



**HAL**  
open science

## Usage et mésusage dans la prescription des antidépresseurs : l'apport des bases de données

Dominique Deprez Milea

► **To cite this version:**

Dominique Deprez Milea. Usage et mésusage dans la prescription des antidépresseurs : l'apport des bases de données. Médecine humaine et pathologie. Université Claude Bernard - Lyon I, 2010. Français. NNT : 2010LYO10322 . tel-00713137

**HAL Id: tel-00713137**

**<https://theses.hal.science/tel-00713137v1>**

Submitted on 29 Jun 2012

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

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

**THESE DE L'UNIVERSITE DE LYON**

Délivrée par

L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

ECOLE DOCTORALE

-

DIPLOME DE DOCTORAT

(arrêté du 7 août 2006)

-

SPECIALITE : EPIDEMIOLOGIE

**soutenu publiquement le 20 décembre 2010**

**par Dominique MILEA**

**USAGE ET MESUSAGE**

**DANS LA PRESCRIPTION DES ANTIDEPRESSEURS :**

**L'APPORT DES BASES DE DONNEES**

Devant le jury composé de :

Professeur Jean-Paul AURAY - Directeur de thèse

Professeur Michel LAMURE – Président du jury

Professeur Roland SAMBUC - Rapporteur

Professeur Nicholas MOORE – Rapporteur

Professeur Mondher TOUMI - Examineur

## REMERCIEMENTS

*Les pages qui suivent ont été inspirées par de nombreux mentors et collègues qui m'ont soutenu de manière constante et fiable pendant ces quatre dernières années et je tiens à les remercier.*

*Tout d'abord, je remercie mon directeur de thèse, le Professeur Jean-Paul Auray, et mon président de jury, le Professeur Michel Lamure, qui m'ont tous deux encouragée et suivie dans cette entreprise en prodiguant conseils et critiques constructives pendant tout ce parcours. Ils m'ont ouvert les yeux aux joies des modélisations mathématiques et leur application dans le domaine de la santé.*

*Je remercie le Professeur Mondher Toumi, qui est à l'origine de ce travail de recherche et dont l'aide a été déterminante dans la genèse, la mise en place et la rédaction de ce travail. Il a su nourrir et accompagner avec constante attention les idées nées de ce travail. Je nourris l'espoir de pouvoir continuer une évolution en son étroite collaboration.*

*Je remercie mes collègues de Lundbeck, qui par leur compétence, leurs conseils et leur disponibilité ont été des partenaires inestimables dans la réalisation de ces travaux. L'amitié et la collaboration avec mes collègues ont toujours favorisé un climat propice, déterminant dans la finalisation de cette thèse. Je suis très reconnaissante à tous ceux qui m'ont « supporté » (dans le sens français et anglais du terme): Delphine Saragoussi, Thibaut Sanglier, Nawal Bent-Ennakhil, Patrice Verpillat, et Florent Gulefucci directement impliqués dans ce travail, mais également Alice Rouleau, Sébastien Bineau, Julien Chollet et Clément François, à qui j'ai pu faire « défaut » au cours de ces quatre années, de par mon implication dans ce travail de recherche.*

*J'exprime à cette occasion mes remerciements pour l'entreprise Lundbeck qui m'a permis de mener à bien ces travaux de recherche en parallèle de ma fonction au sein du département d'épidémiologie.*

*C'est uniquement pour respecter l'ordre chronologique des faits que je mentionne en dernier les rapporteurs qui me font l'honneur de participer à la soutenance de la thèse. Par leurs commentaires extrêmement compétents, attentifs et constructifs, les Professeurs Roland Sambuc et Nicholas Moore m'ont permis d'avoir un regard neuf sur la globalité de ce travail.*

*Je dois beaucoup au soutien sans faille de ma famille, Dan, Cyprien, Léonard et Joséphine, pour qui ce travail représente des nombreuses occasions perdues de réjouissances.*

*Je vous remercie tous vous qui avez été un allié inestimable dans ce cheminement ; je reste cependant la seule responsable des erreurs et imperfections qui peuvent suivre.*

## TABLE DES MATIERES

### Pages Liminaires

<b>RESUME.....</b>	<b>12</b>
<b>MOTS-CELFS.....</b>	<b>13</b>
<b>SUMMARY.....</b>	<b>14</b>
<b>KEY WORDS.....</b>	<b>15</b>
<b>INTITULE et ADRESSE du LABORATOIRE.....</b>	<b>16</b>
<b>LISTE DES ABBREVIATIONS .....</b>	<b>17</b>

### Corps du Texte

<b>AVANT - PROPOS.....</b>	<b>1</b>
<b>PREMIERE PARTIE : DONNEES CONTEXTUELLES .....</b>	<b>4</b>
<b>1 LA DEPRESSION, DEFINITION &amp; EPIDEMIOLOGIE .....</b>	<b>5</b>
1.1 Définition de la dépression .....	5
1.1.1 Définition clinique .....	5
1.1.2 Caractéristiques évolutives.....	7
1.1.3 Classifications Internationales.....	9
1.2 Prévalence et Facteurs de Risque de la Dépression .....	14
1.2.1 Enquêtes de prévalence .....	14
1.2.2 Données de prévalence.....	18
1.2.3 Facteurs de risque .....	20
1.3 Retentissement sur la Vie du Patient et la société .....	22
1.3.1 Augmentation de la mortalité.....	22
1.3.2 Augmentation de la morbidité.....	22
1.3.3 Altération du fonctionnement et de la qualité de vie.....	23
1.3.4 Coût de la dépression pour la société .....	24
1.3.5 Moyens alloués à la dépression .....	25

1.4	La prise en charge de la dépression .....	25
1.4.1	Des patients qui s'ignorent.....	25
1.4.2	Un faible recours aux soins.....	26
1.4.3	Une prise en charge non spécialisée .....	26
1.4.4	Un diagnostic difficile.....	27
1.4.5	De nombreux patients non traités .....	28
1.4.6	Des patients mal traités .....	28
<b>2</b>	<b>TRAITEMENT DE LA DEPRESSION.....</b>	<b>29</b>
2.1	Un arsenal thérapeutique riche .....	29
2.1.1	La prise en charge psychologique .....	29
2.1.2	Les antidépresseurs .....	30
2.1.3	Le millepertuis ou St John's wort.....	32
2.1.4	L'électrothérapie convulsivante .....	33
2.2	Les recommandations de traitement .....	33
2.2.1	Choix de la prise en charge .....	33
2.2.2	Choix de l'antidépresseur .....	34
2.2.3	Réponse au traitement, changement de traitement.....	35
2.2.4	Durée du traitement.....	38
2.2.5	Arrêt du traitement .....	38
2.3	L'efficacité en vie réelle, STAR*D .....	39
2.3.1	Le design de l'étude .....	39
2.3.2	Efficacité des antidépresseurs .....	41
2.3.3	Récidives .....	42
2.3.4	En conclusion sur STAR*D.....	43
2.4	Développement de la consommation des antidépresseurs .....	44
2.4.1	Lancement des antidépresseurs .....	44
2.4.2	Une part plus importante de la population traitée .....	45
2.4.3	Des patients traités plus longtemps .....	46
2.4.4	De nombreux traités non dépressifs.....	47

2.4.5	Les conséquences d'une consommation accrue.....	48
<b>3</b>	<b>LES BASES DE DONNEES &amp; PHARMETRICS .....</b>	<b>49</b>
3.1	Description générale des bases .....	49
3.1.1	Principe des bases.....	49
3.1.2	Les bases médicales .....	50
3.1.3	Les bases de remboursement d'assurances.....	51
3.1.4	Les bases de remboursement nationales .....	51
3.1.5	Comparaison entre les bases .....	52
3.2	Forces et faiblesses des bases.....	53
3.2.1	Une utilisation croissante .....	53
3.2.2	Forces des bases .....	54
3.2.3	Limites des bases.....	54
3.3	PHARMetrics, une base d'assurance américaine .....	56
3.3.1	Le système d'assurance aux Etats-Unis .....	56
3.3.2	Structure de Pharmetrics .....	57
3.3.3	Données issues de Pharmetrics .....	61
3.4	Validation de PharMetrics .....	64
3.4.1	Types d'assurés .....	64
3.4.2	Représentativité de la base .....	65
3.4.3	Limites de la base .....	68
	<b>DEUXIEME PARTIE : TRAVAIL DE RECHERCHE.....</b>	<b>70</b>
<b>1</b>	<b>EVOLUTION DE LA CONSOMMATION DES ANTIDEPRESSEURS.....</b>	<b>71</b>
1.1	Contexte et Objectif .....	71
1.2	Methodologie.....	73
1.2.1	Sources de données .....	73
1.2.2	Produits d'intérêt .....	75
1.2.3	Années d'intérêt .....	76
1.2.4	Pays d'intérêt .....	76
1.2.5	Analyse des données .....	76

1.3	Résultats .....	78
1.3.1	Evolution de la consommation des antidépresseurs par pays .....	78
1.3.2	Comparaison entre les pays.....	88
1.3.3	Consommation fonction des dépenses de santé .....	96
1.3.4	Evénements marquants au cours de la décennie.....	99
1.4	Discussion .....	99
1.4.1	Description de la consommation d'antidépresseurs .....	99
1.4.2	Consommation d'antidépresseurs et pouvoir d'achat .....	103
1.4.3	Forces et limites de l'approche retenue .....	107
1.5	Conclusion .....	109
<b>2</b>	<b>UNE CONSOMMATION ELARGIE, REFLET D'UN MESUSAGE ?.....</b>	<b>111</b>
2.1	Contexte et Objectif .....	111
2.2	Methodologie.....	112
2.2.1	Source de données.....	112
2.2.2	Mesures.....	113
2.2.3	Analyse statistique .....	116
2.3	Résultats .....	118
2.3.1	Caractéristiques des utilisateurs d'antidépresseurs.....	118
2.3.2	Mode de prescription .....	123
2.3.3	Raisons de prescription.....	125
2.3.4	Comparaison entre utilisateurs avec et sans diagnostic.....	127
2.4	Discussion .....	133
2.4.1	Description de la population traitée et de la prise en charge .....	133
2.4.2	Les diagnostics d'intérêt.....	135
2.4.3	Une faible proportion de diagnostics d'intérêt.....	137
2.5	Conclusion .....	144
<b>3</b>	<b>UNE CONSOMMATION PLUS LONGUE, REFLET D'UN MEILLEUR USAGE ?</b>	<b>146</b>
3.1	Contexte et Objectifs.....	146
3.2	Méthodologie.....	147

3.2.1	Source de données.....	147
3.2.2	Mesures.....	148
3.2.3	Analyse statistique .....	153
3.3	Résultats .....	155
3.3.1	Caractéristiques des patients de l'étude .....	155
3.3.2	Caractéristiques du traitement index .....	159
3.3.3	Changement de traitement index .....	161
3.3.4	Durée de traitement par antidépresseur .....	164
3.3.5	Reprise de traitement antidépresseur.....	170
3.4	Discussion .....	175
3.4.1	Description de la population traitée et traitement index .....	175
3.4.2	Changement de traitement.....	176
3.4.3	Durée de traitement et ses facteurs.....	181
3.4.4	La reprise du traitement et ses facteurs .....	186
3.4.5	Forces et limites de notre étude .....	190
3.5	Conclusion .....	192
	<b>TROISIEME PARTIE : CONCLUSIONS .....</b>	<b>195</b>
	<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>202</b>
	<b>PUBLICATIONS.....</b>	<b>217</b>



<b>TABLE DES TABLEAUX</b>
---------------------------

Tableau 1 - Critère diagnostiques d'un épisode dépressif – CIM-10.....	11
Tableau 2 - Critères diagnostiques d'un épisode dépressif - DSMIV .....	13
Tableau 3 - Prévalence à 12 mois des troubles psychiatrique – Etude WMHS .....	18
Tableau 4 - Prévalence à 12 mois et vie des troubles de l'humeur - ESEMeD et NCS-R .....	19
Tableau 5 – Indications des principaux antidépresseurs .....	32
Tableau 6 - Efficacité des traitements dans l'étude STAR*D.....	42
Tableau 7 - Récidives après traitement dans l'étude STAR*D.....	42
Tableau 8 – Différences entre les différents types de bases de données .....	53
Tableau 9 - Classification des antidépresseurs utilisée dans ce travail .....	76
Tableau 10 - Contribution des points lignes à la fabrication des Axes 1 et 2.....	89
Tableau 11 - Contribution des points colonnes à la fabrication des axes .....	91
Tableau 12 - Eléments clés de la consommation d'antidépresseurs par pays.....	93
Tableau 13 – PIB et dépenses de santé par habitant entre 1999 et 2008.....	96
Tableau 14 Codes ICD-9 des comorbidités d'intérêt.....	113
Tableau 15 Codes utilisés pour définir les prescripteurs .....	115
Tableau 16 Codes ICD-9 des indications d'intérêt.....	117
Tableau 17 Caractéristiques démographiques des utilisateurs .....	120
Tableau 18 Comorbidités présentes autour de la date index .....	121
Tableau 19 Comorbidités présentes autour de la date index .....	122
Tableau 20 Coûts des services de santé dans l'année précédente .....	123
Tableau 21 Nombre de diagnostics d'intérêt recueillis .....	125
Tableau 22 Détail des codes de dépression et anxiété.....	126
Tableau 23 Fréquence des diagnostics d'intérêt .....	129
Tableau 24 Comparaison des codes ICD9 – analyse univariée.....	130
Tableau 25 - Résultats de l'analyse multivariée sur l'absence de diagnostic d'intérêt	132
Tableau 26 – Comparaison des coûts des services de santé.....	133

Tableau 27	- Codes ICD-9 des comorbidités d'intérêt .....	149
Tableau 28	- Codes utilisés pour définir les prescripteurs .....	151
Tableau 29	- Sélection des patients dans l'étude .....	156
Tableau 30	- Regions et types d'assurances des patients .....	157
Tableau 31	- Caractéristiques démographiques des patients .....	157
Tableau 32	- Comorbidités présentes autour de la date index .....	158
Tableau 33	- Antécédents psychiatriques des patients .....	159
Tableau 34	- Caractéristiques des traitements à la date index .....	160
Tableau 35	- Caractéristiques des changements de traitements .....	161
Tableau 36	- Changements de traitement en fonction de l'antidépresseur index 162	
Tableau 37	Description des substitutions de traitements antidépres.....	163
Tableau 38	- Résultats de l'analyse logistique multivariée sur la présence d'un changement de traitement .....	164
Tableau 39	- Durée de prescription des antidépresseurs selon le traitement index	165
Tableau 40	- Probabilité d'arrêter son traitement (analyse de survie).....	166
Tableau 41	- Caractéristiques des patients selon la durée de traitement.....	167
Tableau 42	- Déterminants de l'arrêt du traitement (Modèle de Cox) .....	169
Tableau 43	- Caractéristiques des traitements à la reprise .....	170
Tableau 44	- Probabilité de reprise d'un traitement (analyse de survie).....	171
Tableau 45	- Facteurs influençant la reprise du traitement (modèle de Cox) .....	173

## TABLE DES FIGURES

Figure 1 – Diagramme de Kupfer.....	7
Figure 2 - Démarche diagnostique basée sur les symptômes du DSM-IV .....	14
Figure 3 - Nombre moyen de jours de travail perdus – ESEMeD .....	23
Figure 4 – Choix des modalités de traitement.....	34
Figure 5 – Schéma thérapeutique proposé dans le cadre de STAR*D.....	40
Figure 6 – Temps sans récurrence dans l'étude STAR*D .....	43
Figure 7 – Nombre de publications en dépression sur bases de données.....	53
Figure 8 – Schéma du système d'assurance aux Etats-Unis .....	58
Figure 9 – Distribution des plans d'assurance aux Etats-Unis .....	59
Figure 10 – Distribution des patients par type d'assurance .....	65
Figure 11 – Représentativité de PharMetrics par rapport aux assurés privés .....	66
Figure 12 – Représentativité de PHARMEtrics en terme d'âge .....	66
Figure 13 – Représentativité géographique de PharMEtrics.....	67
Figure 14 – Proportion de la population couverte par PharMetrics.....	67
Figure 15 – Durée de suivi des assurés dans la base PHARMetrics .....	69
Figure 16 Consommation d'antidépresseurs depuis 1998 .....	72
Figure 17 - Consommation d'antidépresseurs aux Etats-Unis de 1998 à 2008 .....	79
Figure 18 Consommation d'antidépresseurs en France de 1998 à 2008 .....	80
Figure 19 - Consommation d'antidépresseurs au Royaume Uni 1998 2008.....	81
Figure 20 - Consommation d'antidépresseurs en Allemagne de 1998 2008 .....	82
Figure 21 Consommation d'antidépresseurs en Italie de 1998 à 2008 .....	83
Figure 22 Consommation d'antidépresseurs en Espagne de 1998 à 2008.....	83
Figure 23 Consommation d'antidépresseurs en Grèce de 1998 à 2008 .....	84
Figure 24 Consommation d'antidépresseurs en Pologne de 1998 à 2008 .....	85
Figure 25 Consommation d'antidépresseurs en République Tchèque 1998 2008 .....	86
Figure 26 Consommation d'antidépresseurs en Hongrie de 1998 à 2008 .....	87
Figure 27 - Résultats d'AFC sur les 2 premiers axes .....	88

Figure 28 – Niveau de changement de consommation entre 1998 et 2008.....	92
Figure 29 Evolution de la consommation d'antidépresseurs -1998 et 2008.....	94
Figure 30 Consommation d'antidépresseurs par habitant en 1998 et 2008.....	95
Figure 31 – PIB, part du PIB allouées aux dépenses de santé et part des dépenses de santé allouées aux médicaments en 1999.....	97
Figure 32 – Changement de PIB et dépenses de santé sur la période.....	97
Figure 33 – Evolution des dépenses liées aux médicaments et aux antidépresseurs	98
Figure 35 – Sélection des utilisateurs en fonction des critères d'inclusion .....	119
Figure 36 – Distribution des dates index pendant la période d'observation.....	120
Figure 37 –Nombre d'épisodes initiés par antidépresseur .....	124
Figure 38 – Durée des traitements antidépresseurs.....	124
Figure 39 – Fréquence de recueil des diagnostics d'intérêt .....	125
Figure 40 – Fréquence de recueil des diagnostics d'intérêt .....	126
Figure 41 – Age des utilisateurs avec ou sans diagnostic d'intérêt .....	128
Figure 42 – Comparaison des comorbidités des utilisateurs avec et sans diagnostic d'intérêt .....	128
Figure 43 – Prescripteurs - utilisateurs avec ou sans diagnostic d'intérêt.....	130
Figure 44 – Proportion d'utilisateurs d'antidépresseurs ayant une indication d'intérêt autour de la date index.....	138
Figure 45 – Distribution des dates index pendant l'étude .....	155
Figure 46– Modalités de traitements .....	161
Figure 47– Substitution d'antidépresseur de 1 <sup>ère</sup> ligne vers les 2 <sup>ème</sup> lignes .....	162
Figure 48 – Durée des traitements antidépresseurs.....	165
Figure 49 – Courbe de survie de la re-initiation d'un antidépresseur (après 3 mois) .....	171
Figure 50 – Courbe de survie de la re-initiation d'un antidépresseur (après 1 mois) .....	172
Figure 51 – Durée de traitement - ESEMeD.....	182

Au vu de la croissance considérable de la consommation des antidépresseurs au cours des dernières décennies, et de la part non négligeable de patients qui restent non traités ou mal traités, la question du bon usage ou du mésusage des ces médicaments s'impose.

Les trois études présentées dans ce rapport se sont intéressées à mieux caractériser l'augmentation de la consommation des antidépresseurs, à vérifier si elle pouvait refléter une prescription élargie en dehors des indications autorisées, reflétant ainsi une forme de mésusage ou si elle reflétait au contraire une prescription plus longue, conforme aux recommandations internationales, reflétant ici un bon usage.

Notre analyse sur bases de données de vente indique que la croissance des antidépresseurs diffère entre les pays étudiés, mais qu'elle suit un schéma classique avec prise de part de marché prépondérante des ISRS, et de façon plus limitée des IRSN, en partie à cause des limitations de prescriptions liées au prix de ces médicaments comme le montre bien l'exemple du Royaume-Uni. Ainsi, nous avons pu montrer que l'évolution de la consommation des antidépresseurs n'était pas parallèle entre les différents pays, et que les politiques de limitations des dépenses de santé avaient un impact différent selon la maturité du marché. Il semble que la consommation des antidépresseurs croisse jusqu'à un certain niveau, plus élevé aux Etas-Unis qu'en Europe, pour se stabiliser.

Les travaux que nous avons réalisés par la suite sur bases de données de remboursement, apportent des informations détaillées sur la prise en charge de la dépression et le profil des patients traités, souvent en adéquation ou complémentaire par rapport à la littérature existante. Ils permettent de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents à l'évolution de la consommation des antidépresseurs en mettant en lumière la prise en charge des patients. 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 nombreux patients reçoivent un traitement sans qu'un diagnostic précis puisse être associé à la prescription, sans doute en raison d'un recours au soin non spécialisé dans le système de santé. 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. La prise en charge non spécialisée prépondérante des patients sous antidépresseur, semble jouer un rôle dans cette consommation inadéquate et de fait, on l'a incriminée dans l'augmentation plus importante d'un traitement médicamenteux que de la prise en charge psychothérapeutique.

La majorité des patients sont encore traités de façon trop courte en regard des recommandations internationales, qui préconisent un traitement d'au moins 6 mois pour éviter les rechutes et récidives. Cependant, nos travaux n'ont pas mis en évidence d'association favorable entre une durée de traitement plus longue et une moindre probabilité de reprise de traitement, au contraire : la probabilité de reprise de traitement semble augmenter avec la durée du traitement.

Les travaux que nous avons menés montre que les bases de données peuvent constituer un outil fiable d'évaluation de la consommation (données de vente) ou d'utilisation des antidépresseurs (bases de remboursement): utilisation simple et rapide de bases de données de vente afin d'avoir un panorama des pratiques et utilisation plus complexe des bases de données de remboursement afin de mieux comprendre les pratiques. Utilisés en pratique courante, des tableaux de bord de suivi de consommation pourraient alerter les pouvoirs publics sur les dérives des consommations et permettre de mettre en place des analyses plus poussées soit sur bases de données de remboursement soit de façon prospective auprès des patients, afin de caractériser les pratique et mieux comprendre les vecteurs de la consommation.

## **MOTS-CELFS**

Dépression, Antidépresseurs, Bases de données, Usage, Modes de Prescription, Médicaments, Epidémiologie

## SUMMARY

Considering the large increase in antidepressant use observed in the last decades, and the significant proportion of depressed patients still untreated or not adequately treated, the question of good or poor usage of antidepressants is of importance.

The three studies that are presented in this report consisted into a descriptive analysis of the increase in the use of antidepressants in different countries, and thereafter into an evaluation of whether this increase was related to improper usage of antidepressants, ie with broad prescription beyond the recommended indications with off-label use or on the contrary to proper usage, ie. a longer prescription, as recommended by international treatment guidelines.

Our analysis of sales database indicates that the increase in antidepressants volume differ from country to country, but follows a classical scheme with SSRIs gaining market predominance, and SNRI having a significant market share, although more limited partly because of prescription limitations related to their high price as shown by the example of the United Kingdom. We have shown that the increase in antidepressant use was not parallel in the different countries, and that national policies to ensure expenditure limitations has a different impact on the volume depending on the maturity of the market. It seems that antidepressant total volume increases up to a maximum level, higher in the United States than in Europe, and then stabilises.

The analyses performed afterwards on US claims databases, bring detailed information on prescription patterns in depression and characteristics of antidepressant users, in line with or complementary to available literature. Results allow to understand the underlying mechanisms to the increase in antidepressant use, by showing how patients are taken care in the healthcare system. If improper use is a reality in the use of antidepressants, it does not seem to correspond to a massive off-label use but rather to an incorrect use of antidepressants: many patients received a treatment without a precise diagnosis associated with the prescription, maybe because of non specialised use of healthcare. Moreover, a significant proportion of patients receive only one prescription, many of them in a isolated way, ie without other prescription in the following year; this suggest undue prescription. The management of patients through non specialised healthcare seems to play a role in the improper use of antidepressants and was suggested as responsible for a higher increase of pharmacological treatment rather than psychotherapeutical treatment.

The majority of patients are still treated during too short periods of time with regards to international guidelines which recommend a treatment duration of at least 6 months to avoid relapse or recurrence of the disease. Our analyses did not evidence a positive association between treatment duration and favourable outcome, ie no treatment re-initiation. On the contrary, we have shown that the probability to re-initiate a treatment increases with previous treatment duration, at least in patients with no history of antidepressant use.

The analyses we have conducted on databases can serve as a basis for the development of a reliable tool to evaluate drug consumption (sales databases) or drug use (claims databases): simple and rapid use of sales databases to get a mapping of consumption in their environment, and more complex and time consuming use of claims database to gain an understanding of practice. Used in routine, the sales monitoring tools could play a role to alert public health services on abnormal evolution of drug consumption and allow the initiation of more refined analyses either on large claims databases or through prospective cohort of patients in order to characterise the practice and gain an understanding on the drivers of drug use.

#### **KEY WORDS**

Depression, Antidepressants, DataBases, Usage, Prescription patterns, drugs, Epidemiology



## **INTITULE et ADRESSE du LABORATOIRE**

Cette thèse s'est déroulée en partenariat au sein du laboratoire ERIC et des laboratoires Lundbeck.

**ERIC**, Equipe de Recherche en Ingénierie des Connaissances,

Université Claude Bernard Lyon 1

Batiment Doyen Jean Braconnier

43 Boulevard du 11 novembre 1918

69622 VILLEURBANNE CEDEX

**Lundbeck SAS**,

37-45 Quai du Président Roosevelt

92445 Issy Les Moulineaux Cedex

## LISTE DES ABBREVIATIONS

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

AFC	Analyse Factorielle des Correspondances
Afssaps	Agence Française de Sécurité sanitaire des produits de santé
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
APA	American Psychiatric Association
ATC	Anatomical Therapeutic and Chemical Classification
CANMAT	Canadian Network for Mood and anxiety treatment
CEPS	Comité Economique de Produits de Santé
CIDI	Composite International Diagnostic Interview
CIM	Classification Internationale des Maladies
CPT	Current Procedural Terminology
DDD	Defined Daily Dose
DESPRES	Depression Research in European Society
DIS	Diagnostic Interview Schedule
DRESS	Direction de la Recherche, des Etudes de l'évaluation et des statistiques
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
ECA	Epidemiological Catchment Area
EMA	European Medicine Agency
ESEMeD	European Study on the Epidemiology of Mental Disorders
GPRD	General Practitioner Research Database
GPI	Generic Product Identifier
HAS	Haute autorité de santé
HCPCS	Healthcare Common Procedure Coding System
HEDIS	Healthplan and Employer Data and Information Set
IMAO	Inhibiteur de la monoamine oxidase

IRSN	Inhibiteur de la recapture de sérotonine et noradrénaline
ISPE	International Society of Pharmaco-Epidemiology
ISPOR	International Society of Pharmaco-Economy and Outcomes Research
ISRS	Inhibiteur sélectif de la recapture de sérotonine
MOA-I	Monoamine oxidase - inhibitors
NCS	National Comorbidity Survey
NCS-R	National Comorbidity Survey – Replicate
NMES	National Medical Expenditure Survey
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NIH	National Institute of Health
NIMH	National Institute of Mental Health
MEPS	Medical Expenditure Panel Survey
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OTC	Over the counter
QIDS	quick inventory of depression scale
SNIIR-AM	Système National D'Informations Inter-Régimes de l'Assurance Maladie
SNRI	Serotonine Norepinephrine Reuptake inhibitor
SSRI	Selective Serotonine Reuptake inhibitor
STAR*D	Sequenced treatment Alternative to Relieve Depression
TAG	Trouble anxieux generalise
TCA	Tricyclique
THIN	The health Improvement Network
TOC	Trouble obsessionel compulsif
WFSBP	World Federation of Societies of Biological Psychiatry
WMHS	World Mental Health Survey

La dépression constitue un problème majeur de santé publique du fait de sa fréquence, de ses conséquences médicales, sociales, et économiques. C'est une maladie largement distribuée dans la population générale, hautement débilite et récurrente. Près de 15 millions de personnes adultes seraient affectées de dépression aux Etats-Unis chaque année (1), près de 20 millions en Europe (2) et environ 5,6 millions en France (3).

La dépression est classée par l'organisation mondiale de la santé (OMS) parmi les maladies les plus lourdes pour la société (4) ; elle fait payer un lourd tribut non seulement aux intéressés, mais aussi aux familles et à la société. Cependant peu de moyens financiers sont mis en œuvre pour lutter contre la dépression : les dépenses liées à la santé mentale ne représentent qu'une faible part des coûts de santé : 6% aux Etats-Unis par exemple, 8% en France. (5)

En effet, la prise en charge de la dépression reste encore très limitée. On constate que de façon très schématique, 20% des cas sont complètement ignorés, 20% des patients consultent mais ne sont pas identifiés, 20% sont identifiés mais mal diagnostiqués, 20% diagnostiqués mais mal traités et enfin, les 20% restants sont diagnostiqués et traités correctement. Ce constat est lourd de conséquences lorsque l'on connaît le retentissement de la dépression au niveau personnel, social et économique.

On a assisté depuis les années 1980-1990 à une prise de conscience de la nécessité de mieux diagnostiquer et de mieux traiter les patients dépressifs. En parallèle de ce mouvement, on a assisté à un essor considérable de la consommation des antidépresseurs. Néanmoins, les déterminants de la prescription restent encore peu connus, ne permettant pas de déterminer avec précision si cette consommation est excessive par rapport à la prévalence de la dépression ou l'est pour certains pays et pas pour d'autres ou si tout simplement l'utilisation des antidépresseurs est mal ciblée. Car, paradoxalement, une large fraction de la population de patients dépressifs n'accède pas au traitement, mais en revanche, une fraction non négligeable de la population serait traitée par antidépresseur sans qu'un trouble dépressif soit identifié.

On peut se demander, au vu de ces informations apparemment contradictoires, s'il y a adéquation entre le besoin et le traitement : Les patients traités doivent-ils tous être traités et les patients nécessitant un traitement sont-ils correctement traités ?

Compte tenu du caractère invalidant de la dépression et des effets potentiellement néfastes liés aux traitements, cette question est un véritable enjeu de santé publique.

Afin de répondre à ces questions, l'épidémiologie se trouve face à la nécessité de développer des études de taille et de complexité importantes. L'approche classique consiste à suivre de façon prospective des cohortes de milliers de sujets, pendant des périodes qui s'étendent sur des mois, voire des années. La mise en place de telles études est complexe, longue et coûteuse.

De ce fait, nous assistons depuis quelques années à l'essor de l'utilisation de larges bases de données pour mener de telles enquêtes épidémiologiques. Ces bases offrent l'avantage de suivre, de façon rétrospective, des données collectées de façon prospective. Ce sont souvent des bases de données de remboursement (les bases nationales de remboursement ou les bases d'assurance médicale, qui comme aux Etats-Unis peuvent être de très grande taille), ou des bases constituées à partir de panels de médecins ou de pharmacies. A ce jour, les bases les plus larges et les plus complètes en termes de suivi du parcours du patient dans le système de santé sont les bases d'assurances, notamment américaines puisqu'elles couvrent des millions de patients.

Si ces bases de données sont adaptées à certains types d'enquêtes, elles ne permettent pas nécessairement de répondre à tous les types de questions que l'on se pose en épidémiologie.

A l'heure où la France s'est dotée d'un tel outil à travers la base du SNIIR-AM, il serait intéressant d'évaluer si ces bases permettent de répondre aux questions que nous nous posons sur la dépression afin d'identifier les approches que l'on peut développer sur ces bases, et les pré-requis nécessaires à ce type d'analyse.

Le travail que nous poursuivons dans cette thèse a donc une double portée. D'une part, il vise à étudier l'évolution de la consommation des antidépresseurs afin d'en avoir une meilleure connaissance et d'en identifier les déterminants et d'autre part, à travers l'outil utilisé, d'évaluer si l'usage des bases de données d'assurance peut répondre à de telles questions de façon adaptée.

Le travail de recherche se décompose en trois parties.

### ***Evolution de la consommation des antidépresseurs***

La première étape consiste à décrire l'évolution de la consommation d'antidépresseurs dans différents pays : les Etats-Unis, pays connu pour être le plus consommateur d'antidépresseurs, ainsi que plusieurs pays d'Europe, à savoir les 5

grands pays d'Europe de l'Ouest (France, Angleterre, Allemagne, Italie et Espagne), la Grèce ainsi que d'autres pays d'Europe de l'est (Pologne, Hongrie et République Tchèque). Il s'agira de faire une cartographie des produits utilisés (classes thérapeutiques, et évolution dans le temps), et de voir si l'essor de la consommation est similaire dans les différents pays analysés, et s'il est lié au système de santé en place.

### ***Une consommation élargie, reflet d'un mésusage ou non?***

Dans un second temps nous tenterons d'identifier si l'augmentation observée de la consommation des antidépresseurs est pertinente, c'est-à-dire si les antidépresseurs sont prescrits pour les indications pour lesquelles ils sont recommandés (bon usage) ou hors indication (le mésusage). Pour cela, nous évaluerons, à travers l'analyse d'une base de données américaine, les raisons de prescription des antidépresseurs et les profils des consommateurs d'antidépresseurs.

### ***Un traitement plus long, reflet d'un meilleur usage ?***

Dans un troisième temps, nous nous pencherons sur la durée du traitement antidépresseur reçu par les patients présentant un trouble dépressif afin de voir si l'augmentation de la consommation reflète une meilleure prise en charge médicamenteuse, à savoir plus longue et donc conforme aux recommandations de bonne pratique clinique. Enfin, nous regarderons le schéma de rechute ou récurrence de la dépression puis nous tenterons d'identifier les déterminants de la durée ou de la reprise de traitement afin de mieux appréhender les modes de prescription.

Le travail réalisé est présenté en plusieurs parties, une première partie contextuelle, qui présente les données de base pour comprendre d'une part, ce qu'est la dépression, sa prise en charge et ses traitements et d'autre part les bases de données, leur fonctionnement et leurs limites.

Une deuxième partie développe les travaux des recherches qui ont fait l'objet de ce travail ; elle se décompose en 3 sous-parties, chacune correspondant à l'un des objectifs de l'évaluation des déterminants de la prescription d'antidépresseurs, et chacune étant résumée par un article, (présentés en annexe). (6-8)

La dernière partie fait le bilan des résultats obtenus et conclura sur la pertinence des bases de données pour répondre à ce genre de questions. Elle proposera des approches basées sur l'expérience acquise au cours de ce travail.

## **PREMIERE PARTIE : DONNEES CONTEXTUELLES**

# **1 LA DEPRESSION, DEFINITION & EPIDEMIOLOGIE**

---

## **1.1 DEFINITION DE LA DEPRESSION**

### **1.1.1 Définition clinique**

La dépression est un trouble de l'humeur défini par la présence d'une constellation de plusieurs symptômes suffisamment intenses, nombreux et durables pour justifier ce diagnostic, et d'une souffrance cliniquement significative associée à une altération du fonctionnement social ou professionnel marquée.

Ces symptômes peuvent être:

- *Humeur triste (dépressive)*: décrite comme plus intense que la douleur d'un deuil. Le malade est sans joie et opprimé, parfois il est incapable de percevoir tout sentiment. En général l'humeur est au pire le matin. Chez les enfants et adolescents, cela peut se manifester par une irritabilité accrue.
- *Anhédonie* : diminution du plaisir ou de l'intérêt pour toutes activités, y compris celles qui procurent habituellement du plaisir. Les habitudes se modifient, les passe-temps sont délaissés, tout semble monotone et vide, y compris les activités habituellement gratifiantes.
- *Modification involontaire du poids* : prise ou perte de 5% ou plus du poids habituel en un mois. Éventuellement accompagné d'un trouble de l'appétit.
- *Troubles du sommeil* : diminution (insomnie) ou augmentation (hypersomnie) du temps de sommeil
- *Troubles de la concentration ou du processus de prise de décision*
- *Troubles du comportement*: agitation ou ralentissement (bradypsychie) rapportée par l'entourage.
- *Asthénie*: sensation de fatigue ou de diminution d'énergie
- *Sentiments de culpabilité* hypertrophiés, souvent injustifiés et liés à l'autodépréciation du patient.
- *Idées noires*: volonté de mourir, idées suicidaires actives, avec ou sans plan spécifique, finalement tentative de suicide.

Chaque personne étant unique, les signes de dépression diffèrent considérablement d'une personne à l'autre, ainsi que l'ordre d'apparition des symptômes. Le premier signe est souvent constitué par la modification du comportement habituel. L'anhédonie et les troubles du sommeil viennent ensuite, suivis des troubles du comportement alimentaire.



Parfois, les personnes dépressives se plaignent de problèmes physiques en ignorant les facteurs de la dépression, et consultent pour douleurs chroniques, maux de tête, des douleurs persistantes au dos ou à l'estomac inexplicables, problèmes digestifs, de bouche sèche ou de constipation.... Être constamment préoccupé, anxieux ou irritable peut aussi représenter d'éventuels signes « masqués » de dépression.

En dépit de troubles massifs et de la souffrance qui en résulte, la personne dépressive n'a quelquefois pas le sentiment d'être réellement malade, mais est accablée par les sentiments de culpabilité et se fait des reproches. Cette absence de sentiment réel de la maladie (Anosognosie) rend également le diagnostic difficile à établir.

### ***Dysthymie***

On appelle dysthymie, un trouble chronique de l'humeur moins intense que la dépression mais suffisant pour causer des perturbations significatives chez le patient. Les symptômes de la dysthymie sont similaires à ceux de la dépression majeure, bien qu'ils tendent à être moins intenses. Les symptômes peuvent s'accroître et mener à une période de dépression majeure. Cette situation est parfois appelée "double dépression" parce que la période de dépression intense se superpose au sentiment général d'humeur sombre. Les personnes atteintes de dysthymie ont un risque supérieur à la moyenne de développer une dépression majeure. Alors que la dépression majeure se déclare souvent par épisodes, la dysthymie est plus constante et durable, commençant parfois dès l'enfance, ayant pour conséquence que la personne affectée par la dysthymie tend à croire que la dépression fait partie de sa personnalité.

### ***Trouble unipolaire, trouble bipolaire***

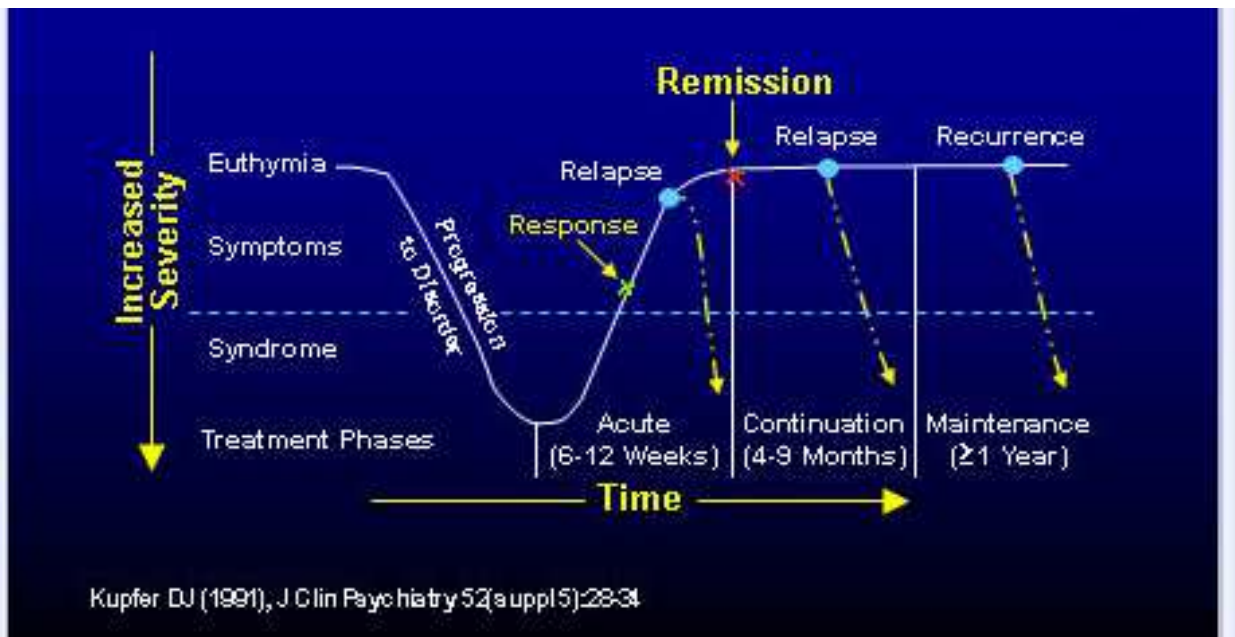
Le trouble dépressif unipolaire est un trouble dépressif majeur de l'humeur ne comportant qu'une symptomatologie dépressive, au contraire du trouble dépressif bipolaire, caractérisé par une alternance d'épisodes dépressifs majeurs et d'épisodes maniaques (trouble bipolaire de type I), hypomaniaques (trouble bipolaire de type II) ou mixtes. Un trouble bipolaire peut démarrer par un épisode dépressif et être initialement diagnostiqué comme trouble unipolaire. Il est estimé que 10% des patients présentant un épisode dépressif majeur souffrent d'un trouble bipolaire (9).

Il existe différents sous-types de dépression, soit psychotique, soit mélancolique en fonction des symptômes prédominants, mais la limite est parfois difficile à établir de façon claire.

### 1.1.2 Caractéristiques évolutives

La dépression peut se présenter comme un épisode dépressif majeur isolé et sans lendemain ou s'intégrer dans le cadre d'un trouble dépressif récurrent au cours duquel les épisodes se succèdent. L'existence d'au moins une récurrence ou récurrence dépressive définit le trouble dépressif unipolaire récurrent (Figure 1).

**Figure 1 – Diagramme de Kupfer**



#### 1.1.2.1 Evolution favorable de l'épisode dépressif

La plupart des épisodes dépressifs évoluent vers une réponse ou une rémission totale ou partielle, surtout lorsqu'ils sont traités.

Une réponse correspond à une amélioration des symptômes par rapport à l'état initial, le patient répondant toujours aux critères diagnostiques de l'épisode dépressif majeur.

Une rémission partielle correspond à une amélioration d'un niveau tel que l'individu ne répond plus aux critères diagnostiques de l'épisode dépressif majeur, tout en conservant des symptômes dépressifs, nommés symptômes résiduels.(10;11)

Une rémission complète correspond à une amélioration d'une qualité suffisante pour que l'individu soit considéré comme asymptomatique.(11) En d'autres termes, cela correspond à une disparition des symptômes et à un retour à un fonctionnement normal de l'individu. Une rémission stable de 4 à 6 mois est considérée comme un rétablissement (« recovery » en Anglais).

### **1.1.2.2 Résurgence des symptômes dépressifs**

On parle de rechute dépressive lorsque les symptômes dépressifs réapparaissent ou s'aggravent après rémission mais avant rétablissement (c'est-à-dire avant rémission stable de 4 à 6 mois) donc au cours du même épisode dépressif. Une récurrence ou une récurrence dépressive correspond à la survenue d'un nouvel épisode dépressif, après rémission complète du précédent c'est-à-dire après un intervalle libre de tout symptôme d'au moins 6 à 12 mois. (11;12)

Le taux de rechute peut atteindre 50% dans les 6 mois qui suivent la rémission, avec un fort taux dans les 2 premiers mois (jusqu'à un quart des patients), suggérant un risque élevé dans les premiers mois, qui par la suite ralentit. (13) Les facteurs de risque de rechute sont notamment le nombre d'épisodes dépressifs antérieurs (plus de 3 épisodes), la sévérité des épisodes, la durée prolongée des épisodes, l'existence de caractéristiques psychotiques, l'existence d'un trouble bipolaire, l'existence de symptômes résiduels, la prise de benzodiazépines, et l'arrêt précoce du traitement antidépresseur. (11;14)

Plus de cinquante pour cent des patients ayant présenté un premier épisode dépressif en présenteront un second, et 80% à 90% des patients qui ont présenté un second épisode dépressif en présenteront un troisième.(13;15;16) Une récurrence survient en général dans les 5 premières années qui suivent l'épisode initial et on estime à environ 4 à 5 le nombre d'épisodes moyen par patient récidivant. (13) L'existence de trois épisodes antérieurs permet de prédire la survenue de récurrences multiples, de délais de plus en plus brefs entre les épisodes, d'épisodes de plus en plus sévères et de plus en plus difficiles à traiter, et donc d'intervalles libres de moins en moins nombreux. (16)

Certains facteurs prédictifs de la récurrence des épisodes dépressifs sont maintenant bien identifiés. Il s'agit de : une histoire familiale de dépression, un début précoce du trouble thymique (notamment dans l'adolescence), un nombre important d'épisodes antérieurs et d'hospitalisations antérieures, les événements de vie à type de perte ou de deuil comme la perte d'un parent avant l'âge de 15 ans (en particulier le parent de sexe opposé), la persistance de symptômes résiduels, l'existence de troubles psychiatriques ou somatiques associés, l'arrêt de traitement prématuré, soit à l'initiative du patient (problème d'observance), soit à l'initiative du médecin.(16)

### **1.1.2.3 Persistance de l'épisode dépressif**

La durée d'un épisode dépressif varie ; non traité, l'épisode peut durer de quelques semaines à quelques années, environ 6 mois en moyenne.

On estime qu'environ 20% des dépressions évoluent sur une mode chronique, les critères diagnostiques persistant au-delà de 2 ans. On parle alors d'épisode dépressif chronique.(17)

On parle de dépression résistante lorsque la réponse est insuffisante après deux traitements différents bien conduits, c'est-à-dire à posologies efficaces et pendant une durée suffisante, c'est-à-dire une durée de 6 semaines.(18-21) Quinze à 20% des épisodes dépressifs majeurs sont résistants au traitement.(20)

### **1.1.3 Classifications Internationales**

Afin de faciliter et d'uniformiser l'approche psychiatrique, différents outils de classification ont été développés.

Les 2 classifications les plus communément reconnues sont la CIM (Classification Internationale de Maladies ou ICD en anglais pour International Classification of Diseases) et le DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders); toutes 2 font office de référence.

#### **1.1.3.1 La classification Internationale des Maladies**

La désignation usuelle « Classification Internationale des Maladies » (CIM) est la forme abrégée de l'appellation complète « Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes » (en anglais : International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems abrégée en ICD). La CIM permet le codage des maladies, des traumatismes et de l'ensemble des motifs de recours aux services de santé. Elle est publiée par l'OMS depuis 1945 et est utilisée à travers le monde pour enregistrer les causes de morbidité et de mortalité, à des fins diverses parmi lesquelles le financement et l'organisation des services de santé ont pris ces dernières années une part croissante. Elle a été conçue pour « permettre l'analyse systématique, l'interprétation et la comparaison des données de mortalité et de morbidité recueillies dans différents pays ou régions à des époques différentes ».

Il existe plusieurs versions de la CIM ; née en 1945 de l'évolution de la classification de Bertillon (créée en 1893 pour classer les causes de décès et depuis révisée 5 fois), elle en devient la 6<sup>ème</sup> version et prend le nom de « Classification statistique internationale des maladies, traumatismes et causes de décès ». Comme initialement prévu, elle fut par la suite mise à jour toutes les décennies (version 7 en 1955, version 8 en 1965 et version 9 en 1975). Cependant, du fait de son utilisation grandissante, il devint clair qu'un changement plus radical devait voir le jour, pour transformer la structure de classification des pathologies jusqu'alors basée sur leur étiologie plus que sur leur manifestation clinique. Les travaux de l'élaboration de la 10<sup>ème</sup> révision (ICD-10) commencèrent donc en 1983 pour s'achever en 1992.

La dernière version permet donc une classification des pathologies basée sur leur diagnostic et permet une catégorisation à la fois sommaire ou plus fine selon la finalité de son utilisation. Elle attribue aux troubles un code alphanumérique comportant 3 à 5 caractères.

La dépression y est répertoriée au chapitre des troubles mentaux et du comportement, de façon purement descriptive. Elle est classée en épisode dépressif (catégorie F32) ou en dépression récurrente (F33).

Un patient présentant un épisode dépressif (F32) est décrit comme souffrant pendant 2 semaines au moins d'humeur dépressive, de perte d'énergie, et de perte d'intérêt, ainsi que présentant les facteurs précédemment exposés (perte de confiance en soi, concentration réduite, fatigue marquée, perturbation du sommeil, estime de soi négative)...

La particularité de la CIM-10 est la classification des épisodes en épisode léger, modéré ou sévère selon le nombre et la sévérité des symptômes. Un épisode est considéré comme léger (F32.0) lorsque 2 ou 3 des symptômes précédemment exposés sont présents, et que le patient est perturbé par ces symptômes mais peut continuer la plupart de ses activités. Un épisode est modéré (F32.1) lorsque le patient présente au moins 4 des symptômes précédemment exposés, et lorsqu'il est susceptible d'avoir des difficultés à continuer la plupart de ses activités. Un épisode est sévère – sans symptôme psychotique (F32.2) ou avec (32.3) - lorsque plusieurs des symptômes précédemment exposés sont marqués et perturbants, typiquement perte d'estime de soi et idées d'inutilité et de culpabilité. Les pensées suicidaires et tentatives de suicides sont alors fréquentes et un certain nombre de symptômes somatiques sont habituellement présents. L'épisode dépressif peut également être reporté comme atypique (F32.8) lorsque la dépression est masquée ou non spécifié (F32.9).

Une dépression récurrente (F33) est caractérisée par la répétition d'épisodes précédemment décrits, lorsqu'il n'y a pas d'histoire d'épisode de manie (élévation de l'humeur et augmentation d'énergie). Elle est subdivisée en différents degrés de sévérité de la même façon que l'épisode dépressif.

Une catégorie supplémentaire, la dépression en phase de rémission (F33.4), lorsqu'un patient a présenté deux ou plusieurs épisodes dépressifs et ne souffre d'aucun symptôme dépressif depuis plusieurs mois.

**Tableau 1 - Critère diagnostiques d'un épisode dépressif – CIM-10**

---

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.

---

La CIM-9 (ICD-9) est encore utilisée de façon standard aux Etats-Unis qui entretiennent et mettent à jour le système par le biais du 'Department of Health and Human Services'.

La CIM-9 attribue aux troubles un code numérique comportant 3 à 5 caractères. Elle est moins claire que la classification suivante, dans le sens où la dépression y est reportée dans le chapitre psychoses, au chapitre des troubles de l'humeur épisodiques (296). On distingue le trouble dépressif caractérisé (ou majeur, traduit de l'anglais « major ») simple (296.2) ou récurrent (296.3). Sont inclus les troubles dépressifs psychotiques, mélancoliques, monopolaires ou bipolaires (c'est-à-dire associé à un épisode maniaque) ou les psychoses dépressives. Chaque niveau peut être associé à un degré supplémentaire, à savoir trouble dépressif non spécifié (296.20 ou 296.30), léger (296.21 ou 296.31), modéré (296.22 ou 296.32), sévère sans comportement psychotique (296.23 ou 296.33), ou avec (296.24 ou 296.34), en rémission partielle ou non spécifiée (296.25 ou 296.35), ou enfin en rémission complète (296.26 ou 296.36). La dépression peut également être reportée comme trouble non spécifié (296.9) ou encore comme trouble dis thymique (300.4) notamment pour les dépressions associées à un trouble anxieux.

### **1.1.3.2 Le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux**

Le DSM, édité par l'Association américaine de psychiatrie (American Psychiatric Association, APA), est le manuel de référence le plus utilisé internationalement pour diagnostiquer les troubles psychiatriques. Il repose sur une approche scientifique

nécessitant la création de catégories, de taxonomies, et de diagnostics reposant sur des modèles statistiquement validés. Il permet de faire des recherches pour comprendre la fréquence d'un trouble et son étiologie, et ainsi de prendre des mesures de santé publique.

La première édition (DSM-I) est publiée en 1952, et diagnostique 60 pathologies différentes. La deuxième édition (DSM-II) est publiée en 1968, et diagnostique 145 pathologies différentes.

Ces deux premières éditions du manuel étaient très fortement influencées par le modèle psychanalytique des pathologies psychiatriques. Dans ce cadre théorique, la classification des troubles était structurée par la distinction entre deux formes majeures de pathologies psychiatriques, les psychoses et les névroses. Les pathologies psychiatriques étaient systématiquement considérées comme un continuum allant de la normalité à la pathologie sévère. En conséquence, il n'y avait pas de distinctions claires entre ce qui était considéré comme normal et comme pathologique. Une part très importante de la population générale était alors susceptible d'être diagnostiquée comme porteuse d'une pathologie psychiatrique, les classifications n'étant pas discriminantes. On insistait alors sur l'intensité du trouble qui est depuis lors (et encore actuellement) jugée sur les difficultés de fonctionnement personnelles et interpersonnelles des sujets.

La dépression y était classée en dépression « endogène », plutôt en relation avec des facteurs biologiques, assimilables à la classique dépression mélancolique, entrant dans le cadre de la psychose maniaco-dépressive ou en dépression « psychogène » ou névrotico-réactionnelle, plutôt liée à des facteurs environnementaux et/ou psychologiques.

Cette dichotomie a été récusée par l'école de recherche psychiatrique de New York : à partir du DSM-III (publié en 1980 et reconnaissant 230 pathologies psychiatriques différentes) a été utilisée une classification polyaxiale qui se voulait purement descriptive et dégagée de toute hypothèse étiopathogénique, ce qui marque un changement majeur dans la classification des pathologies. 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 ont mis sur le marché depuis le début des années 1970. Il retient également une approche catégorielle de la pathologie psychiatrique délimitant des populations porteuses de pathologies, clairement définies sur la base de critères cliniques.

La quatrième édition (DSM-IV) est publiée en 1994 et reconnaît 410 troubles psychiatriques. La version actuellement utilisée est une révision mineure de ce texte, le DSM-IV-TR, publiée en 2000. Cette édition prolonge et approfondit le travail

entamé avec le DSM-III. Afin de permettre une approche globale et intégrative des patients, l'approche axiale des patients porteurs de pathologies psychiatriques devient systématique. Cinq axes d'analyse sont retenus:

- Axe I - pathologies psychiatriques caractérisées, troubles du développement et de l'apprentissage, addictions et intoxications
- Axe II - troubles de la personnalité et retard mental
- Axe III - pathologies autres que psychiatriques ou neuropsychiatriques. On parle aussi d'affections médicales générales
- Axe IV - fonctionnement social et environnemental, impact des symptômes
- Axe V - échelle de fonctionnement global

Une cinquième édition est en développement et est prévue pour 2012.

Tout syndrome dépressif constitué, quelle qu'en soit la cause et l'existence ou non de facteurs déclenchant, est appelé soit épisode dépressif majeur, soit dysthymie. Les critères du trouble dépressif majeur sont la présence d'au moins 5 des 9 symptômes précédemment exposés pour une durée d'au moins deux semaines, la plupart du temps, entraînant un changement dans le mode de fonctionnement habituel. Au moins l'un des deux critères essentiels que sont l'humeur triste et l'anhédonie doit être présent (Tableau 2).

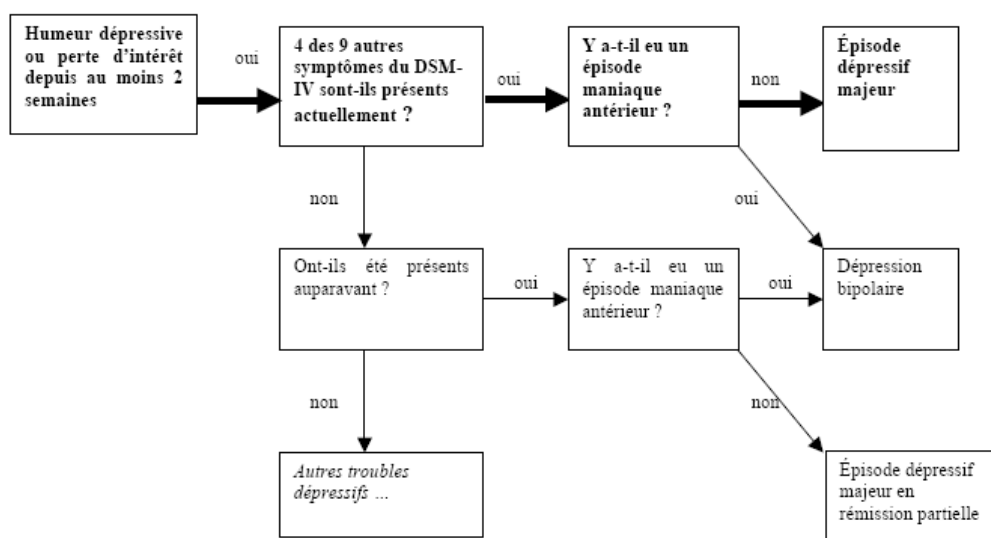
**Tableau 2 - Critères diagnostiques d'un épisode dépressif - DSMIV**

<p>A. Au moins cinq des symptômes suivants doivent avoir été présents pendant une même période d'une durée de 2 semaines et avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur ; au moins un des symptômes est soit une humeur dépressive, soit une perte d'intérêt ou de plaisir.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours, signalée par le sujet (p. ex. pleure). NB. Éventuellement inadaptabilité chez l'enfant et l'adolescent.</li> <li>2) Diminution marquée de l'intérêt et du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités pratiquement toute la journée, presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).</li> <li>3) Perte ou gain de poids significatif en l'absence de régime (p. ex. modification du poids corporel en 1 mois excédant 5 %), ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours. NB. Chez l'enfant, prendre en compte l'absence de l'augmentation de poids attendue.</li> <li>4) Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.</li> <li>5) Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constatés par les autres, non limités à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement intérieur).</li> <li>6) Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.</li> <li>7) Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se faire grief ou se sentir coupable d'être malade).</li> <li>8) Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).</li> <li>9) Pensées de mort récurrentes (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.</li> </ol>
<p>B. Les symptômes ne répondent pas aux critères d'épisode mixte.</p>
<p>C. Les symptômes traduisent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel, ou dans d'autres domaines importants.</p>
<p>D. Les symptômes ne sont pas imputables aux effets physiologiques directs d'une substance (p. ex. une substance donnant lieu à abus, un médicament), ou d'une affection médicale générale (p. ex. hypothyroïdie).</p>
<p>E Les symptômes ne sont pas expliqués par un deuil, c'est-à-dire qu'après la mort d'un être cher, les symptômes persistent pendant plus de 2 mois ou s'accompagnent d'une altération marquée du fonctionnement, de préoccupations morbides, de dévalorisation, d'idées suicidaires, de symptômes psychotiques ou d'un ralentissement psychomoteur.</p>



La Figure 2 qui suit résume la démarche diagnostique basée les symptômes retenus par le DSM-IV.

**Figure 2 - Démarche diagnostique basée sur les symptômes du DSM-IV**



Le DSM comme toute classification, appelle à la discipline et à la rigueur, résiste à l'objectivation et permet la constitution d'un langage commun chez les cliniciens. Il se veut athéorique et dégagé de tout ce qu'il considère comme des points de vue non-fondés scientifiquement.

## 1.2 PREVALENCE ET FACTEURS DE RISQUE DE LA DEPRESSION

### 1.2.1 Enquêtes de prévalence

Toutes les enquêtes épidémiologiques réalisées en population générale adulte rapportent des chiffres de prévalence élevés bien que très variables d'une étude à l'autre. Cette variabilité s'explique par des approches différentes (conduisant à une représentativité plus ou moins fiable) ou des critères diagnostiques différents, certains reposant sur le DSM-III ou III-R et IV, qui recouvrent des définitions différentes des troubles, la grande différence existant surtout entre DSM-III et les suivantes (dans ces dernières, les manifestations symptomatiques doivent générer soit une souffrance subjective, soit un retentissement sur le fonctionnement socioprofessionnel).

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

## **World Mental Health Survey (WMHS)**

La WMHS est une vaste enquête conduite sous l'égide de l'OMS dans de nombreux pays afin de déterminer la prévalence, la sévérité et l'impact au niveau fonctionnel des troubles psychiatriques ainsi que leur traitement.(22) Les précédentes enquêtes avaient montré une prévalence élevée des troubles psychiatriques (en général plus d'une personne sur 3 présentant au cours de sa vie un symptôme de trouble mental selon le Composite International Diagnostic Interview -CIDI), et montraient également que seule une faible proportion de ces personnes était traitée. L'étude WMHS a donc été développée afin de mieux cerner la problématique de prévalence / accès au soin, en contournant les limites des précédentes évaluations. D'une part, l'objectif principal de l'étude, centrée sur l'évaluation de la sévérité et de l'impact fonctionnel des différents troubles mentaux, permettait d'obtenir une meilleure puissance d'analyse. D'autre part, le développement d'un outil spécifique adressant de façon systématique la sévérité des troubles et les traitements reçus (une version modifiée du CIDI appelée la WMH-CIDI) permettait une évaluation plus fiable et une comparaison entre les pays. Enfin, l'inclusion de pays développés et sous développés permettait une meilleure généralisation des résultats.

L'étude a donc été initiée dans 28 pays, dans les années 2000. Elle a été implémentée dans un premier temps dans 6 pays développés d'Europe sous le nom d'ESEMeD (voir plus loin). La composante américaine de l'étude est plus connue sous le nom de NCS-R (voir plus loin).

Cette étude connaît beaucoup de limites, à commencer par des taux de réponse faibles et variables d'un pays à l'autre : en moyenne de 61,2% dans l'étude européenne (allant de 45,9% dans l'échantillon français jusqu'à 78.6% en Espagne) (23). Ce taux reste néanmoins très honorable si on considère le thème de l'enquête et la lourdeur de la procédure d'évaluation pour les sujets participants, même si l'on ne peut pas exclure que les sujets ayant accepté de participer diffèrent de manière systématique des non-participants, en particulier concernant la fréquence des troubles psychiatriques et la fréquence d'usage des psychotropes. Les données de la littérature montrent que cette fréquence est plus élevée chez les sujets refusant de participer à des enquêtes sur la santé mentale. Si un tel biais de sélection a existé dans l'étude, il a donc plus probablement entraîné une sous-évaluation plutôt qu'une sur-évaluation de la fréquence d'usage des psychotropes. Des ajustements ont été menés *a posteriori* mais ne peuvent pas pallier à tous les biais, notamment pour les différences de sévérité des troubles recherchés.

Par ailleurs, les difficultés rencontrées lors de l'implémentation d'ESEMeD ont été corrigées pour les pays suivants, et donc la méthodologie n'est pas complètement comparable entre les différents pays. Certains pays avaient également décidé a priori

de ne pas évaluer des troubles considérés comme peu pertinents pour ces pays, ce qui a conduit à un manque de cohérence dans les résultats entre les pays : par exemple, la méthode de recueil des informations sur le retentissement a été moins exhaustive dans les pays inclus dans l'étude ESEMeD. Enfin, il est apparu que la précision de la WMH-CIDI variait entre les pays, bien que l'instrument ait été validé, mais pas dans tous les pays notamment les pays sous-développés.

Une autre limite tient au fait que les diagnostics sont établis de façon rétrospective à partir d'informations rapportées par le patient. Compte-tenu de la taille de l'étude, il est manifestement impossible que des psychiatres formés aient pu effectuer une vérification exhaustive des cas. Les données sont donc recueillies par des enquêteurs formés, non professionnels.

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

De par ses limites, et notamment le manque de comparabilité dans l'approche entre les différents pays, les résultats de la partie ESEMeD—qui ont été implémentés de façon homogène— et ceux de l'étude américaine (NCS-R) seront principalement évalués dans ce document. Malgré leurs limites, ces 2 enquêtes font office de référence dans l'évaluation des troubles de santé mentale.

### ***Etude NCS-R, Etats-Unis***

Aux Etats-Unis, la National Comorbidity Survey Replicate (NCS-R) fait maintenant office de référence pour l'étude des troubles de la santé psychiatrique (1;24;25).

Cette étude est une réplique de la National Comorbidity Survey (NCS) réalisée entre 1990 et 1992 sur un échantillon de 8 098 adultes, qui a elle-même été réalisée à la suite d'une 1<sup>ère</sup> étude, l'Epidemiologic Catchment Area (ECA) conduite entre 1980 et 1985 sur un échantillon de 20 000 adultes (26;27). Ces 3 études sont des initiatives publiques développées sous l'égide du National Institute for Mental Health (NIMH). Les résultats de chaque enquête ont fait office de référence jusqu'à la publication des résultats de l'enquête suivante. En effet, l'expérience acquise avec chaque étude a permis de bâtir des designs plus robustes au cours du temps. Pour ECA, le diagnostic était basé sur les critères du DSM-III et était établi avec le Diagnostic Interview Schedule (DIS). Les limites essentielles de cette première étude reposaient sur la représentativité de la population puisque l'étude portait sur 5 sites locaux et ses résultats ne sont donc pas représentatifs de la population américaine dans son ensemble. Une approche structurée a donc été mise en place pour la sélection des

personnes à partir de la NCS et les résultats sont extrapolables à la population américaine. La NCS-R est la réplique de la NCS avec un design similaire, à ceci près que les critères diagnostics portaient sur le DSM-III dans la NCS et DSM-IV dans la NCS-R, donc des critères diagnostics plus larges dans la première étude. Davantage de questions sont posées dans la NCS-R afin de permettre une évaluation plus approfondie des troubles mentaux, de leurs facteurs de risque et conséquences.

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

Cette étude permet de plus de préciser la fréquence des troubles "sévères", définis par la présence d'au moins un des critères suivants : trouble bipolaire type I; dépendance aux substances avec un syndrome de dépendance physiologique; tentative de suicide; retentissement sévère sur le fonctionnement psychosocial.

### ***Etude ESEMeD, Europe***

L'étude ESEMeD (European Study of the Epidemiology of Mental Disorders, étude européenne de l'épidémiologie des troubles mentaux) est la composante européenne (28;29) de l'étude épidémiologique WMHS présentée plus haut (27).

Il s'agit d'une étude transversale conduite entre 2001-2003 en population générale, chez 21 425 sujets de 18 ans et plus, non institutionnalisés, et ayant un domicile fixe. Six pays européens ont participé à cette enquête : Allemagne (n = 3 555 sujets inclus), Belgique (n = 2 419), Espagne (n = 5 473), France métropolitaine (n = 2 894), Pays-Bas (n = 2 372) et Italie (n= 4 712).

Un échantillon représentatif de la population de chaque pays a été sélectionné par tirage au sort en utilisant la base de sondage disponible la plus représentative pour chaque pays -liste électorale en Italie, registre postal aux Pays-Bas, registres municipaux en Allemagne, Belgique et Espagne, liste téléphoniques en France - (30).

Les données étaient recueillies lors d'un entretien au domicile des sujets en utilisant une technique d'interview assisté par ordinateur. Les diagnostics des troubles

psychiatriques étaient portés selon les critères du DSM-IV à partir de l'entretien diagnostic structuré WMH-CIDI (24). L'enquête recueillait également les consommations de psychotropes au cours des derniers 12 mois de façon systématisée.

Cette étude permet de préciser la fréquence des troubles "sévères", définis par la présence d'au moins un des critères suivants : trouble bipolaire type I; dépendance aux substances avec un syndrome de dépendance physiologique; tentative de suicide; retentissement sévère sur le fonctionnement psychosocial.

### 1.2.2 Données de prévalence

Les résultats disponibles à ce jour montrent que l'ensemble des troubles de l'humeur sont très fréquents dans les différents pays concernés, notamment en Europe et en Amérique.(22)

### Les résultats disponibles de l'étude WMHS indiquent une prévalence des troubles psychiatriques entre 4,7% (Nigéria) et 26,4% (Etats-Unis) de la population (

Tableau 3). Les troubles anxieux sont les plus fréquents suivis des troubles de l'humeur (27). Ils affectent 4,2% de la population (en Europe).(3;23)

**Tableau 3 - Prévalence à 12 mois des troubles psychiatrique – Etude WMHS**

Country	% (95% Confidence Interval)				
	Anxiety	Mood	Impulse-Control	Substance	Any
Americas					
Colombia	10.0 (8.4-11.7)	6.8 (6.0-7.7)	3.9 (3.2-4.7)	2.8 (2.0-3.7)	17.8 (16.1-19.5)
Mexico	6.8 (5.6-7.9)†	4.8 (4.0-5.6)	1.3 (0.9-1.8)‖	2.5 (1.8-3.3)	12.2 (10.5-13.80)
United States	18.2 (16.9-19.5)	9.6 (8.8-10.4)	6.8 (5.9-7.8)	3.8 (3.2-4.5)	26.4 (24.7-28.0)
Europe					
Belgium	6.9 (4.5-9.4)	6.2 (4.8-7.6)§	1.0 (0.3-1.8)‖	1.2 (0.6-1.9)‡‡	12.0 (9.6-14.3)
France	12.0 (9.8-14.2)	8.5 (6.4-10.6)§	1.4 (0.7-2.0)‖	0.7 (0.3-1.2)‡‡	18.4 (15.3-21.5)
Germany	6.2 (4.7-7.6)	3.6 (2.8-4.3)§	0.3 (0.1-0.6)‖	1.1 (0.4-1.7)‡‡	9.1 (7.3-10.8)
Italy	5.8 (4.5-7.1)	3.8 (3.1-4.5)§	0.3 (0.1-0.5)‖	0.1 (0.0-0.2)‡‡	8.2 (6.7-9.7)
Netherlands	8.8 (6.6-11.0)	6.9 (4.1-9.7)§	1.3 (0.4-2.2)‖	3.0 (0.7-5.2)‡‡	14.9 (12.2-17.6)
Spain	5.9 (4.5-7.3)	4.9 (4.0-5.8)§	0.5 (0.2-0.8)‖	0.3 (0.0-0.5)‡‡	9.2 (7.8-10.6)
Ukraine	7.1 (5.6-8.6)†‡	9.1 (7.3-10.9)§	3.2 (2.4-4.0)¶###	6.4 (4.8-8.1)‡‡	20.5 (17.7-23.2)
Middle East and Africa					
Lebanon	11.2 (8.9-13.5)	6.6 (4.9-8.2)	1.7 (0.8-2.6)¶###	1.3 (0.0-2.8)	16.9 (13.6-20.2)
Nigeria	3.3 (2.4-4.2)	0.8 (0.5-1.0)	0.0 (0.0-0.1)¶###	0.8 (0.3-1.2)	4.7 (3.6-5.8)
Asia					
Japan	5.3 (3.5-7.0)†	3.1 (2.2-4.1)	1.0 (0.4-1.5)¶###††	1.7 (0.3-3.0)	8.8 (6.4-11.2)
People's Republic of China					
Beijing	3.2 (1.8-4.6)†	2.5 (1.5-3.4)	2.6 (1.3-3.9)¶###	2.6 (1.2-3.9)	9.1 (6.0-12.1)
Shanghai	2.4 (0.9-3.9)†	1.7 (0.6-2.9)	0.7 (0.4-1.1)¶###	0.5 (0.3-0.6)	4.3 (2.7-5.9)

\*Anxiety disorders include acrophobia, generalized anxiety disorder, obsessive-compulsive disorder, panic disorder, posttraumatic stress disorder, social phobia, and specific

Tableau tiré de (27)

### **Prévalence à 12 mois, à vie**

La dépression représente la majorité des troubles de l'humeur ; Aux Etats-Unis et en Europe, la prévalence à vie varie de 9,9% en Italie et en Allemagne à 21% en France ; elle est de 16,6% aux Etats-Unis.(3) (Tableau 4)

**Tableau 4 - Prévalence à 12 mois et vie des troubles de l'humeur - ESEMeD et NCS-R**

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

Source Kessler 2008 (22)

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

Cette différence, observée après prise en compte des différences de structure socio-démographique telle que sexe, âge, zone d'habitation rural/urbain et statut résidentiel, s'amointrit si le degré de sévérité est pris en compte. Ces différences entre pays européens sont cohérentes avec les résultats des précédentes enquêtes européennes. (31;32) Les instruments d'évaluation diagnostiques utilisés étant supposés contrôler les variations culturelles de réponse à des questions explorant les symptômes psychiatriques, il n'est pas possible d'invoquer ce mécanisme comme seule explication de ces différences de prévalence. Il ne faut toutefois pas sous-estimer les différences culturelles entre pays et les continents ; des attitudes différentes vis-à-vis de la santé mentale et donc une possible stigmatisation des troubles psychiatriques peuvent affecter de façons différentes et la perception que les sujets ont de leur trouble et les réponses qu'ils apportent aux enquêteurs. A noter également que les estimations fournies par les études comparatives entre pays ne prennent pas en compte des facteurs explicatifs potentiels tels que des facteurs socio-économiques comme le taux de chômage.

### **Prévalence dans le temps**

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

Néanmoins, il est intéressant de noter ici qu'un des objectifs de l'étude NCS-R était d'évaluer l'évolution de la prévalence des troubles psychiatriques dans le temps ; le design de la NCS-R est en effet une réplique de la NCS et les 2 études se sont déroulées à 10 ans d'intervalles, la NCS entre 1990 et 1992 et la NCS-R entre 2000 et 2003.

Les outils diagnostics étant trop différents (reposant sur la classification du DSM-III pour la NCS et du DSM-IV pour la NCS-R), il était impossible de procéder à une comparaison directe. Une analyse de tendance a donc été réalisée, sur la base d'une recalibration des 2 études selon un score de sévérité développé pour la NCS-R et appliqué a posteriori aux résultats de la NCS.(33) Les tendances étaient calculées avec des rapports de risques définis comme l'augmentation proportionnelle de la prévalence de la NCS-R comparée à celle de la NCS.

La comparaison des résultats a montré que la prévalence de troubles mentaux n'a pas changé sur les 10 années d'intervalle (29,4% entre 1990 et 1992 et 30.5% entre 2000 et 2003,  $p=0,52$ ), de même que la répartition entre les différents degrés de sévérité des troubles psychiatriques. Il n'y a pas de données détaillées sur les troubles dépressifs, mais on peut émettre l'hypothèse que leur prévalence ne change pas de façon significative au cours de cette décennie.

### **1.2.3 Facteurs de risque**

#### **Le sexe**

Même si les prévalences globales varient d'une étude à l'autre, la prévalence des troubles dépressifs est toujours plus élevée chez les femmes que chez les hommes. Dans toutes les études épidémiologiques, il apparaît clairement que les femmes sont beaucoup plus touchées par la dépression que les hommes dans toutes les tranches d'âge.(1;22;31;32;34) Dans l'étude ESEMeD par exemple, cette probabilité que les femmes présentent un trouble dépressif est d'environ 2 (OR 1,97 [1,60 – 2,42]) (23), et dans l'étude NCS-R, elle est de l'ordre de 1,7 (OR de 1,7 [1,5 – 2,0] (1).

#### **L'âge**

Une revue systématique des études de prévalence, publiées jusqu'en 2000, a conclu que la prévalence des troubles dépressifs majeurs ne variait pas en fonction de l'âge, tandis que celle de la dysthymie augmentait légèrement.(34) Il est à noter cependant

que les résultats de l'étude NCS-R indiquent que la prévalence de la dépression est plus élevée entre 30 et 60 ans qu'avant 30 ans puis décline de moitié chez les personnes de plus de 60 ans.(35) Cette diminution significative de la prévalence des troubles dépressifs avec l'âge est également observée dans les pays d'Europe.(22)

### ***Le niveau socio-professionnel***

Les troubles dépressifs sont plus fréquents dans les populations de bas niveau professionnel, la prévalence étant plus élevée chez les personnes disposant de faibles revenus et décroît régulièrement lorsque le revenu total du ménage augmente.(1) De même, la prévalence de la dépression est plus élevée chez les personnes sans emploi, ou ayant un faible niveau d'études.(1)

### ***La situation familiale***

Il y a plus de dépressions chez les personnes divorcées ou séparées.(1) Par exemple, En France, la prévalence à 12 mois des troubles dépressifs chez les mariés (5,6%) est inférieure à celle des précédemment mariés (8,6%) ou des jamais mariés (9,7%).(1)

### ***Une sensibilité génétique***

Depuis une soixantaine d'années, plusieurs études montrent que certaines personnes présentent une vulnérabilité génétique par rapport à la dépression. Un lien familial a été établi, des études montrant que les personnes ayant une histoire familiale de dépression présentaient un risque supérieur de développer elles-mêmes une dépression.(36-38) Le risque accru peut provenir d'un lien familial ou d'une exposition aux mêmes facteurs environnementaux, mais ces études portaient notamment sur des jumeaux homozygotes et des jumeaux hétérozygotes qui furent adoptés par des familles différentes ou bien sur des enfants adoptés issus de parents biologiques atteints ou non d'une dépression ou d'un trouble bipolaire.

### ***Une forte comorbidité***

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

Aux Etats-Unis, dans la NCS-R, la dépression était associée dans 3 cas sur quatre (72,1%) à un trouble psychiatrique, et dans plus d'un cas sur deux à une anxiété (59,2%). (35)

En France, c'est environ un quart (25,7%) des patients présentant un trouble dépressif au cours des 12 derniers mois qui avait au moins un trouble anxieux (OR de 10,2 [8,2 - 12,7]).(23)



### **1.3 RETENTISSEMENT SUR LA VIE DU PATIENT ET LA SOCIÉTÉ**

Le retentissement à long terme des troubles dépressifs est au moins aussi important que celui d'affections somatiques chroniques comme le diabète ou les maladies cardio-vasculaires. Il concerne l'individu en premier lieu, mais aussi la société de façon indirecte.

#### **1.3.1 Augmentation de la mortalité**

La mortalité des patients souffrant d'un trouble dépressif est supérieure à celle de la population générale.(39;40) Les personnes âgées déprimées ont un taux de mortalité supérieur aux personnes âgées non déprimées (trois fois plus chez les hommes et deux fois plus chez la femme).(41)

L'augmentation de la mortalité est liée en premier lieu au risque de suicide inhérent à la dépression. 40 à 80% des tentatives de suicide sont secondaires à un épisode dépressif majeur.(42) Le risque de suicide est 13 à 30 fois plus élevé chez les patients déprimés qu'en population générale. L'existence d'un trouble dépressif multiplie par 10 le risque de tentatives de suicide. Enfin, 15% des patients déprimés ayant été hospitalisés pour un épisode dépressif majeur modéré ou sévère au cours de leur vie, meurent par suicide.(43)

L'augmentation de la mortalité est également liée à la péjoration du pronostic des affections médicales, via notamment une diminution de l'observance des traitements.(9)

Les épisodes dépressifs majorent la morbidité et la mortalité cardiovasculaire. L'épisode dépressif majeur peut par exemple augmenter la mortalité chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire en les rendant plus vulnérables à la fibrillation ventriculaire.(44) De même, l'existence d'une dépression dans les suites d'un infarctus du myocarde multiplie par 5 le risque léthal dans les 6 mois qui suivent l'infarctus du myocarde.(45-47)

#### **1.3.2 Augmentation de la morbidité**

Les dépressions induisent également une augmentation de la morbidité somatique et psychiatrique et des phénomènes de chronicisation des pathologies notamment somatiques. (46;48)

La dépression est un facteur de risque pour de nombreuses maladies non transmissibles, comme l'accident vasculaire cérébral, les cardiopathies coronariennes et le diabète de type 2.

Le risque relatif de dépression est multiplié par trois chez le diabétique comparativement à la population générale, et les complications diabétiques plus fréquentes.(49;50)

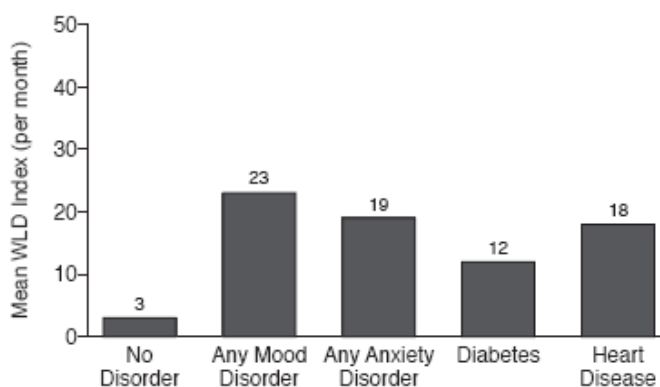
La dépression comorbide est donc un facteur aggravant et affecte également l'observance des traitements concernant d'autres maladies telles le diabète.

### 1.3.3 Altération du fonctionnement et de la qualité de vie

Les troubles psychiatriques sont associés avec une altération du fonctionnement quotidien et de la qualité de vie dans les domaines familial et socioprofessionnel. (1;31;32) Comme on l'a vu, les symptômes de la dépression peuvent être cognitifs (par exemple une concentration réduite), comportementaux (par exemple un isolement social), et physique (par exemple une douleur) ; il existe donc de nombreuses manifestations de handicap fonctionnel lié à la dépression. La dépression réduit les activités du quotidien à la maison, au travail ou à l'école et peut aboutir à un dysfonctionnement irréversible.(51) Lorsque la dépression est associée à un problème fonctionnel au niveau occupationnel, cela se traduit par une perte de productivité au travail, et conduit à l'absentéisme (jours d'absence au travail), voire à la perte d'un emploi ou au licenciement des patients. (52-56)

Ainsi, par comparaison aux autres types de pathologie, la dépression engendre un davantage de jours de travail perdus que les maladies cardiovasculaires (Figure 3).

**Figure 3 - Nombre moyen de jours de travail perdus – ESEMeD**



D'après (23)

SI l'on se réfère à l'étude NCS-R, la dépression engendre en moyenne  $27 \pm 5$  jours de travail perdu par an (18 sous forme de présentéisme, et 9 sous forme d'absentéisme).(57)

D'après les dernières données disponibles provenant de l'étude de l'OMS sur la charge mondiale de morbidité, la dépression est la troisième cause d'années de vie perdues, corrigées du facteur invalidité dans la Région européenne de l'OMS, et

représente à elle seule 13,7 % des années vécues avec une invalidité liée à une pathologie (c'en est la première cause). Selon l'OMS encore, elle devrait passer de 4ème rang mondial des pathologies les plus handicapantes en termes de handicap rapporté aux années de vie (en 1997) au 2<sup>ème</sup> rang mondial en 2020.(58)

#### **1.3.4 Coût de la dépression pour la société**

Le poids économique de la dépression est porté par un certain nombre de facteurs, incluant la prévalence de la dépression, le taux de traitement, et le handicap qu'elle génère. Un changement dans l'un ou l'autre de ces facteurs influence le poids économique de la pathologie.

D'une façon générale, les conséquences économiques de la dépression, qui concernent les patients mais également leur entourage, s'expriment tant en termes de coûts directs (ensemble des soins médicaux et paramédicaux) que de coûts indirects (perte de productivité par exemple) et de coûts associés à la prévention et à la détection des troubles. La dépression influence également le recours au système de soins. Les patients déprimés ont des dépenses de santé beaucoup plus importantes que les patients non déprimés. Par exemple, ils ont recours à leur médecin généraliste pour des plaintes somatiques trois fois plus souvent que les patients non déprimés.(31)

Ainsi, selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la dépression sera en 2020 au deuxième rang des maladies les plus sévères en termes de coût global (après les maladies cardiovasculaires), alors qu'elle était en 1990 au 4<sup>ème</sup> rang mondial des pathologies.

En 1990, le poids économique de la dépression était estimé à 52,9 milliards de dollars aux Etats-Unis. (59) Malgré une augmentation de 50% de la consommation des antidépresseurs sur la période de 1990 à 2000 (qui sont pour la plupart tombés dans le domaine public, et donc vendus sous forme de génériques à un prix bien inférieur à celui des médicaments de marque), le coût de la dépression est resté relativement stable sur cette période puisqu'il n'a augmenté que de 7%. (60)

Sur le coût total de 83,1 milliards de dollars estimé en 2000 :

- 31% (26,1 milliards) étaient des coûts directs (pour 12% liés aux médicaments, 10% aux hospitalisations et 8% aux consultations)
- 7% (5,4 milliards) étaient des coûts liés aux suicides
- 62% (51,5 milliards de dollars) étaient des coûts indirects liés au travail, soit 44% pour absentéisme et 18% pour présenteisme.

En Europe, le coût de la dépression a été évalué sur la base d'un modèle intégrant des données économiques et des données épidémiologiques pour l'année 2004. Dans

les 28 pays d'Europe, c'est-à-dire une population de 466 millions d'habitants, environ 21 millions de personnes seraient affectées d'un trouble dépressif. Le coût total de la dépression a été estimé à 118 milliards d'euros, c'est-à-dire à 253 euros par habitant ! Les coûts directs s'élevaient à 42 milliards d'euros (35%) et les coûts indirects à 76 milliards d'euros. Les coûts directs étaient liés aux consultations pour 22 milliards, aux traitements pour 9 milliards et aux hospitalisations pour 10 milliards. (2)

### **1.3.5 Moyens alloués à la dépression**

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

- Les 24 pays de la Région européenne pour lesquels on dispose de données consacrent en moyenne 5,7 % de leur budget national ou fédéral de la santé à la santé mentale, alors que les troubles mentaux représentent 20 % de la charge de morbidité. (5)

- La dépression, en particulier, est la pathologie du cerveau la plus onéreuse en Europe ; elle est à l'origine de 6,2 % de la charge totale de morbidité, mais elle ne représente que 1 % du PIB de l'Europe. (2)

- Aux Etats-Unis, où les dépenses de santé représentent 16% du PIB du pays, la dépression ne représente que 6% de ces dépenses. (5)

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

## **1.4 LA PRISE EN CHARGE DE LA DEPRESSION**

On l'a vu, la dépression représente un coût important et pour l'individu et pour la société. L'accès aux soins est considéré insuffisant et la dépression reste souvent non-traitée ou mal traitée. (27)

Le recours au soin est et demeure un obstacle important à une prise en charge optimale du patient. Cet obstacle se situe à plusieurs niveaux.

### **1.4.1 Des patients qui s'ignorent**

Tout d'abord, nombre de déprimés n'ont pas vraiment pris conscience de leur maladie. Ainsi, dans une enquête menée en France entre 1996 et 1997 (61) parmi les 15 % de déprimés identifiés par un outil diagnostique, plus de la moitié ignoraient leur trouble : pour 8,1% la dépression était révélée par l'étude, et pour 0,5 % par leur consommation d'antidépresseurs.

### **1.4.2 Un faible recours aux soins**

Lorsque les patients ont identifié leur malaise, beaucoup n'envisagent pas de recourir au système de soins.

Dans les études ESEMeD et NCS-R, environ 60% des patients n'ont pas eu recours à un service de soin formel pour leur trouble (62;63). Dans une autre enquête européenne réalisée en 1997, l'étude DESPRES (31), cette proportion était encore plus faible (jusqu'à 40%) et il est intéressant de noter que la moitié soit environ 20% des patients, n'avaient même pas évoqué leurs problèmes avec un proche. Les raisons avancées étaient multiples : le sentiment d'être assez « fort » pour surmonter ces difficultés, ou que la dépression est incurable et qu'il ne faut attendre aucune aide du corps médical, la crainte de ce que penserait l'entourage, la peur d'être hospitalisé, la peur de l'éventuel traitement.

L'étude ESEMeD a montré que l'absence de recours aux soins n'était pas liée à l'insuffisance de l'offre. Cette étude, dont l'un des objectifs était de comparer l'utilisation des services de santé dans les différents pays de l'étude, et d'établir une relation entre le degré de recours aux soins et l'offre, n'a pas mis en évidence de relation systématique entre l'utilisation des services et leur offre.(64) Si l'Italie et l'Espagne ont montré un faible recours aux soins et une faible densité de l'offre - notamment l'offre spécialisée en santé psychiatrique-, les Pays Bas étaient caractérisés par un recours important aux soins, alors que l'offre était également basse. La France, La Belgique et l'Allemagne, qui ont une offre de soins importante étaient caractérisés par un recours aux soins intermédiaire. Par ailleurs, le fait que dans cette étude, de nombreuses personnes présentant des troubles subliminaux ont eu accès au traitement alors que bien d'autres présentant des troubles graves n'y ont pas eu accès montre que le traitement insuffisant des cas graves n'est pas un problème de manque de ressources, mais bien un problème de mauvaise allocation des ressources disponibles. Ainsi, l'étude ESEMeD a montré que l'utilisation des services n'est pas nécessairement améliorée par une offre plus importante, mais devrait l'être par une meilleure allocation des ressources disponibles.

### **1.4.3 Une prise en charge non spécialisée**

De façon générale, quand ils consultent, les patients ont plus souvent recours à un généraliste et moins souvent à un spécialiste.

Dans l'étude NCS-R, un quart (26,4%) des patients traités avaient reçu une prescription par un psychiatre et les  $\frac{3}{4}$  restants par un médecin non spécialisé. En Europe (ESEMeD), une proportion similairement faible (20,8%) consultent un psychiatre seulement, mais si l'on considère les patients qui consultent des généralistes en parallèle, la proportion augmente à 29%, ou les professionnels de santé mental, jusqu'à 40%.(23)

Ainsi, les médecins généralistes jouent un rôle primordial dans la prise en charge des troubles dépressifs. Leur rôle a pris un essor important au cours des années 1990-2000 ; en effet, aux Etats-Unis, la proportion de patients qui ont recherché un soutien mental auprès du généraliste a augmenté de 31% à 50% alors que la part de patients sollicitant un psychiatre est passée de 20 à 26% au cours de la même décennie. (33;33)

Le médecin généraliste voit la majorité des patients en premier lieu, mais bien souvent, garde la main : lorsqu'un généraliste est consulté en premier, le patient est adressé à un psychiatre dans seulement 22,2% des cas en France, mais dans 55,1 (Italie) et 52,8% (Pays Bas) des cas. (23)

Par ailleurs, des enquêtes ont montré qu'environ 70% des patients qui consultent un médecin généraliste présentent des symptômes dépressifs.(65) Mais le généraliste est le plus souvent consulté pour un motif qui est rarement la dépression elle-même.

#### **1.4.4 Un diagnostic difficile**

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. Au delà de cet aspect, les facteurs peuvent être:

- l'intensité de la dépression : seules 7,5 % des dépressions sévères ne sont pas diagnostiquées ;
- l'absence de traitement antidépresseur antérieur ;
- l'existence de plaintes somatiques : en médecine générale, 26 % des sujets déprimés ont pour motif de consultation une souffrance ou des difficultés psychologiques, alors que 34 % consultent pour « douleurs » et les autres pour diverses plaintes somatiques ;
- l'absence de détresse psychologique exprimée : 78 % des patients de médecine générale présentant une plainte d'ordre psychologique seront identifiés comme tels ;
- 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 ;

- l'absence de retentissement sur le fonctionnement socioprofessionnel.

Tous ces éléments font que lorsqu'un patient se présente chez le médecin, généraliste de surcroît, la proportion de patients diagnostiqués sera faible.

#### **1.4.5 De nombreux patients non traités**

Malgré une amélioration de la part de patients traités par antidépresseurs, il reste encore une part non négligeable de patients non traités.

Les données provenant des six pays d'Europe de l'étude ESEMeD ont permis d'établir les faits suivants (66)

- parmi les personnes ayant cherché de l'aide dans le secteur de la santé, un cinquième n'a bénéficié d'aucun traitement ;
- l'utilisation de psychotropes était généralement peu répandue parmi les personnes atteintes de troubles mentaux (32,6 %) ;
- Parmi les personnes atteintes de dépression grave, 21,2 % uniquement ont été soignées avec des antidépresseurs ; le recours exclusif aux antidépresseurs était encore moins élevé (4,6 %) et davantage de patients prenaient uniquement des anxiolytiques (18,4 %) ;
- la psychothérapie était utilisée encore moins souvent que la pharmacothérapie.
- Le facteur prédictif le plus important pour la prise d'un antidépresseur était le recours au soin pour raison « émotionnelle ou de santé mentale » (OR de 13,6). Un autre facteur important était l'âge élevé (OR de 6,52), ainsi que la présence d'un trouble dépressif ou anxieux (OR de 5,0 et 2,1).

Cette dernière information est intéressante car elle souligne que la prescription d'antidépresseur peut être davantage suscitée par une demande ou une attente du patient que par le diagnostic de dépression lui-même.

Des résultats similaires ont été observés aux Etats-Unis ; la prévalence du traitement des troubles émotionnels était de 20% (en augmentation depuis la précédente étude où la prévalence était de 12%). (33) Parmi les patients atteints de trouble sévères, la prescription était de 40% (comparé à 24% par rapport à 1990-1992).

#### **1.4.6 Des patients mal traités**

Enfin, une analyse de la population Espagnole de l'étude ESEMeD a montré que seuls 30% des patients recevaient un traitement adéquat, c'est-à-dire caractérisé par au moins 2 mois de prescriptions et environ 4 visites chez le médecin au cours de cette période, ou encore au moins 8 séances de psychothérapie d'une durée d'au moins 30 minutes chacune.(67) Ces résultats étaient similaires, que le patient soit suivi par un psychiatre ou un généraliste.

## 2 TRAITEMENT DE LA DÉPRESSION

---

Les médecins ont pour traiter la dépression un arsenal thérapeutique riche, qui allie prise en charge psychologique et/ou pharmacologique, voire d'autres interventions dans les cas plus difficiles.

Afin d'optimiser l'approche thérapeutique, les autorités de santé et experts de tous les pays ont rédigé des recommandations de prise en charge.

### 2.1 UN ARSENAL THERAPEUTIQUE RICHE

Le traitement de la dépression a un double objectif : prévenir un geste suicidaire et abrégé la durée de l'accès en évitant la survenue de rechutes précoces.

Dans la grande majorité des cas, le traitement peut s'effectuer en ambulatoire, moyennant un rythme de consultations initial suffisamment soutenu pour permettre une surveillance attentive.

Le choix du traitement initial dépend du type de dépression mais aussi de l'âge et de l'état somatique du patient.

#### 2.1.1 La prise en charge psychologique

De nombreux modèles explicatifs et thérapeutiques ont été proposés durant ces 2 derniers siècles, ainsi que de nombreuses formes de psychothérapie, puisqu'on répertorie plus de 250 écoles...

Quatre mouvements ont été particulièrement créatifs en termes de théorie, de recherche, et de pratique clinique chez des patients dépressifs.

- *Le modèle psychanalytique*, fondé sur une théorie et une pratique de l'inconscient pulsionnel, et sur l'hypothèse que la dépression résulte du retournement contre soi de l'agressivité inconsciente destinée à un objet (une autre personne) intériorisé.
- *Le modèle interpersonnel*, fondé sur l'hypothèse centrale que la dépression résulte des interactions négatives avec les autres et des conflits interpersonnels. Il focalise sur les pertes, les défauts d'image de soi, les déficits de comportements sociaux... La thérapie interpersonnelle a pour but d'en faciliter la reconnaissance et le deuil. Il n'a encore que peu de pratique réelle en France.
- *Le modèle comportemental* considère que la dépression relève d'un déficit des processus de renforcement qui maintiennent l'activité du sujet. On considère



que la dépression présente un régime de pensées négatives auto-entretenu et que le fait de s'opposer à ce cycle permet une rémission. La thérapie comportementale vise donc à identifier les modèles de pensée négatifs et à fournir au patient des méthodes pour les contrer.

- *Le modèle cognitif* considère que la dépression dérive d'un traitement erroné de l'information et résultent en croyances irrationnelles et pensées négatives envers soi, l'environnement, et l'avenir. Les thérapies cognitives se donnent donc pour objectif de corriger ces croyances et attitudes.

Une approche souvent utilisée, la psychothérapie cognitivo-comportementale combine les 2 derniers modèles. Cette approche a prouvé son efficacité dans le traitement de la dépression au cours d'essais randomisés en double aveugle, contre placebo.(68) Elle peut être utilisée en monothérapie ou en complément des traitements antidépresseurs.

### **2.1.2 Les antidépresseurs**

#### ***Mécanismes d'action***

Les antidépresseurs commercialisés ont été développés selon l'hypothèse qu'un mauvais fonctionnement du circuit de neurotransmetteurs tels que la noradrénaline, la sérotonine ou à un moindre degré la dopamine, contribue à la survenue de la dépression chez certains individus.(69) Plusieurs phénomènes peuvent être à l'origine de ce changement, parmi lesquels un dysfonctionnement de la recapture pré-synaptique des monoamines (qui serait trop forte et créerait ainsi un manque de ces neurotransmetteurs), une activité accrue des monoamines oxydases (les enzymes détruisant les monoamines pendant leur traversée entre les synapses), une anomalie du nombre des récepteurs post-synaptiques (qui auto-régulent la transmission d'influx post-synaptique).

Les antidépresseurs ont été classés en grandes familles selon leur mécanisme d'action plus spécifique.

- *Inhibiteurs des monoamine oxydases, IMAO* (ou MAOI en anglais) soit irréversibles non sélectifs (agissant sur la MAO-A et la MAO-B), soit sélectifs de la MAO-A: ils augmentent la concentration en noradrénaline en inhibant les monoamines oxydases (ou MAO) chargées de sa dégradation. Ces antidépresseurs sont efficaces mais assortis de nombreuses précautions d'emploi liées à leur mode d'action qui imposent des restrictions d'associations médicamenteuses et des restrictions alimentaires. Ils ne doivent en aucun cas être associés aux inhibiteurs de la recapture de sérotonine, au risque de déclencher un syndrome sérotoninergique avec un pronostic vital en jeu.

Parmi les IMAO, on compte essentiellement la sélégiline, le moclobémide, l'isocarboxazide, la tranylcypromine...

- *Les imipraminiques tricycliques ou non*, appelés ici TCA (de l'anglais tricyclic antidepressant): ils empêchent la recapture de divers neurotransmetteurs, y compris la sérotonine, la noradrénaline et la dopamine en inhibant leur recapture. Ce mécanisme, peu sélectif, permet une action efficace, néanmoins accompagnée de nombreux effets indésirables de par leur effets réceptoriels post-synaptiques anticholinergiques, adrénolytiques alpha1 et anti-histaminiques H1 [14] qui sont responsables d'une mauvaise tolérance au traitement. Ces produits sont donc efficaces mais de tolérance limitée

Parmi les TCA on trouve l'imipramine, l'amitryptiline, la clomipramine, la nortriptyline...

- *Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, ISRS* (ou SSRI en anglais) : ils augmentent la concentration de sérotonine dans la synapse en empêchant de façon spécifique sa recapture dans le neurone récepteur en bloquant le site de recapture situé en amont de la fente synaptique. Ils sont efficaces et également bien tolérés du fait de leur mode d'action spécifique.

Parmi les ISRS, on compte la fluoxétine, la paroxétine, la sertraline, le citalopram, le escitalopram.

- *Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, IRSN* (ou SNRI en anglais) augmentent la concentration de sérotonine et de noradrénaline dans la synapse en empêchant sa recapture dans le neurone récepteur en bloquant le site de recapture situé en amont de la fente synaptique. Certains auteurs soutiennent qu'une activité sur plusieurs récepteurs renforcerait l'efficacité, mais en contrepartie, la tolérance pourrait être légèrement affectée ; ces produits sont donc plus difficiles à manier que les ISRS.

Parmi les IRSN, on compte essentiellement la venlafaxine, (et son métabolite actif, la desvenlafaxine depuis 2008 au Etats-Unis) et la duloxétine.

- *Les autres antidépresseurs*, agissent selon différents modes d'action.

Parmi les autres antidépresseurs, on trouve le bupropion, qui inhibe le transporteur à la noradrénaline et à la dopamine et est souvent efficace en cas de non-réponse aux ISRS et IRSN.

### **Indications des antidépresseurs**

Chaque antidépresseur mis sur le marché a fait la démonstration de son efficacité dans la dépression par rapport au placebo. L'autorisation de mise sur le marché accordée par les autorités de santé à l'issue d'un long processus d'évaluation

sanctionne et reconnaît cette efficacité. Par la suite, de nombreuses études ont comparé de façon directe ou indirecte l'efficacité des antidépresseurs entre eux.(70-72) Il en ressort des différences d'ordre statistique, la difficulté résidant dans la détermination d'une différence cliniquement significative. La principale différence entre les antidépresseurs repose donc sur leur profil de tolérance, lié largement à leur profil pharmacologique. A ce niveau, les différences sont appréciées au niveau du prescripteur qui choisit le traitement adapté en fonction du profil et de l'histoire de son patient.

Les antidépresseurs ont également démontré leur efficacité dans un large panel d'indications. Beaucoup sont indiqués non seulement pour la dépression mais également le trouble panique, l'anxiété généralisée ou sociale et enfin d'autres indications pour certains d'entre eux telles que les troubles obsessionnels chroniques (TOC), la boulimie, le stress post-traumatique etc. Le Tableau 5 résume les indications des différents antidépresseurs –indépendamment de la zone géographique.

**Tableau 5 – Indications des principaux antidépresseurs**

Antidép.	MDD	Tr. Panique	TAG	Anxiété Sociale	TOC	Stress PT	Bouli mie	DPM	DNPD	Fibro- myalgie
Amitriptyline	X									
Nortriptyline	X									
Fluoxétine	X*	X			X*		X			
Sertraline	X	X		X	X*	X		X		
Paroxétine	X	X	X	X	X	X				
Fluvoxamine					X*					
Citalopram	X									
Escitalopram	X		X							
Venlafaxine	X	X	X	X						
Duloxétine	X		X						X	X
Bupropion	X									
Trazodone	X									

\* indication étendue à l'enfant de 6-8 à 18 ans

TOC : Troubles Obsessionnels Compulsifs

DPM : dysphorie pre-menstruelle

TAG : Trouble d'anxiété généralisée

Stress PT : Stress Post-Traumatique

DNPD : Douleur Neuropathique périphérique diabétique

### 2.1.3 Le millepertuis ou St John's wort

Les extraits et préparations phytothérapeutiques connus et commercialisés sous le nom de « millepertuis », sont tirés de l'espèce *Hypericum perforatum*. Ils sont connus traditionnellement pour agir sur les troubles de l'humeur et ont également montré leur efficacité dans la dépression dans des essais randomisés en double aveugle contre placebo ou même d'autres antidépresseurs dans la dépression légère à modérée. (73;74)

#### **2.1.4 L'électrothérapie convulsivante**

L'électrothérapie convulsivante vise à reproduire une crise convulsive (épileptique). Elle consiste à administrer, sous anesthésie générale et sous ventilation assistée après administration d'un relaxant musculaire, un bref courant électrique au niveau d'un ou des deux lobes temporaux. Le mécanisme d'action est encore aujourd'hui mal compris, mais l'efficacité de l'électrothérapie convulsivante dans la dépression a été démontrée.(75)

L'effet adverse le plus fréquemment rencontré est la perte de mémoire. En raison du côté traumatisant de cette intervention et de ses effets secondaires, elle n'est réservée que pour certains cas résistants.

## **2.2 LES RECOMMANDATIONS DE TRAITEMENT**

Compte tenu de la diversité de l'arsenal thérapeutique et les besoins d'optimisation de l'approche thérapeutique, plusieurs groupes d'experts se sont réunis afin de définir des recommandations de bonne pratique : la World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) (76), en France, la Haute Autorité de Santé –HAS- (77), le NICE au Royaume Uni (78) et aux Etats-Unis, l'American Psychiatric Association –APA- (bien qu'elles datent de 2000,(79)), l'American Health Research Center –AHRQ- (80) ou le Canadian Network for Mood and Anxiety Treatment (CANMAT) (81)... Une récente analyse de Davidson montre que les différents groupes d'experts d'Europe de l'Ouest et d'Amérique du Nord sont d'accord sur les principes de base des traitements de la dépression par antidépresseur, qui sont présentés ci dessous.(82)

### **2.2.1 Choix de la prise en charge**

Il est recommandé de choisir le mode de traitement en fonction de la sévérité des symptômes cliniques et des préférences du patient. La prise en charge par psychothérapie cognitivo-comportementale est recommandée comme seule thérapie en traitement initial des épisodes légers à modérés si le patient en exprime la préférence, ou dans les épisodes sévères en combinaison avec un traitement par antidépresseur.

La prise en charge par antidépresseur est recommandée dans les épisodes modérés à sévères, voire légers si telle est la préférence du patients. La durée totale de traitement recommandée doit être de 4 à 9 mois, en incluant la période de diminution des posologies (voir chapitre 2.2.4).

Figure 4 résume la stratégie recommandée pour l'initiation d'un type de traitement.

La prise en charge par psychothérapie cognitivo-comportementale est recommandée comme seule thérapie en traitement initial des épisodes légers à modérés si le patient en exprime la préférence, ou dans les épisodes sévères en combinaison avec un traitement par antidépresseur.

La prise en charge par antidépresseur est recommandée dans les épisodes modérés à sévères, voire légers si telle est la préférence du patients. La durée totale de traitement recommandée doit être de 4 à 9 mois, en incluant la période de diminution des posologies (voir chapitre 2.2.4).

#### **Figure 4 – Choix des modalités de traitement**

**Question 1 : une psychothérapie spécifique devrait-elle être envisagée ?**

- Dépression légère à modérée : si préférée comme seul traitement ou en association.
- Dépression modérée à sévère : en association avec les médicaments ou l'électrothérapie convulsivante si l'environnement social est favorable et/ou selon les préférences du patient.

*Si oui : inclure dans le projet thérapeutique et passer à la question 2.*

*Si non : passer directement à la question 2.*



**Question 2 : un traitement antidépresseur devrait-il être prescrit ?**

- Dépression légère : si préféré comme seul traitement.
- Dépression modérée à sévère : avec ou sans psychothérapie spécifique, à moins qu'une électrothérapie convulsivante ne soit programmée.
- Dépression psychotique : association de médicaments antipsychotiques et d'antidépresseurs, ou l'électrothérapie convulsivante.

*Si oui : inclure dans le projet thérapeutique et passer à la question 3.*

*Si non : passer directement à la question 3.*



**Question 3 : psychothérapie spécifique et traitement antidépresseur devraient-ils être associés ?**

- Dépression légère : si le patient préfère un traitement associé, ou réponse antérieure seulement partielle à une seule modalité de traitement, ou faible observance.
- Dépression modérée à sévère : avec implications psychosociales importantes, ou problèmes interpersonnels, troubles de la personnalité, ou faible observance.

*Si oui : inclure dans le projet thérapeutique et passer à la question 4.*

*Si non : passer directement à la question 4.*



**Question 4 : une électrothérapie convulsivante devrait-elle être envisagée ?**

- Dépression chronique, modérée à sévère : si le patient préfère, avec ou sans psychothérapie.
- Dépression sévère, ou avec symptômes psychotiques, ou préférence du patient, ou réponse lors d'un traitement antérieur, ou nécessité d'une réponse rapide, ou intolérance au traitement médicamenteux.

#### **2.2.2 Choix de l'antidépresseur**

Dans les dépressions légères à modérées, en ambulatoire, il est recommandé (10) 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 facteurs à prendre en considération sont :

- l'utilisation d'un profil d'effets secondaires spécifique (par exemple, recherche de sédation, d'anxiolyse, ou de stimulation) ;
- l'indication préférentielle d'une classe thérapeutique dans certaines comorbidités psychiatriques, par exemple les ISRS pour les troubles obsessionnels;
- le respect des contre-indications (comorbidités organiques) et des risques d'interactions médicamenteuses selon les résumés des caractéristiques des produits.

En France ou aux Etats-Unis par exemple, comme dans beaucoup de pays, ce sont les antidépresseurs récents (ISRS, IRSN et autres antidépresseurs non imipraminiques non IMAO) qui sont recommandés en 1<sup>ère</sup> intention puisqu'ils obéissent le mieux à ces exigences pour une prise en charge ambulatoire, alors que chez les patients hospitalisés pour une dépression sévère quand la recherche de l'efficacité maximale est au premier plan, les imipraminiques (surtout amitriptyline) ou la venlafaxine à une dose de 150 mg ou plus seront préférés aux ISRS ou aux IMAO. (76;77)

A ces recommandations cliniques, s'ajoutent dans de nombreux pays, des considérations d'ordre économique, les autorités recommandant les antidépresseurs les moins chers, c'est-à-dire les ISRS génériques puisqu'ils sont efficaces et néanmoins bien tolérés. (78)

### **2.2.3 Réponse au traitement, changement de traitement**

Il est recommandé de surveiller l'efficacité d'un traitement de façon rapprochée dans la phase initiale du traitement. De manière générale, après 8 semaines de traitement bien conduit :(11)

- un tiers des patients déprimés traités par antidépresseurs a une réponse complète au traitement avec rémission des symptômes,
- un tiers des patients a une réponse partielle ou insuffisante au traitement,
- un tiers des patients ne répond pas au traitement.

#### ***Appréciation de la réponse***

Si 2 mois en moyenne sont nécessaires pour obtenir une disparition des symptômes dépressifs, un tel délai peut être difficile pour des patients suivis en ambulatoire. Selon l'afssaps, un minimum de 2 à 3 semaines de traitement à posologie active est nécessaire avant de conclure à une inefficacité et d'envisager un changement thérapeutique (sauf en cas d'aggravation). Ainsi, après la mise en route du traitement antidépresseur, il est recommandé de réévaluer le patient i) au cours des deux premières semaines pour évaluer l'évolution clinique, l'observance et

notamment dépister une aggravation possible de la symptomatologie dépressive et ii) à 4 semaines pour évaluer l'efficacité.

Poser la question d'une non-réponse suppose que le diagnostic d'épisode dépressif est correct, que le traitement a été prescrit à dose suffisante, et suffisamment longtemps, avec une bonne observance de la part du patient.

L'utilisation d'outils systématisés, tels que les échelles d'Hamilton ou autres échelles utilisées dans les essais cliniques, permettrait une évaluation « objective », mais n'est pas de pratique courante. L'évaluation de la réponse est donc habituellement fondée sur l'impression clinique globale. Aucune étude ne mentionne de critères consensuels qui permettent de définir la résistance à un traitement antidépresseur : certains cliniciens se réfèrent au nombre de traitements antidépresseurs essayés, d'autres à la « qualité » de la réponse thérapeutique (persistance ou non de symptômes), ou à la durée de l'essai thérapeutique.

Cette appréciation est l'un des critères décisionnels pour passer d'une étape à l'étape suivante du traitement, l'autre critère étant l'appréciation de la tolérance médicamenteuse.

### ***Quel changement adopter ?***

En cas de réponse non satisfaisante ou d'intolérance au produit, plusieurs alternatives sont proposées :

- augmentation des doses d'antidépresseurs -pour ceux dont l'action est dose-dépendante
- substitution de médicament
- adjonction d'autres traitements (soit un autre antidépresseur, soit d'autres produits tels le lithium, les stabilisateurs de l'humeur, la tri-iodothyronine voire les antipsychotiques)
- électrothérapie convulsivante
- association avec une psychothérapie

Il n'existe pas de consensus clair sur le choix d'un traitement de seconde intention en cas de résistance au médicament initialement prescrit et le choix repose sur l'expérience et la pratique de chacun. Ainsi, l'étude STAR\*D a été développée pour tester différentes alternatives, mais n'a pas conclu à la pré-éminence d'une alternative sur une autre (voir paragraphe 2.3).

*La substitution vers un autre antidépresseur* est une stratégie simple et souvent recommandée par rapport à la combinaison avec une autre molécule.(77) L'avantage de cette approche est qu'elle réduit la polypharmacie et de ce fait, n'a pas d'impact négatif sur la toxicité ou les interactions médicamenteuses. Cela résulte en moins

d'effets indésirables qu'une combinaison et de ce fait peut améliorer la tolérance du patient. Cette approche induit également moins de coûts liés aux traitements. Cependant, lorsqu'on interrompt le traitement initial pour lui en substituer un autre, on perd le bénéfice de l'efficacité -même partielle- obtenue avec le premier traitement, et l'on ajoute le délai nécessaire au développement de l'activité antidépressive du second traitement.

Concernant le choix de l'antidépresseur de seconde ligne, il n'existe pas de données scientifiques permettant de recommander un type d'antidépresseur ou un autre. (76;80) Le concept d'une substitution vers une autre classe pharmacologique est largement répandu, sans que cela ne repose ni sur des données scientifiques ni ne soit observé en pratique clinique. Il n'existe pas de données claires à ce jour pour recommander un changement de classe plutôt qu'une prescription dans la même classe thérapeutique. Le NICE recommande de substituer un premier antidépresseur (a priori un générique ISRS) vers un autre ISRS ou un nouvel antidépresseur, mais pas la venlafaxine.(78) Le CANMAT lui recommande de changer vers un nouvel antidépresseur ayant montré sa supériorité tel que Duloxetine, Escitalopram, Milnacipran, Mirtazapine, Sertraline or Venlafaxine. (81) L'afssaps recommande d'initier le traitement avec un ISRS ou un IRSN puis de substituer ce traitement avec un autre ISRS ou IRSN ou l'imipramine en cas de réponse insuffisante. (77)

*La combinaison avec d'autres molécules*, est plutôt recommandée pour des changements ultérieurs (77;78;80), ou pour certains (81;83) est préférée à la substitution en cas de réponse partielle à l'antidépresseur initial. Cela évite de perdre le gain du premier traitement et peut avoir un effet plus rapide. Cela permettrait également de booster l'efficacité observée en élargissant l'action pharmacologique si l'on considère l'hypothèse d'un bénéfice lié à une action sur de multiples récepteurs ou par de multiples voies.

Le choix de la molécule à ajouter n'est pas consensuel et peut être un antidépresseur ou un autre type de molécule. Pour ce qui concerne les antidépresseurs, là encore il n'existe pas de données scientifiques permettant de recommander un type d'antidépresseur ou un autre.

Pour ce qui concerne les autres molécules, certaines autorités recommandent l'adjonction de carbonate de lithium -efficace chez plus de 50 % des patients non répondeurs, et habituellement bien tolérée-, de stabilisateurs de l'humeur -tels que la carbamazépine ou l'acide valproïque-, tri-iodothyronine -même chez les patients euthyroïdiens- puisqu'ils ont amélioré la réponse au traitement dans quelques épisodes dépressifs résistant à la thérapeutique.(84)



Enfin, les guidelines les plus récentes recommandent l'utilisation d'antipsychotiques, soit en augmentation des antidépresseurs de première ligne, -comme le WFSBP, le CANMAT ou le NICE(76;78;81)- ou plus tard, de second ligne comme le TMAP-(83), ou encore en thérapie de substitution à un traitement de première ligne comme le CANMAT.(81)

#### **2.2.4 Durée du traitement**

Trois étapes successives doivent être envisagées dans le traitement d'un épisode dépressif:

- *La phase initiale de traitement* : les 4 à 8 premières semaines de traitement ont pour objectif d'obtenir la diminution voire la rémission des symptômes dépressifs ; au cours de cette phase, le patient doit être bien suivi et sa réponse et tolérance au traitement doivent être évaluées.
- *La phase de consolidation* : à la phase initiale doit s'ajouter une phase de consolidation de 16 à 20 semaines après la rémission dont l'objectif est de maintenir et consolider la phase de rémission, pour empêcher les rechutes. De nombreuses études ont montré que les antidépresseurs diminuent significativement le risque de rechute par rapport au placebo.(85) Les taux de rechute à 6 et 12 mois pour les patients qui ont initialement répondu aux antidépresseurs est de 10% sous antidépresseurs et de 50% sous placebo.(11) Cette diminution du risque de rechutes est démontrée avec les imipraminiques, les IRSN, les ISRS et les antidépresseurs de la classe « autres antidépresseurs ».(86)
- *La phase de maintenance* : en fonction de l'histoire du patient, une phase supplémentaire de traitement est préconisée, afin de prévenir les récurrences de dépression. On dispose à ce jour d'études à long terme qui montrent l'intérêt du maintien du traitement après la phase de consolidation pendant une durée de 12 mois(87;88), 18 mois (89), et même jusqu'à 5 ans (90).

Pour certains patients qui récidivent régulièrement lorsqu'ils interrompent ou diminuent le traitement de maintenance, même après des années, un traitement de très longue durée, sinon « à vie », peut être nécessaire.(76;91)

En conclusion, la durée du traitement doit être d'autant plus prolongée que les épisodes antérieurs ont été nombreux, sévères, qu'il existe des pathologies associées et des antécédents familiaux de troubles dépressifs. (77)

#### **2.2.5 Arrêt du traitement**

Dans le cas d'un épisode dépressif isolé, l'arrêt du traitement médicamenteux peut être discuté seulement 6 mois à 1 an après obtention de la rémission clinique afin de réduire les risques de rechute ou de récurrence. Cet arrêt doit être progressif, en

réduisant la dose quotidienne au maximum de 25 % chaque semaine, sur une période qui peut aller jusqu'à 2 à 3 mois. Toute réapparition des symptômes nécessite une reprise du traitement à pleine dose, selon les schémas indiqués précédemment.

Il ne faut cependant pas confondre les symptômes de l'arrêt du traitement avec ceux d'une rechute, qu'ils peuvent masquer : perturbations de l'humeur, perte d'énergie, de sommeil, ou d'appétit... Le risque maximum de rechute se situant dans les 6 à 8 mois qui suivent, le patient doit être revu durant cette période tous les 2 à 3 mois.

### **2.3 L'EFFICACITE EN VIE REELLE, STAR\*D**

Afin de pallier au manque de données comparatives en vie réelle et de proposer un algorithme de traitement reposant sur des données objectives, l'institut de santé mentale aux Etats-Unis (national Institute for Mental Health, NIMH) a conduit une large étude randomisée en vie réelle, testant auprès de plus de 4000 patients, un algorithme de traitement établi après consensus avec un large panel d'experts : la Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR\*D).(92)

#### **2.3.1 Le design de l'étude**

Cette étude représente un pari ambitieux car elle vise à déterminer les stratégies les plus adaptées dans le traitement de la dépression résistante et décrire l'évolution des patients l'année suivant leur rémission/réponse. Elle consiste en une succession de 4 étapes testant les escalades thérapeutiques les plus actuelles, comme le décrit la Figure 5. (93)

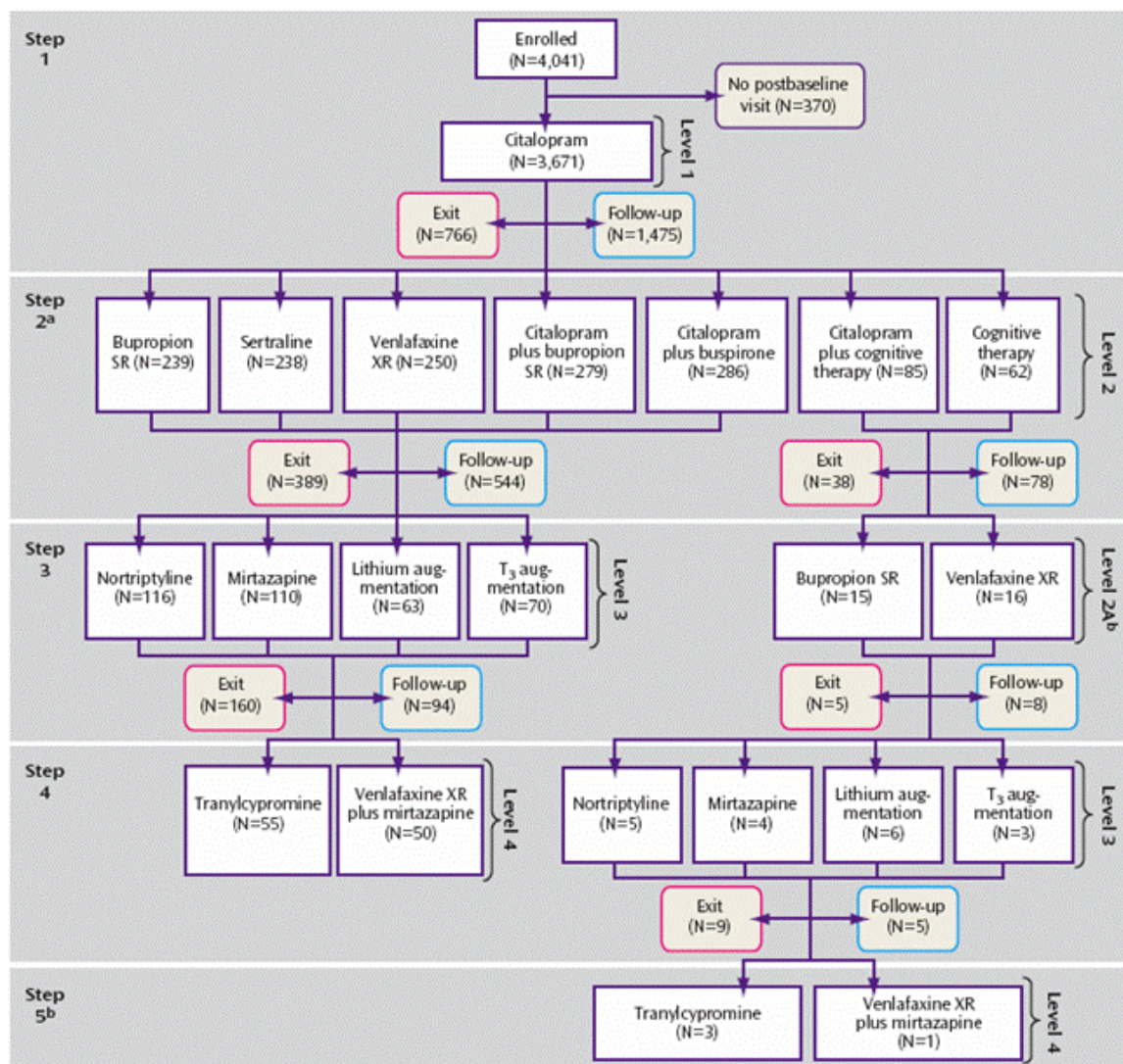
Un premier traitement par ISRS (citalopram) est proposé à tous les patients inclus.

En cas de non réponse au traitement initial, ces patients étaient randomisés entre des groupes de substitution vers un autre antidépresseur (un ISRS -la sertraline, un ISRN -la venlafaxine, ou un autre antidépresseur -le bupropion), un ajout à l'antidépresseur initial d'un autre antidépresseur (bupropion ou buspirone), ou d'une psychothérapie ou tout simplement un arrêt de l'antidépresseur initial pour lui substituer une psychothérapie.

En cas de non réponse au traitement de seconde ligne, les patients qui avaient reçu un antidépresseur de seconde ligne étaient randomisés pour recevoir un TCA, ou une combinaison avec du lithium ou une hormone thyroïdienne en 3<sup>ème</sup> intention. Les patients qui avaient suivi un thérapie, recevaient bupropion ou venlafaxine en 3<sup>ème</sup> ligne.

En cas de non réponse au traitement de troisième ligne, on proposait une nouvelle approche aux patients (voir Figure 5).

**Figure 5 – Schéma thérapeutique proposé dans le cadre de STAR\*D**



Les patients étaient suivis dans 41 centres de médecine générale ou psychiatrique. Ils souffraient d'un trouble dépressif et pouvaient également présenter de nombreuses comorbidités.

Les données étaient collectées à baseline puis 2, 4, 6, 9, et 12 semaines après l'initiation de chaque étape de traitement ou jusqu'à ce que la rémission soit observée. L'efficacité était évaluée sur la base de Quick Inventory of Depressive Symptomatology, 16 questions (QIDS-C16) complétée en parallèle par le médecin et le patient.(94)

### **2.3.2 Efficacité des antidépresseurs**

Les résultats de STAR\*D indiquent que globalement 67% des patients ont obtenu une rémission de leurs symptômes après être passé par une ou plusieurs de 4 étapes proposées. Le détail est rapporté en Tableau 6.

#### ***Première ligne***

Parmi les 3 671 patients ayant reçu le citalopram, une réponse est observée pour près de la moitié des patients (47%) et une rémission pour un tiers (37%). (95) A noter que 43% des patients en rémission le sont après la 8<sup>ème</sup> semaine de traitement et qu'une plus grande sévérité est corrélée à de moins bons résultats.

#### ***Deuxième ligne***

Un total de 1439 patients (soit environ 35% des patients qui ont initié le traitement index) ont été randomisés en seconde ligne. (96)

Seuls 31% des patients ont accepté l'approche psychothérapeutique. Elle était davantage acceptée lorsque le niveau d'éducation était élevé, il y avait des antécédents de dépression uni ou bipolaire et lorsque la période de traitement initial était longue. En revanche, elle était davantage refusée par les patients avec un trouble panique.

Pour ce qui concerne les stratégies de substitution de traitement, cette approche était moins acceptée par les patients chez lesquels il y avait amélioration clinique et plus acceptée par ceux qui subissaient des effets secondaires.

#### ***Comparaison des options d'association:***

Sur 565 patients comparables, on observe environ 30% de rémissions soit à peu près autant qu'en première ligne (bien que les patients exposés au traitement soient différents, ce qui ne laisse en rien préjuger de l'efficacité comparative entre les traitements de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> ligne).

On note une meilleure amélioration des scores (25 vs 17%) et moins d'intolérance (13 vs 21 %) sous Bupropion, comparé à la buspirone.

#### ***Comparaison des options de substitution:***

Sur 727 patients comparables, on n'observe pas de différence significative pour les taux de rémission et de réponse : de 18 à 26 %, ni pour la tolérance.

#### ***Comparaison entre psychothérapie et antidépresseurs:***

Sur 182 et 122 patients comparables, on n'observe pas de différence significative pour les taux de rémission et de réponse : 30 %. Cependant, dans la stratégie

d'augmentation, la rémission est plus rapide avec les antidépresseurs. La thérapie cognitive est mieux tolérée.

### Troisième et Quatrième lignes

Le taux de rémission chute considérablement pour être à 14 et 13% respectivement. On ne note pas de résultats significatifs dans les comparaisons des différentes options, sauf en troisième ligne : augmenter le traitement par de l'Hormone thyroïdienne T3 est aussi efficace que par du lithium, et à moins d'effets secondaires.(97-99)

**Tableau 6 - Efficacité des traitements dans l'étude STAR\*D**

Feature	Treatment Step <sup>a</sup>							
	Step 1 (N=3,671)		Step 2 (N=1,439)		Step 3 (N=390)		Step 4 (N=123)	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
QIDS-SR <sub>16</sub> score at entry to step	15.4	4.3	12.3	4.9	13.4	4.6	14.0	4.6
QIDS-SR <sub>16</sub> score at exit from step	8.6	5.8	9.4	5.8	11.5	5.5	12.0	5.7
Change in QIDS-SR <sub>16</sub> during step (%)	-43.4	36.1	-20.3	51.9	-12.3	34.4	-11.6	37.1
Weeks to remission <sup>b</sup> (for those remitting)	6.3	3.8	5.4	4.5	5.6	4.4	7.4	4.8
Weeks to response <sup>c</sup> (for those responding)	5.5	3.5	6.5	4.0	6.4	4.1	8.3	4.4
Weeks in treatment	10.1	4.1	9.3	5.0	8.6	5.2	9.2	5.3
Cumulative weeks in treatment	10.1	4.1	19.1	6.9	28.1	8.6	37.9	8.9
	N	%	N	%	N	%	N	%
Remission at each step exit	1,346	36.8	439	30.6	53	13.7	16	13.0
Response in each step	1,776	48.6	408	28.5	65	16.8	20	16.3
Intolerable side effects <sup>d</sup>	599	16.3	281	19.5	100	25.6	37	30.1

Source : (100)

### 2.3.3 Récidives

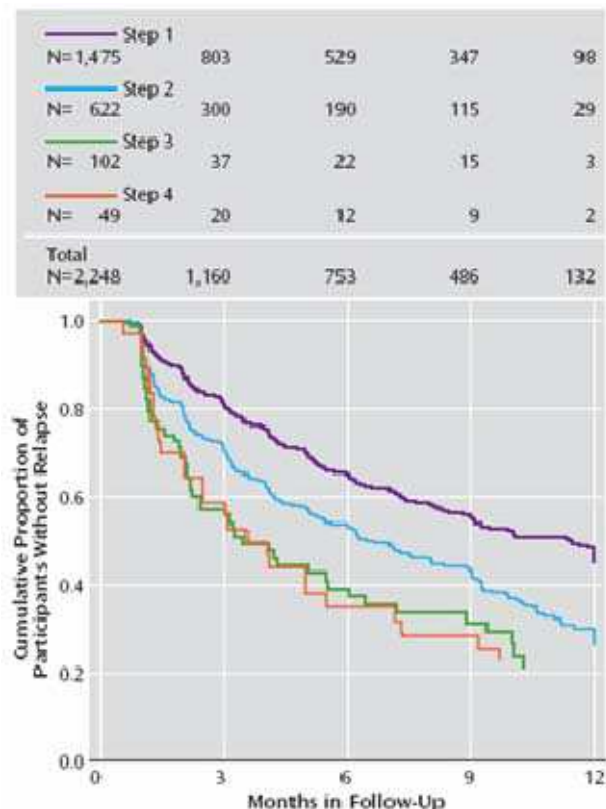
Alors que 65% des patients qui sont suivis après la phase 1 n'ont pas rechuté à 6 mois, c'est le cas de moins de 40% de ceux qui ont dû passer par les niveaux 3 ou 4 (voir Tableau 7).(100)

**Tableau 7 - Récidives après traitement dans l'étude STAR\*D**

Treatment Step and Remission Status at Follow-Up Entry	Number Entering Follow-Up Phase	Remission Rate at Follow-Up Entry (%) <sup>a</sup>	QIDS-SR <sub>16</sub> Score at Entry <sup>b</sup>	Number With at Least One Post-baseline Contact <sup>c</sup>	Relapse Rate (%) <sup>d</sup>	Months to Relapse (of those relapsing)
Step 1 (N=3,671) <sup>e</sup>	1,475	73.7	4.0	1,133	40.1	4.1
In remission	1,085		2.7	841	33.5	4.4
Not in remission	388		7.7	290	58.6	3.6
Step 2 (N=1,439) <sup>e</sup>	622	61.8	5.1	479	55.3	3.9
In remission	383		3.0	291	47.4	4.5
Not in remission	237		8.3	186	67.7	3.2
Step 3 (N=390) <sup>e</sup>	102	34.7	6.8	79	64.6	3.1
In remission	35		3.3	28	42.9	3.9
Not in remission	66		8.6	50	76.0	3.0
Step 4 (N=123) <sup>e</sup>	49	30.6	8.3	38	71.1	3.3
In remission	15		3.3	14	50.0	2.5
Not in remission	34		10.5	24	83.3	3.5

A un an, plus de la moitié des patients ayant répondu au traitement de 1ère intention ont rechuté, environ les 2/3 des patients ayant répondu au traitement de 2ème intention et davantage encore dans les lignes successives. (Figure 6)

**Figure 6 – Temps sans récurrence dans l'étude STAR\*D**



### 2.3.4 En conclusion sur STAR\*D

Cette étude a généré une multitude de publications (plus de 75 à ce jour), permettant de décrire la réponse au traitement, d'explorer les déterminants de la réponse, d'évaluer des sous-groupes de patients etc.

C'est un essai rigoureux et sur une large population, proche de la pratique. Il a permis d'obtenir des données chiffrées et une validation statistique de l'efficacité des principales possibilités de l'arsenal thérapeutique actuel.

Il met en évidence un faible taux de rémission dans la pratique courante, d'environ 30% pour chacune des 2 premières lignes de traitement, puis des chances de rémission chutant brutalement en 3ème et 4ème lignes (13%). Au final, environ 2 patients sur 3 sont en rémission à l'issue de cette approche thérapeutique multiple ; c'est-à-dire que plus d'un patient sur 3 n'a pas de rémission de ses symptômes à l'issue d'un traitement long et lourd.

Le risque de rechute dans l'année augmente avec le nombre de traitements infructueux essayés. Il concerne la moitié des patients ayant répondu au 1<sup>er</sup> traitement et environ les 2/3 des patients ayant répondu au traitement de 2<sup>ème</sup> ligne.

Sur la base de cette étude, on peut recommander ce qui suit :

- Après un échec de traitement initial par citalopram (ou par extension à un générique ISRS) :

- Y associer un autre antidépresseur permet une rémission plus rapide que d'y associer une thérapie cognitive.
- L'association au Bupropion semble plus efficace que celle à la Buspirone.
- Malheureusement compte tenu d'effectifs trop limités, un des objectifs primaires n'a pas été rempli: comparer substitution et augmentation. Sur ce point, STAR\*D restera purement descriptif.

- Après un échec de la 2<sup>ème</sup> ligne, augmenter le traitement par de la T3 est au moins aussi efficace et a moins d'effets indésirables que l'association au Lithium.

- Plus on avance dans les niveaux thérapeutiques, moins on peut tirer de conclusions, les populations étant moins représentatives, les effectifs réduits. On observe que les résultats restent modestes et que les délais de traitement s'allongent.

Par ailleurs, cette étude reconnaît le bénéfice d'un bon accompagnement et d'un suivi des patients, et recommande que ces derniers soient sollicités de façon récurrente pour évaluer leurs symptômes.

## **2.4 DEVELOPPEMENT DE LA CONSOMMATION DES ANTIDEPRESSEURS**

### **2.4.1 Lancement des antidépresseurs**

Les IMAO sont les premiers traitements à apparaître en 1959. Ils sont efficaces mais leur usage est d'emblée limité par de nombreuses précautions d'emploi liées à leur mode d'action qui imposent des restrictions d'associations médicamenteuses et des restrictions alimentaires.

Les TCA, introduits dans les années 60, sont alors essentiellement utilisés, mais du fait de leur profil de tolérance, leur usage reste limité.

L'introduction, à la fin des années 80 de la fluoxétine d'abord puis des autres ISRS et IRSN modifie considérablement la prise en charge médicamenteuse (101) ; on observe à la fois une substitution des anciens traitements par les nouveaux antidépresseurs (ISRS, IRSN et autres) qui ont pris rapidement une part

prépondérante dans le marché de la dépression et également un accroissement général du marché des antidépresseurs.

Leur meilleur profil (efficaces et bien tolérés du fait de leur mode d'action spécifique) et leur plus grande facilité d'utilisation (moins d'adaptation de posologie et moins risqués en cas d'overdose) que les précédents antidépresseurs (TCA et IMAO) permettent d'expliquer en partie cet accroissement.(102) Cela a sans doute incité les médecins à prescrire ces molécules au détriment des anciennes (plus difficiles d'utilisation soit de par leur profil de tolérance limitée -TCA- ou leurs restrictions d'utilisation -IMAO). L'utilisation des TCA se restreint donc aux cas de dépression sévère où la recherche d'efficacité prévaut sur celle d'une bonne tolérance. Cela a également incité les médecins à traiter des patients présentant des symptômes de dépression moins sévères que par le passé.(103)

#### **2.4.2 Une part plus importante de la population traitée**

Des enquêtes ont montré que les patients acceptent davantage les traitements par antidépresseur. Selon un sondage réalisé aux Etats-Unis en 1986, seuls 12% des répondants indiquaient qu'ils étaient disposés à suivre un traitement pharmacologique pour une dépression, et jusqu'à 78% déclaraient qu'ils vivraient avec leur dépression jusqu'à ce qu'elle passe.(104) Un nouveau sondage réalisé en 2000 montrait que la proportion de personnes acceptant un traitement pharmacologique même s'il devait être de longue durée, était passé à 28%, même si ces personnes avaient été informées qu'aucune étude n'avait montré la tolérance de ces produits à long terme.(105) L'usage des antidépresseurs semble donc moins stigmatisé et de fait on observe une augmentation de la part de la population traitée.

Aux Etats-Unis, 2 enquêtes nationales étaient réalisées successivement en 1987 (National Medical Expenditure Survey NMES) et en 1997 (Medical Expenditure Panel Survey MEPS) afin d'évaluer l'utilisation, les dépenses et le financement des services de santé. (106) Ces enquêtes étaient réalisées sur des échantillons de 34 459 et 32 636 personnes respectivement. En 10 ans, le taux de traitement par antidépresseur en ambulatoire a augmenté, de 0,73 % de la population à 2,33%, alors que le taux de traitement général de la population n'a pas augmenté pendant cette même période. Cette augmentation a été observée dans toutes les catégories de la population, les différences observées en 1987 étaient également présentes en 1997 : différences raciales, maritales (les divorcés / séparés), les personnes ayant une plus longue éducation, les chômeurs et ceux qui avaient déclaré avoir consulté un médecin en ambulatoire pour le traitement de la dépression dans l'année qui précédait l'enquête étaient davantage traités. Cette augmentation avait lieu



indépendamment du statut du patient vis-à-vis de son assurance, les individus assurés ayant bien sûr un niveau de traitement plus élevé.

Plus tard, la comparaison des études NCS et NCS-R a souligné l'augmentation marquée de la prévalence de la consommation des antidépresseurs qui est passé de 2,2% de la population interrogée entre 1990 et 1992 à 10,1% de la population interrogée 10 ans plus tard entre 2001 et 2003 soit pratiquement 5 fois plus. (107) Une analyse plus fine des ces données indique que l'augmentation était plus prononcée chez les patients moins sévères justifiant ainsi les doutes quant à la possible pertinence des prescriptions.

Les différences de chiffres observés entre les études NMES, MEPS et NCS et NCS-R peuvent s'expliquer par le type de traitement mesuré (ambulatoire vs tout type de traitement) qui diffèrent puisque les objectifs de ces études n'étaient pas les mêmes et par le fait que toutes ces études étant basées sur des interviews données aux patients eux-mêmes sur une période antérieure à l'enquête, et donc susceptibles d'être l'objet de biais de rappel ou de niveau d'information ou de connaissance des subtilités de la santé mentale. Néanmoins, elles soulignent toutes 2 que la proportion de patients traités par antidépresseurs était en augmentation, et que cette augmentation semblait s'accélérer sur la période couverte.

En France, on note l'augmentation sensible du nombre d'utilisateurs d'antidépresseurs depuis vingt ans. Les taux sont, en effet, passés de 2 % environ dans les années 1980 (108) à plus de 3 % dans les années 1990 (109;110) et à 6 % en 2002 (30). Ce dernier taux, estimé dans l'étude ESEMeD est, cependant, inférieur à celui de 9 % issu de l'enquête menée en 2000 à partir des remboursements de médicaments prescrits (111). 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 enfin 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.

### **2.4.3 Des patients traités plus longtemps**

En parallèle de la meilleure reconnaissance de la pathologie, on assiste à une prise de conscience de la nécessité de traiter les patients plus longtemps. Cela s'est traduit au niveau des guidelines qui recommandent d'instaurer en plus de la phase aiguë, (c'est-à-dire un traitement de 4 à 6 semaines, 10 semaines au maximum) un traitement sur 4 à 12 mois afin d'éviter les rechutes et finalement un traitement de maintien pour éviter les récurrences.(112) La durée de la phase de maintien ainsi

que les patients qui devraient en bénéficier font l'objet de discussions. On a pu montrer que la durée de traitement augmente au fil des années de façon significative, qu'il s'agisse des ISRS ou des TCA, bien que la tendance soit plus importante pour les premiers. (113)

Dans une étude de base de données réalisée aux Pays Bas, entre 1991 et 1997 la probabilité d'observer des patients traités plus d'un an a presque doublé entre 1991 et 1997 (HR de 1,93). (114) Une analyse de cette même base de données (Pharmo) conduite sur une dizaine d'années, de 1992 à 2001, on a pu montrer que la prévalence de l'utilisation des antidépresseurs a augmenté de 2,2 à 17,1 consommateurs pour 1000 personnes par an (soit un facteur 7) alors que l'incidence a augmenté de 3,7 à 14,5 consommateurs pour 1000 personnes par an soit un facteur 4.(113) Cela suggère que ce n'est pas le nombre de nouveaux utilisateurs qui influence le plus l'augmentation de la consommation mais peut-être la durée de prescription.

#### **2.4.4 De nombreux traités non dépressifs**

L'accroissement de la consommation s'est également traduit par une part importante de personnes non déprimées traitées.

Ainsi, dans l'étude ESEMeD, sur les 4,4% de la population européenne interrogée qui rapportait avoir utilisé un antidépresseur dans les 12 mois précédents l'enquête, 2,6% n'avait jamais présenté de dépression.(115) De même aux Etats-Unis, environ la moitié des patients traités dans l'étude NCS-R n'avaient pas présenté de trouble mental. (33)

De même dans une enquête réalisée au Royaume Uni, le doublement dans l'utilisation des psychotropes chez les patients atteints de troubles mentaux entre 1993 et 2000 s'est accompagné d'une augmentation de 0,16% à plus de 2% de l'utilisation d'antidépresseur chez des patients qui n'avaient pas de troubles mentaux avérés.

Dans une étude menée en Suède, en 2001-2002, seuls 27% des patients dépressifs étaient traités (soit 1,2% de la population étudiée), et environ 3,2% de la population étudié était traitée par antidépresseur sans diagnostic de dépression ; pour 2/3 d'entre eux, il s'agissait d'un traitement de consolidation, les symptômes dépressifs ayant disparu, mais pour le 1/3 restant, il s'agissait d'une prescription hors indication, pour des diagnostics de troubles du sommeil, de douleur ou d'anxiété. Il s'agit pour partie donc des nouvelles indications reconnues pour les ISRS et IRSN. Néanmoins, certaines indications ne sont pas reconnues par les autorités de santé car leur étude n'a pas fait l'objet de développement suffisant. Si la prescription de l'antidépresseur semble justifiée au médecin, on assiste peut-être à un phénomène

de banalisation de la prise d'antidépresseur pour des conditions qui ne méritent pas une telle approche.

#### **2.4.5 Les conséquences d'une consommation accrue**

L'augmentation de la consommation des antidépresseurs reflète donc plusieurs phénomènes dont certains, tels la part plus importante de la population dépressive traitée et / ou traitée plus longtemps sont favorables.

En effet, une plus longue durée de traitement permet d'éviter les rechutes et récurrences et est en cela conforme aux recommandations de bonnes pratiques.(14;116;117) Néanmoins, un traitement au long cours n'est pas forcément positif pour tous les patients. De même, une utilisation excessive d'antidépresseurs chez des patients dont la condition ne justifie pas forcément un tel traitement doit se faire avec précaution. Il est important ici de souligner que la prise d'antidépresseurs n'est pas anodine et ces produits, comme tout médicament, sont associés à un certain nombre d'effets indésirables.

Le risque majeur associé à la dépression et / ou la prise d'antidépresseur est le risque de suicide ; une polémique existe à savoir si les antidépresseurs provoquent ou protègent les patients d'un risque suicidaire. Des analyses récentes ont montré en effet, un risque de tentatives de suicides accru chez les adolescents et jeunes de moins de 24 ans, sans pour autant qu'il n'y ait un risque de suicide accru par rapport au placebo, et au contraire, un risque de suicide inférieur chez les personnes âgées. D'autres analyses, ont montré une diminution des taux de suicides avec l'augmentation de la consommation des antidépresseurs au niveau populationnel, et une reprise des taux de suicide suite à la baisse de consommation. Par précaution, les autorités ont préféré informer officiellement les professionnels de santé et les patients en intégrant au niveau des labels officiels des caractéristiques du produit et des boîtes de comprimés une information sur le risque de suicide.

Dans la mesure où le suicide peut être associé à la dépression et potentiellement à la prise d'antidépresseur, il est primordial de bien traiter les patients dépressifs et de ne pas exposer les patients non dépressifs à un risque potentiel. Ainsi, on le voit, l'analyse de la consommation d'antidépresseurs complétée de l'analyse des utilisateurs et des patients afin d'en comprendre les mécanismes sous-jacents, est un enjeu de santé publique.

### **3 LES BASES DE DONNEES & PHARMETRICS**

---

La recherche épidémiologique repose sur l'observation des individus en situation réelle. On l'a vu, l'évaluation de la prévalence de la dépression a nécessité la réalisation de larges études complexes, qui ont demandé de nombreuses années de préparation et d'efforts importants de logistiques pour la mise en place.

On observe depuis de nombreuses années à l'émergence de l'utilisation de larges bases de données de suivi des patients en vie réelle. Ces bases constituent une solution particulièrement efficace pour l'accès à des données individuelles permettant de réaliser des enquêtes épidémiologiques : elles permettent rétrospectivement de suivre les patients de façon prospective.

#### **3.1 DESCRIPTION GENERALE DES BASES**

##### **3.1.1 Principe des bases**

Il s'agit de bases de données individuelles et anonymes conservées pendant longtemps. Les variables identifiantes ont été anonymisées.

L'intérêt potentiel de ces bases de données dans une optique épidémiologique apparaît clairement dans la mesure où elles fournissent des données individuelles médicalisées, structurées et codées de manière standardisée.(118)

Ainsi, on peut obtenir de façon rétrospective des informations collectées de façon prospective.

On peut connaître –selon les bases:

- *les données démographiques d'un patient* généralement son sexe et son âge, souvent sa localisation géographique ou sa couverture d'assurance,
- *les données démographiques du médecin* spécialité, type de pratique, localisation, âge et sexe.
- *les prescriptions médicamenteuses* -ou les produits délivrés en pharmacie, habituellement s'ils sont remboursés- sous forme de codes (soit de la classification ATC, soit des codes propres aux bases) ; on a en général une information sur le produit, la dose, la durée de prescription et/ou la quantité délivrée.
- *les diagnostics médicaux* posés par le médecin généraliste ou spécialiste sous forme codée. Les codes sont fréquemment issus de la classification CID, soit 9

(aux Etats-Unis) soit 10 (en Europe), ou bien des codes spécifiques aux bases (Read-Oxmis pour le GPRD au Royaume-Uni)

- *les hospitalisations* avec leur durée, leur type (urgence, somatique ou psychiatrique) et les principaux diagnostics à décharge.
- *les procédures*, c'est-à-dire tous les examens effectués (ou prescrits) tels les ECG, radiographies, tests de laboratoire, psychothérapie, kinésithérapie etc sous forme de codes spécifiques
- *les données de laboratoire*, de plus en plus on trouve des résultats de tests de laboratoire,

En fonction de leur type, les bases de données apportent plus ou moins d'information parmi la liste ci dessus exposée, et ce avec un degré de fiabilité variable. En effet, on peut caractériser les bases en différents types, en fonction de la source de l'information et en conséquence du contenu de la base.

### **3.1.2 Les bases médicales**

Les données contenues dans les bases médicales sont collectées par le médecin au cours de la pratique quotidienne. Le médecin –généralement un généraliste- entre les informations du dossier médical dans un outil informatique directement relié à un réseau ensuite exploité en base (après un travail de vérification des données).

On trouve dans ce type de base, au-delà des informations sur le patient et le médecin, des données assez fiables sur l'histoire médicale du patient, (par exemple les informations sur la consommation d'alcool, de tabac ou le poids doivent être renseignées), des diagnostics posés par le médecin et sur tous les gestes et les prescriptions recommandés par le médecin (le patient peut néanmoins ne jamais se procurer les produits auprès de la pharmacie). Le médecin doit également intégrer l'information relative aux diagnostics établis par d'autres professionnels de santé ou les informations obtenues sur les hospitalisations (diagnostics, durée d'hospitalisation). Certaines bases contiennent également les résultats des tests de laboratoire. On obtient également des informations sur les autres soins recommandés par le médecin (hospitalisation ou visites en référé auprès d'autres médecins), mais on n'aura pas d'information sur les soins que le médecin ne juge pas utile d'intégrer dans le dossier du patient ou desquels il n'est pas au courant.

En résumé, on obtient, avec une base de données médicales le « regard du médecin » sur le patient. Ces bases tirent leur force de leur aspect médical (à travers la collecte des diagnostics), mais sont moins fiables pour ce qui concerne les soins reçus par d'autres professionnels de santé et ne permettent pas d'obtenir une trajectoire globale du patient dans le système de soin.

Parmi ces bases, on trouve entre autres

- General Practice Research Database (GPRD) au Royaume-Uni ([www.gprd.com](http://www.gprd.com))
- The Health Improvement Network (THIN) base de généralistes au Royaume-Uni (<http://www.epic-uk.org>)
- Disease-Anlyser, base de généraliste -et quelques spécialistes en Allemagne- au Royaume-Uni, en France, en Autriche ou en Allemagne ([www.imshealth.com](http://www.imshealth.com))
- Thales, base de généralistes en Italie ([www.cegedim.com](http://www.cegedim.com))

### **3.1.3 Les bases de remboursement d'assurances**

Les données contenues dans les bases d'assurance correspondent aux données transmises par le médecin aux organismes d'assurance pour permettre le remboursement de ses soins au patient. L'utilisation à des fins de recherche est donc une utilisation dérivée de leur finalité première.

Ces bases sont essentiellement américaines car la santé y est gérée par des organismes privés et non nationaux comme en Europe. Les données de ces bases sont collectées par tous les professionnels de santé, médecins, infirmières, pharmacie, hôpitaux, laboratoire etc, qui ont fourni un service au patient et doivent être remboursés. Les informations transmises par les médecins et hôpitaux doivent contenir des informations médicales (par exemple les diagnostics) alors que les données de prescriptions sont issues des pharmacies (nom, quantité et dose du produit délivré par le pharmacien au patient). On n'a donc plus ici de données de prescriptions mais des données de délivrance.

En résumé, on obtient, avec une base de données de remboursement le « regard comptable » sur la trajectoire du patient dans le système de santé.

Parmi ces bases, on trouve

- PharMetrics (rebaptisée Lifelink), aux Etats-Unis ([www.imshealth.com](http://www.imshealth.com))
- Medicaid, aux Etats-Unis
- United Health Group, aux Etats-Unis ([www.i3global.com](http://www.i3global.com))
- Health Maintenance Organisation Research Network, aux Etats-Unis
- Kaiser Permanente Medical Care Program, aux Etats-Unis

### **3.1.4 Les bases de remboursement nationales**

Les bases de remboursement nationales correspondant aux données d'assurance maladie gérées de façon nationale (et parfois d'abord à l'échelon régional comme en Scandinavie), et sont essentiellement Européens puisque la santé y est administrée

par des organismes nationaux publics. Il s'agit pour la plupart des registres nationaux de remboursement de prescriptions (délivrées en pharmacie –et sujet à remboursement-), mais également de données d'hospitalisation.

Les Scandinaves par exemple ont pour la plupart lié leurs différents registres entre eux : on peut donc accéder aux registres de prescriptions, d'hospitalisations pour raisons somatiques, d'hospitalisation pour raisons psychiatriques (au Danemark), des résultats biologiques pour certains, d'arrêt de travail, de décès... (119;119)

En France, le SNIIR-AM rassemble les données issues des différents les régimes de l'assurance maladie et concerne aussi bien la médecine de ville que les hospitalisations. Les données d'hospitalisation sont obtenues à partir du Programme de Médicalisation du Système d'Information qui transmet des résumés de sortie anonymisés contenant essentiellement des données permettant l'identification du séjour, l'identification du patient par un numéro d'anonymat et des données médicales (diagnostic principal, ensemble des diagnostics associés et des actes pratiqués). Enfin, les services médicaux disposent de leurs propres fichiers comportant des informations médicales sur les affections de longue durée (ALD), les accidents du travail et les maladies professionnelles, et dont l'objectif initial est le contrôle, par les médecins conseil, des pathologies ouvrant droit à une prestation.

En résumé, les bases de remboursement nationales sont constituées comme les bases de remboursement américaines mais contiennent rarement des données sur les diagnostics médicaux. Elles apportent selon les cas des informations plus ou moins globales sur la trajectoire du patient, mais ne permettent pas forcément de retracer la trajectoire du patient dans le système de santé de façon aussi exhaustive que les bases américaines (sauf peut être les bases scandinaves).

Parmi ces bases, on trouve

- Les registres nationaux (et régionaux) Danois, Suédois, Finnois
- le Système National d'Information Inter Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIR-AM) en France

### **3.1.5 Comparaison entre les bases**

On l'a vu, les données trouvées dans ces différents types de bases sont différentes puisque d'origine différentes.

Le Tableau 8 résume ces différences. En résumé, si l'on veut évaluer un risque au niveau médical (tolérance d'un produit en particulier), on fera davantage appel à une base médicale pour la fiabilité des ses informations médicales. Il faut néanmoins que ce type d'information médicale s'observe au niveau d'un généraliste pour maximiser les chances qu'il soit reporté. Les bases américaines peuvent être intéressantes s'il

s'agit d'un évènement médical qui fasse l'objet d'une hospitalisation et d'un diagnostic précis.

Si l'objectif d'une recherche est plutôt de suivre un patient dans sa trajectoire dans le système de santé, de suivre une pratique et d'en évaluer les coûts alors les bases de données de remboursement américaines sont les plus adaptées. Les bases médicales ne donneront qu'une information parcellaire.

**Tableau 8 – Différences entre les différents types de bases de données**

	Bases Médicales	Bases de remb d'assurance	Bases de remb nationales
Rx hors hospitalière	Prescription	Dispensation*	Dispensation*
Rx de plusieurs médecins	Non	Oui	Oui
Diagnostics Médicaux	Oui	En général	Non
Diagnostics Hospitaliers	En général	Oui	Oui **
Procédures	Du médecin	Toutes	Certaines
Poids, alcool, tabac	Oui	Non	Non

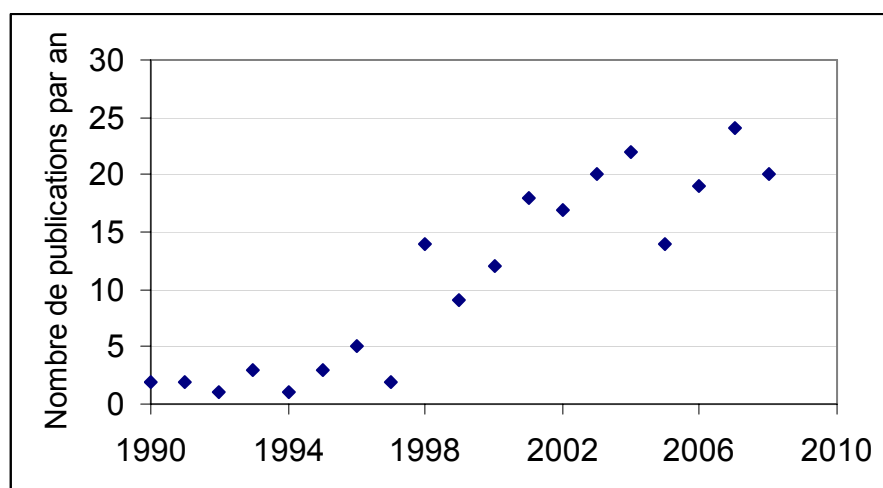
Rx = prescription ;      \*produits remboursés seulement      \*\* si registres hospitalier

### 3.2 FORCES ET FAIBLESSES DES BASES

#### 3.2.1 Une utilisation croissante

Une revue de la littérature montre que depuis les 10 dernières années, le nombre d'articles publiés dédiés à ces bases de données ne cesse d'augmenter. Dans le domaine spécifique de la dépression, 212 articles analysant ces bases pour décrire les modes de prescription et comparer les bénéfices des antidépresseurs entre eux ont été publiés depuis 1990 ; on voit bien une progression radicale dans le nombre des articles publiés depuis 1995-1998 (Figure 7).

**Figure 7 – Nombre de publications en dépression sur bases de données**





De même, des groupes de travail se créent dans les sociétés savantes d'épidémiologie (ISPE, International Society for Pharmaco-Epidemiology) ou d'économie de la santé (ISPOR, International Society for Pharmaco-economy and Outcome Research), et tentent de développer une méthodologie commune à l'utilisation de ces bases.

### **3.2.2 Forces des bases**

On l'a vu, ces bases permettent à moindre coût et surtout en un temps rapide, de recréer a posteriori des cohortes de patients suivis de façon prospective. On recrée donc artificiellement les principes des études observationnelles prospectives. Par ailleurs, on n'intervient à aucun moment dans la pratique –comme le fait inévitablement une étude observationnelle- ce qui permet d'observer les pratiques de façon très neutre.

La force principale de ces bases –outre l'aspect pratique de gain de temps et d'argent- repose sur leur taille. Ces bases couvrent des échantillons de plusieurs millions de patients (jusqu'à plus de 100 millions aux Etats-Unis) ou encore d'être exhaustives comme en Scandinavie à la fois en terme de population suivie –même si les effectifs sont plus réduits, ils restent conséquents, les populations étant de l'ordre de 5 à 10 millions au Danemark et en Suède-, que de temps pendant lesquels ils sont suivis –tous les résidents scandinaves sont suivis jusqu'à ce qu'ils quittent le pays ou décèdent-.

Ces bases permettent des évaluations dont les résultats peuvent être généralisables (à un certain type de population pour certaines bases).

Elles peuvent être de très bons outils pour suivre des modes de prescriptions, suivre l'introduction d'un nouveau médicament ou pour recomposer la trajectoire de patients au sein du système de santé.

Elles permettent également, de par leur taille, de suivre des événements indésirables dont la faible fréquence ne permet pas de mettre en place d'évaluation prospective, et d'évaluer le risque lié à un produit ou une classe de produits.

### **3.2.3 Limites des bases**

Néanmoins, l'utilisation de ces bases nécessite un important travail de réflexion méthodologique, puisque toutes les informations ne sont pas disponibles. Des études sur des médicaments non remboursés ou hors prescriptions (tous les produits en OTC), ou encore sur un événement médical qui ne retient pas généralement l'intérêt du médecin ou n'est pas abordé en consultation (par exemple les effets sexuels indésirables d'un médicament) ou tout simplement quand une pathologie n'est pas

codée (par exemple la prolongation du Qt n'est pas codée dans la base ICD9, ou le syndrome de Lennox-Gastaud) ne sont pas possibles ou doivent se faire après un travail de réflexion afin d'approcher au maximum la définition de la pathologie par des éléments codés, constitutifs de la pathologie ou étroitement liés à la pathologie. Par exemple un syndrome de Lennox-Gastaud peut être approché par la présence de certains codes d'épilepsie rapportés à un âge très jeune (de 3 à 5 ans). Mais on n'aura jamais la certitude d'avoir inclus la bonne population à 100% dans l'étude.

De même, l'absence de données cliniques au-delà du diagnostic, sur la sévérité d'une pathologie ou la réponse à un traitement par exemple ne permettent pas d'évaluer de façon précise les résultats d'un traitement. On doit là encore approcher cette notion en utilisant des proxys. Par exemple, dans la dépression, on n'a pas de notion de réponse au traitement ou de rémission des symptômes. La durée d'un traitement est habituellement utilisée comme proxy d'efficacité en vie réelle : si le patient continue son traitement, on peut en déduire que lui ou son médecin considère qu'il en tire un bénéfice, et donc que le rapport bénéfice/risque est positif. Néanmoins, un patient sous un traitement longue durée peut être en rémission (et être en phase de consolidation) ou bien encore continuer à souffrir de symptômes résiduels sans que l'on puisse déterminer si un patient appartient à l'une ou l'autre catégorie. De même un patient peut arrêter un traitement rapidement soit qu'il en a tiré un bénéfice et est guéri, soit qu'il ne l'a pas supporté et a opté pour un autre type de thérapeutique non remboursée. L'analyse des bases repose donc sur l'élaboration d'hypothèses et les résultats doivent s'apprécier au vu de ces informations.

Enfin, une autre limite, importante repose sur la qualité du codage, malgré les dispositifs de contrôle instaurés par les organismes gérant ces bases. On peut observer des problèmes d'imprécision des diagnostics, d'absence d'exhaustivité des cas déclarés, ou en revanche de double déclaration. La qualité peut être affectée à la base, par la connaissance qu'a le médecin de la précision des codes à sa disposition ou du temps imparti dans sa pratique pour coder les pathologies. Dans certaines bases, il existe de nombreuses valeurs manquantes sur certaines variables. Pour les bases d'assurance américaines, des algorithmes ont été développés afin de réallouer des codes pour recréer certaines données si elles sont manquantes ou suspectes.

En conséquence, les résultats obtenus par ces analyses peuvent manquer de précision et doivent être toujours interprétés au regard de la méthodologie utilisée. Par ailleurs, les résultats sont représentatifs d'une pratique (par exemple les généralistes dans la GPRD) ou d'une population (par exemple les personnes âgées dans Medicare) ou d'un pays. Une façon de s'affranchir de cette dernière limite est de reproduire une analyse dans plusieurs bases de données afin de tester la robustesse des résultats générés.

### **3.3 PHARMETRICS, UNE BASE D'ASSURANCE AMERICAINE**

PharMetrics (rebaptisée depuis 2009 en Lifelink™) est une base d'assurance américaine dite de remboursement. Aux Etats-Unis la souscription à un plan d'assurance de santé privé (*Commercial Health Plan*) donne accès à un panel complet de médecins, clinique et laboratoires affiliés au plan d'assurance ; ces plans couvrent donc l'essentiel du cheminement d'un assuré au sein de système de santé.

Afin de mieux comprendre la base et de pouvoir interpréter certaines données, nous commencerons par présenter le système d'assurance de santé américain (dans ses très grandes lignes).

#### **3.3.1 Le système d'assurance aux Etats-Unis**

Le système d'assurance proposé aux Etats-Unis est extrêmement complexe comme le suggère la Figure 8.

Au recensement de 2006, sur les 296 millions d'habitants que comptaient les Etats-Unis, 169 étaient couverts par des assurances souscrites par leur employeur (en Anglais, « commercially insured ») ou par eux-mêmes (en Anglais « self-insured ») que l'on appellera les assurés privés. Environ 80 millions correspondaient à des populations spéciales couvertes par l'Etat, les personnes âgées couvertes par Medicare ou les personnes vivant en deça d'un certain seuil de revenus couvertes par Medicaid (assurés que l'on appellera assurés publics). Jusqu'à 47 millions de personnes n'étaient pas assurées.

Au sein d'une assurance, il existe différents types de plans. Comme le montre la Figure 9, l'utilisation de ces différents types de plan a largement varié au cours des dernières années, les plans les plus fréquemment souscrits étant les PPO et les HMO :

Les HMO (« health maintenance organisation ») : organisation telle que les soins sont rendus par des professionnels ou des centres agréés dans un réseau avec lequel l'assurance a un contrat. L'idée sous-jacente à la création des HMO repose sur le maintien de la santé du patient (d'où leur nom) et non pas simplement traiter une maladie.

Les PPO (« preferred provider organisation ») : organisation telle que les soins sont rendus par des professionnels ou des centres intégrés ou non dans le réseau ; le coût lié à l'utilisation de services hors réseau est plus élevé pour l'assuré.

La couverture POS (« Point-of-service ») permet aux assurés de choisir les services médicaux nécessaires ainsi que les professionnels ou centres de soins (au sein du

réseau ou non). Actuellement, c'est le système « blue cross & blue shield » ; elle couvre environ 4,8 millions de personnes.

Les plans « Indemnity » correspondent à des assurances pour lesquelles on paie un forfait par service de soin, le choix du professionnel ou du centre de soin étant libre. Ce plan est souvent plus cher que les HMO ou PPO, mais la contrepartie est une flexibilité de choix.

Le CDHC ("Consumer Directed Health Care") permet aux assurés d'utiliser des comptes d'épargne santé (non taxés) pour payer directement les dépenses de santé au quotidien, les soins liés à des catastrophes étant pris en charge par une assurance.

### **3.3.2 Structure de Pharmetrics**

PharMetrics regroupe 94 organismes d'assurance et centralise les demandes de remboursement concernant les actes de soin prodigués aux assurés par les prestataires affiliés. Au total plus de 60 millions de patients uniques sont retrouvés dans la base. A ces patients peuvent être rattachés plus de 4 milliards de demandes de remboursement.

De par la multitude des plans d'assurance et leurs différentes façons de collecter les demandes de remboursement, la centralisation des données peut poser problème. L'information d'un plan d'assurance est tout d'abord validée par un processus d'assurance qualité. La validation s'intéresse à l'intégrité de l'information transmise par le plan, les demandes de remboursement ne sont donc pas modifiées. Si la qualité des données du plan d'assurance est acceptable alors l'information est standardisée et insérée dans la base.

Le principe à l'origine des bases de données repose sur le couplage entre données de remboursement et caractéristiques d'un patient ; ces informations, mises en perspective permettent de comprendre la trajectoire d'un patient dans le système de soin, d'analyser son histoire médicale, les approches thérapeutiques et les coûts associés à sa consommation médicale. La base est donc composée de deux entités : la première regroupe les demandes de remboursement elles-mêmes, et la seconde regroupe les informations relatives au patient ayant fait l'objet d'une prise en charge. Le lien entre les différents fichiers sources est assuré par un identifiant patient.

Figure 8 – Schéma du système d'assurance aux Etats-Unis

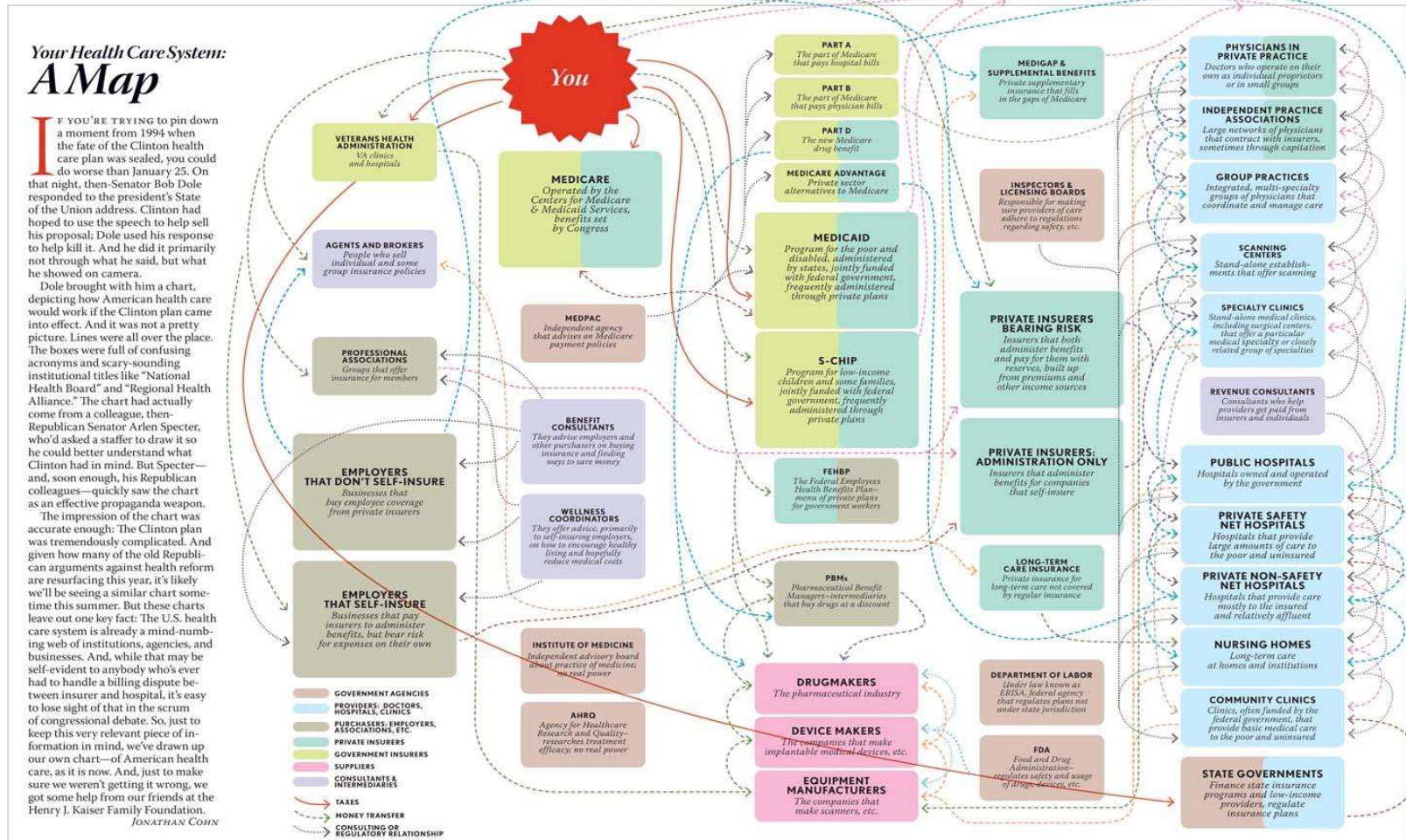
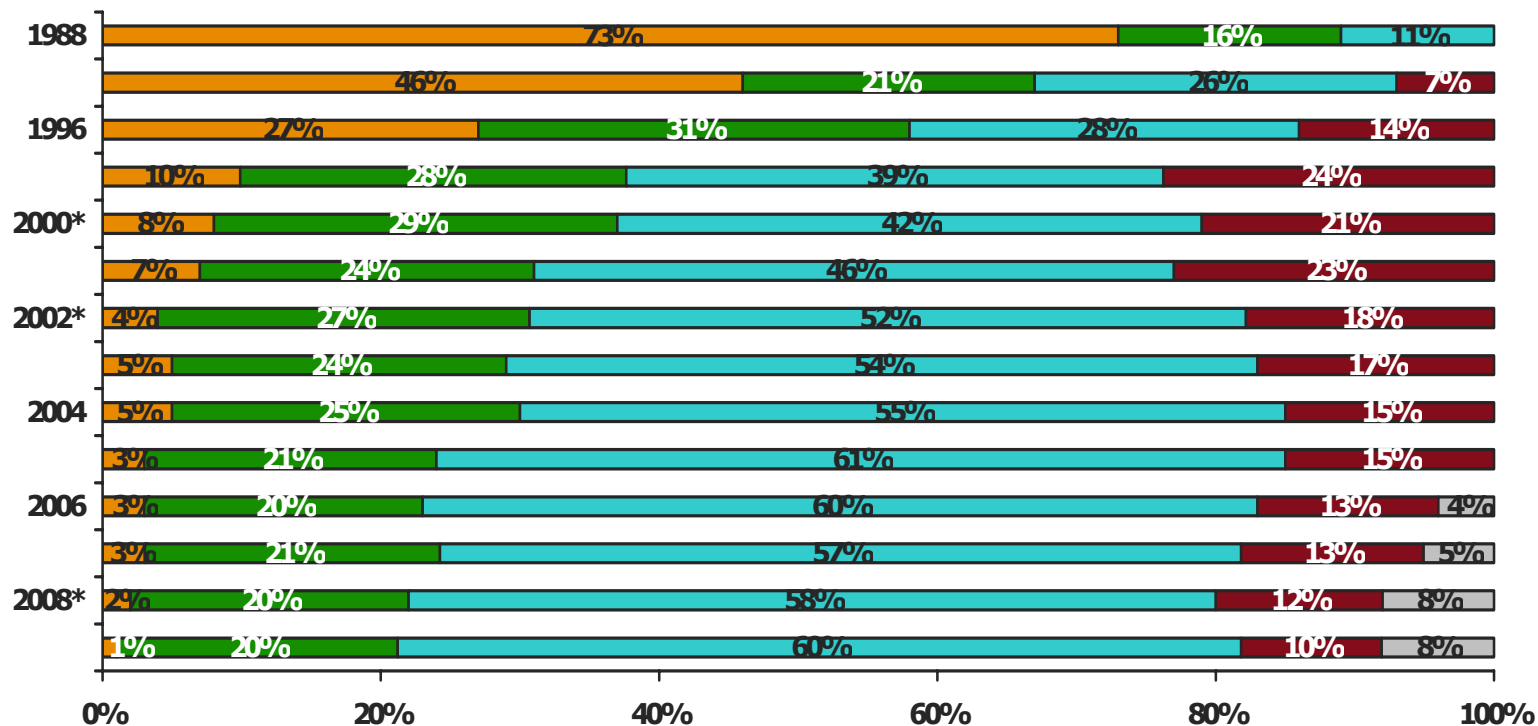


Figure 9 – Distribution des plans d'assurance aux Etats-Unis



Orange: indemnity plan    vert : HMO    Bleu : PPO    Rouge: POS    Gris : CDHP

\* La distribution est statistiquement différente de l'année précédente ( $p < .05$ ). Les tests statistiques n'ont pas été conduits avant 1999, ni entre 2005 et 2006 en raison de l'ajout de HDHP/SO comme nouveau plan en 2006.

Source: Kaiser/HRET Survey of Employer-Sponsored Health Benefits, 1999-2009; KPMG Survey of Employer-Sponsored Health Benefits, 1993, 1996; The Health Insurance Association of America (HIAA), 1988.

Une extraction standard de PharMetrics comprend

- *Couverture* – les informations démographiques et de couverture par l'assurance pour la population sélectionnée : elle détaille la ou les fenêtres de temps durant lesquelles le patient était couvert par le plan d'assurance. En effet le rattachement à un plan d'assurance est souvent associé à un emploi, un changement d'emploi induit donc souvent un changement d'assurance. On définit comme période d'éligibilité la fenêtre de temps durant laquelle un sujet est rattaché à un plan d'assurance de santé privé.
- *Détail de la demande de remboursement* - Les éléments spécifiques de la demande se trouvent au niveau des lignes de toutes les demandes soumises pour paiement au plan de santé, quel qu'en soit la source. Les variables sont codées selon la classification NDC (National Drug Code) pour les prescriptions, ICD-9-CM pour les diagnostics, ou CPT (Current Procedural Terminology) ou HCPCS (Healthcare Common Procedure Coding System) pour les procédures suivies.

Pour chaque donnée de remboursement, correspond une variable qui permet d'identifier le type de donnée (« record\_type ») :

- M pour « management » : service de traitement ou diagnostic rendu pas un clinicien (consultations)
- S pour « surgical » : acte chirurgical rendu par un clinicien
- F pour « facility » : donnée liée à une hospitalisation
- A pour « ancillary” : tous les services diagnostics (laboratoire par exemple) et tous les autres services rendus par un professionnel de santé.
- P pour “pharmaceutical” : tous les médicaments

Le type de service rendu à l'assuré est également identifié à partir de la variable 'type of service'. Il couvre les hospitalisations, les urgences (« Emergency Room visit »), les consultations (« office visits »), les soins à domicile (« home care »), les tests diagnostics, les gestes (ECG, radio etc) et les injections.

Quand on achète une extraction de données, on obtient les informations telles que présentées ci-dessus. Le travail consiste ensuite à recréer les variables d'intérêt pour tracer la trajectoire du patient dans le système de soin.

### **3.3.3 Données issues de Pharmetrics**

#### **3.3.3.1 Les caractéristiques des assurés**

##### *Caractéristiques démographiques*

Un patient est défini dans la base par une variable unique (pat\_id pour « patient identity ») qui permet le lien entre les différents fichiers de variables.

L'âge est défini par la variable der\_yob (year of birth) et le sexe par der\_sex. Récemment, afin d'assurer le respect de la confidentialité des informations, la variable âge est modifiée lors de l'extraction pour les personnes très âgées. De cette façon, tous les assurés de plus de 88 ans voient leur der\_yob modifiée de façon à indiquer un âge de 99 ans.

##### *Caractéristiques géographiques*

Pour chaque assuré, la variable « region » indique la région dans laquelle le plan d'assurance est situé. Pharmetrics a divisé les Etats-Unis en quatre régions, Nord, Est, Midwest et Sud -comme indiqué sur la Figure 10.

##### *Caractéristiques d'éligibilité dans la base*

Plusieurs variables permettent de s'assurer que l'assuré bénéficie d'une couverture (et donc fait potentiellement appel à des soins) pendant une période donnée. Les variables « enr\_frst » (pour enrollment first), et « enr\_last » (pour enrollment last) identifient les dates de première et dernière éligibilité dans le plan d'assurance (tel que reçu par le plan). Les variables « clm\_frst » et « clm\_last » elles, identifient les première et dernière demandes de remboursement (en Anglais claim) observées pour l'assuré. De la même façon, une chaîne de « x » et de « - » appelée « estring » permet d'identifier les périodes d'éligibilité : pour chaque mois de l'année depuis 1995 au cours duquel une personne est assurée, un « x » est noté. Lorsqu'il arrive que pour certains assurés, ces informations soient manquantes, elles sont dérivées des informations disponibles ; une variable « mxce\_frst » ou « mxce\_lst » est donc créée qui reprend soit les variables « enr\_frst / lst » si elles sont disponibles, soit les variables « clm\_frst / lst ».

#### **3.3.3.2 Les types d'assurance**

Les données relatives à la couverture de santé sont présentées dans PharMetrics par 2 variables, informant sur le type de payeur et le type d'assurance souscrit.

##### *Le type de payeur*



Dans Phametrics, cette information est identifiée par la variable « paytype », qui couvre les assurés privés (soit couverts par les employeurs « commercial » et par eux-mêmes « self-insured »), Medicaid (Risk ou cost) ou Medicare.

#### *Le type de plan*

Les différents types d'assurance sont identifiés avec la variable « prodtype ». Cette variable se décline sous forme de HMO (« Health Maintenance Organisation »), PPO (« Preferred Provider Organisation »), POS (« Point-of-service »), Indemnity, et CDHC ("Consumer Directed Health Care").

#### *La couverture de prescription*

Depuis peu, il existe une nouvelle variable (« benrx »), qui permet d'identifier si l'assuré est couvert ou non pour le remboursement des médicaments.

### **3.3.3.3 Les professionnels de santé**

La spécialité du professionnel de santé qui dispense le soin est identifiée à partir de la variable 'provider type' dans la base. La spécialité renseignée dans la demande de remboursement est mise en regard de 55 spécialités standards définies a priori. Dans certains cas (lorsque la variable n'est pas renseignée, ou pour certaines spécialités telles que 'interne' par exemple), cette variable est dérivée à partir des informations relatives à la procédure selon un algorithme.

### **3.3.3.4 Les prescriptions médicamenteuses**

Chaque prescription qui a été achetée en pharmacie et fait l'objet d'un remboursement est renseignée dans la base. On ne trouve dans cette base ni OTC, ni médicament délivré à l'hôpital.

Pour chaque prescription, les variables suivantes sont présentées :

- *le code NDC (ou National Drug Code)* permet d'identifier les médicaments. Ce codage a été créé et est maintenu par la FDA. Ce code contient 10 caractères numériques (PharMetrics utilise une variante de 11 caractères, plus facile à manipuler), qui sont une compilation de 3 sous-codes identifiant respectivement le fabricant, le produit (force, forme, et formulation) et la taille de la boîte.

- *le code GPI (Generic Product Identifier)* est plus spécifique que le code NDC. Il comporte également plusieurs caractères numériques et permet d'identifier aisément les classes et sous-groupes thérapeutiques. Par exemple, les antidépresseurs sont GPI 58xxxx, les ISRS étant codes 5816xxx etc

- *la date de la prescription* (et non pas de la délivrance en pharmacie)

- le nombre de jours couverts par une dispensation et la quantité d'un médicament délivré qui permettent de calculer les doses,
- le coût permis et le coût payé qui permettent de calculer la part payée par l'assuré (appelée en Anglais « co-pay »).

Le travail consiste ensuite, selon la recherche envisagée, à recréer la durée de traitement en chainant les informations relatives aux dates de prescriptions et à la durée de chaque prescription.

### **3.3.3.5 Les diagnostics**

Les diagnostics sont identifiés à l'aide de codes ICD-9 CM qui est maintenu et mis à jour aux Etats-Unis par le 'Department of Health and Human Services'. La version suivante, ICD-10, la plus récente à nos jours, est maintenue par l'OMS. Son usage n'est pas très répandu aux Etats-Unis qui continuent d'utiliser de façon standard l'échelle ICD-9.

En général, les plans de santé ne retiennent pas les codes ICD-9 dans leurs propres bases de données ; ces informations ne sont donc pas forcément transmises à PharMetrics. Virtuellement, chaque code ICD-9 a un correspondant en code CPT (Current Procedural Terminology) ce qui minimise l'absence de code ICD-9.

### **3.3.3.6 Les procédures hors hospitalisation**

Ces informations concernent les consultations, admissions aux urgences –sans hospitalisation-, radiologie, laboratoire, chirurgie en ambulatoire, etc.

Pour chaque service, on trouve la date de réalisation de la procédure, et l'identification de la procédure et le type de service rendu sous forme du code CPT ou encore du code HCPCS.

*Code CPT (Current Procedural Terminology)* - c'est un ensemble de codes développés et maintenus par l'association médicale américaine (American Medical Association) afin d'énumérer les procédures et services médicaux, chirurgicaux et diagnostics réalisés par les médecins ou d'autres acteurs du système de santé, tels que les psychologues, infirmières etc.

Chaque code correspond à un service rendu. Ainsi, une consultation chez le médecin peut-elle résulter en de nombreux services, chaque service correspondant à un code CPT (à 5 digits). Des informations complémentaires tels qu'un détail sur un diagnostic (code ICD-9), ou l'aide d'un professionnel de santé supplémentaire etc, peuvent être apportées par ce qu'on appelle les "CPT Modifiers". Pour une procédure, jusqu'à 4 codes diagnostics peuvent être rapportés, le diagnostic principal étant

rapporté en premier. Enfin, les coûts autorisés, remboursés et payés directement par l'assuré sont disponibles.

*Les codes de HCPCS (Healthcare Common Procedure Coding System)* - est un amalgame de 3 niveaux de codes qui permettent l'identification des procédures, services et matériels nécessaires pour rendre un service de santé, définis selon les besoins de Medicare ou de Medicaid. Les codes HCPCS de niveau I correspondent aux services rendus par les médecins. Les codes de niveau II, représentent environ 3800 codes permettant d'identifier le matériel médical et chirurgical, certains médicaments ou certains équipements médicaux, et certains services médicaux rendus par des non-professionnels de santé. Les codes de niveau III, sont des codes locaux, réservés à l'usage de Medicaid.

### **3.3.3.7 Les données d'hospitalisation**

A chaque hospitalisation correspond un identifiant spécifique (le « confinement number » est non nul lorsqu'il y a hospitalisation). Pour chaque hospitalisation, on peut obtenir :

- *les dates* d'entrée et de sortie permettent de calculer la durée d'hospitalisation.
- *un diagnostic* (diagnostic associé à la dernière claim de l'hospitalisation), on peut connaître le diagnostic à l'origine de l'hospitalisation (diag1) ainsi que d'autres diagnostics présents chez le patient au moment de l'hospitalisation s'ils sont également rapportés.
- *le caractère chirurgical* ou non de l'hospitalisation
- *le coût* de l'hospitalisation

## **3.4 VALIDATION DE PHARMETRICS**

### **3.4.1 Types d'assurés**

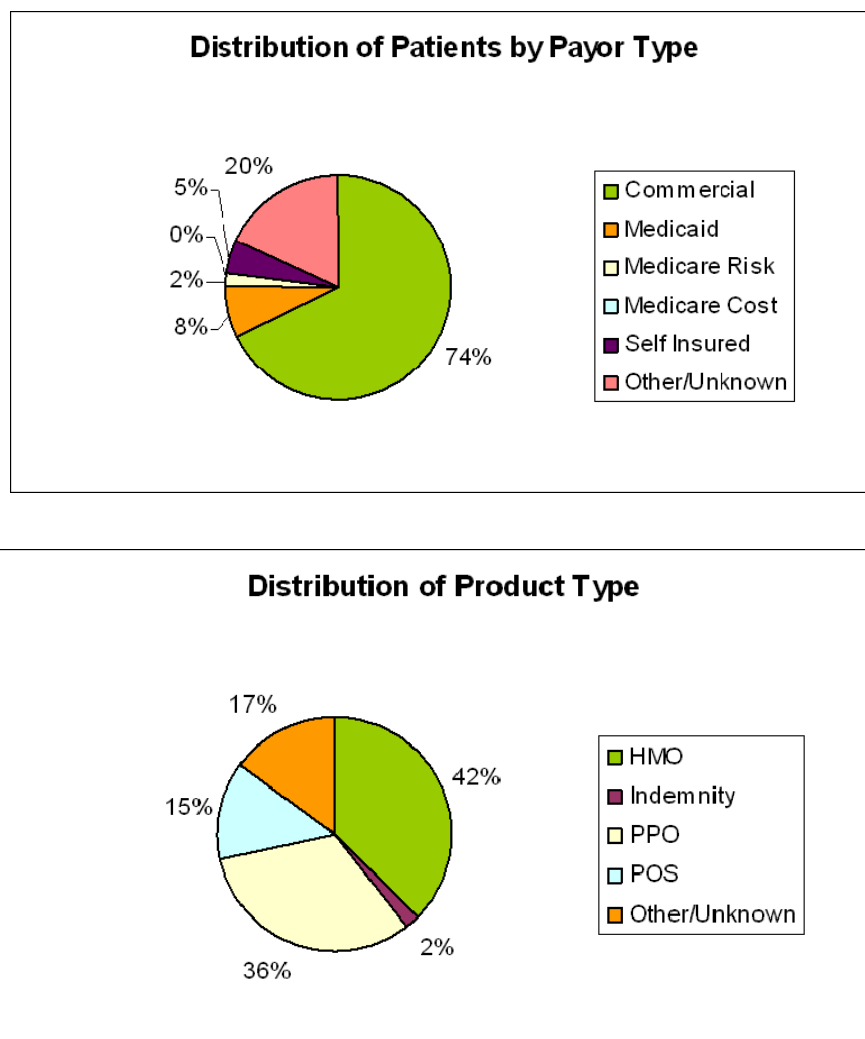
La population suivie par PharMetrics, représente plus de 60 millions de patients uniques, couverts par différents types de plans et d'assurances.

Au 31 décembre 2005, la population couverte se répartissait comme indiqué dans la Figure 10.

Les  $\frac{3}{4}$  des patients sont couverts par une assurance de type commercial, le reste étant couvert par Medicaid (8%) ou étant inconnu. La part couverte par Medicare est alors minimale.

Si l'on regarde les types de plans, la majorité correspond à des HMO (42% environ), et des PPO (pour 36%), les POS ne représentant que 15% et l'indemnité restant minimal (2%). Si l'on compare aux données nationales de 2005, la part de HMO est supérieure (environ 60%), celles des PPO encore inférieure (20%) et les POS et indemnités sont similaires. Il se peut que la part de données inconnues représente les HMO manquants.

**Figure 10 – Distribution des patients par type d'assurance**

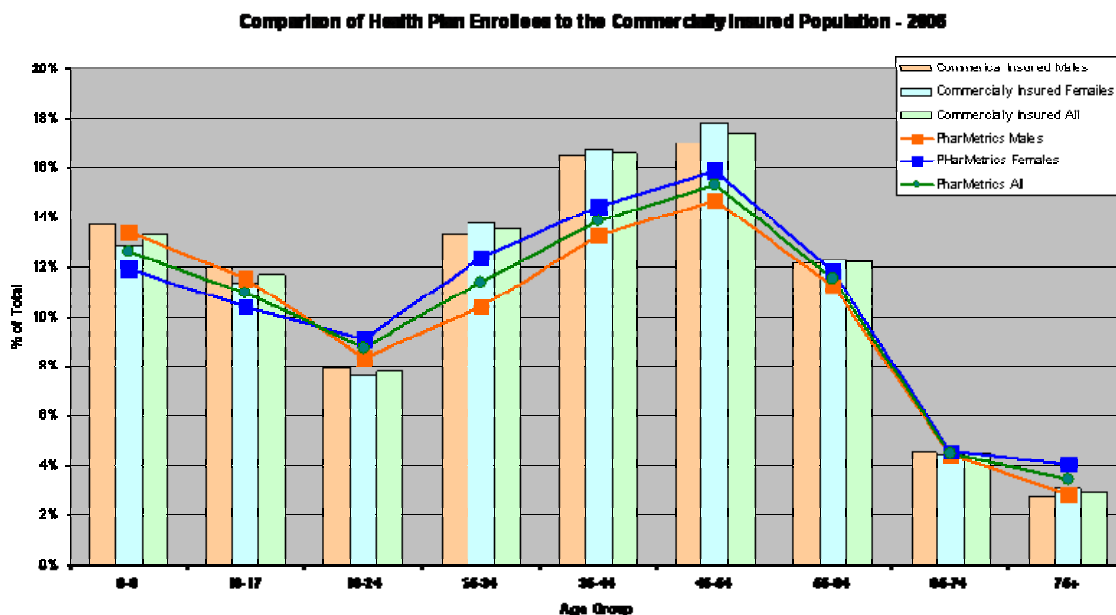


### 3.4.2 Représentativité de la base

La base PharMetrics couvre une très large population d'assurés au sein des Etats-Unis. Elle ne sera donc pas représentative des 15% de personnes sans assurance ou des presque 30% de personnes couvertes par des régimes publics puisque ces derniers ont une approche différente à la santé.

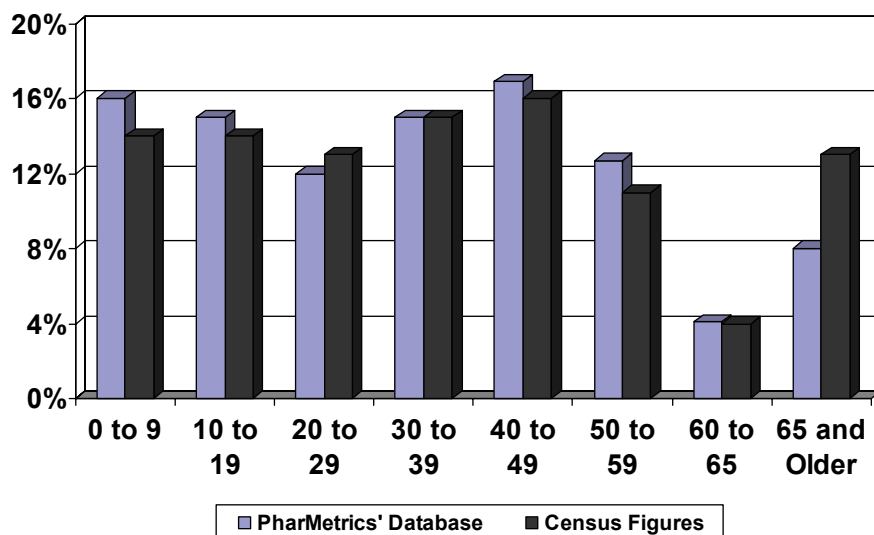
Si l'on compare la population de PharMetrics à l'ensemble de la population d'assurance privées, les populations sont assez semblables en termes d'âges et de sexe (Figure 11). La population des 18-24 est légèrement plus représentée dans PharMetrics et la population des 25-54 moins représentée.

**Figure 11 – Représentativité de PharMetrics par rapport aux assurés privés**



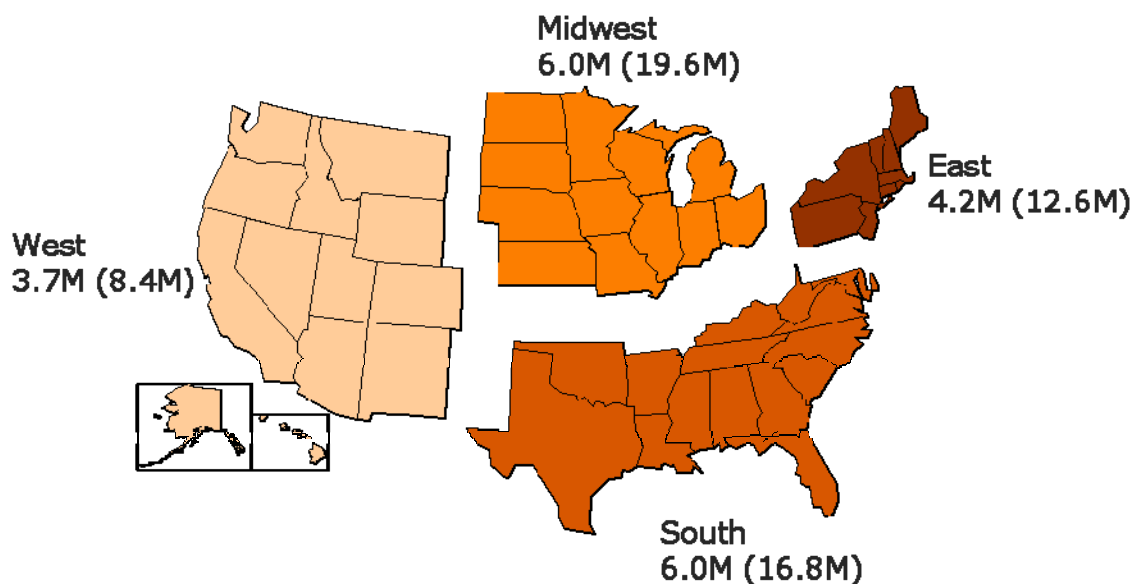
Si l'on étend cela à la population générale des Etats-Unis, PharMetrics est assez représentative en termes d'âge jusqu'à 65 ans (Figure 12), puis ne couvre plus qu'une partie de la population, l'assurance Medicare prenant alors le relais pour beaucoup de personnes.

**Figure 12 – Représentativité de PHARMetrics en terme d'âge**



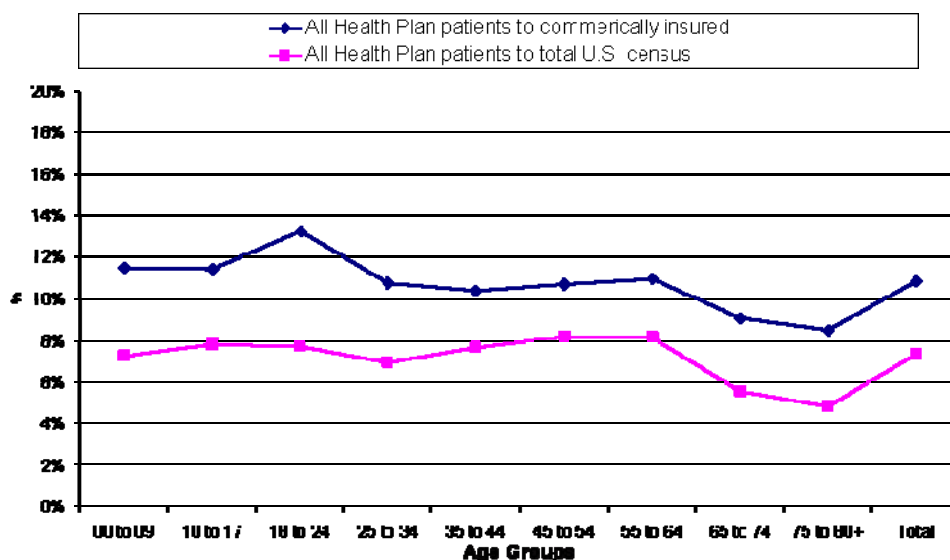
Enfin, PharMetrics est assez représentative en termes géographiques, les 4 régions définies couvrant environ 1/3 de la population de chacune des 4 régions pré-définies (voir Figure 13), la région ouest étant plus largement couverte (presque pour moitié).

**Figure 13 – Représentativité géographique de PharMetrics**



En résumé (Figure 14), la base PharMetrics couvre environ 11% de la population couverte par des plans d'assurance privée, et presque 8% de la population recensée aux Etats-Unis. Les tranches d'âge les moins bien couvertes sont les personnes âgées de plus de 65 ans (4 à 6% de la population totale et 8 à 10% de la population d'assurance privée).

**Figure 14 – Proportion de la population couverte par PharMetrics**



### 3.4.3 Limites de la base

Les données de Pharmedics contiennent certaines limites qu'il est important de connaître au préalable de leur utilisation.

1. *Le délai d'information.* Ces données ne sont pas disponibles en temps réel. Il existe un délai lié au processus de transmission, de vérification ou encore de demande d'informations complémentaires par l'intermédiaire des assurances, puis de transmission et de traitement de la demande de remboursement par PharMetrics. Ces nombreuses étapes, encore gérées sous format papier, peuvent prendre jusqu'à 2 à 6 mois avant qu'une information complète soit enregistrée dans la base de données.

Le concept de donnée « complète » est également complexe, et il est difficile de connaître avec précision la date à partir de laquelle les données sont complètes.

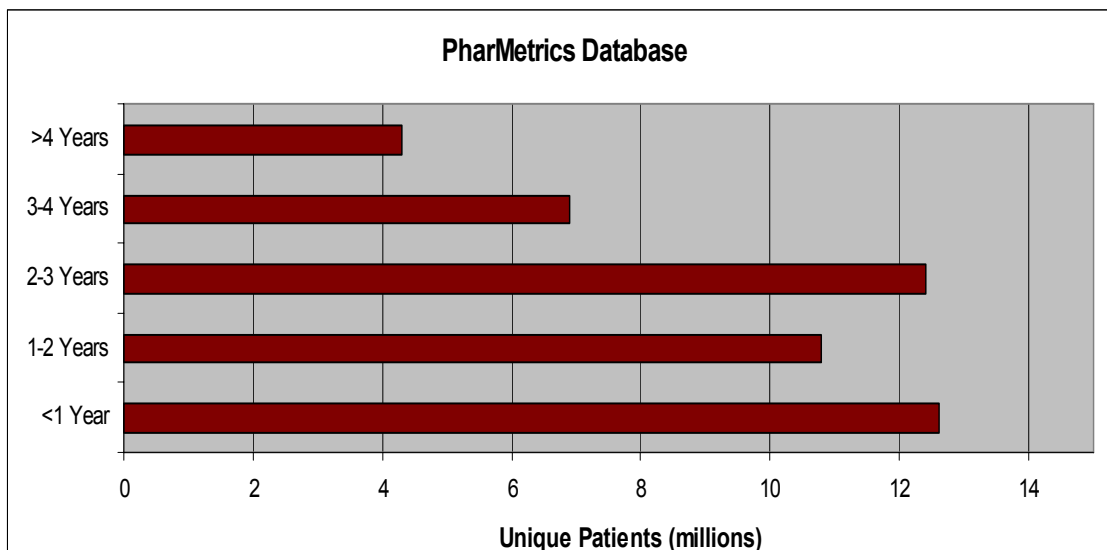
2. *Le manque de granularité.* Les compagnies d'assurance mettent la priorité sur les éléments permettant un traitement rapide et précis. Par exemple, si un hôpital a passé avec une assurance un contrat de remboursement basé sur une combinaison diagnostic-nombre de jours d'hospitalisation, alors la compagnie d'assurance ne va pas collecter d'informations détaillées relatives à l'activité pendant le séjour du patient à l'hôpital. Au contraire, si un médecin est remboursé sur la base d'une certaine procédure (c'est-à-dire sur le report d'un code spécifique), alors la précision sur ce code sera très importante.

3. *une marge d'erreur inéluctable,* liée à la taille de la base. Des erreurs manifestes (telles qu'une personne de 75 ans donnant naissance à un enfant ou un homme subissant une hystérectomie) peuvent être observées. La philosophie de PharMetrics est de ne pas changer ces données, mais plutôt de retenir l'intégrité des données entrant dans la base, et d'assurer que les erreurs restent ponctuelles plutôt que systématiquement liées à une donnée ou un contributeur. PharMetrics évalue chaque soumission de donnée venant d'un contributeur en regard d'un niveau de qualité très strict. De plus, des contrôles précis sont effectués sur les extractions ou les études, en fonction des requêtes d'inclusion / exclusion faites par les chercheurs. Cette approche est considérée comme la plus robuste vis-à-vis de la qualité des données, et permet au chercheur d'ajuster la base à ses besoins.

3. *une durée de suivi des patients limitée,* liée au changement assez fréquent d'assurance. En effet, l'essentiel des assurances privées est contracté par des employeurs. un employé qui change d'emploi change donc d'assurance ; le turn-over étant assez élevé aux Etats-Unis, cela se répercute nécessairement sur les assurances. Par ailleurs, le secteur de l'assurance étant en évolution afin de minimiser les dépenses et des options nouvelles étant proposées régulièrement (voir §

précédent), les employeurs remettent en question leur choix régulièrement, parfois annuellement ; de ce fait un employé qui ne change pas d'emploi change parfois de contrat d'assurance. En conséquence, la durée de suivi d'un assuré dans la base est souvent limitée, ce qui peut être gênant pour un suivi de pathologies chroniques comme la dépression. Comme l'indique la Figure 15, la durée est inférieure à 2 ans pour presque la moitié des patients et inférieure à 3 ans pour les  $\frac{3}{4}$ .

**Figure 15 – Durée de suivi des assurés dans la base PHARMetrics**



*Données de PharMetrics Patient-Centric Database dates du 21/11/2005*



## DEUXIEME PARTIE : TRAVAIL DE RECHERCHE

# 1 EVOLUTION DE LA CONSOMMATION DES ANTIDEPRESSEURS

## 1.1 CONTEXTE ET OBJECTIF

L'environnement autour de la dépression a connu une évolution remarquable au cours des 20 dernières années, qu'il s'agisse de la perception de la pathologie ou de son traitement.

On a pris conscience au cours de ces dernières décennies de la nécessité de déstigmatiser la dépression, d'en améliorer la connaissance, le diagnostic et la prise en charge, et de nombreuses initiatives ont été développées.

A la fin des années 1980, les autorités de santé ont initié des campagnes de sensibilisation et d'éducation auprès du grand public et de la communauté médicale afin de favoriser la reconnaissance et le traitement de la dépression.(120) En 1991, la journée nationale de dépistage de la dépression était instaurée aux Etats-Unis pour accroître la prise de conscience autour de la dépression et son traitement. De la même façon, la Journée Européenne de la Dépression a été créée en 2003 par l'organisation non-gouvernementale « European Depression Association » co-fondée par l'Association France-Dépression, avec son siège à Bruxelles. Chaque année, une journée est organisée dans tous les pays d'Europe, consacrée à la prise de conscience de l'importance des troubles dépressifs et à la manifestation d'une volonté commune d'exiger les solutions les mieux adaptées. L'événement concerne le grand public, les professionnels de la santé, les chefs d'entreprise et associations de patients. Elle touche également le monde politique par l'impact que la dépression a sur les patients, leur famille, la société, et l'économie tout entière.

En parallèle, des efforts institutionnels ont été développés pour améliorer le diagnostic de la dépression et influencer les pratiques médicales. Ces efforts ont abouti à la rédaction de recommandations de traitement de la part des autorités de santé (77;78) ou de groupes d'experts (76;121).

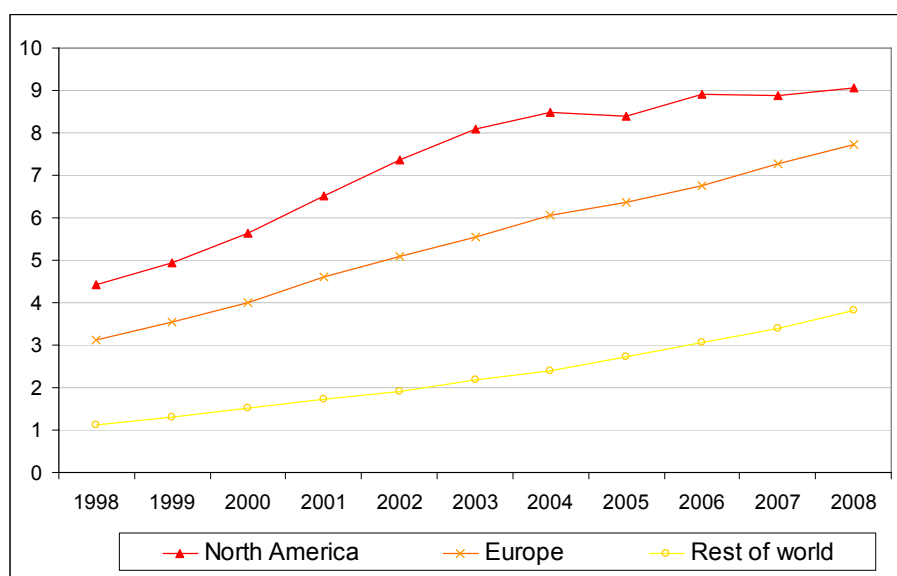
L'industrie pharmaceutique a joué un rôle non négligeable dans ce phénomène, et l'essor considérable de la consommation d'antidépresseurs n'y est pas étranger; la mise à disposition de nouvelles molécules mieux tolérées a permis aux médecins de traiter davantage de patients et de se familiariser avec la pathologie. Par ailleurs, l'industrie a développé des campagnes promotionnelles importantes auprès des professionnels de santé et plus récemment auprès des patients, de façon directe ou indirecte à travers les sites internet de suivi de patients, ce qui contribue à faire accepter la dépression. (122;123)

De fait, la dépression et l'usage des antidépresseurs sont maintenant fréquemment et largement présentés dans les médias (magazine, émission télévisées) ce qui a contribué à banaliser et la pathologie qui pouvait être stigmatisée par le passé, et l'usage des antidépresseurs qui sont presque apparentés à des produits de vie courante. Par exemple, le prozac est devenu un synonyme d'antidépresseur en France, et les antidépresseurs sont communément appelés « Lykkepiller » en danois, c'est-à-dire « pilules du bonheur ». En parallèle, une nouvelle génération d'outils de dépistage et de diagnostic a été développée, facilitant l'identification plus rapide et efficace de la dépression en pratique courante.(124;125)

Conséquences de cela, on a observé lors des 3 dernières décennies, une augmentation drastique de la consommation des antidépresseurs et en même temps une transformation dans la nature des traitements administrés. (103;126)

Les Etats-Unis sont responsables de près de la moitié de la consommation mondiale d'antidépresseurs et l'Europe de près du tiers restant (Figure 16).

**Figure 16 Consommation d'antidépresseurs depuis 1998**



Volume en milliards d'unités des ventes d'antidépresseurs en Amérique du Nord (North America), Europe, Amérique Latine (Latin America) et le reste du monde (AAA ou Asie, Afrique et Australie) – Source IMS

Si de nombreuses études ont décrit le phénomène au niveau d'un pays (127-130), et analysé les changements entre classes d'antidépresseurs, il n'existe pas de comparaison internationale de cette évolution. De même, il n'existe pas à ce jour d'analyse rapportant l'évolution de la consommation des antidépresseurs à celle des dépenses de santé.

Afin de mieux appréhender ce phénomène, nous nous sommes intéressés à décrire l'évolution de la consommation des antidépresseurs dans différents pays, avec pour objectifs de comprendre comment ces pays ont évolué dans la nature des différentes classes d'antidépresseurs administrés et le niveau de consommation et de comparer l'évolution de la consommation des antidépresseurs à celle des dépenses nationales (PIB) et de santé pour chaque pays, afin de mettre en évidence d'éventuelles similitudes ou spécificités entre les pays. Les observations seront mises en perspective d'évènements extérieurs tels que l'arrivée de génériques, de recommandations ou de campagnes développées par les autorités de santé.

## **1.2 METHODOLOGIE**

### **1.2.1 Sources de données**

#### **1.2.1.1 Données de vente**

Une des principales sources d'information commerciale sur l'utilisation des antidépresseurs est issue de la société IMS-Health<sup>1</sup> qui permet d'appréhender les données de ventes en volume et en valeur pour toutes les classes thérapeutiques de produits issus de prescriptions.

Les données IMS-Health sont collectées dans de nombreux pays. Les données sont issues d'échantillons représentatifs de pharmacies, puis extrapolées à l'échelle nationale selon la méthodologie du sondage stratifié (les variables de contrôle sont pour la France par exemple: les régions, la typologie d'environnement de l'officine, le chiffre d'affaire des officines).

Les données IMS-Health sont recueillies en nombre de boîtes vendues en officine, puis traduites en nombre de DDD (Defined Daily Dose). La DDD est une unité de mesure établie par l'OMS pour des raisons de recherche. Elle est définie comme 'la dose moyenne journalière de maintenance d'un médicament utilisé dans son indication principale chez l'adulte'. Elle ne reflète pas nécessairement l'utilisation réelle d'un médicament, mais elle permet d'évaluer des tendances dans la consommation ou de comparer les groupes de patients. Si un antidépresseur est prescrit à une dose supérieure à la DDD, c'est-à-dire par exemple quand le escitalopram est prescrit à 20 mg pour 1 mois chez un patient sévère, les données présentées par IMS-Health sont 2 DDD pour 30 jours (la DDD étant de 10mg), soit 60 DDD à la date de la délivrance par la pharmacie.

---

<sup>1</sup> IMS-Health est une société d'information médicale...

### **1.2.1.2 Dépenses nationales et dépenses de santé**

Le pouvoir d'achat est également un facteur important à prendre en compte dans les comparaisons internationales car il va grandement déterminer la propension à payer. Il est clair que les pays à bas revenu ne pourront pas se permettre d'investir autant dans la santé que les pays riches. Les disparités évidentes de PIB sont donc un facteur à intégrer dans ces analyses. De même à PIB identique les choix politiques de chaque pays vont conditionner les dépenses de santé et de produits pharmaceutiques.

Les données du PIB et la part des dépenses nationales allouées à la santé et plus spécifiquement à la santé mentale ont été obtenues dans les bases de données internationales de l'OMS (5).

Les données de population générale proviennent de l'ONU, (World Population Prospects: The 2008 Revision, <http://esa.un.org/unpp>) et les années entre 2000 et 2010 ont été extrapolées linéairement.

### **1.2.1.3 Evènements extérieurs**

Les évènements liés à l'évolution du marché des antidépresseurs ont été recherchés sur bases de données internationales de littérature (Medline, EMBASE), et sur les bases de données nationales des autorités de santé ou de prix, les organismes de recommandations ou d'information. Par exemple pour la France, la Haute Autorité de Santé -HAS, le Comité Economique des produits de santé -CEPS, l'Institut de Recherche et de Documentation en Economie de Santé -IRDES ; pour l'Allemagne, les autorités -G-BA (Der Gemeinsame Bundesausschuss), l'Institut d'évaluation clinique (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) -IQWiG, et le centre d'information -DIMDi (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information), pour le Royaume Uni, le National Health Service -NHS, ainsi que les organismes d'évaluation, National Institute for Clinical Excellence -NICE, le Scottish Medicine Consortium -SMC ; pour les Etats-Unis, l'Agency for Healthcare Research and Quality -AHRQ, le VA Technology assessment programm -VATAP, les centres for Medicare and Medicaid services -CMS etc. Au niveau européen, les sites de l'European Medicine Agency -EMA- et du réseau européens des organismes de recommandations, l'EUnetHTA.

### 1.2.2 Produits d'intérêt

Les données IMS-Health ont été extraites pour les antidépresseurs répertoriés dans la classification ATC<sup>2</sup> (Anatomical, Therapeutic and Chemical, Anatomique, Thérapeutique et Chimique), développée afin d'harmoniser la méthodologie suivie dans les études d'utilisation.

La classification divise les médicaments en 14 groupes, selon l'organe ou le système sur lequel ils agissent et/ou leurs caractéristiques thérapeutiques et chimiques ; les antidépresseurs sont codés N06A (N pour Système Nerveux Central, 06 pour psychoanaleptiques, A pour antidépresseurs ; puis au sein de ce groupe, 6 catégories sont créées, reflétant essentiellement les classes d'antidépresseurs que nous avons présentées dans le chapitre précédent.

Les données issues d'IMS-Health ont été groupées selon une classification légèrement modifiée par rapport à celle de l'OMS, afin de refléter davantage l'utilisation actuelle des antidépresseurs (voir Tableau 9).

Ainsi, les produits majoritairement prescrits sont les antidépresseurs de seconde génération, à savoir les ISRS et IRSN. Ces derniers, qui appartiennent au groupe hétéroclite des 'autres antidépresseurs (N06AX) de la classification ATC, ont donc été distingués dans un groupe propre, codé IRSN. Par ailleurs, les inhibiteurs de la monoamine oxidase ne représentent qu'une catégorie mineure d'antidépresseurs, de moins en moins utilisée. Ils ont été ajoutés au groupe 'autres antidépresseurs'. La selegiline (code N04BD01), un IMAO initialement destiné à la maladie de Parkinson, a reçu l'accord de la FDA dans la dépression en 2006, et est également prise en compte dans cette étude.

Enfin, le bupropion, enregistré aux EU pour la dépression, représente une part non négligeable des prescriptions aux Etats-Unis. Codé N06AX, il est inclus dans la catégorie 'autres antidépresseurs'.

---

<sup>2</sup> La classification ATC a été développée dans les années 1970 par des chercheurs norvégiens à la suite d'un symposium sur la consommation des médicaments (Oslo, 1969), où la nécessité de développer une échelle internationale unique a été reconnue. En 1981, l'OMS a recommandé l'utilisation de cette classification pour la réalisation d'études internationales d'utilisation de médicaments, et en a confié la gestion à un organisme créé pour cette mission : le Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology du WHO (établi à Oslo en 1982). Ce centre continue de gérer et mettre à jour l'échelle.

**Tableau 9 - Classification des antidépresseurs utilisée dans ce travail**

Code	Appellation
TCA	Inhibiteurs non sélectifs de la recapture de mono-amines (=N06AA)
ISRS	Inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine (=N06AB)
IRSN	Inhibiteurs non sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (pris dans N06AX)
Autres	Autres antidépresseurs (reste de N06AX dont bupropion ; IMAO : N06AF, N06AG ;

### **1.2.3 Années d'intérêt**

Les premiers antidépresseurs ont été commercialisés dans les années 1960, mais c'est surtout avec la commercialisation des ISRS dans les années 1990 que le marché des antidépresseurs a vu son essor.

Il a donc été jugé pertinent de retracer l'évolution des ventes d'antidépresseurs depuis le début des années 1990 à nos jours. Les données sources n'étant disponibles qu'à partir des 1998, les données seront retracées sur la période 1998 – 2008 et les analyses faites sur les 10 dernières années, soit de 1999 à 2008.

### **1.2.4 Pays d'intérêt**

La consommation des antidépresseurs est surtout le fait des Etats-Unis et de l'Europe, et au sein de cette dernière, des 5 grands, c'est-à-dire la France, l'Allemagne, le Royaume-Unis, l'Espagne et l'Italie. Afin d'étendre notre recherche et de voir si d'autres grands (démographiquement parlant) pays ou les pays anciennement d'Europe de l'Est répondent à d'autres types de consommation et d'évolution, nous avons également considéré la Grèce, la Pologne, la Hongrie et la République Tchèque, soit au total 10 pays.

### **1.2.5 Analyse des données**

#### **1.2.5.1 Analyse descriptive**

Les données en volume collectées par pays et par molécules ont été compilées par médicament et par classe, en volume annuel.

Des histogrammes ont été réalisés pour décrire de façon graphique l'évolution par pays des classes d'antidépresseurs.

### **1.2.5.2 Analyse factorielle des correspondances**

Dans un premier temps, une analyse factorielle des correspondances (AFC) a été réalisée de façon exploratoire, afin d'identifier au sein de ces nombreuses données, d'éventuels groupes à analyser conjointement. Elle a servi à déterminer et à hiérarchiser toutes les dépendances entre les lignes et les colonnes du tableau croisé de contingence.

L'AFC est une méthode mathématique d'analyse des données qui a pour objectif de résumer au mieux des données complexes en les projetant sur deux (parfois trois) axes en minimisant la perte d'information. Chacun des  $n$  individus à comparer est caractérisé par  $p$  variables. Lorsque  $p=2$ , il est aisé de représenter ces individus sur un plan et de déterminer visuellement l'existence de groupe d'individus. Pour  $p>3$ , il devient impossible d'envisager directement l'ensemble des données et on a recours à des méthodes géométriques type AFC.

Le principe de ces méthodes est de partir sans a priori sur les données et de les décrire en analysant la hiérarchisation de l'information présente dans les données. Pour ce faire, les analyses factorielles étudient l'inertie du nuage de points ayant pour coordonnées les valeurs présentes sur les lignes du tableau de données.

La "morphologie du nuage" et la répartition des points sur chacun de ces axes d'inertie permettent alors, de rendre lisible et hiérarchisée l'information contenue dans le tableau. Mathématiquement, après avoir centré et réduit le tableau de données que l'on a affecté d'un système de masse (par exemple, les sommes marginales de chaque ligne), on calcule la matrice d'inertie associée et on la diagonalise (la répartition de l'information selon les différents axes est représentée par l'histogramme des valeurs propres). On effectue alors un changement de base selon ses vecteurs propres, c'est-à-dire selon les axes principaux d'inertie du nuage de points. On projette alors les points figurant chaque ligne sur les nouveaux axes. L'ensemble de l'information est conservée, mais celle-ci est maintenant hiérarchisée, axe d'inertie par axe d'inertie. L'histogramme des valeurs propres permet de voir le type de répartition de l'information entre les différents axes et l'étendue en dimension de celle-ci.

Le premier axe d'inertie oppose les points, c'est-à-dire les lignes du tableau ayant les plus grandes distances ou "différences". La première valeur propre d'inertie, (associée à ce premier axe) mesure la quantité d'information présente le long de cet axe, c'est-à-dire dans cette opposition. On analyse ainsi les différents axes, en reconstituant progressivement la totalité des données.

Pour chaque point représentatif des lignes ou des colonnes du tableau de données, nouvel axe par nouvel axe, on s'intéresse à ses nouvelles coordonnées, au cosinus



carré de l'angle avec l'axe (ce qui est équivalent à un coefficient de corrélation), ainsi qu'à sa contribution à l'inertie expliquée par l'axe (c'est-à-dire à sa contribution à la création de l'axe).

Deux contraintes particulières sur les données sont à signaler : d'une part, les tableaux ne peuvent comporter de cases vides et d'autre part, seules des valeurs positives sont permises. Cela n'a pas posé de problème dans notre analyse dans la mesure où nous n'avions pas de données manquantes ou nulles.

Dans notre analyse, les individus étaient les couples volume de la classe / habitant-année par pays et les différentes dimensions les 10 pays. Les classes sont présentées en 1 pour ISRS, 2 pour IRSN, 3 pour TCA, et 4 pour les autres.

### **1.2.5.3 Comparaison entre pays et années**

Les données ont été comparées entre pays et années de façon descriptive. Des représentations graphiques sous forme d'histogramme par classe ont permis d'observer l'évolution de la consommation des antidépresseurs en fonction du temps. Une comparaison a également été faite entre les pays sur la base d'observations rapportées à la population.

## **1.3 RESULTATS**

### **1.3.1 Evolution de la consommation des antidépresseurs par pays**

Les données de consommation obtenues pour chaque pays sont présentées en sous forme graphique pour chaque pays.

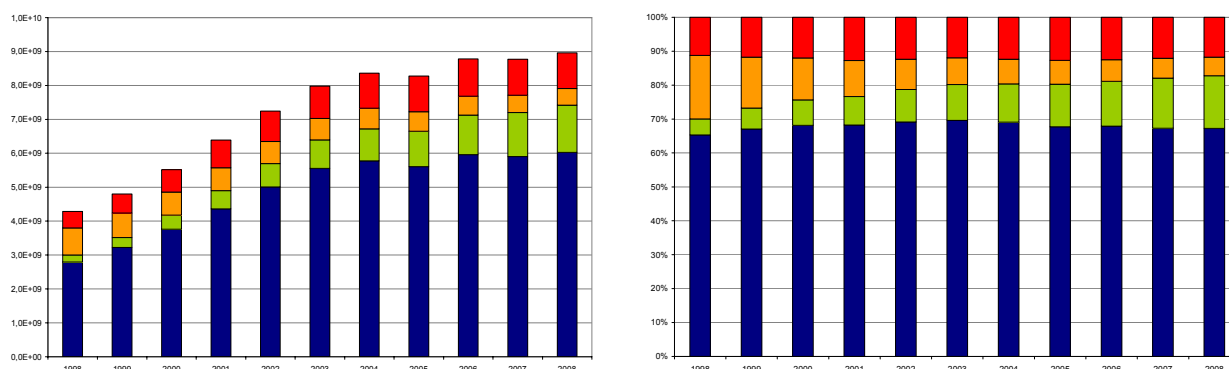
#### **1.3.1.1 Consommation aux Etats-Unis 1998-2008**

La Figure 17 montre l'évolution des ventes d'antidépresseurs aux Etats-Unis de 1998 à 2008. La figure de gauche présente le volume vendu, en valeur absolue de DDD et la figure de droite présente ces mêmes données en valeur relative (répartition par classe de 100 % des ventes de chaque année).

Le volume de la consommation a doublé entre 1998 (environ 4 milliards de DDD) et 2008 (environ 9 milliards de DDD), avec un taux d'accroissement annuel moyen de 7.7%.

Cette évolution s'est faite à un rythme qui se ralentit dans le temps, et l'on peut distinguer 2 phases, une phase de croissance rapide de 1998 à 2003 (taux de croissance annuel moyen de 13.3 %) puis une phase de stabilisation entre 8 et 9 milliards de DDD annuels entre 2003 et 2008.

**Figure 17 - Consommation d'antidépresseurs aux Etats-Unis de 1998 à 2008**



Légende: **ISRS**, **IRSN**, **TCA**, **Autres**

Volume en DDD (en valeur absolue à gauche et relative à droite)

Si l'on considère les classes d'antidépresseurs, cette évolution est portée par la stabilité des volumes de vente des ISRS et la croissance du volume des IRSN au détriment des TCA (Figure de droite).

La part des ISRS est majoritaire, puisqu'ils représentent 2/3 des antidépresseurs vendus aux Etats-Unis, et ce de façon quasi constante depuis 1998. La pénétration du marché des antidépresseurs par les ISRS est déjà effectuée en 1998, l'évolution qui suit correspond à un élargissement du marché.

La part des IRSN en revanche, évolue largement au cours de cette période pour représenter 15,5% du volume de ventes en 2008, au détriment des TCA – essentiellement l'amitriptyline (5.5%).

Les autres produits restent relativement stables, aux alentours de 12 % du volume du marché. Ces produits sont constitués essentiellement de Bupropion, Trazodone et Mirtazapine.

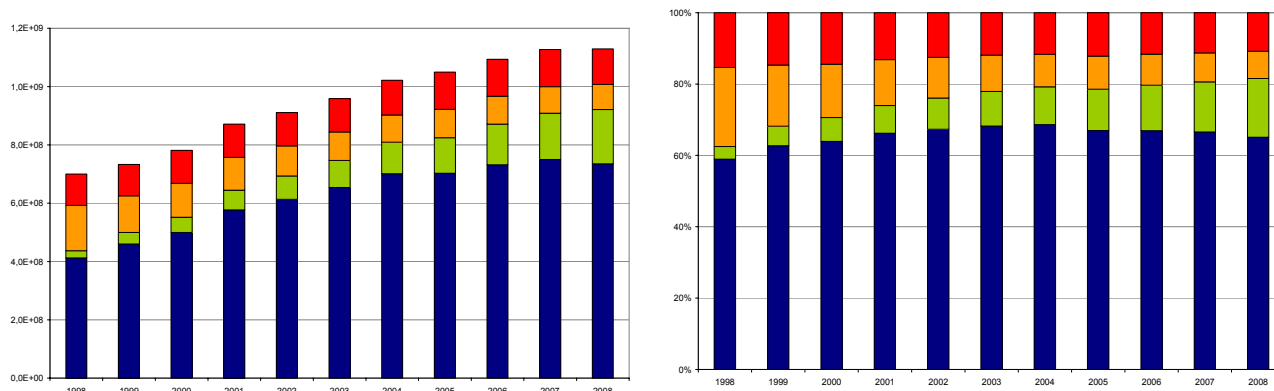
### **1.3.1.2 Consommation en France 1998-2008**

Le volume de la consommation a été multiplié par 1.6 entre 1998 (environ 900 millions de DDD) et 2008 (environ 1,1 milliards de DDD), avec un taux d'accroissement annuel moyen d'environ 5%.

Figure 18 montre l'évolution de la consommation d'antidépresseurs en France de 1998 à 2008. La figure de gauche présente le volume vendu, en valeur absolue de DDD et la figure de droite présente ces mêmes données en valeur relative (répartition par classe de 100 % des ventes de chaque année).

Le volume de la consommation a été multiplié par 1.6 entre 1998 (environ 900 millions de DDD) et 2008 (environ 1,1 milliards de DDD), avec un taux d'accroissement annuel moyen d'environ 5%.

**Figure 18 Consommation d'antidépresseurs en France de 1998 à 2008**



Légende: **ISRS**, **IRSN**, **TCA**, **Autres**

Volume en DDD (en valeur absolue à gauche et relative à droite)

Cette évolution s'est faite comme aux Etats-Unis, à un rythme qui se ralentit dans le temps, et l'on peut distinguer 2 phases, une phase de croissance rapide de 1998 à 2004 cependant moins rapide qu'aux Etats-Unis (taux de croissance annuel moyen de 6,5 %) puis une phase de progression plus lente autour de 1 milliard de DDD annuels entre 2004 et 2008.

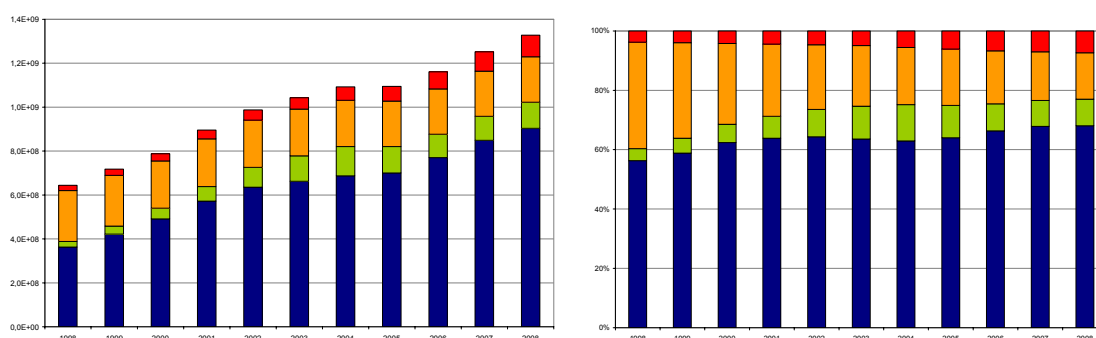
Si l'on considère les différentes classes d'antidépresseurs, on distingue également deux périodes : jusqu'en 2004, l'augmentation des volumes en France est portée essentiellement par les ISRS (Figure de droite) dont la part, majoritaire sur toute la période, passe de 59 à 69% du volume des antidépresseurs, et celles des IRSN dont la part passe de 3.5 à 10.6%. Après 2004, les IRSN gagnent des parts de marché sur les ISRS dont la part relative n'augmente plus, voire régresse légèrement. En 2008, les ISRS représentent 65.1% des volumes, et les IRSN 16.5%.

Sur l'ensemble des deux périodes, cette évolution se fait au détriment de celles des TCA –essentiellement la clomipramine- (qui passent de 22.2 à 7.6 %) et des autres antidépresseurs (qui passent de 15.4 à 10.8 % du marché). Ces derniers sont constitués essentiellement par tianeptine et miansérine.

### 1.3.1.3 Consommation au Royaume-Uni 1998-2008

La Figure 19 montre l'évolution de la consommation d'antidépresseurs au Royaume-Uni de 1998 à 2008. La figure de gauche présente le volume vendu en valeur absolue de DDD et la figure de droite présente ces mêmes données en valeur relative (répartition par classe de 100 % de la consommation de chaque année).

**Figure 19 - Consommation d'antidépresseurs au Royaume Uni 1998 2008**



Légende: **ISRS**, **IRSN**, **TCA**, **Autres**

Volume en DDD (en valeur absolue à gauche et relative à droite)

L'évolution du volume de la consommation d'antidépresseurs est plus marquée au Royaume Uni ; elle est relativement stable sur la période (avec peut-être un léger fléchissement de l'accroissement sur la période 2004-2005) mais l'on n'observe pas de phase de stabilisation durable.

Le volume de la consommation a doublé entre 1998 (644 millions de DDD) et 2008 (1.33 milliards), avec un taux d'accroissement annuel moyen de 7.5%.

Si l'on considère les différentes classes d'antidépresseurs, cette évolution est portée (Figure de droite) par l'évolution:

- essentiellement des ISRS dont la part, passe de 56.3% en 1998 à 68.0% en 2008
- des IRSN dont la part passe de 4.1 à 9.0% du marché. On peut noter qu'ils décroissent depuis 2004.
- des autres antidépresseurs (3.8 à 7.4%) essentiellement mirtazapine

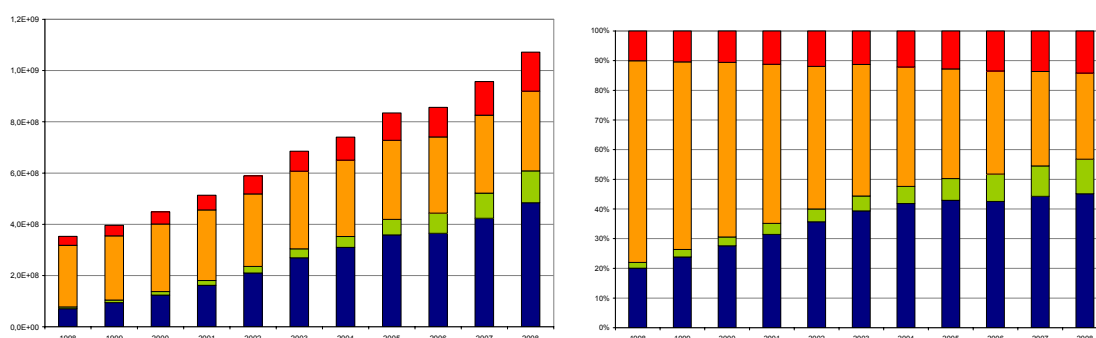
Contrairement à la France, les ISRS continuent à gagner en part relative, alors que les IRSN régressent depuis 2004 où ils ont atteints leur part de marché maximum à 12.2%.

Sur l'ensemble de la période, cette évolution se fait au détriment de celles des TCA – amitriptyline- qui passent de 35.9 à 15.6 %.

### 1.3.1.4 Consommation en Allemagne 1998-2008

La Figure 20 montre l'évolution de la consommation d'antidépresseurs en Allemagne de 1998 à 2008. La figure de gauche présente la le volume vendu en valeur absolue de DDD et la figure de droite présente ces mêmes données en valeur relative (répartition par classe de 100 % de la consommation de chaque année).

**Figure 20 - Consommation d'antidépresseurs en Allemagne de 1998 2008**



Légende: **ISRS**, **IRSN**, **TCA**, **Autres**

Volume en DDD (en valeur absolue à gauche et relative à droite)

L'évolution du volume de la consommation d'antidépresseurs est encore plus marquée en Allemagne, où la croissance évolue à un rythme encore soutenu en 2008. La consommation a triplé entre 1998 (350 millions de DDD) et 2008 (1.07 milliard). Le taux d'accroissement annuel moyen est de 11.7% sur cette période.

Si l'on considère les différentes classes d'antidépresseurs, la répartition est très différente des autres pays étudiés (Figure de droite). Elle se caractérise par une forte part donnée aux TCA (67.9% de la consommation en 1998) bien que sur le déclin (29.0% en 2008 essentiellement amitriptyline et opipramol). La part réservée aux ISRS est croissante (de 20.0 à 45.1% sur la période) ainsi que celle des IRSN (de 1.9 à 11.6%). La part portée par les autres antidépresseurs passe de 10.1% à 14.2% des ventes. Ces antidépresseurs sont essentiellement la mirtazapine.

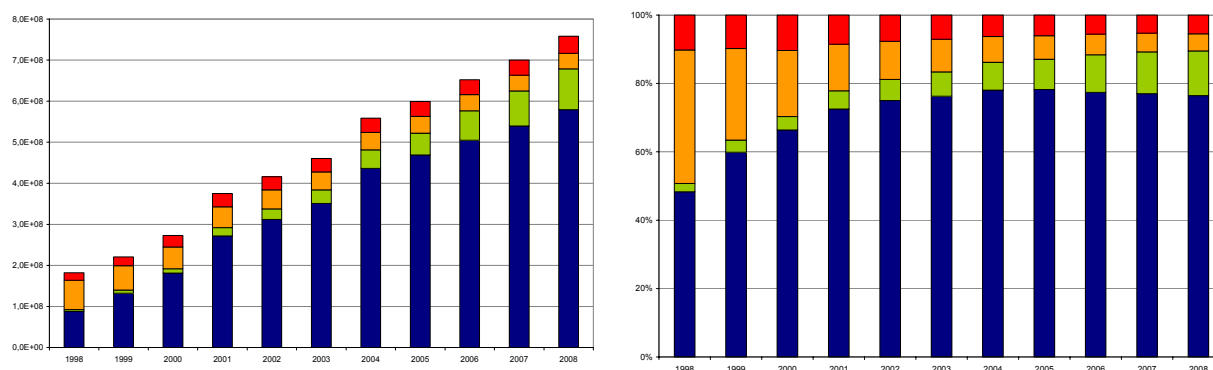
### 1.3.1.5 Consommation en Italie 1998-2008

La Figure 21 montre l'évolution des ventes d'antidépresseurs en Italie de 1998 à 2008. La figure de gauche présente le volume vendu en valeur absolue de DDD et la figure de droite présente ces mêmes données en valeur relative (répartition par classe de 100 % des ventes de chaque année).

L'évolution du volume de la consommation d'antidépresseurs est également marquée en Italie, et comme en Allemagne, la croissance évolue à un rythme encore soutenu en 2008.

Le volume de la consommation a quadruplé entre 1998 (182 millions de DDD) et 2008 (758 millions), avec un taux d'accroissement annuel moyen de 15.3%. On peut noter une légère accélération dans la consommation après l'année 2000, date à partir de laquelle des antidépresseurs sont remboursés sans restriction.

**Figure 21 Consommation d'antidépresseurs en Italie de 1998 à 2008**



Légende: **ISRS**, **IRSN**, **TCA**, **Autres**

Volume en DDD (en valeur absolue à gauche et relative à droite)

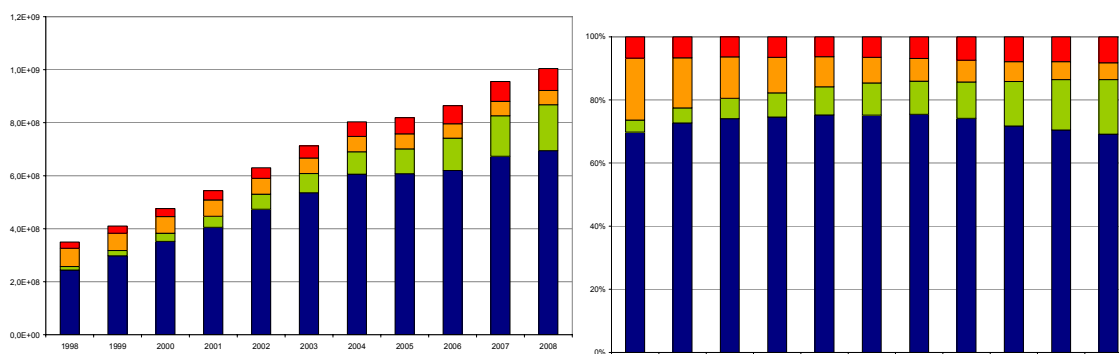
Si l'on considère les classes d'antidépresseurs, cette évolution comporte deux phases. La part des ISRS augmente entre 1998 et 2004 (48.3 à 78.1 % du volume) puis reste stable voire régresse légèrement jusqu'à 2008 (76.4%). Les IRSN progressent également de 2.4 à 13.1% du volume de 1998 à 2008, au détriment des TCA sur toute cette période (39.0 à 5.0% amitriptyline et clomipramine essentiellement) et des ISRS à partir de 2004.

Les autres produits régressent de 10.2 à 5.5% du volume du marché. Ils sont constitués essentiellement de mirtazapine et trazodone.

### **1.3.1.6 Consommation en Espagne 1998-2008**

La Figure 22 montre l'évolution des ventes d'antidépresseurs en Espagne de 1998 à 2008. La figure de gauche présente le volume vendu en valeur absolue de DDD et la figure de droite présente ces mêmes données en valeur relative (répartition par classe de 100 % des ventes de chaque année).

**Figure 22 Consommation d'antidépresseurs en Espagne de 1998 à 2008**



Légende: **ISRS**, **IRSN**, **TCA**, **Autres**

Volume en DDD (en valeur absolue à gauche et relative à droite)

L'évolution de la consommation en Espagne est également continue, bien qu'à un rythme moins marqué qu'en Allemagne et Italie. Le volume de consommation a presque triplé entre 1998 (350 millions de DDD) et 2008 (1.00 milliards de DDD), avec un taux d'accroissement annuel moyen de 11.1%. On peut noter, comme au Royaume Uni, un très léger ralentissement dans l'évolution dans les années 2004-2005.

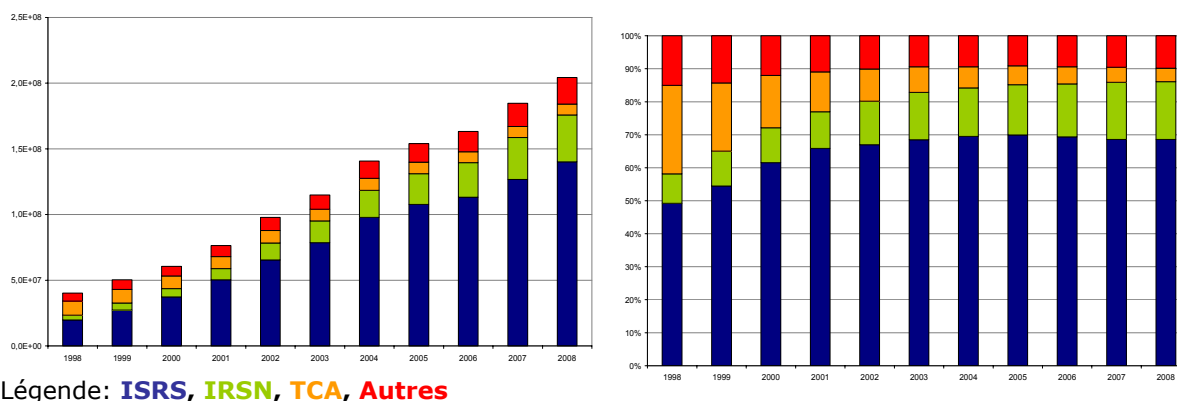
La part des ISRS est majoritaire, puisqu'ils représentent 70% des antidépresseurs vendus en Espagne en 1998 et en 2008. La pénétration du marché des antidépresseurs par les ISRS est déjà effectuée en 1998, l'évolution qui suit correspond à un élargissement du marché, puis il semble que la part diminue légèrement à partir de 2005.

La part des IRSN en revanche, évolue largement au cours de cette période pour représenter 17.3% du volume de ventes en 2008. Cette évolution se fait non seulement au détriment des TCA (qui passent de 19.6% à 5.3% de 1998 à 2008 amitriptyline et clomipramine essentiellement), mais aussi des ISRS (qui passent d'un maximum de 75.4% en 2004 à 69.2% en 2008). Les autres antidépresseurs ont des volumes relativement stables, de 6.8 et 8.2% en 1998 et 2008. En 2008, ce sont essentiellement mirtazapine et trazodone.

### 1.3.1.7 Consommation en Grèce 1998-2008

La Figure 23 montre l'évolution des ventes d'antidépresseurs en Grèce de 1998 à 2008. La figure de gauche présente le volume vendu en valeur absolue de DDD et la figure de droite présente ces mêmes données en valeur relative (répartition par classe de 100 % des ventes de chaque année).

**Figure 23 Consommation d'antidépresseurs en Grèce de 1998 à 2008**



Légende: **ISRS**, **IRSN**, **TCA**, **Autres**

Volume en DDD (en valeur absolue à gauche et relative à droite)

Le volume de la consommation a quintuplé entre 1998 (40.2 millions de DDD) et 2008 (204 millions), avec un taux d'accroissement annuel moyen de 17.7%, à un rythme plus soutenu à partir des années 2000.

Si l'on considère les différentes classes d'antidépresseurs, on distingue deux périodes : jusqu'en 2004, l'augmentation des volumes est portée essentiellement par les ISRS (Figure de droite) dont la part, majoritaire sur toute la période, passe de 49.2 à 69.5% du volume des antidépresseurs, et celles des IRSN dont la part passe de 9.0 à 14.7%. Après 2004, les IRSN gagnent des parts de marché sur les ISRS dont la part relative n'augmente plus, voire régresse légèrement. En 2008, les ISRS représentent 68.6% des volumes, et les IRSN 17.5%.

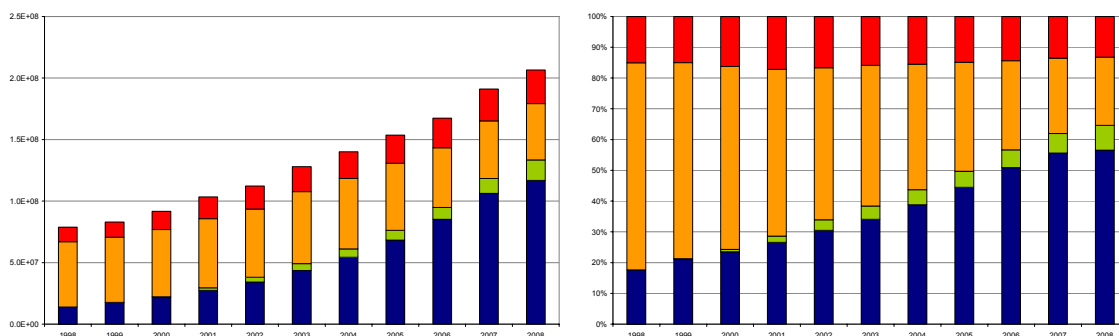
Sur l'ensemble des deux périodes, cette évolution se fait au détriment des TCA (qui passent de 26.8 à 4.1 % et sont essentiellement amitriptyline et clomipramine) et des autres antidépresseurs (qui passent de 15.0 à 9.9 % du marché). Ces produits sont presque exclusivement la mirtazapine.

### 1.3.1.8 Consommation en Pologne 1998-2008

La Figure 24 montre l'évolution des ventes d'antidépresseurs en Pologne de 1998 à 2008. La figure de gauche présente le volume vendu en valeur absolue de DDD et la figure de droite présente ces mêmes données en valeur relative (répartition par classe de 100 % des ventes de chaque année).

**Figure 24 Consommation d'antidépresseurs en Pologne de 1998 à 2008**





Légende: **ISRS**, **IRSN**, **TCA**, **Autres**

Volume en DDD (en valeur absolue à gauche et relative à droite)

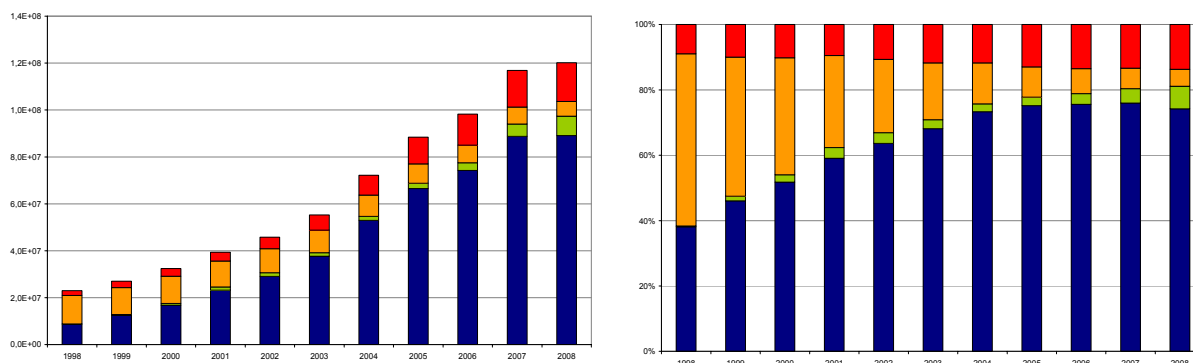
Le volume de la consommation a quadruplé entre 1998 (78.8 millions de DDD) et 2008 (206 millions), avec un taux d'accroissement annuel moyen de 10%. L'évolution du volume des ventes d'antidépresseurs est rapide à partir des années 2000 et se fait même à un rythme qui s'accélère au cours du temps.

Si l'on considère les classes d'antidépresseurs, la Pologne se distingue des autres pays envisagés et se rapproche de l'Allemagne avec une forte croissance des ISRS, qui passent de 17.7% à 56.6% en volume, au détriment des TCA (67.3% en 1998 à 22.2% en 2008 qui sont essentiellement opipramol, clomipramine et amitriptyline) ; les autres antidépresseurs restent stables (12.0% en 1998 à 11.5% en 2008 essentiellement miansérine et tianeptine).

### 1.3.1.9 Consommation en République Tchèque 1998-2008

La Figure 25 montre l'évolution des ventes d'antidépresseurs en République tchèque de 1998 à 2008. La figure de gauche présente le volume vendu en valeur absolue de DDD et la figure de droite présente ces mêmes données en valeur relative (répartition par classe de 100 % des ventes de chaque année).

**Figure 25 Consommation d'antidépresseurs en République Tchèque 1998 2008**



Légende: **ISRS**, **IRSN**, **TCA**, **Autres**

Volume en DDD (en valeur absolue à gauche et relative à droite)

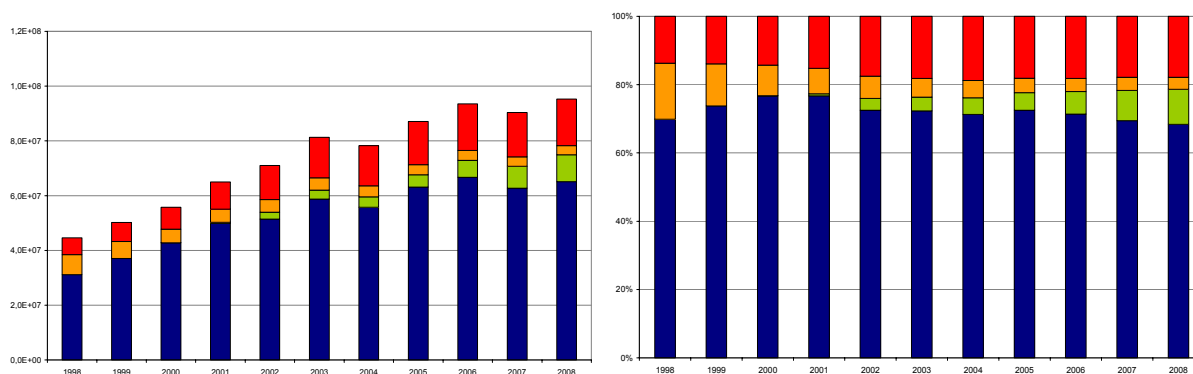
Le volume de la consommation a quintuplé entre 1998 (23 millions de DDD) et 2008 (120 millions), avec un taux d'accroissement annuel moyen de 18.0%. Là encore, l'accroissement du volume des ventes d'antidépresseurs se fait à un rythme qui s'accélère au cours du temps, pour ici se stabiliser entre 2007 et 2008.

Si l'on considère les classes d'antidépresseurs, on retrouve un modèle de type allemand avec une forte part donnée initialement aux TCA (52.7% de la consommation en 1998). Le déclin des TCA est particulièrement marqué (5.2% en 2008 en particulier dosulepin et amitriptyline), du fait d'une croissance forte des IRSR (de 38.1 à 74.2% sur la période) ainsi que des IRSN (de 0.3 à 6.9%). La part portée par les autres antidépresseurs passe de 8.9% à 13.7% des ventes, et repose essentiellement sur mirtazapine et trazodone.

### 1.3.1.10 Consommation en Hongrie 1998-2008

La Figure 26 montre l'évolution des ventes d'antidépresseurs en Hongrie de 1998 à 2008. La figure de gauche présente le volume vendu en valeur absolue de DDD et la figure de droite présente ces mêmes données en valeur relative (répartition par classe de 100 % des ventes de chaque année).

**Figure 26 Consommation d'antidépresseurs en Hongrie de 1998 à 2008**



Légende: **IRSRS**, **IRSN**, **TCA**, **Autres**

Volume en DDD (en valeur absolue à gauche et relative à droite)

Le volume de la consommation a doublé entre 1998 (44.6 millions de DDD) et 2008 (95.3 millions), avec un taux d'accroissement annuel moyen de 7.9%. Ici, l'évolution du volume des ventes d'antidépresseurs est plus proche du modèle observé aux Etats-Unis avec une phase de croissance rapide de 1998 à 2005 (taux de croissance annuel moyen de 12.8 %), puis une phase de stabilisation entre 85 et 95 millions de DDD annuels entre 2003 et 2008.

La part des ISRS est majoritaire, puisqu'ils représentent 70% des antidépresseurs vendus en Hongrie en 1998 et en 2008. La pénétration du marché des antidépresseurs par les ISRS est déjà effectuée en 1998, l'évolution qui suit correspond à un élargissement du marché.

La part des IRSN en revanche, évolue largement au cours de cette période pour représenter 10.3% du volume de ventes en 2008. Cette évolution se fait non seulement au détriment des TCA (qui passent de 16.4% à 5.5% de 1998 à 2008 essentiellement clomipramine), mais aussi des ISRS (qui passent d'un maximum de 76.7% en 2001 à 68.4% en 2008).

Les autres produits passent de 13.7 à 17.8% volume du marché (par la croissance essentiellement de la mirtazapine et tianeptine).

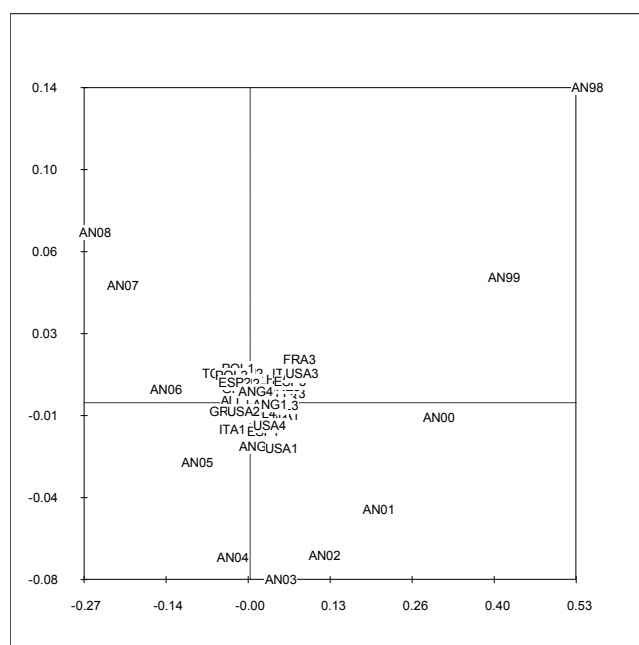
### 1.3.2 Comparaison entre les pays

#### 1.3.2.1 Analyse Factorielle des Correspondants

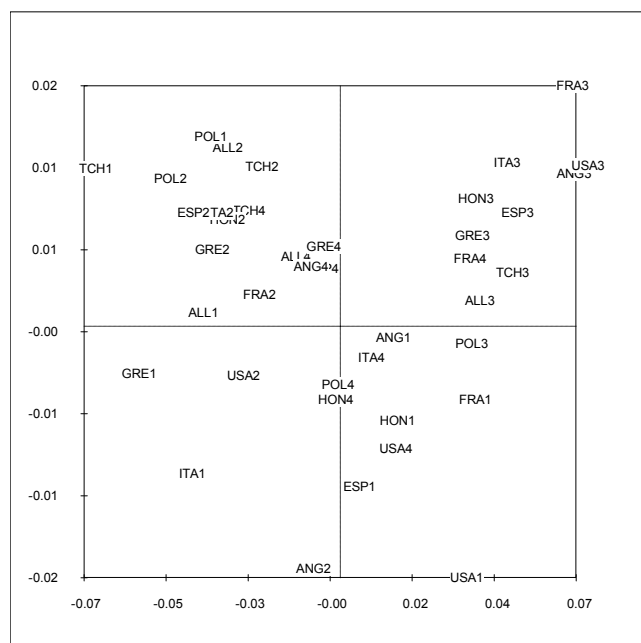
##### Analyse par classe

Les résultats de l'AFC montrent que le premier axe explique 91,3% des valeurs, et les 2 premiers 97,8%. La Figure 27 montre les points années et pays-classes répartis sur les 2 axes.

**Figure 27 - Résultats d'AFC sur les 2 premiers axes**



Détail sur les pays-classe uniquement :



1=ISRS, 2=IRSN, 3=TCA et 4=autres

On remarque d'emblée que

- les années se détachent largement du groupe des points pays-classe (graphe du haut) ;
- les points années sont orientés chronologiquement depuis le coin en haut à droite jusqu'au coin en haut à gauche en passant en 2002-2004 par le centre en bas
- les points pays-classe forment un groupe de points centrés sur le milieu ; sur le détail, on peut remarquer une forme similaire aux années, mais beaucoup plus ramassée ; on peut noter en haut à droite, tous les pays-classe 3 (TCA). En revanche, les points pays - autres classe semblent tous mélangés.

### ***Interprétation des résultats sur les variables - point lignes (pays classe)***

Les points lignes contribuant le plus à la constitution de l'axe 1 sont les TCH 1, USA3, ANG3 et FRA3, et pour l'axe 2 sont les USA1, ANG2 et FRA3. Sur l'axe 1, tous les point de classe 3 s'opposent aux autres, alors que pour l'axe 2, on ne distingue pas de regroupement par classe.

**Tableau 10 - Contribution des points lignes à la fabrication des Axes 1 et 2**

<b>Contribution à l'axe 1</b>	<b>Contribution à l'axe 2</b>
TCH1 (Ctr= 95)	USA1 (Ctr= 104)
*USA3 (Ctr= 81)	ANG2 (Ctr= 96)
*ANG3 (Ctr= 71)	*FRA3 (Ctr= 95)
*FRA3 (Ctr= 71)	*POL1 (Ctr= 59)
GRE1 (Ctr= 66)	*ALL2 (Ctr= 52)
POL2 (Ctr= 48)	*ITA3 (Ctr= 44)
*ESP3 (Ctr= 40)	ESP1 (Ctr= 42)

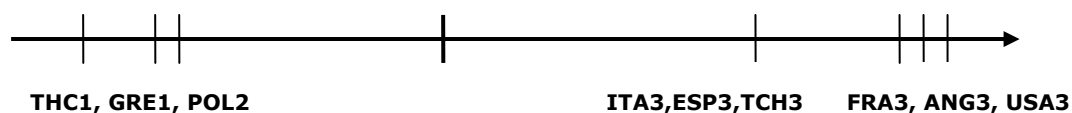
*TCH3 (Ctr= 37)	*USA3 (Ctr= 42)
ESP2 (Ctr= 36)	*TCH2 (Ctr= 42)
*ITA3 (Ctr= 36)	*TCH1 (Ctr= 41)
ITA1 (Ctr= 35)	*ANG3 (Ctr= 38)
ALL1 (Ctr= 31)	ITA1 (Ctr= 36)
POL1 (Ctr= 29)	*POL2 (Ctr= 36)
GRE2 (Ctr= 29)	*HON3 (Ctr= 27)
*ALL3 (Ctr= 24)	
ITA2 (Ctr= 24)	

1 pour ISRS, 2 pour IRSN, 3 pour TCA et 4 pour autre

### Axe 1

L'axe 1 oppose les objets cotés par une \* aux autres objets reportés dans la colonne, c'est-à-dire les objets liés aux ISRS ou IRSN (clases 1 ou 2) aux TCA (classe 3). Ce sont les TCA aux USA, en France et en Angleterre et Italie d'un côté, et de l'autre les ISRS en République Tchèque, Grèce, Italie, Allemagne, Pologne, ou IRSN en Pologne, Grèce et Italie.

*Schéma du premier axe (tous ces points ont un  $COS^2 > 900$ )*



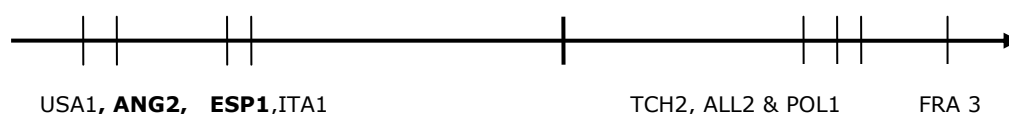
Pratiquement tous les points lignes ont un  $COS^2$  élevé vis-à-vis de l'axe 1, la majorité ayant un  $COS^2$  supérieur à 900 (entre autres tous les points de classe 3, TCA); seuls 5 objets ont un  $COS^2$  inférieur à 600 : HON1 (528), GRE4 (580), POL4 (365), ESP1 (25), ANG1 (476), ANG2 (270) et USA4 (587). Ils sont donc moins bien représentés sur l'axe.

Si l'on retourne aux données source, on remarque que les points qui construisent l'axe un sont d'un côté, tous les pays pour lesquels la part des TCA décline au cours du temps et de l'autre, les pays pour lesquels la consommation d'ISRS ou IRSN augmentent puis stagnent au cours de la période d'observation.

### Axe 2

L'axe 2 lui, oppose d'un côté USA1 (ISRS), ANG2 (IRSN), ESP1 (ISRS) et ITA1 (ISRS) à FRA3 (TCA), POL1 (ISRS), ALL2 (IRSN), TCH2 (IRSN).

*Schéma du deuxième axe (en gras, les  $COS^2 > 600$ )*



Pour ce qui concerne l'axe 2, seuls ESP1 et ANG2 ont un  $\text{COS}^2$  élevé (843 et 631). Ces 2 points définissent l'axe et sont bien représentés. En revanche, les points à l'autre extrémité qui contribuent à la fabrication de l'axe sont mal représentés ( $\text{COS}^2 < 100$  pour FRA3 et dans les centaines pour les 3 autres points).

L'interprétation de cet axe est plus difficile, les IRSN en Angleterre et les ISRS en Espagne augmentent comme la plupart des autres pays, mais peut-être leur part décline-t-elle légèrement sur la fin de période, ce qui pourrait les distinguer des autres pays.

### **Interprétation des résultats sur les variables - Contribution point colonnes (années)**

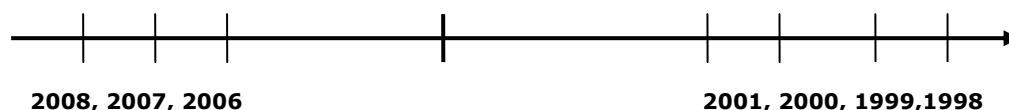
Les points colonnes contribuant le plus à la fabrication de l'axe U1 et U2 sont résumés ci-dessous. Les années extrêmes contribuent à l'axe 1 et s'opposent : 1998, 1999 et 2000 s'opposent à 2007 et 2008. Pour l'axe 2, ce sont surtout les années extrêmes (1998 et 2008) et également les années du milieu de la période (2002 à 2004), qui s'opposent.

**Tableau 11 - Contribution des points colonnes à la fabrication des axes**

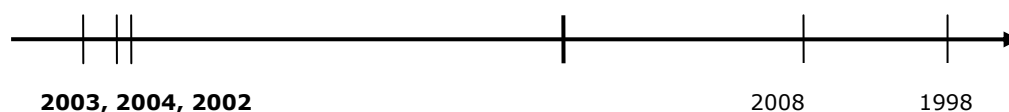
Contribution à l'axe 1	Contribution à l'axe 2
*AN98 (Ctr= 279)	*AN98 (Ctr= 258)
AN08 (Ctr= 178)	*AN08 (Ctr= 183)
*AN99 (Ctr= 171)	AN03 (Ctr= 147)
AN07 (Ctr= 117)	AN04 (Ctr= 122)
*AN00 (Ctr= 104)	AN02 (Ctr= 98)

Pratiquement tous les points colonnes ont un  $\text{COS}^2$  élevé vis-à-vis de l'axe 1 ; ils ont tous un  $\text{COS}^2 > 900$  sauf les années 2003 (129), 2004 (270) et dans une moindre mesure les années 2002 (667) et 2005 (797) alors que ce sont ces années qui ont un  $\text{COS}^2$  élevé sur l'axe 2 (272 pour 2002, 739 pour 2003 et 557 pour 2004).

*Schéma du premier axe (tous ces points ont un  $\text{COS}^2 > 900$ )*



*Shéma du deuxième axe (en gras, les  $\text{COS}^2 > 270$ )*



Les points qui contribuent à la création de l'axe 2 sont les années intermédiaires (2002-2004) qui s'opposent aux années extrêmes. Ils sont peu représentatifs et

seules les années intermédiaires ont un COS > à 270, ce qui reste faible.

### Synthèse

L'AFC montre essentiellement les points suivants, que nous creuserons par la suite dans l'analyse descriptive:

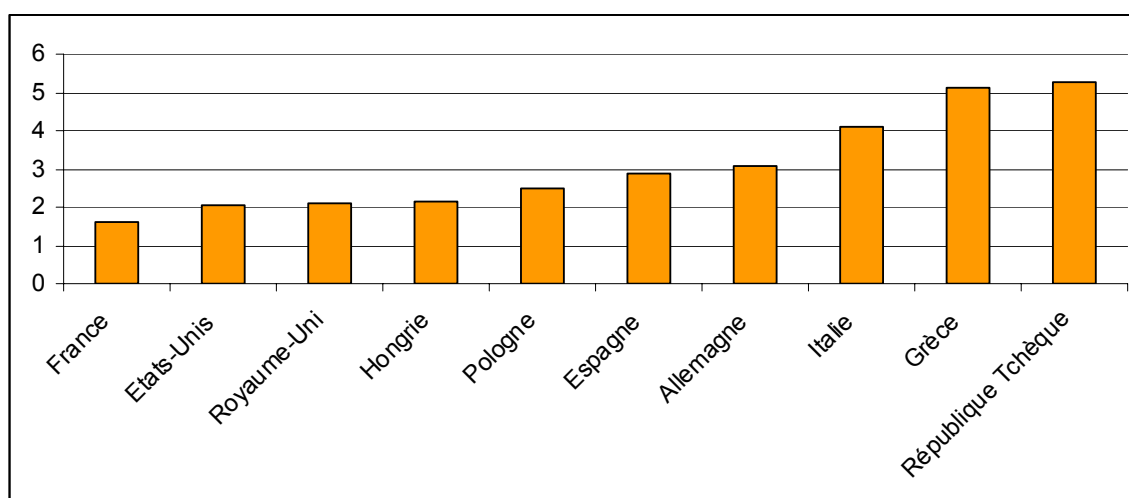
- les années jouent un rôle majeur dans la création de l'axe 1 et se distribuent de façon chronologique sur l'axe
- les couples pays-TCA sont regroupés d'un même côté
- TCA aux USA, France, Angleterre et Italie d'un coté (en valeur absolue, les plus grands volumes des TCA, avec des valeurs stables) s'opposent aux ISRS en République Tchèque, Grèce, Italie, Allemagne, Pologne, ou IRSN en Pologne, Grèce et Italie (ceux des pays qui montrent une progression).
- Quelques pays se distinguent par une évolution des ISRS ou IRSN qui régresse (Angleterre, Espagne)

#### 1.3.2.2 Analyse descriptive

##### **Consommation globale des antidépresseurs**

Si l'on regarde l'évolution de la consommation d'antidépresseurs entre 1998 et 2008 (Figure 28), on remarque que la France est le pays pour lequel la consommation a le moins augmenté (facteur 1,6) sur ces 10 années et que la Grèce et la République Tchèque sont les pays pour lesquels la consommation a augmenté d'un facteur 5. La consommation des Etats-Unis, du Royaume-Uni, de la Pologne et de la Hongrie a doublé, celle de l'Espagne et l'Allemagne triplé, et l'Italie quadruplé.

**Figure 28 – Niveau de changement de consommation entre 1998 et 2008**



Les résultats essentiels présentés par pays ont été résumés en Tableau 12. La croissance moyenne de la consommation des antidépresseurs au cours de la période

étudiée est de 12%. Au vu de ces résultats, on peut essayer de classer les pays en fonction :

- de la valeur de la croissance sur la période 1998-2008
  - Moins de 12% par an      E-Unis, France, Esp., Italie, All., Hongrie, Pologne
  - Plus de 13% par an      Grèce, République Tchèque, Italie
- du type de croissance sur la période 1998-2008
  - croissance constante      Espagne, Allemagne, Italie
  - croissance en accélération      Grèce, Pologne, Rép. Tchèque, Hongrie
  - croissance en ralentissement      France, Royaume Uni (RU)
  - croissance qui finit par stagner      Etats-Unis,
- de la nature des antidépresseurs sur la période 1998-2008
  - Pénétration des SSRI achevée      E-Unis, Espagne, France, RU, Grèce
  - Pénétration des ISRS puis IRSN      Italie, République Tchèque
  - Déclin des TCA majoritaires      Allemagne, Pologne,



**Tableau 12 - Eléments clés de la consommation d'antidépresseurs par pays**

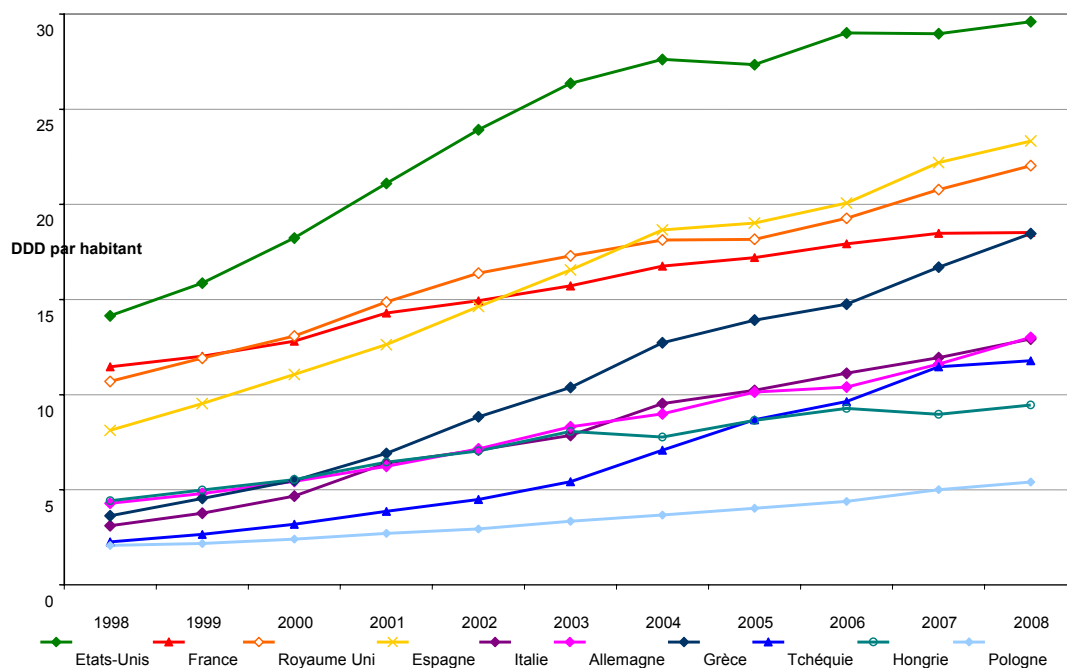
Pays	Volume* 1998- 2008	Change ment	Evolut° annuelle (%)	Caractéristiques de l'évolution	Caractéristiques du marché	Classe majoritaire en 1998 (%)	Classe majoritaire en 2008 (%)	Autres antidépresseurs fréquents
Etats-Unis	4-9	x 2	7,7	Croissance qui stagne	Pénétration des ISRS déjà réalisée en 1998 ; légère régression Développement des IRSN	ISRS (65)	ISRS (67)	Bupropion Trazodone
Espagne	0,4-1,0	x 3	11	Croissance constante		ISRS (70)	ISRS (69)	Mirta, Mians
Royaume- Uni	0,6-1,3	x 2	7,5	Croissance qui ralentit	Idem Etats-Unis Développement autres	ISRS (56)	ISRS (68)	Mirta, Mians
France	0,7-1,1	X 1,5	5,0	Croissance qui ralentit	Idem Etats-Unis	ISRS (59)	ISRS (65)	Tianep, Mians
Grèce	0,04-0,2	x 5	18	Croissance qui accélère	Pénétraton ISRS et des IRSN	ISRS (49)	ISRS (69)	Mirta, Mians
Allemagne	0,4-1,1	x 3	12	Croissance constante	Déclin des TCA majoritaires Pénétration ISRS	TCA (68)	ISRS (45)	Mirta, Mians
Italie	0,2-0,8	x 4	15	Croissance constante	Pénétration ISRS puis IRSN	ISRS (48)	ISRS (76)	Mians, trazo
République Tchèque	0,02-0,1	x 5	18	Croissance qui accélère	Déclin des TCA majoritaires Pénétration des ISRS	TCA (53)	ISRS (74)	Tianep
Pologne	0,1-0,2	x 2,5	10	Croissance qui accélère	Déclin des TCA majoritaires Pénétration majoritaire des ISRS	TCA (67)	ISRS (57)	Mians
Hongrie	0,05-0,1	x 2	7,9	Croissance qui ralentit	Idem Etats-Unis Développement autres	ISRS (70)	ISRS (68)	Tianep, Mians

(milliards de DDD) ; Marta=martasapine, Mians=mianserin, Tianep=Tianeptine, Trazo=trazodone

## Consommation par tête d'habitant des antidépresseurs

Les valeurs de consommation par habitant permettent de comparer le niveau de consommation des pays entre eux. Les volumes annuels en DDD par habitant en 2008 se répartissent d'un minimum de 5,4 en Pologne à un maximum de 29.6 aux Etats-Unis (ou de 26 à 81 DDD/1000 habitant par jour).

**Figure 29 Evolution de la consommation d'antidépresseurs -1998 et 2008**



Une analyse plus fine de l'allure de l'évolution de la consommation (Figure 29) indique qu'il existe 3 grands groupes de pays :

- les Etats-Unis qui se démarquent en 1998 et en 2008 avec une consommation nettement plus élevée que les autres pays presque 30 DDD /habitant.
- 3 pays se distinguent ensuite avec une consommation plus élevée que le reste des autres pays à la fois en 1998 et en 2008, ce sont 3 des 5 grands pays européens, à savoir la France, le Royaume Uni et l'Espagne (entre 18 et 24 DDD/habitant en 2008). Parmi ces pays, on remarque que l'augmentation de la consommation des antidépresseurs est moins marquée en France et que la consommation par habitant devient inférieure à celle du Royaume Uni dès 2000 et à celle de l'Espagne (qui s'accroît à une vitesse élevée) en 2003.
- Les autres pays ont une consommation par habitant relativement similaire (entre 10 et 15 DDD/1000 habitants/jour), hormis la Grèce qui se caractérise par une augmentation marquée de la consommation et s'apparente en 2008 au niveau de consommation des 3 grands d'Europe (environ 24

DDD/habitants) et hormis la Pologne dont la consommation reste basse (à 5,4 DDD/Habitant). On remarque que si la République Tchèque connaît une forte augmentation à partir de 2003-2004, la Hongrie en revanche connaît une relative stagnation à partir de ces mêmes années et connaît une évolution plus proche de celle de la Pologne. L'Allemagne et l'Italie ont des consommations par habitant et des évolutions similaires.

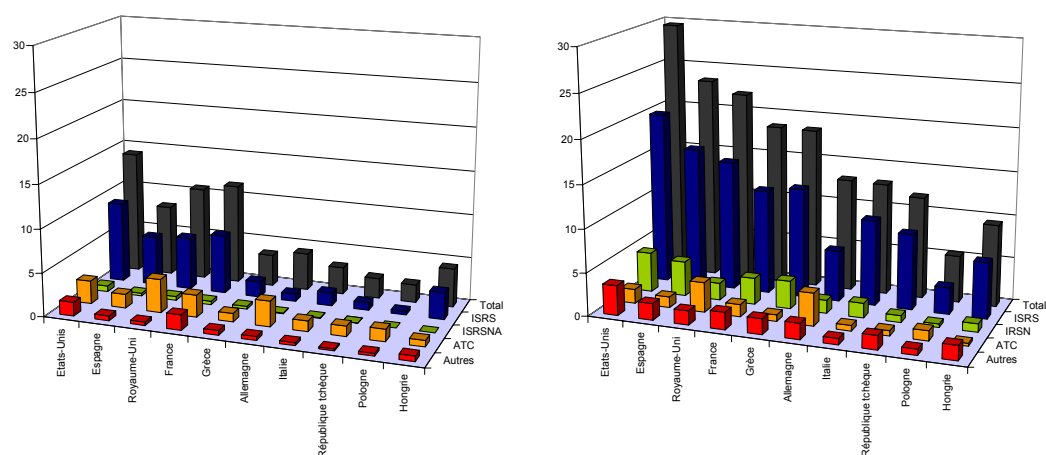
### Consommation par classe d'antidépresseurs

Si l'on regarde la nature des produits consommés (Figure 30) qui présentent les consommations par classe d'antidépresseurs absolues en 1998 d'une part et en 2008 d'autre part), on remarque

- tout d'abord que dans tous les pays, la part des TCA est plus importante en 1998 qu'en 2008, mais qu'en valeur absolue, la consommation de TCA est restée relativement stable.
- En 1998, la part de ISRS est déjà majoritaire (>50%) aux Etats-Unis, France, Royaume Uni, Espagne et Hongrie
- En 2008, les pays sont devenus homogènes pour ce qui concerne la part des différents antidépresseurs dans la consommation, les ISRS étant majoritaires dans tous les pays (proche de 70%) sauf en Allemagne où les TCA gardent 30% de part de marché, les ISRS ne représentant que 45% du marché.

**Figure 30 Consommation d'antidépresseurs par habitant en 1998 et 2008**

DDD consommés par habitant en 1998 (gauche) et en 2008 (droite)



Légende: **ISRS**, **IRSN**, **TCA**, **Autres**

### 1.3.3 Consommation fonction des dépenses de santé

#### 1.3.3.1 Dépenses nationales et de santé en 1999

Les données de PIB et les dépenses liées à la santé et au médicament sont résumées en Tableau 13 et Figure 31 .

On peut classer les pays en fonction de leur PIB en 3 classes en 1999: pays à fort PIB (>20,000 USD/habitant) pour Etats-Unis, France, Allemagne, Royaume-Uni et Italie, et ceux à faible PIB (<6,000 USD/habitant) pour République Tchèque, Hongrie et Pologne, l'Espagne et la Grèce étant intermédiaires.

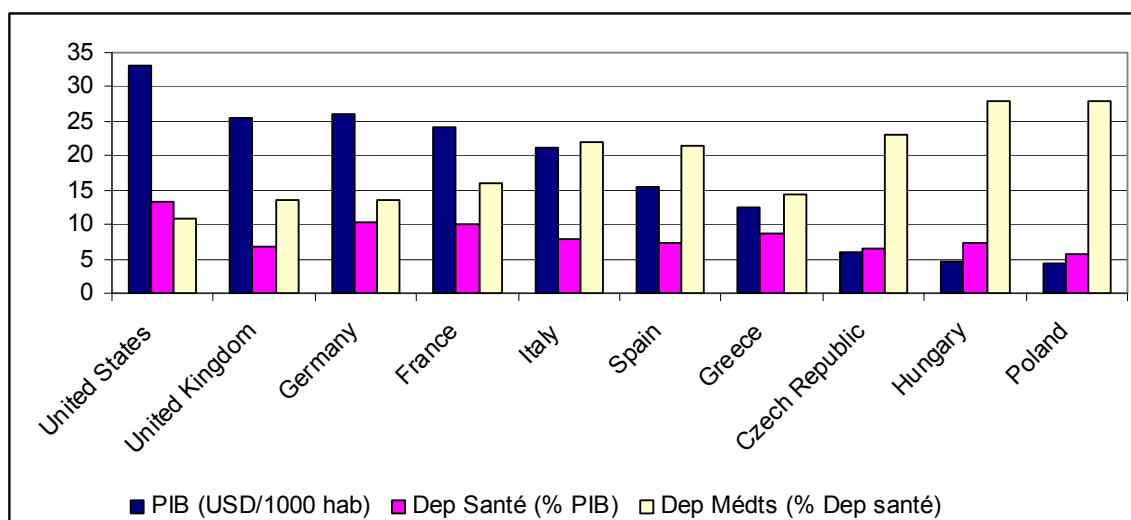
**Tableau 13 – PIB et dépenses de santé par habitant entre 1999 et 2008**

	PIB/habitant		DSanté/capita		DMed/capita	
	1999	2008	1999	2008	1999	2008
<b>Etats-Unis</b>	33,028	46,350	4,426	7,416	478	883
<b>Allemagne</b>	26,114	44,446	2,690	4,667	363	705
<b>Royaume Uni</b>	25,605	43,541	1,767	3,788	239	447
<b>France</b>	24,170	44,508	2,441	4,985	391	818
<b>Italie</b>	21,096	38,492	1,645	3,503	364	645
<b>Espagne</b>	15,476	35,215	1,130	3,169	243	650
<b>Grèce</b>	12,350	31,670	1,062	3,072	153	768
<b>Rep Tchèque</b>	5,854	20,673	386	1,468	89	299
<b>Hongrie</b>	4,693	15,408	338	1,125	95	355
<b>Pologne</b>	4,345	13,845	248	969	69	219
Moyenne	17,273	33,415	1,613	3,416	248	579

La part attribuée aux dépenses de santé varie en fonction des pays : environ 10% du PIB en France et Allemagne voire plus aux Etats-Unis (13%), et entre 6 et 8% dans les autres pays en 1999. Des pays à faible PIB, la Hongrie alloue la plus forte part aux dépenses de santé (7.1%), ce qui est proche de l'Italie et de l'Espagne, et supérieur aux autres pays à faible PIB. La Grèce alloue environ 8% du PIB aux dépenses de santé, alors que le Royaume-Uni alloue seulement 6.7%, ce qui est proche des pays à faible PIB.

La part des dépenses de santé par rapport aux dépenses pharmaceutiques varie également en fonction des pays : elle est élevée (>20%) dans les pays à faible PIB ainsi que Espagne et Italie, et plus limitée (<15%) dans les pays à fort PIB et la Grèce.

**Figure 31 – PIB, part du PIB allouées aux dépenses de santé et part des dépenses de santé allouées aux médicaments en 1999**



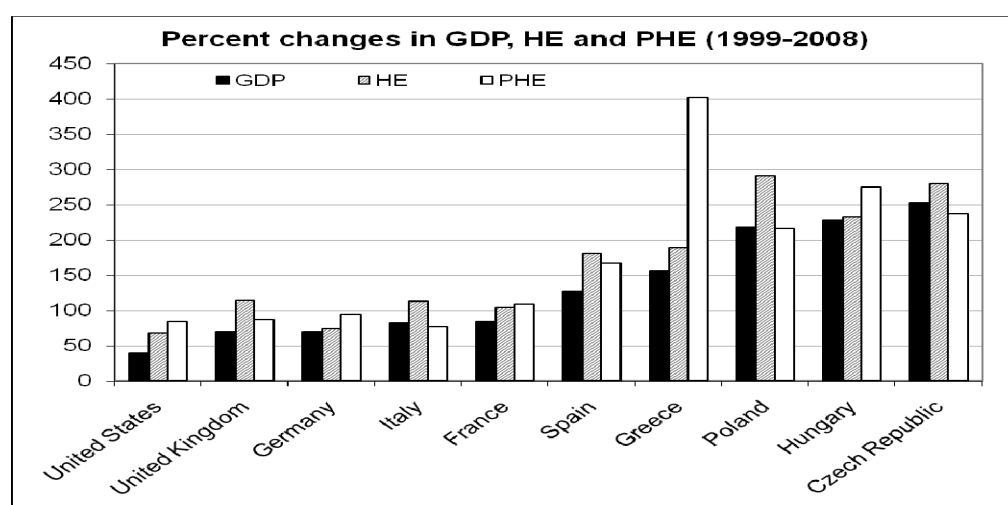
### 1.3.3.2 Evolution entre 1999 et 2008

L'évolution des dépenses nationales de santé au cours de la période considérée est présentée en Figure 32.

L'évolution du PIB sur les 10 années d'étude (Figure 32) est forte pour les pays à faible PIB (>200%), plus faible pour les pays à fort PIB (<100%) et intermédiaire pour les pays intermédiaires. L'évolution moyenne est de 133% (40-250%).

L'évolution des dépenses de santé sur les 10 années d'étude est parallèle et légèrement supérieure à celle du PIB sauf en Allemagne, en Hongrie et dans une moindre mesure en France (Figure 32). L'évolution moyenne est de 165% (68-291%).

**Figure 32 – Changement de PIB et dépenses de santé sur la période**



GDP = PIB, HE = DS (Dépenses de Santé) et PHE = DM (Dépenses de Médicaments)

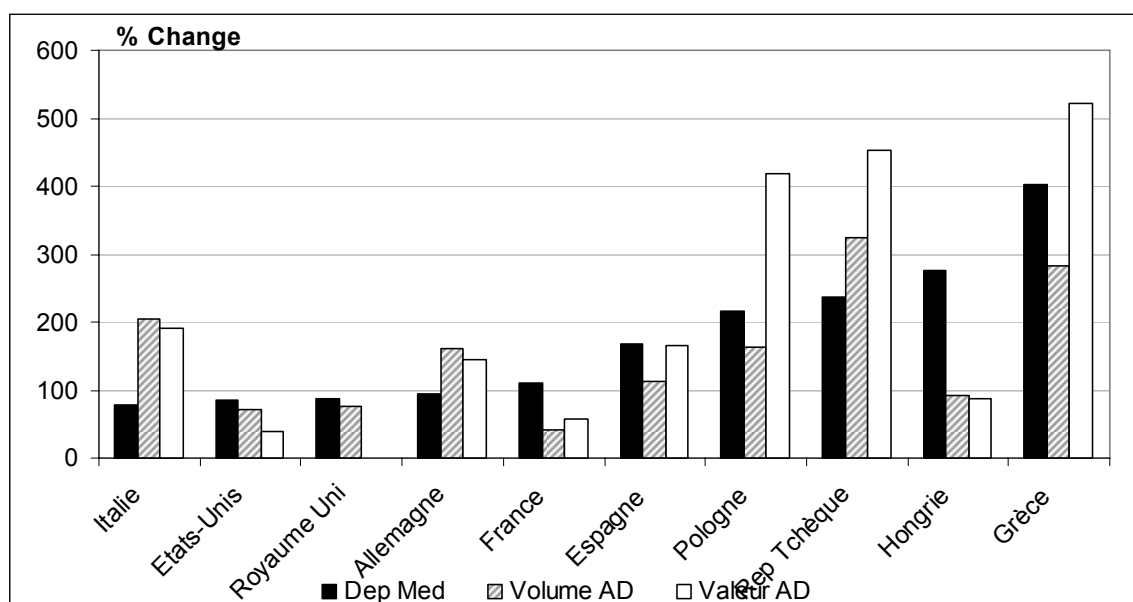
En 2008, les pays ayant eu une forte part consacrée aux médicaments en 1999 ont maintenu cette part et la Grèce a largement augmenté sa part tout au long de la période. L'évolution moyenne est de 175% (77% en Italie - 402% en Grèce).

Ces données confirment les différences tant sur le plan dynamique que sur les niveaux de base de la capacité à mobiliser des ressources pour la santé et notamment pour les médicaments.

### 1.3.3.3 Evolution de la consommation en fonction des dépenses de santé

L'augmentation de la consommation des antidépresseurs n'est pas proportionnelle à l'évolution des dépenses liées aux médicaments dans un pays donné. (Figure 33)

**Figure 33 – Evolution des dépenses liées aux médicaments et aux antidépresseurs**



On distingue plusieurs pays :

- les pays à croissance de consommation d'antidépresseurs (en volume) supérieure à la croissance des dépenses liées aux médicaments : Italie, Allemagne, Rep. Tchèque. Dans ce cas, la croissance des dépenses d'antidépresseurs est proche ou supérieure (Rep Tchèque) de celle du volume.
- les pays à croissance de consommation d'antidépresseurs (en volume) similaire à la croissance des dépenses liées aux médicaments : Etats-Unis et Royaume-Uni. Dans ces cas, la croissance en valeur est plus faible voir nulle au Royaume Uni.
- les pays à croissance de consommation d'antidépresseurs (en volume) inférieure à la croissance des dépenses liées aux médicaments –et à croissance en valeur proche de la croissance en volume: France, Hongrie.

- les pays à croissance de consommation d'antidépresseurs (en volume) inférieure à la croissance des dépenses liées aux médicaments –et à croissance en valeur supérieure de la croissance en volume : Espagne, Pologne et Grèce.

#### **1.3.4 Evénements marquants au cours de la décennie**

Au cours des années 1998 -2008, de nombreux antidépresseurs ont été nouvellement commercialisés (escitalopram entre 2002 et 2005, duloxetine à partir de 2004, bupropion en Europe à partir de 2006, venlafaxine XR jusqu'en 2001, et en 2006 en Hongrie) et de nombreux antidépresseurs ont été génériques (tous les ISRS sauf le escitalopram sur cette période).

Au cours de cette période, peu de recommandations de classes ont été développées dans les pays d'Europe. Seule la Grande Bretagne a émis des recommandations, suite aux effets cardio-toxiques de la venlafaxine, préconisant que ce produit soit recommandé en seconde ligne.

En décembre 2005, commençait également en 2004 une vaste campagne médiatique à l'encontre de la paroxetine (ISRS) et par extension de tous les antidépresseurs, notamment les ISRS, en raison de leur possible impact sur la suicidalité chez le patient traité. Les autorités ont de fait ré-évalué le rapport bénéfice risque des antidépresseurs et ont demandé en Europe et aux Etats-Unis que la prescription d'antidépresseurs soit accompagnée de fortes précautions d'emploi.

### **1.4 DISCUSSION**

Notre analyse confirme l'évolution de la consommation des antidépresseurs dans tous les pays tant au niveau du volume que de la nature des antidépresseurs prescrits, et montre comment les pays diffèrent dans leur évolution.

#### **1.4.1 Description de la consommation d'antidépresseurs**

##### **1.4.1.1 Comparaison avec la littérature**

L'analyse que nous avons faite confirme que la consommation des antidépresseurs évolue de façon majeure entre 1998 et 2008 dans tous les pays étudiés tout d'abord par une croissance remarquable du volume d'antidépresseurs.

De nombreuses études ont mis en évidence cette augmentation de la consommation des antidépresseurs. Néanmoins, il est difficile de comparer les résultats de ces 2 approches puisque les enquêtes épidémiologiques mettent en évidence la part de

population traitée (par exemple 10,1% en 2001-2003 aux Etats-Unis) alors que notre étude ne permet pas d'identifier cette part, mais répartit la consommation totale sur le nombre d'habitants (environ 30 DDD annuel par habitant). Nos données intègrent indifféremment la part de population traitée et la durée des traitements administrés. Par ailleurs les périodes d'études étaient différentes.

En 2008, les volumes annuels se répartissent d'un minimum de 26 DDD pour 1000 habitants par jour en Hongrie à un maximum de 81 DDD 1000 habitants par jour aux Etats-Unis. Si l'on compare nos données à celles rapportées dans la littérature, on observe des niveaux de consommation très proches voire identiques lorsqu'ils sont rapportés dans cette unité de mesure. Ainsi, en Espagne, la consommation d'antidépresseur a augmenté de 30 à 45 DDD/ 1000 habitant / jour entre 2000 et 2004, dans une étude régionale.(131) En Italie, des études anciennes ont mis en évidence une augmentation de la consommation d'antidépresseur dès le début des années 1990 (+ 53% entre 1988 et 1996),(132;132) puis de façon plus marquée autour des années 2000 où la consommation d'antidépresseur est passée de 9 à 23 DDD / 1000 habitant / jour entre 1995 et 2003.

Si l'on étend cette approche à d'autres pays non analysés dans notre étude, on voit que la consommation dans les pays scandinaves a également augmenté entre 1999 et 2003, de façon très variée entre les pays pour atteindre de 15,3 DDD / 1000 habitant / jour au Groenland à 90,6 DDD / 1000 habitant / jour en Islande.(133) Les populations nordiques étant relativement homogènes et les conditions de vie proches, ces différences sont frappantes. Cependant, des différences importantes étaient également notées entre les régions d'un même pays.

Enfin, une étude a montré une consommation de 120 DDD / 1000 habitant / jour au Canada et de 140 en Australie en 2003,(134) c'est-à-dire plus d'une fois et demi les valeurs que nous avons observées aux Etats-Unis sur la même année. La différence vient peut être de ce que les données d'Australie et du Canada ont été évaluées sur la base de données d'assurance et donc ne s'adresse qu'à une partie de la population, alors que dans notre analyse, nous avons rapporté la consommation à la population totale bien que aux Etats-Unis notamment, tout la population ne soit pas couverte.

#### **1.4.1.2 Description de l'évolution**

Il est intéressant de noter que l'évolution de la consommation est différente selon les pays : on observe que les écarts entre pays s'amointrissent au cours du temps ; s'il existe un facteur 5.6 entre la plus faible consommation par habitant (Hongrie) et la plus forte (Etats-Unis) en 1998, ce facteur n'est plus que de 3 en 2008 (Pologne – Etats-Unis).



A tout moment, la consommation reste largement plus élevée aux Etats-Unis que dans les autres pays, même lorsque l'on rapporte la consommation au nombre d'habitants (environ 81 DDD / 1000 habitants / jour).

Le pays pour lequel la consommation a le moins augmenté au cours de la période est la France (d'un facteur 1,6) –suivie des Etats-Unis dont la consommation n'a augmenté que d'un facteur 2- et ceux pour lesquels la consommation a le plus augmenté sont la Grèce et la République Tchèque (facteur 5). Si donc la consommation d'antidépresseurs en France était la plus élevée d'Europe en 1998, cette notion n'est plus vraie en 2008, où la consommation française (50 DDD / 1000 habitants / jour) a été dépassée par la consommation en Espagne et au Royaume Uni et est au même niveau que la consommation en Grèce. Seules, la consommation en Italie et en Allemagne restent à un niveau inférieur (aux alentours de 35 DDD / 1000 habitants / jour) bien que la consommation ait quadruplé et triplé respectivement sur la période.

#### **1.4.1.3 Nature de la consommation d'antidépresseurs**

L'analyse que nous avons faite confirme également que la nature des antidépresseurs consommés a changé entre 1998 et 2008 dans tous les pays étudiés : les pays deviennent homogènes en termes de parts de classes d'antidépresseurs consommés, les ISRS ont pris une part prépondérante (aux alentours de 70%) dans la plupart des pays.

Là encore, ces données confortent ce qui a été rapporté dans la littérature. Par exemple, en Italie, les mêmes analyses que précédemment cité, ont montré qu'entre 1995 et 2003, la consommation de TCA a chuté d'un tiers alors que celle des nouveaux antidépresseurs (ISRS et IRSN) a augmenté de 623% (135) ce qui est cohérent avec nos données. En Espagne, les ISRS représentaient 77% des prescriptions en 2004 (131) ce qui est similaire à nos résultats.

Cette croissance de la consommation des ISRS s'explique on l'a vu par le profil de ces produits qui combinent une bonne efficacité et une meilleure tolérance. Leur utilisation a donc été préférée à celle des antidépresseurs en place, TCA et IMAO qui étaient difficiles à manier pour les seconds et mal tolérés pour les premiers. Par ailleurs, leur introduction sur le marché s'est accompagnée d'un accroissement de la prescription des antidépresseurs, notamment vers des troubles moins sévères,(103) contribuant à l'accroissement général du marché des antidépresseurs. Certains ont suggéré que la consommation des antidépresseurs s'était faite au détriment de celles d'autres molécules, précédemment utilisées pour traiter les symptômes de dépression, telles les benzodiazépines. Une étude menée en Italie (135) a montré que si la consommation d'antidépresseur a augmenté d'un facteur 3 entre 1995 et

2003, celle des benzodiazépines est restée stable à 50 / 1000 habitant / jour (ce qui est bien supérieur à la consommation des antidépresseurs), l'augmentation de la consommation des antidépresseurs observée dans cette période ne s'étant donc pas faite au détriment de celle des benzodiazépines.

Aux Etats-Unis, Stafford(136) a montré que la consommation des ISRS a augmenté de 38% en 1992 à 60 en 1996 et 69% en 2000, ce qui est cohérent avec nos données montrant qu'aux Etats-Unis, la consommation des ISRS a été élevée et constante tout au long de la période d'étude, suggérant que la substitution était terminée : seul l'essor du marché contribuait à accroître la consommation d'antidépresseurs et d'ISRS notamment (alors que dans de nombreux autres pays, l'évolution de la consommation des ISRS était liée la fois à la substitution d'antidépresseurs vers les ISRS et à l'expansion du marché des antidépresseurs sur une grande partie de notre période d'étude.

Ici il est intéressant de noter que 2 pays se distinguent fortement, et n'ont pas une nature de consommation homogène par rapport aux autres pays en 2008: l'Allemagne et la Pologne. Ces 2 pays étaient déjà différents en 1998 et se distinguaient par une consommation élevée de TCA (plus de 50%) -tout comme la République Tchèque qui a pourtant évolué vers une consommation similaire aux autres pays du groupe-. Néanmoins, ces 2 pays ont évolué différemment, l'Allemagne continuant à garder une consommation de TCA importante (proche de 30%), ce qui a sans doute freiné la pénétration des ISRS, et la Pologne, qui a limité sa consommation de TCA à un niveau similaire à celui des autres pays de groupe, mais a développé sa consommation de IRSN puisqu'ils représentent près de 50% des antidépresseurs en 2008. Cette tendance était déjà amorcée en 1998 car on pouvait voir une consommation relative d'IRSN supérieure en Pologne comparé aux autres pays du groupe.

En Allemagne, Ufer a montré que les ISRS ont augmenté de 65% entre 2000 et 2002, mais restent largement utilisés en seconde intention, après les TCA ou le Saint John's Worth, ce qui est cohérent avec nos données bien que l'évolution que nous notons soit inférieure.(137) La raison en est peut-être la faible part de Saint John's Worth qui est rapportée dans notre analyse (car peu rapportée dans la base de données source) et donc ne colle pas complètement à la réalité.

#### **1.4.1.4 Prévalence d'utilisation des antidépresseurs**

On l'a souligné, nos données ne permettent pas de mettre en évidence si cette augmentation de la consommation reflète une expansion du nombre de patients traités (et encore moins d'évaluer si ces patients sont traités à bon escient ou à tort) et / ou reflète un allongement de la durée de prescription.

L'analyse des données publiées permet d'approcher ces informations. Ainsi, en Italie, certaines études ont calculé prévalence d'utilisation des antidépresseurs, mettant en évidence une augmentation de prévalence annuelle de 1,9 % en 2000 (138), 7,8% en 2002 (139) en population générale et de 5% en 2003 à 6% en 2004 chez les généralistes d'Italie du Sud (140). Ces études mettent en avant la forte proportion de patients traités peu longtemps : un quart des utilisateurs ne reçoivent qu'une prescription en 2000 (138) ou encore 60% étant des utilisateurs occasionnels(139). Parmi les utilisateurs 'assidus', 60% reçoivent leur traitement moins de 6 mois.

En Allemagne, la prévalence des utilisateurs d'antidépresseur a été estimée à 7.4% par an entre 2000 et 2002 en Allemagne (137), ce qui est proche des données italiennes, en cohérence avec nos données montrant une consommation globale similaire entre les 2 pays sur cette période. Cela peut s'expliquer par la durée de prescription car en Allemagne, sur ces 3 années d'analyse, 40% des patients n'ont reçu qu'une prescription d'antidépresseur (vs 25% en Espagne).

En Angleterre, Moore a mis en évidence une augmentation de la prévalence d'utilisation des antidépresseurs de 2,8 à 5,6% entre 1993 et 2005 (141), proche des précédentes, alors que la consommation globale des antidépresseurs est supérieure d'un facteur 2 en Angleterre. Aucune information sur la durée de traitement ne permet de lier ces 2 informations.

Enfin aux Etats-Unis, une enquête entre 1996 et 2005 a montré que la prévalence d'utilisation des antidépresseurs a augmenté de 5,8 à 10,1%, ce qui est supérieur à ce que l'on observe dans les autres pays d'Europe et est cohérent avec nos données.

On l'a vu, la prévalence de la dépression varie également d'un pays à l'autre mais n'a pas évolué au cours du temps. Elle reste stable, entre 5 et 10% de la population étant affectée de troubles dépressifs.

#### **1.4.2 Consommation d'antidépresseurs et pouvoir d'achat**

Les pays que nous avons suivis se répartissent en plusieurs groupes en fonction du niveau de leur PIB et de leur évolution. En synthèse, la croissance en termes de PIB est inversement proportionnelle au niveau du PIB de départ : les pays à faible PIB (Pologne, Hongrie et République Tchèque) ont connu au cours de la période d'analyse une forte croissance, les pays à fort PIB (Etats-Unis, France, Allemagne, Italie et Royaume-Uni) une faible croissance et les pays intermédiaires (Espagne et Grèce), une croissance intermédiaire. Si l'on considère que le PIB définit la capacité d'un pays à investir dans la santé, on s'attend à ce que les pays à faible PIB au départ connaissent la plus grande évolution dans la consommation d'antidépresseurs.

Et de fait, un pays à faible PIB tel que République Tchèque a montré la progression de la consommation d'antidépresseurs la plus forte sur la période considérée ; elle présentait en 1999 la consommation par habitant la plus basse et en 2008, une consommation du même ordre que celle de l'Italie ou l'Allemagne. Cependant, Pologne et Hongrie, pays à faible PIB de départ, ne présentent qu'une augmentation modérée de la consommation des antidépresseurs, alors que Grèce et Italie, pays à PIB intermédiaire ou fort, connaissent une forte augmentation. La corrélation PIB et augmentation de la consommation d'antidépresseurs n'est donc pas directe, et il faut plutôt prendre en compte la part des dépenses de santé que les pays allouent aux dépenses liées aux médicaments.

Ainsi, 6 pays ont alloué une forte proportion des dépenses de santé aux médicaments : les 3 pays à plus faible PIB, Grèce, Italie et Espagne. Il existe dans ces pays une volonté de favoriser l'accès aux médicaments en allouant des sommes importantes. Parmi ces pays, 4 ont connu une forte augmentation de la consommation des antidépresseurs : République Tchèque, on l'a vu, mais également Grèce, Espagne et Italie. Si en Grèce, la part allouée aux dépenses de médicaments n'est pas très élevée en 1999, elle augmente de façon très importante au cours de la période et la Grèce a montré la progression de la consommation d'antidépresseurs parmi les plus fortes sur la période considérée (pour passer d'une consommation/habitant faible en 1998 à élevée en 2008, au même niveau que la France). On peut noter que les dépenses d'antidépresseurs ont augmenté de façon encore plus importante, (plus que le volume), en raison d'une augmentation plus importante dans ce pays des ISRN, antidépresseurs ayant un prix plus élevé. De même, en Italie, les antidépresseurs commercialisés avant 1999 n'ont été remboursés qu'à partir de 1999. La consommation faible jusqu'à ce moment –du même ordre de grandeur que dans les pays à faible PIB- car limitée par un accès difficile du médicament au patient –par des barrières d'ordre financier- s'est largement développée pour rejoindre un niveau proche de celle des autres pays à fort PIB. Cela témoigne de l'importance du remboursement dans l'accessibilité au médicament.

En revanche, Pologne et Hongrie, pays à faible PIB, et à investissement important dans les dépenses de santé et de médicament –la plus importante de tous les pays en Hongrie (environ 30% en 2008), et ce sur toute la période d'observation-, connaît une augmentation de la consommation d'antidépresseurs limitée et en Hongrie, en stagnation sur la période s'échelonnant entre 2002-2003 et la fin de l'observation. Ainsi, l'évolution des dépenses et du volume d'antidépresseurs sur la période est largement inférieure à celle des autres médicaments. Cela s'explique par des mécanismes extérieurs régulant spécifiquement la prescription des antidépresseurs.

En Hongrie, une politique très stricte de contrôle des dépenses a été mise en place très tôt, avec notamment l'entrée précoce de génériques (par exemple la sertraline était générique dès 2001 alors qu'elle l'était un à 2 ans plus tard en République Tchèque et Pologne, et 3-5 ans plus tard dans les autres pays ou encore la venlafaxine, génériquée dès 2006, alors que le générique était autorisé en Pologne et République Tchèque en 2007 et seulement en 2008 dans les autres pays) et des régulations visant à éviter le dérapage des prix des antidépresseurs.

Parmi les pays à fort PIB –hormis l'Italie-, l'augmentation de la consommation d'antidépresseur varie d'un pays à l'autre. En Allemagne et au Royaume-Uni, par exemple, elle est assez soutenue, de même qu'aux Etats-Unis jusqu'en milieu de période, alors qu'elle est très faible pour la France.

En Allemagne, la part consacrée aux dépenses de médicaments n'est pas plus élevée que dans les autres pays à fort PIB, mais la consommation d'antidépresseur augmente plus que la part des dépenses liées aux médicaments. L'explication repose sur la teneur du marché des antidépresseurs au début de notre période d'observation : en 1999, l'Allemagne se caractérisait par un marché dominé par les TCA. Dans la plus part des pays occidentaux la prescription des TCA était limitée au psychiatre qui en dominait la gestion des effets secondaires, par contre en Allemagne très tôt les MG ont eu recours au TCA. Les produits se sont installés avec une dédramatisation des effets secondaire qui en a fait la classe de référence. L'arrivée des nouvelles générations de généralistes et de spécialistes a contribué à permettre l'établissement de nouvelles pratiques. L'essor important des ISRS que l'on observe, facilité par leur bonne tolérance et leur bas prix, se fait sans doute par extension du marché, plutôt que par substitution.

Au Royaume-Uni, l'augmentation de la consommation d'antidépresseurs est du même ordre, voire supérieure après 2005, en dépit d'une très faible part du PIB allouée aux dépenses de santé. Il est important de noter qu'au Royaume-Uni, l'évolution des dépenses liées aux antidépresseurs sur la période est nulle. En effet, le Royaume-Uni se caractérise par une politique de santé très stricte et un fort contrôle des dépenses. Mi 2003, les autorités de santé réunissaient un groupe d'expert pour statuer sur la toxicité des antidépresseurs, notamment pour ce qui concerne le suicide et les effets rebonds. A l'issue du rapport de ce groupe, les autorités ont émis des précautions d'emploi pour les antidépresseurs et ont recommandé que la venlafaxine –ISRN plus cher que les ISRS, et beaucoup plus couteux que les génériques- soit restreinte à une prescription de spécialiste –en raison de sa toxicité cardiaque-. Le NICE dans ses recommandations sur la prise en charge de la dépression recommandait que la venlafaxine soit prescrite en 2<sup>ème</sup> ligne. Les dépenses ont donc diminué, la consommation continuant à augmenter d'autant

qu'avec les années, la plupart des ISRS devenait génériques (Fluoxétine 1999, citalopramet et paroxétine 2002, et sertraline 2005). En 2005, date à laquelle la consommation augmente largement tous les ISRS (sauf escitalopram, recommandé en 2<sup>nd</sup> ligne seulement) et antidépresseurs récents sont génériques.

En revanche, la France, qui a montré l'évolution de la consommation d'antidépresseur la plus faible sur la période, ne se caractérise pas par une évolution des dépenses du médicament la plus faible ; cette dernière est au niveau attendu de la part d'un pays à fort PIB. Il existe donc des mécanismes extérieurs qui ont freiné la prescription d'antidépresseur. Une prise de conscience sur la consommation excessive des antidépresseurs s'est faite progressivement dans les années 90, débouchant en 1998 notamment, sur un rapport de la direction des études et de l'information pharmaco-économique de l'Agence de la Santé, intitulé « Etude de la prescription et des la consommation des antidépresseurs en ambulatoire » (142) - mené afin d'analyser les facteurs liés à la forte consommation d'antidépresseurs en France comparé au Royaume-uni et l'Allemagne-. Les modalités d'utilisation des antidépresseurs dans le traitement la dépression caractérisée, ont été précisées dans le cadre des Références médicales opposables (RMO) en mars 1997. Un rapport de travail émis par la DRESS (Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques) en 2003, a mis en évidence l'impact de ces RMO sur la consommation d'antidépresseurs.(143) Dans leur analyse, les auteurs montrent que « toutes choses égales par ailleurs », entre 1980 et 1996, le taux de croissance annuel du nombre de journées de traitement est de 12 % -ce qui se révèle comme largement supérieur à l'augmentation de la prévalence sur la période mesurée par le CREDES- alors qu'entre 1997 et 2001, ce taux serait de 5 %. D'après les auteurs, « L'indicatrice de la période 1997-2001 est négative ce qui tend à montrer que les RMO ont eu sur les volumes d'antidépresseurs un effet modérateur durable. L'amplitude de cet effet serait relativement fort, de l'ordre d'une modération de 7 %. Différentes variantes ont été testées afin de vérifier si cet impact était constant sur la période, ce qui statistiquement paraît être le cas. » Par la suite, les membres de l'Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé (OPEPS), s'interrogeant sur les raisons du niveau élevé de la consommation française et sur ses conséquences en matière de santé publique, avaient souhaité disposer d'un état des lieux de la situation en France, afin de déboucher sur des recommandations argumentées. Cet état des lieux, réalisé sur la responsabilité des professeurs Verdoux et Begaud de l'université Victor Segalen de Bordeaux, a été à la base d'un rapport « sur le bon usage des médicaments psychotropes » présenté par JM. Dubernard, président de l'OPEPS en juin 2006 au Sénat. (144)

Enfin, aux Etats-Unis, l'augmentation de la consommation d'antidépresseurs augmente régulièrement jusqu'en 2003 puis semble stagner. Elle reste cependant bien supérieure à celle de tous les autres pays. La prévalence à vie des troubles dépressifs a été évaluée à 16.6% dans l'étude NCS-R, ce qui est supérieur aux 10% observés en Allemagne, Espagne ou Italie, mais inférieur au 21% observés en France. La différence de prévalence ne peut donc jouer le seul rôle dans cette consommation accrue. Un meilleur diagnostic ou une meilleure prise en charge pourraient être à l'origine de cette consommation accrue, ou tout simplement une approche au traitement culturellement différente. Le développement des systèmes de santé mentale et le concept du « disease management (145) notamment aux Etats-Unis ont pu également favoriser l'augmentation de la consommation des antidépresseurs. Les antidépresseurs sont de mieux en mieux pris en charge, et souvent mieux remboursés que les psychothérapies. Par ailleurs, soit naturellement, soit sous la pression des organisations d'assurance (aux Etats-Unis), les patients sont davantage suivis par leur médecin généraliste, plus enclin à prescrire des antidépresseurs que de proposer une psychothérapie qu'il ne peut délivrer lui-même.

#### **1.4.3 Forces et limites de l'approche retenue**

Le premier élément concerne la source d'informations des données de ventes (IMS), qui est homogène entre les pays sur toute la période d'analyse, et de ce fait produit des informations similaires et comparables. Les données rapportées concernent les ventes des grossistes et les ventes directes en pharmacie. Bien que la source soit la même sur tout la période d'analyse, la méthodologie a évolué au cours de la période dans certains pays, de façon à mieux refléter les tendances des politiques de santé à savoir le développement de réseaux privés de grossistes dans les pays de l'Est de l'Europe. De ce fait, les données sources peuvent être considérées comme fiables et représentatives des ventes réelles dans les différents pays étudiés.

Les données de ventes ne sont pas forcément corrélées aux données de consommation puisque certains patients achètent leurs médicaments mais ne les consomment pas. Bien que cette situation soit la même pour tous les pays, son amplitude peut varier d'un pays à l'autre, en fonction des systèmes en place. Par exemple, aux Etats-Unis, la quantité exacte de médicaments est délivrée au patient en fonction de l'ordonnance reçue. En France, les boîtes d'antidépresseurs correspondent à un mois de traitement maximum et les médecins ne peuvent pas prescrire plus d'un mois de traitement. En Allemagne, des boîtes de grande taille sont disponibles et les patients sont incités à acheter des boîtes de 100 jours de traitement en une fois.(137) En conséquence, la consommation pourrait être sur-estimée en Allemagne, mais pas aux Etats-Unis. La consommation aux Etats-Unis

étant la plus élevée par tête d'habitant et celle de l'Allemagne, la plus faible parmi les 5 grands pays d'Europe, ce phénomène aura peu d'impact sur nos conclusions. Néanmoins, on ne peut exclure qu'il joue un rôle dans une approche plus fine.

Les données de ventes proposées par IMS correspondent aux données de prescription et de ce fait excluent les ventes par OTC (over the counter), c'est-à-dire sans ordonnance. La conséquence majeure en est que les produits de médecine douce tels que l'hypericum ou l'opipramol ne sont pas pris en compte dans cette analyse. Si cette consommation est relativement mineure dans la plupart des pays étudiés –et de ce fait n'altère pas nos conclusions-, elle est relativement importante en Allemagne, puisqu'elle représente des parts non négligeables de la consommation d'antidépresseurs. Les données que nous avons en Allemagne ne reflètent donc pas la consommation réelle de traitements pour la dépression. Afin de pallier à ce phénomène, on a considéré que cette consommation était relativement stable sur la période d'observation et que l'augmentation observée de l'utilisation des antidépresseurs n'était pas liée à une baisse de la consommation des produits en OTC.

Pendant la période d'observation, le pouvoir d'achat des habitants, évalué à travers le PIB a augmenté de façon considérable dans tous les pays. Les dépenses de santé ont augmenté dans tous les pays étudiés et de ce fait, il nous est apparu justifié d'ajuster les ventes d'antidépresseurs sur les autres dépenses de santé telles que les consultations de médecins ou les dépenses liées à la consommation d'autres médicaments. Dans notre analyse, nous avons utilisé les dépenses de santé comme proxy pour la consommation liée à ces autres services de santé, et les dépenses des produits de santé comme proxy pour la consommation d'autres médicaments. L'introduction dans tous les pays de génériques au cours des 10 dernières années distend le lien entre ventes en volume (que nous avons analysées pour notre analyse des antidépresseurs) et ventes en valeurs (reflétées par les dépenses de produits de santé). Cependant, cette règle s'applique pour tous les pays, et de ce fait, son impact en est plus limité.



## 1.5 CONCLUSION

En conclusion, l'analyse que nous avons faite confirme que la consommation des antidépresseurs évolue de façon remarquable entre 1998 et 2008, et montre que cette évolution est différente selon les pays.

La consommation augmente dans tous les pays, de façon plus marquée en Grèce, République Tchèque, et Italie. Les années d'analyse captent des fenêtres de temps qui reflètent des périodes différentes pour les pays : les pays qui ont déjà entamé leur croissance en 1998 et voient un ralentissement (France, Royaume-Uni et Hongrie) voire une stagnation de la consommation (Etats-Unis) et ceux qui entament la croissance au cours de cette période. Il semble que la consommation d'antidépresseurs, après forte croissance, tende après avoir atteint un certain niveau –différent aux Etats-Unis et en Europe- vers une stabilisation du niveau de consommation. Les pays à faible consommation en début de période ont investi afin de permettre à leur population un accès plus facile au traitement.

L'évolution de la consommation semble liée au désir des pays d'investir dans les dépenses de santé, notamment des médicaments. Ainsi les pays ayant une forte part des dépenses de santé dévolues au médicament ont connu une croissance forte au cours de la période. Exception, la Hongrie et la Pologne qui ont mis en place très tôt des politiques de contrôle des prix et de la prescription des antidépresseurs afin d'éviter un dérapage des dépenses. Les volumes de consommation n'ont donc évolué que de façon plus limitée. De même, la France, pays à consommation majoritaire en Europe en 1999 a mis en place des mécanismes de régulation des prescriptions et a vu son niveau de consommation par habitant évoluer de façon limitée, et en 2008, la consommation est inférieure à celle de l'Allemagne et du Royaume Uni.

Dans tous les pays, on remarque que les nouveaux arrivants (ISRS et IRSN) ont pris une part prépondérante dans la prescription des classes d'antidépresseurs, dont le profil devient homogène d'un pays à l'autre : les ISRS sont les antidépresseurs les plus prescrits (environ 70% du volume) suivi des IRSN ou des autres. Seules exceptions, l'Allemagne où les TCA gardent une part importante.

Cette évolution ne reflète pas celle de la prévalence de la dépression et peut s'expliquer par plusieurs facteurs, liés en partie par l'introduction de nouveaux antidépresseurs (les ISRS et IRSN), molécules efficaces et bien tolérées qui modifient en profondeur la prise en charge de la dépression. Elle peut refléter:

- une meilleure reconnaissance de la dépression et un traitement plus facile du patient diagnostiqué

- une meilleure prise en charge du patient traité, à savoir une durée de traitement plus longue, en adéquation avec les recommandations de bonne pratique
- une diffusion plus large de l'utilisation des antidépresseurs, à savoir le traitement de patients pour des indications autres que la dépression, en adéquation, ou non, avec les indications officielles de prescription des antidépresseurs.

L'augmentation de la consommation des antidépresseurs si elle peut refléter une meilleure prise en charge du patient dépressif ou du patient traité, peut également étendre un risque à une population qui ne nécessite pas forcément une telle prise en charge. Il est important d'analyser ce point plus avant ; c'est l'objet de la suite de ces travaux.

## 2 UNE CONSOMMATION ELARGIE, REFLET D'UN MESUSAGE ?

### 2.1 CONTEXTE ET OBJECTIF

On l'a vu, depuis les années 1990, la consommation des antidépresseurs a explosé et s'est modifiée ; ISRS et IRSN représentent les molécules de choix et sont prescrites de façon majoritaire. Aux Etats-Unis, ISRS, IRSN et bupropion totalisent plus de 80% des parts de marché en 2008.

La majorité de ces nouveaux antidépresseurs (SSRI et SNRI) sont indiqués non seulement pour la dépression mais également comme on l'a vu pour le trouble panique (paroxétine, sertraline, fluoxétine, venlafaxine), l'anxiété généralisée ou sociale (escitalopram, paroxétine, venlafaxine ou duloxétine) les troubles obsessionnels compulsifs ou TOC (sertraline, paroxétine, fluoxétine et fluvoxamine et pour les 3 derniers, l'indication est étendue à l'enfant et l'adolescent), le stress post-traumatique (sertraline, paroxétine), la dysphorie pre-menstruelle (sertraline), la boulimie (fluoxétine), la douleur neuro-pathique périphérique diabétique (duloxétine) ; ces informations sont résumées dans le Tableau 5.

Les antidépresseurs sont également prescrits pour d'autres indications que celles reconnues et recommandées par les autorités de santé, c'est-à-dire les prescriptions hors indications. (146-148)

Peu d'informations récentes existent sur les raisons de la prescription d'un antidépresseur. Les dernières études épidémiologiques d'envergure ont montré une part non négligeable de patients traités sans trouble dépressif ni psychiatrique au cours de la vie du patient.(33) Néanmoins, ces enquêtes datent du début des années 2000. Si de nombreuses études ont analysé les profils des consommateurs d'antidépresseurs au cours des années 1990, et les ont comparés aux consommateurs de TCA, peu d'études décrivent le profil des consommateurs actuels, notamment pour ce qui concerne la raison de la prescription de l'antidépresseur, afin de savoir si l'usage s'est réellement élargi de par l'offre élargie.

Les bases de données offrent l'opportunité de décrire ces utilisateurs, mais peuvent être limitées par la teneur des informations disponibles.

L'objectif de l'analyse que nous avons menée était donc de décrire le profil des utilisateurs de nouveaux antidépresseurs et le mode de prescription des antidépresseurs notamment la raison de prescription en se servant de la base d'assurance, PHARMetrics. Cette approche permet également d'évaluer si ces bases se prêtent à ce type d'analyse.

## 2.2 METHODOLOGIE

### 2.2.1 Source de données

Les données ont été extraites de la base de données PHARMetrics de façon à recréer a posteriori, des cohortes de patients dont les données avaient été collectées de façon prospective. Afin de reconstituer des épisodes de traitement incidents, les données étaient sélectionnées si elles correspondaient aux critères suivants :

- Au moins une prescription pour les antidépresseurs suivants : escitalopram, citalopram, fluoxétine, paroxétine, fluvoxamine, venlafaxine, duloxétine et bupropion (les antidépresseurs étaient identifiés d'après les 2 variables groupe thérapeutique (RX\_GROUP) –ici fixé à antidépresseur- et nom de la molécule (GEN\_NM) ; cela a permis de sélectionner tous les codes NDC d'intérêt). Seuls les antidépresseurs appartenant aux classes des ISRS et IRSN ainsi que le bupropion en raison de sa large part de marché (supérieure à 15%) car en 2003-2004, ils représentaient 80% des ventes d'antidépresseurs (voir chapitre précédent) et parce que ces antidépresseurs ont de nombreuses indications, ce qui permet de tester l'hypothèse de base.

Une première prescription (appelée prescription index) entre le 1<sup>er</sup> janvier 2003 et le 31 décembre 2004 (appelée date index). Ces dates ont été retenues car elles correspondaient à l'extraction de PHARMetrics dont nous disposions et était située dans la phase d'expansion finale de la croissance de la consommation des antidépresseurs aux Etats-Unis.

- Au moins 12 mois de présence dans la base d'assurance avant la date index ; cela permettait de reconstituer l'histoire médicale du patient et de recréer des proxis de sévérité ou d'histoire psychiatrique.

Une présence continue dans la base d'assurance pendant toute la période d'observation, c'est-à-dire sans absence de plus de 90 jours dans les données d'assurance.

- Pas de remboursement pour un antidépresseur dans les 6 mois précédant la date index (c'est-à-dire pas de code RX\_GROUP antidépresseur); cela permettait de cibler les épisodes incidents de traitement et indirectement les nouveaux épisodes de troubles mentaux notamment dépressifs, si l'on considère que la durée standard entre 2 épisodes est de 6 mois.
- Pour les assurés qui remplissaient ces critères plusieurs fois, c'est-à-dire qui présentaient plusieurs épisodes incidents de traitement, alors seul le dernier épisode de traitement était retenu.

## 2.2.2 Mesures

### 2.2.2.1 Caractéristiques des consommateurs d'antidépresseurs

Les assurés qui correspondaient aux critères d'inclusion étaient décrits à travers leur caractéristiques démographiques (sexe et âge à la date index) ainsi que leur profil clinique via leurs comorbidités à la date index (avec une fenêtre d'observation de plus ou moins 1 mois) et leur histoire psychiatrique sur l'année qui précédait la prescription index.

L'âge et le sexe étaient directement extraits des variables correspondantes.

Les co-morbidités à la date index étaient identifiées à partir des diagnostics ICD9 retrouvés dans la fenêtre d'observation de plus ou moins 1 mois autour de la date index. Les proportions de consommateurs présentant les diagnostic ICD-9 les plus fréquents étaient identifiées et les diagnostics regroupés par pathologie (par exemple, les diagnostics 401.0 hypertension essentielle maligne, 401.1 hypertension essentielle bénigne et 401.9, hypertension essentielle non spécifique, étaient regroupés sous la terminologie hypertension essentielle). Par ailleurs, certains diagnostics, correspondant à des comorbidités qui pourraient justifier de prescription d'antidépresseurs (comorbidités somatoformes ou psychosomatiques telles que les troubles du sommeil, la fatigue ou la douleur) ou les comorbidités psychiatriques qui pouvaient être un indicateur de sévérité ou de complexité de l'état du patient, étaient elles identifiées par des codes sélectionnés a priori. (voir codes en Tableau 14).

**Tableau 14 Codes ICD-9 des comorbidités d'intérêt**

<b>Comorbidités d'intérêt</b>	<b>Codes ICD-9</b>
<b>Douleur</b>	
Neuralgie trigeminale	3501
Douleur faciale atypique	3502
Douleur dans les joints	7194
Douleur cervicale	7231
Douleurs dorsales	7241-3,5
Douleur dans les membres	7295
Maux de tête	7840
Douleur dans la poitrine	7865
Douleur abdominale	7890
Migraine	346
<b>Troubles du sommeil</b>	
Troubles du sommeil	7805
Troubles non-organiques	3074
<b>Fatigue</b>	
Fatigue et malaise	7807
<b>Troubles psychiatriques</b>	
Troubles autres que ceux mentionnés dans Tableau 16	290-319 (excluant tab.16)

*L'histoire psychiatrique* des consommateurs était retracée sur l'année qui précède la date index, à travers la présence d'au moins un diagnostic potentiel justifiant la prescription d'antidépresseur (comme défini dans les paragraphes suivants sous le terme diagnostic d'intérêt), la prescription d'un antidépresseur (identifié par le code RX\_Group) et celle d'autres psychotropes (anxiolytiques, hypnotiques ou antipsychotiques, identifiées là aussi par les codes RX\_group) ainsi que la présence d'au moins une psychothérapie (identifiée par la variable PRCO\_CDE débutant par 908). La présence d'au moins 2 psychothérapies était un signe de suivi thérapeutique, alors qu'une seule séance de psychothérapie peut servir à sonder un patient ou poser un diagnostic seulement.

*Le coût de la prise en charge* dans l'année qui précède la date index a été calculé de façon à prendre une mesure globale de l'état de santé du patient et son impact sur l'économie. Ce coût était calculé comme la somme des coûts individuels de tous les services médicaux consommés (hospitalisations, consultations, tests de laboratoire, examens, médicaments), tels qu'indiqués par la base d'assurance.

#### **2.2.2.2 Mode de Prescription**

*Le type de prescripteur* du traitement index était identifié à partir de la variable SPEC collectée dans fiche de remboursement du traitement de façon à bien identifier le médecin prescripteur. Les médecins étaient groupés en prescripteurs généralistes c'est-à-dire non spécialisés en santé mentale, psychiatres ou inconnus ; tous les autres codes étaient regroupés sous l'appellation autre. Les codes sont présentés en Tableau 15. Il est à noter que l'information sur le prescripteur est souvent manquante et que les données intégrées dans PharMetrics sont re-estimées à partir d'un algorithme qui prend en compte le diagnostic, et le profil du patient, notamment l'utilisation de certains services de santé. Les inférences peuvent conduire à des codes de prescripteur approximatifs comme par exemple les psychologues ; ils ne sont pas habilités à prescrire aux Etats-Unis, mais sont souvent inférés dans la prescription d'antidépresseurs. Nous les avons donc inclus dans la catégorie spécialiste de santé mentale.

*La nature du traitement index* (escitalopram, citalopram, fluoxétine etc) était identifiée d'après les 2 variables groupe thérapeutique (RX\_GROUP) –ici fixé à antidépresseur- et nom de la molécule (GEN\_NM) ; cela a permis de sélectionner tous les codes NDC d'intérêt.

**Tableau 15 Codes utilisés pour définir les prescripteurs**

<b>Prescripteur</b>	<b>Code SPc</b>	<b>Appellation</b>
Généraliste	GP-FC,	Généraliste
	internist,	Médecine Interne
	ob_gyn,	Obstétricien-gynécologue
	Ped,	Pédiatre
	NRS-PRCT	Infirmière - praticienne
Spécialiste	Phys_ast	Assistant au médecin
	Psychiatr	Psychiatre
	Psychol	Psychologue
Autres	Tous les autres codes	
Inconnu	Cpi	Pas de spécialité assignée
	N/A	Non applicable

*La durée du traitement total* était calculée, afin d'évaluer si les médecins prescrivent les traitements selon les recommandations. La durée correspondait au temps écoulé entre la première prescription et la fin théorique du dernier traitement antidépresseur reçu par la patient ; un écart de 31 jours maximum étant permis entre une fin théorique et le début d'un autre traitement ; au-delà de 31 jours, on considérait qu'un nouvel épisode de traitement commençait.

*Le suivi d'une psychothérapie* en cours de traitement était identifié et la proportion d'épisodes pour lesquels il y avait au moins 1 et 2 codes de psychothérapie étaient calculés.

### **2.2.2.3 Raisons de Prescription**

Les raisons de la prescription d'un médicament ne sont pas codées et il est donc impossible de connaître de façon sûre pour quelle indication un antidépresseur a été prescrit. Il faut donc utiliser un proxy. Nous avons donc identifié toute une série de codes ICD-9 qui pourraient justifier d'une prescription d'antidépresseur (appelés par la suite les diagnostics d'intérêt). Dans la mesure où il n'y a pas d'adéquation complète entre ICD-9 et les indications de prescriptions des antidépresseurs reconnues dans les autorisations de mise sur le marché des produits en question, où certains antidépresseurs seulement avaient une indication (par exemple seule la fluoxétine est indiquée pour boulimie, seules la paroxétine, escitalopram, venlafaxine ou duloxétine sont indiquées pour les troubles d'anxiété généralisée) et où certaines indications sont communément admises en pratique courante mais pas (encore) reconnues par la FDA au niveau de l'autorisation de mise sur le marché (parce que des études ont démontré l'efficacité d'un antidépresseur mais qu'une demande

d'autorisation n'a pas –encore- été demandée, comme par exemple la fibromyalgie reconnue par la FDA en Juin 2008 pour la duloxetine), une approche large a été choisie. Cela permettait également de recueillir un maximum d'information. Les codes ICD-9 retenus sont présentés en Tableau 16.

Tout code ICD-9 correspondant à un de ces diagnostics était retenu s'il était présent dans la fenêtre de temps de 1 mois avant et après la date index. Afin d'accroître le nombre de diagnostics recueillis, des analyses de sensibilité ont été réalisées en jouant sur la fenêtre de temps située avant la date index (3 et 6 mois) mais en laissant la fenêtre inchangée après la date index fixe (à un mois) afin d'éviter une confusion possible entre une indication potentielle et des symptômes qui apparaîtraient à la suite du traitement (tels que l'anxiété par exemple).

### **2.2.3 Analyse statistique**

Les caractéristiques des utilisateurs, et les modes de prescription étaient décrits à l'aide de statistiques descriptives, pour tous les utilisateurs ainsi que pour les utilisateurs présentant un diagnostic d'intérêt et ceux sans ce diagnostic. Les variables qualitatives étaient décrites à l'aide des effectifs et des pourcentages d'utilisateurs présentant une caractéristique (proportions) ; les variables normalement distribuées à l'aide d'une moyenne et d'un écart-type et les variables non normalement distribuées (la durée de traitement) par une médiane et les 1<sup>er</sup> et 3<sup>ème</sup> quartiles (Q1 ;Q3).

Les caractéristiques des utilisateurs avec et sans diagnostic d'intérêt ont été comparées afin d'évaluer si les profils différaient pour identifier si une caractéristique permettait d'expliquer l'absence d'une indication potentielle, ou encore si d'autres diagnostics pouvaient être à l'origine d'autres indications que celles qui étaient pré-identifiées. Afin de rechercher les facteurs associés à l'absence d'un diagnostic d'intérêt ou non autour de l'index date, des modèles multivariés ont été réalisés.

Une première étape consistait à déterminer, en analyse univariée, les variables statistiquement liées à la variable dépendante parmi les variables ci-dessous (choisies selon leur pertinence) :

- Caractéristiques démographiques de l'utilisateur (i.e. âge, sexe)
- La présence d'au moins une co-morbidité d'intérêt
- La présence d'un précédent diagnostic d'intérêt dans l'histoire de l'utilisateur
- L'utilisation de psychotropes dans l'histoire de l'utilisateur (antidépresseur ou autres traitements psychotropes)
- La présence d'un suivi par psychothérapie dans l'histoire de l'utilisateur



**Tableau 16 Codes ICD-9 des indications d'intérêt**

Indications d'intérêt	Codes ICD-9
<b>Troubles dépressifs</b>	
Episode dépressif isolé	296.2
Episode dépressif récurrent	296.3
Episode dépressif non spécifié	296.9
Troubles dysthymiques	300.4
Troubles de l'adaptation avec humeur dépressive	309.0
Humeur dépressive prolongée	309.1
Autres troubles dépressifs	311
<b>Troubles de l'anxiété</b>	
Etats anxieux, non spécifié	300.0
Troubles phobiques	300.2
Réaction aiguë au stress	308
Troubles prédominants d'autres émotions	309.2
Stress Post Traumatique	309.81
<b>Troubles obsessionnels compulsifs</b>	300.3
<b>Bipolar Disorders</b>	
Episode Bipolaire I maniaque, isolé	296.0
Episode Bipolaire I maniaque, récurrent	296.1
Episode Bipolaire I maniaque, le plus récent	296.4
Episode Bipolaire I dépressif, le plus récent	296.5
Episode Bipolaire I mixte, le plus récent	296.6
Episode Bipolaire I non spécifié, le plus récent	296.7
Autres troubles bipolaires non spécifiés	296.8
<b>Troubles spécifiques de l'enfance et l'adolescence</b>	
Troubles du développement pervasifs (incl autisme)	299
Perturbations émotionnelles	313
Syndrome hypercinétique de l'enfant (incl troubles de l'attention)	314
<b>Troubles alimentaires</b>	
Anorexia nervosa	307.1
Troubles alimentaires non spécifiés (incl. bulimie)	307.5
Anorexie	783.0
Difficultés alimentaires	783.3
<b>Abus et dépendance</b>	
Troubles mentaux induits par l'alcool	291.8
Syndrome de dépendance à l'alcool	303
Dépendance médicamenteuse	304
Abus médicamenteux non dépendant	305
<b>Trouble Dysphorique PreMenstruel</b>	<b>625.4</b>
<b>Douleur</b>	
Diabète avec manifestations neurologiques	250.6
Troubles douloureux liés à des facteurs psychologiques	307.8
Mononeurite des membres supérieurs	354
Polyneuropathie diabétique	357.2
<b>Fibromyalgie</b>	<b>729.1</b>

- Médecin prescripteur (médecin non spécialisé en santé mentale, médecin spécialisé en santé mentale, autres, manquants)
- La présence d'un suivi par psychothérapie durant le traitement
- La durée total du traitement (par groupe de durée : <1 mois et >6 mois)

Pour chaque variable, l'analyse univariée a consisté en une régression logistique, la variable binaire à expliquer étant l'absence ou non d'un diagnostic d'intérêt. L'association entre les variables explicatives et la présence d'un diagnostic d'intérêt a été mesurée par les rapports de cotes, (odds-ratio ou OR en anglais), les tests du  $\chi^2$  et de Wald issues de la régression logistique. La précision des rapports de cotes a été donnée par l'intervalle de confiance à 95 %.

Dans un second temps une analyse multivariée a été réalisée par régression logistique pour estimer la force de l'association entre l'absence d'un diagnostic et les autres variables, tout en tenant compte de l'effet simultané de l'ensemble des autres variables intégrées dans le modèle. Seules les variables explicatives avec un seuil de significativité inférieur ou égal au seuil  $p= 0.20$  en analyse univariée ont été introduites dans le modèle multivarié.

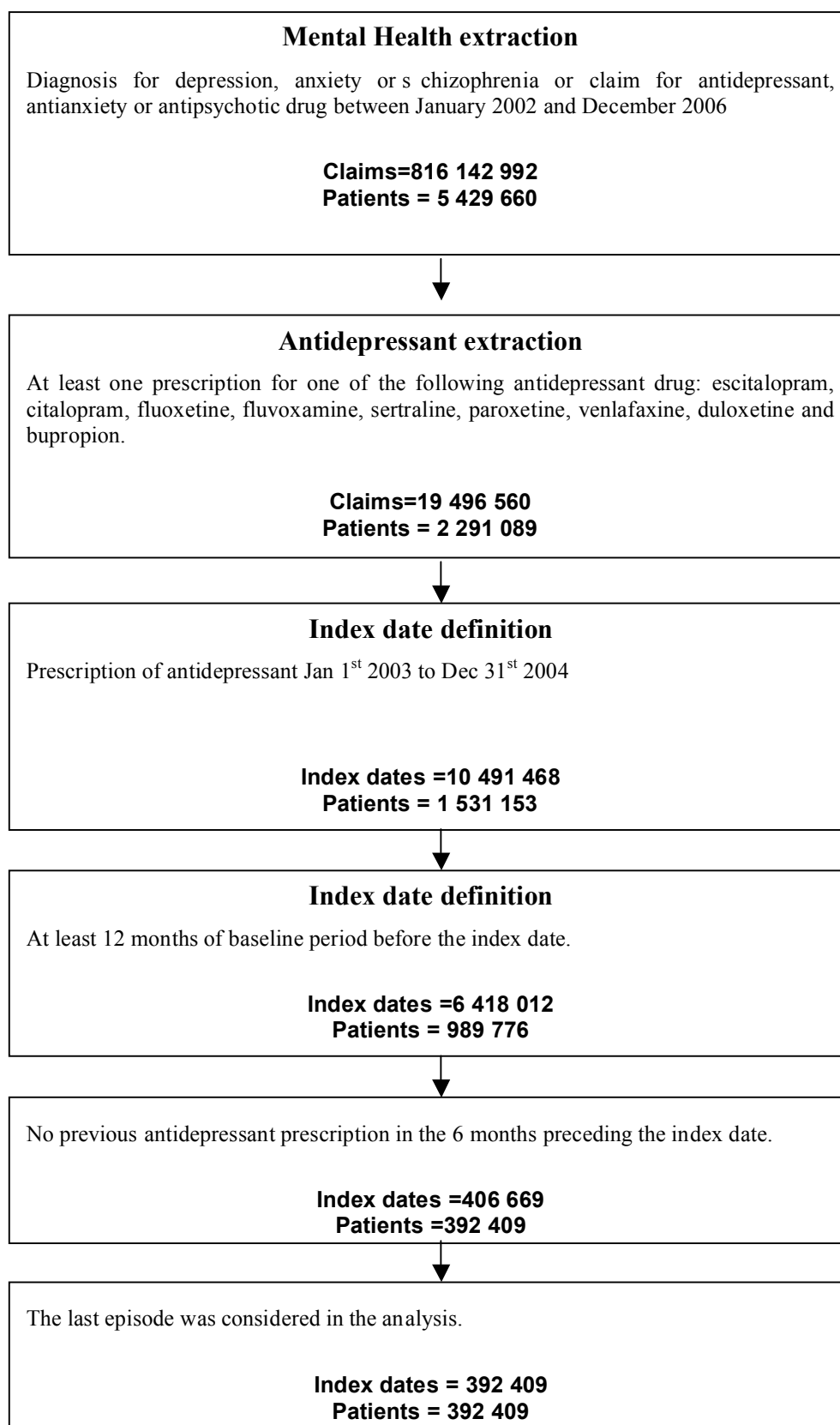
## **2.3 RESULTATS**

### **2.3.1 Caractéristiques des utilisateurs d'antidépresseurs**

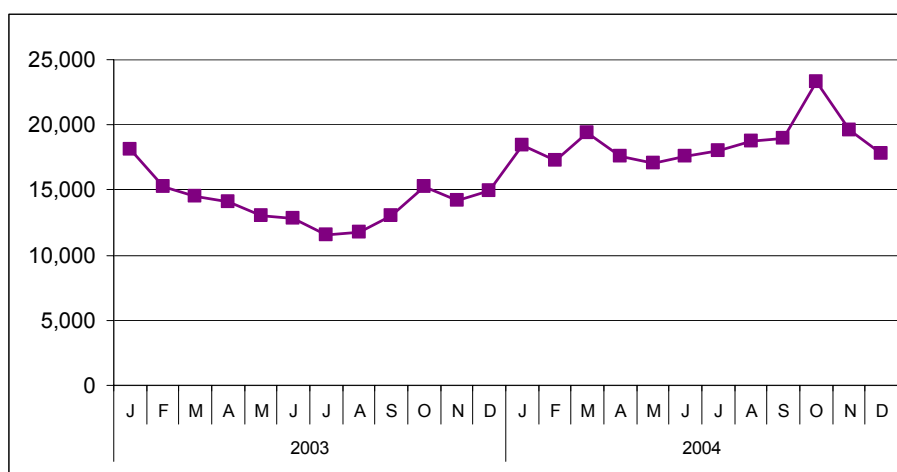
#### **2.3.1.1 *Caractéristiques démographiques***

Au total, 392 409 utilisateurs d'antidépresseur ont été identifiés (Figure 34). La part des utilisateurs initiant des nouveaux épisodes de traitement était stable sur les 2 années d'observation (Figure 35).

**Figure 34 – Sélection des utilisateurs en fonction des critères d'inclusion**



**Figure 35 – Distribution des dates index pendant la période d’observation**



La majorité des utilisateurs était des femmes (69,2%) et la moyenne d’âge de 40,4 ± 20,5 ans (Tableau 17). On peut noter que seule une faible proportion d’utilisateurs avaient moins de 18 ans ou plus de 65 ans, plus de la moitié ayant entre 40 et 65 ans.

**Tableau 17 Caractéristiques démographiques des utilisateurs**

	<b>Nombre d’utilisateurs (%)</b>
	<b>N=392 409</b>
<b>Sexe</b>	
Hommes	121 010 (30,8)
Femmes	271 399 (69,2)
<b>Age (années)</b>	
< 18	30 298 (7,7)
[18; 40[	143 603 (36,6)
[40; 65]	212 955 (54,3)
> 65	5 553 (1,4)

### **2.3.1.2 Comorbidités**

Les comorbidités les plus fréquentes à la date index sont présentées en Tableau 18.

Si l’on considère les comorbidités d’intérêt, on observe que de nombreux utilisateurs présentaient des diagnostics relatifs à la douleur et 23% d’entre eux présentait au moins l’un de ces diagnostics. 7,8% présentaient un diagnostic de fatigue et 4,2% des troubles du sommeil.

**Tableau 18 Comorbidités présentes autour de la date index**

	<b>Nombre d'utilisateurs (%)</b>
	<b>N=392 409</b>
<b>Comorbidités d'intérêt</b>	
Douleur*	90 156 (23,0)
<i>Douleur thoracique</i>	<i>20 669 (5,3)</i>
<i>Douleur abdominale</i>	<i>18 987 (4,8)</i>
<i>Douleur dans les articulations</i>	<i>17 871 (4,6)</i>
<i>Maux de tête</i>	<i>14 595 (3,7)</i>
<i>Lumbago</i>	<i>14 074 (3,6)</i>
<i>Cervicalgie</i>	<i>9 068 (2,3)</i>
<i>Douleur dans les membres</i>	<i>8 916 (2,3)</i>
<i>Douleur dans le dos</i>	<i>7 124 (1,8)</i>
<i>Migraine</i>	<i>5 002 (1,3)</i>
Malaise et fatigue	30 572 (7,8)
Troubles du sommeil	16 314 (4,2)
Autres troubles mentaux**	16 656 (4,2)
<b>Comorbidités somatiques</b>	
Hypertension essentielle	46 860 (11,9)
Troubles du métabolisme lipidique	38 701 (9,9)
Diabète	17 334 (4,4)

Un total de 4,2% des utilisateurs présentaient également un trouble psychiatrique autre qu'un diagnostic qui pourrait justifier de la prescription d'un antidépresseur (et donc être un diagnostic d'intérêt).

Les codes ICD9 les plus fréquemment observés à plus ou moins un mois de la date index correspondaient à des comorbidités somatiques telles que l'hypertension essentielle (présente chez 11,9% des utilisateurs), les troubles du désordre métabolique (9,9%) et le diabète (pour 4,4% des utilisateurs).

### **2.3.1.3 Histoire psychiatrique**

Les antécédents psychiatriques des utilisateurs pouvant justifier d'une prescription d'antidépresseur, mesurés sur l'année précédant la date index sont présentés en Tableau 19.

Plus d'un tiers des utilisateurs d'antidépresseurs (37,1%) avait déjà présenté un diagnostic d'intérêt dans l'année précédant la prescription index et 13,9% avaient déjà reçu un antidépresseur pour un autre épisode de traitement, c'est-à-dire dans la fenêtre de temps de 1 an à 6 mois avant la date index. Près d'un utilisateur sur quatre (22,6%) avait reçu un autre psychotrope -essentiellement un anxiolytique (16,6% des cas) ou un hypnotique (7,1%). 14,4% ont suivi une séance de psychothérapie dans l'année qui a précédé la date index et 11% avaient suivi au moins 2 séances, indiquant donc un suivi spécifique.

**Tableau 19 Comorbidités présentes autour de la date index**

	<b>Nombre d'utilisateurs (%)</b>
	<b>N=392 409</b>
<b>Présence d'un diagnostic d'intérêt</b>	<b>145 560 (37,1)</b>
Dépression	69 785 (17,8)
Trouble anxieux	52 675 (13,4)
Abus et dépendance	23 069 (5,9)
Fibromyalgie	17 550 (4,5)
Douleur Neuropathique périphérique	13 520 (3,4)
Troubles de l'enfance et l'adolescence	11 590 (3,0)
Troubles bipolaires	5 192 (1,3)
Dysphorie Premenstruelle	3 321 (0,8)
Troubles de la nutrition	2 126 (0,5)
Troubles obsessionnels compulsifs	1 695 (0,4)
<b>Prise de psychotrope</b>	
Antidépresseur	54 404 (13,9)
Autre psychotrope	88 768 (22,6)
<i>Anxiolytique</i>	65 218 (16,6)
<i>Hypnotique</i>	27 880 (7,1)
<b>Psychothérapie</b>	<b>56 596 (14,4)</b>
Une visite	11 925 (3,0)
Au moins 2 visites	44 671 (11,4)

#### **2.3.1.4 Coût de santé dans l'année précédant le traitement**

Les coûts médicaux liés à l'utilisation des services de santé dans l'année qui a précédé l'initiation du traitement sont présentés en Tableau 20. Le coût total d'un utilisateur sur l'année qui précède l'index date est de 5 043 ± 14 490 USD. Les postes de dépense principaux sont liés aux hospitalisations non psychiatriques (28%, les hospitalisations psychiatriques représentant une part mineure des dépenses), aux soins infirmiers (24%), aux coûts des médicaments non psychotropes (18%), et des consultations chez le spécialiste non psychiatre (10%), ainsi qu'à la chirurgie (6,6%).

**Tableau 20 Coûts des services de santé dans l'année précédente**

	<b>Nombre d'utilisateurs (%)</b>
	<b>N=392 409</b>
<b>Hospitalisation</b>	
Hopital Psychiatrique	3,1 ± 121,8
SNF?	8,2 ± 479,4
Autre	1 430 ± 10 315
<b>Urgences</b>	208,5 ± 799,5
<b>Maison de repos</b>	66,3 ± 1 114
<b>Consultations</b>	
Généraliste	94,0 ± 205,2
Psychiatre	27,4 ± 173,9
Autre spécialiste	527,2 ± 1 489
<b>Médicaments</b>	
Antidépresseurs	17,2 ± 66,8
Autres psychotropes	28,1 ± 200,0
Autres traitements	904,5 ± 3 519
<b>Autres examens</b>	
Psychologue	3,9 ± 156,0
Psychiatre	12,4 ± 384,4
Infirmier	1 212,2 ± 4 680
Chirurgie	331,3 ± 1 152
Autres	2,7 ± 224,3
<b>Laboratoires</b>	166,3 ± 458,4
<b>Total</b>	<b>5 043 ± 14 490</b>

### 2.3.2 Mode de prescription

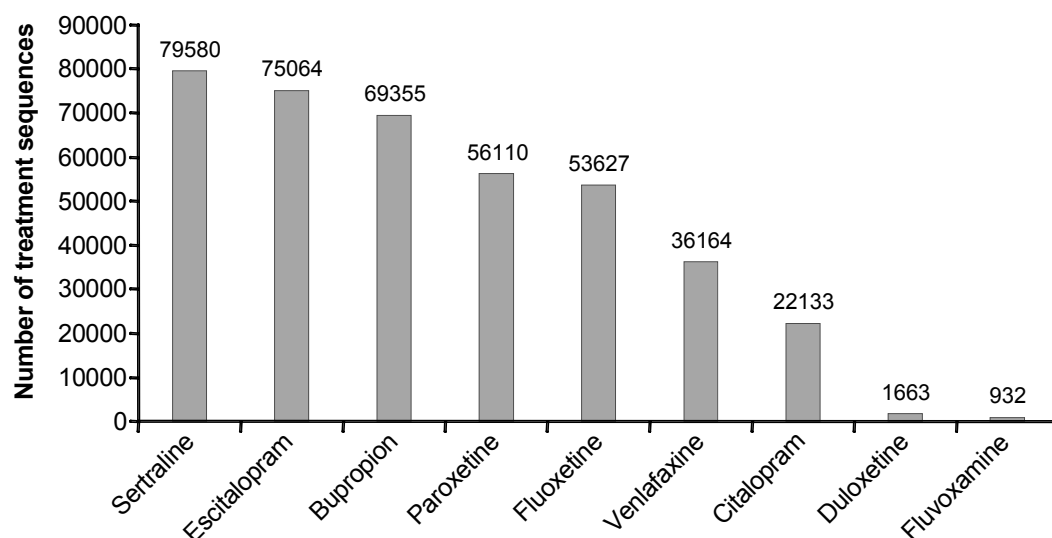
#### 2.3.2.1 Les prescripteurs

Les antidépresseurs étaient prescrits par des médecins non spécialisés en santé mentale dans la plupart des cas (56,5%) ; seules 10,6% des prescriptions étaient faites par des prescripteurs spécialisés en santé mentale. Les autres antidépresseurs étaient prescrits par d'autres prescripteurs (16%) ou encore les données étaient manquantes pour 16,8% des prescriptions.

#### 2.3.2.2 Les antidépresseurs

La majorité des épisodes de prescription étaient initiés avec la sertraline (20,3% des épisodes), l'escitalopram (19,1%) ou le bupropion (17,7%). La fluvoxamine était très peu prescrite (0,2%) de même que la duloxetine (0,4%) puisqu'elle a été lancée sur le marché en aout 2004. (Figure 36)

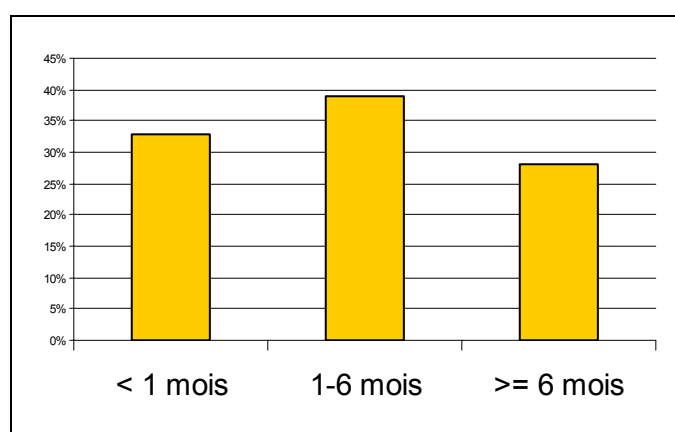
**Figure 36 – Nombre d'épisodes initiés par antidépresseur**



### **2.3.2.3 Durée de traitement**

La durée médiane de traitement était de 86 jours (30 ;204 jours), c'est-à-dire moins de 3 mois. Près d'un tiers des utilisateurs (33%) recevait une prescription seulement et seul un quart (28,1%) recevait un traitement pour plus de 6 mois.

**Figure 37 – Durée des traitements antidépresseurs**



### **2.3.2.4 Psychothérapie**

Presque un utilisateur sur six (13,9%) avait suivi une psychothérapie pendant la durée du traitement par antidépresseur.

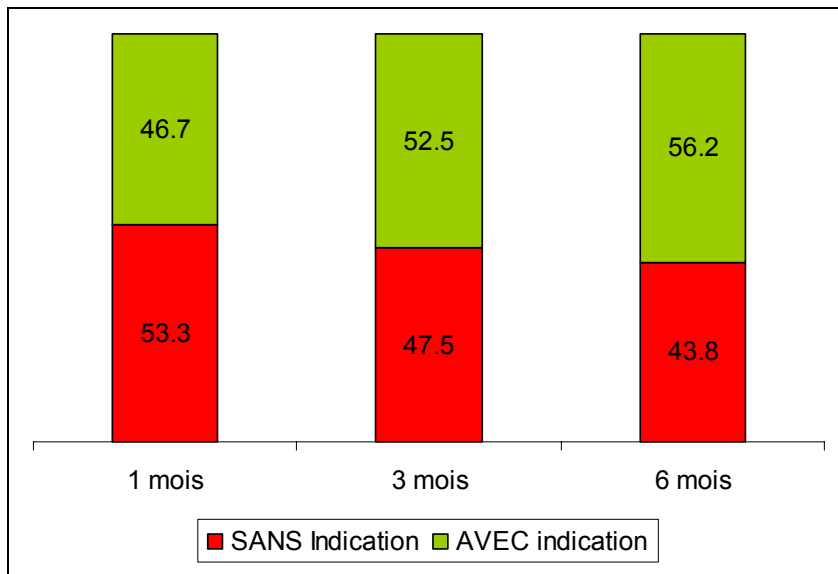


### 2.3.3 Raisons de prescription

#### 2.3.3.1 Les indications potentielles

Un diagnostic d'intérêt était observé dans la fenêtre de 1 mois autour de la date index dans 46,7% des épisodes (N=183 440). Les analyses de sensibilité augmentant la fenêtre de temps à 3 et 6 mois avant la date index ont permis de retrouver des diagnostics d'intérêt dans 52.5% et 56.2% des épisodes respectivement.

**Figure 38 – Fréquence de recueil des diagnostics d'intérêt**



Quand ils étaient observés, les diagnostics étaient rapportés seuls pour 74,6% des utilisateurs ayant un diagnostic (c'est-à-dire 34,9% des utilisateurs totaux); deux diagnostics étaient rapportés pour 21,9% (10,2% des utilisateurs totaux) et 3 ou plus pour seulement 3,5% des utilisateurs (ou 1,6% des utilisateurs totaux).

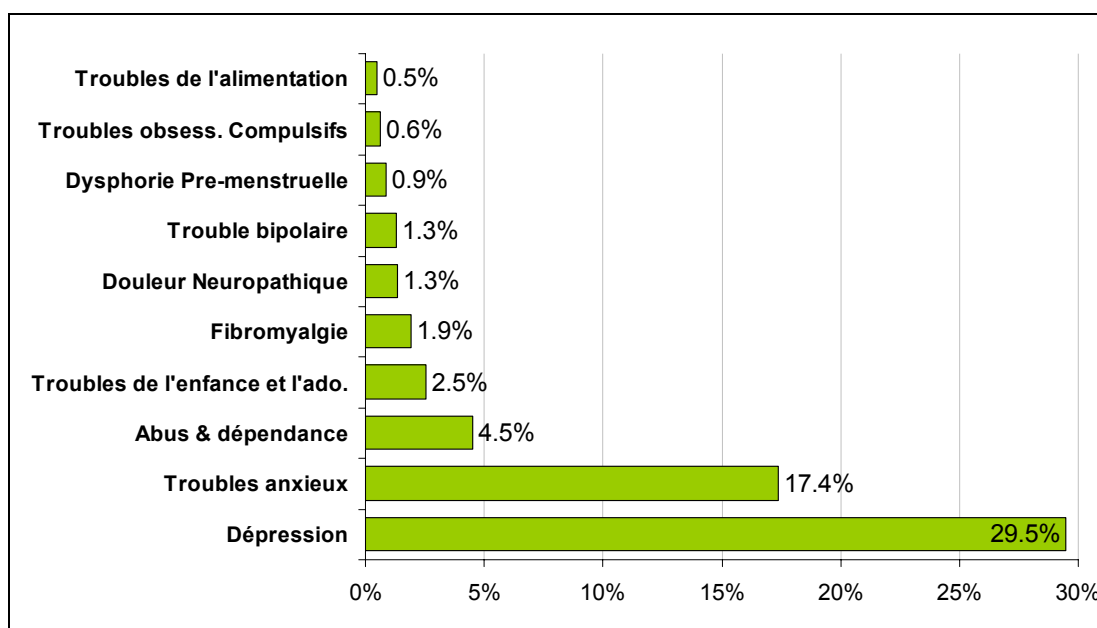
**Tableau 21 Nombre de diagnostics d'intérêt recueillis**

	X = 1 mois		X = 3 mois		X = 6 mois	
	N	% col	N	% col	N	% col
0	208,969	53.3%	186,498	47.5%	171,882	43.8%
1	136,801	34.9%	146,244	37.3%	149,896	38.2%
2	40,182	10.2%	50,079	12.8%	57,433	14.6%
3+	6,457	1.6%	9,588	2.4%	13,198	3.4%
	<b>392,409</b>	<b>101.65%</b>	<b>392,409</b>	<b>102.4%</b>	<b>392,409</b>	<b>103.4%</b>

Les deux diagnostics d'intérêt les plus souvent observés étaient la dépression (29,5% des utilisateurs) et les troubles anxieux (17,4%) comme le montre la Figure 39. Les autres diagnostics d'intérêt les plus fréquents étaient abus et dépendance

essentiellement des troubles de l'usage tabagique (4,5%), les troubles spécifiques à l'enfance et l'adolescence (2,5%) et la fibromyalgie (1,9%).

**Figure 39 – Fréquence de recueil des diagnostics d'intérêt**



Quand la dépression était rapportée, c'était le plus souvent sous les codes relatifs à la 'dépression non classée ailleurs' pour 18,9% des épisodes, des épisodes récurrents dans 4,7%, et des épisodes isolés dans 4,4% (voir le Tableau 22). Pour ce qui concerne les troubles anxieux, c'étaient surtout les anxiétés non spécifiées là encore qui était rapportées dans la majorité des cas (13,9%) et les troubles prédominants liés à d'autres émotions (2,5%).

**Tableau 22 Détail des codes de dépression et anxiété**

	<b>Nombre d'utilisateurs (%)</b>
	<b>N=183 440</b>
<b>Depressive disorders</b>	
Trouble dépressif non classés ailleurs (311)	74 086 (18,9)
Episode récurrent de dépression majeure (296.3)	18 613 (4,7)
Episode unique de dépression majeure (296.2)	17 286 (4,4)
Trouble dysthymique (300.4)	16 929 (4,3)
Trouble de l'ajustement avec humeur dépres. (309.0)	6 533 (1,7)
Dépression majeure, non spécifiée (296.9)	3 209 (0,8)
Humeur dépressive prolongée (309.1)	679 (0,2)
<b>Troubles de l'anxiété</b>	
Troubles anxieux, non spécifiés (300.0)	54 701 (13,9)
Gêne prédominante des autres émotions (309.2)	9 760 (2,5)
Réaction aigue au stress (308)	4 167 (1,1)
Troubles phobiques (300.2)	2 572 (0,7)
Troubles Obsessionnels Compulsifs (TOC) (300.3)	2 428 (0,6)
Stress Post-traumatique (SPT) (309.81)	2 294 (0,6)

### **2.3.3.2 Les diagnostics d'intérêt par antidépresseur**

Il n'existait pas de différence majeure entre les antidépresseurs pour ce qui concerne les diagnostics d'intérêt (Tableau 23), dans la mesure où pour tous les antidépresseurs, les 2 diagnostics de dépression et anxiété sont les plus souvent associés à la prescription, et ce, bien plus fréquemment que les autres diagnostics : la fréquence variant pour la dépression de 24.0% pour la paroxétine à 35.7% pour le escitalopram, et pour l'anxiété de 14.4% pour la fluoxétine à 24.7% pour la paroxétine.

Deux antidépresseurs font exception à ce constat, la fluvoxamine et le bupropion. Pour la fluvoxamine, les TOC (18,9% des prescriptions) étaient observés presque aussi fréquemment que dépression (21,4%) et anxiété (17,3%) et TOC et désordres spécifiques de l'enfance et l'adolescence étaient observés bien plus fréquemment que pour les autres antidépresseurs : 18,9% des épisodes initiés avec la fluvoxamine étaient associés à un TOC par rapport à une moyenne de 0,6% pour tous les épisodes et 8,7% à un diagnostic de désordres spécifiques de l'enfance et l'adolescence par rapport à 2,5% pour les autres antidépresseurs ( $p < 0,0001$ ).

Pour le bupropion, les diagnostics d'abus et dépendance - notamment en raison de l'indication d'arrêt du tabac bien que le produit ait été sélectionné selon son indication d'antidépresseur- étaient plus fréquemment rapportés que ceux d'anxiété (12,1% vs. 9.0%,  $p < 0,0001$ ), et largement plus fréquemment rapportés que pour les autres antidépresseurs (12.1 vs. 2.9%,  $p < 0.001$ ).

SI l'on regarde les autres indications, les diagnostics de douleur neuropathique étaient plus souvent observés avec les épisodes initiés par duloxétine (4,0% des épisodes duloxétine versus 1,3% des épisodes totaux) ainsi que les diagnostics de fibromyalgie (8.5 vs 1.9%  $p < 0.001$ ).

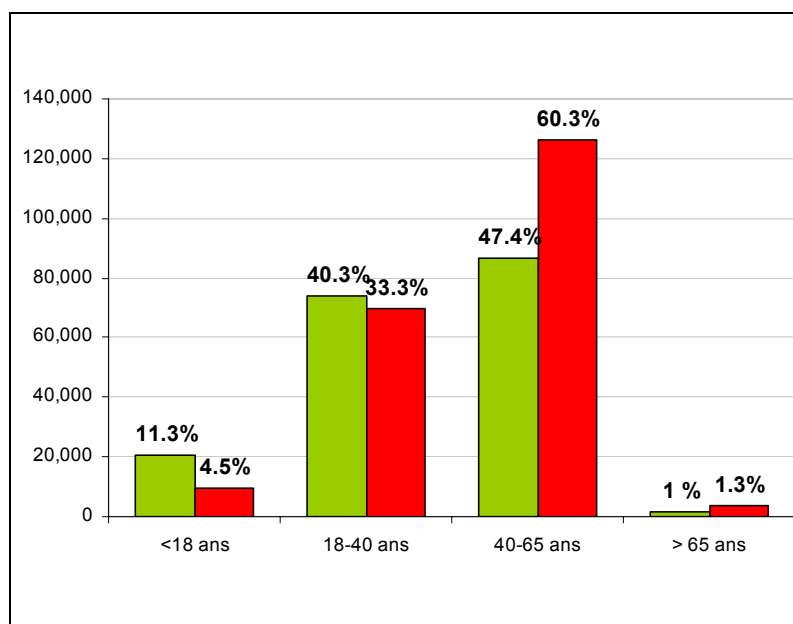
### **2.3.4 Comparaison entre utilisateurs avec et sans diagnostic**

#### **2.3.4.1 Facteurs associés à l'absence de diagnostic**

Afin d'essayer de comprendre le sens de l'absence de diagnostic, nous avons comparé les caractéristiques et modes de prescription des antidépresseurs chez les utilisateurs avec et sans diagnostic d'intérêt (Tableau 24 et Tableau 25). On remarque que toutes les variables testées ont un impact significatif au niveau statistique, que ce soit en analyse univariée ou en multivariée.

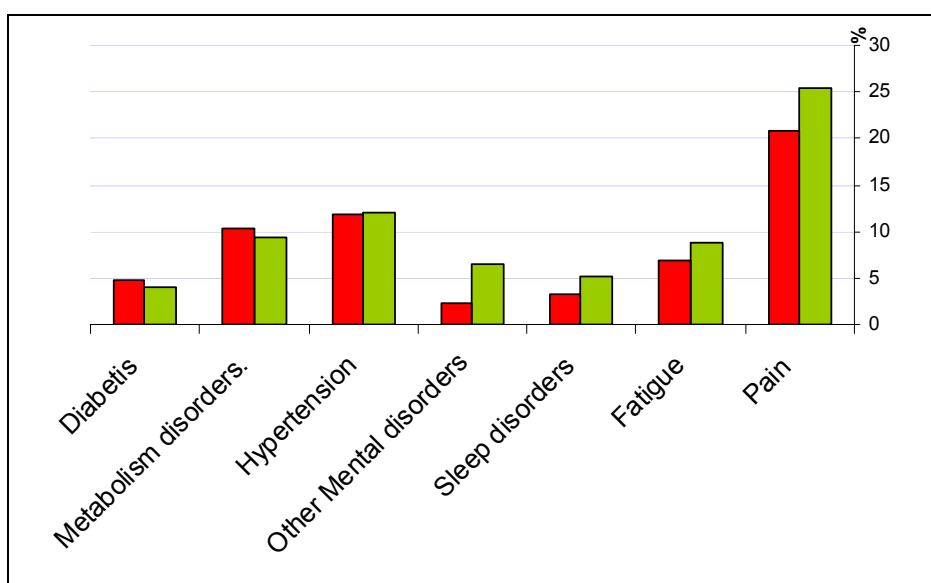
Les utilisateurs sans diagnostic étaient plus souvent des femmes (70,9% vs 67,2%), et étaient plus âgés (42,8 vs 37,7 années en moyenne, avec 62,1 vs. 48,3 % de personnes âgées de plus de 40 ans).

**Figure 40 – Age des utilisateurs avec ou sans diagnostic d'intérêt**



Les utilisateurs d'antidépresseurs sans diagnostic d'intérêt présentaient autant de comorbidités somatiques que les autres (hypertension essentielle, diabète ou désordre du métabolisme lipidique), mais présentaient moins de comorbidités psychosomatiques qui auraient pu justifier d'une prescription par antidépresseur.

**Figure 41 – Comparaison des comorbidités des utilisateurs avec et sans diagnostic d'intérêt**



**Tableau 23 Fréquence des diagnostics d'intérêt**

Nombre d'utilisateurs	Escitalopram		Citalopram		Fluoxétine		Fluvoxamine		Paroxétine		Sertraline		Venlafaxine		Duloxétine		Bupropion	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Dépression	26766	35.7%	7141	32.3%	18567	34.6%	199	21.4%	13491	24.0%	23396	29.4%	10485	29.0%	528	31.7%	15988	23.1%
Troubles bipolaires	1064	1.4%	290	1.3%	626	1.2%	36	3.9%	494	0.9%	853	1.1%	514	1.4%	38	2.3%	1197	1.7%
Troubles anxieux	15850	21.1%	3805	17.2%	7724	14.4%	161	17.3%	13861	24.7%	14717	18.5%	5917	16.4%	258	15.5%	6240	9.0%
Troubles Obsessionnels Compulsifs	436	0.6%	126	0.6%	480	0.9%	176	18.9%	299	0.5%	693	0.9%	113	0.3%	3	0.2%	126	0.2%
Fibromyalgie	1559	2.1%	456	2.1%	960	1.8%	12	1.3%	963	1.7%	1419	1.8%	989	2.7%	142	8.5%	1109	1.6%
Abu & dépendance	2310	3.1%	700	3.2%	1546	2.9%	16	1.7%	1755	3.1%	2105	2.6%	1028	2.8%	49	2.9%	8411	12.1%
Troubles de l'alimentation	390	0.5%	104	0.5%	485	0.9%	19	2.0%	222	0.4%	349	0.4%	127	0.4%	8	0.5%	175	0.3%
Dysphorie Pre-menstruelle	505	0.7%	163	0.7%	1391	2.6%	1	0.1%	204	0.4%	696	0.9%	169	0.5%	8	0.5%	258	0.4%
Troubles de l'enfance et l'adolescence	1438	1.9%	583	2.6%	1608	3.0%	81	8.7%	745	1.3%	2196	2.8%	488	1.3%	18	1.1%	2901	4.2%
Douleur Neuropathique périphérique di	1053	1.4%	294	1.3%	677	1.3%	6	0.6%	772	1.4%	1020	1.3%	587	1.6%	67	4.0%	824	1.2%
<b>Total</b>	<b>75,064</b>		<b>22,133</b>		<b>53,627</b>		<b>932</b>		<b>56,110</b>		<b>79,580</b>		<b>36,164</b>		<b>1,663</b>		<b>69,355</b>	
<b>Part de chaque antidépresseur (%)</b>	<b>19.1%</b>		<b>5.6%</b>		<b>13.7%</b>		<b>0.2%</b>		<b>14.3%</b>		<b>20.3%</b>		<b>9.2%</b>		<b>0.4%</b>		<b>17.7%</b>	

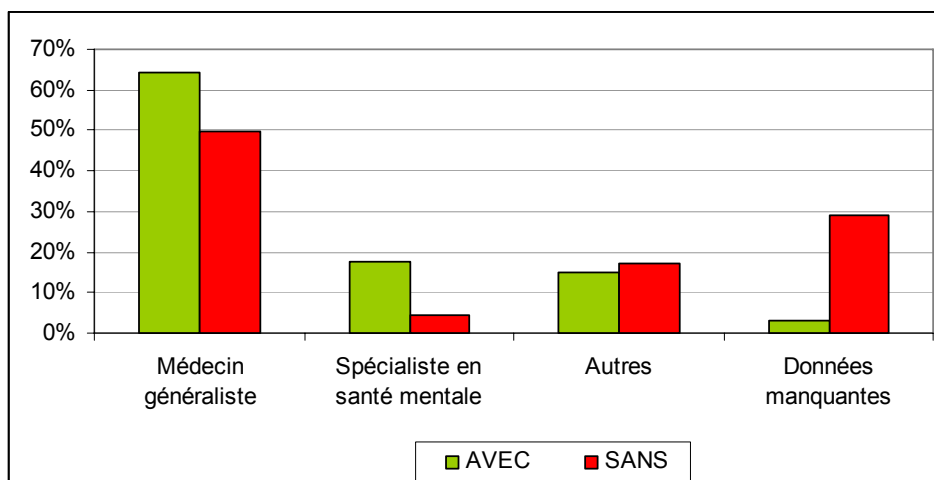
**Tableau 24 Comparaison des codes ICD9 – analyse univariée**

	Utilisateurs AVEC diagnostic d'intérêt		Utilisateurs SANS diagnostic d'intérêt		Rapport de codes	Limites de Confiance	
	N	%	N	%		Basse	Haute
<b>Au moins une comorbidité d'intérêt</b>	<b>70,263</b>	<b>38.3%</b>	<b>60,502</b>	<b>29.0%</b>	<b>0.66</b>	<b>0.65</b>	<b>0.67</b>
Troubles du sommeil	9,338	5.1%	6,976	3.3%	0.64	0.62	0.66
Autres troubles mentaux	11,982	6.5%	4,674	2.2%	0.33	0.32	0.34
Fatigue	16,098	8.8%	14,474	6.9%	0.77	0.76	0.79
Douleur	46,793	25.5%	43,363	20.8%	0.76	0.75	0.78
Total des utilisateurs	183,440	100.0%	208,969	100.0%			

Les utilisateurs sans diagnostic d'intérêt présentaient également moins de diagnostic d'intérêt dans leur histoire (28.1% vs. 47.3%) et moins de suivi par psychothérapie, que ce soit dans leur histoire (5,1 vs 18,6%) ou surtout au cours du traitement (2,7 vs 26,6%) comme le montre le Tableau 25 présentant les résultats de l'analyse multivariée). En revanche, ces utilisateurs présentaient sensiblement plus de prescriptions d'antidépresseur dans leur histoire (15% vs 12,3%) et moins d'autres psychotropes (21,8% vs 23%), bien que les différences soient à la limite de la pertinence clinique.

La différence majeure tient au fait que les données sur les prescripteurs des antidépresseurs étaient bien plus souvent manquantes pour les utilisateurs sans diagnostic d'intérêt (28,9% vs 3,0%, avec un rapport de cotes le plus élevé à 5,99), mais on l'a vu, ceci s'explique essentiellement par le mode d'inférence de la variable prescripteur à partir de la variable diagnostic et ne recouvre pas forcément une réalité clinique.

**Figure 42 – Prescripteurs - utilisateurs avec ou sans diagnostic d'intérêt**



Enfin, la durée de prescription des antidépresseurs pour les utilisateurs sans diagnostic d'intérêt était plus courte avec une durée médiane de 74 jours (comparé à 92 jours pour les utilisateurs avec diagnostic d'intérêt). Davantage d'utilisateurs sans diagnostic d'intérêt recevaient une seule prescription d'antidépresseur (36,9% comparé à 28,5%) et seuls 25,6% recevaient un traitement de plus de 6 mois (comparé à 30,9%).

#### **2.3.4.2 Comparaison des coûts dans l'année précédant le traitement**

Si l'on compare les coûts dans l'année précédant l'initiation du traitement, on peut avoir une idée plus fine du parcours de l'utilisateur dans le système de soin (Tableau 26).

Les coûts globaux sont à peine supérieurs pour les utilisateurs sans diagnostic d'intérêt (moyenne de  $5\,163 \pm 15\,143$  USD vs  $4\,907 \pm 13\,707$  USD), mais la structure est différente : les postes de coûts présentant des différences majeures sont liés aux soins psychiatriques, qui on l'a vu plus haut, n'ont pas d'impact réel sur la structure totale des coûts ; les utilisateurs sans diagnostic d'intérêt sont 12 fois moins hospitalisés pour raison psychiatrique, consultent 6 fois moins le psychiatre, utilisent 6 et 7 fois moins les services de psychiatres ou psychologues que les utilisateurs avec un diagnostic. Les autres différences présentent une variation mineure, notamment pour les postes clés des dépenses de santé : les utilisateurs sans diagnostic dépensent environ 1,5 fois plus de médicaments non psychotropes, ont recours environ 1,2 fois plus de soins infirmiers et de consultations spécialisées.

La comparaison des coûts des utilisateurs montre donc une trajectoire dans le système de santé très différente pour ce qui concerne le recours au soin spécialisé en santé mentale.

**Tableau 25 - Résultats de l'analyse multivariée sur l'absence de diagnostic d'intérêt**

Variable	Utilisateurs SANS diagnostic d'intérêt		Utilisateurs AVEC diagnostic d'intérêt		Rapport de cotes	Limites de confiance	
	N	%	N	%		Basse	Haute
<b>Sexe</b>							
	Female	148123	70.9%	123276	67.2%	<b>1.18</b>	1.17 1.20
<b>Âge</b>							
	>= 18 years	199478	95.5%	162633	88.7%	<b>1.33</b>	1.29 1.38
	>= 40 years	129832	62.1%	88676	48.3%	<b>1.54</b>	1.52 1.56
	>= 65 years	3741	1.8%	1812	1.0%	<b>1.27</b>	1.20 1.36
<b>Comorbidités d'intérêt</b>	Présence d'une comorbidité	60502	29.0%	70263	38.3%	<b>0.76</b>	0.75 0.78
<b>Histoire de diagnostic d'intérêt</b>	Présence d'un diagnostic	58819	28.1%	86841	47.3%	<b>0.74</b>	0.73 0.76
<b>Histoire de prise médicamenteuse</b>	Antidépresseur	32396	15.5%	22008	12.0%	<b>1.49</b>	1.46 1.52
	Autre pshycotrope	45596	21.8%	43172	23.5%	<b>0.94</b>	0.92 0.96
<b>Histoire de psychothérapie</b>	Au moins 2 visites	10573	5.1%	34098	18.6%	<b>0.65</b>	0.63 0.67
<b>Prescripteur</b>	Spécialiste en santé mentale	9031	4.3%	32685	17.8%	<b>0.49</b>	0.47 0.51
	Non spécialiste	103853	49.7%	118005	64.3%	<b>0.53</b>	0.52 0.54
	Valeur manquantes	60474	28.9%	5514	3.0%	<b>5.99</b>	5.78 6.17
<b>Durée du traitement</b>	< 1 mois	77039	36.9%	52241	28.5%	<b>1.18</b>	1.16 1.20
	> 6 mois	53518	25.6%	56721	30.9%	<b>1.07</b>	1.05 1.09
<b>Psychothérapie pendant le traitement</b>	Au moins 2 visites	5574	2.7%	48831	26.6%	<b>0.12</b>	0.12 0.12



**Tableau 26 – Comparaison des coûts des services de santé**

	Utilisateurs AVEC diagnostic d'intérêt N=183 440	Utilisateurs SANS diagnostic d'intérêt N=208 969
<b>Hospitalisation</b>		
Hopital Psychiatrique	6,0 ± 172,8	0,5 ± 40,6
SNF?	8,0 ± 447,3	8,3 ± 506,0
Autre	1 425,1 ± 10 388	1 434,8 ± 10 252
<b>Urgences</b>	237,9 ± 891,3	182,6 ± 708,1
<b>Maison de repos</b>	63,6 ± 1 139	68,6 ± 1 092
<b>Consultations</b>		
Généraliste	113,3 ± 224,8	77,1 ± 184,7
Psychiatre	49,7 ± 239,4	7,8 ± 75,4
Autre spécialiste	566,8 ± 1 398	492,5 ± 1 564
<b>Médicaments</b>		
Antidépresseurs	15,1 ± 65,1	18,9 ± 68,2
Autres psychotropes	31,6 ± 212,9	25,1 ± 188,0
Autres traitements	743,6 ± 2 712	1 045,7 ± 4 094
<b>Autres examens</b>		
Psychologue	6,9 ± 202,7	1,2 ± 98,1
Psychiatre	22,1 ± 537,3	3,9 ± 154,9
Infirmier	1 126,9 ± 3 943	1 287,0 ± 5 242
Chirurgie	324,7 ± 1 162	337,1 ± 1 144
Autres	2,4 ± 153,7	3,0 ± 271,5
<b>Laboratoires</b>	163,0 ± 465,3	169,2 ± 452,2
<b>Total</b>	<b>4 907 ± 13 707</b>	<b>5 163 ± 15 143</b>

## 2.4 DISCUSSION

### 2.4.1 Description de la population traitée et de la prise en charge

#### 2.4.1.1 Caractéristiques démographiques et cliniques

L'analyse que nous avons faite indique que les utilisateurs d'antidépresseurs étaient majoritairement des femmes (69,2%) d'un âge moyen de 40,4 ans.

Ces données sont conformes à ce qui est connu ; dans l'étude NCS-R, les femmes avaient 1,6 fois plus de chance d'être traitées que les hommes, et ce quel que soit leur trouble.(63)

La distribution par âge montre qu'une faible proportion d'utilisateurs a moins de 18 ans, et une plus faible proportion encore a plus de 65 ans. Cette distribution est conforme aux résultats d'une précédente étude de base de données montrant une faible proportion d'utilisateurs de moins de 18 ans et de plus de 65 ans.(149) Elle semble cependant refléter la distribution de la population couverte par PharMetrics qui, en tant que base d'assurance, couvre essentiellement des personnes en âge de travailler, et dans une moindre mesure, des personnes

retraitées pour lesquelles une possibilité de continuer à bénéficier de l'assurance était proposée. En effet, si la prescription est limitée chez les enfants et les adolescents (et certaines analyses ont mis en évidence une diminution de la prescription auprès de cette population à la suite des recommandations de précaution par les autorités de santé américaines -en Aout 2004 pour la paroxétine, puis en Décembre 2005 pour tous les antidépresseurs (150), de nombreuses études on montré que l'âge était sans doute le facteur le plus important dans la prescription d'un psychotrope, la consommation des antidépresseurs augmentant avec l'âge (103;115;130;151). Cependant, ces données concernent le marché européen, et dans le cadre de notre étude, la prescription plus faible chez les sujets âgés peut refléter également un recours moindre au traitement puisque, jusqu'en décembre 2005, la prise en charge du coût des médicaments n'était pas assurée pour les personnes âgées par Medicare, l'assurance réservée aux personnes âgées, restreignant ainsi l'accès aux médicaments. Une analyse parallèle que nous avons faite (non encore publiée) montre que le recours au traitement par antidépresseur augmente de façon sensible après décembre 2005 chez les personnes âgées alors qu'elle reste stable chez les personnes adultes.

Si l'on regarde l'histoire psychiatrique des utilisateurs, on remarque que plus d'un tiers des utilisateurs de notre analyse (37,1%) présentait dans l'année précédant la date index, un diagnostic de trouble mental pouvant justifier d'une prescription d'antidépresseur, mais que seuls 13,9% des utilisateurs avaient reçu un antidépresseur dans l'année qui précède la date index (les 6 mois précédant la date index étant exclus par les critères d'inclusion). Ces informations suggèrent que ces derniers utilisateurs (c'est-à-dire ceux qui ont déjà reçu un antidépresseur) présentent un nouvel épisode de leur trouble mental, ou que pour une proportion non négligeable d'utilisateurs, il y a pu y avoir un délai entre diagnostic et traitement. Ces données sont cohérentes avec celle d'une précédente enquête réalisée au Canada, indiquant que 33% des utilisateurs avaient présenté un épisode de dépression dans l'année précédent la prise d'antidépresseur, 33,9% un trouble anxieux et/ou 5,4% une fibromyalgie.

#### **2.4.1.2 *Prise en charge de la population traitée***

Dans notre analyse, les antidépresseurs étaient prescrits en grande majorité par des médecins non spécialisés en santé mentale (56,5%), seuls 10,7% des utilisateurs recevaient un antidépresseur de la part d'un psychiatre.

Ces données sont cohérentes bien qu'un peu différentes de celles de l'étude NCS-R pour laquelle les  $\frac{3}{4}$  des patients étaient vus par un généraliste, seuls 26% étaient suivis par un psychiatre.(107)

Les antidépresseurs les plus prescrits étaient la sertraline, le escitalopram et le bupropion, ce qui correspond également aux données de vente que l'on a observé dans le chapitre précédent à partir des données IMS pour la même période.

La durée de traitement par antidépresseur était courte, environ 2 utilisateurs sur 3 (72%) prenant un traitement pour moins de 6 mois et environ un sur 3 ne recevant qu'une seule prescription. Ces chiffres sont cohérents avec ce qui est communément reporté, à savoir que les utilisateurs d'antidépresseur prennent leur traitement de façon trop courte par rapport à ce qui est recommandé.(14) Environ un utilisateur sur 5 (18,3%) suivait une thérapie comportementale en parallèle. Ce chiffre est un peu faible si l'on compare ces données à celles de Olfson (106) qui montrait que la proportion de patients traités de façon combinée par un antidépresseur et une psychothérapie a augmenté de 23,2% à 45,2% entre 1987 et 1997.

Cependant, il est à noter que dans notre analyse, nous n'avions pas fixé de période d'observation minimum après la date index ; nos estimations peuvent donc être sous estimées si de nombreux utilisateurs ont une période de suivi courte dans la base de données après cette date index. On ne peut évaluer si la durée de traitement est courte parce que l'utilisateur a arrêté de recevoir un antidépresseur ou parce que l'utilisateur n'est plus couvert par cette assurance. La durée moyenne des assurés dans une base est entre 2 et 3 ans, on peut donc suspecter que cette proportion n'est pas négligeable. Cette piste n'a pas été davantage creusée au cours de cette analyse, car elle fait l'objet du travail suivant.

## **2.4.2 Les diagnostics d'intérêt**

### ***2.4.2.1 Une prescription essentiellement pour dépression/anxiété***

Les diagnostics d'intérêt les plus fréquents étaient la dépression (29,5%) et les troubles anxieux (17,4%). Les autres diagnostics ne sont observés que pour de faibles proportions de prescription, les plus fréquentes étant abus et dépendance pour 4,5% (lié sans doute à l'indication de bupropion dans le sevrage tabagique ; bien que le traitement ait été sélectionné selon son code antidépresseur il est possible que ce traitement soit ainsi codé par les assurances pour son autre

indication), tous les autres diagnostics étant associés à moins de 2% chacun des prescriptions.

Les troubles dépressifs ou anxieux sont communément rapportés pour être à l'origine de la plupart des prescriptions d'antidépresseur.(152-154) Les fréquences de troubles de notre analyse sont cohérents avec ceux d'une autre étude menée par Sheehan sur la même base de données (149) sur une population sélectionnée selon des critères légèrement différents et sur une autre période. Cependant, lorsque l'on compare nos résultats à d'autres sources, si la fréquence des troubles anxieux que nous avons observée est similaire à ce qui est publié, la fréquence des troubles dépressifs elle, est inférieure à ce qui a été publié par le passé. Aux Pays-Bas, Gardarsdottir (152) reportait que 45% des utilisateurs d'ISRS présentaient une dépression, bien que l'étude soit menée chez les généralistes –qui pourraient prescrire davantage pour d'autres raisons que la dépression-. Ce chiffre montait à 67% dans une étude menée en Italie (154) et même à 82% dans une étude Suédoise, pour laquelle, il est vrai le prescripteur était contacté et les dossiers médicaux analysés (153). Dans les 2 autres études (Italie et Pays Bas), les données étaient obtenues de généralistes qui avaient suivi une formation complète sur les pratiques de codage, et surtout qui étaient au courant de l'étude. Ils portaient donc une attention particulière au report des diagnostics, et peut-être modifiaient leur pratique de façon à ne coder que des indications approuvées ou acceptées.

Pour l'ensemble des sujets de l'étude ESEMeD ayant pris un antidépresseur dans l'année, 44% avaient présenté un trouble caractérisé anxieux, dépressif ou lié à l'alcool dans les douze mois précédant l'enquête: pour 30,8 % un trouble dépressif, pour 27,2% un trouble anxieux (comorbides au trouble dépressif dans certains cas) et pour 1,1 % à un trouble lié à l'alcool.(115) La proportion de sondés pour lesquels aucun des diagnostics cités n'a été établi dans l'année est de 56% des utilisateurs d'antidépresseur. Si l'on étend cette analyse au diagnostic vie entière, ce qui serait plus approprié pour éliminer l'impact des traitements de maintien (puisque contrairement à notre étude, la prescription d'antidépresseur n'est pas incidente, mais peut avoir été donnée pour un trouble qui depuis n'est plus symptomatique, l'utilisateur ne présentant de ce fait plus de trouble au moment de l'enquête), alors près des deux tiers des utilisateurs d'antidépresseur ont présenté au cours de la vie un trouble dépressif (64,1 %) et la moitié un trouble anxieux (50,1 %).

Dans une enquête au Canada sur 3 345 sujets de 18 à 64 ans en 2005-2006 (155), la prévalence de la dépression sur 2 mois était de 3,4% et celle de l'utilisation des antidépresseurs de 7,4% (6,2-8,6%). Les antidépresseurs étaient

également prescrits de façon majoritaire pour dépression et anxiété, mais dans des proportions différentes aux notre : dans 67 à 73% des cas (en fonction de la classe d'antidépresseur) pour la dépression et en revanche dans seulement 8 à 20% des cas pour l'anxiété. Les autres indications annoncées étaient le stress (2 à 10% des cas), le sommeil (18 à 54% des cas), la migraine ou les maux de tête (6,3, à 8,5 des cas), douleur (12,6 à 36,6% pour les ISRSN) et fibromyalgie (de 0,7 à 4,9%).

#### **2.4.2.2 Les diagnostics en fonction des antidépresseurs**

Une observation intéressante de cette analyse est l'absence de différence majeure entre les profils de diagnostics d'intérêt pour chaque antidépresseur : dépression et anxiété sont les diagnostics observés de façon largement plus fréquente que les autres diagnostics pour tous les antidépresseurs, à l'exception de la fluvoxamine et du bupropion, qui ont tous 2 des indications différentes. Fluvoxamine est indiquée pour les enfants et était plus souvent associée à des diagnostics liés aux troubles de l'enfance et l'adolescence et les troubles obsessionnels compulsifs. Bupropion, indiquée pour le sevrage tabagique sous un autre nom (et code) était plus souvent associée à des indications d'abus et dépendance. Enfin, pour tous les autres produits, les diagnostics les plus fréquents étaient dépression ou anxiété, que les antidépresseurs aient une indication d'anxiété (fluoxétine, paroxétine, escitalopram, sertraline and venlafaxine) ou non (citalopram, duloxétine). De la même façon, seule la duloxétine étaient indiquée pour le traitement des douleurs neuropathiques périphériques et en développement pour la fibromyalgie, mais ces diagnostics étaient observées pour tous les traitements, bien que dans des proportions inférieures.

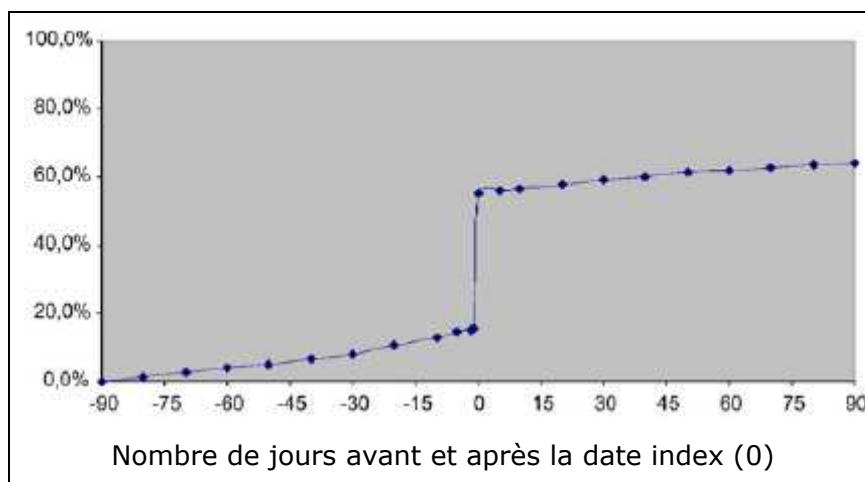
#### **2.4.3 Une faible proportion de diagnostics d'intérêt**

L'analyse des raisons de prescription montre qu'un diagnostic d'intérêt n'est rapporté que dans la moitié des cas (46,7% exactement). Si l'on se rapporte à nouveau à l'étude ESEMeD, environ 20% des utilisateurs n'avaient jamais présenté de troubles dépressifs, anxieux ou liés à l'alcool au cours de leur vie. Le chiffre trouvé dans notre analyse est de ce fait élevé, car nous nous intéressons à une prescription incidente. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer cette faible proportion. De même aux Etas-Unis, environ la moitié des patients traités dans l'étude NCS-R n'avaient pas présenté de trouble mental. (33)

### 2.4.3.1 Un long délai entre diagnostic et traitement ?

Tout d'abord, ce chiffre repose sur le recueil d'information dans une fenêtre courte, c'est-à-dire plus ou moins un mois par rapport à la date index de prescription. Cette hypothèse conservatrice a été retenue de façon à cerner au mieux le diagnostic de prescription, le code ICD9 recueilli n'étant qu'un proxy puisqu'il n'existe pas de lien entre prescription et diagnostic. Une plus longue fenêtre pourrait augmenter de façon artificielle le nombre de diagnostics faussement attribués à la prescription de l'antidépresseur d'intérêt. Par ailleurs, une précédente étude, menée sur base de données aux Pays Bas, a montré que l'essentiel des diagnostics était posé le jour de la prescription, l'élargissement du recueil d'information à 3 mois de part et d'autre de la date index n'augmentait la proportion de diagnostic que de 15%.(152) Cette étude comme nous l'avons vu précédemment, avait l'avantage de reposer sur des dossiers cliniques, le diagnostic pouvant alors être liée de façon sûre à la prescription d'antidépresseur.

**Figure 43 – Proportion d'utilisateurs d'antidépresseurs ayant une indication d'intérêt autour de la date index**



D'après Gardarsdottir 2007

Les analyses de sensibilité que nous avons menées dans notre analyse élargissaient la période de recueil d'information à 3 et 6 mois avant la date index (nous n'avons pas retenu le recueil des diagnostics après la date index, de façon à éviter d'attribuer à tort la survenue de symptômes potentiellement liés au traitement, à un diagnostic d'intérêt). Cet élargissement a permis d'augmenter la proportion de diagnostic d'intérêt à 53 et 56% des épisodes de traitement soit 10%, ce qui est légèrement inférieur aux résultats de la précédente étude.(152) Ces différences peuvent s'expliquer par l'accès au dossier source dans le cas de l'étude néerlandaise, à la formation que les médecins avaient suivi avant le

recueil des diagnostics, et le mode prospectif de la collecte d'information, les médecins étant au courant de l'enquête qui était en cours.

Nos résultats suggèrent que la part des utilisateurs traités dans les 6 mois après le recueil d'un diagnostic serait approximativement de 10% dans PHARMetrics, si l'on accepte que la prise d'antidépresseur est liée à ce diagnostic. L'essentiel des traitements est prescrit dans le mois qui suit ou précède le diagnostic.

#### **2.4.3.2 Une absence de codage ?**

Une autre hypothèse serait que les médecins prescrivant un antidépresseur ne reportent pas de diagnostic pour les prescriptions d'antidépresseur. Ce peut être le cas lorsqu'il s'agit d'un problème au long court, le médecin ne reportant pas un diagnostic déjà connu. Nous avons minimisé ce problème en ne retenant que les indications liées à une prescription incidente d'antidépresseur, c'est-à-dire pour une nouvelle séquence de traitement, et on peut le supposer, un nouvel épisode de trouble dépressif, anxieux ou autre. Néanmoins, le fait que dans notre étude, l'utilisation d'antidépresseur dans l'année précédant la date index était significativement associée à l'absence de diagnostic d'intérêt semble confirmer cette suggestion que cette absence de reporting est particulièrement vraie pour les troubles récurrents.

Les médecins aux Etats-Unis doivent adhérer aux recommandations de facturations et de codage qui sont établies par les centres de Medicaid et Medicare. Selon ces recommandations, il est nécessaire de coder un diagnostic afin d'obtenir une demande de remboursement valide. L'accent est porté sur le codage pour plusieurs raisons telles que la compliance des services de santé, le suivi de la performance et le rapport clinique qui est fait auprès des centres de Medicare/Medicaid. Cependant, le diagnostic en soi n'étant pas un élément décisif pour le paiement du médecin et de la consultation, les médecins peuvent omettre de coder un diagnostic qu'ils auraient porté. Par ailleurs, le non codage peut intervenir à un niveau ultérieur, car de façon pratique, les données de la demande de remboursement sont entrées dans le système par une tierce personne, qui doit comprendre l'écriture du médecin (puisque ce sont les données de prescription qui sont collectées) puis coder les diagnostics. Cette personne étant souvent éloignée, il est facile d'imaginer que certains diagnostics difficiles à lire ou à comprendre ne soient tout simplement pas codés.

Le fait que parmi les 2 diagnostics les plus fréquents de notre étude, la dépression soit observée de façon beaucoup moins fréquente que dans d'autres études basées sur dossiers médicaux, -alors que l'anxiété est rapportée en proportion similaire- suggère que ce diagnostic n'est peut être pas rapporté de

façon systématique, ce qui expliquerait en partie la faible proportion de diagnostics d'intérêt.

Cette hypothèse est à rapprocher de l'observation du manque de précision des codes utilisés : bien que des codes précis de dépression unique ou récurrente existent, les codes les plus utilisés sont ceux de 'troubles dépressifs non spécifiés ailleurs' (19% pour un total de 30% de diagnostics de dépression), et de 'états anxieux non spécifiés' (14% pour 17% de troubles anxieux). Cela suggère soit une difficulté à établir un diagnostic précis, soit un manque de connaissance des codes ICD-9, soit enfin un manque de temps pour coder les informations.

Sur la base de ces observations, on peut raisonnablement penser que certains médecins, faute de temps, d'intérêt ou de formation ne rapportent pas tous les diagnostics, notamment celui de dépression, qui est l'indication la plus attendue pour un antidépresseur.

### **2.4.3.3 Les prescriptions hors indication ?**

Une autre hypothèse serait que les utilisateurs sont traités pour d'autres diagnostics que ceux que nous avons identifiés a priori comme diagnostics d'intérêt.

De nombreuses études ont en effet montré que la prescription d'antidépresseur peut se faire pour d'autres indications. Comme on l'a vu, jusqu'à 20% des sujets interviewés dans l'étude ESEMeD prenaient un antidépresseur sans avoir présenté de trouble psychiatrique (troubles anxieux, dépressifs ou liés à l'alcool) dans leur vie.(115)

Dans notre travail, les diagnostics d'intérêt étaient définis de façon large, afin de couvrir l'essentiel des indications officielles des antidépresseurs, alors que ces indications ne sont pas recommandées pour tous les antidépresseurs (par exemple l'anxiété généralisée n'est approuvée aux Etats-Unis que pour la paroxétine et la venlafaxine au moment de l'analyse), ou qu'elles ne l'étaient pas au moment de l'analyse (par exemple la fibromyalgie a été approuvée comme traitement pour la duloxétine en juin 2008 seulement ; néanmoins, compte tenu du manque de traitement approuvé pour cette indication et du fait de la démonstration d'efficacité réalisée au cours d'essais cliniques publiés, il est connu que les médecins prescrivent les antidépresseurs pour ce trouble). Le choix des codes ICD9 permettant de couvrir ces indications était également large, de façon à pallier au potentiel manque de précision dans le codage ou de connaissance de la part des médecins prescripteurs. On le voit, les principaux codes rapportés pour les diagnostics de dépression ou anxiété sont non spécifiés, suggérant que le codage se fait de façon plutôt imprécise.



De par notre approche large, nos résultats pourraient surestimer la proportion d'indications réellement à l'origine de la prescription d'antidépresseur. Mais compte tenu des résultats observés, ce ne semble pas être le cas.

Dans notre analyse, nous avons identifié un certain nombre d'autres indications potentielles (les comorbidités d'intérêt) qui correspondent à des troubles psychosomatiques connus pour être souvent associés aux troubles dépressifs ou anxieux, mais pouvant également justifier d'une prescription d'antidépresseur s'ils se présentent seuls ou masquant un trouble dépressif ou anxieux. Un tiers des utilisateurs présentait une comorbidité psychosomatique, essentiellement un symptôme de douleur (23%), une fatigue (7.8%) ou un trouble du sommeil (4.2%).

Dans une étude réalisée au Royaume Uni, jusqu'à 27,6% des utilisateurs d'antidépresseurs prenaient un antidépresseur pour des troubles du sommeil et non pas pour des troubles dépressifs ou anxieux identifiés.(147) On l'a vu dans une récente enquête au Canada (155), si les antidépresseurs étaient prescrits de façon majoritaire pour dépression et anxiété, ils l'étaient également pour le stress (2 à 10% des cas), le sommeil (18 à 54% des cas), la migraine ou les maux de tête (6.3, à 8.5 des cas), la douleur (12.6 à 36.6% pour les ISRSN) ou la fibromyalgie (de 0.7 à 4.9%). Enfin, dans une étude de cohorte récente menée en Europe sur presque 3 500 patients dépressifs traités (156), environ 25% souffraient de fatigue chronique (7.8 dans notre étude souffraient de fatigue), et 7% de fibromyalgie (4.5% dans notre étude). Enfin, une proportion élevée de patients souffraient de douleur (61% rapportant une douleur modérée et 12% une douleur sévère). Ces proportions sont différentes des nôtres, ce qui peut tenir aux codes utilisés dans les études de bases de données ou encore au mode de recueil des informations. En effet, dans une étude prospective, les données sont recueillies sur la base d'un dossier médical soit suite à une question ouverte (dans ce cas par exemple un descriptif des comorbidités) soit suite à une évaluation de la présence ou non d'un symptôme (par exemple la douleur).

La comparaison des 2 groupes d'utilisateurs avec ou sans diagnostic d'intérêt dans notre étude, montre que les utilisateurs sans diagnostic ont moins de comorbidités d'intérêt que les autres. Si l'on suspectait que la comorbidité soit la raison principale de prescription de l'antidépresseur, alors on aurait pu observer une proportion plus élevée de ce type de diagnostic dans ce groupe. Nos résultats suggèrent plutôt ces diagnostics peuvent être des comorbidités de dépression et non des raisons principales de la prescription d'antidépresseurs.

Enfin, l'observation des codes ICD9 recueillis autour de la date index (à plus ou moins un mois), ne permet pas d'identifier d'autres diagnostics potentiels, puisque les diagnostics les plus fréquents correspondent à des pathologies somatiques très différentes, telles hypertension (11,9%), désordres du métabolisme lipidique (9,9%) et diabète (4,4%). Les diagnostics de troubles au long cours n'étant pas forcément recueillis à chaque visite, les proportions que nous avons recueillies sont peut être sous-estimées. Dans cette cohorte récente menée en Europe (156), sur presque 3 500 patients dépressifs traités, environ 42% des patients présentait un trouble physique chronique, incluant l'hypertension (20%), les troubles rhumatologiques (11%) le diabète (5,7%) et l'asthme (6,7%). Il est intéressant de noter ici que de précédentes études ont en effet montré que la présence d'une comorbidité somatique augmentait la probabilité de prescription de psychotropes : au Royaume Uni, des patients traités pour une pathologie somatique (surtout l'arthrite, les douleurs de dos, les douleurs neuro-musculaires et un cancer) avaient une probabilité supérieure de recevoir des psychotropes, comparés à des personnes sans trouble somatique.(147)

Sur la base de ces observations, il ne semble pas que les antidépresseurs soient prescrits de façon importante hors indication, si l'on accepte une définition large du diagnostic d'intérêt que nous avons retenue (c'est-à-dire celles des diagnostics d'intérêt élargis à toutes les indications couvertes par l'ensemble des antidépresseurs, -donc même si tous les antidépresseurs ne sont pas approuvés pour cette indication- ou élargis à des diagnostics proches des indications approuvées).

#### **2.4.3.4 Le diagnostic et le besoin**

Une dernière hypothèse serait que la faible proportion de diagnostics d'intérêt rapportés dans la base peut être simplement liée à un problème de diagnostic des troubles dépressifs. En effet, un trouble dépressif peut être observé à un niveau de sévérité infra-clinique et donc de ce fait, peut ne pas répondre aux critères formels du diagnostic de dépression.

Or l'absence de trouble mesuré ne doit pas être confondue avec l'absence de besoin. Le fait que le médecin ne pose pas de diagnostic et de fait ne le rapporte pas dans la base, ne signifie pas nécessairement que le patient n'a pas besoin de traitement par antidépresseur. Près de la moitié (45,2%) des personnes de l'étude NCS-R qui venaient consulter pour un problème psychiatrique ou

émotionnel n'avait pas un trouble formellement diagnostiqué.(157) Or ces personnes ont souvent des attentes très élevées sur les traitements médicamenteux pour gérer les aspects difficiles de leurs vies.

A ce titre, la comparaison entre utilisateurs avec ou sans diagnostic d'intérêt est instructive car l'essentiel des facteurs associés de façon importante à l'absence de diagnostics repose sur un recours au soin spécialisé en santé mentale. Les utilisateurs sans diagnostic présentent moins de diagnostics d'intérêt dans leur histoire, moins de comorbidités d'intérêt (mais autant de comorbidités somatiques pures), bien qu'ayant reçu légèrement plus d'antidépresseurs dans le passé. Au contraire des autres utilisateurs, ils consultent très peu de psychiatres, suivent peu de psychothérapies et subissent moins d'hospitalisations pour raisons psychiatriques. Cependant, bien que ces utilisateurs aient un recours à des soins différents, le coût global de leur prise en charge dans l'année qui précède la date index n'est pas sensiblement différente (environ 5 000 USD).

Enfin, on peut noter que ces utilisateurs reçoivent leur antidépresseur pour des durées plus courtes que les autres utilisateurs, et notamment reçoivent davantage d'antidépresseurs sous forme d'une prescription unique, ce qui pourrait suggérer une prescription non justifiée, soit que le patient se sente mieux dès la première prescription et arrête son traitement, soit qu'il ne prenne pas son traitement qu'il ne juge pas pertinent au vu du ressenti de son état qui peut-être ne justifiait pas d'un diagnostic de dépression.

Il semble, au vu de ces informations, que la trajectoire de ces patients dans le système de soin diffère des ceux qui ont un diagnostic d'intérêt. Il est possible que ces patients consultent pour leur comorbidité d'intérêt (douleur, sommeil, fatigue) et que le médecin ne diagnostique pas de dépression ou une dépression infra-clinique.

## 2.5 CONCLUSION

En conclusion, l'analyse que nous avons faite confirme que les antidépresseurs récents, ISRS, IRSN et bupropion, qui correspondent à 80% de la consommation des antidépresseurs sont prescrits de façon large.

Si les troubles dépressifs et/ou anxieux représentent l'essentiel des prescriptions pour lesquelles un diagnostic est identifié de façon assez sûre, les autres indications reconnues sont également des raisons de prescription, mais de façon nettement moins fréquente (moins de 5% chacun). Ainsi, les troubles liés à l'usage du tabac, la fibromyalgie ou les douleurs neuropathiques périphériques d'origine diabétique. Il est intéressant de noter que pour ces indications qui sont approuvées pour certains antidépresseurs seulement (bupropion pour le sevrage tabagique, duloxétine pour la douleur neuropathique ou fibromyalgie), la fréquence d'administration est légèrement supérieure pour l'antidépresseur pour lequel l'indication est approuvée par les autorités de santé, mais elle reste néanmoins non négligeable pour les autres antidépresseurs qui n'ont pas l'indication approuvée, voire n'ont pas démontré d'efficacité dans cette indication. Pour les 2 dernières indications, aucun antidépresseur n'avait d'indication approuvée par la FDA au moment de l'analyse. Les médecins prescrivent donc les molécules en fonction d'une efficacité reconnue par les autorités de santé, ou encore démontrée dans un essai clinique, voire supposée par leur mécanisme d'action.

L'analyse que nous avons faite met en évidence un niveau élevé de diagnostics d'intérêt, tels que les symptômes douloureux, la fatigue ou les troubles du sommeil. Nos résultats suggèrent que ces diagnostics ne sont pas les raisons principales de prescription des antidépresseurs mais seraient davantage des comorbidités d'un trouble dépressif qui n'a pas été rapporté dans la base, soit par omission, soit parce qu'il est resté non diagnostiqué, masqué par les symptômes comorbides ou encore parce que le niveau de symptômes dépressifs associés était trop limité pour justifier d'un diagnostic de trouble dépressif au niveau de la base de données.

Un des résultats marquants de cette étude est le nombre élevé de prescription sans diagnostic, même lorsqu'on étend la période d'observation. Une comparaison avec des données de cohorte suggère que cette différence vient en partie du manque de report du diagnostic de dépression plutôt qu'une réelle absence de diagnostic en pratique courante. Cela est en ligne avec un codage peu précis des diagnostics que nous avons mis en évidence. Les patients sans diagnostic clinique suivent une trajectoire différente dans l'année précédant le

traitement en ce qu'ils sont moins fréquemment en contact de soins spécialisés. L'absence de diagnostic peut-être lié à un manque de report de la part du médecin ou à la non-reconnaissance du diagnostic.

Nous touchons ici aux limites des bases de données d'assurance, pour lesquelles les données cliniques ne sont pas essentielles et pour le codage précis desquelles les médecins ne sont pas forcément sensibilisés. Notre analyse ne permet pas de répondre avec certitude aux hypothèses soulevées, mais suggère des réponses. Une conséquence directe de cette observation est que les résultats observés pour toute analyse des utilisateurs d'antidépresseur pourraient ne pas correspondre aux résultats attendus pour des patients dépressifs et / ou anxieux traités par antidépresseur (même si cela n'a pas d'impact sur le coût total de la prise en charge des patients). Il est donc plus prudent si l'on veut suivre des patients spécifiques, de coupler un critère diagnostic à un critère de prescription, sachant que l'on perd en puissance (seuls 30% des utilisateurs ont un diagnostic de dépression dans le mois précédant ou suivant la date index), et certainement en représentativité (des patients non codés pouvant être également dépressifs). Le problème se pose de façon entière pour les bases de données d'assurance sans accès possible aux diagnostics ; une alternative intéressante serait de permettre un retour aux dossiers médicaux sur un échantillon d'utilisateurs représentatif et de créer un algorithme permettant d'attribuer un diagnostic a posteriori. Pour cela, il faudrait comprendre les raisons du non report du diagnostic chez certains patients.

### **3 UNE CONSOMMATION PLUS LONGUE, REFLET D'UN MEILLEUR USAGE ?**

#### **3.1 CONTEXTE ET OBJECTIFS**

L'évolution de la consommation des antidépresseurs peut s'expliquer également par une utilisation plus longue au niveau de chaque patient. L'introduction des antidépresseurs s'est en effet accompagnée d'une meilleure reconnaissance de la pathologie et d'une prise de conscience de l'importance d'un traitement au long cours pour éviter les rechutes. La dépression est une pathologie récurrente et il est important d'éviter les rechutes.

Il est estimé que 30% des patients traités par antidépresseur ne répondent pas au traitement en phase aigue de traitement (158), et que plus de la moitié vont présenter soit une rechute, soit une récurrente pendant la phase de traitement au long cours.(13;16;159) Les guidelines recommandent, en cas de non réponse à un traitement administré à la bonne dose pendant une durée convenable, de changer de traitement, soit en changeant d'antidépresseur, soit en ajoutant un autre antidépresseur ou une autre molécule.(78;80;81;83;160) La pratique montre que de nombreux prescripteurs substituent un antidépresseur par un autre (161-163) ou encore ajoutent un autre traitement tel le lithium (164), hormone thyroïdienne (165) ou antipsychotiques de seconde génération (166) ou encore la buspirone (167). De nombreux patients répondent après ces changements ; l'étude STAR\*D a montré qu'un quart des patients qui n'avaient pas répondu à un ISRS donné en première ligne ont répondu à un des traitements donnés en seconde intention. (168)

Par ailleurs, de nombreuses études ont montré l'importance du maintien d'un traitement sur plusieurs mois afin d'éviter la survenue de rechutes voire, s'il est maintenu sur plusieurs années, de récurrences.(14;85;90)

A ce sujet, les guidelines recommandent qu'au traitement en phase aigue (d'une durée de 4 à 8 semaines) qui vise à observer la rémission des symptômes, soit ajouté un traitement de continuation pendant 16 à 20 semaines afin de consolider la réponse. Par la suite, l'histoire du patient déterminera si le traitement doit être maintenu encore pendant une phase de consolidation afin d'éviter une récurrence de la maladie.(80;83;169)

Malgré ce consensus largement partagé de maintenir le traitement pendant 4 mois ou plus après rémission des symptômes (soit au minimum 6 mois après

l'initiation du traitement) (170), on observe qu'une partie importante des patients interrompt son traitement rapidement.

De nombreuses études ont décrit les modes de prescriptions des antidépresseurs, mais peu à ce jour, ont analysé les déterminants de la durée de la prescription et ou ont analysé l'impact d'une durée longue de traitement sur la rechute ou récurrence de dépression.

L'objectif de ce travail était de décrire, à l'aide de la base de données PHARMetrics, le mode de prescription des antidépresseurs (type d'antidépresseur prescrit, durée de prescription), et d'identifier les facteurs influençant la durée d'un traitement, afin d'évaluer l'adhérence aux recommandations de bonne pratique dans le traitement de la dépression. Un second objectif était de décrire la reprise d'un traitement après l'arrêt d'un premier épisode de traitement, afin de vérifier si la durée de traitement d'un épisode peut avoir un impact sur la reprise ou non d'un traitement.

## **3.2 METHODOLOGIE**

### **3.2.1 Source de données**

Les données étaient extraites de la base de données PHARMetrics de façon à recréer a posteriori, des cohortes de patients dont les données étaient collectées de façon prospective. Les patients de cette cohorte étaient cette fois ci des utilisateurs d'antidépresseurs ayant un diagnostic de dépression. Afin de reconstituer des épisodes de traitement incidents, les données étaient sélectionnées si elles correspondaient aux critères suivants :

- Au moins une prescription pour un antidépresseur quel qu'il soit, c'est-à-dire pour toute demande de remboursement répondant au code GPI 58\*. Tous les antidépresseurs ont été retenus cette fois ci de façon à identifier si certaines classes de molécules ont une influence sur la durée ou la reprise du traitement
- Une première prescription (appelée prescription index) entre le 1<sup>er</sup> janvier 2004 et le 31 décembre 2006 (appelée date index). Ces dates sont différentes de la précédente extraction car elles correspondent à une extraction ultérieure dont nous disposions.
- Un diagnostic de trouble dépressif associé, c'est-à-dire la présence dans le mois qui précède ou succède la date index d'un code ICD9 de 296.2\*, 296.3\*, 300.4, or 311\*.

- Au moins 12 mois de présence dans la base d'assurance avant la date index et 12 mois après la date index; cela permet de reconstituer l'histoire médicale du patient et de recréer des proxis de sévérité ou d'histoire psychiatrique et par la suite, de pouvoir suivre la durée de traitement ou la reprise d'un traitement chez un nombre suffisant de patients.
- Pas de remboursement pour un antidépresseur (GPI de 58\*) dans les 3 mois qui précèdent la date index et de diagnostic de dépression dans les 6 mois qui précèdent la date index; cela permet de cibler les épisodes incidents de traitement et indirectement les nouveaux épisodes de troubles dépressifs. Ces critères correspondent aux critères HEDIS (Health plan and Employer Data and Information Set) du comité national d'assurance qualité (National Committee for Quality Assurance (NCQA).
- Pas de traitement par antipsychotique dans les 3 mois qui précèdent la date index (GPI=590700-594000)
- Une présence dans la base d'assurance pendant toute la période d'observation. Si les données d'assurance indiquaient une absence de plus de 90 jours, alors les données étaient censurées avant ces 90 jours.
- Pour les assurés qui remplissaient ces critères plusieurs fois, c'est-à-dire qui présentaient plusieurs épisodes incidents de traitement, alors seul le premier épisode de traitement était retenu, et non pas le plus récent comme dans l'analyse précédente. Cela permettait de suivre le patient plus longtemps et de déterminer s'il avait repris un antidépresseur après l'arrêt d'un premier épisode de traitement.

### **3.2.2 Mesures**

#### **3.2.2.1 Caractéristiques des patients déprimés**

Les assurés qui correspondaient aux critères d'inclusion étaient décrits à travers leur caractéristiques démographiques (sexe et âge) ainsi que leur profil clinique via leurs comorbidités à la date index et leur histoire médicale et psychiatrique sur l'année qui précède la prescription index. De même, les caractéristiques de leur assurance étaient décrites car elles peuvent avoir un rôle sur le mode de prescription du traitement.

*Les co-morbidités à la date index* étaient identifiées à partir de codes ICD9 retrouvés dans la fenêtre d'observation de 3 mois avant la date index jusqu'au jour de la date index incluse. Le choix ici est différent de celui de la précédente étude qui visait à identifier une raison de prescription à travers les comorbidités



et donc suivait la fenêtre d'observation était calquée sur celle du diagnostic d'intérêt, volontairement limitée. L'objectif ici est différent et vise à caractériser au mieux les patients qui prennent un antidépresseur et si leur profil a une influence sur la prescription de l'antidépresseur.

Des comorbidités psychiatriques ou psychosomatiques, ainsi que des comorbidités purement somatiques étaient préalablement identifiées à partir de codes ICD-9 présentés en Tableau 27. Ces comorbidités étaient retenues sur la base de la première analyse et étaient bâties sur les mêmes codes à quelques variations près pour la douleur (douleur chronique ajoutée). Les codes correspondant à fibromyalgie ou troubles anxieux, précédemment classés dans les diagnostics d'intérêt ont été intégrés ici sous forme de comorbidité.

**Tableau 27 - Codes ICD-9 des comorbidités d'intérêt**

<b>Comorbidités d'intérêt</b>	<b>Codes ICD-9</b>
<b>Psychiatrique / Psychosomatique</b>	
<b>Trouble anxieux</b>	
Troubles anxieux	300*
<b>Douleur</b>	
Douleur associée à des facteurs psychologiques	3078
Douleur chronique	3382 -3384
Douleur dans les joints	7194
Douleur cervicale	7231
Douleurs dorsales	7241-3,5
Douleur dans les membres	7295
Maux de tête	7840
Douleur dans la poitrine	7865
Douleur abdominale	7890
Migraine	346
<b>Fatigue</b>	
Fatigue et malaise	7807
<b>Fibromyalgie</b>	
Fibromyalgie	7291
<b>Troubles du sommeil</b>	
Troubles du sommeil	7805
Troubles non-organiques	3074
<b>Troubles psychiatriques</b>	
Troubles autres que ceux mentionnés dans le Tableau 28	290-319 (excluant tab.x)
<b>Somatiques</b>	
<b>Hypertension essentielle</b>	401 - 405
<b>Diabète</b>	250
<b>Troubles du métabolisme lipidique</b>	272

*L'histoire psychiatrique* des consommateurs était retracée sur l'année qui précède la date index, à travers des critères qui pouvaient être considérés comme des proxys de sévérité de la pathologie :

- la présence d'au moins un diagnostic de dépression (comme défini dans les critères d'inclusion) dans la période d'un an à 6 mois avant la date index,
- la présence d'au moins un diagnostic d'un autre trouble mental (excluant donc la dépression) dans la période d'un an à 6 mois avant la date index,
- la prescription d'un antidépresseur dans la période de 1 an à 3 mois avant la date index
- la prescription d'un d'autre psychotrope (anxiolytiques GPI 571000, 572000, hypnotiques GPI 60\* ou antipsychotiques GPI 590700-594000) dans la période de 1 an à 3 mois avant la date index
- le suivi d'une psychothérapie dans la période d'un an à un mois avant la date index. La présence d'au moins 2 psychothérapies était un signe de suivi thérapeutique, alors qu'une seule séance de psychothérapie peut servir à sonder un patient ou poser un diagnostic seulement.
- Toute visite chez un psychiatre dans la période d'un an avant jusqu'à la date index exclue.
- Toute hospitalisation pour raison psychiatrique dans la période d'un an avant jusqu'à la date index exclue.

Le type de payeur était décrit à travers les variables PAYTYPE (commercial ou self insured regroupées, Medicare Risk et Gap également, Medicaid), et le type de plan à travers celle de PRODTYPE (Point of service and PPO regroupées en fonction de leurs similitudes, HMO, Indemnity plan or CDHC). Les individus avec la modalité « UNKNOWN » ont été supprimé lors de l'analyse de cette variable car peu nombreux et difficile à interpréter.

### **3.2.2.2 Caractéristiques des traitements index**

*Le type de prescripteur* du traitement index était identifié et les proportions d'épisodes initiés par type de prescripteur calculées; les données étaient collectées dans la fiche de remboursement du traitement de façon à bien identifier le médecin prescripteur. Les médecins étaient groupés en prescripteurs généralistes c'est-à-dire non spécialisés en santé mentale, psychiatres ou inconnus ; tous les autres étaient regroupés sous l'appellation autre. Les codes sont présentés en Tableau 28.

**Tableau 28 - Codes utilisés pour définir les prescripteurs**

Prescripteur	Code SPc	Appellation
Généraliste	GP-FC,	Généraliste
	internist,	Médecine Interne
	ob_gyn,	Obstétricien-gynécologue
	Ped,	Pédiatre
	NRS-PRCT	Infirmière praticien
Spécialiste	Phys_ast	Assistant au médecin
	Psychiatr	Psychiatre
	Psychol	Psychologue
Autres	Tous les autres codes	
Inconnu	Cpi	Prescripteur non assigné
	N/A	Non applicable

*Le suivi d'une psychothérapie* en cours de traitement était identifié et la proportion d'épisodes pour lesquels il y avait au moins 1 et 2 codes de psychothérapie étaient calculés.

*La nature du traitement antidépresseur index* était identifiée de façon à déterminer la proportion de traitements initiés en monothérapie (antidépresseur seul) ou en association (c'est-à-dire avec un autre antidépresseur (GPI = 58) ou en combinaison avec un antipsychotique (GPI = 590700-594000), le lithium ou un anticonvulsivant (GPI = 72\*).

Pour les traitements initiés seuls, la proportion d'épisodes initiés était calculée par classe (ISRS code 5816, IRSN code 5818, TCA code 5820 ou autre).

*Les prescriptions additionnelles* d'anxiolytique (571000, 572000) ou d'hypnotiques sédatifs (GPI 60\*) étaient également calculées (c'est-à-dire les prescriptions observées de la date index jusqu'à la fin du traitement par antidépresseur et non administrées dans les 3 mois précédent la date index. La proportion de patients initiant ces prescriptions était calculée.

### **3.2.2.3 Changement de traitement index**

Un changement de traitement index était identifié pour tout patient initiant un traitement en monothérapie, comme le premier changement correspondant à l'une ou l'autre de ces alternatives, observé dans les 12 mois suivant la date index, de façon exclusive entre les quatre alternatives suivantes:

- substitution pour un antidépresseur : défini par l'arrêt du traitement index et la prescription d'un autre antidépresseur (traitement de seconde ligne) dans les 31 jours suivant la fin théorique du traitement index, et sans co-prescription des 2 traitements sur plus de 31 jours.

- substitution pour un antipsychotique : défini de la même façon, le traitement de seconde ligne étant un antipsychotique.
- Augmentation par un antipsychotique, le lithium ou un anticonvulsivant : défini par la co-prescription de l'antidépresseur index et d'un antipsychotique, ou du lithium ou d'un anticonvulsivant pendant plus de 31 jours.
- Combinaison avec un autre antidépresseur: défini par la co-prescription de l'antidépresseur index et d'un autre antidépresseur pendant plus de 31 jours.

La proportion de patients changeant au moins une fois de traitement index était calculée, ainsi que la proportion de patients présentant chaque type de changement. Le temps médian d'apparition d'un changement était calculé, ainsi que les proportions de changements survenant le 1<sup>er</sup> mois suivant l'index date, entre 1 et 6 mois après puis au-delà de 6 mois après l'index date.

Pour les substitutions d'un antidépresseur à un autre, nous avons calculé la proportion de changement d'une classe à une autre.

#### **3.2.2.4 Durée du traitement par antidépresseur**

La persistance au traitement traduit la durée pendant laquelle un traitement est prescrit et pris par le patient, depuis l'initiation d'un traitement jusqu'à sa discontinuation.

*La durée du traitement total* correspondait au temps écoulé entre la première prescription et la fin théorique du dernier traitement antidépresseur reçu par le patient ; un écart de 31 jours maximum étant permis entre une fin théorique et le début d'un autre traitement ; au-delà de 31 jours, on considérait qu'un nouvel épisode de traitement commençait.

Une analyse complémentaire a été réalisée afin de vérifier l'impact d'une éventuelle hospitalisation en fin de traitement. Lorsqu'un patient est hospitalisé, il reçoit les prescriptions à l'hôpital et s'il a besoin d'un renouvellement, celui-ci est réalisé au sein de l'hôpital et n'est donc plus comptabilisé dans PharMetrics. Une durée de traitement peut donc être sous-estimée à tort. Les résultats de cette analyse ont montré que si environ 10% de la population était hospitalisée en fin de traitement, moins de 1% de ces hospitalisations avaient un impact sur la durée estimée du traitement (moins de 10% des hospitalisations avaient une durée de plus de 10 jours). Cette approche supplémentaire n'a donc pas été retenue dans l'estimation de la durée de traitement.

La durée du traitement était calculée pour tout antidépresseur puis pour chacune des 4 classes de l'antidépresseur index (ISRS, IRSN, TCA ou autre).

L'influence d'un certain nombre de facteurs sur la durée de traitement était évaluée (voir paragraphe analyse statistique).

### **3.2.2.5 La reprise d'un traitement antidépresseur**

La proportion de patients reprenant un traitement antidépresseur après l'arrêt du premier épisode de traitement était calculé sur toute la période d'observation. Afin d'éviter de comptabiliser des patients peu compliants, c'est-à-dire des patients qui prennent leur traitement avec de fréquents oublis et donc ont plus de 31 jours entre 2 prises sans que cela ne corresponde à un arrêt de traitement suivi d'une reprise suite à la survenue de symptômes de rechute ou de récurrence, nous avons imposé une période de 3 mois entre la fin théorique d'une prescription et une nouvelle prise de traitement pour définir la reprise d'un traitement. (Une première analyse conduite en n'autorisant qu'un délai d'un mois de traitement a montré que la reprise est très fréquente au début d'arrêt de traitement avec près de 30% reprenant un traitement dès le second mois d'arrêt, suggérant ainsi qu'un nombre important de patients prend son traitement de façon intermittente, ou que les patients qui arrêtent leur traitement présentent rapidement une rechute. Ces résultats nous ont conduits à n'analyser que le sous-groupe de patients qui reprennent leur traitement après 3 mois d'interruption).

Le type d'antidépresseur initiant le second épisode de traitement était décrit de la même façon que l'antidépresseur index (monothérapie/association et classe d'antidépresseur). La proportion d'épisodes ré initiés avec la même molécule que le traitement index était calculée.

Le délai de reprise du traitement était calculé comme le temps entre la discontinuation de premier épisode et la reprise du second épisode de traitement. La proportion de patient reprenant un traitement était évaluée par analyse de survie et les proportions de patients reprenant un traitement à 2, 3 et 6 mois après la fin du premier épisode (assimilés à des rechutes) était estimée, ainsi que la proportion de patients reprenant un traitement plus de 6 mois après la fin du premier épisode de traitement (assimilés à des récurrences).

### **3.2.3 Analyse statistique**

Les mesures étaient décrites avec des statistiques descriptives : les variables qualitatives étaient décrites à l'aide des effectifs et pourcentages (proportions) ; les variables normalement distribuées par une moyenne et un écart-type et les

variables non normalement distribuées par une médiane et les 1<sup>er</sup> et 3<sup>ème</sup> quartiles.

L'association entre certaines variables et la présence d'un changement de traitement était mesurée par régression logistique multiple. En revanche, l'association entre ces variables et le temps de discontinuation ou de reprise d'un traitement était mesurée par modèle de Cox.

Les variables étaient choisies selon leur pertinence clinique :

- Caractéristiques géographique (région Nord-Est, Est ou Sud et Middle-ouest en référence).
- Type d'assurance (HMO, indemnity ou CDHC et POS/PPO en référence), et de plan (Medicare ou medicaid et Assurance Commerciale ou non commerciale en référence)
- Caractéristiques démographique du patient (i.e. sexe, âge par classe telles que  $\geq 18$  ans,  $\geq 40$  ans  $\geq 65$  ans)
- Médecin prescripteur spécialisé en santé mentale ou non
- La présence d'au moins une co-morbidité psychiatrique / psychosomatique prédéfinie à la date index
- La présence d'au moins une comorbidité somatique prédéfinie à la date index
- La présence d'un diagnostic de dépression dans l'histoire du patient
- L'utilisation d'antidépresseur dans l'histoire du patient, avec en catégories une présence récente (entre 6 mois et 3 mois avant la date index) ou plus éloignée (entre 1 an et 6 mois avant la date index), de façon à calquer les critères classique de délais de récives (évalués à 6 mois après l'arrêt d'un traitement).
- L'utilisation d'autres traitements psychotropes dans l'histoire du patient
- La présence de visites chez le psychiatre dans l'histoire du patient
- La présence d'hospitalisations pour raisons psychiatriques dans l'histoire du patient
- La présence de séance de psychothérapie dans l'histoire du patient
- Le type d'antidépresseur index (par classe par rapport à la classe autre)
- L'année de la date index (2004, 2005 ou 2006)

Les populations étudiées étant très larges, la plupart des associations pouvaient être statistiquement significatives sans qu'il n'y ait de pertinence clinique à cette différence. De façon à pallier à ce biais de taille, nous avons fixé une limite arbitraire à un seuil de 15% (c'est-à-dire un OR ou HR inférieur à 0.85 ou supérieur à 1.15) pour identifier les différences significatives sur lesquelles

focaliser notre attention, ces différences étant susceptibles d'être plus proches de la pertinence clinique que les autres.

Nous avons également comparé les durées de traitement des approches thérapeutique sans changement et avec changement de traitement par un modèle de Cox sur variable temps-dépendantes.

Pour ce qui concerne l'analyse des déterminants de la reprise d'un traitement, nous avons ajouté la durée de traitement antidépresseur comme variable supplémentaire (sous forme de traitement inférieur à 1 mois ou supérieur à 6 mois), ainsi que la prise d'anxiolytiques et d'hypnotiques pendant la durée du traitement. Les résultats indiquant une forte association entre ces deux dernières variables et la reprise du traitement, ainsi que la prise d'antidépresseur par le passé, nous avons repris les analyses en stratifiant sur ces variables.

### 3.3 RESULTATS

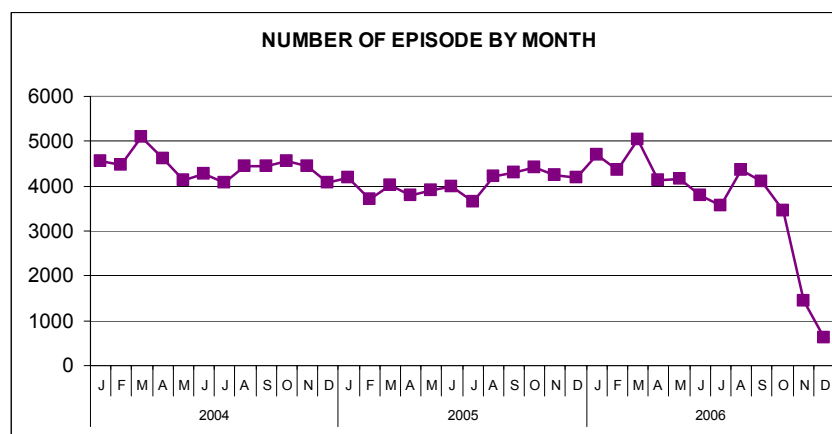
#### 3.3.1 Caractéristiques des patients de l'étude

##### 3.3.1.1 Patients et Assurance

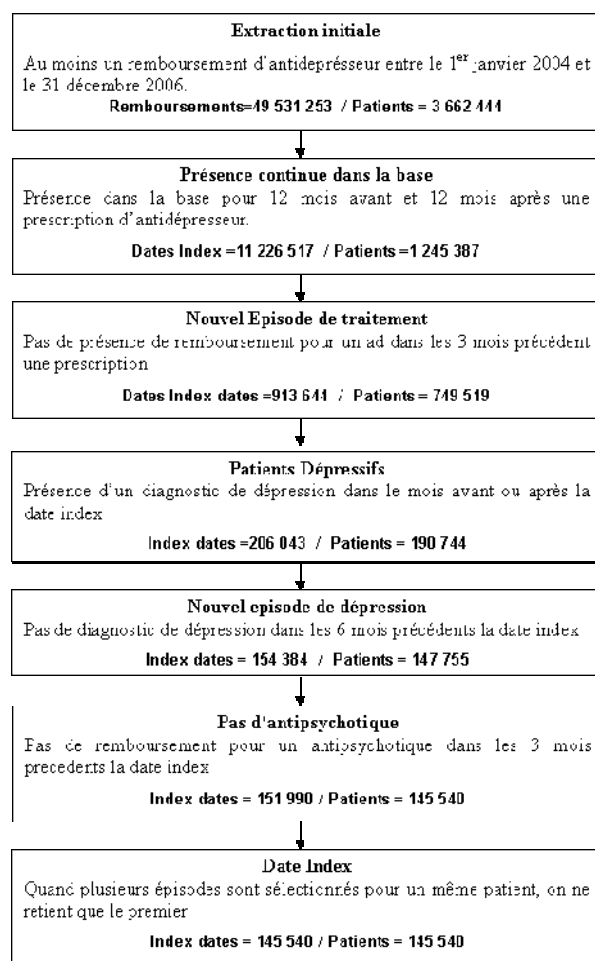
Au total, 145,540 patients dépressifs traités par antidépresseur ont été identifiés. Le Tableau 29 résume les différentes étapes de sélection des patients.

La part des patients initiant des nouveaux épisodes de traitement était stable sur les 3 années d'observation sauf sur la fin de la période, sans doute en raison d'un retard à la mise à jour des données de fin 2007, puisque nous demandions un an de suivi pour chaque patient –l'extraction ayant été faite au premier trimestre 2008 (Figure 44). Le nombre de prescriptions initiées en 2004 était de 53 198 (soit 36,6%), en 2005 de 48 612 (33,4%) et en 2006 de 43 730 (30,0%).

**Figure 44 – Distribution des dates index pendant l'étude**



**Tableau 29 – Sélection des patients dans l'étude**



Les patients étaient essentiellement couverts par des plans d'assurance commerciaux, voire étaient assurés personnellement. Une très faible proportion recevaient une couverture Medicaid (plan public réservé aux personnes en deçà d'un seuil de ressources) ou Medicare (plan public réservé aux personnes âgées de plus de 65 ans).

Les types principaux d'assurance étaient des HMO (health maintenance Organisation) ou des PPO (preferred point organisation), ce qui est cohérent avec la répartition générale de la population américaine en fonction des plans.

La plupart des patients venaient du Mid-Ouest, qui est la région la plus peuplée.



**Tableau 30 - Regions et types d'assurances des patients**

	Nombre de patients	
	N	(%)
<b>Type de Plan</b>		
Commercial	136 556	(93,8)
Assuré soi-même	3 724	(2,6)
Medicaid	3 162	(2,2)
Medicare	1 419	(1,0)
Inconnu	678	(0,5)
<b>Type d'assurance</b>		
HMO	49 908	(34,3)
PPO	61 833	(42,5)
Point de service	23 547	(16,2)
Indemnité	6 820	(4,7)
Soin dirigé	841	(0,6)
Inconnu	2 591	(1,8)
<b>Région</b>		
Est	24 259	(16,7)
Sud	26 951	(18,5)
Mid-Ouest	84 301	(57,9)
Ouest	10 129	(7,0)
<b>Total</b>	<b>145 540</b>	

**3.3.1.2 Caractéristiques démographiques**

La majorité des patients était des femmes (67,9%) et la moyenne d'âge de 39,2 ± 14,9 ans (Tableau 31). On peut noter que moins de 10% des patients avaient moins de 18 ans ou plus de 65 ans, plus de la moitié ayant entre 40 et 65 ans.

**Tableau 31 - Caractéristiques démographiques des patients**

	Nombre de patients	
	N	(%)
<b>Sexe</b>		
Homme	47 216	(32,4)
Femme	98 323	(67,6)
<b>Age</b>		
Moyenne (sd)	39,2	14,9
0-18 ans	12 538	(8,6)
18-39 ans	56 451	(38,8)
40-65 ans	75 374	(51,8)
> 65 ans	1 171	(0,8)
<b>Total</b>	<b>145 540</b>	

### 3.3.1.3 Comorbidités

Les comorbidités les plus fréquentes dans les 3 mois précédant la date index sont présentées en Tableau 32.

**Tableau 32 - Comorbidités présentes autour de la date index**

	<b>Nombre de patients (%)</b>	
	<b>N=145 540</b>	
<b>Comorbidités psycho-somatiques</b>		
Anxiété	25 732	(17,7)
Symptôme douloureux	42 732	(29,4)
Malaise et fatigue	16 107	(11,1)
Fibromyalgie	4 064	(2,8)
Troubles du sommeil	10 056	(6,9)
Autres troubles mentaux**	32 336	(22,2)
<b>Comorbidités somatiques</b>		
Hypertension essentielle	18 461	(12,7)
Troubles du métabolisme lipidique	15 957	(11,0)
Diabète	6 722	(4,6)
<b>Total</b>		
Au moins une comorbidité	<b>99 731</b>	<b>(68,5)</b>

\*\* tous les troubles excluant la dépression et ceux présentés dans le Tableau 27

Deux patients sur 3 (68,5%) présentaient une comorbidité prédéfinie.

Si l'on considère les comorbidités psychosomatiques, on observe que les patients présentaient plus fréquemment un symptôme douloureux (presque un sur trois, 29,4%) qu'une anxiété (un patient sur 5 avec 17,7%). 11,1% présentaient un diagnostic de fatigue, 2,8% de fibromyalgie et 6,9% des troubles du sommeil. Environ un patient sur 5 (22,2%) présente un autre trouble mental.

Les patients présentent une comorbidité somatique telle que l'hypertension essentielle chez 12,7% des utilisateurs, les troubles du désordre métabolique chez 11,0% ou un diabète pour 4,6%.

### 3.3.1.4 Histoire psychiatrique

Les antécédents psychiatriques des patients, mesurés sur l'année précédant la date index sont présentés en Tableau 33.

**Tableau 33 - Antécédents psychiatriques des patients**

	<b>Nombre de patients (%)</b>	
	<b>N=145 540</b>	
<b>Présence d'un diagnostic d'intérêt</b>		
Dépression	20 345	(14,0)
Trouble anxieux	10 501	(7,2)
Symptômes douloureux	57 686	(39,6)
Malaise et fatigue	12 658	(8,7)
Fibromyalgie	5 778	(4,0)
Troubles du sommeil	7 049	(4,8)
<b>Prise de psychotrope</b>		
Antidépresseur	34 450	(23,7)
<i>Entre 6 et 3 mois avant</i>	15 557	(10,7%)
Autre psychotrope	24 098	(16,6)
<i>Anxiolytique</i>	17 263	(11,9)
<i>Hypnotique</i>	8 558	(5,9)
<b>Visite psychiatrique</b>		
Visite chez le psychiatre	23 101	(15,9)
Hospitalisation pour raison psy.	5 447	(3,7)
<b>Psychothérapie</b>		
Au moins 1 visite	22 606	(15,5)
Au moins 2 visites	16 951	(11,7)

14% des patients avait déjà un diagnostic de dépression dans l'année qui précédait la date index (jusqu'à 6 mois avant la date index), et 23,7% patients avaient déjà reçu un antidépresseur dans l'année qui précédait la date index (jusqu'à 3 mois avant la date index). Près d'un patient sur six (16,6%) avait reçu un autre psychotrope -essentiellement un anxiolytique (11,9% des cas) ou un hypnotique (5,9%). 15,5% ont suivi une séance de psychothérapie dans l'année qui a précédé la date index et 11,7% avaient suivi au moins 2 séances, indiquant donc un suivi spécifique. Le nombre moyen de séances pour tous les patients (incluant ceux qui n'en avaient pas) était de  $5,9 \pm 7,7$  séances.

### **3.3.2 Caractéristiques du traitement index**

#### **3.3.2.1 Les prescripteurs**

Les antidépresseurs étaient prescrits par des médecins non spécialisés en santé mentale dans la plupart des cas (66,7%) ; seules 15,0% des prescriptions étaient faites par des prescripteurs spécialisés en santé mentale (psychiatres), le reste étant le fait d'autres prescripteurs (14,5%) ou encore n'était pas renseigné (3,9%).

### 3.3.2.2 Psychothérapie

Près d'un utilisateur sur 3 (29,3%) avait suivi une psychothérapie pendant la durée du traitement par antidépresseur, (c'est-à-dire au moins 2 séances de psychothérapie). Le nombre moyen de séances, incluant les patients qui n'en n'ont pas suivi était de  $8,0 \pm 12,4$ .

### 3.3.2.3 Type de traitement

La majorité des épisodes de prescription étaient initiés avec un antidépresseur en monothérapie (92,3%). Environ 2 patients sur 3 initiaient leur traitement avec un ISRS (69,6%), un sur 5 avec un autre (le bupropion essentiellement), et 1 sur 10 avec un IRSN. Seuls 3,4% initiaient leur traitement avec un TCA.

Lorsque les antidépresseurs étaient initiés en association, il s'agissait dans la plupart des cas d'une combinaison de 2 antidépresseurs (3,5%) ou d'un antidépresseur et d'un anticonvulsivant (3,1%). L'antidépresseur était associé d'emblée avec un antipsychotique dans 1,6% des cas seulement et avec le lithium dans 0,1% des cas. Ces combinaisons sont le fait des médecins généralistes (48%) et autres prescripteurs (41%) essentiellement.

**Tableau 34 - Caractéristiques des traitements à la date index**

	Nombre de Traitements	
	N	%
<b>Monothérapie</b>	<b>134 287</b>	<b>92,3%</b>
ISRS	93 497	69,6%
IRSN	12 931	9,6%
TCA	4 623	3,4%
Autres	23 236	17,3%
<b>Combinaisons</b>	<b>11 253</b>	<b>7,7%</b>
AD + AD	5 129	3,5%
AD + Antipsychotique	2 342	1,6%
AD + Anticonvulsant	4 546	3,1%
AD + Lithium	133	0,1%
<b>Total</b>	<b>145 540</b>	<b>100%</b>

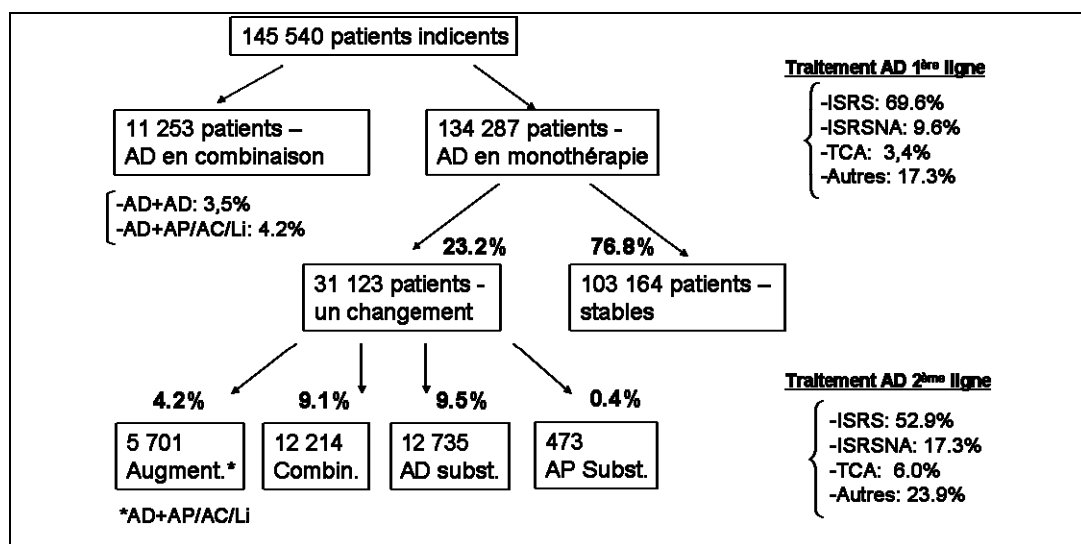
### 3.3.2.4 Initiation d'un traitement anxiolytique ou hypnotique

Un total de 22,7% des patients initiaient un anxiolytique à l'index date ou pendant la durée du traitement antidépresseur et 14,4% un hypnotique.

### 3.3.3 Changement de traitement index

Près d'un quart des patients initiant une monothérapie (23,2%) ont changé de traitement (voir Figure 45).

**Figure 45– Modalités de traitements**



AD : antidépresseur, AP : antipsychotique, AC : anticonvulsivant, Li : lithium

#### 3.3.3.1 Description des changements

Il s'agit essentiellement et à parts égales d'une combinaison du traitement initial par un autre antidépresseur (9,1%) ou d'un changement (substitution) de l'antidépresseur initial par une autre antidépresseur (9,5%).

**Tableau 35 - Caractéristiques des changements de traitements**

	Traitements	
	N	%
<b>Pas de changement</b>	<b>103 164</b>	<b>76,8%</b>
<b>Au moins un changement</b>	<b>31 123</b>	<b>23,2%</b>
Combinaison (+ AD)	12 214	9,1%
Augmentation*	5 701	4,2%
Substitution vers AD	12 735	9,5%
Substitution vers AP	473	0,4%
<b>Délai jusqu'au changement</b>	98 jours	± 142
< 1 mois	12 167	39,1%
1 – 6 mois	14 130	45,4%
> 6 mois	4 826	15,5%
<b>Total</b>	<b>134 287</b>	<b>100%</b>

\* avec un antipsychotique / stabilisateur de l'humeur / lithium

AD : antidépresseur et AP : antipsychotique

Le délai moyen jusqu'au changement de traitement était de  $98 \pm 142$  jours soit environ 3 mois. Près de 40% des patients avaient changé de traitement dans le premier mois ; seuls 15,5% changeaient encore de traitement plus de 6 mois après l'initiation.

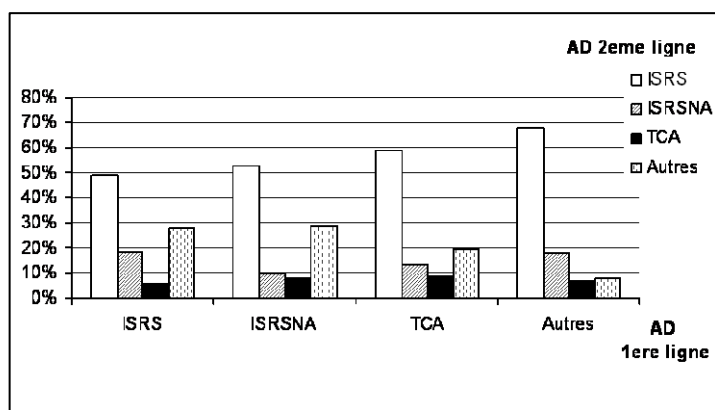
Il est intéressant de noter que les changements de traitements concernent davantage les TCA (34,9%) que les autres classes de traitements (entre 22 et 24,5%) et sont d'une nature différente, avec davantage de combinaisons (15%) et de substitution vers un antidépresseur (13,6%) que les autres. On observe également plus de combinaisons avec les autres antidépresseurs (Tableau 36).

**Tableau 36 - Changements de traitement en fonction de l'antidépresseur index**

	<b>ISRS</b>	<b>IRSN</b>	<b>TCA</b>	<b>Autres</b>
Nombre de changements	20 713	3 100	1 614	5 696
Combinaison (+ AD)	8,4%	8,2%	15,0%	11,2%
Augmentation *	4,1%	6,0%	5,5%	3,4%
Substitution vers AD	9,3%	9,4%	13,6%	9,5%
Substitution vers AP	0,3%	0,3%	0,8%	0,4%
<b>Au moins un changement</b>	<b>22,2%</b>	<b>24,0%</b>	<b>34,9%</b>	<b>24,5%</b>

Les substitutions se font essentiellement vers un ISRS, quel que soit la classe d'antidépresseur substitué ; environ la moitié des substitutions d'un ISRS (48,7%) se font vers un autre ISRS et environ 2/3 des substitutions d'un autre antidépresseur (68,0%) se font vers un ISRS. Les substitutions se font également fréquemment vers un autre antidépresseur : cela correspond à environ 1/3 des substitutions depuis un ISRS ou un IRSN. Les substitutions vers un IRSN sont moins fréquentes, et concernent surtout les changements depuis un ISRS (18,4%) ou un autre antidépresseur (17,9%). Les substitutions vers les TCA concernent moins de 10% des changements.

**Figure 46- Substitution d'antidépresseur de 1<sup>ère</sup> ligne vers les 2<sup>ème</sup> lignes**



**Tableau 37 Description des substitutions de traitements antidépres**

		<b>Substitution</b>	
		<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Substitution d'un ISRS</b>			
<b>vers un</b> .....	ISRS	4304	48,7%
	IRSN	1626	18,4%
	TCA	479	5,4%
	Autre	2437	27,5%
<b>Substitution d'un IRSN</b>			
<b>vers un</b> .....	ISRS	655	53,0%
	IRSN	126	10,2%
	TCA	97	7,9%
	Autre	357	28,9%
<b>Substitution d'un TCA</b>			
<b>vers un</b> .....	ISRS	383	58,9%
	IRSN	87	13,4%
	TCA	55	8,5%
	Autre	125	19,2%
<b>Substitution d'un autre</b>			
<b>vers un</b> .....	ISRS	1519	68,0%
	IRSN	399	17,9%
	TCA	143	6,4%
	Autre	174	7,8%

### **3.3.3.2 Analyse des variables associées au changement**

Comme l'indique le Tableau 38, les variables d'assurance (Medicare), d'antécédents médicaux (utilisation d'autres psychotropes ainsi qu'hospitalisation pour raison psychiatrique), de profil clinique (comorbidité psycho-somatiques) le type de prescripteur (psychiatre) et le type de traitement index (TCA) étaient significativement associés à la survenue d'un changement de traitement.

En revanche, l'âge (supérieur à 65 ans) –et le type de traitement index (ISRS) dans une moindre mesure- étaient associés à moins de changement de traitement.

**Tableau 38 – Résultats de l’analyse logistique multivariée sur la présence d’un changement de traitement**

	Odds ratio	95% Interval de confiance	
		bas	haut
<b>Gender</b>			
Femme	0.99	0.96	1.01
<b>Age</b>			
≥ 40 ans (vs. < 40)	1.07	1.04	1.10
≥ 65 ans (vs. < 65)	0.55	0.39	0.78
<b>Region</b>			
Nord-Est (vs Mid-Ouest)	0.95	0.91	0.99
Sud	0.89	0.86	0.92
Ouest	0.97	0.92	1.02
<b>Type d’assurance</b>			
Medicaid (vs commercial)	1.01	0.92	1.11
Medicare Risk / Medicare Gap	1.32	0.97	1.81
<b>Type de Plan</b>			
HMO (vs POS/PPO)	1.03	1.00	1.07
Indemnity	0.89	0.83	0.95
CDHC	1.14	0.96	1.35
<b>Histoire Psychiatrique (1 an baseline)</b>			
Diagnostic de depression	0.96	0.91	1.00
Utilisation d’antidépresseurs	1.10	1.07	1.14
Utilisation d’autres psychotropes	1.34	1.29	1.39
Consultations pour santé mentale	1.03	0.99	1.09
Hospitalisation pour raison mentale	1.34	1.23	1.45
Psychothérapie	1.05	1.01	1.10
<b>Comorbidités du Patient</b>			
Psycho-somatiques	1.23	1.19	1.26
Somatiques	0.95	0.92	0.98
<b>Type de Prescription</b>			
Prescripteur : Psychiatre (vs autres)	1.47	1.41	1.53
Classe d’AD index - ISRS (vs autres)	0.87	0.84	0.91
Classe d’AD index – ISRSNA	0.92	0.88	0.98
Classe d’AD index – TCAs	1.59	1.48	1.70
Date index 2005 (vs 2004)	1.04	1.00	1.07
Date index 2006	1.05	1.02	1.09

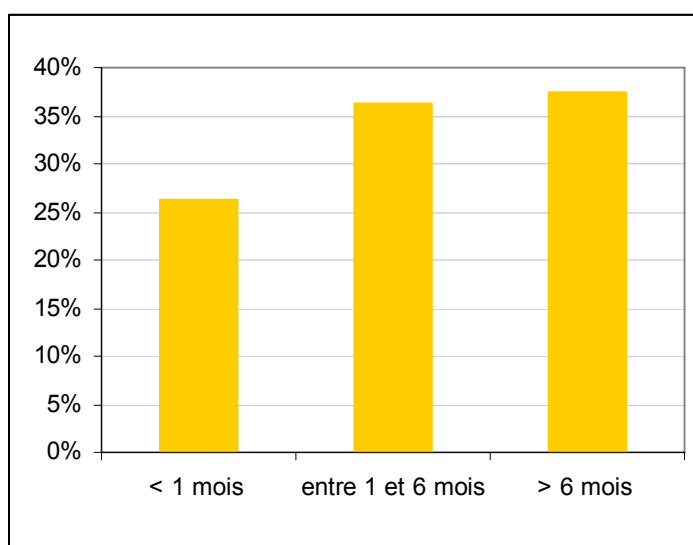
### 3.3.4 Durée de traitement par antidépresseur

#### 3.3.4.1 Description de la durée de traitement

Il était possible de déterminer avec précision la durée de traitement de la majorité des patients, puisque la plupart avaient un traitement inférieur à un an, qui était notre période d’observation.



**Figure 47 – Durée des traitements antidépresseurs**



La durée moyenne du traitement était de  $228 \pm 272$  jours et la durée médiane était de 111 jours soit entre 3 et 4 mois. Près d'un quart des utilisateurs (26,2%) recevait une prescription seulement et 37,5% recevait un traitement pour plus de 6 mois. (NB ces valeurs ne sont pas modifiées que l'on considère ou non les patients initiant un traitement en combinaison).

Les durées de traitement varient sensiblement en fonction de la classe d'antidépresseur index. Les séquences de traitement initiées avec un TCA sont plus fréquemment inférieures à un mois que pour les autres classes d'antidépresseur et moins fréquemment de plus longue durée, alors que les IRSN sont plus souvent supérieures à 6 mois.

**Tableau 39 - Durée de prescription des antidépresseurs selon le traitement index**

	<b>ISRS</b>	<b>IRSN</b>	<b>TCA</b>	<b>Autres</b>	<b>Total</b>
Nombre de patients	93 497	12 31	4 623	23 36	134 287
Durée < 1 mois	25,1%	25,3%	38,4%	29,1%	26,3%
Durée 1 à 6 mois	36,3%	32,3%	35,5%	38,1%	36,2%
Durée > 6 mois	38,6%	42,4%	26,2%	32,8%	37,5%

Si l'on considère l'analyse de survie, environ 22,8% des patients sont encore sous traitement un an après l'initiation, 13,8% 2 ans après et près de 10% 3,6 ans après.

**Tableau 40 - Probabilité d'arrêter son traitement (analyse de survie)**

	Traitements Arrêtés
<b>Durée totale</b>	
1 mois	26,2%
2 mois	34,0%
3 mois	45,4%
6 mois	62,7%
9 mois	72,0%
12 mois	77,2%
18 mois	83,2%
24 mois	86,2%
Durée médiane	111 jours

### **3.3.4.2 Facteurs influençant la durée de traitement**

Les profils des patients qui arrêtent leur traitement prématurément (durée < 1 mois) ou prennent un traitement pendant 6 mois (durée de 1 à 6 mois) ou plus longtemps (> 6 mois) diffèrent sensiblement comme le montre le Tableau 41.

Les patients qui ont une durée de prescription insuffisante (< 1 mois) ne diffèrent pas de façon majeure des autres patients mais on peut noter qu'ils reçoivent plus souvent un TCA, initient moins souvent une psychothérapie en cours de traitement et ne changent pratiquement pas de traitement (0,9%) ce qui est cohérent avec la durée de traitement.

Les patients qui reçoivent un traitement pour une durée prolongée (>6 mois) sont plus âgés, ont sensiblement plus de comorbidités somatiques que les autres et reçoivent plus souvent un ISRS ou un IRSN à l'initiation du traitement et moins souvent un TCA ou un autre antidépresseur. Par ailleurs, ils subissent plus souvent un changement de traitement ce qui là aussi est cohérent avec la durée de traitement.

**Tableau 41 - Caractéristiques des patients selon la durée de traitement**

	< 1 mois		1 à 6 mois		> 6 mois	
Nombre de patients	35 283		48 628		50 376	
<b>Caractéristiques démographiques</b>						
Femme	24 122	68,4%	32 612	67,1%	34 751	69,0%
Age ≥ 40 ans	17 522	49,7%	23 759	48,9%	29 463	58,5%
Age ≥ 65 ans	372	1,1%	417	0,9%	320	0,6%
<b>Type de Plan</b>						
Commercial	32 633	92,5%	45 623	93,8%	47 912	95,1%
Assuré soi-même	953	2,7%	1 208	2,5%	1 297	2,6%
Medicaid	1 071	3,0%	1 088	2,2%	582	1,2%
Medicare	441	1,2%	492	1,0%	679	0,7%
Inconnu	185	0,5%	217	0,4%	206	0,4%
<b>Type d'assurance</b>						
HMO	12 683	35,9%	16 840	34,6%	16 563	32,9%
PPO	14 979	42,5%	20 639	42,4%	21 551	42,8%
Point de service	5 241	14,9%	7 808	16,1%	8 539	17,0%
Indemnité	1 539	4,4%	2 239	4,6%	2 501	5,0%
Soin dirigé	205	0,6%	242	0,5%	316	0,6%
Inconnu	636	1,8%	860	1,8%	906	1,8%
<b>Région</b>						
Est	6 036	17,1%	7 940	16,3%	7 942	15,8%
Mid-Ouest	7 460	21,1%	8 657	17,8%	8 565	17,0%
Sud	19 264	54,6%	28 699	59,0%	30 387	60,3%
Ouest	2 523	7,2%	3 332	6,9%	3 482	6,9%
<b>Comorbidités</b>						
Psycho(somatiques)	21 560	61,1%	29 060	59,8%	29 388	58,3%
Somatiques	7 858	22,3%	10 551	21,7%	12 525	24,9%
<b>Antécédents médicaux</b>						
Diagnostic de dépression	5 366	15,2%	6 445	13,3%	6 186	12,3%
Utilisation d'antidépresseurs	8 246	23,4%	11 428	23,5%	11 377	22,6%
Utilisation de psychotropes	6 104	17,3%	7 529	15,5%	7 915	15,7%
Visites chez un spécialiste	4 953	14,0%	7 270	15,0%	8 047	16,0%
Hospitalisation psychiatrique	1 035	2,9%	1 398	2,9%	948	1,9%
Psychothérapie	5 269	14,9%	7 200	14,8%	7 312	14,5%
<b>Prescripteur</b>						
Spécialiste	5 125	14,5%	7 689	15,8%	8 314	16,5%
Généraliste	24 034	68,1%	32 942	67,7%	34 581	68,6%
Autre	4 693	13,3%	6 086	12,5%	5 650	11,2%
Donnée manquante	1 431	4,1%	1 911	3,9%	1 831	3,6%
<b>Antidépresseur index</b>						
ISRS	23 465	66,5%	33 965	69,8%	36 067	71,6%
IRSN	3 274	9,3%	4 180	8,6%	5 477	10,9%
TCA	1 774	5,0%	1 639	3,4%	1 210	2,4%
Autres	6 770	19,2%	8 844	18,2%	7 622	15,1%
<b>Date index</b>						
2004	13 373	37,9%	18 195	37,4%	17 516	34,8%
2005	11 606	32,9%	16 063	33,0%	17 147	34,0%
2006	10 304	29,2%	14 370	29,6%	15 713	31,2%
<b>Pendant le traitement</b>						
Psychothérapie	8 305	23,5%	17 276	35,5%	22 056	43,8%
Changement de traitement	301	0,9%	11 023	22,7%	19 799	39,3%

L'analyse de régression (modèle de Cox) indique que la majorité des variables testées est associée au temps d'arrêt du traitement.

Trois éléments majeurs semblent avoir un impact majeur sur la probabilité de survenue de l'arrêt du traitement et donc sont liés à une durée de traitement courte: ce sont les types d'assurance d'une part, Medicaid (RR de 1,41) et Medicare (RR de 1,25), le fait d'initier son traitement par un TCA plutôt qu'un autre traitement (RH de 1,16) ou d'avoir été hospitalisé pour raison mentale dans l'année qui a précédé l'initiation du traitement (RH de 1,18) d'autre part.

Les facteurs qui semblent avoir le plus d'influence sur une durée longue de traitement sont le fait d'avoir plus de 40 ans (RR de 0,79 bien que le fait d'avoir plus de 65 ans soit lié à une durée plus courte), ou d'initier son traitement par un IRSN (RR de 0,80) ou de façon moindre un ISRS (RR du 0,87) par rapport à un autre antidépresseur. De même, le temps semble jouer un rôle puisque les traitements ont tendance à être plus longs lorsqu'ils sont initiés en 2005 et surtout 2006 (RR de 0,94 et 0,84 respectivement) par rapport à 2004.

Les autres facteurs, notamment ceux de l'histoire du patient ou le prescripteur ont une influence limitée sur la durée du traitement.

#### **3.3.4.3 Durée de traitement en fonction du changement de traitement**

La probabilité de discontinuer le traitement des patients ayant eu une substitution d'antidépresseur était non différente de celle patients qui ne changeaient pas de traitement (HR of 1.00, 95%CI [0.99-1.03]), alors que celle des patients qui avaient eu une augmentation ou une combinaison était significativement plus faible (HR de 0.75 ; 95%CI de [0.73-0.77] pour la combinaison et de 0.83 95%CI of [0.81-0.86] pour l'augmentation). Les patients qui ajoutaient un traitement à leur antidépresseur de 1<sup>ère</sup> ligne avaient donc une durée de traitement plus longue.

**Tableau 42 - Déterminants de l'arrêt du traitement (Modèle de Cox)**

	Rapport de risque (RR)	Intervalle de confiance à 95%	
		Basse	Haute
<b>Sexe</b>			
Homme	Ref.		
Femme	0,97	0,96	0,98
<b>Âge</b>			
âge ≥ 18 ans	1,01	0,99	1,04
âge ≥ 40 ans	0,79	0,78	0,80
âge ≥ 65 ans	1,08	0,92	1,27
<b>Region</b>			
Middle-Ouest	Ref.		
Nord-Est	1,11	1,09	1,13
Sud	1,13	1,11	1,14
Ouest	1,03	1,00	1,05
<b>Type d'assurance</b>			
Commerical/self insured	Ref.		
Medicaid	1,41	1,35	1,46
Medicare	1,25	1,08	1,46
<b>Type de plan</b>			
Point of Service/PPO	Ref.		
Health Maintenance Organisation	1,03	1,02	1,04
Indemnity	1,00	0,97	1,03
CDHC	0,88	0,81	0,96
<b>Présence d'une comorbidité</b>			
Psychiatrique/psychosomatique	1,03	1,02	1,04
Somatique	0,95	0,94	0,97
<b>Histoire du patient</b>			
Diagnostic de dépression	1,12	1,10	1,15
Utilisation d'antidépresseur *	0,99	0,97	1,00
Utilisation d'autres psychotropes	1,04	1,02	1,06
Visite chez les spécialistes	0,93	0,91	0,96
Hospitalisation psychiatrique	1,18	1,14	1,23
Psychothérapie	0,98	0,96	1,00
<b>Prescripteur</b>			
Autre	Ref.		
Spécialisé en santé mentale	0,94	0,92	0,96
<b>Type d'antidépresseur index</b>			
Autre	Ref.		
ISRS	0,87	0,86	0,89
IRSN	0,80	0,78	0,82
TCA	1,16	1,12	1,20
<b>Date index</b>			
2004	Ref.		
2005	0,94	0,92	0,95
2006	0,84	0,83	0,86

\* entre 1 an et 6 mois avant

### 3.3.5 Reprise de traitement antidépresseur

#### 3.3.5.1 Description de la reprise du traitement

On s'intéresse ici aux 71 491 patients ayant initié un traitement par monothérapie, ayant arrêté leur traitement au moins 3 mois avant la fin de la période d'observation (pour pouvoir observer ou non une reprise de traitement), et n'ayant pas repris de traitement dans les 3 premiers mois qui suivent l'arrêt du traitement.

**Tableau 43 - Caractéristiques des traitements à la reprise**

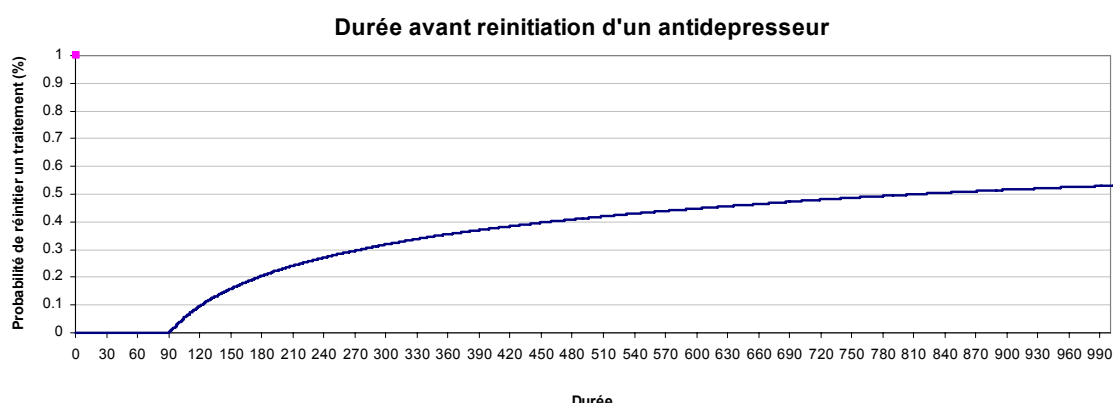
	Nombre de Traitements	
	N	%
<b>Réinitiation</b>	<b>30 587</b>	<b>42,8%</b>
<b>Monothérapie</b>	<b>29 774</b>	<b>97,3%</b> (des réinitiations)
ISRS	18 560	62,3% (des monothérapies)
IRSN	3 519	11,8% (des monothérapies)
TCA	1 913	6,4% (des monothérapies)
Autres	5 782	19,4% (des monothérapies)
<b>Combinaisons</b>	<b>813</b>	<b>2,7%</b> (des réinitiations)
<b>Délai de réinitiation</b>		
< 6 mois	13 029	42,6% (des réinitiations)
>=6mois	17 558	57,4% (des réinitiations)
<b>Total</b>	<b>71 491</b>	<b>100%</b>

On peut observer que plus d'1 patient sur 3 (42,8%) réinitiait un traitement par antidépresseur après avoir arrêté le premier épisode de traitement. Un peu moins de la moitié d'entre eux (42,6%) recommençait un traitement dans les 6 mois qui suivaient l'arrêt (rechute) soit près du cinquième des patients suivis (18%).

L'antidépresseur de réinitiation était administré seul dans 97,3% des cas, et était le même que le traitement index dans 50% des cas. Là encore, lorsque le traitement était ré-initié en monothérapie, les ISRS étaient majoritairement prescrits, suivis du bupropion (autre) puis des IRSN.

Si l'on considère l'analyse de survie, la durée médiane de reprise d'un traitement est de 814 jours (c'est-à-dire un patient sur 2 ayant repris un traitement) soit un peu plus de 2 ans.

**Figure 48 – Courbe de survie de la re-initiation d'un antidépresseur (après 3 mois)**



On remarque que la reprise est plus rapide au début, puis la fréquence de reprise s'atténue avec le temps. Il n'y a pas de traitement repris après les 3 premiers mois car notre critère d'évaluation de la persistance sous traitement autorise une fenêtre de 3 mois sans traitement de façon à instaurer une certaine flexibilité dans la compliance du patients vis à vis de son traitement. Environ 10% des patients reprennent un traitement dès le 1<sup>er</sup> mois d'analyse (soit le 4<sup>eme</sup> mois après l'arrêt du traitement), et 20% ont repris un traitement 6 mois après l'arrêt initial du traitement. Un peu plus d'un patient sur 3 a repris à un an (36,4%).

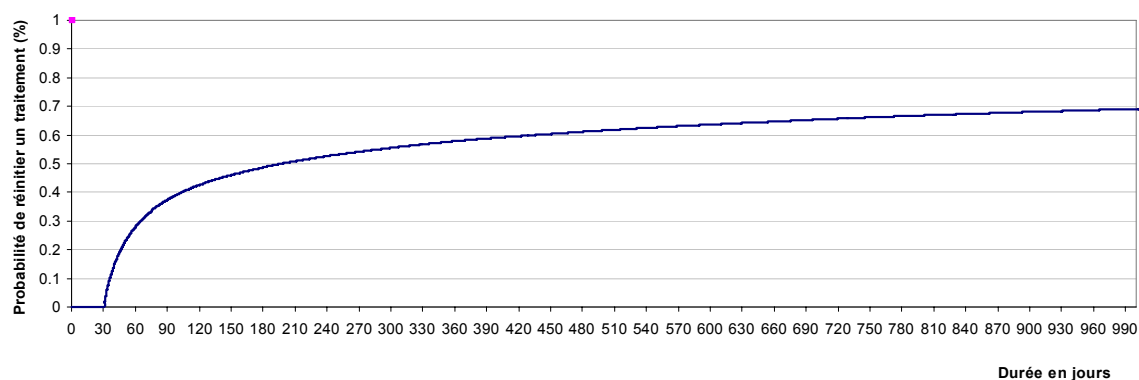
**Tableau 44 - Probabilité de reprise d'un traitement (analyse de survie)**

	Traitements
	%
<b>Réinitiation</b>	
1-3 mois	0%
4 mois	9,8%
5 mois	15,9%
6 mois	21,0%
12 mois	36,4%
<b>Durée médiane</b>	814 jours

NB : Une première analyse faite avec une fenêtre de 31 jours (et non 3 mois) montrait une reprise extrêmement rapide du traitement dès le second mois (un patient sur 3) puis 10% supplémentaire le 3<sup>ème</sup> mois, 10% supplémentaires les 3 mois suivants (de 3 à 6 mois) et enfin 10% supplémentaires les 6 mois suivants (6 à 12 mois). Cela conduisait à un taux de reprise du traitement d'environ 2 patients sur 3, qui était essentiellement mené par une reprise

précoce, sans que l'on puisse distinguer si cette reprise était liée à une rechute ou une compliance au traitement défailante.

**Figure 49 – Courbe de survie de la re-initiation d'un antidépresseur (après 1 mois)**



### **3.3.5.2 Facteurs influençant la reprise de traitement**

L'analyse de régression (modèle de Cox) indique que de nombreux facteurs semblent avoir une influence sur la probabilité de reprise d'un traitement. Les facteurs les plus influents sont par ordre d'association la prise d'un antidépresseur dans l'histoire du patient l'année précédant la date index -plus exactement entre 1 an jusqu'à 6 mois avant la date index (RR de 1,59), la prescription au cours du traitement d'un anxiolytique (RR de 1,42) ou d'un hypnotique (RR de 1,34), la couverture par Medicaid ou Medicare (RR de 1,31 et 1,36 respectivement), le fait d'avoir CDHC comme plan (HR de 1,26) ainsi que le sexe féminin (RR de 1,23). La durée de traitement antidépresseur précédente n'a qu'un impact modeste si elle est de plus de 6 mois par rapport à un traitement entre 1 et 6 mois (RR de 1,14). De même un antécédent de diagnostic de dépression ou de prise de psychotrope est modestement associé à la reprise de traitement (RR de 1,13)

En revanche, un patient qui n'a qu'une prescription d'antidépresseur a moins de chance d'avoir une reprise de traitement qu'un patient qui a entre 1 et 6 mois de traitement (RR de 0,84). De même, une hospitalisation pour raison psychiatrique semble avoir un impact négatif sur la reprise du traitement ; un patient ayant une histoire d'hospitalisation à une probabilité de reprendre un traitement inférieure à celle d'un patient qui n'a pas d'histoire d'hospitalisation (RR de 0,79).

Le prescripteur, la classe de traitement prescrit à la date index, le suivi d'une psychothérapie ou le fait d'avoir changé de traitement index n'ont pas d'impact significatif sur la reprise du traitement.



**Tableau 45 - Facteurs influençant la reprise du traitement (modèle de Cox)**

	Rapport de hasard (RH)	Intervalle de confiance à 95%	
		Basse	Haute
<b>Sexe</b>			
Homme	Ref.		
Femme	1,23	1,20	1,25
<b>Âge</b>			
	Ref.		
age >= 18 years	1,08	1,03	1,13
age >= 40 years	1,05	1,02	1,08
age >= 65 years	0,82	0,63	1,08
<b>Region</b>			
Middle-Ouest	Ref.		
Nord-Est	0,94	0,91	0,98
Sud	0,99	0,96	1,02
Ouest	0,99	0,94	1,04
<b>Type d'assurance</b>			
Commerical/self insured	Ref.		
Medicaid	1,31	1,22	1,41
Medicare	1,36	1,06	1,75
<b>Type de plan</b>			
Point of Service/PPO	Ref.		
Health Maintenance Organisation	0,97	0,95	1,00
Indemnity	1,08	1,03	1,14
CDHC	1,26	1,07	1,48
<b>Date Index</b>			
2004	Ref.		
2005	1,02	0,99	1,05
2006	1,00	0,97	1,04
<b>Présence d'une comorbidité</b>			
Psychiatrique / psychosomatique	0,98	0,96	1,01
Somatique	1,09	1,06	1,12
<b>Histoire du patient</b>			
Précédent diagnostic de dépression	1,13	1,08	1,18
Utilisation d'antidépresseur lointaine	1,59	1,54	1,63
Utilisation d'autres psychotropes	1,13	1,10	1,17
Visite chez les spécialistes	1,04	0,99	1,09
Hospitalisation psychiatrique	0,79	0,73	0,86
Psychothérapie	1,08	1,03	1,12
<b>Prescripteur</b>			
Autre	Ref.		
Spécialisé en santé mentale	1,02	0,98	1,06
<b>Type d'antidépresseur</b>			
Autre	Ref.		
ISRS	0,99	0,97	1,03
IRSN	0,98	0,93	1,02
TCA	1,04	0,98	1,10
<b>Co-prescription en cours de traitement</b>			
Anxiolytique	1,43	1,39	1,46

Hypnotique	1,39	1,35	1,44
<b>Changement de traitement</b>			
Au moins un changement	1,05	1,01	1,08
<b>Psychothérapie</b>			
Au moins 2 séances	0,97	0,94	1,01
<b>Temps avant arrêt du traitement</b>			
Entre 1 et 6 mois	Ref.		
< 1 mois	0,84	0,82	0,86
> 6 mois	1,14	1,10	1,17

Compte tenu de la valeur élevée de l'association avec la prise d'antidépresseurs dans l'année précédant la date index, des analyses ont été conduites en stratifiant les patients sur l'histoire de prise d'antidépresseur. Chez les patients ayant une histoire d'antidépresseurs, les facteurs d'âge montrent une association plus marquée avec la reprise de traitement : le fait d'avoir plus de 18 et 40 ans est associé à une reprise (HR de 1,32 et 1,16 respectivement, significatifs) alors que le fait d'avoir plus de 65 ans est presque associé à moins de reprise (HR de 0,62 ; 0,39-1,03) contrairement aux patients sans histoire pour lesquels l'âge n'est pas associé à la reprise (HR NS). En revanche, l'histoire de diagnostic de dépression et celle de prise de psychotropes ne sont plus associées à la reprise de traitement chez ces patients (HR NS), alors qu'elles le restent pour les patients sans histoire de prise d'antidépresseur. Enfin, chez les patients sans histoire d'antidépresseur, la discontinuation précoce (avant 1 mois) est davantage associée à une moindre reprise de traitement (HR=0,82; 0,79-0,84 vs HR=0,91 ; 0,86-0,96) alors qu'un traitement pris plus de 6 mois est associé à une reprise de traitement contrairement aux patients avec histoire d'antidépresseur (HR=1,18 ; 1,14-1,23 vs HR=1,03 ; 0,97-1,10). L'association entre prise d'hypnotiques et d'anxiolytiques en cours de traitement est marqué dans les 2 groupes, de façon légèrement plus prononcée chez les patients sans histoire d'antidépresseur (HR de 1,42 et 1,39 pour anxiolytiques et hypnotiques respectivement vs HR de 1,29 et 1,29 chez les patients avec histoire).

De la même façon, des analyses ont été conduites en stratifiant les patients sur la prise d'anxiolytique et/ou d'hypnotique en cours de traitement. Les résultats sont sensiblement les mêmes entre patients avec ou sans co-prescriptions en cours de traitement. Une différence notable repose sur le critère d'utilisation de psychotropes dans l'histoire du patient : chez les patients avec co-prescription en cours de traitement, l'utilisation passée de psychotropes n'est pas associée à la reprise de traitement de façon significative (HR=1,09 ; 1,04 - 1,14) alors que chez les patients sans co-prescriptions, cette variable est associée à davantage de reprise de traitement (HR=1,19 ; 1,14-1,24). Chez les patients recevant une

co-prescription, le suivi de psychothérapie dans le passé était associé à une reprise de traitement (HR=1,10 ; 1,04 – 1,18) ce qui n'est pas le cas chez les autres (HR= 1,06 ; 1,00 – 1,12).

### **3.4 DISCUSSION**

#### **3.4.1 Description de la population traitée et traitement index**

La population d'analyse est proche de celle que nous avons décrite dans la première analyse, notamment celle qui était traitée pour un diagnostic d'intérêt : la plupart des patients était des femmes (67,6%) d'âge moyen de 39,2 ans. Les comorbidités étaient similaires, peut-être légèrement plus fréquentes, mais cette différence reflète davantage la fenêtre d'observation, plus large dans cette analyse que dans la précédente. De même pour les antécédents: dans cette analyse, 14% de patients avaient déjà eu un diagnostic de dépression dans les 6 mois à 1 an précédent le traitement initial et 24% avaient reçu un traitement dans les 3 mois à un an avant le traitement initial. Dans la précédente analyse, seuls 12% des patients qui présentaient un diagnostic d'intérêt avaient reçu un traitement dans les 6 mois à un an avant le traitement initial, ce qui suggère qu'un nombre non négligeable de patients pourraient reprendre leur traitement entre 3 et 6 mois. Dans l'analyse a posteriori que nous avons faite, cette proportion s'élève à 10%. Ce changement montre l'importance des critères de définition et l'influence que cela aura sur la population étudiée. Dans cette seconde analyse, nous avons voulu reprendre les critères de l'HEDIS pour définir un épisode de dépression, mais il se peut que cette définition ne soit pas assez sélectif notamment en terme de délai entre épisodes de traitement, un nombre élevé de patients reprenant on le voit un traitement après 3 mois.

Le traitement index était administré pour 15% des patients par un médecin spécialisé en santé mentale (c'est-à-dire la même proportion que les patients ayant consulté par le passé un spécialiste, et sensiblement la même proportion que dans la 1ère analyse). Dans la plupart des cas, l'antidépresseur était administré seul (92%), et pour 2 patients sur 3, c'était un ISRS. Les autres traitements les plus fréquents étaient le bupropion (qui représente la majorité du groupe autre) administré à un patient sur 5 environ. Seuls 3,4% des patients recevaient un TCA en traitement index. Ces données sont cohérentes avec les parts de marché relatives de chaque classe d'antidépresseur que nous avons observées dans l'analyse des données de ventes, et avec ce qui est publié dans la littérature.(149)

Un tiers des patients a suivi une psychothérapie en parallèle du traitement antidépresseur c'est-à-dire davantage que ce qui avait été observé dans la première analyse, et donc plus proche de ce qui avait été rapporté dans la littérature. Pour mémoire, Olfson (106) montrait que 45% des patients sous antidépresseur suivait également une psychothérapie en 1997. Ceci tendrait à confirmer l'hypothèse que dans la 1<sup>ère</sup> analyse, la durée d'observation –non imposée contrairement à cette étude- était trop courte pour estimer ce paramètre de façon appropriée. De même, un quart des patients ont reçu un anxiolytique et 15% un hypnotique en même temps que le traitement antidépresseur.

### **3.4.2 Changement de traitement**

#### **3.4.2.1 Taux et délai de changement de traitement**

Dans notre analyse, environ un patient sur quatre change de traitement (23%); pour la plupart des changements, il s'agit d'une combinaison de 2 antidépresseurs (9,1% de traitements index en monothérapie) et d'une substitution vers une autre antidépresseur (9,5% des traitements index en monothérapie). Le délai médian jusqu'au changement de traitement était de 98 ± 142 jours soit environ 3 mois. Près de 40% des patients avaient changé de traitement dans le premier mois ; seuls 15,5% changeaient encore de traitement plus de 6 mois après l'initiation.

Il n'existe pas d'étude de base de données qui ait analysé ce type de changement dans leur globalité. La plupart des études ont analysé les substitutions d'un antidépresseur vers un autre, ou l'ajout d'un antidépresseur à un autre. Dans ce dernier cas, notre résultat (18%) est proche de celui de Eaddy et al 2005, qui montre que 20% des patients changent de traitement, bien que dans leur étude, seuls les patients qui ont eu au moins 2 prescriptions ont été inclus, réduisant ainsi le nombre total de patients de l'étude (au dénominateur, les patients ayant une seule prescription sont éliminés) mais pas celui des patients qui changent de traitement (puisque'il ne peuvent changer s'ils ont une seule prescription)(171).

Des différences méthodologiques rendent difficiles la comparaison avec d'autres résultats publiés. Marcus et al 2009, dans la base de données PharMetrics, a montré une proportion de substitution similaire (8.6%) à la notre bien qu'il s'agisse des substitutions dans les 3 premiers mois seulement, mais un taux inférieur de combinaison (2.4%) ; 47% des substitutions avaient lieu dans le premier mois.(172) Là encore, les patients devaient avoir reçu au moins 72 jours de traitement dans les 3 premiers mois, ce qui exclut les patients de courte durée

de traitement. Cela pourrait indiquer que les patients pour lesquels une substitution a eu lieu prennent leur traitement index plus longtemps que ceux qui ajoutent un autre antidépresseur, mais rien ne permet de le confirmer.

Par ailleurs, notre taux de changement de traitement est supérieur à celui qu'on trouve dans Claxton et al 2000 qui montre que 3.8% des patients changent de traitement(116). Néanmoins, leur évaluation exclut les patients ayant changé de traitement et interrompu leur traitement dans les 6 premiers mois (qui représentent 73% de leur échantillon), ce qui sous-estime largement leur chiffre par rapport au notre. D'autres auteurs (14;173;174) ont appliqué ces critères d'évaluation à d'autres bases et ont montré un taux de changement de traitement plus élevé mais néanmoins encore inférieur au notre pour les 2 premiers (10.9% et 10% respectivement) et du même ordre que le notre pour le dernier (25%). La différence tient peut être aux différences entre les populations étudiées et leur couverture sociale (bases de données d'assurance privées ou publiques) ou à des différences de pratiques différentes ou des antidépresseurs donnés en première intention (années d'analyse différentes), bien qu'aucune explication cohérente ne ressorte.

Enfin, pour ce qui concerne le délai de changement, Mullins et al ont montré que 50% des substitutions s'étaient produites dans les 40 premiers jours de traitement(175).

### **3.4.2.2 Types de substitutions**

Notre analyse a montré que le changement est effectué à part égale entre substitution vers un autre antidépresseur ou combinaison avec un autre antidépresseur. Il n'existe pas de consensus au niveau des recommandations internationales en faveur de l'une ou l'autre stratégie. Beaucoup sont en faveur d'une substitution d'antidépresseur parce que cette stratégie thérapeutique limite la polypharmacie et de ce fait les possibles interactions médicamenteuses ; la compliance en serait également améliorée.(78;176) La combinaison en revanche est moins recommandée car souvent associée à la survenue de davantage d'effets indésirables, liés soit à chacun des produits, soit à leur association. Cependant, la combinaison de 2 antidépresseurs est également recommandée car elle préserve l'efficacité partielle de l'antidépresseur index, et de ce fait minimise le temps relativement long d'apparition de l'effet du second traitement.(76;81) Dans l'étude STAR\*D qui visait à mettre en évidence l'alternative de seconde ligne la plus appropriée après l'échec en première intention d'un ISRS, la rémission des symptômes était observée dans environ un quart des patients qui avaient substitué leur tt par un antidépresseur sans différence entre les

traitements de 2<sup>nd</sup> ligne,(96) et chez un tiers des patients qui avaient ajouté un antidépresseur, chez les patients qui avaient combiné un autre antidépresseur, avec des avantages du bupropion sur la buspirone.(177) Cette étude a montré que la préférence du patient a joué un rôle dans le choix de l'alternative de second ligne: seulement 57% des patients ont accepté de substituer leur traitement vers un autre antidépresseur, et 50% de recevoir un autre antidépresseur en supplément du premier.(168) Ceux qui avaient accepté de substituer leur ad par un autre, avaient subi davantage d'effets indésirables et moins d'amélioration avec leur traitement de première ligne et ceux qui avaient accepté d'ajouter un autre antidépresseur avaient une dépression récurrente et un diagnostic concomitant d'abus à une substance. C'est peut être ce qui explique que dans la pratique courante, comme le montre notre analyse, les médecins choisissent cette approche de façon aussi fréquente que la substitution.

Par ailleurs, notre étude a montré que l'augmentation du traitement avec un antipsychotique, le lithium ou un anticonvulsivant n'est pas très fréquente (elle concerne environ 4% des traitements initiaux) et la substitution vers un antipsychotique rare (environ 1% des traitements initiaux). Cette proportion était similaire chez les patients initiant un traitement en association. De nombreux essais ont été développés récemment, apportant des preuves de l'efficacité des antipsychotiques dans la dépression en ajout à un antidépresseur (178) et certains médicaments sont depuis peu, indiqués en tant qu'add-on d'un antidépresseur. Aux Etats-Unis, c'est le cas d'aripiprazole depuis novembre 2007 et de quetiapine depuis décembre 2009 soit après les dates d'observation de notre étude. Il est intéressant de noter que quetiapine est indiquée chez les patients qui ont présenté une réponse inadéquate à un antidépresseur au moins, alors que l'aripiprazole est davantage positionnée en ajout d'un antidépresseur donné déjà en seconde intention. Toutes les guidelines n'ont pas été mises à jour et de ce fait leurs recommandations ne reposent pas sur les données les plus récentes. C'est le cas des recommandations américaines (issues par l'APA, American Psychiatric Association) qui datent de 2000 (une réédition est en cours et devrait voir le jour en 2010). Cependant, les plus récentes guidelines recommandent explicitement l'utilisation d'un antipsychotique atypique (amisulpride, aripiprazole, olanzapine, quetiapine, risperidone, ziprasidone) soit en cas de non réponse à un antidépresseur index (76;81) soit plus tardivement, c'est-à-dire en ajout d'un antidépresseur de 2eme intention (83). Les guidelines canadiennes, parmi les plus récentes (81), recommandent l'utilisation de quetiapine –tout comme celle des TCA- en substitution d'un antidépresseur. Notre étude ayant été réalisée sur des données de 2004 à 2006, c'est-à-dire avant la reconnaissance par la FDA de l'efficacité de certains antipsychotiques

dans la dépression, ou l'édition des recommandations de prescription, peut mettre à jour une proportion inférieure à la proportion actuelle de patients pour lesquels des antipsychotiques seraient prescrits en cas d'échec à un traitement par antidépresseur.

### **3.4.2.3 Substitution en fonction du traitement index**

Notre analyse montre que les substitutions sont observées avec la même fréquence quelle que soit la classe d'antidépresseur index à l'exception des TCA pour lesquels le taux est 1.5 fois plus élevé (on passe de 9.5% à 14.1%). Ces données sont cohérentes avec ce qu'on observe dans d'autres analyses, notamment Marcus et al 2009 bien que leur taux de substitutions sous TCA soit plus élevé que le notre : 26,6% pour les TCA, 8,6% pour les ISRS, 6,8% pour les IRSN et 9,7% pour les autres(172).

Les résultats de notre étude confirment que ISRS sont les traitements de choix dans la substitution tout comme ils le sont en 1<sup>ère</sup> intention, même chez les patients initiant leur traitement par un ISRS : jusqu'à presque 2 patients sur 3 (68%) sous autre antidépresseur (bupropion essentiellement) changent vers un ISRS. Les médecins favorisent les changements entre classes thérapeutiques, mais on peut noter que pour les ISRS, une forte proportion de changement se fait au sein de la même classe (près de la moitié, avec 49%). Egalement intéressant le fait que les TCA bien que réservés à une minorité (moins de 9% des cas), sont administrés en priorités à des patients déjà sous TCA (contrairement aux autres substitutions). Si l'on considère que ces traitements, d'utilisation plus délicate que les autres en raison de leur potentielle toxicité, cela pourrait suggérer que ces produits sont utilisés préférentiellement à des patients difficiles à traiter, dont on sait qu'ils peuvent tirer bénéfice de ce type de traitement, et pour lesquels peut-être les autres alternatives ont échoué.

Marcus et al dans son analyse de PharMetrics, a montré des résultats similaires : la plupart des traitements de substitutions sont les ISRS (63.7%), les autres antidépresseurs -mirtazapine, bupropion ou trazodone (20,4%) ou les IRSN (14,5%) ; les patients sous TCA ayant un type de substitution différent des autres patients (1,5 fois plus élevé).(172) Une analyse post-hoc limitée aux patients substitués, à montré qu'un part non négligeable des traitements de seconde intention étaient moins chers pour le patient (moins de co-paiement) que les traitements de première intention. Dans leur souci de réduire les coûts, de nombreux plans d'assurance ont mis en place des formulaires incluant différentes tranches de paiements en fonction du traitement reçu : faible paiement de la part du patient (co-paiement) pour les génériques, puis plus élevé

pour les médicaments de marque sélectionnés et enfin très élevée pour les médicaments de marque non sélectionnés.(179)

Les guidelines internationales ne recommandent pas de façon consensuelle l'une ou l'autre alternative, inter ou intra classe. Des enquêtes réalisées auprès de médecins ont montré qu'ils sont en faveur d'une substitution entre classes plutôt qu'au sein de la même classe thérapeutique.(162;180) Cela n'est cependant pas soutenu par les données de STAR\*D ; dans cet essai, il n'y avait pas de différence significative entre les taux de rémission des patients ne répondant pas au citalopram (ISRS de 1<sup>ère</sup> intention) et substitués vers un autres ISRS (sertraline), un IRSN (venlafaxine) ou une autre antidépresseur (bupropion, mirtazapine ou trazodone).(96) Des études plus approfondies sont nécessaires pour guider les médecins dans le choix d'une alternative thérapeutique en cas de réponse insatisfaisante à un premier traitement par antidépresseur.

#### **3.4.2.4 Déterminants de la survenue d'un changement**

Selon notre analyse, les facteurs significativement associés à la survenue d'un changement étaient la prescription d'un TCA en traitement index (également démontré chez Marcus et al (172)), la prescription par un psychiatre (également démontré chez Sullivan et Khandker (181;182)), la présence de comorbidités psychosomatiques, ainsi que la présence dans les antécédents du patient d'utilisation de psychotropes (173;181;183) et d'hospitalisation pour raison psychiatrique. Tous ces facteurs peuvent indiquer un niveau élevé de sévérité ou de complexité de l'épisode dépressif et d'autres études publiées ont également montré que la sévérité de la dépression est un facteur important dans la survenue du changement de traitement.

Les facteurs d'âge -plus de 65 ans (également observé chez Khandker (181)) et dans une moindre mesure la prescription d'un ISRS en traitement index (172) sont associés à une moindre survenue des changements de traitement.

Un changement de traitement peut être le reflet d'une mauvaise tolérance ou d'une réponse inadéquate. Il n'est pas possible dans notre analyse de faire la part entre les changements dus à des problèmes de tolérance ou d'efficacité. Néanmoins, on peut observer que les facteurs associés à la survenue d'un changement étaient des proxis de sévérité de la dépression et pourraient être indicateurs d'une réponse plus difficile au traitement, alors que les facteurs d'âge ou du choix du traitement index peuvent être liés à la tolérance. En effet, l'approche thérapeutique auprès de patients plus âgés est certainement moins agressive, le médecin augmentant les doses de façon plus progressive chez la personne âgée, plus sensible à la toxicité potentielle des médicaments, et



davantage polymédiquée (184;185). De même les ISRS sont des molécules bien tolérées alors que les TCA sont souvent associés à une tolérance médiocre. Enfin, les facteurs ou variables reflétant la sévérité de la pathologie, tels qu'un antécédent d'hospitalisation ou de consultation pour raison psychiatrique par exemple, ou la récurrence de la pathologie telle qu'un précédent usage d'antidépresseur, associés à une plus grande survenue de changement, tendraient à indiquer des changements de traitement pour réponse insuffisante.

### **3.4.3 Durée de traitement et ses facteurs**

#### **3.4.3.1 *Durée de traitement insuffisante ou trop longue***

Notre étude a mis en évidence que la durée médiane d'un traitement antidépresseur est entre 3 et 4 mois (111 jours) et qu'environ un quart des patients ne recevaient qu'une prescription alors qu'environ un autre quart prenait un traitement plus d'un an, voire même qu'environ 10% des patients seraient encore sous traitement 3 ans après leur initiation. Ces données soulignent l'excès de traitement de durée insuffisante ou trop longue. Des différences existent entre traitements, les traitements initiés par TCA étant plus souvent brefs (38% de patients ayant moins d'un mois de prescription vs 25-30% pour les autres classes d'antidépresseurs, et 26% ayant plus d'un an vs plus de 36% pour les autres classes) et les traitements initiés par IRSN légèrement plus longs (42% de patients ayant plus d'un an de traitement vs 36-38% pour les ISRS et autres antidépresseurs).

De même, nos données de durée sont cohérentes avec de précédentes données publiées, bien que les différences méthodologiques ne permettent pas de comparer les résultats chiffrés de façon trop précise. De nombreuses études de bases de données se sont penchées sur la proportion de patients pour lesquels la durée de traitement est trop courte au regard de la définition des guidelines, à savoir les patients qui reçoivent moins de 4 prescriptions sur les 6 premiers mois suivant l'initiation du traitement, ou encore moins de 120 jours de traitement. D'après ces études, de 45 à 73% des patients reçoivent leur traitement sur une durée insuffisante, la plupart étant proche de 70% des patients (14;116;173;175;186-188). Ces données sont cohérentes avec les nôtres, puisque dans notre analyse, environ 63% des patients avaient arrêté leur traitement à 6 mois.

Cependant, on l'a souligné, la durée de traitement est d'un mois ou moins pour un quart des patients. De nombreuses études ont également montré la part importante de patients qui ne reçoivent qu'une prescription : 35% (189), 25%

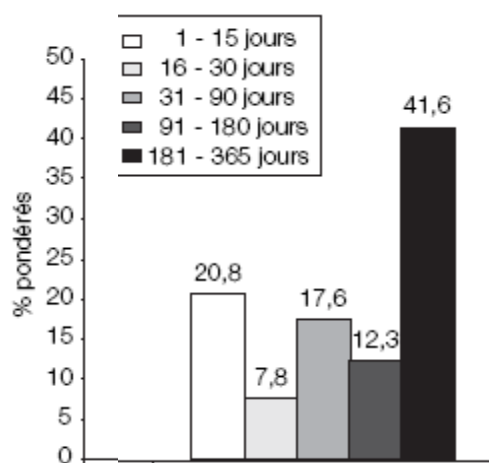
(138), 28% (190), 42% (191), 39% (192), 40% et même 50% si l'on regarde les hommes (193).

Cette proportion importante peut cacher des patients aux profils très différents : cela peut être aussi bien des patients qui, présentant un trouble léger, ont répondu rapidement au traitement et bénéficié d'une seule prise, que des patients qui, présentant une intolérance au traitement, ont préféré l'interrompre, ou encore des patients qui bien qu'ayant acheté leur traitement, n'ont pas été convaincu de le prendre ou le renouveler.

Les résultats de notre analyse sont également cohérents avec ce qui est connu des études observationnelles, menées directement sur les patients.

Dans l'étude ESEMeD (voir Figure 50), les durées de traitement par antidépresseur dans les 12 mois qui ont précédé l'enquête en France étaient similairement inférieures à 1 mois pour un peu plus d'un quart des patients (28,6%, et inférieur à 15 jours pour 20 % des patients !)(30). De plus, 41,6% des patients (37,5% dans notre analyse) avait reçu un traitement entre 6 et 12 mois. Il était souligné que la durée médiane de traitement par antidépresseur était inférieure en France (126 jours) comparé aux autres pays d'Europe (180 jours), ce qui reste supérieur aux données de notre étude (111 jours).

**Figure 50 – Durée de traitement - ESEMeD**



Distribution de la durée de traitement par antidépresseur en France au cours des 12 mois qui ont précédé l'enquête ESEMeD - D'après Gasquet 2005 (30)

Si l'on exclut ces patients interrompant leur traitement de façon précoce, la majorité des patients ayant au moins 2 mois de traitement, reçoivent leur traitement pour une durée supérieure à 6 mois (d'après les courbes de survie, la durée médiane se trouverait au déjà de 6 mois). D'autres analyses ont montré

qu'environ deux tiers des patients qui avaient reçu 2 prescriptions au moins, recevaient leur traitement pour plus de 3 mois.(171) Meijer a montré dans la base de données Pharmo aux Pays Bas sur des patients qui avaient au moins 2 prescriptions d'antidépresseur que presque un tiers (30%) des patients avaient moins de 2 mois de traitement, un tiers (32%) avait entre 2 et 6 mois de traitement, un cinquième (19%) entre 6 mois et un an de traitement et le cinquième restant (12%) plus d'un an de traitement.(113) Ces données sont compatibles avec les nôtres puisque nos proportions sont respectivement de 34%, 29%, 15% et 23%.

Nos données suggèrent donc que si l'on se concentre sur les patients qui ont reçu au moins 2 mois successifs de prescription, de 60 à 70% d'entre eux reçoivent le traitement antidépresseur à plus de 4 ou 6 mois, ce qui est en ligne avec les recommandations des guidelines internationales.

Dans son analyse, Meijer a montré que les durées de traitement moyennes avaient augmenté de près de 70% pour les ISRS (de 119 à 199 jours) et de 20% pour les TCA (de 165 à 202 jours) entre 1992 et 2001.(113) Cette période correspond à celle du développement du marché des antidépresseurs, notamment par une plus grande prescription des ISRS, qui sont bien tolérés, et également celle de la prise de conscience de l'importance de prendre en charge les patients pour des durées de traitement d'une durée assez longue pour éviter les rechutes. L'augmentation de la durée de prescription a peut-être continué d'évoluer, mais de façon sans doute moindre, comme le souligne notre durée moyenne de 228 jours de traitement, légèrement supérieure à cette dernière.

### **3.4.3.2 Les déterminants de la durée de traitement**

Dans notre analyse, nous avons montré que les patients ayant une courte durée de traitement ont une assurance publique type Medicare et Medicaid, initient leur traitement par TCA plutôt que par un autre traitement, ont été diagnostiqués dans l'année précédent le traitement ou ont été hospitalisés pour raison psychiatrique dans l'année qui précède l'initiation du traitement, alors que les patients ayant une durée de traitement longue ont plus souvent plus de 40ans, initient leur traitement par IRSN ou ISRS et ce plutôt après 2006.

Si l'on regarde les quelques études menées sur bases de données qui ont tenté d'identifier les facteurs associés à la durée du traitement antidépresseur, on note tout d'abord que différentes approches méthodologiques ont été utilisées, tant dans la sélection des patients (patients ayant au moins 2 prescriptions à la base), que dans le calcul des durées de traitements (différentes gaps entre prescriptions d'une durée variable) ou dans les analyses développées (durée présentée sous

forme de facteur binaire en traitement d'une durée trop courte selon les définitions des recommandations –soit moins de 6 mois de traitement-, ou traitement long de plus d'un an). Il en ressort que les facteurs associés à un traitement long sont le sexe féminin et un plus grand âge (113;193;194) bien que d'autres études aient montré que les femmes avaient des traitements de plus courte durée (186), une prise en charge spécialisée -suivi par un psychiatre (113;194;195) ou psychothérapie (186)-, ou une pathologie complexe -des antécédents de prise de benzodiazépines (113) notamment pour les traitements de plus d'un an (187) ou encore des comorbidités (186) une polypharmacie (193)-. Une étude a montré que les facteurs associés à la prise d'une ou deux prescriptions étaient le suivi par un généraliste ou le fait de n'avoir pas de diagnostic psychiatrique (154), ce qui n'est pas notre cas ici puisque tous les patients avaient un diagnostic de dépression.

Notre analyse a confirmé l'impact de ces variables, notamment l'âge, le genre, ou le rôle du psychiatre dans une plus longue durée de traitement (186) : les patients ayant plus de 6 mois de traitement aient une prescription index davantage initiée par psychiatre et plus de suivi par un psychiatre dans l'année qui précède le traitement que les patients qui ont un traitement plus court. La présence de comorbidités somatiques est associée à une durée de traitement plus longue ; on a montré que la compliance au traitement était améliorée par la présence de comorbidités au long cours, telles que diabète ou hypertension, comme c'est le cas dans notre étude.

Dans notre analyse, curieusement, les variables d'antécédents psychiatriques, intégrées pour refléter une dépression plus sévère ou complexe, ou encore un suivi plus étroit du patient dans le système de soin spécialisé en santé mentale ne sont pas associées à la durée de traitement de façon cohérente. Si l'utilisation d'antidépresseur par le passé, les visites chez le spécialiste ou le suivi d'une psychothérapie par le passé sont associées à une durée de traitement plus longue (bien que les associations soient plus faibles), en revanche, l'antécédent d'hospitalisation pour raison psychiatrique et dans une moindre mesure un précédent diagnostic de dépression seraient plus fortement associés à une plus courte durée de traitement. Une analyse supplémentaire a été développée a posteriori afin de prendre en compte les hospitalisations dans le décompte de la durée de traitement et voir s'il n'y avait pas un biais dans notre analyse ; en effet, un patient hospitalisé ne reçoit plus son traitement en ambulatoire mais à l'hôpital et le fait qu'il n'y ait plus de données dans la base pourrait être considéré à tort comme une interruption de traitement si l'hospitalisation est suffisamment longue. Cependant, le nombre très faible d'hospitalisations

survenues en cours de traitement (moins de 1% des patients) et leur courte durée (en moyenne quelques jours), n'a pas permis de confirmer cette hypothèse. Une autre hypothèse pourrait être le fait que les patients ayant des antécédents d'hospitalisation psychiatrique, pourraient voir leur traitement davantage substitué vers un traitement médicamenteux autre qu'un antidépresseur, ce qui résulterait en une prise d'antidépresseur plus courte, bien que le traitement de la dépression continue. Cette hypothèse a été creusée en analysant le sous groupe des patients qui substituent leur traitement vers un antipsychotique, qui effectivement changent de traitement dans le 1<sup>er</sup> mois après son initiation pour 50% d'entre eux. Cependant, le groupe ne représente que 0.4% des patients et n'explique pas à lui seul, l'association entre durée totale du traitement et antécédent d'hospitalisation.

Notre analyse a mis en évidence l'association entre Medicaid et Medicare et la durée de traitement. La prise en charge par ces couvertures peut être associée à un niveau économique bas. Ces données sont cohérentes avec d'autres études montrant qu'un bas revenu est prédicteur de chronicité de dépression (196) et un facteur de risque pour un arrêt prématuré du traitement (197). Au contraire, des études ont montré qu'une plus faible part de paiement par le patient réduisait le risque d'arrêt prématuré d'un traitement.(198) L'association entre medicare et une plus courte durée de traitement peut également être mise en perspective de l'association entre l'année index 2006 et une plus longue durée de traitement que nous avons mise en évidence. En effet, la réforme de Medicare part D, opérée en décembre 2005, a permis à un nombre important de personnes âgées de bénéficier à des couvertures de prise en charge de médicaments à un tarif abordable. Une étude que nous avons réalisée en parallèle (publication en cours) a montré que l'adhérence au traitement des personnes âgées de plus de 65 ans a largement augmentée après décembre 2005 alors que l'adhérence des personnes adultes n'a pas changé. Si le lien était avéré, la réforme de Medicare part D aurait un impact bénéfique sur les personnes âgées, augmentant ainsi la proportion de patients pouvant bénéficier d'un traitement antidépresseur sur une durée conforme aux recommandations afin de minimiser le risque de rechute.

#### **3.4.3.3 *Durée de traitement et changement de traitement***

Une précédente étude a montré les patients pour lesquels il y avait un changement en cours de traitement avaient une plus longue durée de traitement (186). Notre analyse confirme ce résultat lorsque le changement concerne l'ajout d'un traitement à l'antidépresseur initial, mais montre que la durée de traitement total n'est pas affectée par la substitution d'un antidépresseur par un autre.

### **3.4.4 La reprise du traitement et ses facteurs**

#### **3.4.4.1 Une proportion élevée de reprise de traitement**

Dans notre analyse, nous avons montré qu'un nombre élevé de patients reprend un traitement. Selon nos critères (c'est-à-dire reprise après 3 mois d'arrêt), environ 1 patient sur 3 (36.4%) reprendrait un traitement dans un délai d'un an après l'arrêt du traitement (et 1 sur 2 entre 2 et 3 ans), environ 20% reprenant son traitement avant 6 mois, c'est-à-dire présentant une rechute, le reste présentant une récurrence. La durée médiane de reprise est de 814 jours, soit un peu plus de 2 ans.

Dans une analyse de la base de données anglaise, Mediplus, Claxton et al. (116) ont montré que moins d'un quart des patients ayant pris un ISRS, re-initiaient un traitement, et ce, dans un délai moyen de 263 +/-153 jours depuis la date index. Dans une analyse plus récente de la base néerlandaise, Gardarsdottir (199) a montré que près de la moitié de patients ayant reçu aux moins 2 prescriptions d'un ISRS entre 1998 et 1999 re-initiaient un traitement. Les différences méthodologiques ou tout simplement la durée du suivi dans l'étude par exemple ne permettent pas d'interpréter les différences observées entre études.

Une précédente étude, sur données médicale de 150 généralistes portant sur 219 patients (dans 4 états d'Australie) diagnostiqués en 1994-1995 puis suivis sur 5 ans (200) a montré que 40,6% des patients avaient obtenu la résolution de leurs symptômes et arrêté leur traitement et près de la moitié de ces patients (44,5%) avaient présenté au moins un nouvel épisode de dépression dans les 5 années d'observation. Un cinquième de ces récurrences survenait dans les 6 mois après l'arrêt du traitement, un peu plus d'un quart entre 6 et 12 mois après l'arrêt du traitement, et un autre quart entre 1 et 2 ans après l'arrêt du traitement. Un peu plus d'un cinquième des récurrences survenaient au-delà de 2 ans après l'arrêt du traitement. Si la proportion des rechutes est similaire à la notre, la survenue dans le temps est plus lente et augmente plus régulièrement dans le temps. Cette différence peut s'expliquer par le fait que l'étude australienne est basée sur des données cliniques alors que l'analyse de base de données interprète des informations et tend à reconstituer une réalité sur la base de ces éléments. La proportion élevée de patients qui rechutent rapidement d'après notre analyse peut être sur-estimée par rapport à cette étude australienne qui ne mesurerait que des rechutes évaluées cliniquement et exprimées chez les patients pour lesquels une rémission des symptômes avait été observée. Cela suggère que la reprise du traitement observée dans les bases de données, peu après l'arrêt peut être davantage liée à une observance chaotique au traitement ou encore un

épisode de traitement interrompu sans qu'une réelle rémission des symptômes ait été observée. Cela est cohérent avec l'analyse des reprises de traitement à un mois qui montre une reprise massive dans les 3 premiers mois qui suivent l'arrêt d'un traitement. Cela confirme le choix de n'avoir analysé que les reprises survenues au-delà de 3 mois et tendrait à suggérer que ne soient analysées que les reprises au-delà de 6 mois, pour approcher les récurrences.

#### **3.4.4.2 Traitement de reprise**

Les traitements index à la reprise sont en majorité des ISRS (62%), suivis des autres antidépresseurs (19%) puis les IRSN (12%) et les TCA (6%). Ces proportions sont légèrement différentes à celles des antidépresseurs index les ISRS étant légèrement moins prescrits et les 3 autres classes légèrement plus prescrites sans néanmoins atteindre les proportions de secondes lignes.

Dans 50% des cas, le traitement est ré-initié avec le traitement index. Compte tenu d'une proportion non négligeable de changement de traitement (23%), ce chiffre paraît assez élevé, sans doute davantage de patients encore ont re-initié leur traitement par l'antidépresseur qui a conduit à une rémission –peut être partielle- des symptômes.

#### **3.4.4.3 Déterminants de la reprise du traitement**

Notre analyse a montré que les facteurs associés à une reprise de traitement étaient de façon marquée, la prise d'antidépresseur par le passé (soit un marqueur de dépression récurrente) et la prise d'anxiolytique ou d'hypnotiques au cours du traitement de l'épisode index (soit un marqueur d'antécédents d'anxiété et/ou trouble du sommeil). Les autres facteurs associés à une reprise étaient la couverture par Medicare ou Medicaid, le plan CDHC, ainsi qu'un traitement de plus de 6 mois par rapport à un traitement entre 1 et 6 mois.

En revanche, un traitement de moins de 1 mois était significativement associé à une moindre reprise de traitement suggérant que ces patients recevaient peut être une prescription à tort et soit ne la prenaient pas, soit ne la reprenaient pas. De même, une histoire d'hospitalisation pour raison psychiatrique était associée à moins de reprise.

Quelques études de bases de données se sont penchées sur les déterminants de la reprise de traitement (14;116;174;201;202). Si l'on regarde ces études, on note là encore que différentes approches méthodologiques ont été utilisées, tant dans la sélection des patients (patients ayant au moins 2 prescriptions à la base), ou des antidépresseurs index (souvent des ISRS, ou à des périodes plus lointaines) que dans les définitions des rechutes / récurrences (basées sur des

reprises de traitement et/ou des visites chez le psychiatre ou des tentatives de suicides). Ces études ont mis en évidence une association entre reprise de traitement et des antécédents de prise d'anxiolytique (14;116;174;201) comme dans notre analyse, mais également avec un diagnostic d'abus (HR=1,7 (201), 1,6 (14)) ou dans une moindre mesure une comorbidité dans l'histoire du patients (14;116;174;201) comme dans notre étude pour ce qui concerne les comorbidités somatiques. Pour ce dernier point, il y a un risque de biais, les patients qui présentent plus de comorbidités peuvent consulter davantage que les autres et de ce fait, la probabilité de détecter et donc de traiter une rechute est plus forte que pour un patient qui consulte moins. De plus, la présence d'une comorbidité peut être la manifestation somatique de la dépression et être un marqueur de sévérité de la dépression.

Ces études montrent également une association avec les changements de traitement d'un épisode précédent (116), comme dans notre étude bien que l'association soit peu marquée ou avec les hospitalisations psychiatriques dans l'histoire du patient (HR=2,4 (201), HR de 1,3 (14)). Curieusement, notre étude montre une association négative avec cette variable. L'explication réside peut être là encore dans le fait que ces patients -présentant davantage d'hospitalisations psychiatriques dans le passé- ont un profil complexe et re-initient peut être leur traitement avec un traitement autre qu'un antidépresseur, résultant en un biais dans l'évaluation de l'association entre ce facteur et la reprise d'un traitement.

Aucune étude de base de données n'a cherché ou mis en évidence l'association entre reprise et prise d'antidépresseur antérieur à l'épisode précédent, qui peut s'apparenter à un marqueur de rechute consécutive. Dans notre analyse, ce facteur ayant un degré d'association important, nous avons conduit des analyses stratifiées de façon à s'affranchir de la dépendance d'autres facteurs. Il en ressort que, chez les patients ayant déjà été traités, les facteurs d'antécédents de diagnostic de dépression ou de prise de psychotrope ne sont plus associés à la reprise de traitement alors qu'ils le restent pour des patients sans précédent traitement. Ces variables semblent liées. Ainsi, un patient ayant été traité avant l'épisode index, soit par antidépresseur, soit par psychotrope ou ayant présenté un diagnostic de dépression, aura plus de chance de présenter une reprise de traitement. Ce résultat est cohérent avec l'observation faite qu'un patient qui récidive a plus de chances de récidiver à nouveau.(13;16;203)

De même, chez les patients ayant des co-prescriptions d'anxiolytique ou hypnotiques en cours de traitement, un antécédent de prise de psychotropes n'est pas associée à la reprise de traitement de façon significative ; cette variable



est associée à davantage de reprise de traitement chez les patients sans co-prescriptions. La prise de psychotrope (anxiolytique ou hypnotique) qu'elle soit au niveau des antécédents ou de l'épisode index, est fortement liée à une reprise de traitement.

Nous avons mis en évidence également l'association entre Medicaid ou Medicare et une reprise accrue de traitement. Ces facteurs n'ont pas été identifiés par le passé, mais ils sont associés à un niveau de revenus plus faible (Medicaid) ou à un fort niveau de prise en charge par le patient sur les médicaments (Medicare). Une explication pourrait être que les patients devant payer eux-mêmes leur traitement auraient tendance à interrompre leur traitement avant consolidation de la rémission de leur épisode plus que les autres patients, et de ce fait précipiter le risque de récurrence. Cela est cohérent avec l'association observée entre ces 2 facteurs et une courte durée de traitement.

Enfin, notre étude montre que la durée du traitement initial est associée à la reprise de traitement. Les patients qui ont pris plus de 6 mois de traitement ont une probabilité de reprise de traitement plus élevée que les patients qui ont pris entre 1 et 6 mois de traitement ; cela n'est observé que chez les sans antécédents de traitement par antidépresseur, puisque l'association disparaît chez les patients avec précédente prise d'antidépresseur. Ces résultats sont quelques peu contradictoires avec les résultats des autres bases de données qui montrent une association (116;174;202) et de ce qui est connu de la clinique et recommandé par les autorités de santé. En effet, Melfi, Corghan et Claxton ont tous 3 suivis une même approche et montré que des patients traités moins de 6 mois –quelque soit le traitement reçu, et/ou les changements de traitements effectués- avaient plus de chance de rechuter que les patients qui avaient pris au moins 6 mois de traitement –et a fortiori, que ceux qui avaient pris au moins 6 mois du même traitement. L'approche est donc différente en ce qu'elle catégorise la variable durée de traitement en groupes de patients plus homogènes. Gardarsdottir dans une approche plus récente (187) a montré des résultats différents, plus proches des nôtres : les patients prenant un traitement entre 6 et 12 mois n'étaient pas davantage associés à une reprise de traitement que les patients prenant un traitement pour moins de 6 mois. En revanche, les patients persistants, c'est-à-dire traités pour plus d'un an, avaient un risque plus élevé (de 23%) d'avoir une rechute que les patients traités moins de 6 mois. Ce dernier résultats est cohérent avec le notre et suggère que les patients traités au long cours sont différents des autres et que le maintien du traitement est justifié.

Enfin, notre étude montre une corrélation négative entre prise de traitement pour un mois ou moins et reprise de traitement. Cette corrélation est d'autant plus

marquée que les patients n'ont pas reçu d'antidépresseur par le passé, ce qui tend à souligner un usage unique. Cette observation est cohérente avec les résultats de Aikens (204) qui a montré que les utilisateurs interrompant rapidement leur traitement après son initiation avaient une faible probabilité de répondre aux critères de dépression 9 mois après, comparés aux patients qui avaient continué leur traitement. De même Van Geffen (205) a analysé les patients qui interrompaient un traitement après une prise seulement. Ils ont montré que bien que les effets indésirables soient la raison la plus fréquente pour interrompre un traitement, un nombre considérable de patients étaient en désaccord avec leur médecin pour le diagnostic de dépression ou se sentaient mieux. Cela suggère que certains patients pour lequel on a prescrit un antidépresseur ne souffrent pas de dépression sévère ou avérée et que de ce fait, l'interruption de leur traitement ne s'accompagne pas nécessairement d'une reprise de traitement, ou bien de façon tardive. Les raisons d'arrêt du traitement avaient également été analysées dans une étude ancienne et de petite taille (46 patients suivis sur 12 semaines) mais qui avait l'avantage de suivre les patients de façon prospective. Environ la moitié des patients (52%) avaient arrêté leur traitement avant 12 semaines –ce qui est légèrement supérieur à nos données-. Un sur trois (33%) n'avait pas informé leur médecin de l'arrêt du traitement ; la plupart de ces patients avaient arrêté dès la 1<sup>ere</sup> semaine de traitement. Les facteurs qui avaient eu un impact sur l'arrêt du traitement étaient les effets indésirables (pour 30%), le fait que le patient se sente mieux (35%), une inefficacité du traitement (15%), et l'avis du médecin (15%). Les patients qui avaient arrêté leur traitement pour effet indésirable avaient pris leur traitement en moyenne pendant 4,5 semaines. Ceux qui avaient arrêté leur traitement pour inefficacité l'avaient pris pour 1 semaine et en revanche, ceux qui l'avaient arrêté pour bonne efficacité l'avaient reçu pendant 6,1 semaines.

#### **3.4.5 Forces et limites de notre étude**

L'une des principales forces de notre étude, repose sur la taille de l'échantillon qui permet de suivre rétrospectivement plus de 100,000 patients, sur la base d'informations collectées prospectivement. Il n'y a donc pas de biais de mémoire, et la période de collecte d'information est longue, 2 ans par patient, sur une période d'observation allant de 2003 à 2007.

Le choix d'utiliser une base de données de remboursement plutôt que des données médicales permet également d'approcher au mieux l'adhérence d'un patient au traitement : l'information à la molécule prise par le patient est plus sûre que si elle était basée sur la prescription (elle prend en compte les

substitutions réalisées au niveau de la pharmacie) et permet également de s'affranchir de tous les patients qui se voient prescrire un médicament mais ne vont pas l'acheter. Il reste une marge entre l'étape d'achat de la molécule et celle de la prise réelle par le patient, qui pourrait être élevée si l'on considère les 26% de patients qui ne prennent qu'une prise ; ce facteur étant négativement associé à la reprise d'un traitement, il n'est pas invraisemblable qu'un certain nombre de ces patients n'ont jamais pris leur traitement.

Une limite importante de l'étude repose sur le choix des facteurs et variables potentiellement associés à nos variables d'analyse. Ces dernières peuvent être expliquées par des facteurs que nous n'avons pas inclus dans l'analyse de régression (tel que par exemple le type de diagnostic) ou des variables cliniques que la base ne peut pas capturer, telle que par exemple la réponse à un traitement, l'attitude d'un patient vis-à-vis de son traitement, les effets indésirables etc. Par exemple, certaines variables ont été introduites afin d'approcher la sévérité de la dépression et/ou son caractère récurrent comme la présence d'un précédent traitement par antidépresseur ou psychotrope, les antécédents d'hospitalisation psychiatrique. Certaines ne sont cependant pas forcément liées à la dépression (par exemple hospitalisation psychiatrique) ou difficiles à interpréter.

De même, une autre limite repose sur la difficulté d'interprétation des événements mesurés. Ainsi, une durée de traitement de 4 mois peut-elle être considérée comme trop courte au regard des recommandations internationales, mais a pu conduire à la rémission, alors qu'une durée de traitement de 8 mois, considérée comme satisfaisante, ne reflète-t-elle peut-être qu'une réponse insatisfaisante. La durée de traitement comme indicateur d'un bon suivi des recommandations n'est qu'un élément partiel dans le cadre d'une base de données car elle ne s'accompagne pas d'une réalité clinique indispensable à sa bonne interprétation. Il en est de même pour les reprises de traitement qui peuvent être tout simplement le reflet d'une maigre compliance ou d'une prise de traitement à moindre dose et n'être que le reflet d'un traitement continu mais de mauvaise régularité. Ces limites sont importantes dans la mesure où la durée de traitement est fréquemment considérée comme un critère d'efficacité en vie réelle dans l'analyse de ces bases (171), et une période de temps sans traitement (généralement 6 mois) après l'interruption d'un premier traitement comme une rémission. Or il est intéressant de noter ici qu'une étude menée en parallèle entre base de données et dossier clinique a permis de valider le concept de rémission défini dans les bases de données par 6 mois sans traitement avec un bon niveau de concordance.(206)

### 3.5 CONCLUSION

En conclusion, notre étude, en dépit de ses limites inhérentes à celles d'une analyse de base de données de remboursement, a apporté plusieurs éléments intéressants quant à la prise en charge médicamenteuse de la dépression:

- une forte proportion de patients, presque un quart, ne reçoit qu'une prescription d'antidépresseur. Parmi ces patients, beaucoup reçoivent des TCA. Une partie de ces patients peut correspondre à ceux pour lesquels l'antidépresseur index est substitué par un antipsychotique, ce qui expliquerait l'association avec les antécédents d'hospitalisation psychiatrique. Néanmoins, il est intéressant de noter que le fait de n'avoir qu'une prescription est associé avec moins de survenue de reprise de traitement surtout chez les patients n'ayant pas reçu d'antidépresseur dans l'année précédent la 1<sup>ère</sup> prise. Ces patients pourraient donc être des individus pour lesquels un traitement par antidépresseur n'était pas vraiment indispensable, ou bien pour lesquels cette prise unique s'est avérée bénéfique ou encore des patients qui n'ont pas supporté ce mode de prise en charge (problème de tolérance ou manque d'efficacité par exemple) et demandé un autre type de prise en charge. Il existe un besoin important de mieux cerner le profil de ces utilisateurs –peut être ici à travers des données cliniques et une appréciation de leur besoin- afin d'améliorer leur prise en charge dans la pratique courante.

- une proportion similaire de patients, environ un quart, change l'antidépresseur index en cours de traitement. Cela concerne davantage les patients qui présenteraient une dépression plus sévère selon nos indicateurs (antécédents de prise de psychotropes ou d'hospitalisation psychiatrique, prise en charge par le psychiatre) ou plus complexe (comorbidités psycho-somatiques, administration de TCA en traitement index), et peut résulter en partie de problèmes de tolérance (fréquence de changement plus élevée après les TCA en traitement index et moins élevée après les ISRS, moins élevée également chez les personnes âgées qui bénéficient d'une prise en charge moins agressive que les sujets adultes).

- le traitement de seconde ligne correspond essentiellement et à parts égales à une substitution vers un autre antidépresseur ou une combinaison avec un autre antidépresseur. Il ne semble pas que des règles précises soient suivies quant au choix de la molécule de 2<sup>nd</sup> ligne, les ISRS étant fortement prescrits, les médecins favorisant donc les changements entre classes. L'administration d'un antipsychotique en 2eme intention, à la période de notre étude, est déjà pratique courante, bien qu'en faible proportion. Des analyses plus récentes seraient

intéressantes afin d'évaluer si l'enregistrement d'antipsychotiques dans le traitement de la dépression en cas d'échec à un ou plusieurs antidépresseurs a amplifié le phénomène.

- la durée globale de prise en charge par antidépresseur est inférieure aux recommandations internationales qui préconisent de maintenir le traitement au moins 6 mois ; cependant, environ 60% des patients qui ont reçu au moins 2 mois de traitement, suivent leur traitement par antidépresseur plus de 6 mois. Cela concerne essentiellement les patients traités par ISRS et IRSN (au contraire des patients traités par TCA), et de plus de 40ans. Les patients qui reçoivent des durées de traitement courtes sont davantage couverts par Medicare / Medicaid. Néanmoins, l'année index 2006 était associée avec des durées de traitement plus longues, ce qui suggère une augmentation de la durée en cours de la période d'analyse. Des études sur des données plus récentes permettraient de confirmer ce résultat qui pourrait en partie être lié à la réforme de Medicare. Les patients présentant un changement de traitement index, notamment sous forme d'ajout d'une seconde molécule, ont une durée de traitement plus longue. Enfin, les marqueurs de sévérité ou de complexité de la dépression ne sont pas associés de façon cohérente avec la durée de traitement. Les patients présentant des antécédents d'hospitalisation pour raison psychiatrique ont une probabilité plus élevée de traitement court, ce qui peut indiquer des patients qui changeraient de type de prise en charge vers un traitement autre qu'un antidépresseur

- Enfin, environ un patient sur 3 reprend son traitement sur une période d'un an et 1 sur 2 entre 2 et 3 ans. Le traitement de reprise est similaire au traitement index dans 50% des cas, et la répartition des traitements de reprise suggère qu'il s'agit du traitement qui a été bénéfique au patient qui est repris. La dynamique de la courbe de reprise des traitements indique que les 1ers mois qui suivent un arrêt de traitement –au cours desquels on observe une très forte reprise d'antidépresseur- sont pollués par des problèmes de compliance et ne peuvent pas être associés à des rémissions. Les patients qui reprennent davantage un traitement sont couverts par Medicare / Medicaid (également associé à un traitement plus court, qui en raison de l'aspect financier sous jacent, peut suggérer une interruption prématurée du traitement, une réponse au traitement non consolidée et en conséquence une reprise plus fréquente) ou bien tout simplement encore qu'ils ont des problèmes de compliance en raison d'impératifs financiers), ceux qui ont des antécédents de prise d'antidépresseurs, d'anxiolytiques ou d'hypnotiques : un patient davantage traité par la passé a plus de chance de reprendre son traitement, que cela corresponde à une rechute/

réurrence de la pathologie ou à une prise de traitement de façon épisodique. Ces informations sont en ligne avec le caractère récurrent de la dépression.

Notre analyse n'a pas mis en évidence d'impact majeur d'un changement de traitement ou de la durée de traitement sur la reprise d'un traitement: un patient traité plus longtemps a plus de chance de reprendre un antidépresseur qu'un patient traité entre 1 et 6 mois. Des études sur données cliniques semblent ici nécessaires pour faire la part entre reprise de traitement pour récurrence des symptômes dépressifs ou prise de traitement de façon chaotique.

L'analyse que nous avons menée apporte des éléments intéressants dans la prise en charge médicamenteuse et met également en évidence une durée de traitement inappropriée pour la plupart des patients, moins importante cependant si l'on exclut la large proportion (un quart) des patients qui reçoivent une prescription seulement. L'absence d'association attendue entre durée de traitement et reprise de traitement (selon la méthodologie suivie) suggère que la durée de traitement suivie dans une base de données de façon isolée -c'est-à-dire sans prendre en compte d'autres éléments tels que l'absence de reprise de traitement par la suite qui semble être une bonne approche de la rémission- ne peut être considérée à lui seul, comme facteur de succès d'un traitement.

## TROISIEME PARTIE : CONCLUSIONS

A la vue de la croissance considérable de la consommation des antidépresseurs au cours des dernières décennies, et de la part non négligeable de patients qui restent non traités ou mal traités, la question du bon usage ou du mésusage des ces médicaments s'impose.

Les trois études présentées dans ce rapport se sont intéressées à mieux caractériser l'augmentation de la consommation des antidépresseurs (8), à vérifier si elle pouvait refléter une prescription élargie en dehors des indications autorisées, reflétant ainsi une forme de mésusage (6) ou si elle reflétait au contraire une prescription plus longue, conforme aux recommandations internationales, reflétant ici un bon usage.(7)

Ces trois études ont apporté des éléments sur la prise en charge de la dépression, et ont permis d'évaluer l'apport des bases de données sur l'évaluation des pratiques.

### ***Apport sur la prise en charge dans la dépression***

L'analyse des données de vente d'antidépresseurs montre que la consommation de ces médicaments augmente de façon drastique sur la dernière décennie 1999-2008 dans tous les pays étudiés, à savoir les Etats-Unis, les 5 grands pays d'Europe (France, Allemagne, Royaume-Uni, Espagne et Italie) ainsi que 4 grands pays d'Europe élargie (Grèce, Pologne, République Tchèque et Hongrie). En 2008, la consommation atteint des niveaux stables, oscillant autour de 30 DDD/ tête d'habitant aux Etats-Unis, et environ 20 DDD/ tête d'habitant en Europe pour les pays dont la marché se stabilise, à savoir la France, le Royaume-Uni, l'Espagne et la Grèce. Dans les autres pays d'Europe, la consommation augmente encore et est en 2008 autour de 10 DDD/ tête d'habitant. Dans tous ces pays, on assiste à une progression de la part de marché des inhibiteurs spécifiques de la recapture de sérotonine (ISRS), molécules efficaces et bien tolérées, et dans une moindre mesure des inhibiteurs de la recapture de sérotonine et norépinephrine (ISRN) au détriment des molécules anciennes. Certains pays diffèrent, et les pratiques médicales ou les contraintes économiques permettent d'expliquer les différences observées. Parmi les facteurs explicatifs, on note l'accès aux produits remboursés, l'accès aux produits génériques et les coupes de prix.

Par l'analyse comparée des données de ventes, et du produit intérieur brut (PIB) ainsi que la part des dépenses nationales allouées aux soins et aux produits médicamenteux, on a pu montrer que malgré leurs limites, les données commerciales de vente peuvent être à la base d'une approche valide pour évaluer les volumes de consommation d'antidépresseurs et permettent de mieux



comprendre les différences liées aux pratiques médicales et aux enjeux économiques entre les grandes classes d'antidépresseurs dans les différents pays.

Si la consommation est inférieure dans les pays à bas PIB par habitant, elle augmente pour atteindre des niveaux similaires à ceux des pays à plus fort PIB, avec un léger décalage dans le temps. L'explosion des ventes d'antidépresseurs observée dans les pays à fort PIB dans les années 1980, atteint un plateau au cours de notre période d'observation pour augmenter par la suite de façon très ralentie. Cette augmentation ne s'est pas accompagnée d'un bénéfice aussi marqué en termes de vies sauvées, de gain de productivité ou de minimisation de la consommation de soins. De ce fait, puisque la tendance dans les pays d'Europe est similaire, nous faisons face à une opportunité unique de suivre ce qui ne l'a pas été par le passé dans les pays à fort revenus, à savoir les bénéfices attendus d'une meilleure prescription (en termes de motivations des médecins et des patients) et de l'impact de l'utilisation des antidépresseurs. La mise en place d'études observationnelles pouvant mesurer de tels bénéfices, de façon détaillée pourrait apporter une information valable en termes de santé publique.

Les travaux que nous avons réalisés par la suite illustrent en effet comment l'analyse rétrospective de bases de données collectées de façon prospective permet d'obtenir des informations détaillées sur la prise en charge de la dépression et le profil des patients traités au sein d'un pays. Les résultats de ces travaux sont en adéquation ou complémentaires par rapport à la littérature existante.

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 nombreux patients reçoivent un traitement sans qu'un diagnostic précis puisse être associé à la prescription, sans doute en raison d'un recours au soin non spécialisé dans le système de santé. 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. La prise en charge non spécialisée prépondérante des patients sous antidépresseur, semble jouer un rôle dans cette consommation inadéquate et de fait, on l'a incriminée dans l'augmentation plus importante d'un traitement médicamenteux que de la prise en charge psychothérapeutique. (106)

La majorité des patients sont encore traités de façon trop courte en regard des recommandations internationales, qui préconisent un traitement d'au moins 6 mois pour éviter les rechutes et récives.

Ainsi, les travaux que nous avons réalisés illustrent comment l'analyse des bases de données d'assurance, permet de suivre les patients dans leur trajectoire de santé, et peut ainsi éclairer les mécanismes sous-jacents à l'évolution de la consommation d'antidépresseurs, au niveau des pratiques.

### ***Apport sur l'utilisation de bases de données administratives***

L'avantage évident des bases de données repose sur la reconstitution a posteriori de variables sur la base de données collectées a priori. La qualité et fiabilité des données de remboursement dans les assurances de type PharMetrics est très élevée et permet de s'affranchir d'un biais de mémoire qu'on pourrait voir dans une étude rétrospective, et d'avoir une approche très complète dans la mesure où le patient est suivi dans la globalité de son parcours dans le système de soin. Ainsi on sera à même de connaître ses consommations médicamenteuses, ses recours aux consultations, ses hospitalisations etc. Elles apportent des informations précises sur les durées et modalités de prescription, sur les doses, tout en nécessitant des connaissances cliniques modestes. Par ailleurs, la population suivie dans ces bases, de par sa taille et l'absence de critères d'inclusion/exclusion trop restrictifs, est très hétérogène et représentative de la population (ou d'un groupe de population) au niveau d'un pays.

La difficulté réside essentiellement dans l'utilisation d'éléments parcellaires (les données de consommation de ressources telles que prescriptions, consultations ou hospitalisations) pour reconstituer les variables d'intérêt (ici par exemple la durée d'un traitement au long cours ou la reprise de traitement) et l'interprétation qu'on leur donne (la reprise de traitement est associée à une rechute ou une récive de l'épisode de dépression).

Plusieurs éléments conditionnent le succès d'une analyse sur base de données de remboursement, et doivent être pris en compte selon l'approche retenue pour aborder l'analyse. En fonction de la question posée, on peut adopter une approche large ou au contraire ciblée, que cela soit au niveau de la population d'étude ou des variables que l'on considère.

Au niveau de la population, une approche large, intégrera l'ensemble des patients traités ; l'hétérogénéité des populations suivies sera prise en compte en caractérisant au mieux les patients les plus extrêmes. La difficulté reposera sur la possibilité de pouvoir re-créeer ces variables extrêmes sur la base de

comportements différents dans le système de soin, et donc sur la précision des co-variables explicatives du modèle permettant d'identifier ces patients. Ce genre d'approche est nécessaire afin de comprendre les pratiques au niveau d'un pays et de comprendre les différents types de prises en charge de patients vis-à-vis d'une pathologie ou de la consommation d'un médicament, ou les différents sous-groupes de patients. Dans une approche ciblée, on identifiera d'emblée une population homogène en regard de la variable d'intérêt à étudier et on n'inclura que cette population (en excluant par exemple les patients prenant un seul traitement et ne reprenant pas de traitement dans l'année d'observation, ou les patients substituant leur antidépresseur vers un traitement autre qu'un antidépresseur). La difficulté repose sur la définition au plus juste de la population puis sur la possibilité de la définir sur la base de l'utilisation des ressources dans le système de soin. Ce genre d'approche permettra de comprendre les motivations ou comportements d'un sous-groupe de patients.

Au niveau des variables que l'on considère, une approche globale semble plus appropriée, -notamment pour les variables de compliance et d'observance au traitement. Coller au plus proche des données pour refléter la réalité peut introduire des biais plus importants que le fait d'aborder une approche plus globale. Par exemple, l'évaluation de la durée de traitement en suivant des critères stricts de fenêtres de prescriptions (gap de 31 jours entre une fin de prescription et le renouvellement suivant) peut conduire à considérer de façon trop étroite les incertitudes liés à une moindre observance, mais aussi à des doses plus faibles, ou des prises plus espacées, ou une alternance avec un traitement différent. En revanche, une approche plus globale, davantage portée sur la mesure cherchée que sur l'individu, permet de s'en affranchir. Par exemple, l'évaluation de la durée de traitement en considérant un nombre de prescriptions sur une plus longue durée et de ce fait en s'affranchissant des incertitudes de l'observance au traitement.

Ainsi, l'analyse des bases de données peut permettre dans une première approche, large, d'identifier différentes trajectoires dans un système de soins, vis-à-vis de la consommation d'un soin ou d'un médicament, puis de compléter cette approche par une analyse plus ciblée afin de comprendre les déterminants ou les motivations de ces différentes populations. Le choix et la définition des variables seront adaptées en fonction de l'approche suivie.

### ***Apport méthodologique - Tableaux de bord de prise en charge***

L'un des intérêts du travail que nous avons mené réside dans l'utilisation complémentaire de différents types de bases de données : utilisation simple et rapide de bases de données de vente afin d'avoir un panorama des pratiques et utilisation plus complexe des bases de données de remboursement afin de mieux comprendre les pratiques.

Les bases de données de vente type IMS sont facilement accessibles, disponibles auprès de tous les partenaires du monde pharmaceutique et néanmoins souvent sous-utilisées. A ce jour, elles servent essentiellement à connaître les parts de marché respectives des différents produits utilisés dans une aire thérapeutique. La méthodologie que nous avons développée, intégrant de façon extrêmement simple l'évolution de la consommation sur une période de temps, la comparaison entre les pays et l'interprétation croisée par rapport aux données de l'environnement du marché pharmaceutique (politique de dépenses de santé et de remboursement des médicaments ou de recommandations de pratiques) montre la richesse de ces données quand elles sont exploitées dans une perspective de santé publique.

Ces données pourraient servir de base à la mise en place de tableaux de bords simples et informatifs dans l'évolution des pratiques médicamenteuses. Un simple indicateur de la consommation d'une classe thérapeutique ou d'un médicament, notamment celles à fort impact économique ou à volume de prescription élevé, pourrait servir à alerter les pouvoirs publics sur l'évolution anormale d'une consommation. Grace à l'identification des différences entre les pays, cet indicateur pourrait également servir à mesurer l'impact de différentes approches en santé publique, et à identifier si l'évolution est liée à des décisions des pouvoirs publics ou aux ressources disponibles.

L'utilisation dans un second temps de larges bases de données de remboursement peut constituer une approche complémentaire en permettant de mieux comprendre les pratiques.

La force de ces bases de données repose sur la reconstitution a posteriori de variables sur la base de données collectées a priori. Elles apportent des informations précises sur les durées et modalités de prescription, sur les doses, tout en nécessitant des connaissances cliniques modestes. Par ailleurs, ces bases permettent un suivi longitudinal sur de très larges populations, qu'aucune étude épidémiologique ne pourrait atteindre. Elles permettent donc un suivi sur l'évolution des pratiques. Le travail que nous avons mené, répété sur différentes

périodes de temps, permettrait de lier l'évolution de la consommation des antidépresseurs à l'élargissement des prescriptions, ou à l'évolution du type de patients traités ou encore à l'allongement de la durée du traitement. Reproduit dans différents pays, il permettrait de mettre en évidence les différences de pratique dans les pays de façon qualitative, par rapport aux tableaux de bords précédents. L'analyse de ce type de base est utile pour répondre à des questions aiguës en santé publique (eg suicide, hospitalisation).

Les bases de données d'assurance sont donc de formidables outils d'évaluation des pratiques. Néanmoins, leur limite principale repose sur leur accès. En effet, si ces sources existent dans tous les pays à travers les bases de remboursement, peu d'efforts sont déployés pour permettre leur exploitation dans une approche parallèle et complémentaire de monitoring des populations. Ici, on peut noter le cas des pays scandinaves ou des Etats-Unis qui disposent et utilisent depuis de nombreuses années ces larges bases publiques (Scandinavie) ou privées (Etats-Unis) à des fins de recherche. La France qui d'est dotée d'un tel outil avec la base du SNIIR-AM, est maintenant en mesure de développer un telle approche.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 2003 Jun 18;289(23):3095-105.
- (2) Sobocki P, Jonsson B, Angst J, Rehnberg C. Cost of depression in Europe. *J Ment Health Policy Econ* 2006 Jun;9(2):87-98.
- (3) Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, et al. Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2004;(420):21-7.
- (4) Organisation Mondiale de la Santé. Services de santé mentale en Europe et déficit thérapeutique, Conférence ministérielle européenne de l'OMS sur la santé mentale, Helsinki, 12-15 janvier 2005. 2005.
- (5) World Health Organisation. Mental Health Atlas. [http://www.who.int/mental\\_health/evidence/mhatlas05/en/](http://www.who.int/mental_health/evidence/mhatlas05/en/) 2005
- (6) Milea D, Verpillat P, Guelfucci F, Toumi M, Lamure M. Prescription patterns of antidepressants: findings from a US claims database. *Curr Med Res Opin* 2010 Jun;26(6):1343-53.
- (7) Milea D, Guelfucci F, Bent-Ennakhil N, Toumi M, Auray JP. Antidepressant monotherapy treatment for depression: a claims database analysis of treatment changes and duration of treatment. *Clin Ther* 2010 Nov;(online publication).
- (8) Milea D, Toumi M, Bent-Ennakhil N, Donohue J. Evolution of antidepressants consumption in the USA and in nine different European countries during the last decade. Submitted 2010.
- (9) Thase ME. Long-term treatments of recurrent depressive disorders. *J Clin Psychiatry* 1992 Sep;53 Suppl:32-44.
- (10) Judd LL, Paulus MP, Zeller P. The role of residual subthreshold depressive symptoms in early episode relapse in unipolar major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999 Aug;56(8):764-5.
- (11) Stahl S.M. *Essential Pharmacology of Depression and Bipolar Disorder*. 3 ed. Cambridge University Press; 2008.
- (12) Storosum JG, van Zwieten BJ, Vermeulen HD, Wohlfarth T, van den BW. Relapse and recurrence prevention in major depression: a critical review of placebo-controlled efficacy studies with special emphasis on methodological issues. *Eur Psychiatry* 2001 Sep;16(6):327-35.
- (13) Belsher G, Costello CG. Relapse after recovery from unipolar depression: a critical review. *Psychol Bull* 1988 Jul;104(1):84-96.

- (14) Melfi CA, Chawla AJ, Croghan TW, Hanna MP, Kennedy S, Sredl K. The effects of adherence to antidepressant treatment guidelines on relapse and recurrence of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1998 Dec;55(12):1128-32.
- (15) Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry* 2000 Apr;157(4 Suppl):1-45.
- (16) Burcusa SL, Iacono WG. Risk for recurrence in depression. *Clin Psychol Rev* 2007 Dec;27(8):959-85.
- (17) Kocsis JH. New strategies for treating chronic depression. *J Clin Psychiatry* 2000;61 Suppl 11:42-5.
- (18) Fava M. Management of nonresponse and intolerance: switching strategies. *J Clin Psychiatry* 2000;61 Suppl 2:10-2.
- (19) Fava M. New approaches to the treatment of refractory depression. *J Clin Psychiatry* 2000;61 Suppl 1:26-32.
- (20) Berlim MT, Turecki G. Definition, assessment, and staging of treatment-resistant refractory major depression: a review of current concepts and methods. *Can J Psychiatry* 2007 Jan;52(1):46-54.
- (21) Nemeroff CB. Prevalence and management of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2007;68 Suppl 8:17-25.
- (22) Kessler RC, Üstün TB. *The WHO World Mental Health Surveys*. 2008. New York, Cambridge University Press.  
Ref Type: Serial (Book,Monograph)
- (23) Alonso J, Lepine JP. Overview of key data from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD). *J Clin Psychiatry* 2007;68 Suppl 2:3-9.
- (24) Kessler RC, Berglund P, Chiu WT, Demler O, Heeringa S, Hiripi E, et al. The US National Comorbidity Survey Replication (NCS-R): design and field procedures. *Int J Methods Psychiatr Res* 2004;13(2):69-92.
- (25) Kessler RC, Merikangas KR. The National Comorbidity Survey Replication (NCS-R): background and aims. *Int J Methods Psychiatr Res* 2004;13(2):60-8.
- (26) Regier DA, Myers JK, Kramer M, Robins LN, Blazer DG, Hough RL, et al. The NIMH Epidemiologic Catchment Area program. Historical context, major objectives, and study population characteristics. *Arch Gen Psychiatry* 1984 Oct;41(10):934-41.
- (27) Demyttenaere K, Bruffaerts R, Posada-Villa J, Gasquet I, Kovess V, Lepine JP, et al. Prevalence, severity, and unmet need for treatment of mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *JAMA* 2004 Jun 2;291(21):2581-90.
- (28) Alonso J, Ferrer M, Romera B, Vilagut G, Angermeyer M, Bernert S, et al. The European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD/MHEDEA 2000) project: rationale and methods. *Int J Methods Psychiatr Res* 2002;11(2):55-67.

- (29) Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, et al. Sampling and methods of the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2004;(420):8-20.
- (30) Gasquet I, Negre-Pages L, Fourrier A, Nachbaur G, El-Hasnaoui A, Kovess V, et al. [Psychotropic drug use and mental psychiatric disorders in France; results of the general population ESEMeD/MHEDEA 2000 epidemiological study]. *Encephale* 2005 Mar;31(2):195-206.
- (31) Lepine JP, Gastpar M, Mendlewicz J, Tylee A. Depression in the community: the first pan-European study DEPRES (Depression Research in European Society). *Int Clin Psychopharmacol* 1997 Jan;12(1):19-29.
- (32) Ayuso-Mateos JL, Vazquez-Barquero JL, Dowrick C, Lehtinen V, Dalgard OS, Casey P, et al. Depressive disorders in Europe: prevalence figures from the ODIN study. *Br J Psychiatry* 2001 Oct;179:308-16.
- (33) Kessler RC, Demler O, Frank RG, Olfson M, Pincus HA, Walters EE, et al. Prevalence and treatment of mental disorders, 1990 to 2003. *N Engl J Med* 2005 Jun 16;352(24):2515-23.
- (34) Baumeister H, Harter M. Prevalence of mental disorders based on general population surveys. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2007 Jul;42(7):537-46.
- (35) Kessler RC, Berglund P, Chiu WT, Demler O, Glantz M, Lane M, et al. The National Comorbidity Survey Replication (NCS-R): Cornerstone in Improving Mental Health and Mental Health care in the United States. In: Cambridge University Press, editor. *The WHO World Mental Health Surveys*. 2008. p. 165-209.
- (36) Lieb R, Isensee B, Hofler M, Wittchen HU. Parental depression and depression in offspring: evidence for familial characteristics and subtypes? *J Psychiatr Res* 2002 Jul;36(4):237-46.
- (37) Nierenberg AA, Trivedi MH, Fava M, Biggs MM, Shores-Wilson K, Wisniewski SR, et al. Family history of mood disorder and characteristics of major depressive disorder: a STAR\*D (sequenced treatment alternatives to relieve depression) study. *J Psychiatr Res* 2007 Apr;41(3-4):214-21.
- (38) Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2000 Oct;157(10):1552-62.
- (39) Murphy JM, Burke JD, Jr., Monson RR, Horton NJ, Laird NM, Lesage A, et al. Mortality associated with depression: a forty-year perspective from the Stirling County Study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2008 Aug;43(8):594-601.
- (40) Amaddeo F, Bisoffi G, Bonizzato P, Micciolo R, Tansella M. Mortality among patients with psychiatric illness. A ten-year case register study in an area with a community-based system of care. *Br J Psychiatry* 1995 Jun;166(6):783-8.
- (41) Gallo JJ, Bogner HR, Morales KH, Post EP, Ten HT, Bruce ML. Depression, cardiovascular disease, diabetes, and two-year mortality among older, primary-care patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005 Sep;13(9):748-55.
- (42) Greden JF. Recurrent depression. Its overwhelming burden. *Treatment of Recurrent Depression*. 1 ed. Washington: The American Psychiatric Publishing; 2001. p. 1-18.



- (43) Ballenger JC, Davidson JR, Lecrubier Y, Nutt DJ, Goldberg D, Magruder KM, et al. Consensus statement on the primary care management of depression from the International Consensus Group on Depression and Anxiety. *J Clin Psychiatry* 1999;60 Suppl 7:54-61.
- (44) Roose SP, Devanand D, Suthers K. Depression: treating the patient with comorbid cardiac disease. *Geriatrics* 1999 Feb;54(2):20-6, 29.
- (45) Dickens C, McGowan L, Percival C, Tomenson B, Cotter L, Heagerty A, et al. New onset depression following myocardial infarction predicts cardiac mortality. *Psychosom Med* 2008 May;70(4):450-5.
- (46) Martens EJ, de JP. Developing depression after a myocardial infarction increases risk of cardiac mortality but pre-existing depression does not. *Evid Based Ment Health* 2009 Feb;12(1):8.
- (47) Parakh K, Thombs BD, Fauerbach JA, Bush DE, Ziegelstein RC. Effect of depression on late (8 years) mortality after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2008 Mar 1;101(5):602-6.
- (48) Keller MB. Depression: a long-term illness. *Br J Psychiatry Suppl* 1994 Dec;(26):9-15.
- (49) Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2001 Jun;24(6):1069-78.
- (50) de GM, Anderson R, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. Association of depression and diabetes complications: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2001 Jul;63(4):619-30.
- (51) Hirschfeld RM, Montgomery SA, Keller MB, Kasper S, Schatzberg AF, Moller HJ, et al. Social functioning in depression: a review. *J Clin Psychiatry* 2000 Apr;61(4):268-75.
- (52) Andrea H, Bultmann U, van Amelsvoort LG, Kant Y. The incidence of anxiety and depression among employees--the role of psychosocial work characteristics. *Depress Anxiety* 2009;26(11):1040-8.
- (53) Judd LL, Schettler PJ, Solomon DA, Maser JD, Coryell W, Endicott J, et al. Psychosocial disability and work role function compared across the long-term course of bipolar I, bipolar II and unipolar major depressive disorders. *J Affect Disord* 2008 May;108(1-2):49-58.
- (54) Kessler RC, Merikangas KR, Wang PS. The prevalence and correlates of workplace depression in the national comorbidity survey replication. *J Occup Environ Med* 2008 Apr;50(4):381-90.
- (55) Simon GE, Revicki D, Heiligenstein J, Grothaus L, VonKorff M, Katon WJ, et al. Recovery from depression, work productivity, and health care costs among primary care patients. *Gen Hosp Psychiatry* 2000 May;22(3):153-62.
- (56) Simon GE, Ludman EJ, Unutzer J, Operskalski BH, Bauer MS. Severity of mood symptoms and work productivity in people treated for bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2008 Sep;10(6):718-25.

- (57) Kessler RC, Akiskal HS, Ames M, Birnbaum H, Greenberg P, Hirschfeld RM, et al. Prevalence and effects of mood disorders on work performance in a nationally representative sample of U.S. workers. *Am J Psychiatry* 2006 Sep;163(9):1561-8.
- (58) Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997 May 24;349(9064):1498-504.
- (59) Greenberg PE, Birnbaum HG, Kessler RC, Morgan M, Stang P. Impact of illness and its treatment on workplace costs: regulatory and measurement issues. *J Occup Environ Med* 2001 Jan;43(1):56-63.
- (60) Greenberg PE, Kessler RC, Birnbaum HG, Leong SA, Lowe SW, Berglund PA, et al. The economic burden of depression in the United States: how did it change between 1990 and 2000? *J Clin Psychiatry* 2003 Dec;64(12):1465-75.
- (61) Le Pape A LT. Prévalence et prise en charge médicale de la dépression en 1996-1997. *CREDES*; 1999. Report No.: 21.
- (62) Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, et al. Use of mental health services in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2004;(420):47-54.
- (63) Wang PS, Lane M, Olfson M, Pincus HA, Wells KB, Kessler RC. Twelve-month use of mental health services in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005 Jun;62(6):629-40.
- (64) Kovess-Masfety V, Alonso J, Brugha TS, Angermeyer MC, Haro JM, Sevilla-Dedieu C. Differences in lifetime use of services for mental health problems in six European countries. *Psychiatr Serv* 2007 Feb;58(2):213-20.
- (65) Montano CB, Montano MB. A New Paradigm for Treating Depression in the Primary Care Setting. [http://cme.medscape.com/viewarticle/441429\\_1](http://cme.medscape.com/viewarticle/441429_1) 2002
- (66) Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, et al. Psychotropic drug utilization in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2004;(420):55-64.
- (67) Fernandez A, Haro JM, Martinez-Alonso M, Demyttenaere K, Brugha TS, Autonell J, et al. Treatment adequacy for anxiety and depressive disorders in six European countries. *Br J Psychiatry* 2007 Feb;190:172-3.
- (68) Driessen E, Hollon SD. Cognitive behavioral therapy for mood disorders: efficacy, moderators and mediators. *Psychiatr Clin North Am* 2010 Sep;33(3):537-55.
- (69) Bymaster FP, McNamara RK, Tran PV. New approaches to developing antidepressants by enhancing monoaminergic neurotransmission. *Expert Opin Investig Drugs* 2003 Apr;12(4):531-43.
- (70) Barbui C, Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Higgins JP, Churchill R, et al. Making the best use of available evidence: the case of new generation

antidepressants: a response to: are all antidepressants equal? Evid Based Ment Health 2009 Nov;12(4):101-4.

- (71) Cipriani A, Geddes JR, Furukawa TA, Barbui C. Metareview on short-term effectiveness and safety of antidepressants for depression: an evidence-based approach to inform clinical practice. *Can J Psychiatry* 2007 Sep;52(9):553-62.
- (72) Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2009 Feb 28;373(9665):746-58.
- (73) Rahimi R, Nikfar S, Abdollahi M. Efficacy and tolerability of *Hypericum perforatum* in major depressive disorder in comparison with selective serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009 Feb 1;33(1):118-27.
- (74) Shelton RC. St John's wort (*Hypericum perforatum*) in major depression. *J Clin Psychiatry* 2009;70 Suppl 5:23-7.
- (75) Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003 Mar 8;361(9360):799-808.
- (76) Bauer M, WFSBP Task Force on Unipolar Depressive Disorders. Updated WFSBP Guidelines for the Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders in Primary Care. *The World Journal of Biological Psychiatry* 2007;8(2):67-104.
- (77) Agence Française de sécurité sanitaire des produits de santé. Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte. [http://www.afssaps.fr/var/afssaps\\_site/storage/original/application/4541761eb43e6042b30470ef558862b4.pdf](http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/4541761eb43e6042b30470ef558862b4.pdf) 2006
- (78) National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Depression: the treatment and management of depression in adults. [www.nice.org.uk/CG90](http://www.nice.org.uk/CG90) 2009 October 28 [cited 2010 Aug 12];90
- (79) Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry* 2000 Apr;157(4 Suppl):1-45.
- (80) Agency for Healthcare Policy Research. Treatment of major depression. *Clin Pract Guide* 12, 5. 1993. Rockville, Md, US Department of Health and Human Services.  
Ref Type: Unpublished Work
- (81) Lam RW, Kennedy SH, Grigoriadis S, McIntyre RS, Milev R, Ramasubbu R, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacotherapy. *J Affect Disord* 2009 Oct;117 Suppl 1:S26-S43.
- (82) Davidson JR. Major depressive disorder treatment guidelines in America and Europe. *J Clin Psychiatry* 2010;71 Suppl E1:e04.
- (83) Texas Medication Algorithm Project (TMAP). Major Depressive Disorder Algorithms. <http://www.dshs.state.tx>

- (84) Nelson JC. Augmentation strategies in depression 2000. *J Clin Psychiatry* 2000;61 Suppl 2:13-9.
- (85) Geddes JR, Carney SM, Davies C, Furukawa TA, Kupfer DJ, Frank E, et al. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet* 2003 Feb 22;361(9358):653-61.
- (86) Melartin TK, Rytsala HJ, Leskela US, Lestela-Mielonen PS, Sokero TP, Isometsa ET. Continuity is the main challenge in treating major depressive disorder in psychiatric care. *J Clin Psychiatry* 2005 Feb;66(2):220-7.
- (87) Kornstein SG, Bose A, Li D, Saikali KG, Gandhi C. Escitalopram maintenance treatment for prevention of recurrent depression: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2006 Nov;67(11):1767-75.
- (88) Rouillon F, Warner B, Pezous N, Bisslerbe JC. Milnacipran efficacy in the prevention of recurrent depression: a 12-month placebo-controlled study. Milnacipran recurrence prevention study group. *Int Clin Psychopharmacol* 2000 May;15(3):133-40.
- (89) Lepine JP, Caillard V, Bisslerbe JC, Troy S, Hotton JM, Boyer P. A randomized, placebo-controlled trial of sertraline for prophylactic treatment of highly recurrent major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2004 May;161(5):836-42.
- (90) Kupfer DJ, Frank E, Perel JM, Cornes C, Mallinger AG, Thase ME, et al. Five-year outcome for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry* 1992 Oct;49(10):769-73.
- (91) Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry* 2000 Apr;157(4 Suppl):1-45.
- (92) Fava M, Rush AJ, Trivedi MH, Nierenberg AA, Thase ME, Sackeim HA, et al. Background and rationale for the sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR\*D) study. *Psychiatr Clin North Am* 2003 Jun;26(2):457-94, x.
- (93) Howland RH. Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR\*D). Part 1: study design. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv* 2008 Sep;46(9):21-4.
- (94) Howland RH. Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR\*D). Part 2: Study outcomes. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv* 2008 Oct;46(10):21-4.
- (95) Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L, et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR\*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry* 2006 Jan;163(1):28-40.
- (96) Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Stewart JW, Nierenberg AA, Thase ME, et al. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 2006 Mar 23;354(12):1231-42.

- (97) Fava M, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Alpert JE, McGrath PJ, et al. A comparison of mirtazapine and nortriptyline following two consecutive failed medication treatments for depressed outpatients: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry* 2006 Jul;163(7):1161-72.
- (98) McGrath PJ, Stewart JW, Fava M, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, et al. Tranylcypromine versus venlafaxine plus mirtazapine following three failed antidepressant medication trials for depression: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry* 2006 Sep;163(9):1531-41.
- (99) Nierenberg AA, Fava M, Trivedi MH, Wisniewski SR, Thase ME, McGrath PJ, et al. A comparison of lithium and T(3) augmentation following two failed medication treatments for depression: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry* 2006 Sep;163(9):1519-30.
- (100) Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry* 2006 Nov;163(11):1905-17.
- (101) Rosholm JU, Andersen M, Gram LF. Are there differences in the use of selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants? A prescription database study. *Eur J Clin Pharmacol* 2001 Mar;56(12):923-9.
- (102) Peretti S, Judge R, Hindmarch I. Safety and tolerability considerations: tricyclic antidepressants vs. selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2000;403:17-25.
- (103) Olfson M, Marcus SC, Pincus HA, Zito JM, Thompson JW, Zarin DA. Antidepressant prescribing practices of outpatient psychiatrists. *Arch Gen Psychiatry* 1998 Apr;55(4):310-6.
- (104) *Roper Reports: To Medicate: What People Do for Minor Health Problems*. New York, NY: Roper Organization; 1986 Oct.
- (105) Langer F. Use of anti-depressants is a long-term practice. <http://abcnews.com/onair/worldnewstonight/poll000410.html> 2010 April
- (106) Olfson M, Marcus SC, Druss B, Elinson L, Tanielian T, Pincus HA. National trends in the outpatient treatment of depression. *JAMA* 2002 Jan 9;287(2):203-9.
- (107) Mojtabai R, Olfson M. National patterns in antidepressant treatment by psychiatrists and general medical providers: results from the national comorbidity survey replication. *J Clin Psychiatry* 2008 Jul;69(7):1064-74.
- (108) Pariente P, Lepine JP, Lellouch J. Self-reported psychotropic drug use and associated factors in a French community sample. *Psychol Med* 1992 Feb;22(1):181-90.
- (109) Bouhassira M, Allicar MP, Blachier C, Nouveau A, Rouillon F. Which patients receive antidepressants? A 'real world' telephone study. *J Affect Disord* 1998 Apr;49(1):19-26.
- (110) Rouillon F, Blachier C, Dreyfus JP, Bouhassira M, Allicar MP. [Pharmaco-epidemiologic study of the use of antidepressant drugs in the general population]. *Encephale* 1996 May;22 Spec No 1:39-48.

- (111) Lecadet J, Vidal P, Paris B. Médicaments psychotropes : consommation et pratiques de prescription en France métropolitaine. I. Données nationales, 2000. *Rev Med Assu Mal* 2010;34:75-83.
- (112) Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry* 2000 Apr;157(4 Suppl):1-45.
- (113) Meijer WE, Heerdink ER, Leufkens HG, Herings RM, Egberts AC, Nolen WA. Incidence and determinants of long-term use of antidepressants. *Eur J Clin Pharmacol* 2004 Mar;60(1):57-61.
- (114) Gardarsdottir H, Heerdink ER, Egberts AC. Potential bias in pharmacoepidemiological studies due to the length of the drug free period: a study on antidepressant drug use in adults in the Netherlands. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006 May;15(5):338-43.
- (115) Demyttenaere K, Bonnewyn A, Bruffaerts R, de GG, Gasquet I, Kovess V, et al. Clinical factors influencing the prescription of antidepressants and benzodiazepines: results from the European study of the epidemiology of mental disorders (ESEMeD). *J Affect Disord* 2008 Sep;110(1-2):84-93.
- (116) Claxton AJ, Li Z, McKendrick J. Selective serotonin reuptake inhibitor treatment in the UK: risk of relapse or recurrence of depression. *Br J Psychiatry* 2000 Aug;177:163-8.
- (117) Hirschfeld RM. Clinical importance of long-term antidepressant treatment. *Br J Psychiatry Suppl* 2001 Sep;42:S4-S8.
- (118) Fender P, Weill A. [Epidemiology, public health and medical rates databases]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2004 Apr;52(2):113-7.
- (119) Furu K, Wettermark B, Andersen M, Martikainen JE, Almarsdottir AB, Sorensen HT. The Nordic countries as a cohort for pharmacoepidemiological research. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2010 Feb;106(2):86-94.
- (120) Regier DA, Hirschfeld RM, Goodwin FK, Burke JD, Jr., Lazar JB, Judd LL. The NIMH Depression Awareness, Recognition, and Treatment Program: structure, aims, and scientific basis. *Am J Psychiatry* 1988 Nov;145(11):1351-7.
- (121) Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry* 2000 Apr;157(4 Suppl):1-45.
- (122) Goldman R, Montagne M. Marketing 'mind mechanics': decoding antidepressant drug advertisements. *Soc Sci Med* 1986;22(10):1047-58.
- (123) Nikelly AG. Drug advertisements and the medicalization of unipolar depression in women. *Health Care Women Int* 1995 May;16(3):229-42.
- (124) Lowe B, Spitzer RL, Grafe K, Kroenke K, Quenter A, Zipfel S, et al. Comparative validity of three screening questionnaires for DSM-IV depressive disorders and physicians' diagnoses. *J Affect Disord* 2004 Feb;78(2):131-40.

- (125) Zimmerman M, Sheeran T, Young D. The Diagnostic Inventory for Depression: a self-report scale to diagnose DSM-IV major depressive disorder. *J Clin Psychol* 2004 Jan;60(1):87-110.
- (126) Hemels ME, Koren G, Einarson TR. Increased use of antidepressants in Canada: 1981-2000. *Ann Pharmacother* 2002 Sep;36(9):1375-9.
- (127) Beck CA, Patten SB, Williams JV, Wang JL, Currie SR, Maxwell CJ, et al. Antidepressant utilization in Canada. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2005 Oct;40(10):799-807.
- (128) Brugha TS, Bebbington PE, Singleton N, Melzer D, Jenkins R, Lewis G, et al. Trends in service use and treatment for mental disorders in adults throughout Great Britain. *Br J Psychiatry* 2004 Nov;185:378-84.
- (129) Mojtabai R. Increase in antidepressant medication in the US adult population between 1990 and 2003. *Psychother Psychosom* 2008;77(2):83-92.
- (130) Paulose-Ram R, Safran MA, Jonas BS, Gu Q, Orwig D. Trends in psychotropic medication use among U.S. adults. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007 May;16(5):560-70.
- (131) Ubeda A, Cardo E, Selles N, Broseta R, Trillo JL, Fernandez-Llimos F. Antidepressant utilization in primary care in a Spanish region: impact of generic and reference-based pricing policy (2000-2004). *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2007 Mar;42(3):181-8.
- (132) Barbui C, Campomori A, D'Avanzo B, Negri E, Garattini S. Antidepressant drug use in Italy since the introduction of SSRIs: national trends, regional differences and impact on suicide rates. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1999 Mar;34(3):152-6.
- (133) Nomesco (Nordic Medico Statistical Committee). Medicines consumption in the Nordic countries 1999-2003. Nomesco, Copenhagen. [www nom-nos dk](http://www.nom-nos.dk) 2004 [cited 2009 Sep 20];
- (134) Smith AJ, Sketris I, Cooke C, Gardner D, Kisely S, Tett SE. A comparison of antidepressant use in Nova Scotia, Canada and Australia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008 Jul;17(7):697-706.
- (135) 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? *Eur J Clin Pharmacol* 2004 Nov;60(9):629-34.
- (136) Stafford RS, MacDonald EA, Finkelstein SN. National Patterns of Medication Treatment for Depression, 1987 to 2001. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2001 Dec;3(6):232-5.
- (137) Ufer M, Meyer SA, Junge O, Selke G, Volz HP, Hedderich J, et al. Patterns and prevalence of antidepressant drug use in the German state of Baden-Wuerttemberg: a prescription-based analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007 Oct;16(10):1153-60.
- (138) Pietraru C, Barbui C, Poggio L, Tognoni G. Antidepressant drug prescribing in Italy, 2000: analysis of a general practice database. *Eur J Clin Pharmacol* 2001 Oct;57(8):605-9.

- (139) Poluzzi E, Motola D, Silvani C, De PF, Vaccheri A, Montanaro N. Prescriptions of antidepressants in primary care in Italy: pattern of use after admission of selective serotonin reuptake inhibitors for reimbursement. *Eur J Clin Pharmacol* 2004 Jan;59(11):825-31.
- (140) Trifiro G, Barbui C, Spina E, Moretti S, Tari M, Alacqua M, et al. Antidepressant drugs: prevalence, incidence and indication of use in general practice of Southern Italy during the years 2003-2004. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007 May;16(5):552-9.
- (141) Moore M, Yuen HM, Dunn N, Mullee MA, Maskell J, Kendrick T. Explaining the rise in antidepressant prescribing: a descriptive study using the general practice research database. *BMJ* 2009;339:b3999.
- (142) Centre des Etudes et de l'information Pharmaco-Economique AdM. Etude de la prescription et de la consommation des antidépresseurs en ambulatoire. 198 Jul.
- (143) Amar D, Balsan E. les ventes d'antidépresseurs entre 1980 et 2001. <http://www.sante.gouv.fr/drees/serieetudes/pdf/serieetud36.pdf> 2003 October [cited 2010 Sep 15];
- (144) Dubernard JMO. Rapport sur le bon usage des médicaments psychotropes. 2006 Jun.
- (145) Kihlstrom LC. Managed care and medication compliance: implications for chronic depression. *J Behav Health Serv Res* 1998 Nov;25(4):367-76.
- (146) Freeman R. Newer agents for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy. *Curr Diab Rep* 2005 Dec;5(6):409-16.
- (147) Ohayon MM, Caulet M, Priest RG, Guilleminault C. Psychotropic medication consumption patterns in the UK general population. *J Clin Epidemiol* 1998 Mar;51(3):273-83.
- (148) Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3):CD005454.
- (149) Sheehan DV, Keene MS, Eaddy M, Krulewicz S, Kraus JE, Carpenter DJ. Differences in medication adherence and healthcare resource utilization patterns: older versus newer antidepressant agents in patients with depression and/or anxiety disorders. *CNS Drugs* 2008;22(11):963-73.
- (150) Libby AM, Brent DA, Morrato EH, Orton HD, Allen R, Valuck RJ. Decline in treatment of pediatric depression after FDA advisory on risk of suicidality with SSRIs. *Am J Psychiatry* 2007 Jun;164(6):884-91.
- (151) Kisely S, Linden M, Bellantuono C, Simon G, Jones J. Why are patients prescribed psychotropic drugs by general practitioners? Results of an international study. *Psychol Med* 2000 Sep;30(5):1217-25.
- (152) Gardarsdottir H, Heerdink ER, van DL, Egberts AC. Indications for antidepressant drug prescribing in general practice in the Netherlands. *J Affect Disord* 2007 Feb;98(1-2):109-15.



- (153) Henriksson S, Boethius G, Hakansson J, Isacson G. Indications for and outcome of antidepressant medication in a general population: a prescription database and medical record study, in Jämtland county, Sweden, 1995. *Acta Psychiatr Scand* 2003 Dec;108(6):427-31.
- (154) Sihvo S, Isometsa E, Kiviruusu O, Hamalainen J, Suvisaari J, Perala J, et al. Antidepressant utilisation patterns and determinants of short-term and non-psychiatric use in the Finnish general adult population. *J Affect Disord* 2008 Sep;110(1-2):94-105.
- (155) Esposito E, Wang JL, Adair CE, Williams JV, Dobson K, Schopflocher D, et al. Frequency and adequacy of depression treatment in a Canadian population sample. *Can J Psychiatry* 2007 Dec;52(12):780-9.
- (156) Garcia-Cebrian A, Bauer M, Montejo AL, Dantchev N, Demyttenaere K, Gandhi P, et al. Factors influencing depression endpoints research (FINDER): study design and population characteristics. *Eur Psychiatry* 2008 Jan;23(1):57-65.
- (157) Mojtabai R. Americans' attitudes toward mental health treatment seeking: 1990-2003. *Psychiatr Serv* 2007 May;58(5):642-51.
- (158) Anderson IM. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J Affect Disord* 2000 Apr;58(1):19-36.
- (159) Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry* 2000 Apr;157(4 Suppl):1-45.
- (160) Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry* 2000 Apr;157(4 Suppl):1-45.
- (161) Byrne S, Rothschild AJ. Psychiatrists' responses to failure of maintenance therapy with antidepressants. *Psychiatr Serv* 1997 Jun;48(6):835-7.
- (162) Mischoulon D, Nierenberg AA, Kizilbash L, Rosenbaum JF, Fava M. Strategies for managing depression refractory to selective serotonin reuptake inhibitor treatment: a survey of clinicians. *Can J Psychiatry* 2000 Jun;45(5):476-81.
- (163) Shergill SS, Katona CL. Pharmacological choices after one antidepressant fails: a survey of UK psychiatrists. *J Affect Disord* 1997 Mar;43(1):19-25.
- (164) Bauer M, Dopfmer S. Lithium augmentation in treatment-resistant depression: meta-analysis of placebo-controlled studies. *J Clin Psychopharmacol* 1999 Oct;19(5):427-34.
- (165) Jackson IM. Does thyroid hormone have a role as adjunctive therapy in depression? *Thyroid* 1996 Feb;6(1):63-7.
- (166) Shelton RC, Tollefson GD, Tohen M, Stahl S, Gannon KS, Jacobs TG, et al. A novel augmentation strategy for treating resistant major depression. *Am J Psychiatry* 2001 Jan;158(1):131-4.
- (167) Trivedi MH, Rush AJ, Gaynes BN, Stewart JW, Wisniewski SR, Warden D, et al. Maximizing the adequacy of medication treatment in controlled trials and clinical

- practice: STAR(\*)D measurement-based care. *Neuropsychopharmacology* 2007 Dec;32(12):2479-89.
- (168) Warden D, Rush AJ, Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR. The STAR\*D Project results: a comprehensive review of findings. *Curr Psychiatry Rep* 2007 Dec;9(6):449-59.
- (169) Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry* 2000 Apr;157(4 Suppl):1-45.
- (170) Keller MB, Hirschfeld RM, Demyttenaere K, Baldwin DS. Optimizing outcomes in depression: focus on antidepressant compliance. *Int Clin Psychopharmacol* 2002 Nov;17(6):265-71.
- (171) Eaddy MT, Druss BG, Sarnes MW, Regan TS, Frankum LE. Relationship of total health care charges to selective serotonin reuptake inhibitor utilization patterns including the length of antidepressant therapy--results from a managed care administrative claims database. *J Manag Care Pharm* 2005 Mar;11(2):145-50.
- (172) Marcus SC, Hassan M, Olfson M. Antidepressant switching among adherent patients treated for depression. *Psychiatr Serv* 2009 May;60(5):617-23.
- (173) Sheffield RE, Lo Sasso AT, Young CH, Way K. Selective serotonin reuptake inhibitor usage patterns as risk factors for hospitalization. *Adm Policy Ment Health* 2002 Nov;30(2):121-39.
- (174) Sood N, Treglia M, Obenchain RL, Dulisse B, Melfi CA, Croghan TW. Determinants of antidepressant treatment outcome. *Am J Manag Care* 2000 Dec;6(12):1327-36.
- (175) Mullins CD, Shaya FT, Meng F, Wang J, Harrison D. Persistence, switching, and discontinuation rates among patients receiving sertraline, paroxetine, and citalopram. *Pharmacotherapy* 2005 May;25(5):660-7.
- (176) Keks NA, Burrows GD, Copolov DL, Newton R, Paoletti N, Schweitzer I, et al. Beyond the evidence: is there a place for antidepressant combinations in the pharmacotherapy of depression? *Med J Aust* 2007 Feb 5;186(3):142-4.
- (177) Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR, Thase ME, Quitkin F, Warden D, et al. Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 2006 Mar 23;354(12):1243-52.
- (178) Olfson M, Marcus SC. National patterns in antidepressant medication treatment. *Arch Gen Psychiatry* 2009 Aug;66(8):848-56.
- (179) Hodgkin D, Horgan CM, Garnick DW, Len ME, Volpe-Vartanian J. Management of access to branded psychotropic medications in private health plans. *Clin Ther* 2007 Feb;29(2):371-80.
- (180) Simon GE, Heiligenstein J, Revicki D, VonKorff M, Katon WJ, Ludman E, et al. Long-term outcomes of initial antidepressant drug choice in a "real world" randomized trial. *Arch Fam Med* 1999 Jul;8(4):319-25.
- (181) Khandker RK, Kruzikas DT, McLaughlin TP. Pharmacy and medical costs associated with switching between venlafaxine and SSRI antidepressant therapy

- for the treatment of major depressive disorder. *J Manag Care Pharm* 2008 Jun;14(5):426-41.
- (182) Sullivan EM, Griffiths RI, Frank RG, Strauss MJ, Herbert RJ, Clouse J, et al. One-year costs of second-line therapies for depression. *J Clin Psychiatry* 2000 Apr;61(4):290-8.
- (183) Schultz J, Joish V. Costs associated with changes in antidepressant treatment in a managed care population with major depressive disorder. *Psychiatr Serv* 2009 Dec;60(12):1604-11.
- (184) Alexopoulos GS, Katz IR, Reynolds CF, III, Carpenter D, Docherty JP, Ross RW. Pharmacotherapy of depression in older patients: a summary of the expert consensus guidelines. *J Psychiatr Pract* 2001 Nov;7(6):361-76.
- (185) Mulsant BH, Alexopoulos GS, Reynolds CF, III, Katz IR, Abrams R, Oslin D, et al. Pharmacological treatment of depression in older primary care patients: the PROSPECT algorithm. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001 Jun;16(6):585-92.
- (186) Dobrez DG, Melfi CA, Croghan TW, Kniesner TJ, Obenchain RL. Antidepressant treatment for depression: total charges and therapy duration\*. *J Ment Health Policy Econ* 2000 Dec 1;3(4):187-97.
- (187) Gardarsdottir H, van Geffen EC, Stolker JJ, Egberts TC, Heerdink ER. Does the length of the first antidepressant treatment episode influence risk and time to a second episode? *J Clin Psychopharmacol* 2009 Feb;29(1):69-72.
- (188) Tierney R, Melfi CA, Signa W, Croghan TW. Antidepressant use and use patterns in naturalistic settings. *Drug benefit trends* . 2000.  
Ref Type: Generic
- (189) Isacson G, Boethius G, Henriksson S, Jones JK, Bergman U. Selective serotonin reuptake inhibitors have broadened the utilisation of antidepressant treatment in accordance with recommendations. Findings from a Swedish prescription database. *J Affect Disord* 1999 Apr;53(1):15-22.
- (190) Eaddy M, Bramley T, Regan T. Time to antidepressant discontinuation: a comparison of controlled-release paroxetine and immediate-release selective serotonin-reuptake inhibitors. *Manag Care Interface* 2003 Dec;16(12):22-7.
- (191) Olfson M, Marcus SC, Tedeschi M, Wan GJ. Continuity of antidepressant treatment for adults with depression in the United States. *Am J Psychiatry* 2006 Jan;163(1):101-8.
- (192) Vanelli M, Coca-Perraillon M. Role of patient experience in antidepressant adherence: a retrospective data analysis. *Clin Ther* 2008 Sep;30(9):1737-45.
- (193) Serna MC, Cruz I, Real J, Gasco E, Galvan L. Duration and adherence of antidepressant treatment (2003 to 2007) based on prescription database. *Eur Psychiatry* 2010 May;25(4):206-13.
- (194) Gardarsdottir H, Egberts AC, van DL, Sturkenboom MC, Heerdink ER. An algorithm to identify antidepressant users with a diagnosis of depression from prescription data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009 Jan;18(1):7-15.

- (195) Robinson RL, Long SR, Chang S, Able S, Baser O, Obenchain RL, et al. Higher costs and therapeutic factors associated with adherence to NCQA HEDIS antidepressant medication management measures: analysis of administrative claims. *J Manag Care Pharm* 2006 Jan;12(1):43-54.
- (196) Angst J. Major depression in 1998: are we providing optimal therapy? *J Clin Psychiatry* 1999;60 Suppl 6:5-9.
- (197) Hansen DG, Vach W, Rosholm JU, Sondergaard J, Gram LF, Kragstrup J. Early discontinuation of antidepressants in general practice: association with patient and prescriber characteristics. *Fam Pract* 2004 Dec;21(6):623-9.
- (198) Landsman PB, Yu W, Liu X, Teutsch SM, Berger ML. Impact of 3-tier pharmacy benefit design and increased consumer cost-sharing on drug utilization. *Am J Manag Care* 2005 Oct;11(10):621-8.
- (199) Gardarsdottir H, Egberts TC, Stolker JJ, Heerdink ER. Duration of antidepressant drug treatment and its influence on risk of relapse/recurrence: immortal and neglected time bias. *Am J Epidemiol* 2009 Aug 1;170(3):280-5.
- (200) Wilson I, Duszynski K, Mant A. A 5-year follow-up of general practice patients experiencing depression. *Fam Pract* 2003 Dec;20(6):685-9.
- (201) Croghan TW, Melfi CA, Crown WE, Chawla A. Cost-effectiveness of antidepressant medications. *J Ment Health Policy Econ* 1998 Oct 1;1(3):109-17.
- (202) Crown WH, Finkelstein S, Berndt ER, Ling D, Poret AW, Rush AJ, et al. The impact of treatment-resistant depression on health care utilization and costs. *J Clin Psychiatry* 2002 Nov;63(11):963-71.
- (203) Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry* 2000 Apr;157(4 Suppl):1-45.
- (204) Aikens JE, Kroenke K, Swindle RW, Eckert GJ. Nine-month predictors and outcomes of SSRI antidepressant continuation in primary care. *Gen Hosp Psychiatry* 2005 Jul;27(4):229-36.
- (205) van Geffen EC, van HR, Bouvy ML, Egberts AC, Heerdink ER. Characteristics and reasons associated with nonacceptance of selective serotonin-reuptake inhibitor treatment. *Ann Pharmacother* 2008 Feb;42(2):218-25.
- (206) Sicras-Mainar A, Blanca-Tamayo M, Gutierrez-Nicuesa L, Salvatella-Pasant J, Navarro-Artieda R. Clinical validity of a population database definition of remission in patients with major depression. *BMC Public Health* 2010;10:64.

## **PUBLICATIONS**