure: éruption cutanée, perturbation hématologique (atteinte possible de toutes les lignées), troubles neurologiques (confusion, somnolence, vertiges...), troubles digestifs, rétention d'urine (liste non exhaustive).

2.5.4. Lamotrigine (LAMICTAL®)

Les phases d'essais cliniques datent du début des années 1980. La lamotrigine a d'abord été mise sur le marché pour ses propriétés antiépileptiques. La question s'est alors posée de savoir si comme d'autres antiépileptiques (valpromide, carbamazépine) elle avait un potentiel pour traiter les troubles bipolaires. Weisler, un médecin américain a expérimenté en 1994 son utilisation sur 2 patients bipolaires réfractaires ayant échoué avec d'autres thymorégulateurs et antidépresseurs. Le succès a entraîné des études dans cette indication, et finalement son AMM dans les troubles bipolaires en France en 2009. (53)

Cette molécule intervient, au niveau cellulaire, sur les canaux sodiques et calciques voltage-dépendants, ainsi qu'au niveau synaptique en inhibant le relargage du glutamate, neurotransmetteur excitateur cérébral.

Prise sous forme de comprimé, elle est absorbée complètement par le tractus digestif avec un pic plasmatique atteint en 2 heures. Elle subit une métabolisation hépatique importante (avec risque d'interaction médicamenteuse en particulier d'autres psychotropes). Elle est excrétée par voie urinaire.

Ses effets secondaires sont comparables aux autres thymorégulateurs (prise de poids, céphalées, vertiges, éruptions cutanées...).

2.5.5. Stratégie d'utilisation des thymorégulateurs

Les thymorégulateurs sont indiqués dans le traitement des troubles bipolaires. Dans le guide médecin sur les troubles bipolaires datant de mai 2009, la HAS précise au niveau de la stratégie thérapeutique que le lithium, le divalproate de sodium et le valpromide sont des traitements de 1^{ère} intention et que la carbamazépine et la lamotrigine peuvent intervenir en 2^{nde} intention (ou adjuvante) dans la prise en charge au long cours des troubles bipolaires.

En accès maniaque : le lithium et le divalproate de sodium sont recommandés (ainsi que : olanzapine, rispéridone et aripiprazole) chez les patients non traités. Chez ceux traités : carbamazépine et valpromide sont recommandés (ainsi que : oxcarbazépine, neuroleptique conventionnel, amisulpride, clozapine).

En épisode dépressif : lithium, divalproate de sodium et carbamazépine sont recommandés (avec un antidépresseur au besoin) pour les patients non traités. Chez ceux traités : augmenter la dose du thymorégulateurs, voire ajouter un antidépresseur (ISRS en 1^{ère} intention).

2.6. Les neuroleptiques

Ces médicaments ont une indication commune : le traitement des états psychotiques. Les indications de prescription figurent dans les AMM des neuroleptiques. Parfois leur utilisation se fait hors AMM, en se basant sur la pratique clinique (54). Il existe différentes molécules, ayant des caractéristiques plus spécifiques : certaines ayant un effet essentiellement sédatif ont également une AMM dans des traitements de courte durée des symptômes anxieux associés à des troubles non psychotiques (états dépressifs sévères). Certains neuroleptiques ont obtenu une AMM pour le traitement des états maniaques et/ou la prévention des récives dans le trouble bipolaire.

Ils répondent également à des RMO, retrouvées au tableau 100.

Tableau 100. RMO « Prescription des neuroleptiques »

-
1. Il n'y a pas lieu d'administrer d'emblée, à titre préventif, des correcteurs anticholinergiques lors de la mise en route d'un traitement neuroleptique, sauf chez les malades à risques (personnes âgées, antécédents de syndrome parkinsonien...)
 2. Il n'y a pas lieu, du fait des dangers potentiels (augmentation du risque des effets secondaires atropiniques), d'associer deux correcteurs anticholinergiques.
 3. Il n'y a pas lieu, dans le traitement d'entretien de la psychose, d'associer deux neuroleptiques, même s'ils sont à polarité distincte, sauf si leur prescription est argumentée et périodiquement réévaluée
-

2.6.1. Les neuroleptiques typiques (1^{ère} génération)

Le chef de file de cette classe est la chlorpromazine (Largactil®). Il a été synthétisé par P. Charpentier en 1950 et utilisé en adjuvant en anesthésie générale. Son noyau de phénothiazine était connu depuis la fin du 19^{ème} siècle, avec ses propriétés antihistaminiques. Laborit, un chirurgien français basé en Tunisie avait utilisé de la prométhazine en prévention des chocs chirurgicaux en remarquant que cette molécule donnait « une quiétude, un état d'indifférence » au patient. De retour en France en 1950, il demanda au laboratoire Rhône-Poulenc une phénothiazine proche de la prométhazine : il obtint de la chlorpromazine. Se rendant compte de

son potentiel sédatif, anxiolytique, en psychiatrie pour les patients agités, Delay et Deniker firent des essais cliniques. La chlorpromazine obtint son AMM en 1952 (1),(55).

Ceci permit une évolution importante dans le coût et la prise en charge des patients en particulier schizophrènes : ils n'étaient plus « enfermés » à l'hôpital et pouvaient reprendre une vie sociale.

Son mécanisme d'action bloque 4 récepteurs : histaminique H1, alpha 1 adrénergique, cholinergique muscarinique et dopaminergique. Ce dernier entraîne les effets antipsychotiques.

Plusieurs neuroleptiques ont été mis sur le marché : d'autres phénothiazines (lévomépromazine, cyamémazine, propériciazine), mais aussi d'autres molécules (butyrophénones, thioxanthènes, benzamides...) avec la recherche de ce blocage des récepteurs D2 dopaminergiques. Ils se sont montrés moins efficaces sur les symptômes déficitaires de la schizophrénie, plus efficaces sur les symptômes productifs.

Les effets secondaires sont en lien avec leurs actions au niveau cérébral : prise de poids, sédation, hypotension orthostatique, sécheresse buccale, constipation, troubles de la vision, tachycardie, ainsi que syndrome extrapyramidal (en lien avec le blocage des récepteurs D2 dopaminergique au niveau basal).

2.6.2. Les neuroleptiques atypiques (2^{nde} génération)

Le premier, la clozapine, a été synthétisé en Suisse en 1958. Son efficacité a été démontrée dans la schizophrénie, en particulier chez les patients réfractaires aux autres neuroleptiques, mais les effets secondaires (agranulocytose) potentiellement létaux ont retardé sa mise sur le marché (1990 aux Etats-Unis, 1991 en France).

Les autres molécules (olanzapine, loxapine, aripiprazole...) de 2^{nde} génération partagent la même pharmacodynamie (tout en évitant l'agranulocytose) : blocage sérotoninergique post synaptique (récepteur 5HT2) important, et dopaminergique (récepteur D2) moindre, ceci entraînant moins d'effets secondaires de type parkinsonien. Une des molécules les plus récentes est la quétiapine qui a obtenu son AMM en 2010 dans la schizophrénie.

2.6.3. Utilisation des neuroleptiques

L'utilisation des neuroleptiques doit se faire avec précaution et surveillance car tous les neuroleptiques sont susceptibles d'entraîner le syndrome malin des neuroleptiques, déjà observé par Delay en 1960. Il s'agit d'un ensemble de symptômes (troubles mentaux, fièvre élevée, contractures et signes extrapyramidaux, syndrome dysautonomique avec tachycardie, déshydratation, polypnée ...), dont la cause pourrait être le blocage des récepteurs dopaminergiques dans le striatum et l'hypothalamus, pouvant mener à une prise en charge réanimatoire (56)(57).

Plusieurs méta-analyses ont été réalisées par Komossa et al. (publiées en 2009, 2010, 2011) comparant l'efficacité et la tolérance de plusieurs

neuroleptiques atypiques dans le traitement de la schizophrénie. Les résultats retrouvent un manque de données, d'essais, trop de patients perdus de vue pendant ceux réalisés, trop de biais pour pouvoir conclure formellement.

La HAS précise dans sa synthèse d'avis de la commission de la transparence de mars 2012 que les neuroleptiques atypiques constituent une classe hétérogène en terme d'efficacité et de tolérance et que les données ne permettent pas d'en privilégier un (cf. tableau 6). La clozapine reste réservée, en raison du risque d'agranulocytose, aux patients ne répondant pas aux autres traitements. La HAS a édité un référentiel pour la prise en charge des patients psychotiques (58).

Tableau n°6 : Neuroleptiques usuels en médecine générale

classe	Dénomination commune internationale	Nom commercial	génération	action	Autre indication
phénothiazines aliphatiques et pipridinées	cyamémazine	Tercian®	1ère	Anxiolytique, sédatrice	anxiété
	propériciazine	Neuleptil®		sédatrice	
	lévomépromazine	Nozinan®		Sédatrice	
bensamides substitués	amisulpride	Solian®	2ème	Antiproductive, antidéficitaire,	agressivité
	sulpiride	Dogmatil®	1ère	sédatrice à dose plus élevée	
	tiapride	Tiapridal®			
butyrophénone	halopéridol	Haldol®		antiproductive	Anxiété, syndrome dépressif
dibenzo-oxazépine	loxapine	Loxapac®		Sédatrice, antiproductive	anxiété
quinolinone	aripiprazole	Abilify®	2ème	antidéficitaire	Accès maniaque (trouble bipolaire)
benzisoazole	risperidone	Risperdal®		Antiproductive antidéficitaire	
di-benzodiazépines	olanzapine	Zyprexa®			
	clozapine	Leponex®			

3. Matériels et méthode

3.1. Objectifs de l'étude

3.1.1. Objectif principal

Évaluer la prévalence des psychotropes dans une population de médecine générale adulte.

3.1.2. Objectifs secondaires

Evaluer la connaissance de leur traitement psychotrope par les patients en terme d'indication, durée, fréquence.

Identifier les freins à l'arrêt d'une consommation de médicament psychotrope, à but anxiolytique, hypnotique, antidépresseur, dans une population de patients de médecine générale.

3.2. Type d'étude

Il s'agit d'une étude épidémiologique descriptive transversale.

3.3. Population étudiée

3.3.1. Critères d'inclusion

Les patients, âgés de 20 ans au moins, vus en consultation, au cabinet de médecine générale ou à domicile, qui avaient une prescription de médicament psychotrope (anxiolytique, hypnotique, antidépresseur, neuroleptique) identifiée dans le dossier médical ont été inclus dans l'étude.

3.3.2. Critères d'exclusion

Les patients vus pendant cette période n'ayant pas de prescription de psychotrope, ou, chez les patients présentant des troubles cognitifs, lorsque la consultation de leur dossier, ou des personnes référentes, n'a pas mis en évidence de prescription de psychotrope.

Les patients présentant des troubles cognitifs n'ont pas été inclus dans la partie explorant la connaissance de l'indication du traitement, ni dans la deuxième partie de l'étude visant à identifier les freins à l'arrêt des psychotropes.

3.4. Méthode de recueil des données

Les données ont été recueillies à partir du dossier médical et de l'interrogatoire des patients.

Le recueil des données a débuté le 19 mars 2012 et s'est terminé le 29 mai 2012. Il a eu lieu dans sept cabinets de médecine générale, lors de consultations, ou au domicile des patients vus en visite médicale, durant les périodes de remplacement.

Je garantissais l'anonymat des réponses recueillies. Il n'y a pas eu de refus de participation.

3.5. Types de données recueillies

Données recueillies à partir du dossier du patient :

-Âge

- Sexe
- Lieu de vie
- Présence de trouble cognitif (diagnostiqué par le médecin référent)
- Prise d'un médicament psychotrope ou non
- Durée de la prise du médicament psychotrope
- Suivi psychiatrique

Données recueillies à partir de l'interrogatoire des patients :

- Connaissance du traitement :
 - .connaissance de l'indication du médicament psychotrope
 - .fréquence de la prise du médicament psychotrope
- Arrêt du médicament psychotrope :
 - .essai d'arrêt déjà tenté
 - .souhait d'essai d'arrêt du médicament psychotrope
- Freins à l'arrêt

3.6. Méthode d'analyse des données

Les données ont été saisies et analysées à partir du logiciel Excel.

4. RÉSULTATS

4.1. Répartition géographique des consultations de médecine générale réalisées dans cette étude

Sept médecins ont été remplacés. Trois exercent à Brest, commune urbaine, et quatre exercent en communes rurales ou semi-rurales (figure n°1).

Figure n°1 : Répartition des médecins remplacés dans le Finistère nord.



4.2. Caractéristiques de la population étudiée

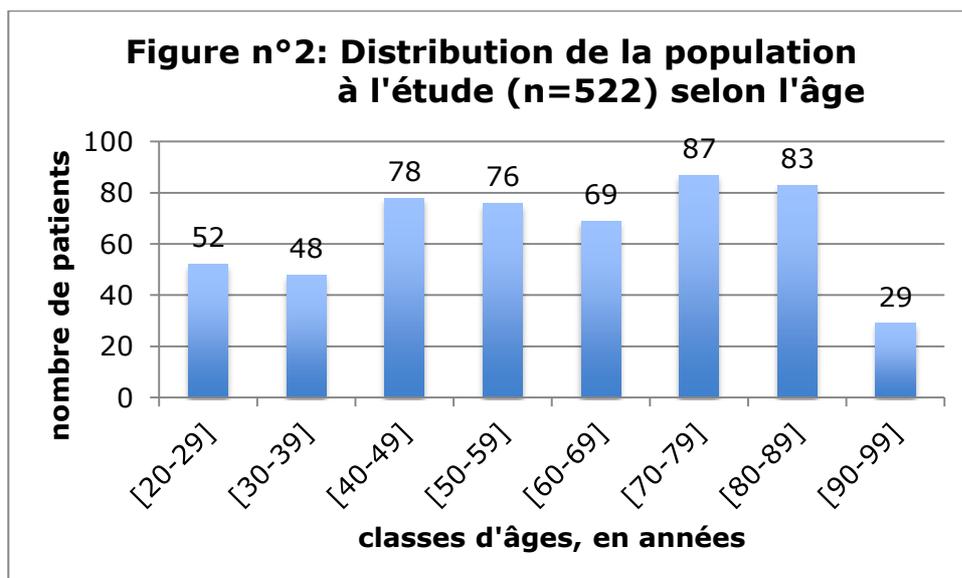
4.2.1. Distribution des âges

Cinq-cent-vingt-deux patients ont été vus en consultation de médecine générale pendant la période de l'étude.

La moyenne d'âge de la population étudiée est de 59 ans [20-98].

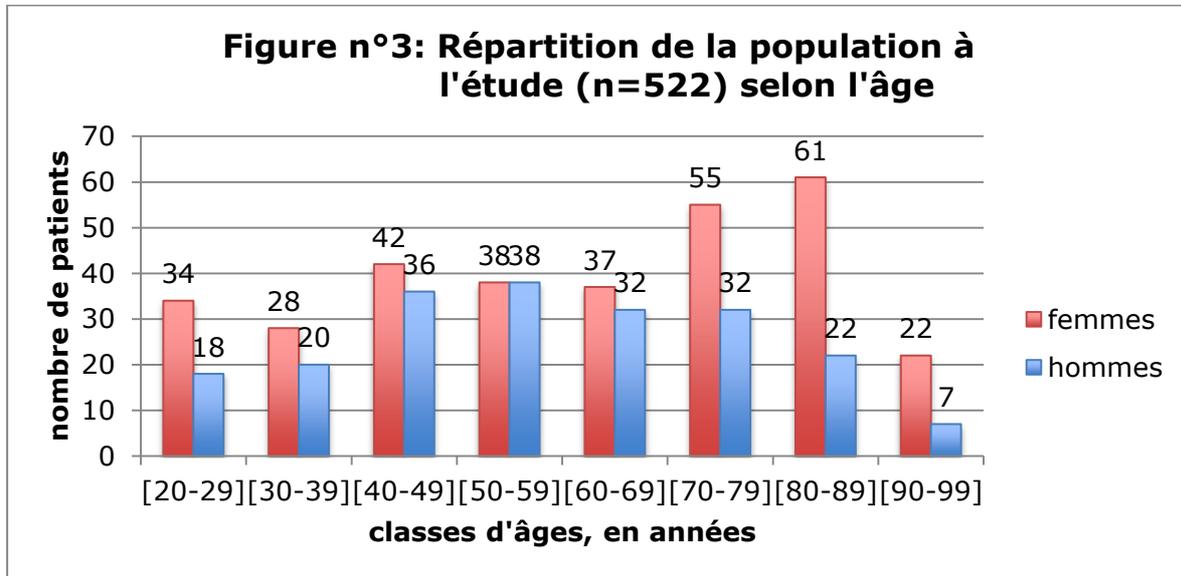
L'âge moyen des femmes est de 60,8 ans [20-98].

L'âge moyen des hommes est de 57,2 ans [20-92].



4.2.2. Répartition des sexes

La population étudiée se compose de 317 femmes, soit 60,7%, et 205 hommes, soit 39,3%.



4.2.3. Milieu urbain ou (semi-)rural

Les patients habitant en milieu rural sont 352, soit 67,4%, et en milieu urbain 170, soit 32,6%.

4.3. Prévalence des psychotropes dans la population étudiée

4.3.1. Prévalence des patients prenant un psychotrope, selon le sexe

Sur 522 patients vus en consultations de médecine générale, 154 patients prenaient au moins un psychotrope, soit une prévalence de 29,5%.

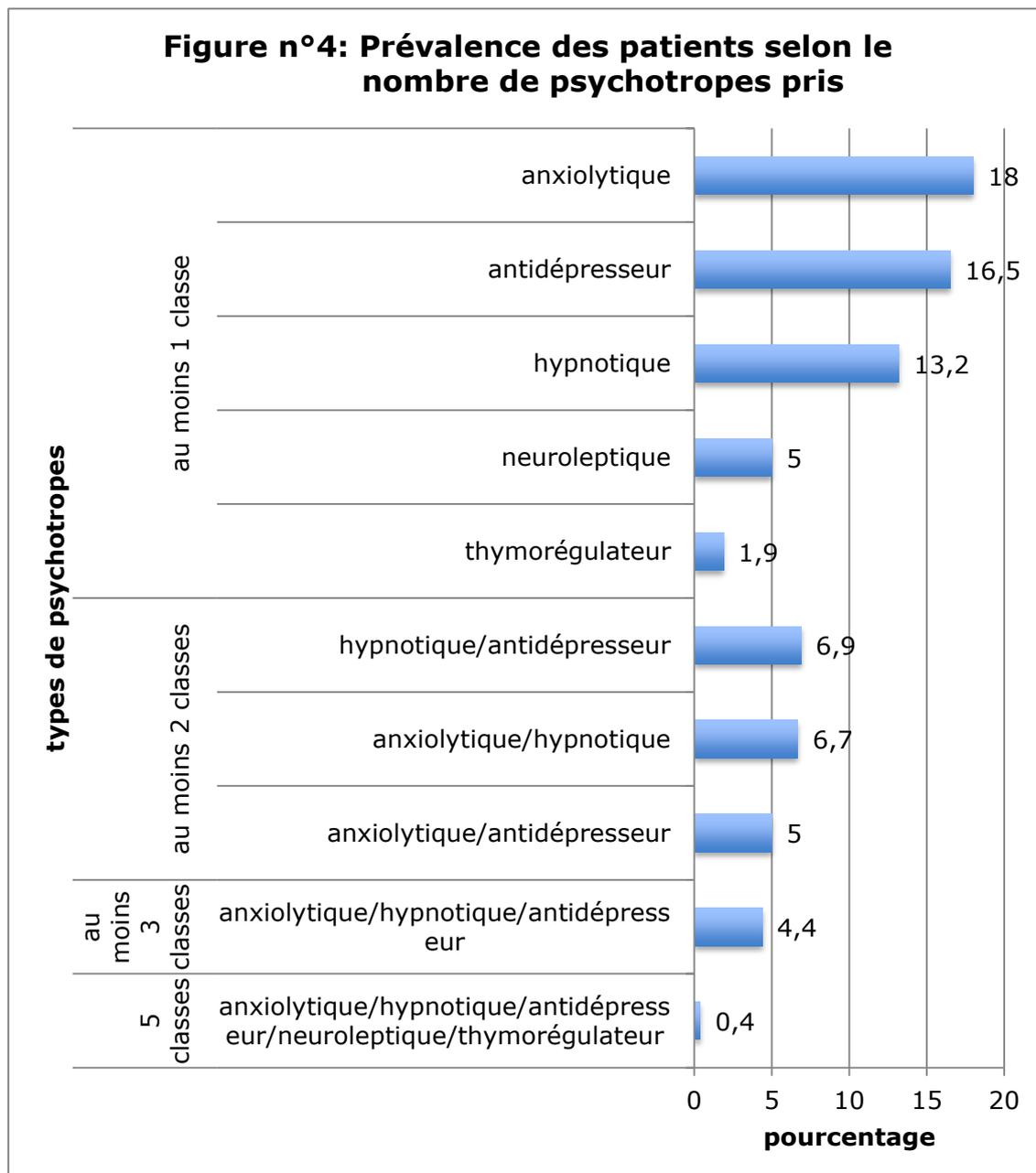
La prévalence des femmes prenant un psychotrope était de 34,4% (n=109).

La prévalence des hommes prenant un psychotrope était de 22% (n=45).

4.3.2. Prévalence des patients selon la classe du psychotrope

La prévalence des patients prenant au moins un traitement anxiolytique est de 18% (n=94).

La prévalence des patients prenant 5 classes de psychotropes est de 0,4% (n=2).



4.4. Caractéristiques de la population prenant des psychotropes

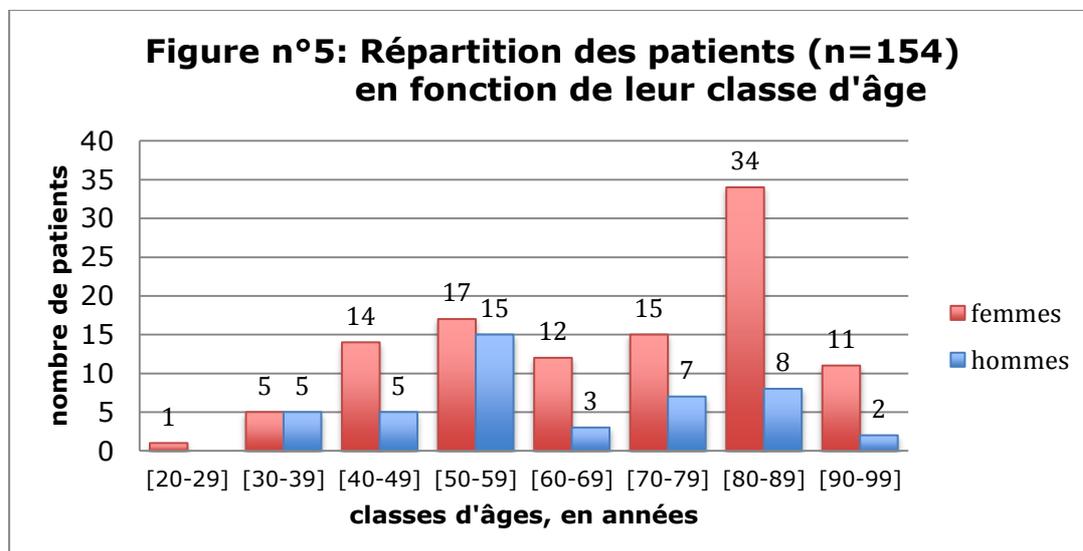
4.4.1. Distribution des sexes

Les 154 patients inclus sont 109 femmes (70,8%) et 45 hommes (29,2%).

4.4.2. Distribution des âges

La moyenne d'âge des 154 patients est de 67 ans [27-98].

L'âge moyen est de 69,1 ans [27-98] pour les femmes et de 62 ans [32-91] pour les hommes.



4.4.3. Distribution des lieux d'habitation

Les patients sont 93, soit 60,4%, habitant en milieu rural ou semi-rural et 61, soit 39,6%, habitant en milieu urbain.

4.4.4. Troubles cognitifs

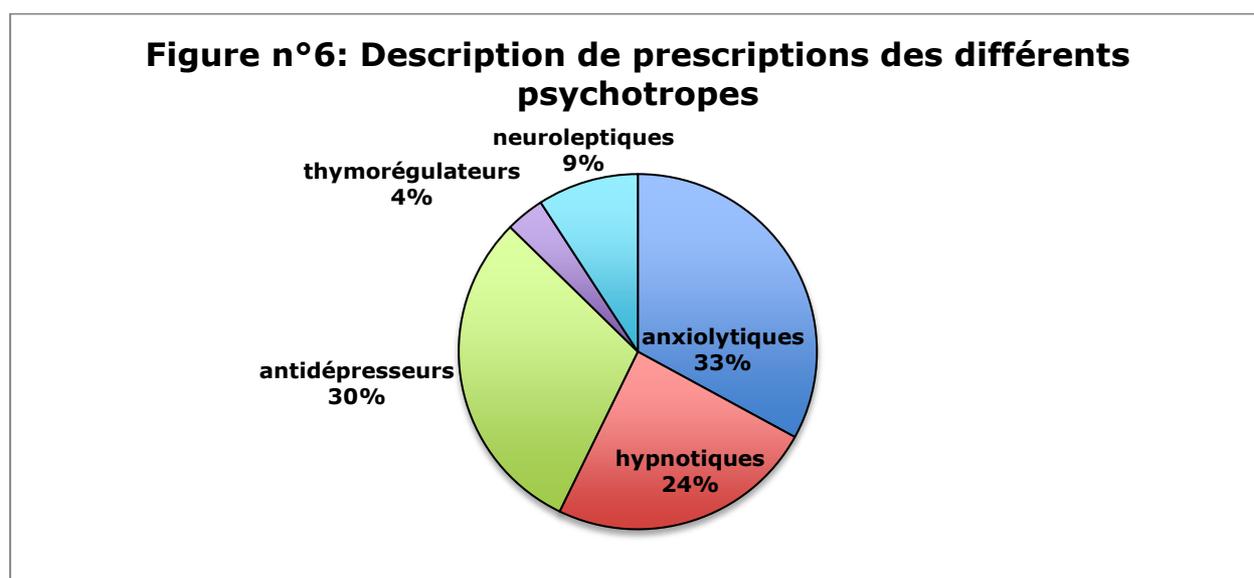
Parmi les patients prenant des psychotropes, il y avait 18,2% (n=28) de patients présentant des troubles cognitifs, dont 75% (n=21) étaient institutionnalisés.

4.4.5. Suivi psychiatrique

Douze pour cent (n=19) des patients bénéficiaient d'un suivi par un psychiatre. Trente-deux pour cent (n=6) d'entre eux prenaient au moins 3 classes de psychotropes.

4.4.6. Distribution des psychotropes dans la population

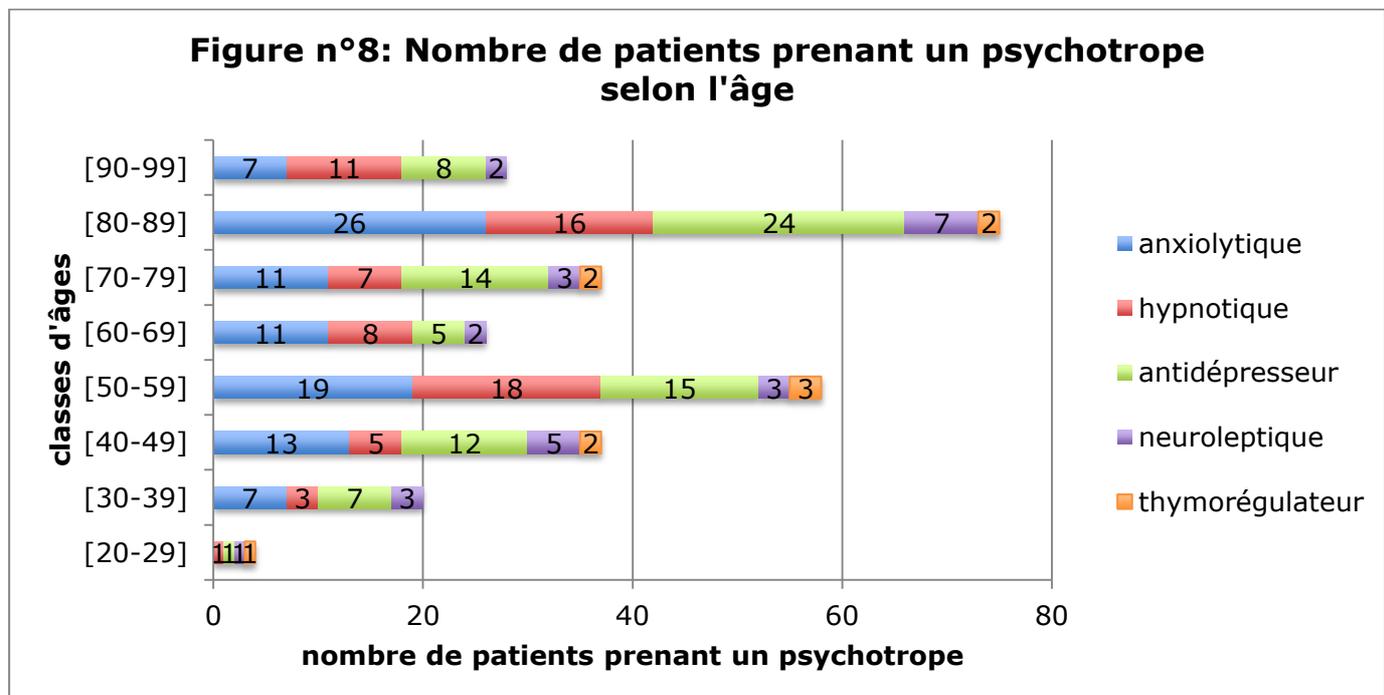
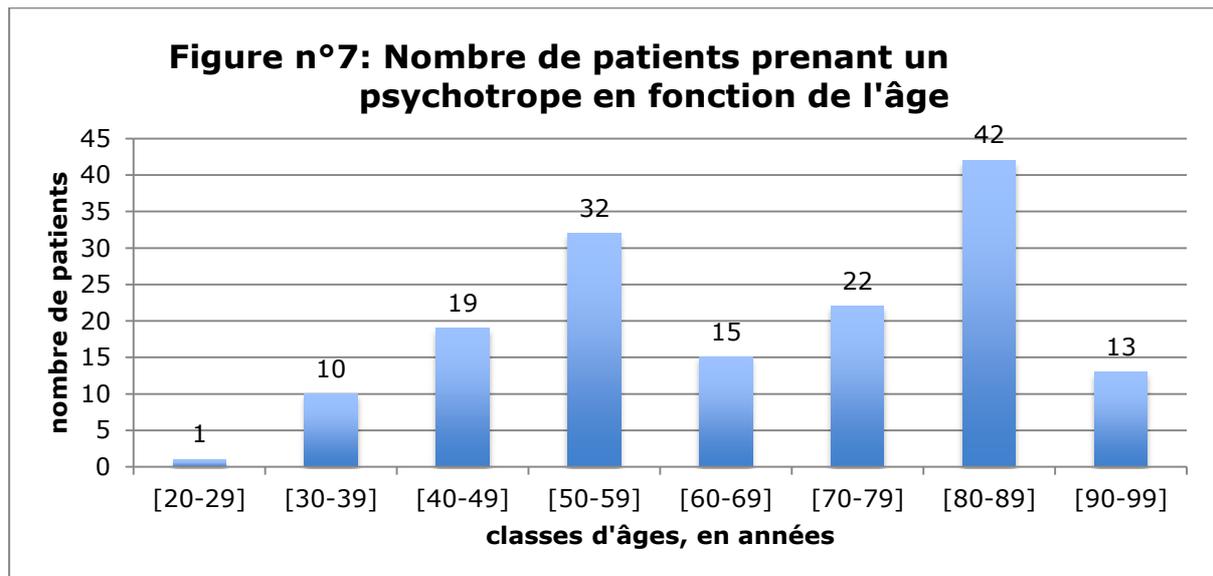
Les anxiolytiques représentent 33% des prescriptions de psychotropes, les antidépresseurs 30% et les hypnotiques 24%.



4.4.6.1. Selon l'âge

Quatre-vingt-un pour cent (n=124) des patients prenant un psychotrope ont plus de 50 ans.

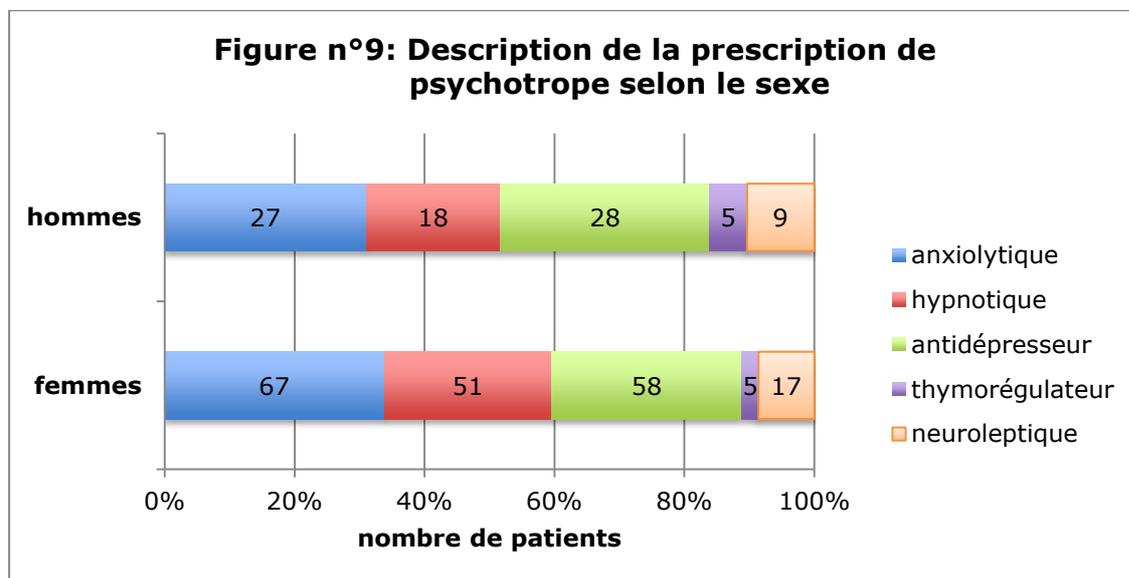
Cinquante pour cent (n=77) des patients consommant un psychotrope ont plus de 70 ans, dont les trois-quarts ont plus de 80 ans.



4.4.6.2. Selon le sexe

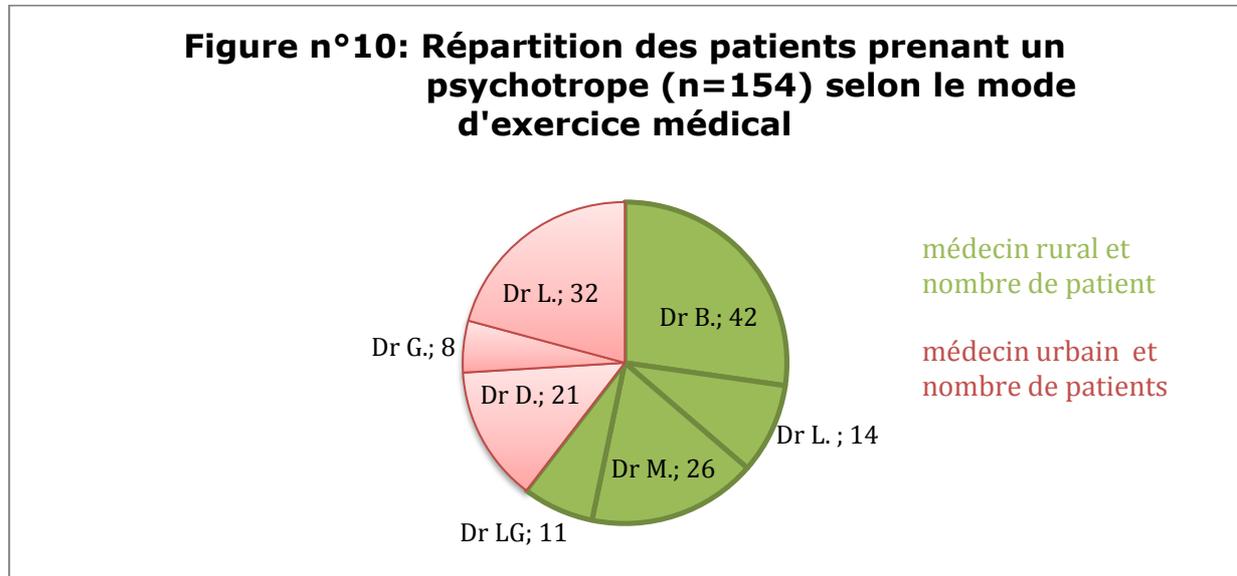
Les prescriptions de psychotropes chez les hommes (n=87) sont à 31% (n=27) des anxiolytiques et 32,2% (n=28) des antidépresseurs.

Les prescriptions de psychotropes chez les femmes sont à 33,8% (n=67) des anxiolytiques (sur l'ensemble des prescriptions de psychotropes chez les femmes (n=198)).



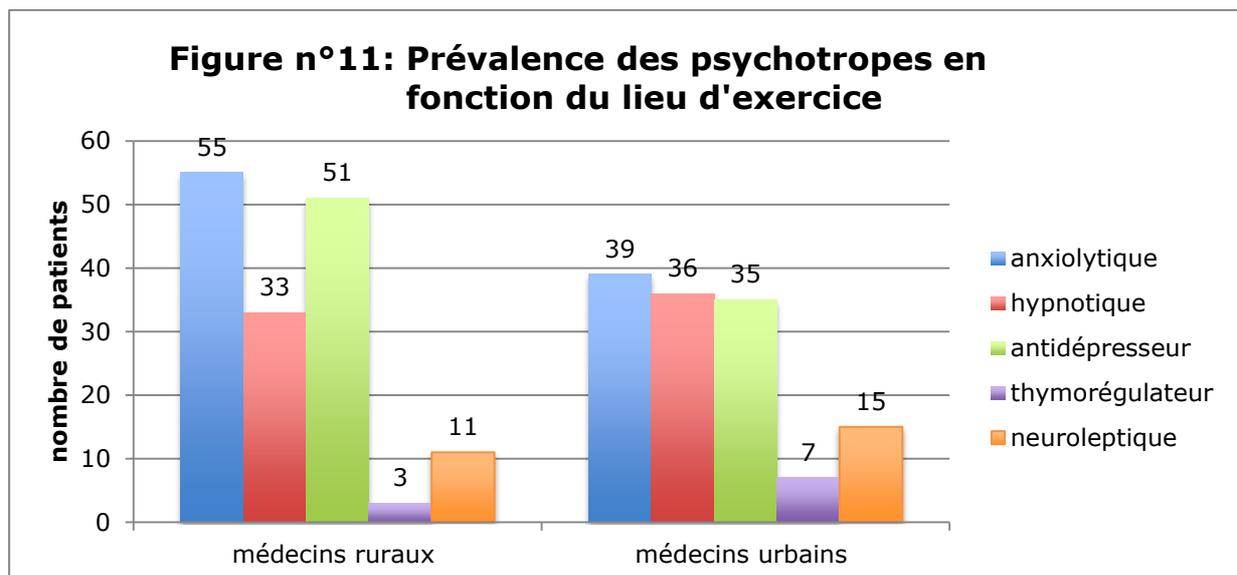
4.4.6.3. Selon le lieu de vie

Sur les 154 patients prenant un psychotrope, 60,4% (n=93) des patients ont vu un médecin exerçant en commune rurale.



Pour 93 patients vus en commune rurale, il existe 153 prescriptions de psychotropes : soit 1,6 par patient.

Pour 61 patients vus en commune urbaine, il existe 132 prescriptions de psychotropes : soit 2,2 par patient.



Les patients ayant reçu une ordonnance pour un psychotrope en cabinet rural (n=93) représentent 26,4% des patients vus en cabinet rural (n=352).

Les 61 patients ayant reçu une ordonnance de psychotrope de médecin en ville représentent 35,9% des patients vus en ville (n=170).

4.4.7. Selon la classe de psychotrope

4.4.7.1. Anxiolytique

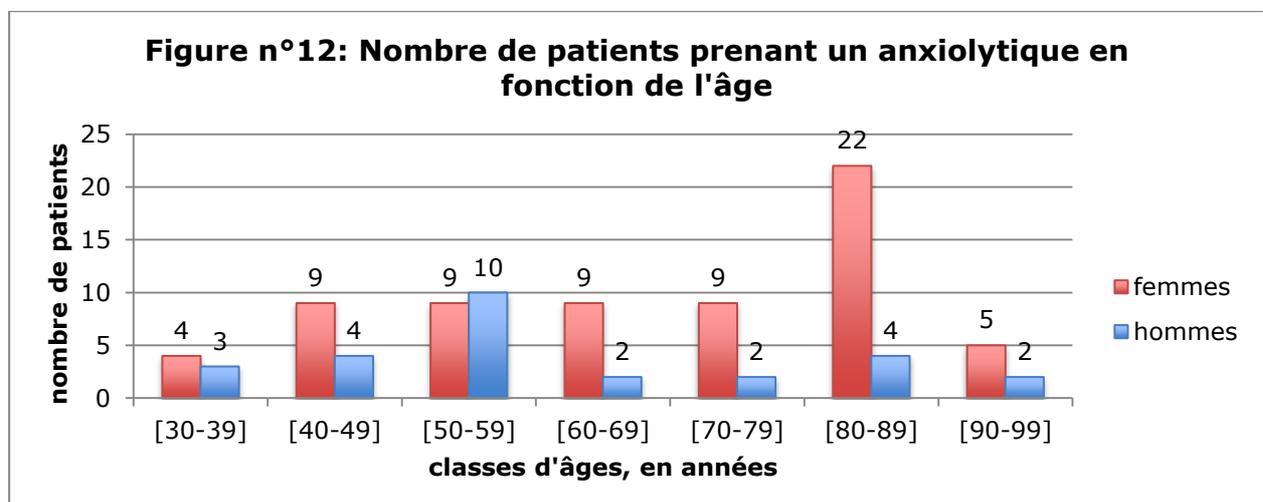
Il y a 61% (n=94) de consommateurs d'anxiolytiques dans notre population prenant des psychotropes (n=154).

Les anxiolytiques sont des benzodiazépines dans 92,5% des cas. L'alprazolam est le plus prescrit avec 29,8% des cas (n=28), puis le bromazepam dans 27,7 % des cas (n=26).

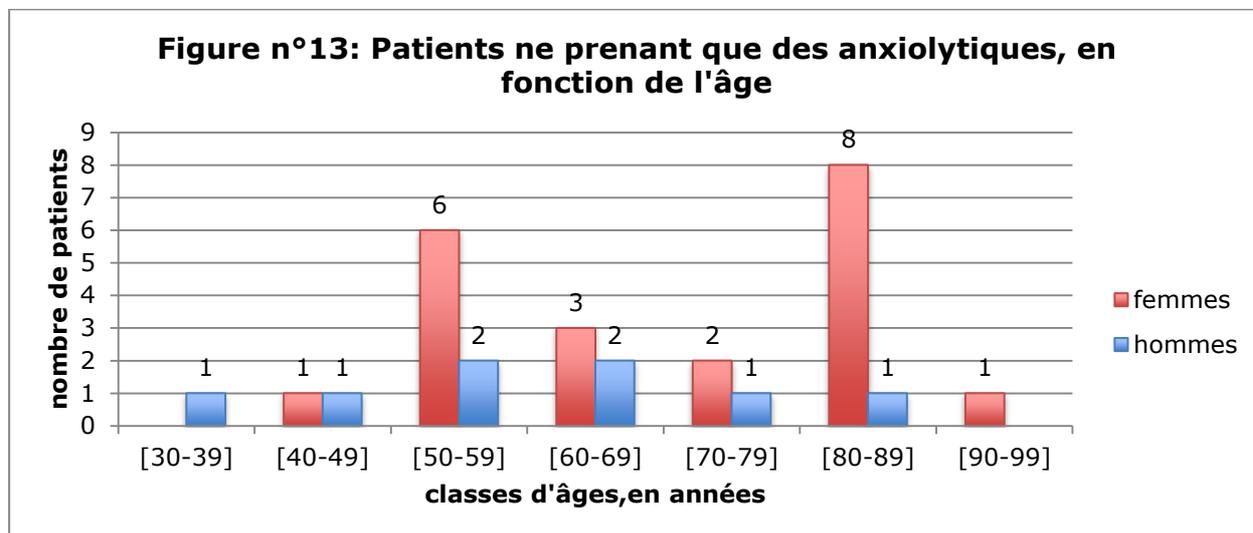
Les femmes de plus de 80 ans représentent 17,5% (n=27) du total des patients consommant au moins un anxiolytique (n=94).

Les hommes représentent également 17,5% (n=27) du total des consommateurs d'anxiolytiques.

Les hommes de 50 à 59 ans représentent 37% (n=10) des consommateurs masculins d'anxiolytiques (n=27).



Les patients ne prenant qu'un anxiolytique, sans autre psychotrope, représentent 30,9% (n=29) des consommateurs d'anxiolytiques.



4.4.7.2. Hypnotique

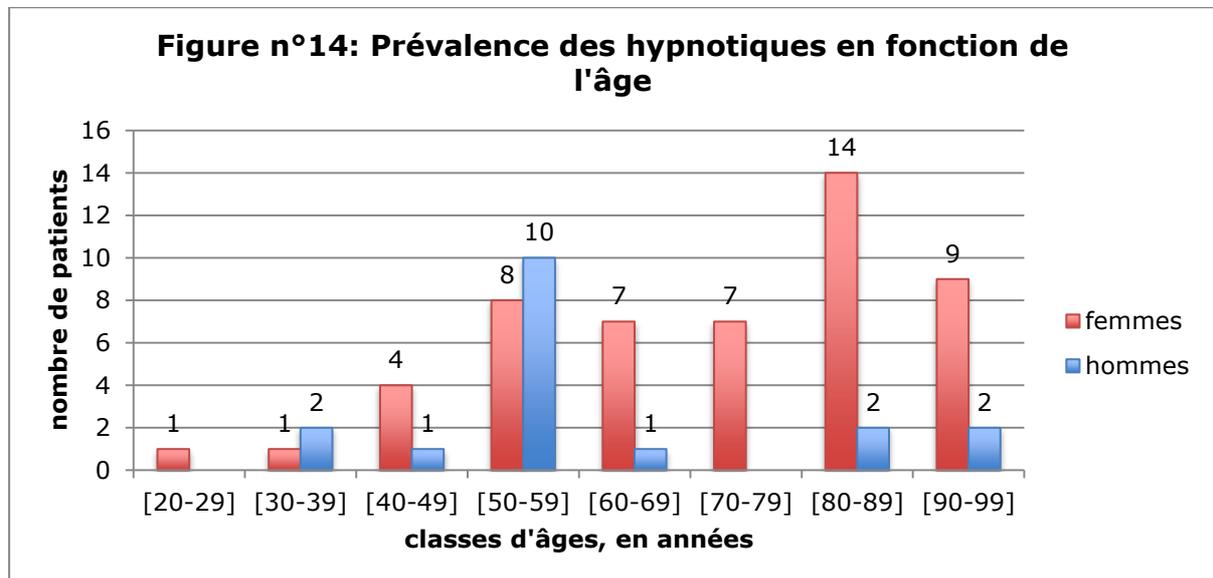
Il y a 44,8% (n=69) de consommateurs d'hypnotiques dans notre population prenant des psychotropes (n=154).

Quatre-vingt-seize pour cent des utilisateurs d'hypnotiques consomment une benzodiazépine (14,5% avec n=10) ou apparentée (81,2% avec n=56). Le zolpidem est l'hypnotique le plus prescrit avec 46,4% (n=32) des cas, puis le zopiclone chez 34,8% (n=24).

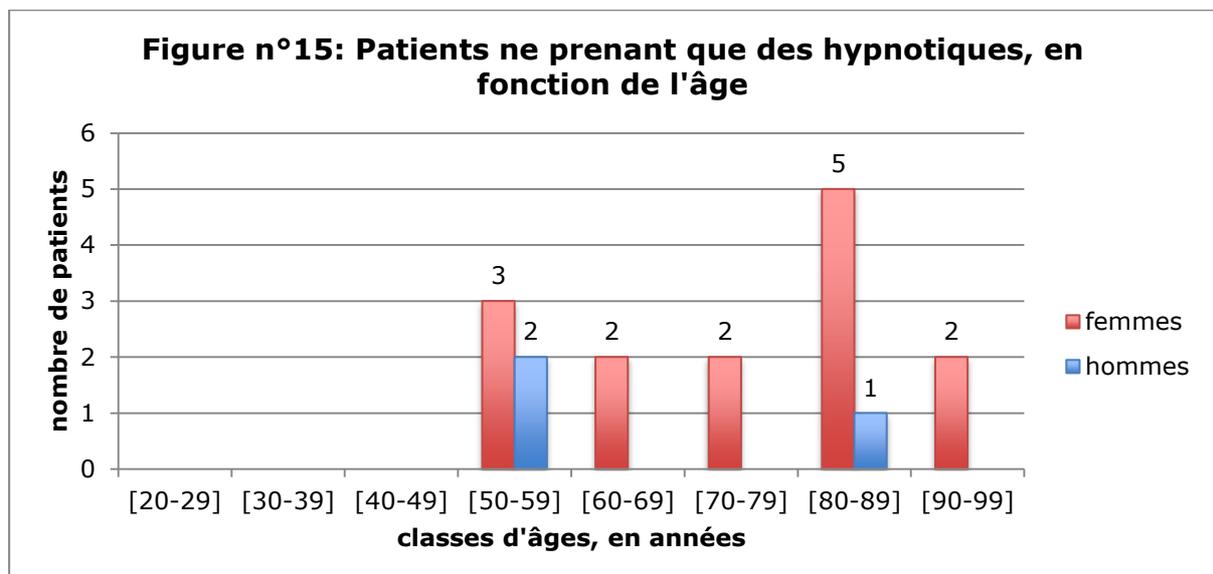
Les femmes représentent 74% (n=51) des consommateurs d'hypnotiques (n=69).

Les patientes de plus de 80 ans représentent 33,3% (n=23) des consommateurs d'hypnotiques (n=69).

Les hommes de 50 à 59 ans représentent 55,6% (n=10) des hommes consommant un hypnotique (n=18).



Parmi les consommateurs d'hypnotiques, 24,6% (n=17) des patients ne prennent pas d'autre psychotrope.



4.4.7.3. Antidépresseur

Il y a 55,8% (n=86) de consommateurs d'antidépresseurs dans notre population prenant des psychotropes (n=154).

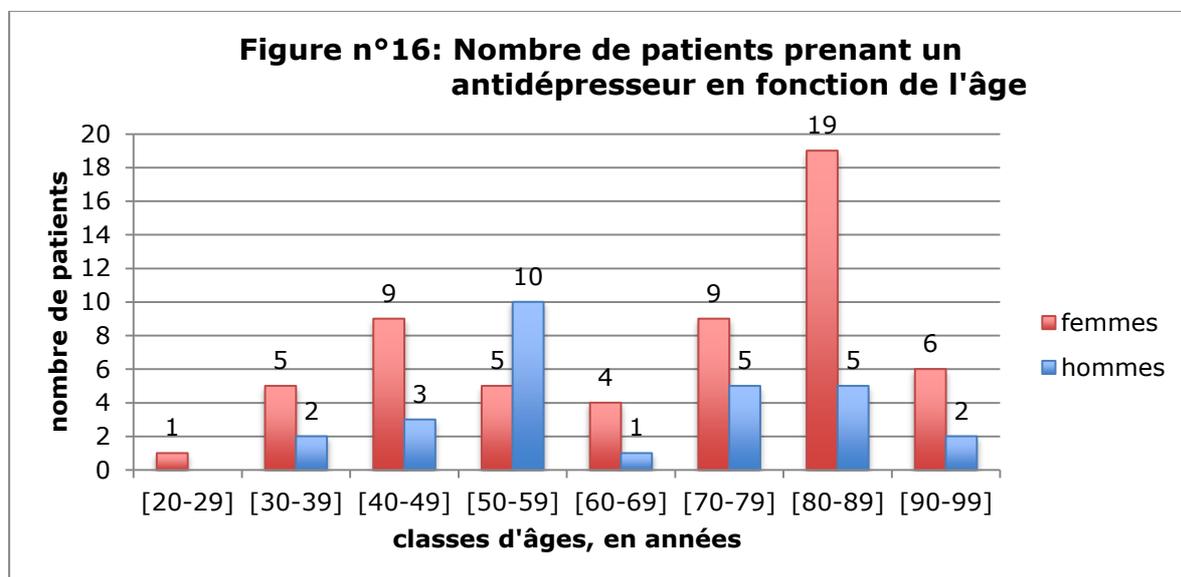
L'escitalopram est le plus prescrit avec 32,6% (n=28) des cas, puis la paroxétine avec 11,6% (n=10).

Les femmes de plus de 80 ans représentent 29,1% (n=25) des consommateurs d'antidépresseurs.

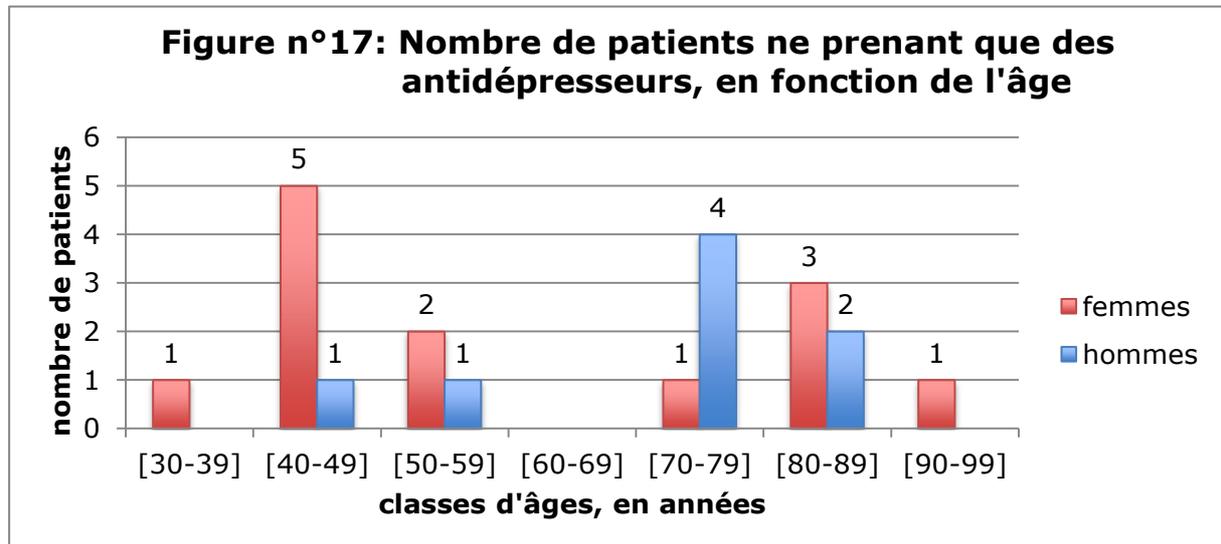
Les femmes de moins de 80 ans représentent 38,4% (n=33) des consommateurs d'antidépresseurs.

Les hommes représentent 32,6% (n=28) des consommateurs d'antidépresseurs.

Les hommes de 50 à 59 ans représentent 35,7% (n=10) des consommateurs masculins (n=28).



Les patients ne prenant que des antidépresseurs représentent 24,4% (n=21) des patients prenant des antidépresseurs.

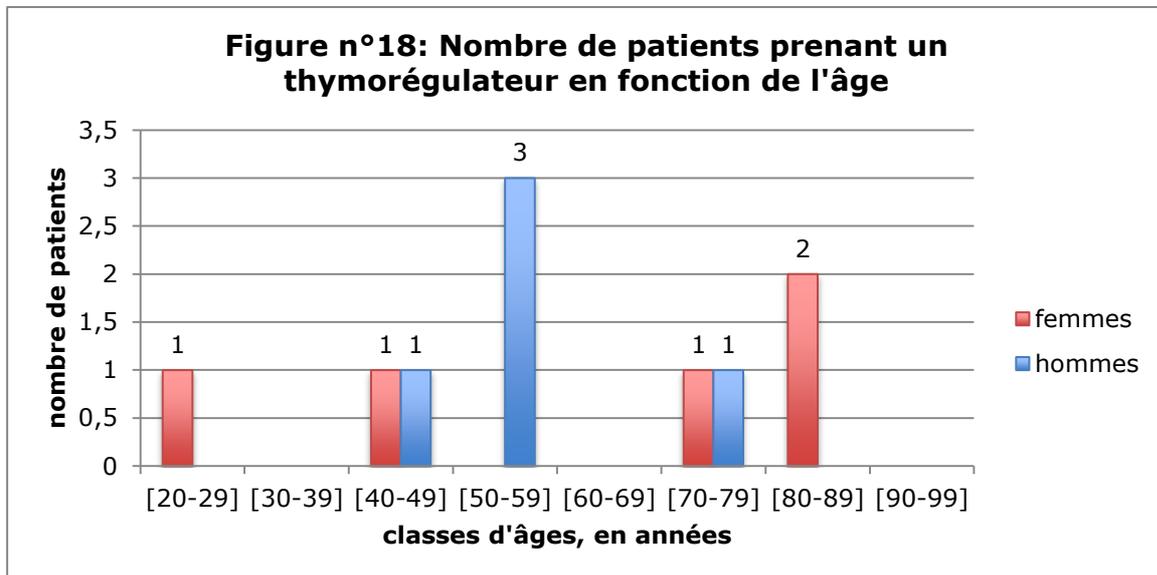


4.4.7.4. Thymorégulateur

Les consommateurs de thymorégulateurs représentent 11,6% (n=10) des patients prenant un psychotrope. Les hommes (n=5) et les femmes (n=5) se partagent la consommation de thymorégulateurs à 50%.

Les hommes de 50 à 59 ans représentent 30% (n=3) des consommateurs de thymorégulateurs.

Le lithium est consommé par 40% (n=4) des patients prenant un thymorégulateur.



Un seul patient ne prend qu'un thymorégulateur parmi les consommateurs de psychotropes.

4.4.7.5. Neuroleptique

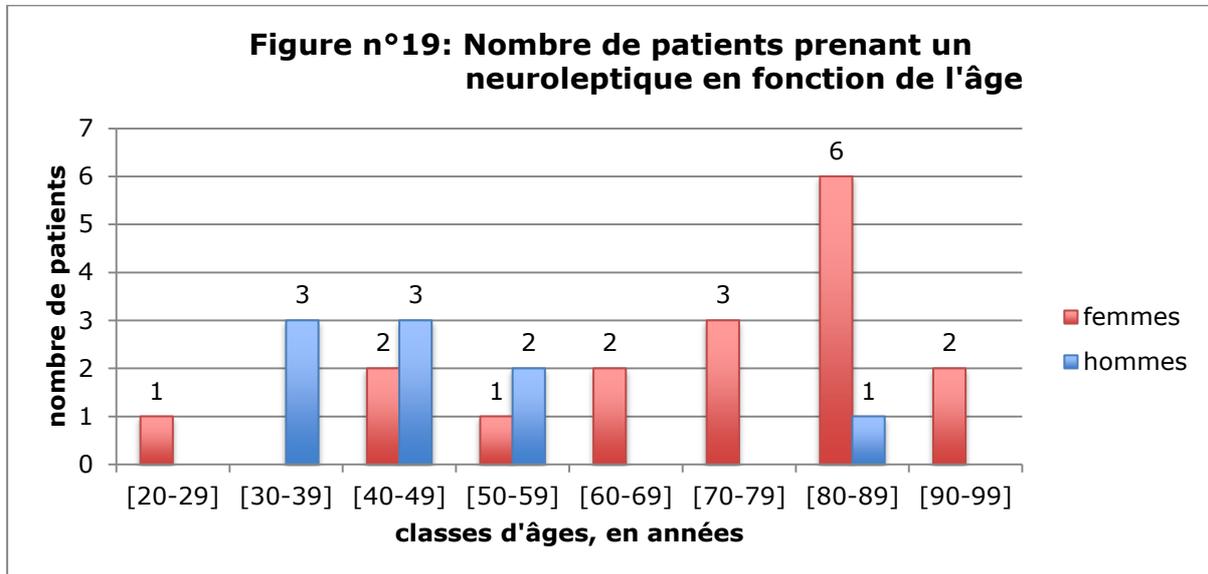
Les patients prenant un neuroleptique représentent 16,9% (n=26) des patients prenant un psychotrope.

La cyamémazine est la plus prescrite avec 27% (n=7) des patients, puis la rispéridone avec 23% (n=6).

Les patients de plus de 70 ans représentent 46,2% (n=12) des patients.

Les femmes représentent 65,4% (n=17) des patients prenant un neuroleptique.

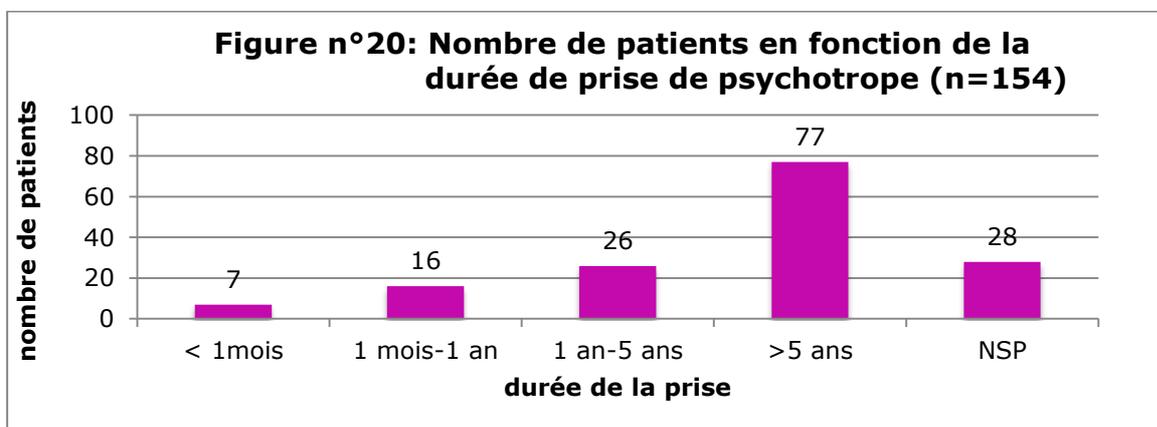
Les femmes de plus de 80 ans représentent 47,1% (n=7) des femmes prenant un neuroleptique, et 30,8% des patients prenant un neuroleptique.



Deux patients parmi les consommateurs de psychotropes ne prennent que des neuroleptiques.

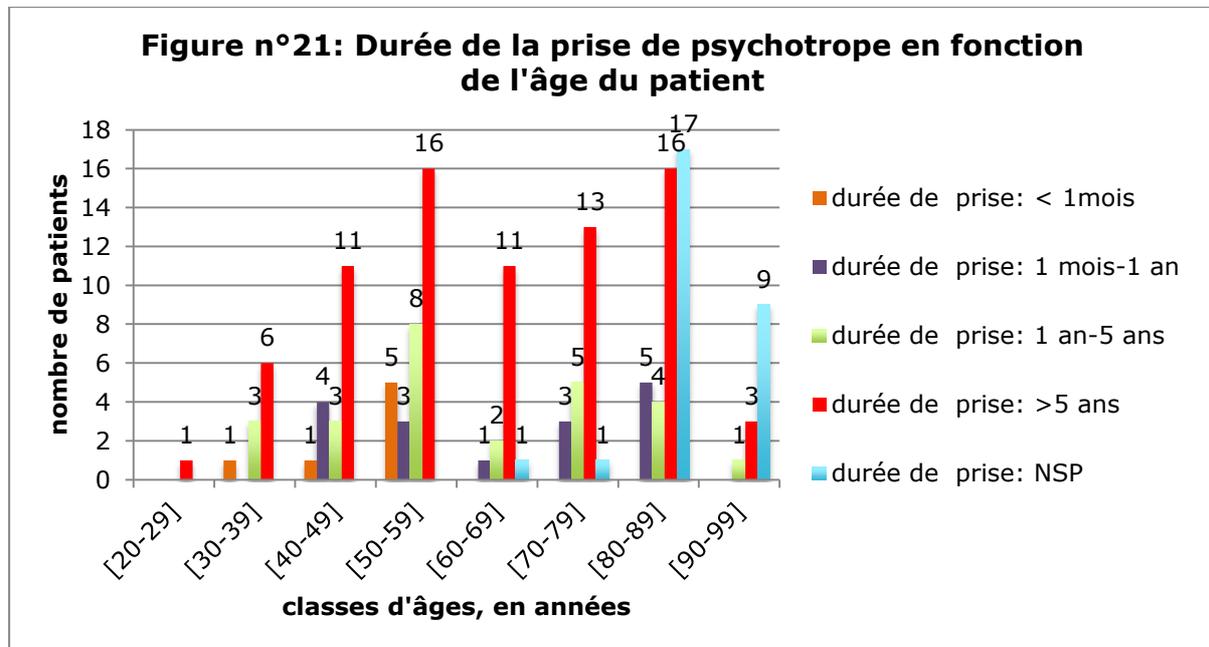
4.4.8. Durée de consommation

Les patients prenant un psychotrope depuis plus de 5 ans représentent 50% (n=77) des patients prenant un psychotrope.



4.4.8.1. Durée de consommation en fonction de l'âge

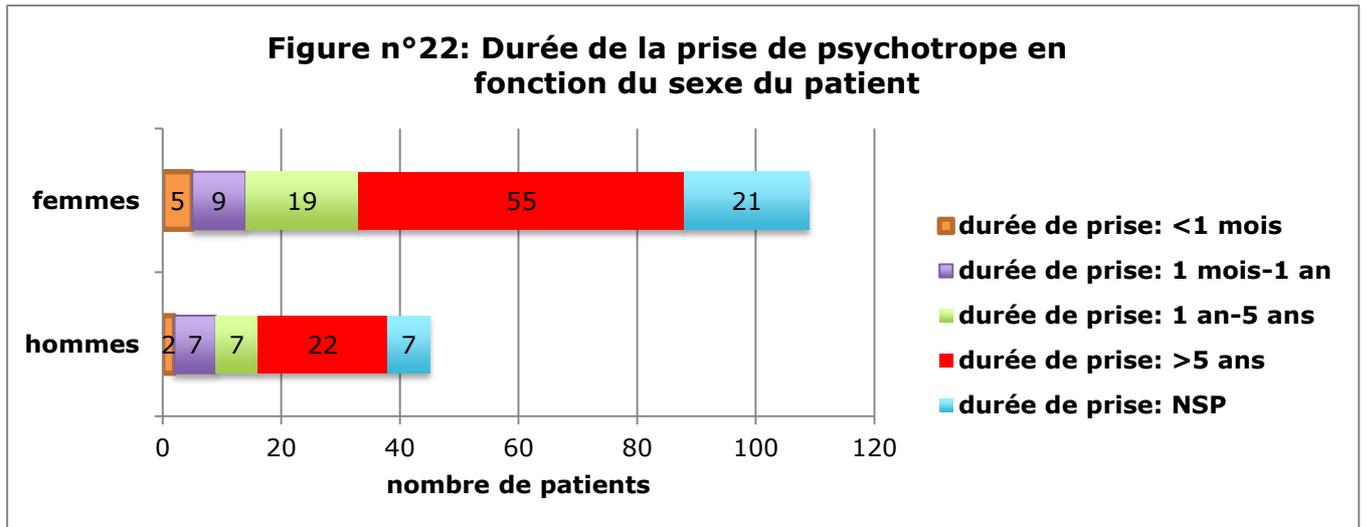
Les patients prenant un psychotrope depuis plus de 5 ans sont les plus nombreux dans les classes d'âges de 20 à 79 ans.



4.4.8.2. Durée de la consommation en fonction des sexes

Les femmes qui prennent leur traitement psychotrope depuis plus de 5 ans représentent 50,5% (n=55) des femmes prenant un psychotrope (n=109).

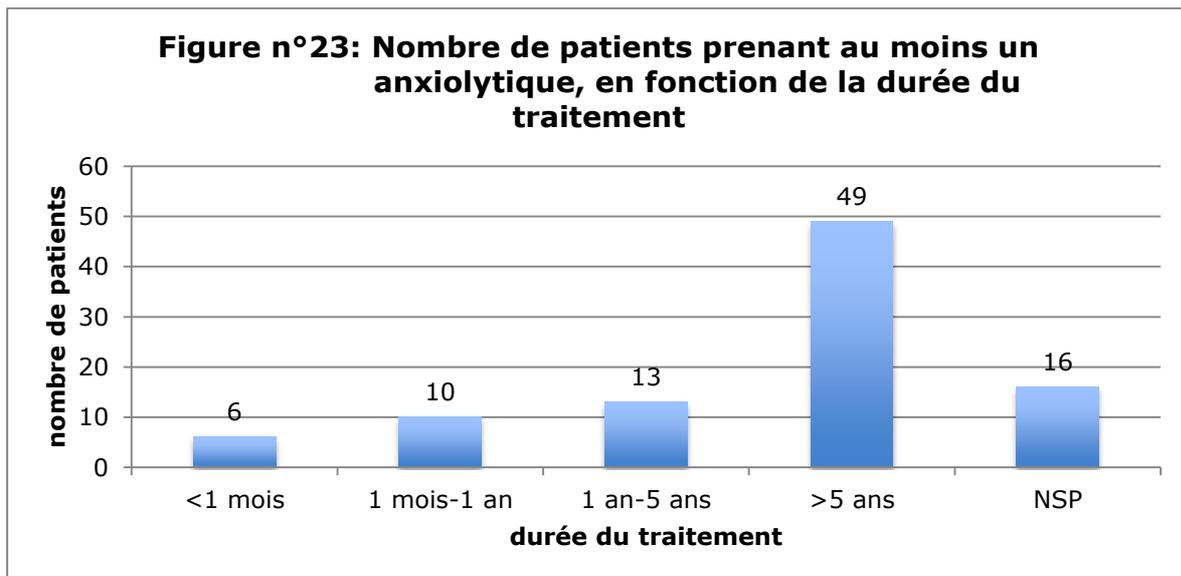
Les hommes qui prennent leur traitement psychotrope depuis plus de 5 ans représentent 48,9% (n=22) des hommes prenant un psychotrope (n=45).



4.4.8.3. Durée de la consommation en fonction du psychotrope

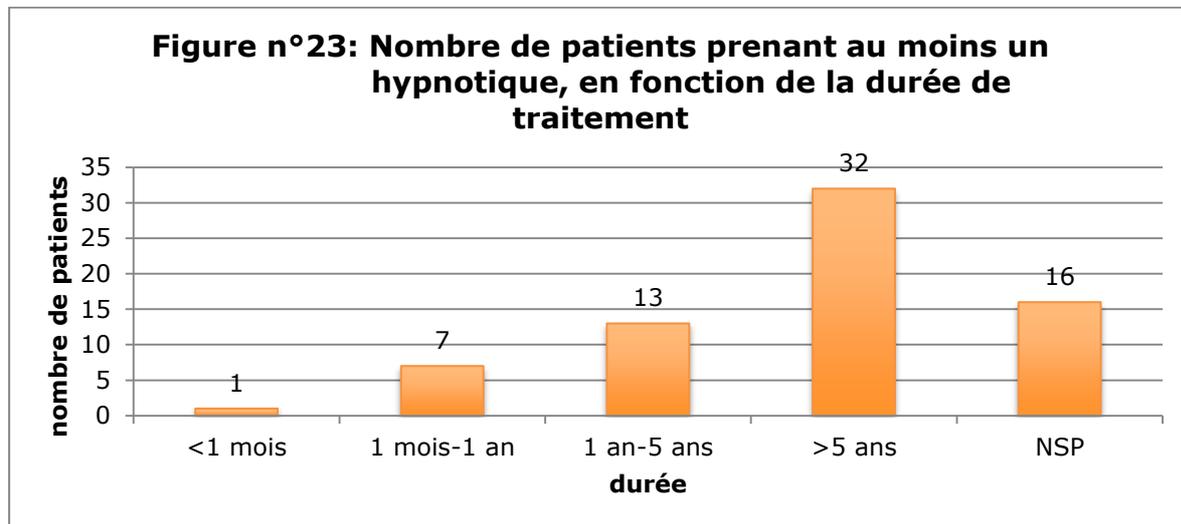
Anxiolytique

Les patients prenant un traitement anxiolytique depuis plus de 5 ans représentent 52,1% (n=49) des patients prenant un anxiolytique. Ils représentent 31,8 % des patients prenant un psychotrope.



Hypnotique

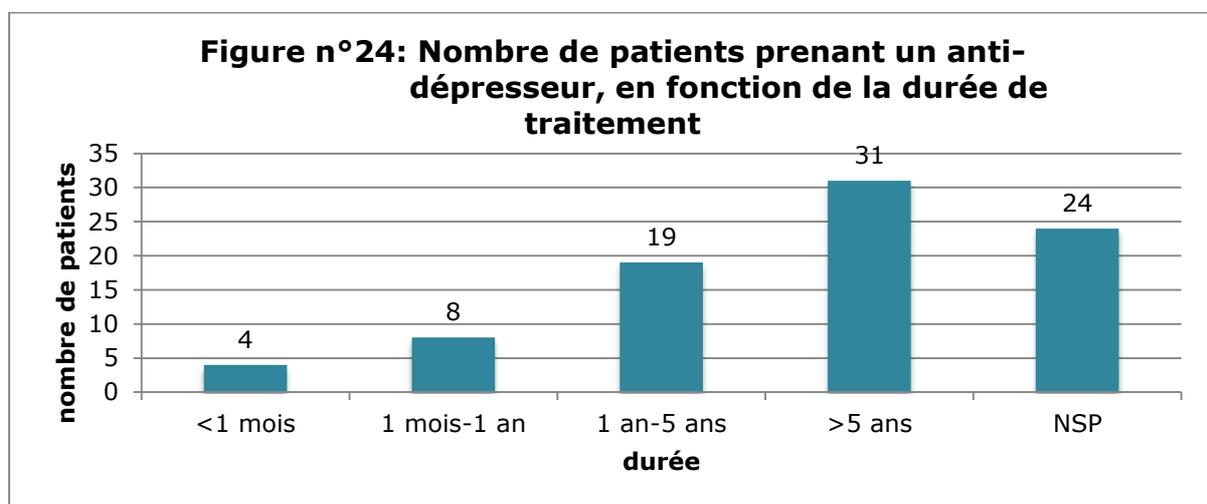
Les patients prenant un hypnotique depuis plus de 1 an représentent 65,2% (n=35) des patients prenant un hypnotique, et plus de 5 ans 46,4% (n=32). Ces derniers représentent 20,8% des patients prenant un psychotrope.



Antidépresseur

Les patients prenant un antidépresseur depuis plus de 5 ans représentent 36% (n=31) des patients prenant un antidépresseur (n=86).

Ils représentent 20,1% des patients prenant un psychotrope.



4.5. Connaissance de leur traitement par les patients

4.5.1. Indication

Sur les 126 patients ayant répondu, 6,3% (n=8) prenaient des psychotropes pour un autre motif qu'anxiété, sommeil ou moral. Ils prenaient un psychotrope pour des douleurs (n=2), migraine, algodystrophie, narcolepsie-cataplexie, agitation, fibromyalgie, épilepsie.

Sur 118 patients ayant répondu qu'ils prenaient un psychotrope pour l'anxiété, le moral, ou le sommeil, 98,3% connaissaient leur indication, et 1,7% (n=2) se sont trompés sur leur nature. Un patient ayant répondu aux indications : anxiété, sommeil ne savait pas qu'il prenait un antidépresseur ainsi qu'un second ayant répondu à l'indication : hypnotique.

4.5.2. La fréquence de consommation

Quatre-vingt-onze pour cent (n=115) des patients prennent leur traitement psychotrope de façon quotidienne.

Les prises ponctuelles concernent les anxiolytiques : 6,1% (n=7) et les hypnotiques : 3,5% (n=4).

4.6. Freins à l'arrêt

4.6.1. Patients ne souhaitant pas arrêter

4.6.1.1. Caractéristiques des patients ne souhaitant pas arrêter

Quatre-vingt-douze patients ne souhaitent pas arrêter leur traitement, dont 63 femmes et 29 hommes.

La moyenne d'âge des femmes est de 65,9 ans [27-96].

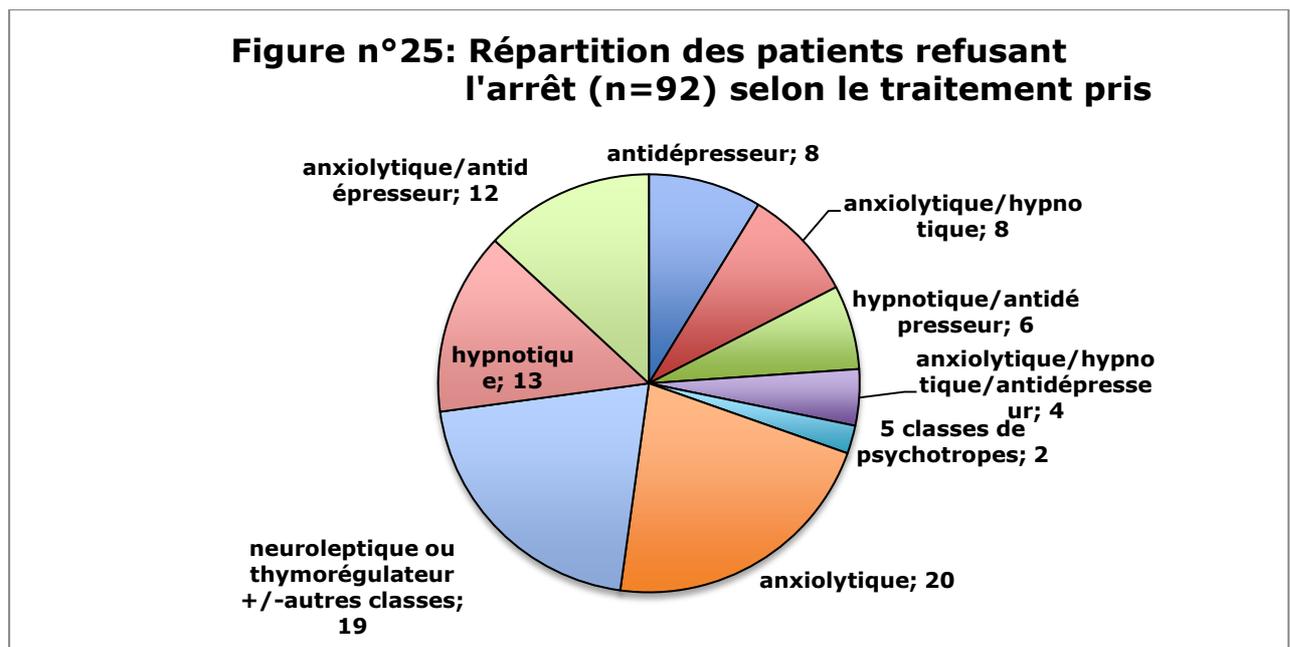
La moyenne d'âge des hommes est de 54,7 ans [31-83].

Dix-sept pour cent de ces patients ont un suivi psychiatrique.

Soixante-trois pour cent (n=58) des patients consomment au moins une benzodiazépine ou apparentée.

Vingt-deux pour cent (n=20) des patients ne souhaitant pas arrêter prennent des anxiolytiques.

Cinquante-cinq pour cent (n=51) de ces patients prennent au moins 2 classes de psychotropes.



Chez les patients ne souhaitant pas arrêter leur traitement psychotrope, 57,6% (=53) n'avaient jamais essayé d'arrêter auparavant, 38% (n=35) avaient déjà essayé d'arrêter eux-mêmes, et 4,3% (n=4) avaient essayé d'arrêter avec leur médecin.

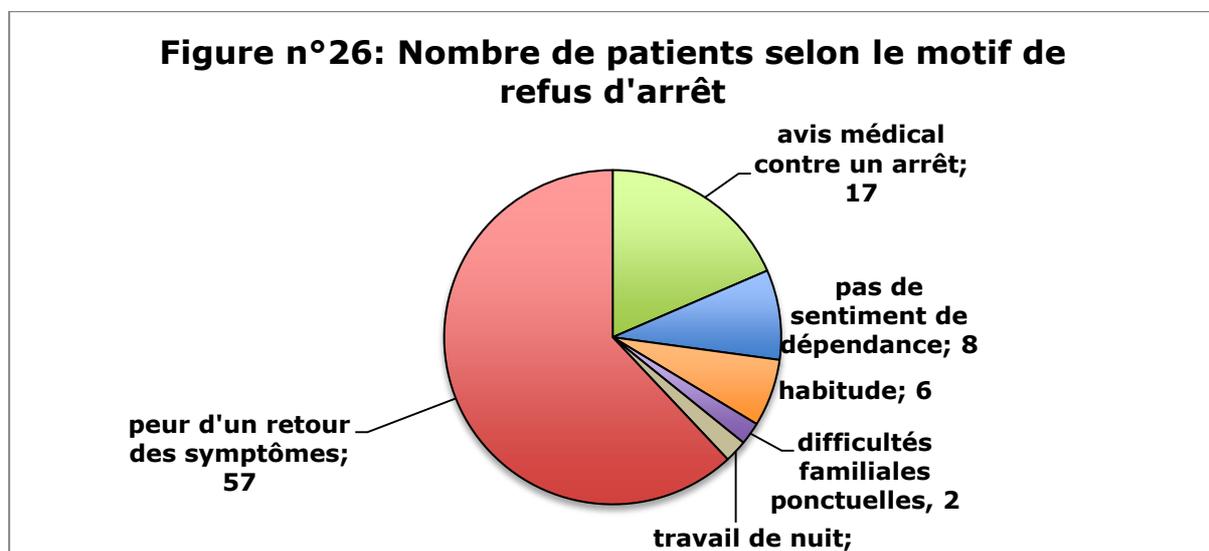
Soixante-huit pour cent (n=64) des patients refusant d'arrêter leur traitement prennent celui-ci depuis plus de 5 ans et 21% (n=20) des patients depuis 1 à 5 ans.

Les patients de plus de 70 ans représentent 37% (n=34) des patients refusant d'arrêter leur traitement.

4.6.1.2. Raisons du souhait de ne pas arrêter

Soixante-deux pour cent (n=57) des patients déclarent avoir peur d'un retour des symptômes contre lesquels ils sont traités par psychotrope (anxiété, baisse de moral, insomnie), dont 47,3% (n=27) ont peur d'un nouvel échec d'un arrêt de traitement qu'ils ont déjà tenté sans succès.

Dix-neuf pour cent (n=17) des patients déclarent que ce sont leurs médecins qui veulent continuer le traitement (avis médical) dont 76,5% (n=13) sont suivis par un psychiatre.



4.6.2. Patients souhaitant arrêter, mais poursuivant leur traitement

4.6.2.1. Caractéristiques de ces patients

Trente-et-un patients souhaitent arrêter leur traitement mais le poursuivent, dont 22 femmes et 9 hommes.

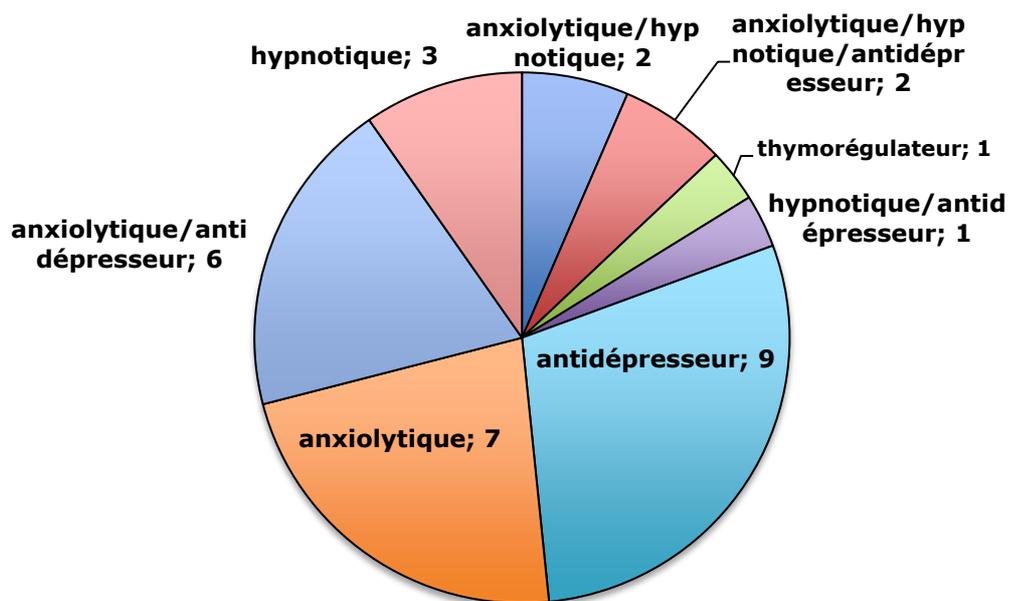
La moyenne d'âge des femmes est de 59,5 ans [35-84].

La moyenne d'âge des hommes est de 65,9 ans [52-80].

Les patients souhaitant arrêter mais poursuivant leur traitement prennent un psychotrope depuis plus de 5 ans à 35,5% (n=11), et moins d'un an à 45,1% (n=14).

Les patients prenant un seul psychotrope (anxiolytique, antidépresseur, hypnotique ou thymorégulateur) représentent 64,5% (n=20) de ces patients.

Figure n°27: Nombre de patients souhaitant arrêter mais poursuivant leur traitement, selon le psychotrope pris



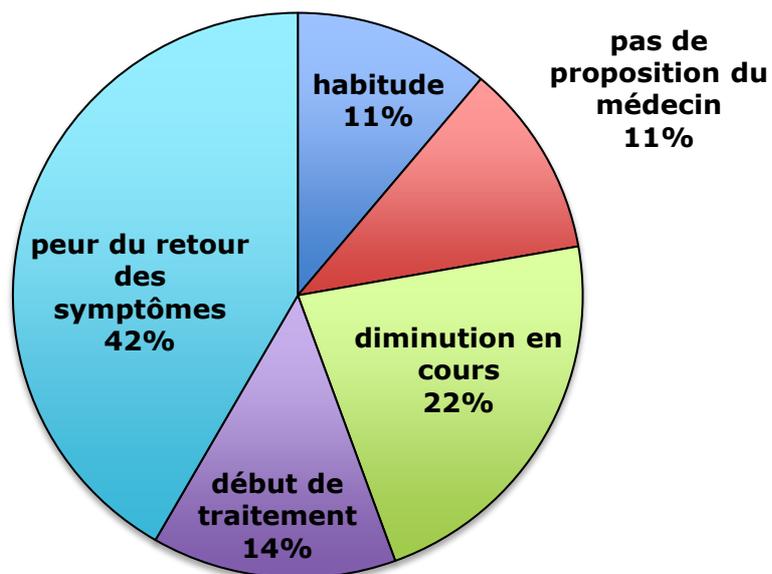
4.6.2.2. Raisons de la poursuite du traitement

La peur du retour des symptômes, est mise en avant par 42% (n=13) de ces patients.

Un traitement, soit récemment instauré, soit en cours de diminution, représente 36% (n=11) des motifs.

Un manque de proposition de la part du médecin est rapporté par 11% des patients (n=4).

Figure n°28: Motifs de poursuite du traitement chez les patients souhaitant arrêter (n=31)



4.6.2.3. Discussion avec leur médecin

Soixante-et-onze pour cent (n=22) des patients souhaitant arrêter mais poursuivant leur traitement en ont parlé avec leur médecin.

Vingt-neuf pour cent (n=9) des patients n'ont pas parlé avec leur médecin de leur souhait d'essayer d'arrêter leur psychotrope, et continuant à le prendre.

Ils déclarent comme raison de ne pas en avoir discuté: la peur de retour des symptômes à 44,4% (n=4), l'habitude de prendre le traitement à 33,3% (n=3) et que le médecin n'a pas abordé le sujet à 22,2% (n=2).

5. Discussion

5.1. Intérêt de l'étude

Cette étude permet de mesurer, 6 ans après le dernier rapport parlementaire sur les psychotropes, l'évolution du niveau de consommation de ceux-ci, et l'attitude d'une population de médecine générale vis-à-vis de son traitement.

5.2. La méthode

5.2.1. Aspects positifs

Un entretien avec les patients permet un échange et la compréhension de leur point de vue. Certains ont été étonnés de discuter de leur traitement psychotrope en rappelant qu'ils n'en parlaient jamais avec leur médecin, celui-ci renouvelant le traitement sans poser de questions.

Le fait que le médecin remplaçant s'intéresse aux médicaments que le patient prend a pu être vécu comme bienfaisant par certains patients. Même si ce n'était pas le but, si ce travail a permis une réflexion chez quelques patients, alors cela aura été positif.

5.2.2. Aspects négatifs

Cette méthode a des limites, particulièrement dans le temps : pour ne prendre que quelques minutes de consultation aux patients, les questions ont du être ciblées, sans être trop ouvertes. Certaines questions n'ont pas été abordées comme la discussion entre le patient et le médecin à propos de la poursuite du traitement psychotrope dans le cas où le patient ne souhaitait pas arrêter. Certains patients pendant l'entretien avaient des propos mitigés à ce sujet quand ils en parlaient eux-mêmes. Il y aurait peut-être eu des biais de réponses, car en discutant de certains résultats

avec les médecins remplacés, ceux-ci ont confirmé qu'ils discutaient bien à propos des psychotropes avec leurs patients alors que certains patients m'ont affirmé le contraire.

5.2.3. Les biais

5.2.3.1. Biais de sélection

La population étudiée est une population de consultants classique de médecine générale. Il existe un biais de sélection dans le sens où certains patients ne souhaitent pas avoir affaire aux médecins remplaçants. L'inverse est également vrai, certains patients, ressentant parfois que les consultations avec leur médecin traitant habituel ne fonctionnent plus comme ils souhaitent, préfèrent consulter lorsque les remplaçants sont présents.

Les patients savaient que ce n'était pas le médecin référent, mais le remplaçant présent. Ils n'ont pas été prévenus de ce travail avant la consultation.

Les patients ont été interrogés sur leur psychotrope actuel. Il n'a pas été pris en compte les psychotropes différents utilisés dans le passé. Par exemple, si un patient a pris 3 ans un antidépresseur tricyclique, et depuis 2 mois a changé pour un ISRS, seul l'ISRS a été pris en compte.

5.2.3.2. Biais de mesure

Bien que soulignant aux patients qu'il s'agissait d'un recueil de données et non d'une volonté de modifier leur traitement, certains ont pu, peut-être, essayer de satisfaire aux questions en répondant qu'ils voulaient arrêter leur traitement psychotrope alors qu'ils ne le voulaient pas pour faire meilleure impression.

Les biais de mesure ont pu être limités par l'utilisation d'un questionnaire standardisé, et le recueil d'un seul enquêteur.

5.2.3.3. Biais d'analyse

Il a pu arriver que le codage et l'utilisation des données comptent des inexactitudes, malgré les efforts mis en œuvre (relectures et recomptages) pour une exploitation optimale.

5.3. État des lieux

5.3.1. Prévalence des psychotropes

Notre étude retrouve une prévalence des psychotropes de 29,5%.

L'étude ESEMeD (European Study of the Epidemiology of Mental Disorders) de 2001-2003 (59,60) qui aborde la prévalence de consommation de 4 groupes de substances (antidépresseurs, anxiolytiques et hypnotiques, antipsychotiques, régulateurs de l'humeur) dans une population de plus de 20 000 personnes adultes de 6 pays européens (France, Allemagne, Belgique, Espagne, Pays-Bas et Italie) dont les résultats sont repris par diverses instances (rapport de l'OPEPS de 2006, INSERM...), retrouvait une prévalence annuelle française de 21,4%.

L'étude Santé Mentale en Population Générale (SMPG), sous l'égide de l'OMS et la DREES, menée de 1999 à 2003, montre que sur une vie, un tiers de la population adulte a recours à un médicament psychotrope, les anxiolytiques arrivant en 1^{ère} place. Les traitements autres qu'allopathiques, sont largement minoritaires face aux médicaments psychotropes. **(cf. annexe n°1)**

Dans un rapport de 2012, l'INSERM (61) rappelle que, selon les données de l'édition 2010 du Baromètre santé, environ 18 % de la population de

18 à 75 ans ont consommé des médicaments psychotropes au cours de l'année écoulée, et 36 % au cours de la vie.

Par ailleurs, elle note que la prescription des médicaments psychotropes s'intègre le plus souvent dans une médecine somatique (troubles digestifs et cardiovasculaires en particulier), car seulement 17 % des ordonnances ne comprennent que ces médicaments.

Cette consommation des psychotropes est à placer dans le contexte d'une importante consommation médicamenteuse globale des français qui a tendance à diminuer. En 2011, la CNAM publiait les résultats de 2006-2009 montrant un ralentissement de l'augmentation de cette consommation par rapport à nos voisins européens, malgré une dépense restant la plus élevée en raison de prescriptions de médicaments génériques moins élevée et des prescriptions sur les produits les plus récents et les plus chers (62).

En 2012, un rapport de la LIR-ESSEC (Laboratoires internationaux de recherche en association avec l'École Supérieure des Sciences Économique et Commerciale) montre qu'en 2011 la France se place dans la moyenne européenne pour la consommation médicamenteuse (inhibiteurs de la pompe à proton, antidiabétique, antibiotiques, antihypertenseurs, statines, anti-asthmatiques et psychotropes) (63).

5.3.1.1. Prévalence selon l'âge

Dans notre étude, on retrouve que 80,6% des patients prenant un psychotrope ont plus de 50 ans.

L'étude ESEMeD montre également que l'usage de psychotropes augmente avec l'âge. La probabilité d'utilisation de psychotrope au cours des 12 derniers mois est 2 fois plus élevée dans la tranche d'âge 50-64 ans que dans la tranche 18-24 ans.

Les relevés CANAM (Caisse Nationale d'Assurance Maladie des professions indépendantes) en 1996 montrent que, quel que soit le psychotrope, les prescriptions concernent surtout les personnes de plus de 50 ans, et sont très rares avant 20 ans. La tranche d'âge 21-50 ans est relativement plus représentée pour les prescriptions d'antidépresseurs que pour les autres classes thérapeutiques.

Dans son rapport, l'INSERM montre que la prévalence de sujets consommateurs augmente avec l'âge : jusqu'à 55-64 ans chez les femmes (prévalence supérieure à 30%) et jusqu'à 45-54 ans chez les hommes (prévalence d'environ 18 %) au cours de l'année écoulée. Notre étude retrouve un pic de consommation chez les hommes de 50-59 ans.

Une explication peut être évoquée avec le rapport de l'OPEPS : plus de chômage, ou plus de travail physique difficile entraînant une consommation plus importante de psychotrope dans cette classe d'âges chez les hommes.

C'est à l'ensemble des conséquences, tant physiques que sociales (nombre de morbidités, isolement social...) induites par le vieillissement que la prescription des médicaments psychotropes semble s'adresser. L'OPEPS conclut que la prescription de psychotropes peut être comparée dans ce cas à une médication de confort.

5.3.1.2. Prévalence selon le sexe

Notre étude retrouve une prévalence de 34,4% chez les femmes et 22% chez les hommes.

Dans son rapport, l'INSERM montre que les sujets consommateurs de médicaments psychotropes sont majoritairement des femmes : 23 % versus 13 % chez les hommes au cours de l'année écoulée. Comparée à

l'édition 2005 du Baromètre santé, la prévalence au cours de l'année a augmenté chez les hommes et les femmes.

Les données de la MGEN (Mutuelle Générale de l'Education Nationale) montrent en 2004 une prévalence de 32,8 % des femmes et 17,1 % des hommes.

Avec une population prenant un psychotrope répartie en 70,8% de femmes et 29,2% d'hommes dans notre étude, cette différence est retrouvée dans de nombreuses études, comme par exemple, dans l'échantillon français de l'étude ESEMeD : la probabilité d'utilisation de psychotrope (antidépresseurs, anxiolytiques, hypnotiques) au cours des 12 derniers mois était deux fois plus élevée pour les femmes que pour les hommes.

Selon l'OPEPS, la représentation des femmes dans la consommation des psychotropes est un phénomène constant, qui se vérifie à tous les âges. Ce phénomène n'est pas spécifique aux psychotropes et concerne les médicaments dans leur ensemble. Parmi les explications données, il est souvent rappelé une plus grande proximité à l'égard de l'appareil de soin, et une définition du mal-être plus souvent exprimé sous la forme d'une plainte psychique. La consommation féminine n'est pas obligatoirement attribuée à une plus grande vulnérabilité, mais à un effet de recrutement : l'accès au soin des hommes, jeunes en particulier, demeure en effet sans commune mesure avec celui des femmes. De plus, la communication de son mal-être auprès du médecin semble plus accessible aux femmes.

5.3.1.3. Prévalence selon le lieu de vie

Dans notre étude, nous retrouvons que les patients ayant reçu une ordonnance pour un psychotrope en cabinet rural représentent 26,4% des

patients vus en cabinet rural et que les patients ayant reçu une ordonnance de psychotrope de médecin en ville représentent 35,9% des patients vus en ville.

Ainsi les patients vus en milieu rural ont en moyenne 1,6 psychotrope alors qu'ils en ont 2,2 en milieu urbain.

Ceci est également retrouvé par l'étude ESEMeD avec une consommation de psychotrope augmentant de manière linéaire avec la taille de l'agglomération de résidence. L'accès aux soins plus facile, un mal-être plus intense avec plus de stress peuvent être évoqués comme raisons.

5.3.1.4. Prévalence selon le psychotrope

Prévalence des anxiolytiques

Notre étude montre une prévalence des anxiolytiques de 18%.

Le baromètre santé en 2000 montrait un usage récent (au moins une fois au cours de la semaine passée) rapporté par 11,7% des hommes et 20,3% des femmes pour les anxiolytiques/hypnotiques.

En 2003, l'étude ESEMeD retrouvait une prévalence sur les 12 derniers mois de 18,6% pour les anxiolytiques ou hypnotiques.

Les données de la MGEN montrent en 2004 que les anxiolytiques avaient une prévalence de 15,4%.

Nous retrouvons une prévalence des anxiolytiques de 29,5% chez les personnes de plus de 80 ans dans notre étude.

L'OPEPS en 2006 montrait une prévalence de 20 % des anxiolytiques de façon chronique dans la même tranche d'âge, et précisait que du fait du vieillissement de la population, les personnes âgées concentraient une grande partie des risques.

Les benzodiazépines

Les benzodiazépines représentent dans notre étude 92,5% des anxiolytiques. Ceux-ci sont utilisés depuis plus de 5 ans dans 52,1% des cas.

Les recommandations stipulent que les anxiolytiques ne devraient pas être prescrits plus de 12 semaines.

Les consommateurs de benzodiazépines présentent certaines tendances retrouvées dans les études: ce sont des femmes, des personnes âgées, des personnes souffrant d'affection chroniques en particulierité (64).

Les risques liés à une utilisation prolongée des benzodiazépines ont un impact sur la santé publique, et ont fait l'objet de nombreuses publications. Ainsi on estime que les benzodiazépines peuvent être responsables jusqu'à 8,2 %, selon les études en Europe et aux Etats-Unis, des fractures du col fémoral (65).

Ces dernières sont les principales responsables du coût entraîné par les soins hospitaliers post chutes, en particulier chez les personnes âgées, estimés à 2,2 milliards d'euros chaque année en Europe (66).

La communauté scientifique s'interroge sur le risque de développer une démence, en particulier d'Alzheimer, attribué aux benzodiazépines. Une méta-analyse effectuée par l'ANSM début 2012 ne permettait pas de conclure formellement (67). Une étude parue plus récemment et utilisant les mêmes données de l'étude PAQUID montre que le risque de développer une démence chez les patients de plus de 65 ans, consommant des benzodiazépines tous les jours pendant au moins 5 ans, serait plus élevé dans 50 à 60% des cas dans les 15 ans suivant le début du traitement (68). En conséquence, l'ANSM a émis en décembre 2012 un communiqué visant à bien respecter les règles d'utilisation des benzodiazépines pour diminuer le risque de développer une démence.

En France

Selon le rapport de l'ANSM sur l'état des lieux de la consommation des benzodiazépines en France remis en janvier 2012 (67), 20% de la population a consommé une benzodiazépine en France en 2010. Soixante pour cent des consommateurs sont des femmes. Plus l'âge avance, plus la consommation augmente.

Il apparaît que 85% des prescriptions de benzodiazépines viennent des médecins généralistes (95% des boîtes vendues ont été délivrées en villes). Ils sont prescrits à 91 % par des médecins de ville.

Evolution

Le taux de prévalence de la consommation des benzodiazépines est stable entre 2007 et 2010, estimé à 20% pour les sujets affiliés au régime général de l'assurance maladie.

La consommation de benzodiazépines anxiolytiques en France a diminué entre 2000 et 2010. Cette classe est représentée à 61% par l'alprazolam, le bromazépam et le lorazépam (67), classes retrouvées parmi les meilleurs ventes de médicaments en 2010 (**cf. annexe n°2 et n°3**). Nous retrouvons dans notre étude 57,5% pour l'alprazolam et le bromazepam.

Un marché engendrant la fraude

En 2009, l'ANSM avec le CEIP (Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance) ont réalisé l'enquête OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible) qui montre que sur les 11 médicaments les plus retrouvés sur des ordonnances falsifiées ces dernières années, il y a 6 benzodiazépines et 2 apparentés aux benzodiazépines (**cf. annexe n°4**). Les benzodiazépines sont parfois

consommées à des fins récréatives, ou de réelle toxicomanie, par des patients détournant leurs effets (mésusage).

Comparatif international

Les résultats produits par l'ANSM montrent que la consommation française figure toujours parmi les plus élevées en Europe (en occupant le deuxième ou le troisième rang sur huit selon les classes), mais que l'écart se resserre. Il ne peut être affirmé que les français sont les plus gros consommateurs de médicaments, quelle que soit la classe considérée (3). Au niveau mondial, la France, en 2010, a été le 2^{ème} pays consommateur d'oxazépam (Seresta®).

Le S-DDD ou Daily Defined Dose S signifie « doses journalières définies à des fins statistiques » pour l'OICS. Il s'agit d'une unité de mesure de consommation des médicaments, approuvée par l'OMS, constituant une posologie de référence, qui s'affranchit de la taille des populations, de la taille des conditionnements, de leur prix et du dosage médicamenteux. Cette unité s'exprime en règle générale pour 1000 habitants par jour.

L'Europe est la première région de consommation des benzodiazépines, devant les Amériques qui en consomment presque deux fois moins (45 S-DDD/1000 hab/j contre 25 S-DDD pour la période 2008-2009).

En 2009, selon l'ANSM, la France est le 2^{ème} pays consommateur en Europe (52 DDD/1000 hab/j) pour les benzodiazépines anxiolytiques derrière le Portugal, et 2^{ème} pour les benzodiazépines hypnotiques (32 DDD/1000 hab/j) derrière la Suède. **(cf. annexe n°5)**

D'après le rapport de l'OICS publié en 2010, pour les benzodiazépines anxiolytiques, la France apparaît comme un pays au niveau d'utilisation élevé avec 57 s-DDD/1000 hab/j, en 4^e position en Europe après la Belgique, le Portugal et l'Espagne. Pour les hypnotiques en général

(benzodiazépines et autres), elle se situe en 2e position après la Belgique, avec 44 s-DDD/1000 hab/j.

Ce recueil n'est pas corroboré par l'étude de 2012 de LIR-ESSEC (63) fondée sur les données de l'IMS-Health (International Marketing Service) (**cf. annexe n°6**), reprise par le journal économique La Tribune.

Ces deux recueils montrent de façon équivalente une consommation française supérieure à 50 DDD/j/1000hab. En revanche, le 1^{er} montre qu'elle est supérieure à l'Espagne alors que la 2nd montre qu'elle est inférieure à celle-ci, en particulier pour la période 2005-2009.

Une illustration de la difficulté d'exploiter des données : l'ANSM signale qu'elle n'a pas de données sur l'Italie qui n'en publie pas, mais nous retrouvons des chiffres sur l'Italie dans l'annexe n°6.

Nous retrouvons des résultats italiens dans une étude publiée en 2004 (69) sur l'inquiétude de voir la consommation des ISRS devenir aussi importante que celle des benzodiazépines. Cette étude montre que l'IMS déjà cité, service privé indépendant, collecte des informations sur les ventes de produits médicamenteux (de façon internationale, et dans ce cas, en Italie) et le transmet au ministère de la santé italien.

Le résultat montre que de 1995 à 2003, la consommation italienne d'antidépresseurs est passée de 5,11 à 23,11 DDD/j/1000hab, et celle des benzodiazépines de 45,24 à 46,42 DDD/j/1000 hab.

Le résultat pour les antidépresseurs est en accord avec les résultats proposés par la LIR-ESSEC selon l'IMS (**cf. annexe n°7**) pour l'année 2003. Le résultat pour les benzodiazépines n'est pas en accord pour 2003: l'annexe n°6 montre une tendance de consommation en-dessous des 30 DDD/j/1000hab pour l'ensemble des anxiolytiques (benzodiazépines et autres) et donc bien en-dessous de ce que retrouve l'étude de 2004, citant pourtant la même source.

L'ANSM précise dans ses recherches que peu de données internationales sont accessibles et diffèrent d'une source à l'autre. Les résultats sont donc à interpréter avec précaution.

Coût en France

Il s'est vendu 134 millions de boîtes en 2010 pour un chiffre d'affaire de 183 millions d'euros (0,7% du montant total des ventes de médicaments).

En comparaison, le remboursement de la part du régime général en 2004 pour les benzodiazépines s'élevait à 109,6 millions d'euros et pour les anxiolytiques non benzodiazépiniques à 25 millions d'euros.

Production

La France, en 2010 était le 3^{ème} fabricant d'alprazolam (Xanax®) (928kg) derrière l'Italie (1,9 tonne) et les Etats-Unis, pays représentant avec la Finlande environ 90% de la fabrication mondiale.

L'alprazolam représente avec le diazépam (Valium®) environ 60% de la production totale (en 2007-2009) des benzodiazépines, atteignant une consommation de 22,9 milliards de S-DDD.

En 2010, la France a été le principal pays importateur (sur 115) de bromazépam (Lexomil®) (2,5 tonnes) devant la Suisse et l'Italie.

La France est le principal pays producteur et 2^{ème} pays importateur d'oxazépam (commerce représentant 24,6 tonnes).

La France est le 1^{er} pays consommateur de clorazépate (Tanxène®) dont elle le plus important fabricant (98% de la production mondiale avec l'Italie).

Prévalence des hypnotiques

La proportion des patients souffrant d'insomnie atteint jusqu'à 30% de la population, et 50% des patients consultant en médecine générale (70,71). Il s'agit d'une plainte fréquente en médecine générale, pouvant entraîner un retentissement socioprofessionnel (72). Cinquante pour cent des insomnies ont pour origine l'anxiété et la dépression (73).

La prévalence des hypnotiques dans notre étude est de 13,2%.

Les données de la MGEN en 2004 montraient une prévalence pour les hypnotiques de 13,9 %.

Selon une étude menée par Ohayon et al, en 1993, la prévalence d'usage d'hypnotiques était de 2,5%.

Selon la HAS, près d'un tiers des personnes de plus de 65 ans consomment des hypnotiques de manière chronique et dans plus d'un cas sur deux, le traitement ne serait pas indiqué. La HAS rappelle les effets délétères des hypnotiques chez les personnes âgées et propose un guide pour aider à stopper leur consommation (74). La HAS relançait en novembre 2012 des actions de communication autour de la surconsommation des hypnotiques chez les personnes âgées pour sensibiliser les professionnels de santé et les patients. Dans notre étude, les patientes de plus de 80 ans représentent 33,3% des consommateurs d'hypnotiques.

Les données sont parfois difficiles à collecter car les hypnotiques sont souvent comptabilisés en un groupe commun avec les anxiolytiques, compte-tenu de l'importance des benzodiazépines dans ces 2 classes. En effet, on retrouve dans notre étude que 96% des utilisateurs d'hypnotiques consomment une benzodiazépine (15%) ou apparentée (81%).

Une étude a montré que les médecins généralistes avaient une meilleure perception des "Z-drugs" (les apparentés aux benzodiazépines, zolpidem et zopiclone) que des benzodiazépines. La majorité des praticiens leur attribuent une meilleure efficacité et moins d'effets secondaires, et donc en prescrivent plus en pratique parmi une offre médicamenteuse somme toute limitée (75).

Dans notre étude, les femmes représentent 74% des consommateurs d'hypnotiques et les hommes de 50 à 59 ans représentent 55,6% des hommes consommant un hypnotique.

Selon le baromètre santé 2000, la consommation des hypnotiques est plus élevée particulièrement dans la tranche 60-75 ans (l'étude ne va pas au-delà de 75 ans) et chez les femmes.

La consommation des hypnotiques est deux fois plus fréquente en cas de maladie chronique (surconsommation de 60 %) ou de handicap physique (40 %).

Les patients prenant un hypnotique depuis plus d'un an représentent 65,2% des patients sous hypnotique en dépit des recommandations stipulant que la durée de prescription d'un hypnotique ne devrait pas dépasser 4 semaines.

Prévalence des antidépresseurs

Dans notre étude la prévalence des antidépresseurs est de 16,5%.

Ce résultat est supérieur à la moyenne nationale estimée à 5% en 2003 (ESEMeD, 2001-2003), qui était elle-même supérieure aux années précédentes (2,8% en 1994, puis 3,5% en 1996). La prévalence d'usage des antidépresseurs entre 1993 et 1997 était estimée à 1% selon Ohayon et al.

Le baromètre santé 2000 montrait un usage récent d'antidépresseurs de 6 % des hommes et 12,4% des femmes.

Cette augmentation est mise sur le compte de l'arrivée sur le marché de nouveaux antidépresseurs : les ISRS, moins pourvoyeurs, on l'a vu, d'effets secondaires que les antidépresseurs précédents et plus facilement utilisés en médecine générale (76). Dans notre étude, les 2 antidépresseurs les plus prescrits sont des ISRS : l'escitalopram avec 32,6% et la paroxétine avec 11,6% des patients prenant un antidépresseur.

En France, on note l'augmentation sensible du nombre d'utilisateurs d'antidépresseurs de 1980 à 2002. Les taux sont, en effet, passés de 2 % environ dans les années 1980 à plus de 3 % dans les années 1990 et à 6 % en 2002. Ce dernier taux, estimé dans l'étude ESEMeD est, cependant, inférieur à celui de 9,7 % issu de l'enquête menée en 2000 à partir des remboursements de médicaments prescrits. Ceci est probablement lié au fait que, d'une part, tous les médicaments achetés ne sont pas consommés, que la dernière étude est basée sur des données objectives (remboursement) alors que les précédentes sont rapportées par la patients et donc susceptibles d'être affectées par un biais de rappel et d'autre part que les populations des enquêtes peuvent différer. En effet, les deux études montrent une augmentation importante, avec l'âge, de l'usage de toutes les classes de psychotropes, et mettent également en évidence une durée de traitement inappropriée (trop courte ou trop longue) pour la plupart des patients (77).

La vente des antidépresseurs

Les antidépresseurs sont parmi les meilleures ventes de médicaments en France (78) (**cf. annexe n°2 et n°3**). Leur vente représente un chiffre d'affaires de 2,3% de l'ensemble des médicaments (de l'ordre des 500 millions d'euros, dans un marché des médicaments en France stable selon

l'ANSM en 2010 par rapport aux années précédentes, voire en très léger recul, avec 21,5 milliards d'euros) (**cf. annexe n°8**).

Selon une étude de janvier 2004 de la DREES (Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques), les ventes d'antidépresseurs ont été multipliées par 6,7 entre 1980 et 2001 alors que les ventes globales de médicaments étaient multipliées par 2,7 pendant la même période. Le chiffre d'affaires correspondant aux ventes d'antidépresseurs a augmenté entre 1980 et 2001 de 84 millions d'euros à 543 millions d'euros (en euros constants 2001). Selon cette même étude, le nombre annuel de journées de traitement par antidépresseurs a été multiplié par 6,2.

Coût

Le montant des remboursements de l'assurance-maladie pour ces produits est estimé en 2004 à un milliard d'euros, alors qu'en 1980 il était de 317 millions d'euros. Cette croissance est liée à la fois à une augmentation des volumes prescrits et au coût accru des nouvelles molécules (ISRS...).

Selon une analyse de l'ANSM sur les ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France sur la période 1988-1999, l'évolution des ventes depuis 1990 montre qu'en 10 ans, la plus forte progression du volume des ventes concerne les antidépresseurs (+ 67 %).

Le rapport de l'OPEPS de juin 2006 établit que le coût moyen des psychotropes est plus que triplé en cas de prescription d'antidépresseur (25,1 euros) par rapport à une prescription sans antidépresseur (6,9 euros), cette différence s'expliquant par le coût des ISRS et la polythérapie psychotrope dans les prescriptions incluant un antidépresseur. En cas de prescription d'antidépresseur, la part des psychotropes représente une moyenne de 38,5% du coût total de l'ordonnance alors qu'elle n'est que de 12% pour les prescriptions sans antidépresseur. Par exemple, la part des psychotropes dans le montant

total de l'ordonnance est respectivement de 45,9% en cas de prescription de Prozac® et 49,8% en cas de prescription de Deroxat®.

Plus spécifiquement les ventes en valeur concernant les antidépresseurs ont progressé en moyenne de 9% entre 1993 et 2003. Toutefois, il est nécessaire de constater une baisse générale du prix des médicaments depuis quelques années. En 2005, cette baisse se poursuit au même rythme que l'année précédente (-1,2%) en raison de la part croissante des médicaments génériques dans le marché pharmaceutique, bien que des risques de moins bonne tolérance et de baisse d'efficacité ait été démontré avec les génériques en particulier des psychotropes (79).

L'étude de la DREES sur l'évolution des ventes d'antidépresseurs entre 1980 et 2001, qui présente l'avantage de distinguer l'évolution des prix et celle des volumes, constate que le prix moyen d'une journée de traitement par psychotropes a augmenté d'environ 50% (de 0,43 euros en 1980 à 0,60 euros en 2001) sur la période citée. Cette même étude souligne que l'on observe une corrélation entre l'écart important de prix constaté et l'ancienneté des médicaments utilisés. Par exemple, une journée de traitement par ISRS coûte en 2001 deux fois plus cher que par imipraminique.

En 2006 parmi les psychotropes, les antidépresseurs représentent plus de 50% des ventes, contre 25% en 1980, alors que celles des anxiolytiques et des hypnotiques sont restées stables.

Une étude établie par la CNAMTS (Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés) montre que les deux antidépresseurs Deroxat® et Prozac® figuraient en 2001 parmi les dix médicaments les plus vendus en France.

Le marché

Le rapport de la DREES précise que la période 1980-2001 a observé une complète transformation de la structure du marché des antidépresseurs, avec en particulier le développement des ISRS et des ISRNA détenant 76% du marché en 2001, et un chiffre d'affaire global croissant sur cette période (**cf. annexe n°9**).

Prévalence des thymorégulateurs

La prévalence des thymorégulateurs dans notre population est de 1,9%. En 2003, l'étude ESEMeD retrouvait une prévalence sur les 12 derniers mois de 0,4%.

Dans l'enquête SMPG la prévalence des dysthymies (2 dernières années) est de 2,4%.

La maladie bipolaire est difficile à diagnostiquer et sous-estimée car 40 % des patients présentant un épisode dépressif caractérisé, qu'il s'agisse de patients hospitalisés ou vus en consultation, souffrent de troubles bipolaires. La maladie débute souvent par un syndrome dépressif. Le délai séparant la survenue des premiers symptômes du diagnostic exact est évalué à environ huit ans, et deux tiers des patients bipolaires consultent en moyenne quatre médecins avant la reconnaissance de leur trouble (80).

Un diagnostic de dépression porté à la place de maladie bipolaire peut augmenter la prévalence des antidépresseurs et diminuer celle des thymorégulateurs. Or ces derniers sont le traitement de choix de la maladie bipolaire, alors que les antidépresseurs seuls, dans le cas de maladie bipolaire, peuvent faire courir un risque de virage maniaque, voire parfois suicidaire (81).

Prévalence des neuroleptiques

La prévalence des neuroleptiques dans notre étude est de 5%.

Initialement, les neuroleptiques avaient une AMM pour traiter les psychoses, et en particulier la schizophrénie.

Alors que la prévalence de la schizophrénie est estimée à environ 1% de la population (82), la prévalence plus importante des neuroleptiques peut être expliquée par une diversification dans les AMM des neuroleptiques ces dernières années, telles : agitation, agressivité, anxiété avec ou sans manifestation psychosomatique, troubles du comportement au cours d'un syndrome autistique, douleur rebelle, mouvements anormaux de type choréique, épisodes maniaques modérés ou sévères, épisode dépressif majeur (en association avec un antidépresseur)...

Nous retrouvons dans notre étude 42,3% des patients prenant un neuroleptique suivis par un psychiatre, et 46% d'utilisateurs ayant plus de 70 ans. Une plus grande difficulté d'utilisation des neuroleptiques, avec de nombreux effets secondaires, engage les médecins généralistes à moins s'en servir et laisser les psychiatres les utiliser.

La HAS rappelle que les neuroleptiques sont souvent prescrits dans les troubles du comportement du sujet âgé, en particulier atteint de démence. Les neuroleptiques sont à l'origine d'effets indésirables fréquents et parfois sévères chez les personnes âgées (sédation diurne excessive, troubles de la marche avec risque de chutes, survenue d'accidents vasculaires cérébraux, décès). Elle souhaite mettre en place un programme professionnel visant à réduire le recours inapproprié aux neuroleptiques dans les troubles du comportement.

5.3.1.5. Prévalence selon la durée de prise

Dans notre étude, la durée de prise est supérieure à 5 ans pour 50,5% des femmes et 48,9% des hommes. Tous âges confondus, nous retrouvons des patients prenant majoritairement leur traitement anxiolytique, hypnotique, antidépresseur depuis plus de 5 ans.

Les facteurs associés à un traitement antidépresseur long sont notamment le sexe féminin, un plus grand âge, un suivi par un psychiatre, des antécédents de prise de benzodiazépines (83).

L'OPEPS souligne que la durée des usages croît de manière linéaire avec l'âge, indépendamment du sexe : plus le consommateur est âgé, plus sa probabilité de consommer les produits de manière durable est élevée, qu'il s'agisse d'une femme ou d'un homme.

Dans notre étude, nous retrouvons une durée de prise supérieure à 5 ans pour 36% des patients prenant un antidépresseur et 52,1% des patients prenant un anxiolytique.

Selon l'enquête ANADEP de 2005 sur la dépression en France (84), la durée de consommation, estimée à partir des consommations sur l'année, était de plus de 3 ans pour 36 % des consommations d'antidépresseurs et 43 % des consommations d'anxiolytiques.

Selon l'INSERM, les consommations chroniques s'inscrivent souvent hors du cadre des préconisations énoncées par la psychiatrie, mais elles s'entourent néanmoins d'une légitimité sanitaire, liée au traitement de la souffrance. Ce constat est confirmé par la difficulté que présente l'évaluation du rapport bénéfice/risque : les risques liés aux consommations chroniques sont réels, notamment chez la personne âgée (perte de vigilance, de mémoire, confusion, aggravation des symptômes

de démence...) mais leurs bénéfices sont tout aussi présents pour les patients et les prescripteurs (accompagnement des maladies chroniques, traitement de l'insomnie, de la douleur et du mal-être en général, évitement du recours à d'autres psychotropes dont l'alcool...).

5.3.2. Connaissance des traitements et prise en charge

5.3.2.1. Côté patient

Notre étude montre que 98,3% des patients consommant un psychotrope, et ne présentant pas de trouble cognitif, connaissent l'indication de leur traitement. Cela montre que les patients connaissent bien l'utilité de leur médicament. Le nom était connu de la plupart des patients, mais n'a pas été retenu dans les données recueillies, compte tenu du nombre d'approximations. En revanche, leurs connaissances sur les effets à long terme, les effets secondaires, les modalités d'arrêt, n'ont pas été étudiées. La question de savoir si le patient se sentait bien informé de la pathologie traitée et des avantages et risques des traitements médicamenteux n'a pas été posée.

Selon le baromètre INPES sur la dépression : 50 % des patients souffrant d'un trouble dépressif se sentent bien informés en 2010 contre 45 % en 2005. Les hommes se sentent globalement moins bien informés que les femmes à propos de la dépression. Le sentiment d'information croît de façon continue avec l'âge chez les hommes comme chez les femmes, avec les deux tiers des jeunes hommes de 15-19 ans se déclarant mal informés sur la dépression alors que ce n'est le cas que d'un tiers des 75-85 ans. Parmi les femmes, ce sentiment d'être mal informé passe de 55 % à 15-19 ans à 36 % à 75-85 ans. (85)

Il semble moins bon parmi les personnes en détresse psychologique.

5.3.2.2. La difficulté de la prise en charge

La moitié des sujets français présentant un trouble psychiatrique n'ont pris aucun traitement psychotrope au cours de l'année écoulée, et cette proportion est encore plus importante dans l'ensemble des 6 pays ESEMeD.

Si l'on considère les sujets répondant aux critères de troubles dépressifs, seul un quart des patients ont été traités par antidépresseur en France ou dans les 6 pays. En France, près de la moitié de ces sujets ont été traités par anxiolytiques, qui n'ont pas d'efficacité thérapeutique sur ces troubles s'ils ne sont pas associés à un antidépresseur. En revanche près d'une personne sur 5 (16,7%) ne présentant aucun trouble psychiatrique a fait usage de psychotropes en France (essentiellement des anxiolytiques). Cette proportion est inférieure (10,1 %) dans les 6 pays considérés globalement et deux fois plus faible (7,8 %) si l'on considère la moyenne hors France.

Un obstacle important à une prise en charge optimale repose sur le manque de reconnaissance du patient dépressif. Les facteurs associés à cette non-reconnaissance de la dépression sont multiples, à commencer par la prise en charge majoritaire par un médecin généraliste ou non spécialisé en santé mentale. Les autres facteurs peuvent être: l'intensité de la dépression, l'absence de traitement antidépresseur antérieur, l'existence de plaintes somatiques, l'absence de détresse psychologique exprimée, l'existence d'une pathologie somatique associée (à intensité et symptomatologie comparables, le sujet ayant une pathologie somatique associée sera 2 fois moins souvent considéré comme déprimé), le niveau d'études (la dépression est moins souvent diagnostiquée chez le sujet ayant fait des études supérieures), l'âge (la dépression est moins souvent reconnue chez le sujet jeune), le sexe masculin (la dépression est moins souvent reconnue chez l'homme), l'absence de comorbidité anxieuse (77).

Selon l'ANADEP, une consommation d'antidépresseurs a été identifiée dans 20 % des cas, une consommation d'anxiolytiques dans 15 % des cas et une consommation d'hypnotiques dans 15 % des cas des patients consultants pour un épisode dépressif caractérisé. À partir des noms de médicaments fournis, et malgré des difficultés d'identification qui ont généré une importante perte d'information, un classement a été établi en se basant sur les nomenclatures officielles. Les traitements les plus prescrits sont deux benzodiazépines de la classe des anxiolytiques (bromazépam et alprazolam) particulièrement cités sous la forme des identifiants commerciaux Lexomil® et Xanax®, les antidépresseurs n'arrivant qu'en seconde position. Ceci montre que beaucoup de ces médicaments sont pris pour un usage qui ne correspond pas à la classe thérapeutique à laquelle ils appartiennent.

Les résultats de l'étude SMPG (Santé Mentale en Population Générale) (1999-2003) vont dans ce sens, à savoir que l'inadéquation entre diagnostic psychiatrique et traitement psychotrope existe aussi bien dans le sens « absence d'usage en présence d'un trouble avéré » que dans celui « usage en l'absence de trouble avéré ».

5.3.3. Le recours au spécialiste

Les patients prenant un psychotrope et étant suivi par un psychiatre représentent 3,6% de notre population.

Selon le baromètre INPES 2000, parmi les 18-75 ans, 4,6 % des personnes interrogées ont déclaré avoir consulté un psychiatre, psychanalyste, ou psychologue au cours des 12 derniers mois.

Selon l'ANADEP, au cours de leur vie, 28 % des individus déclarent avoir eu recours à un professionnel de santé, lié au fait d'avoir vécu un épisode

dépressif majeur. Toutefois, 32 % des personnes ayant présenté un épisode dépressif sévère déclarent n'avoir jamais eu ce recours. Le médecin généraliste est le principal professionnel impliqué : il est présent dans 67 % des parcours de soins, et dans près de la moitié des cas, il est consulté exclusivement. Les psychiatres et les psychologues sont les deux autres catégories de professionnels fortement impliquées (respectivement 32 % et 25 %), mais le plus fréquemment en association avec un recours au généraliste.

Le recours à la psychothérapie est plus faible avec seulement 8% des personnes qui en déclarent au cours de leur vie, alors que les études montrent de bons résultats en particulier chez les personnes âgées (86).

Le peu de patients suivis par les psychiatres peut s'expliquer par la saturation d'un réseau de soins limité. De nombreux psychiatres installés en secteur privé ne souhaitent pas suivre de nouveaux patients. Chez ceux qui en acceptent, le délai d'attente dépasse souvent les 2 mois, comme dans le secteur hospitalier.

Par ailleurs, malgré les recommandations de l'OPEPS, à savoir «Favoriser la coordination des médecins généralistes et des médecins psychiatres dans la prise en charge des troubles psychiatriques», la communication entre les psychiatres et les médecins généralistes n'est pas optimale. En effet, il est assez rare, après avoir orienté un patient vers un psychiatre, en secteur privé, d'avoir en retour un courrier de compte-rendu de consultation, précisant les modifications thérapeutiques éventuelles et la conduite à tenir. C'est lorsqu'il revient en consultation au cabinet de médecine générale que le patient formule oralement ce qu'il a compris de son rendez-vous avec le psychiatre, laissant parfois des approximations thérapeutiques s'installer.

En raison d'un recours au soin non spécialisé dans le système de santé, de nombreux patients reçoivent un traitement sans qu'un diagnostic précis

puisse être associé à la prescription. Si l'on peut parler de mésusage dans l'utilisation des antidépresseurs, cette dernière semble liée non pas à une prescription hors indication massive mais plutôt inappropriée. De plus, une part non négligeable de patients ne reçoit qu'une prescription, beaucoup d'entre eux ne reprenant pas de prescription dans l'année qui suit, suggérant un traitement injustifié (77).

5.3.4. L'arrêt du traitement psychotrope et les motifs de refus

Dans notre étude, 46,8% des patients prenant un psychotrope n'ont jamais essayé d'arrêter leur traitement, avec l'aide du médecin ou eux-mêmes. Ils consomment une benzodiazépine dans 63% des cas.

Nous retrouvons 61% des patients qui refusent d'arrêter leur traitement et plus particulièrement, 53,3% parmi les patients de plus de 60 ans.

La HAS souligne que, dans une étude, les médecins considéraient que les patients qui refusaient l'arrêt avaient plus de plaintes, peu de satisfaction, et étaient très attachés à leurs médicaments. L'évaluation des patients qui avaient refusé d'avoir un bref arrêt montrait que malgré un bénéfice attendu, ils considéraient qu'ils avaient besoin du médicament, voire qu'ils ne pouvaient pas vivre sans le médicament.

La HAS a édité des recommandations et protocoles pour l'arrêt des benzodiazépines (87) et précise que les patients qui consomment des benzodiazépines à faible dose et depuis moins de 2 ans ont un taux important de succès de sevrage (et que les patients consommant deux benzodiazépines sont à fort risque d'échec), or dans notre étude ils

prennent leur traitement psychotrope depuis plus de 5 ans dans 68% des cas.

L'arrêt d'un traitement antidépresseur doit se faire dans les 6 mois la rémission complète d'un épisode dépressif unique. Les prescriptions d'anxiolytiques ne devraient pas dépasser plus de 12 semaines, et les hypnotiques 4 semaines, sans réévaluation (RMO).

En 2010, une étude française concernant le point de vue des médecins généralistes à propos de la prescription de psychotropes chez les personnes de plus de 65 ans, retrouvait que la principale barrière à l'arrêt du traitement était le refus des patients dans 79% des cas, l'absence de remboursement de la psychothérapie (79%), pas d'offre locale de psychothérapie (73%) et l'absence d'alternative thérapeutique (70%) (88).

Dans cette même étude, 90,5% des médecins déclaraient que la diminution ou l'arrêt étaient possibles mais n'étaient que 27,1% à le faire en consultation avec le patient.

Dans notre étude, les patients souhaitant arrêter mais continuant leur traitement prennent en moyenne moins de médicaments psychotropes et depuis moins longtemps que les patients refusant d'arrêter. La chronicité de la prise et la polythérapie sont des obstacles au sevrage des psychotropes (87).

Les motifs

Nous retrouvons 62% des patients ne souhaitant pas arrêter leur traitement, et 42% des patients souhaitant arrêter mais continuant leur traitement, ayant peur du retour des symptômes, ce qui est le motif le plus énoncé par les patients. La peur évoquée par les patients est à considérer comme une anxiété par anticipation. Ainsi, les croyances des patients de ce qu'il se passe à l'arrêt (en particulier sur les relations sociales) influent sur la dépendance au psychotrope, en particulier

l'antidépresseur. Plus il est pris longtemps, plus sa signification est importante. La mise en garde contre une utilisation des psychotropes pour des problèmes personnels est déjà ancienne. En prescrivant le psychotrope dans une mauvaise indication, le médecin risque de communiquer au patient une façon de gérer ses problèmes sans y faire face. Le fait de se reposer sur un traitement médical conforte les patients. En cela, le médecin transforme le vécu en un sentiment non réel, laissant une vie sans anxiété, ni mauvaise pensée, où la vie relationnelle est maintenue grâce au traitement. La prescription chronique peut confirmer le vécu du patient comme étant inadapté sans le traitement, et la répétition des consultations comme bénéfique, en particulier chez les patients isolés. Le fait de prendre le traitement contribue à donner de l'importance aux troubles ressentis. Une étude ayant analysé ces attitudes avait pour but, déjà il y a plus de 30 ans, d'améliorer la communication entre patients et médecins, pour une utilisation plus rationnelle des psychotropes (89).

La prescription est en elle-même une reconnaissance du mal-être, c'est la symbolique du traitement, que certains patients attendent à chaque consultation. Les preuves neurobiologiques des effets des antidépresseurs étant toujours sujettes à controverses, un placebo donné au patient serait, pour certains, au moins dénué d'effets délétères (90).

Dans notre étude, le second motif le plus avancé par les patients est que leur médecin souhaitait poursuivre le traitement. Les trois-quarts de ces patients étaient suivis par un psychiatre, avec une polythérapie psychotrope (au moins 3 classes pour 36% de ces patients dans notre étude). Au titre des prescriptions multiples, les médecins généralistes sont souvent montrés du doigt, mais les psychiatres en réalisent également. Ceci peut signifier l'importance des troubles, diagnostiqués par les spécialistes, et donc la nécessité de poursuite et l'addition des traitements.

Quarante-deux pour cent des patients qui refusent d'arrêter ont déjà essayé. Cet échec de l'arrêt du traitement est retrouvé dans une étude montrant qu'un patient présentant une dépression et davantage traité par la passé a plus de chance de reprendre son traitement, que cela corresponde à une rechute de la pathologie ou à une prise de traitement de façon épisodique (77).

Concernant les hypnotiques, la HAS note que le principal frein à l'arrêt peut être une certaine angoisse, et à ce titre que la communication entre le médecin et le patient, avec une information claire sur les enjeux de l'arrêt, est importante. Le ressenti du patient doit être pris en compte, en particulier avec l'échelle ECAB (évaluation cognitive de l'attachement aux benzodiazépines), permettant de s'intéresser au degré d'attachement du patient au traitement. Dans notre étude, les patients prenant seulement un hypnotique et refusant son arrêt évoquent en majorité la peur du retour des symptômes (9 patients sur 11).

Dans notre étude, 11% des patients souhaitant arrêter leur traitement mais le poursuivant ont énoncé le manque de proposition de la part du médecin, et 29% n'en ont pas discuté avec leur médecin. La discussion du traitement est le point important pour envisager un arrêt de celui-ci. Or le ressenti de la communication entre les patients et les médecins sont souvent bien différents selon leurs points de vue. Les patients sont-ils bien informés, se sentent-ils bien informés, veulent-ils être informés ? L'implication du patient dans les décisions de santé est un des objectifs soutenus par l'OMS.

Une étude a montré qu'un quart des patients sortaient d'une consultation avec le sentiment que les points importants de leur traitement avaient été soulevés alors qu'en réalité ils ne l'étaient pas. Ils ne sollicitaient que rarement ces informations. A contrario, les médecins surestimaient

l'ampleur avec laquelle ils examinaient les aptitudes des patients à réaliser une bonne observance, les opinions sollicitées chez les patients, et les informations données sur les risques du traitement (91).

Dans notre étude, la proportion de patients refusant d'arrêter et ayant auparavant arrêté eux-mêmes leur traitement psychotrope est de 38%. C'est-à-dire qu'ils n'ont pas pris de conseils ni d'informations chez leur médecin, alors qu'un traitement doit être arrêté de façon progressive, sous surveillance médicale, pour éviter et éventuellement prendre en charge un syndrome de retrait, de discontinuation, voire une récurrence ou une rechute. On observe donc que ces patients ont tous repris leur traitement psychotrope. Seuls 4% des patients ne souhaitant pas arrêter avaient déjà essayé l'arrêt avec leur médecin. Cette faible proportion peut signifier que l'aide médicale a été bénéfique en général, et qu'un faible pourcentage de patients a nécessité un retour du traitement.

Dans notre étude, 6,5% des patients refusaient d'arrêter leur traitement car ils avaient pris l'habitude. C'est une réponse que nous retrouvons chez 11% des patients souhaitant arrêter mais poursuivant leur traitement. Cela signifie qu'ils n'ont probablement pas discuté avec leur médecin de l'opportunité, ni de l'intérêt de l'arrêt, ou alors de la justification de la poursuite.

Deux patientes ne souhaitaient pas arrêter car elles rencontraient des difficultés familiales ponctuelles. Elles étaient par ailleurs conscientes de l'intérêt de l'arrêt du traitement ultérieurement.

Deux patients ne voulaient pas arrêter leur traitement hypnotique car ils travaillaient de nuit et se servaient de leur traitement pour récupérer leur sommeil en journée.

Chez les patients souhaitant arrêter, 14% des patients débutaient leur traitement et 22% des patients étaient en cours de diminution, s'agissant d'une justification rationnelle pour la poursuite du traitement.

La prise de décision en lien avec la relation médecin-patient est illustrée dans une étude montrant que les patients avec un haut niveau d'études et de facultés à comprendre les informations médicales cherchaient à s'impliquer davantage dans la prise de décision thérapeutique, alors que les patients avec un niveau de compréhension moins important étaient simplement d'accord ou non avec le médecin concernant leur prise en charge. Les deux groupes précisaient comment l'importance de cette relation médecin-patient (informations, confiance...) influençait leur implication (92). En tout état de cause, les médecins doivent être conscients que les patients ne sont pas tous capables de comprendre et d'utiliser des informations médicales, et parfois ne se sentent pas à l'aise pour s'informer. La réassurance, l'empathie, le respect et l'information des patients seront bénéfiques à cette relation pour faciliter l'implication des patients en particulier dans l'objectif d'un arrêt des traitements psychotropes.

L'éducation thérapeutique des patients est un thème prioritaire en santé publique depuis plusieurs années pour la prise en charge des maladies chroniques. Les lignes directrices sont proposées par l'INPES et la HAS (93), et des rapports ministériels visent à en permettre l'exécution (94). En 2011, dans sa thèse évaluant l'impact d'une intervention d'éducation thérapeutique individuelle dans le sevrage des hypnotiques chez l'adulte en médecine générale, l'auteur notait que l'entretien motivationnel et l'implication du patient dans la prise en charge de ses troubles du sommeil et sa santé entraînaient des prises de décisions et des changements chez le patient éduqué. Cette observation encourageante se retrouvait dans tout programme d'éducation thérapeutique. Le médecin traitant devait continuer à motiver ses patients à poursuivre ses efforts pour accroître les bénéfices de l'éducation thérapeutique à plus long terme car même si la totalité des patients était convaincue de l'intérêt du sevrage, un

attachement à leur traitement persistait chez la plupart de ceux n'ayant pas réalisé cet arrêt (27).

Aussi, il a été démontré qu'il était possible de diminuer la prescription des benzodiazépines de 50% avec une meilleure implication de la part des médecins (prescriptions uniques, pour un mois seulement, l'arrêt de leur prescription téléphonique et une discussion du traitement psychotrope à chaque consultation), soutenue par une brochure et un poster explicatifs pour les patients et les médecins (95).

Dans notre étude, la prévalence élevée des psychotropes peut laisser supposer que l'éducation thérapeutique n'a pas été mise en œuvre.

5.3.5. La dépendance

Une des raisons, invoquées par 8,7% des patients refusant d'arrêter leur traitement, était le sentiment de ne pas être dépendant.

Selon l'INSERM, en termes de santé publique, le problème majeur généré par l'usage de médicaments psychotropes n'est pas celui de la dépendance mais celui de la prévention et du traitement du syndrome de sevrage.

La survenue de symptômes souvent très éprouvants lors de l'arrêt d'un traitement explique en grande partie la réticence des usagers et des prescripteurs à interrompre ce traitement.

Face à de tels symptômes, parmi lesquels il est difficile de distinguer la réapparition des troubles psychiques et manifestation d'un syndrome de sevrage, le manque global d'information d'une partie des médecins non spécialistes risque de conduire à l'installation de traitements chroniques.

La dépendance (**annexe n°10**) qui résulte de la poursuite du traitement sera d'autant plus admise et tolérée, au nom du principe de réalisme thérapeutique, que les effets secondaires d'une prise au long cours sont généralement sous-estimés. L'INSERM précise que la dépendance est rarement vécue comme un problème, car l'attachement aux médicaments, en particulier aux hypnotiques, est indéniable. Le traitement s'appuie alors sur une définition de la santé qui n'est pas celle de la psychiatrie mais qui bénéficie d'une légitimité tout aussi réelle. Cette définition commande de traiter la souffrance associée à la maladie chronique ou à l'isolement.

La notion de dépendance a évolué à chaque édition du DSM. Le syndrome de retrait ("withdrawal syndrome") est défini par l'APA comme l'incapacité de renoncer à un traitement avec l'apparition d'au moins 3 symptômes, jamais rapportés par le patient, à l'arrêt du traitement. Il doit être présent pour parler d'une dépendance à un traitement psychotrope. Le syndrome de retrait concerne les benzodiazépines. Il existe aussi parfois des symptômes de ce type avec l'arrêt des antidépresseurs et en particulier les ISRS. Ils peuvent avoir des aspects semblables dans leur expression clinique. Une différence importante est que le syndrome de retrait chez les utilisateurs de benzodiazépines peut entraîner une majoration de prescription leur dose, pouvant provoquer une importante dépendance, alors que cela arrive rarement pour les utilisateurs des ISRS, qui sont peu utilisés à des fins illicites ou abusives, et dont l'arrêt provoque rarement une appétence pathologique (craving) (96),(97). Le syndrome de retrait a une prévalence estimée de 15 à 30% chez les utilisateurs de benzodiazépines (9).

Certains estiment que la poursuite du traitement par benzodiazépines, dont l'efficacité avec le temps peut varier, est réalisée dans le simple but d'éviter le syndrome de retrait. L'arrêt étant difficile à réaliser en pratique, le médecin doit se poser la question de la justification du traitement. Si le traitement par benzodiazépine est court, la maladie à traiter doit être

limitée dans le temps. Or, les pathologies mentales étant le plus souvent chroniques, le traitement sera à long terme lui aussi (98).

Pour les antidépresseurs, le terme "syndrome de discontinuation" est employé si, à l'arrêt du traitement, il est observé des phénomènes physiques (manifestations gastro-intestinales (nausées, vomissements), céphalées, vertiges, fatigue, transpiration, troubles du sommeil (insomnie, cauchemars), tremblements, paresthésies, syndrome grippal...), et psychiques (irritabilité, anxiété, agressivité, labilité émotionnelle, sentiment de dépersonnalisation...) intervenant dans un laps de temps plus court le différenciant d'une rechute ou d'une récurrence. Le patient doit aussi être rassuré sur l'absence de risque de développer une vraie dépendance médicamenteuse à l'antidépresseur (99). La prévalence du syndrome de discontinuation est très variable suivant l'antidépresseur utilisé et la maladie traitée initialement (100). Sa méconnaissance par les prescripteurs et usagers est susceptible d'entraîner des erreurs diagnostiques et une prolongation injustifiée de prescriptions.

Selon l'INSERM (octobre 2012), en France, la prévalence de la dépendance aux médicaments psychotropes est inconnue. Dans la population de sujets atteints de troubles psychiatriques, suivie en médecine générale, une étude française montre qu'une personne sur 2 serait dépendante aux benzodiazépines. Une étude néerlandaise estimait un risque élevé de dépendance aux benzodiazépines entre 40 et 97% (101). Une étude allemande a estimé le nombre de personnes dépendantes aux benzodiazépines à 1,1 million en 2005 soit environ 1,3% de la population allemande (102).

Seule une approche indirecte via la durée des consommations chroniques permet de révéler différentes situations de dépendance aux médicaments psychotropes. Dans notre étude, les patients prenant un traitement anxiolytique depuis plus de 5 ans représentent 52,1% des patients

prenant un anxiolytique, les patients prenant un hypnotique depuis plus de 5 ans 46,4% des patients prenant un hypnotique, et les patients prenant un antidépresseur depuis plus de 5 ans représentent 36% des patients prenant un antidépresseur, soit respectivement 9,4%, 6,7% et 5,9% de la population étudiée.

Pourtant la peur de la dépendance revient souvent chez les utilisateurs, en particulier chroniques (103).

5.3.6. Particularités du Finistère

Les prévalences vues précédemment peuvent être liées : soit à une tendance à l'augmentation de la consommation de psychotropes globale en France, dépassant les chiffres des années 1990-2010 vus dans les études, soit à une particularité des médecins remplacés et de leur patients les amenant à prescrire plus de psychotropes, soit à une particularité des patients finistériens consommant plus de psychotropes et pouvant perdurer dans le temps.

En effet, le Finistère présentait une consommation d'anxiolytique, d'hypnotique et d'antidépresseur (en nombre de boîtes vendues) supérieure à la moyenne nationale en 2001. **(cf. annexe n°11)**

Nous pouvons nous interroger sur les raisons de cette consommation particulière de psychotropes dans le Finistère.

Le taux d'ensoleillement et la pluviométrie dans le Finistère sont, selon les chiffres moyens INSEE/météoFrance, respectivement moins important (1500 h/an contre 1970) et plus élevée (1100 mm/an contre 770), que la moyenne en France. Contrairement à une idée populaire répandue, une étude a montré que la météorologie n'influe pas sur notre humeur (104).

L'ORS (Observatoire Régional de Santé) précise qu'en Bretagne, l'indice comparatif de mortalité (indépendamment des variations dues aux différences de structures d'âge et de sexe entre les populations étudiées) est de 160 pour les hommes et 165 pour les femmes en 2009, signifiant que la Bretagne présente un risque de mortalité supérieur au niveau national de 60% pour les hommes et 65% pour les femmes.

Selon l'INSEE, l'alcool en Bretagne et dans le Finistère est plus souvent une cause de décès qu'ailleurs, même si elle diminue dans le temps. Ainsi, le taux de mortalité par abus d'alcool ou par psychose due à l'alcool est de 8,2 pour 100 000 habitants dans le Finistère (contre 4,4 en France métropolitaine) sur la période 2003-2005. La proportion de tués avec alcool parmi les accidents mortels sur la route est de 21 % dans le Finistère, contre 16 % en France métropole. La spécificité du comportement breton face à l'alcool se retrouve chez les jeunes.

L'INSERM note qu'il n'existe pas de données françaises sur la consommation et en particulier sur le mésusage, l'abus et la dépendance de médicaments psychotropes chez les sujets alcoolodépendants. Ils présentent de nombreux facteurs de risque avec une tolérance croisée entre alcool et benzodiazépines, une comorbidité fréquente de troubles addictifs et une fréquence élevée de troubles psychiatriques. En population générale, une association entre diagnostic de mésusage de médicaments prescrits (anxiolytiques notamment) et diagnostic vie entière d'abus et de dépendance à l'alcool est fréquemment retrouvée. Le sens de l'association serait bidirectionnel, soulignant la vulnérabilité des patients alcoolodépendants à développer une dépendance médicamenteuse et inversement.

L'INSERM précise que la dépendance (et le mésusage) aux médicaments psychotropes multiplie par un facteur supérieur à deux le risque de mort par suicide, dont le chiffre en Finistère est supérieur à la moyenne

nationale. Ce risque est encore plus élevé pour ceux qui présentent un trouble lié à l'usage d'alcool. Cette surmortalité est plus prononcée dans les cas de dépendance que d'abus. Dans l'enquête OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) de 1999, il était retrouvé une prise concomitante psychotrope-alcool de 13 à 35%, selon le psychotrope utilisé par mésusage.

Les données de l'enquête ANADEP sur la dépression en France ne mettent pas en évidence de différences significatives dans les prévalences de l'épisode dépressif caractérisé au cours des 12 derniers mois selon la région d'habitation ni selon la taille de la commune de résidence, en particulier dans l'ouest.

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

Bien que le taux de chômage dans le Finistère soit de 8,9% au 2nd trimestre 2012, alors que la moyenne en France se situe à 9,1% selon l'INSEE, nous pouvons suspecter une précarité financière et professionnelle, un milieu populaire avec des conditions de travail difficiles, un isolement social ou encore la disponibilité de l'offre de soins comme raison de cette consommation de psychotropes.

5.3.7. Un dysfonctionnement français ?

Plusieurs raisons peuvent être avancées pour comprendre la consommation abusive (excessive et inadaptée) des psychotropes en

France. Edouard Zarifian, professeur de psychiatrie, élève de Jean Delay et Pierre Deniker, a remis un rapport sur "La prescription et l'utilisation des médicaments psychotropes en France" publié en mars 1996, et restant d'actualité, à la demande de Simone Veil et Philippe Douste-Blazy alors en charge des questions de santé au gouvernement, pouvant en partie expliquer ces abus (105).

La France associe médecine libérale et remboursement obligatoire, ce qui relève du cas particulier en Europe et dans le monde. Les médicaments psychotropes sont remboursés à 65% par le régime général de l'assurance maladie. Le coût des médicaments n'influe pas sur les méthodes de prescriptions des médecins car ne modifie pas leurs revenus. Les médecins prescripteurs, payés à l'acte, ne connaissent pas le coût du médicament qu'ils prescrivent, pas plus connu des patients remboursés par un système de socialisation des dépenses. Selon le rapport de l'OPEPS, plus le médecin est âgé, plus sa clientèle est importante, plus il voit des patients quotidiennement, et plus il prescrit des médicaments, des psychotropes en particulier. Cette prescription serait un moyen de gérer avec les contraintes (temps, nombre de patients...) de l'exercice libéral.

Ce même rapport estime que 20% des patients des médecins généralistes reçoivent une prescription d'antidépresseurs. Il observe que les médecins prescrivent souvent des antidépresseurs à des personnes tristes et désabusées, remettant ainsi une ordonnance inadaptée (posologie, durée) ne se référant pas à une recommandation. Ainsi, dans 30 % des cas, la durée de la consommation est inférieure à 6 mois, soit inférieure au seuil défini pour la prescription efficace des antidépresseurs (61). Mr Zarifian déclare ainsi qu'il est plus facile de prescrire un anxiolytique ou un antidépresseur à une personne désespérée que de lui proposer une série d'entretiens pour l'aider à dénouer ses difficultés existentielles. Ajoutons qu'il a pourtant été montré que la prescription de psychotropes ne réduit

pas la durée de consultation en médecine générale (106), alors que l'OPEPS notait que la prescription de psychotropes serait un gain de temps de consultation.

Les industries pharmaceutiques sont également pointées du doigt. Elles influencent la prescription médicale d'antidépresseurs à travers les formations des médecins, congrès, visites de délégués médicaux, publicités dans les revues médicales, etc, parfois avec un manque d'information claire. Pourtant surveillé par la loi, leur discours est occasionnellement culpabilisateur, rappelant que les patients dépressifs ont un risque suicidaire, et comme le taux de suicide est élevé, ces patients doivent être mis sous antidépresseurs. Elles entraînent une banalisation de ces médicaments et un problème d'indépendance des médecins.

Ce phénomène s'accroît avec la bénédiction des universitaires. Ainsi, Mr Zarifian, note que les discours de l'industrie pharmaceutique en matière de pathologies traitées par des médicaments ainsi que dans le domaine de la prescription de psychotropes devrait suivre le discours académique et précise avoir l'impression que c'est souvent l'inverse qui se produit : le discours de la promotion précède le discours académique.

La France perçoit la nécessité d'avoir une industrie pharmaceutique forte et compétitive. Le médicament en France est considéré comme une substance noble qui sauve et garantit la santé des Français, et le droit à la santé gratuite pour tous comme un droit imprescriptible selon Mr Zarifian. Le rapport de l'OPEPS montre que la population a une perception défavorable lorsque les psychotropes sont cités seuls, mais plutôt favorable des psychotropes parmi d'autres produits psychoactifs (légaux ou non : alcool, cannabis, héroïne...).

Ainsi, dans une étude, 97,1% des médecins ressentait une pression de la part des patients pour initier ou renouveler un traitement hypnotique ou anxiolytique (88).

Finalement il soulevait déjà une interrogation quant au DSM. Ce manuel initialement conçu à des fins de recherches, est devenu la référence mondiale du classement des maladies mentales. Bientôt rendu à la V^{ème} version en 2013, cet ouvrage dissèque et répertorie les symptômes de maladies mentales, en diminuant la limite entre le normal et le pathologique. Il en découle une augmentation de la possibilité de diagnostiquer une pathologie mentale et de la traiter avec un médicament psychotrope. La définition et la perception de cette zone frontière ne sont pas sans incidence sur le développement ou non des prescriptions de psychotropes (107). Et l'on oublie dès lors de traiter le patient, avec son vécu et ses émotions, puisque tout est dorénavant standardisé.

De plus, les méthodes d'élaboration du DSM peuvent être sujettes à caution. Ainsi rappelle l'OPEPS, un des exemples le plus manifeste est l'«attaque de panique » : les travaux du psychiatre américain qui a inventé ce concept ont été largement subventionnés par le laboratoire Upjohn, au moment de l'introduction du Xanax® qui était supposé avoir une action spécifique sur le trouble panique par rapport aux autres benzodiazépines.

Selon le rapport de la DREES de janvier 2004, la croissance des ventes en valeur était davantage imputable à l'augmentation des volumes qu'à celui des prix. Une question se pose alors: la France compte-elle plus de patients dépressifs ?

Selon l'OMS, en Europe, chaque année, 25 % de la population souffrent de dépression ou d'anxiété. Les troubles neuropsychiatriques représentent 19,5 % de la charge de morbidité dans la région européenne, et 26 % dans les pays de l'union européenne. Ces troubles concurrent jusqu'à 40% des années vécues avec une invalidité, et la dépression en constitue la

principale cause. Jusqu'à 50 % des congés de maladie chroniques sont imputables à la dépression et à l'anxiété. Environ 50 % des dépressions majeures ne sont pas traitées. Le coût des troubles de l'humeur et de l'anxiété dans l'UE se chiffre à environ 170 milliards d'euros par an.

La HAS estime qu'entre 7% et 15% des français souffriraient, de nos jours, de dépression, alors que pour l'OMS la maladie toucherait 350 millions de personnes dans le monde, soit 5% (plus de 7 milliards d'habitants depuis octobre 2011).

L'étude ANADEP (84) retrouvait une prévalence de l'épisode dépressif caractérisé sur la vie, dans l'échantillon étudié, de 17,8% et une prévalence des 12 derniers mois pour l'ensemble de l'échantillon de 5%. L'étude ESEMeD concluait respectivement à 21% et 6% de son côté.

Selon le baromètre santé de l'INPES en 2010, réalisé auprès de 27653 personnes, la prévalence de l'épisode dépressif caractérisé en France est de 7,5% parmi les 15-85 ans, stable par rapport à 2005.

Les populations à risque d'épisode dépressif caractérisé sont celles présentant des facteurs de précarité, notamment celles divorcées, vivant seule, ayant plus de 5 enfants à charge, à faible niveau de revenu, protégées par la CMU, et ayant un bas niveau d'études.

Par ailleurs selon l'INPES (85), parmi les hommes, la prévalence de l'épisode dépressif caractérisé est maximale parmi ceux âgés de 45 à 54 ans (10,3 %). Le fait de vivre seul, d'avoir subi des violences au cours des douze derniers mois ou des violences sexuelles au cours de la vie est fortement associé au risque d'épisode dépressif caractérisé. La consommation quotidienne de tabac lui est également associée. Le niveau de diplôme ou de revenu et la situation professionnelle ne sont pas associés à la survenue d'un épisode dépressif caractérisé selon l'INPES,

alors que l'ANADEP précise que plus que la profession et catégorie socio-professionnelle, c'est surtout le fait d'être sans activité professionnelle ou d'être au chômage qui est fortement associé à un épisode dépressif caractérisé (respectivement 7,1 % et 12,3 %).

Chez les personnes présentant des troubles dépressifs, 32% n'ont sollicité aucune aide médicale et thérapeutique (en baisse par rapport à 2005). Ils sont 47% à avoir consulté un médecin généraliste (chiffre en hausse par rapport à 2005). Les hommes consultent moins et ont tendance à l'automédication.

Comme énoncé précédemment, nous retrouvons une discordance entre le nombre de cas déclarés de syndromes dépressifs caractérisés et la consommation effective d'antidépresseur dans la population française. Ainsi des études ont montré qu'au moins 20 % des sujets sous antidépresseur ne présentaient pas de troubles psychiatriques caractérisés. A l'inverse, un certain nombre d'études suggèrent qu'une part importante des troubles dépressifs et anxieux ne serait pas identifiée et traitée de façon adéquate (107). Un rapport de l'ANSM faisait apparaître, en 1998, qu'un tiers des prescriptions de Prozac® et de Deroxat® était effectué en dehors des indications de l'AMM, le plus souvent pour des patients ne présentant aucun diagnostic psychiatrique caractérisé. Ces résultats sont corroborés par l'étude SMPG plus récente citée précédemment.

La consommation excessive en France pourrait venir du fait que les souffrances psychiques sont trop souvent assimilées à une dépression, et on l'a vu, la dépendance et les effets secondaires à long terme sous-estimés. Les alternatives non médicamenteuse (psychothérapie notamment) restent employées trop peu fréquemment. Les raisons sont le manque de temps, de praticiens disponibles, de formation (les formations médicales continues, obligatoires, sont peu souvent suivies et financées

en grandes parties par les industries pharmaceutiques), de connaissance (un étudiant peut valider son cursus de médecine générale sans faire de stage en psychiatrie, alors que plus d'un tiers de ses futurs patients présenteront un trouble psychiatrique), de financement (107). La consommation de psychotrope n'est donc pas simplement une conséquence de la prescription des médecins généralistes mais de problèmes sociaux. Le rapport de l'OPEPS rappelle que toute pratique médicale est une pratique sociale.

5.3.8. Vers la fin de l'excès ?

Le rapport de l'ANSM de janvier 2012 montre une diminution de consommation des benzodiazépines anxiolytiques de 1,8% par an depuis 2002, avec une reprise en 2010 (**cf. annexe n°12**).

La consommation des benzodiazépines hypnotiques est stable. La diminution de la consommation des dérivés des benzodiazépines (classification ATC N05CD : flurazepam, nitrazepam, flunitrazepam, estazolam, lormetazepam, temazepam, loprazolam...) est nuancée par un report de marché avec l'augmentation de la consommation des apparentés aux benzodiazépines (N05CF : zopiclone, zolpidem). Toutefois, les données les plus récentes font plutôt apparaître une stabilisation globale de ces deux classes. Selon l'ANSM, sur l'ensemble de la période étudiée, la consommation a très légèrement diminué. (**cf. annexe n°13**)

La conclusion de l'étude menée par la LIR-ESSEC montre également un certain encouragement. Concernant les anxiolytiques, les disparités observées entre les pays sont très fortes (de 1 à 9). La France se trouve parmi les trois premiers pays consommateurs en compagnie de l'Espagne et la Belgique. On peut souligner un niveau de consommation très supérieur à ceux de l'Allemagne et du Royaume-Uni, pays dont on

connaît, plutôt que l'utilisation d'anxiolytiques, le recours important aux thérapies comportementales. Le fait est que les prescriptions d'anxiolytiques décroissent sur la période 2000-2011, moins rapidement qu'en Allemagne, mais à un rythme comparable avec la Belgique et l'Italie.

Concernant les antidépresseurs, en 2000, la France était la deuxième consommatrice des pays européens ; elle occupe maintenant la quatrième place. La consommation s'est stabilisée depuis 2004 (**cf. annexe n°14**) alors qu'elle a progressé dans les autres pays et notamment au Royaume-Uni, en Espagne et en Belgique. De 2000 à 2011, la France présente le taux d'évolution le plus faible sur toute la période concernant les antidépresseurs (**cf. annexe n°7**) (63).

Selon l'ANSM la consommation d'antidépresseurs a continuellement progressé jusqu'en 2005, notamment en raison de la forte croissance des ventes des ISRS. Entre 2006 et 2009, les évolutions ont été plus irrégulières. Alors que les résultats des années 2006 et 2009 peuvent être interprétés comme une stabilisation – voire un léger recul de ce marché – ceux de l'année 2007 et 2008 traduisent en revanche une reprise de la consommation.

Les résultats observés pour cette classe viennent contredire l'idée généralement acceptée d'une consommation excessive par rapport à nos voisins européens. Un constat qui avait d'ailleurs été souligné par l'Assurance maladie en 2008.

L'ANSM collecte ses informations à partir des déclarations de ventes que les titulaires d'AMM lui adressent. Ces déclarations, prévues à l'article L 5121-17 et suivants du Code de la Santé Publique, présentent un caractère obligatoire, ce qui assure l'exhaustivité des données recueillies, tant pour le marché officinal que pour le marché hospitalier.

Ainsi, les ventes d'antidépresseurs ont baissé en moyenne, de 1999 à 2009, de 0,9% en valeur et progressé de 2,0% en quantités. Depuis 2005, la baisse du chiffre d'affaires est principalement imputable au développement des génériques car les quantités vendues n'ont pas enregistré de baisse significative, sauf en 2009. Que ce soit en nombre de boîtes ou en nombre de DDD, nous observons en effet une baisse de la consommation en 2009 (**cf. annexe n°7**).

L'ANSM conclut également que la consommation d'anxiolytiques a diminué de 1999 à 2009 (-14% en dix ans). Ceci va à l'encontre de l'idée (31) selon laquelle les français consommeraient de plus en plus d'anxiolytiques. Cette diminution n'implique cependant en aucune manière que la consommation française se soit désormais fixée à un niveau optimal (c'est-à-dire à un niveau où il n'y aurait ni surconsommation ni sous-consommation). Comme l'ANSM, nous pouvons juger que le recours un peu moins fréquent aux anxiolytiques et aux hypnotiques est une évolution satisfaisante.

Depuis le rapport Zarifian de 1996, peut-être peut-on y voir les résultats de l'implication des différents acteurs du système de santé dont les responsabilités sont fragmentées (ANSM, HAS, Union des Caisses de l'Assurance Maladie, Direction Générale de la Santé, INPES, Union Régionales des Médecins, les FMC...). Ce travail était préconisé dans le rapport de l'OPEPS de 2006, à travers leurs différentes missions de recueils d'information, d'amélioration des connaissances et des pratiques, de vigilance, de contrôle en particulier de l'octroi des AMM.

6. Conclusion

Depuis le milieu du XX^{ème} siècle, nous avons vu que la généralisation des prescriptions de médicaments psychotropes a une origine d'autant plus complexe qu'il existe de médecins avec des formations et pratiques différentes, de patients avec leur vécu, et d'offre médicamenteuse. Faisant partie d'un contexte socio-économique, l'essentiel des prescriptions de psychotropes en médecine générale concernent des pathologies psychiatriques de formes atténuées, que nous pouvons appeler mal-être, stress, nervosité, etc, n'entrant pas dans l'indication originale des médicaments psychotropes. Ceux-ci représentent ainsi un support médicamenteux synonyme de soutien, voire solution parfois, aux différents dysfonctionnements médicaux, à la précarité sociale, familiale, vis-à-vis desquels le médecin généraliste peut se trouver en première ligne.

Avec ce travail, nous retrouvons la structure démographique (citadins, femmes, personnes âgées) des patients consommateurs de médicaments psychotropes qui n'a pas changée depuis vingt ans. Il corrobore l'évolution de la consommation des antidépresseurs avec la domination des ISRS. La prévalence des psychotropes dans la population étudiée reste importante (29,5%), comme il y a plus de 10 ans, en Finistère. En France, leur consommation est également élevée, dans un système de santé saturé, mis en garde contre l'utilisation trop largement répandue et qui maintient le remboursement des psychotropes. Malgré tout, nous observons en France une augmentation moins importante que dans d'autres pays européens.

L'effort proposé par les différents rapports parlementaires pour réguler ce problème de santé publique doit se poursuivre par un enseignement de médecine générale renforcé et une meilleure coordination des pouvoirs publics.

Dans ce but, l'arrêt des médicaments psychotropes, en particulier, représente une prise en charge difficile à réaliser en pratique. Ce travail confirme en effet l'attachement des patients pour leur traitement qu'ils connaissent bien en terme d'indication. Les patients, consommateurs chroniques, souvent de plusieurs classes de psychotropes, invoquent diverses raisons, rationnelles ou non, n'incitant pas s'en séparer.

Les patients seraient peut-être mieux informés et préparés suite à des entretiens éclairés sur les enjeux, bénéfices, effets secondaires, et les modalités d'arrêt, avec un médecin motivé. Un travail pourrait être réalisé dans le but d'évaluer l'efficacité d'une éducation thérapeutique appropriée au sevrage de leur traitement psychotrope.

7. Annexes

Annexe n°1: Traitements psychotropes consommés au cours de la vie rapportés par les sujets inclus dans l'enquête SMPG

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

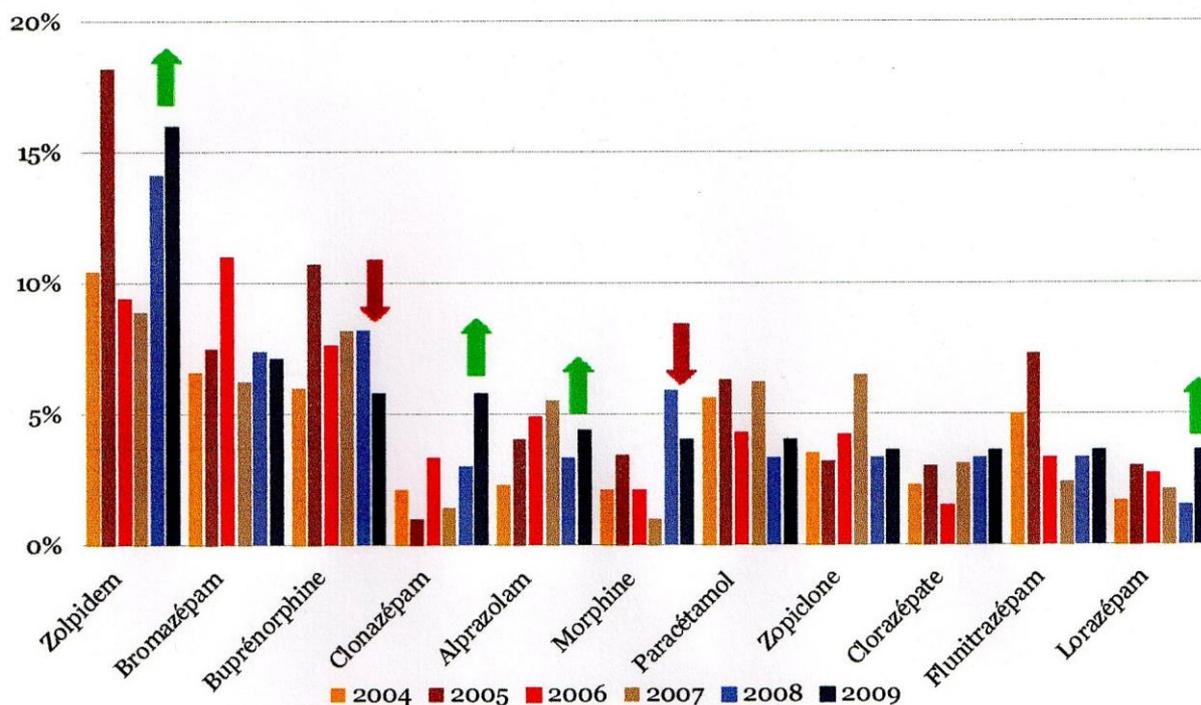
Annexe n°2: Classement des génériques en fonction du chiffre d'affaire en 2010

rang	DCI	Chiffre d'affaire en millions d'euros
10	paroxétine	39
15	rispéridone	29
23	tétrazépam	20
24	fluoxétine	20
26	zolpidem	20
27	citalopram	19
35	zopiclone	15
36	sertraline	15
38	alprazolam	14
50	amisulpride	11

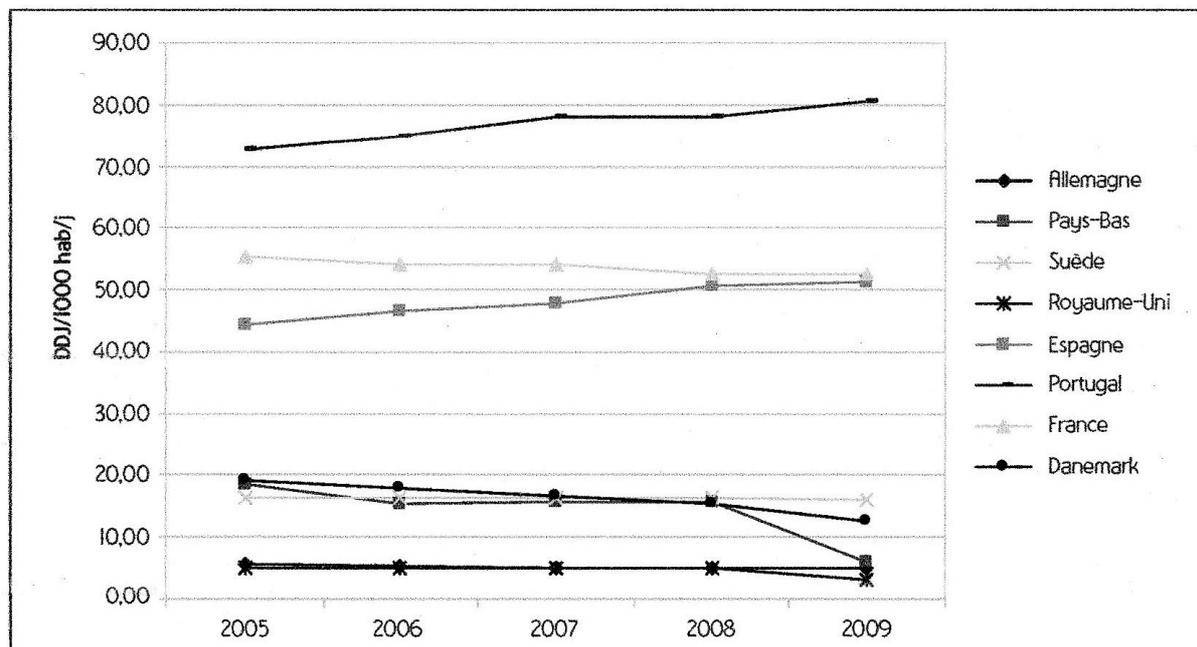
Annexe n°3: Classement des génériques en fonction du nombre de boîtes vendues en 2010

Rang	DCI	Nombre de boîtes, en millions
3	zolpidem	20
7	alprazolam	16
9	zopiclone	13
10	paroxétine	12
16	tétrazépam	9
22	bromazépam	8
31	fluoxétine	6
38	lorazépam	5
48	citalopram	3
49	sertraline	3

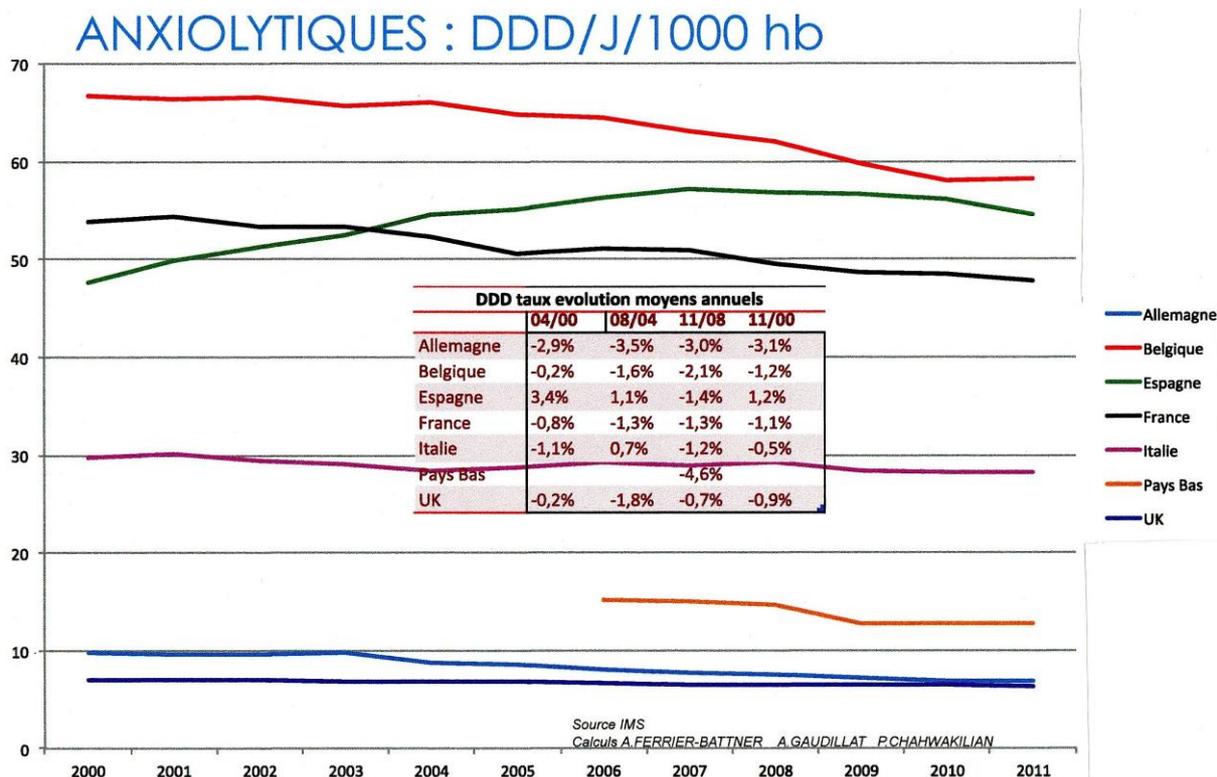
Annexe n°4: Évolution de 2004 à 2009 de la fréquence de citation des 11 médicaments les plus mentionnés



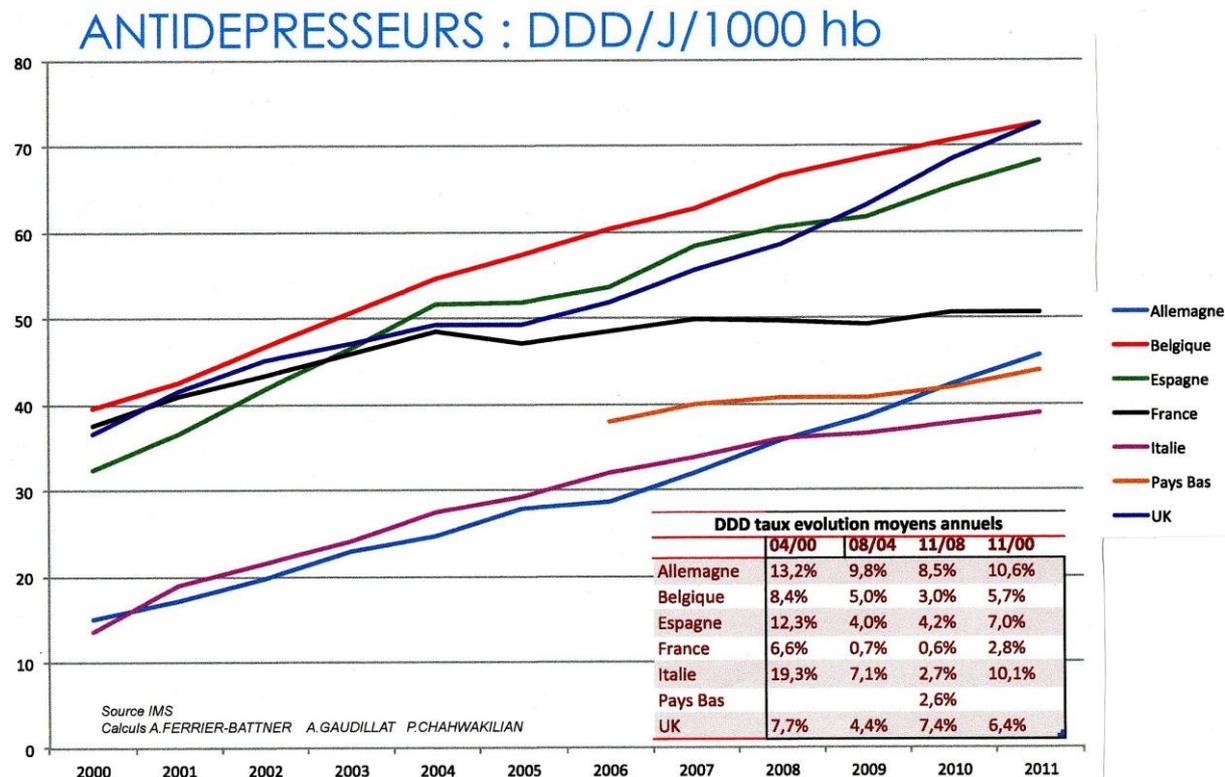
Annexe n°5 : Évolution de la consommation des anxiolytiques dans 8 pays européens entre 2005 et 2009



Annexe n°6 : Évolution de la consommation d'anxiolytiques dans 7 pays d'Europe entre 2000 et 2011



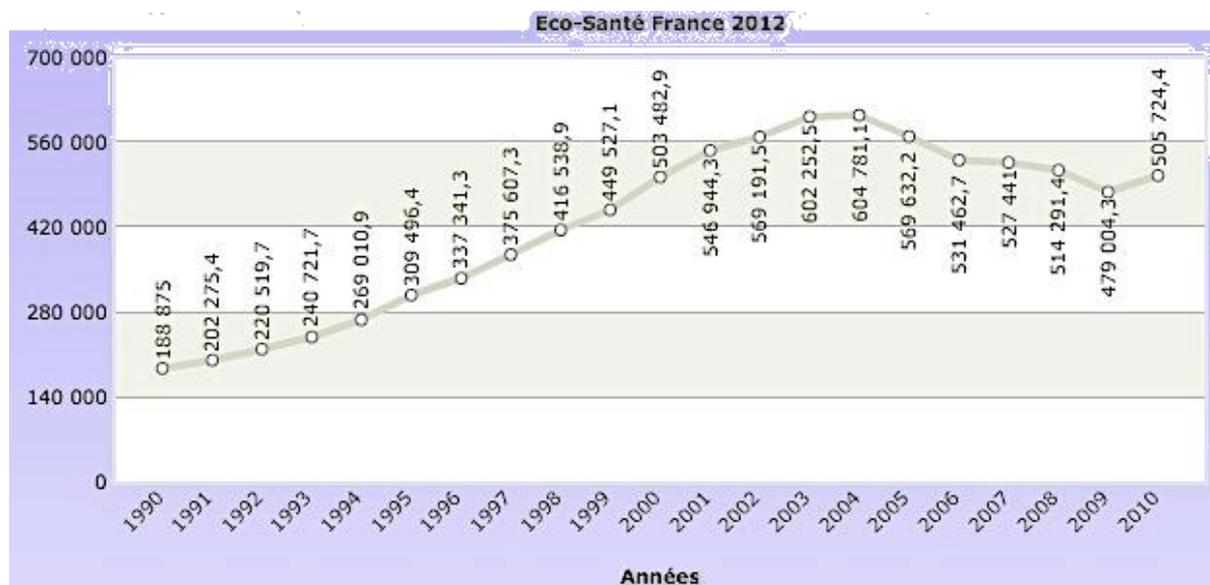
Annexe n°7: Évolution comparative de la consommation des antidépresseurs dans 7 pays entre 2000 et 2011



Annexe n°8 : Évolution du chiffre d'affaire (milliers d'euros) des antidépresseurs, des médicaments du système nerveux central, et de l'ensemble des médicaments remboursables, entre 1990 et 2010



Annexe n°9: Évolution du chiffre d'affaire concernant les antidépresseurs (en milliers d'euros) entre 1990 et 2010



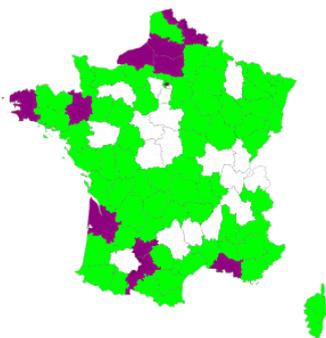
Annexe n°10 : Critères diagnostiques du syndrome de dépendance à une substance psychoactive selon la CIM-10

Au moins trois des manifestations suivantes ont persisté conjointement pendant au moins un mois, ou, quand elles ont persisté pendant moins d'un mois, sont survenues ensemble de façon répétée au cours d'une période de douze mois.

- (1) désir puissant ou compulsif d'utiliser une substance psycho-active;
- (2) altération de la capacité à contrôler l'utilisation de la substance, caractérisée par des difficultés à s'abstenir initialement d'une substance, à interrompre sa consommation ou à contrôler son utilisation, comme en témoigne le fait que la substance est souvent prise en 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, comme en témoigne la présence de symptômes de sevrage, caractéristiques de la substance, ou l'utilisation de la substance (ou d'une substance similaire) dans le but de diminuer ou d'éviter les symptômes de sevrage;
- (4) mise en évidence d'une tolérance aux effets de la substance, caractérisée par un besoin de quantités nettement majorées pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré ou un effet nettement diminué en cas d'usage continu de la même dose;
- (5) préoccupation par l'utilisation de la substance, comme en témoigne le fait que d'autres plaisirs ou intérêts importants sont abandonnés ou réduits en raison de l'utilisation de la substance, ou qu'un temps considérable est passé à faire le nécessaire pour se procurer la substance, la consommer, ou récupérer de ses effets;
- (6) poursuite de la consommation de la substance psycho-active malgré la présence manifeste de conséquences nocives, comme en témoigne la poursuite de la consommation malgré le fait que le sujet est effectivement conscient de la nature et de la gravité des effets nocifs, ou qu'il devrait l'être.

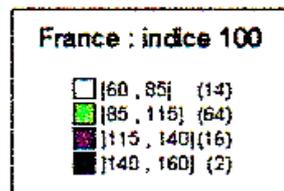
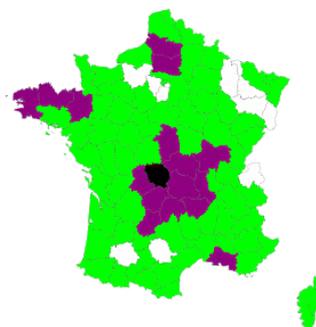
Annexe n°11 : Ventes de boîtes d'hypnotiques, anxiolytique, et antidépresseurs, en France, en 2001

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



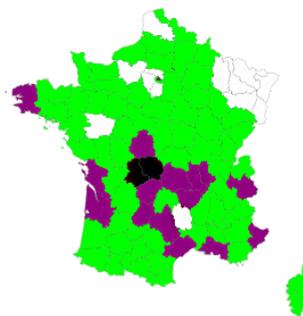
Sources : Données IMS Health et INSEE, traitement OFDT

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



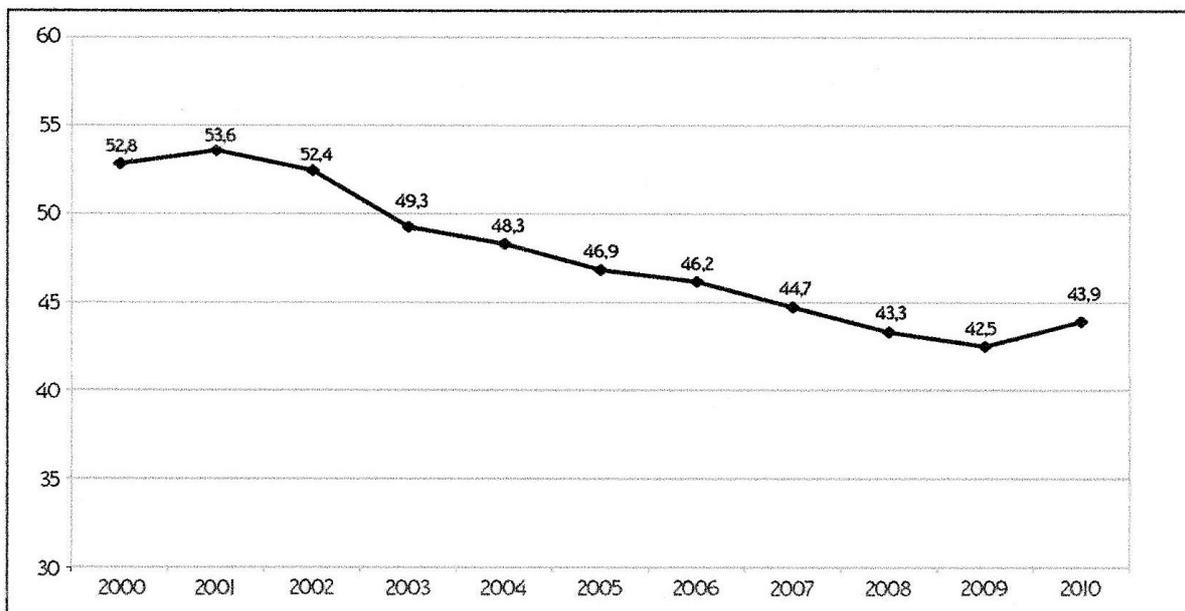
Sources : Données IMS Health et INSEE, traitement OFDT

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

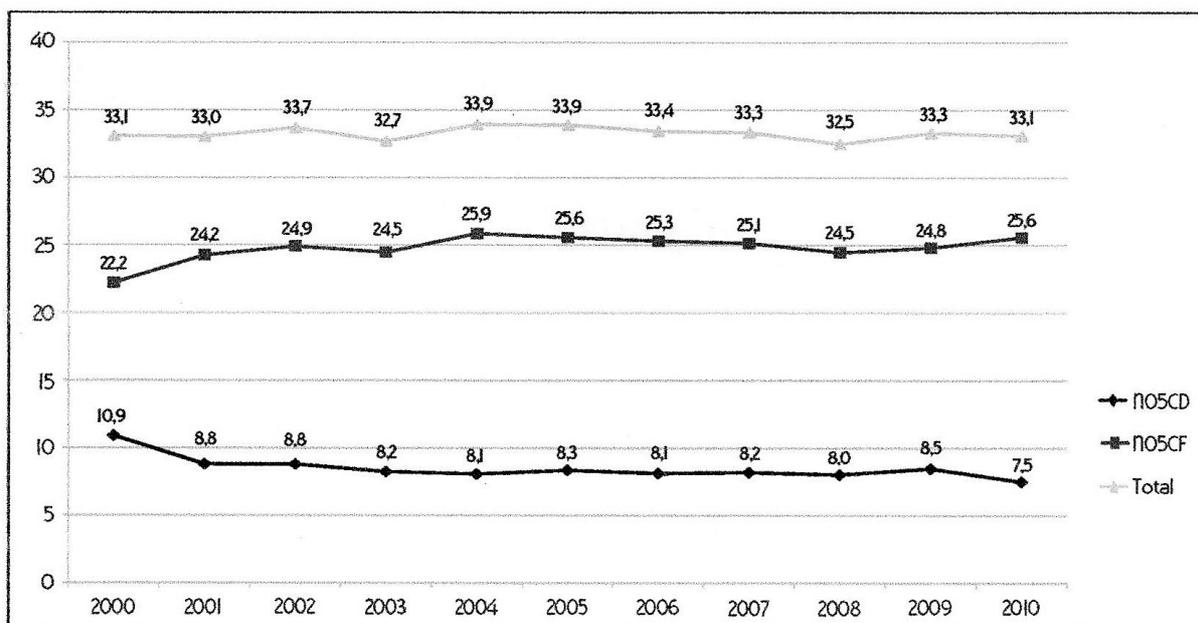


Sources : Données IMS Health et INSEE, traitement OFDT

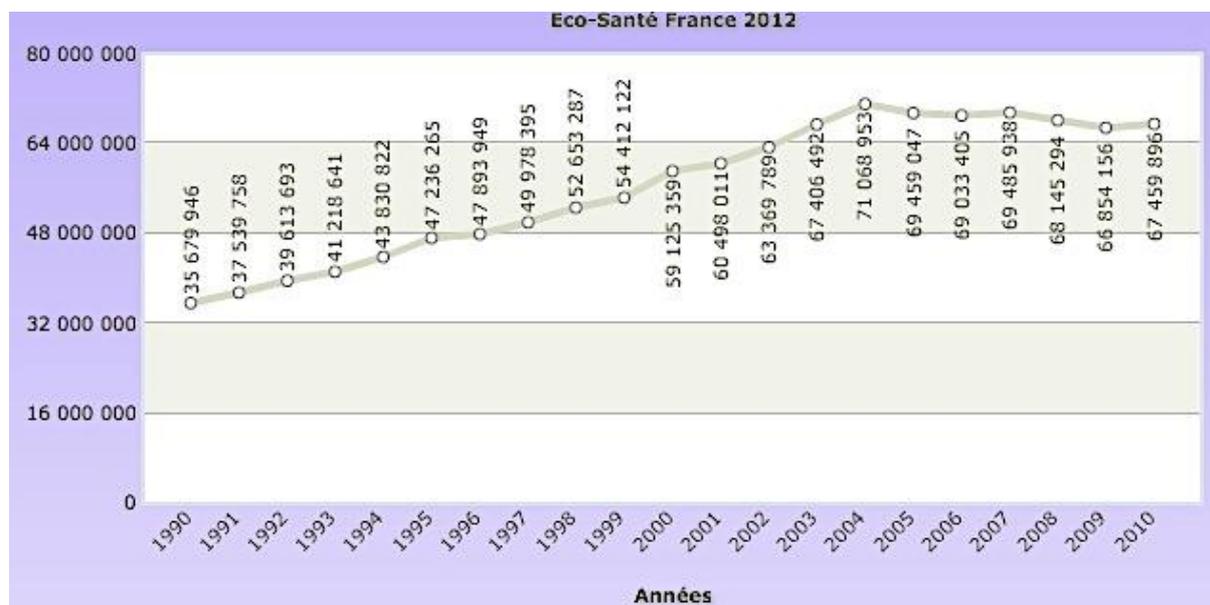
Annexe n°12: Consommation de benzodiazépines anxiolytiques de 2000 à 2010 (DDD/j/1000 hab)



Annexe n°13 : Consommation des benzodiazépines, et apparentés, hypnotiques de 2000 à 2010 (DDD/j/1000 hab)



Annexe n°14: Évolution du nombre de boîtes d'antidépresseurs vendues en France entre 1990 et 2010



8. Bibliographie

1. Ban TA. The role of serendipity in drug discovery. *Dialogues Clin Neurosci.* sept 2006;8(3):335-344.
2. Eco-santé. Disponible sur <http://www.ecosante.fr/>
3. AFSSAPS. Analyse des ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France - 1999-2009. 11e édition - Juillet 2011.
4. E. Zarifian. Ministère du travail et des affaires sociales. Mission générale concernant la prescription et l'utilisation des médicaments psychotropes en France. mars 1996.
5. M. Briot. Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé. Rapport sur le bon usage des médicaments psychotropes. juin 2006.
6. OICS. Disponible sur: www.incb.org
7. Nations Unies. Collection des Traités. Chapitre VI Stupéfiants et Substances Psychotrope. Convention sur les substances psychotrope, Vienne, 21 février 1971.
8. Bowery NG, Smart TG. GABA and glycine as neurotransmitters: a brief history. *British Journal of Pharmacology.* Jan2006 Supplement;147:S109-S119.
9. Lader M. Benzodiazepines revisited—will we ever learn? *Addiction.* 2011;106(12):2086-109.
10. Saari TI, Uusi-Oukari M, Ahonen J, Olkkola KT. Enhancement of GABAergic Activity: Neuropharmacological Effects of Benzodiazepines and Therapeutic Use in Anesthesiology. *Pharmacol Rev.* 3 janv 2011;63(1):243-267.
11. Woods JH, Winger G. Current benzodiazepine issues. *Psychopharmacology.* 1 mars 1995;118(2):107-115.
12. Guaiana G, Barbui C, Cipriani A. Hydroxyzine for generalised anxiety disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* John Wiley & Sons, Ltd; 1996.
13. Chessick CA, Allen MH, Thase ME, Batista Miralha da Cunha AA, Kapczinski FF, Silva de Lima M, et al. Azapirones for generalized anxiety disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* John Wiley & Sons, Ltd; 1996.
14. Raghavan N, Zhang D, Zhu M, Zeng J, Christopher L. Cyp2d6 Catalyzes 5-Hydroxylation of 1-(2-Pyrimidinyl)-Piperazine, an Active Metabolite of Several

Psychoactive Drugs, in Human Liver Microsomes. Drug Metab Dispos. 2 janv 2005;33(2):203-208.

15. Ramchandani D, López-Muñoz F, Alamo C. Meprobamate–Tranquilizer or Anxiolytic? A Historical Perspective. Psychiatric Quarterly. Spring 2006;77(1):43-53.

16. Spadone C, Glikman M. L'étifoxine : un nouveau regard sur le récepteur GABA et l'anxiété. L'Encéphale. avr 2008;34(1, Supplement 1):1-11.

17. Micallef J, Soubrouillard C, Guet F, Le Guern ME, Alquier C, Bruguerolle B, et al. A double blind parallel group placebo controlled comparison of sedative and amnesic effects of etifoxine and lorazepam in healthy subjects. Fundamental & Clinical Pharmacology. 2001;15(3):209-16.

18. N. Nguyen, E. Fakra, V. Pradel, E. Jouve, C. Alquier, M-E. Le Guern, J. Micallef and O. Blin. Efficacy of etifoxine compared to lorazepam monotherapy in the treatment of patients with adjustment disorders with anxiety: a double-blind controlled study in general practice. Hum Psychopharmacol Clin Exp 2006; 21: 139-149.

19. SFTG-HAS. Recommandations pour la pratique clinique. Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale. Recommandations. Décembre 2006.

20. Chavant F, Favrelière S, Lafay-Chebassier C, Plazanet C, Pérault-Pochat M-C. Memory disorders associated with consumption of drugs: updating through a case/noncase study in the French Pharmacovigilance Database. British Journal of Clinical Pharmacology. 2011;72(6):898-904.

21. OMS. Assessment of zopiclone. 34th Expert Committee on Drug Dependence. 2006.

22. Hajak G. A Comparative Assessment of the Risks and Benefits of Zopiclone: A Review of 15 Years' Clinical Experience. Drug Safety. déc 1999;21:457.

23. Najib J. Eszopiclone, a Nonbenzodiazepine Sedative-Hypnotic Agent for the Treatment of Transient and Chronic Insomnia. Clinical Therapeutics. avr 2006;28(4):491-516.

24. Roehrs TA, Randall S, Harris E, Maan R, Roth T. Twelve Months of Nightly Zolpidem Does Not Lead to Dose Escalation: A Prospective Placebo-Controlled Study. Sleep. 1 févr 2011;34(2):207-212.

25. 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.* août 2007;64(2):198-209.

26. Holm KJ, Goa KL. Zolpidem: An Update of its Pharmacology, Therapeutic Efficacy and Tolerability in the Treatment of Insomnia. *Drugs.* avr 2000;59(4):865-889.

27. Parisot E. Impact d'une intervention d'éducation thérapeutique individuelle dans le sevrage des hypnotiques chez l'adulte. Étude prospective en cabinet de médecine générale. 6 décembre 2011.

28. Morris CJ, Aeschbach D, Scheer FAJL. Circadian system, sleep and endocrinology. *Molecular and Cellular Endocrinology.* 5 févr 2012;349(1):91-104.

29. Ban TA. Pharmacotherapy of depression: a historical analysis. *Journal of Neural Transmission.* 2001;108(6):707-716.

30. Bonnet U. Moclobemide: Therapeutic Use and Clinical Studies. *CNS Drug Reviews.* 2003;9(1):97-140.

31. Hugnet G. Psychotropes, l'enquête. La face cachée des antidépresseurs, tranquillisants, somnifères, neuroleptiques. *l'Archipel.* 2012.

32. Kawa S, Giordano J. A brief historicity of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Issues and implications for the future of psychiatric canon and practice. *Philosophy, Ethics, and Humanities in Medicine.* 13 janv 2012;7(1):2.

33. Horwitz AV. Naming the problem that has no name: creating targets for standardized drugs. *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences.* déc 2011;42(4):427-433.

34. Marshall KP, Georgievskava Z, Georgievsky I. Social reactions to Valium and Prozac: A cultural lag perspective of drug diffusion and adoption. *Research in Social and Administrative Pharmacy.* juin 2009;5(2):94-107.

35. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *The Lancet.* 28 févr;373(9665):746-758.

36. Favré P. Efficacité clinique et obtention d'une rémission complète dans la dépression : intérêt de l'escitalopram. *L'Encéphale.* févr 2012;38(1):86-96.

37. Papakostas GI, Thase ME, Fava M, Nelson JC, Shelton RC. Are

- Antidepressant Drugs That Combine Serotonergic and Noradrenergic Mechanisms of Action More Effective Than the Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Treating Major Depressive Disorder? A Meta-analysis of Studies of Newer Agents. *Biological Psychiatry*. 1 déc 2007;62(11):1217-1227.
38. De Ridder JJ. Mianserin: result of a decade of antidepressant research. *Pharmacy World & Science*. 1982;4(5):139-145.
39. Fawcett J, Barkin RL. Review of the results from clinical studies on the efficacy, safety and tolerability of mirtazapine for the treatment of patients with major depression. *Journal of Affective Disorders*. 1 déc 1998;51(3):267-285.
40. Kasper S, Olié J. A meta-analysis of randomized controlled trials of tianeptine versus SSRI in the short-term treatment of depression. *European Psychiatry*. juill 2002;17, Supplement 3(0):331-340.
41. ANAES. Recommandations pour la pratique clinique. Prise en charge d'un épisode dépressif isolé de l'adulte en ambulatoire. Argumentaire. Mai 2002.
42. Gartlehner G, Gaynes BN, Hansen RA, Thieda P, DeVeugh-Geiss A, Krebs EE, et al. Comparative Benefits and Harms of Second-Generation Antidepressants: Background Paper for the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine*. 18 nov 2008;149(10):734-W:161.
43. Qaseem A, Snow V, Denberg TD, Forciea MA, Owens DK. Using Second-Generation Antidepressants to Treat Depressive Disorders: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine*. 18 nov 2008;149(10):725-W:139.
44. Mitchell PB, Hadzi-Pavlovic D. Lithium treatment for bipolar disorder. *Bull World Health Organ*. 2000;78(4):515-517.
45. Coppen A. 50 Years of Lithium Treatment of Mood Disorders. *Bipolar Disorders*. sept 1999;3-4.
46. Shorter E. The history of lithium therapy. *Bipolar Disorders*. Jun2009 Supplement 2;11:4-9.
47. Cipriani A, Barbui C, Salanti G, Rendell J, Brown R, Stockton S, et al. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *The Lancet*. 8;378(9799):1306-1315.
48. Malhi GS, Tanious M. Optimal Frequency of Lithium Administration in the Treatment of Bipolar Disorder. *CNS Drugs*. avr 2011;25(4):289-298.
49. McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 25

févr;379(9817):721-728.

50. Harris M, Chandran S, Chakraborty N, Healy D. Mood-stabilizers: the archeology of the concept. *Bipolar Disorders*. 2003;5(6):446-52.
51. Perucca E. Pharmacological and Therapeutic Properties of Valproate: A Summary After 35 Years of Clinical Experience. *CNS Drugs*. 15 juill 2002;16(10):695-714.
52. Okuma T, Kishimoto A. A history of investigation on the mood stabilizing effect of carbamazepine in Japan. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 1998;52(1):3-12.
53. Weisler RH, Calabrese JR, Bowden CL, Ascher JA, DeVaugh-Geiss J, Evoniuk G. Discovery and development of lamotrigine for bipolar disorder: A story of serendipity, clinical observations, risk taking, and persistence. *Journal of Affective Disorders*. mai 2008;108(1-2):1-9.
54. HAS. Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : prise en charge des troubles du comportement perturbateurs. Recommandations. Mai 2009.
55. Meyer J. From Chlorpromazine to Olanzapine: A Brief History of Antipsychotics. *Psychiatric Services*. 1 sept 1997;48(9):1137-9.
56. Moscovich M, Nývák FTM, Fernandes AF, Bruch T, Tomelin T, Nývák EM, et al. Neuroleptic malignant syndrome. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. oct 2011;69(5):751-755.
57. Gillman PK. Neuroleptic malignant syndrome: Mechanisms, interactions, and causality. *Movement Disorders*. 2010;25(12):1780-90.
58. HAS. Guide-affection de longue durée. Schizophrénies. Juin 2007.
59. Lépine J-P, Gasquet I, Kovess V, Arbabzadeh-Bouchez S, Nègre-Pagès L, Nachbaur G, et al. Prévalence et comorbidité des troubles psychiatriques dans la population générale française : résultats de l'étude épidémiologique ESEMeD/MHEDEA 2000/ (ESEMeD). *L'Encéphale*. avr 2005;31(2):182-194.
60. Gasquet I, Nègre-Pagès L, Fourrier A, Nachbaur G, El-Hasnaoui A, Kovess V, et al. Usage des psychotropes et troubles psychiatriques en France : résultats de l'étude épidémiologique ESEMeD/MHEDEA 2000/ (ESEMeD) en population générale. *L'Encéphale*. avr 2005;31(2):195-206.
61. INSERM. Expertise collective. Médicaments psychotropes, Consommations et pharmacodépendances. Synthèse et recommandations. Les éditions Inserm. mai 2012;
62. Assurance Maladie. Consommation et dépenses de médicaments en France

et en Europe: évolutions 2006 - 2009.

63. LIR-ESSEC. Etude. Evolution comparée des ventes de médicaments dans 7 pays européens (2000-2011). 29 juin 2012.
64. Rosman S, Vaillant ML, Pelletier-Fleury N. Gaining insight into benzodiazepine prescribing in General Practice in France: a data-based study. *BMC Family Practice*. 11 mai 2011;12(1):28.
65. Khong TP, Vries F, Goldenberg JSB, Klungel OH, Robinson NJ, Ibáñez L, et al. Potential Impact of Benzodiazepine Use on the Rate of Hip Fractures in Five Large European Countries and the United States. *Calcified Tissue International*. 8 mai 2012;91(1):24-31.
66. Panneman MJM, Goettsch WG, Kramarz P, Herings RMC. The Costs of Benzodiazepine-Associated Hospital-Treated Fall Injuries in the EU: a Pharmaco Study. *Drugs & Aging*. août 2003;20(11):833-839.
67. AFSSAPS. Rapport d'expertise. État des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. Janvier 2012.
68. Billioti de Gage S, Begaud B, Bazin F, Verdoux H, Dartigues J-F, Peres K, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ*. 27 sept 2012;345(sep27 4):e6231-e6231.
69. Ciuna A, Andretta M, Corbari L, Levi D, Mirandola M, Sorio A, et al. Are we going to increase the use of antidepressants up to that of benzodiazepines? *European Journal of Clinical Pharmacology*. 23 sept 2004;60(9):629-634.
70. Dr J.P. Giordanella. Rapport sur le thème du sommeil. Ministère de la Santé et des Solidarités. Décembre 2006. Rapport à Monsieur Xavier BERTRAND Ministère de la Santé et des Solidarités.
71. Chan-Chee C, Bayon V, Bloch J, Beck F, Giordanella J-P, Leger D. Épidémiologie de l'insomnie en France : état des lieux. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. déc 2011;59(6):409-422.
72. Ohayon MM, Lemoine P. Répercussions diurnes de l'insomnie dans la population générale française. *L'Encéphale*. juin 2004;vol 30(n°3):222-227.
73. Assurance Maladie. Les facteurs favorisant l'insomnie. 2012.
74. HAS. Prise en charge des troubles du sommeil chez le sujet âgé. *Actualité & Pratiques* n°44. décembre 2012.
75. Siriwardena AN, Qureshi Z, Gibson S, Collier S, Latham M. GPs' attitudes to benzodiazepine and 'Z-drug' prescribing: a barrier to implementation of

- evidence and guidance on hypnotics. *Br J Gen Pract.* 1 déc 2006;56(533):964-967.
76. Olié J-P, OmarI FE, Spadone C, Lépine J-P. Résultats d'une enquête sur l'usage des antidépresseurs en population générale française. Vol 28 - N° 5. P. 411-417. Octobre 2002.
77. MILEA D. Usage et mesusage dans la prescription des antidépresseurs : l'apport des bases de données. 20 décembre 2010.
78. AFSSAPS. Rapport d'expertise. Ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France : chiffres clés 2010. Septembre 2011.
79. Desmarais JE, Beauclair L, Margolese HC. Switching from Brand-Name to Generic Psychotropic Medications: A Literature Review. *CNS Neuroscience & Therapeutics.* 2011;17(6):750-60.
80. Azorin J-M. Dépression majeure : quels sont les indicateurs de bipolarité ? *L'Encéphale.* déc 2011;37, Supplement 3(0):S163-S168.
81. Courtet P, Samalin L, Olié E. Les antidépresseurs dans le trouble bipolaire. *L'Encéphale.* déc 2011;37, Supplement 3(0):S196-S202.
82. Doherty J, O'Donovan M, Owen M. Recent genomic advances in schizophrenia. *Clinical Genetics.* 2012;81(2):103-9.
83. Meijer WEE, Heerdink ER, Leufkens HGM, Herings RMC, Egberts ACG, Nolen WA. Incidence and determinants of long-term use of antidepressants. *Eur J Clin Pharmacol.* 1 mars 2004;60(1):57-61.
84. Chan Chee C, Beck F, Sapinho D, Guilbert P. La dépression en France - Enquête Anadep 2005 - INPES éditions.
85. Beck F. La dépression en France (2005-2010) : prévalence, recours au soin et sentiment d'information de la population. *Inpes-La santé de l'homme.* oct 2012;(n°421).
86. Thorp SR, Ayers CR, Nuevo R, Stoddard JA, Sorrell JT, Wetherell JL. Meta-analysis Comparing Different Behavioral Treatments for Late-Life Anxiety. *Am J Geriatr Psychiatry.* févr 2009;17(2):105-115.
87. HAS. Modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé. Recommandations. Octobre 2007.
88. Lasserre A, Younès N, Blanchon T, Cantegreil-Kallen I, Passerieux C, Thomas G, et al. Psychotropic drug use among older people in general practice: discrepancies between opinion and practice. *Br J Gen Pract.* 1 avr 2010;60(573):e156-e162.

89. Helman CG. Patients' perceptions of psychotropic drugs. *J R Coll Gen Pract.* févr 1981;31(223):107-112.
90. Middleton H, Moncrieff J. 'They won't do any harm and might do some good': time to think again on the use of antidepressants? *Br J Gen Pract.* 1 janv 2011;61(582):47-49.
91. Makoul G, Arntson P, Schofield T. Health promotion in primary care: Physician-patient communication and decision making about prescription medications. *Social Science & Medicine.* nov 1995;41(9):1241-1254.
92. Smith SK, Dixon A, Trevena L, Nutbeam D, McCaffery KJ. Exploring patient involvement in healthcare decision making across different education and functional health literacy groups. *Social Science & Medicine.* déc 2009;69(12):1805-1812.
93. HAS-INPES. Structuration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient dans le champ des maladies chroniques. Guide méthodologique. Juin 2007.
94. Jacquat D. Rapport au premier ministre. Education thérapeutique du patient. Propositions pour une mise en œuvre rapide et pérenne. Juin 2010.
95. Jørgensen VRK. An Approach to Reduce Benzodiazepine and Cyclopyrrolone Use in General Practice: A Study Based on a Danish Population. *CNS Drugs.* août 2007;21(11):947-955.
96. Lader M. Dependence and Withdrawal: Comparison of the Benzodiazepines and Selective Serotonin Re-Uptake Inhibitors. *Addiction.* 2012;107(5):909-10.
97. Brady K. Withdrawal or Dependence: A Matter of Context. *Addiction.* 2012;107(5):910-1.
98. Veronese A, Garatti M, Cipriani A, Barbui C. Benzodiazepine use in the real world of psychiatric practice: low-dose, long-term drug taking and low rates of treatment discontinuation. *European Journal of Clinical Pharmacology.* 10 juill 2007;63(9):867-873.
99. Pitchot. syndrome de discontinuation associé aux antidépresseurs. *Rev Med Liege.* 2007;62(10):624-627.
100. Bogetto F, Bellino S, Revello R b., Patria L. Discontinuation Syndrome in Dysthymic Patients Treated with Selective Serotonin Reuptake Inhibitors: A Clinical Investigation. *CNS Drugs.* 15 févr 2002;16(4):273-283.
101. Kan CC, Breteler MHM, Zitman FG. High prevalence of benzodiazepine dependence in out-patient users, based on the DSM-III-R and ICD-10 criteria.

Acta Psychiatrica Scandinavica. 1997;96(2):85-93.

102. Fach M, Bischof G, Schmidt C, Rumpf H-J. Prevalence of dependence on prescription drugs and associated mental disorders in a representative sample of general hospital patients. *General Hospital Psychiatry*. mai 2007;29(3):257-263.

103. Haxaire C. «Calmer les nerfs»: automédication, observance et dépendance à l'égard des médicaments psychotropes. *sosan*. 2002;20(1):63-88.

104. Huibers MJH, De Graaf LE, Peeters FPML, Arntz A. Does the weather make us sad? Meteorological determinants of mood and depression in the general population. *Psychiatry Research*. 30 déc 2010;180(2-3):143-146.

105. Rapport Zarifian sur l'utilisation des médicaments psychotropes en France. *La revue prescrire* décembre 1996/tome 16 n° 168. pages 895-897.

106. Kandel O, Ripault, Jourdain M, Bouche G. La durée de consultation & prescription de psychotropes? *Revue du Praticien Médecine Générale*. 30 juin 2008;(supplément, Vol 58.):19/24.

107. Lecadet et al. Médicaments psychotropes : consommation et pratiques de prescription en France métropolitaine. I. Données nationales, 2000. *Revue Médicale de l'Assurance Maladie*. juin 2003;34(n°2):75-84.

NOM LANCELOT

PRENOM : FRANÇOIS

Titre de Thèse: Prévalence des psychotropes dans une population de médecine générale et identification des freins à l'arrêt du traitement.



RESUME

Plusieurs rapports des autorités de santé ont mis en garde contre l'utilisation croissante des médicaments psychotropes, parfois excessive ou abusive au regard des effets secondaires ou de leurs indications. Ceci représente un enjeu de santé publique. L'étude réalisée (154 patients inclus sur 522 patients vus lors de remplacements) montre une prévalence des psychotropes élevée, dans un contexte de consommation française ralentissant. Les patients restent attachés à leur traitement en invoquant diverses raisons rationnelles ou non. L'effort de réduction de consommation doit se poursuivre avec une formation médicale performante et une meilleure coordination des pouvoirs publics.

MOTS-CLES

Psychotropes

Prévalence

Sevrage

Dépendance

Consommation

Médecine générale