

Médicaments antidépresseurs : évolution de la consommation entre 2000 et 2003 en région Auvergne

Anti-depressant medications: change in consumption between 2000 and 2003, in the Auvergne region

Lecadet J¹, Vidal P², Vialaret K³, Baris B⁴

Résumé

Objectif : Evaluer l'évolution de la consommation d'antidépresseurs, entre 2000 et 2003, à l'échelle d'une région, l'Auvergne, et identifier les principales caractéristiques de cette évolution.

Méthode : Les données ont concerné la population couverte par le régime général d'assurance maladie *stricto sensu* en Auvergne. Le dénombrement des personnes a été réalisé à partir des antidépresseurs remboursés en 2000 et en 2003, identifiés par le codage du médicament. La population étudiée a été constituée par sondage aléatoire à partir du numéro de sécurité sociale.

Résultats : Le taux de prévalence annuel de consommateurs d'antidépresseurs est passé de 10,7 % ($\pm 0,2$) en 2000 à 11,5 % ($\pm 0,2$) en 2003. Entre les deux années, les caractéristiques âge et sexe sont restées comparables. La durée de traitement appréciée à partir du nombre de remboursements a augmenté. Le pourcentage de personnes ayant eu au moins sept remboursements est passé de 41,6 % à 45,7 % ($p < 10^{-3}$). Le taux d'incidence trimestriel de consommateurs d'antidépresseurs est resté stable, 1,30 % ($\pm 0,8$) en 2000 *versus* 1,27 % ($\pm 0,8$) en 2003.

Conclusion : L'augmentation de la prévalence des consommateurs est induite essentiellement par un allongement des durées de traitement. Cette évolution peut correspondre à une évolution des schémas thérapeutiques ou être le témoin de difficultés de sevrage. Au regard des enjeux que peuvent recouvrir de telles situations, il semble important que des études complémentaires puissent être mises en œuvre afin d'identifier les raisons cliniques motivant une telle évolution thérapeutique.

Rev Med Ass Maladie 2006;37(1):9-14

Mots-clés : antidépresseur ; évaluation ; Auvergne ; dépression ; prévalence ; sevrage.

Summary

Objective: To evaluate the change in anti-depressant consumption between 2000 and 2003, in a region, Auvergne and to identify the major features of this change.

Methods: Data related to a population covered by the National Health Insurance Funds general system in the Auvergne. The number of people was counted from reimbursed anti-depressants in 2000 and 2003, identified by the medicines coding. The study population was drawn randomly from social security numbers.

Results: The annual prevalence rate of anti-depressant consumption increased from 10.7 % (± 0.2) in 2000 to 11.5 % (± 0.2) in 2003. The age and sex features of the patients remained similar between the two years. The length of treatment assessed from the number of reimbursements increased. The percentage of people with at least seven reimbursements increased from 41.6 % to 45.7 % ($p < 10^{-3}$). The quarterly incidence of anti-depressant consumption remained stable at 1.30 % (± 0.8) in 2000 versus 1.27 % (± 0.8) in 2003.

Conclusions: The increased prevalence of consumers is caused mostly by lengthening the treatment times. This change may represent a progression in treatment regimens or may reflect difficulties in weaning off the medications. In view of the challenges these situations may raise it appears important for additional studies to be conducted in order to identify the clinical reasons which are leading to this change in treatment.

Rev Med Ass Maladie 2006;37(1):9-14

Key words: anti-depressant; evaluation; Auvergne; depression; prevalence; weaning.

¹ Médecin-conseil chef de service, Direction régionale du service médical d'Auvergne (CNAMTS).

² Médecin-conseil, Direction régionale du service médical d'Auvergne (CNAMTS).

³ Statisticienne, Direction régionale du service médical d'Auvergne (CNAMTS).

⁴ Directeur régional du service médical d'Auvergne (CNAMTS).

INTRODUCTION

Au cours de l'année 2000, en France, le remboursement de médicaments antidépresseurs a concerné 9,7 % de la population du régime général d'assurance maladie [1, 2]. Cette classe thérapeutique devançait les hypnotiques et se situait, en termes de prévalence annuelle de consommateurs, au deuxième rang des médicaments psychotropes après les anxiolytiques. Parallèlement, depuis plusieurs années, différentes études ou sources de données ont montré une augmentation forte et constante des ventes de médicaments antidépresseurs [3-7]. Si ces approches ont permis d'attester de la progression des volumétries de médicaments remboursés, elles restent peu informatives quant aux mécanismes de cette progression.

L'apparition des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) a largement modifié les habitudes de prescriptions. La meilleure tolérance à court terme de ces produits associée à une démarche promotionnelle forte [8], a sans aucun doute favorisé un recours plus fréquent aux prescriptions d'antidépresseurs [9-15]. Avec un recul de plus de dix ans (la fluoxétine et la paroxétine sont remboursables en médecine de ville depuis 1988 et 1992), cet argument peut difficilement être encore invoqué pour expliquer l'augmentation actuelle.

Cette évolution pourrait refléter une modification de la morbidité. Estimer la prévalence de la "dépression" est une démarche complexe, exposée à de nombreux biais. Des différences de méthode (définition des cas, outil de mesure utilisé, période étudiée, mode de recueil, etc.) rendent souvent difficile la comparaison des résultats retrouvés selon les études. Deux études, utilisant le questionnaire Mini international neuropsychiatric interview, ont été réalisées en France en 1996-1997 et en 1999-2003. La présence d'un épisode dépressif était retrouvée chez 12 % des personnes enquêtées en 1996-1997 [16] et 11 % des personnes enquêtées en 1999-2003 [17]. Les résultats de ces deux études, qui présentent de nombreuses similitudes, évoquent plutôt une relative stabilité de la morbidité. Une évolution du schéma thérapeutique préconisé pourrait être l'un des éléments explicatifs de l'évolution des ventes d'antidépresseurs. La durée d'utilisation des antidépresseurs a fait l'objet de recommandations édictées par l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé en 1996 [18], et en 2002 dans le cadre de recommandations sur la prise en charge d'un épisode dépressif isolé de l'adulte en ambulatoire [19]. L'arrêt du traitement médicamenteux d'un épisode dépressif isolé peut être discuté six mois à un an après obtention de la rémission clinique (*recommandation de grade A*). La réduction de posologie

doit se faire très progressivement, sur plusieurs mois. Ces recommandations restent toujours d'actualité et font partie intégrante des caractéristiques des médicaments, retenues par la commission de transparence¹.

Dans ce contexte, à partir des données de remboursement des médicaments antidépresseurs, notre objectif a été de quantifier l'évolution de consommation de cette classe thérapeutique au sein de la population d'une région, l'Auvergne, et d'analyser quels pouvaient être les déterminants de cette évolution.

MÉTHODE

1. Population étudiée

Le régime général d'assurance maladie des travailleurs salariés dispose, dans chaque caisse primaire d'assurance maladie (CPAM), d'une base de données² où sont enregistrées toutes les prestations remboursées aux assurés sociaux, avec depuis 1997, l'identification précise des médicaments par un code CIP³. La population source était constituée de l'ensemble des assurés et bénéficiaires du régime général des travailleurs salariés *stricto sensu*⁴ affiliés à l'une des quatre CPAM de la région Auvergne et auxquels a été remboursé au moins un antidépresseur.

2. Plan de sondage

En raison d'effectifs considérables, deux échantillons ont été constitués à partir du numéro de sécurité sociale. Les deux derniers chiffres de ce numéro sont attribués de façon aléatoire. Nous avons utilisé cette caractéristique pour définir les sujets à inclure dans les échantillons. Ces chiffres ont été choisis par tirage au sort (fraction de sondage : 9/97). Les neuf chiffres tirés au sort pour constituer le premier échantillon ont aussi été utilisés pour la constitution du deuxième échantillon. Le premier échantillon incluait des personnes ayant eu au moins un antidépresseur remboursé entre le 1^{er} janvier 2000 et le 31 décembre 2000. Pour le deuxième échantillon, les dates d'inclusion étaient comprises entre le 1^{er} janvier 2003 et le 31 décembre 2003.

3. Représentativité de la population

Depuis la mise en place du codage en 1998, les pourcentages de médicaments codés ont progressivement augmenté. Les taux de codage étaient compris pour les qua-

¹ L'Autorisation de mise sur le marché d'un produit de santé est accompagnée d'un résumé des caractéristiques du produit défini par l'article L. 5128-2 du code de santé publique (www.afssaps.sante.fr).

² Système ERASME : Extraction, recherches et analyses pour un suivi médico-économique.

³ Le code CIP (Club inter-pharmaceutique) est le numéro d'identification à sept chiffres de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) attribué à chaque spécialité pharmaceutique et publié au Journal officiel.

⁴ La région Auvergne est formée des départements de l'Allier, du Cantal, de la Haute-Loire et du Puy-de-Dôme ; elle compte 1 317 718 habitants dont 67 % sont affiliés au régime général d'assurance maladie *stricto sensu* (le régime général *stricto sensu* exclut les sections locales mutualistes telles que la mutuelle générale de l'éducation nationale, la mutuelle de la fonction publique, la mutuelle générale des PTT, les mutuelles étudiantes, etc.) [20].

tre CPAM de la région entre 86 % et 93 % en 2000 ; ils étaient tous supérieurs à 93 % en 2003.

Pour comparer les prévalences et les incidences entre 2000 et 2003, une correction de l'effectif des personnes identifiées par le codage a été réalisée en appliquant un coefficient de redressement (cr). Ce coefficient, spécifique à chaque CPAM, a été calculé en fonction du taux de médicaments codés (tmc) atteint par cette CPAM au cours de l'inclusion ($cr = 1/tmc$). A partir d'un effectif identifié dans les bases de données, on en a déduit un effectif théorique de personnes.

4. Caractéristiques étudiées

La consommation d'antidépresseurs entre 2000 et 2003 a été comparée selon les critères âge, sexe, exonération du ticket modérateur au titre d'une affection de longue durée (ALD)⁵, existence d'une prise en charge au titre d'une pension d'invalidité, bénéfice de la couverture maladie universelle (CMU)⁶, nature de l'antidépresseur prescrit (antidépresseur classique, IRS ou inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline), nombre de consultations de psychiatrie et nombre de coprescriptions avec d'autres psychotropes (neuroleptique, anxiolytique ou hypnotique). La durée de traitement a été évaluée à partir du nombre de remboursements d'antidépresseurs sur la période étudiée.

5. Analyse des données

Les populations de référence prises en compte pour le calcul des taux de prévalence et d'incidence en 2000 et 2003 étaient respectivement la population protégée du régime général *stricto sensu* au 31 décembre 1999 et la population protégée du régime général *stricto sensu* au 31 décembre 2002, en Auvergne.

Les cas incidents ont été définis à partir des personnes qui présentaient au moins un remboursement d'antidépresseur au cours du dernier trimestre de l'année étudiée et pour lesquelles aucun remboursement n'était retrouvé pendant les neuf mois précédents.

L'exploitation des données a été réalisée avec le logiciel SPSS®, version 9.0.

Les comparaisons de moyenne ont été effectuées avec le test de Student dans les cas où l'hypothèse d'égalité des variances était acceptée, et avec le test non paramétrique U de Mann-Whitney dans le cas contraire. Les variables qualitatives ont été comparées avec le test du Khi2 de Pearson. Le seuil de signification a été fixé à 5 % quel que soit le test utilisé.

Les taux de prévalence et d'incidence ont été donnés avec des intervalles de confiance au niveau de confiance 95 %.

RÉSULTATS

En Auvergne, le taux de prévalence annuel de consommateurs d'antidépresseurs a augmenté de 10,7 % ($\pm 0,2$) en 2000 à 11,5 % ($\pm 0,2$) en 2003.

Entre les deux années, les caractéristiques d'âge et de sexe restaient comparables. L'âge moyen des personnes ayant eu au moins un remboursement d'antidépresseur était de 52 ans et 9 mois (écart-type : 17 ans et 6 mois) en 2000 et de 53 ans et 1 mois (écart-type : 17 ans et 8 mois) en 2003 ($p = 0,21$). La proportion d'hommes était de 28,6 % en 2000 et de 28,9 % en 2003 ($p = 0,66$). Les caractéristiques administratives des personnes ont évolué. La présence d'une exonération du ticket modérateur était plus fréquente en 2003 ($p = 0,001$). A l'inverse, la proportion de personnes bénéficiant de la CMU était plus faible en 2003 ($p < 10^{-3}$) (tableau I).

La fréquence de prise en charge par un spécialiste restait comparable entre les deux années. Le nombre de personnes ayant eu au moins une consultation de psychiatrie était de 18,5 % en 2000 et de 17,5 % en 2003 ($p = 0,09$). Parmi les personnes ayant eu au moins une consultation de psychiatrie, le nombre moyen d'actes de psychiatrie est passé de 8,5 en 2000 à 9,1 en 2003 ($p = 0,35$).

Le nombre moyen de remboursements d'antidépresseurs a augmenté significativement entre 2000 et 2003 passant de six à 6,5 ($p < 10^{-3}$). En 2000, 41,6 % des consommateurs d'antidépresseurs avaient eu au moins sept remboursements d'antidépresseurs contre 45,7 % de ceux-ci en 2003 ($p < 10^{-3}$).

La prescription d'IRS a augmenté significativement entre 2000 et 2003 en défaveur de la prescription d'antidépresseurs classiques (tableau II). En 2003, 14,2 % des personnes avaient au moins eu un remboursement d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.

L'association d'un antidépresseur avec au moins un autre psychotrope (neuroleptique, anxiolytique, hypnotique) a diminué significativement entre 2000 et 2003 passant de 80,7 % à 77,8 % ($p < 10^{-3}$). Analysée selon la classe thérapeutique, cette diminution est retrouvée pour les anxiolytiques et les neuroleptiques. Seule la fréquence de l'association "antidépresseur - hypnotique" est restée inchangée (tableau III).

⁵ La participation financière à la charge des assurés sociaux (ticket modérateur) est supprimée lorsque les soins prodigués sont en rapport avec une des trente affections de longue durée inscrites sur une liste fixée par voie réglementaire (art. L. 322-3-3 et D. 322-1 du code de la sécurité sociale).

⁶ Loi n°99-641 du 27 juillet 1999 portant création d'une couverture maladie universelle (JO 28 juillet 1999).

Tableau I
Comparaison des caractéristiques des personnes du régime général *stricto sensu* ayant eu au moins un remboursement d'antidépresseurs (CNAMTS, Auvergne, 2000 et 2003)

Caractéristiques mesurées	2000 (n = 7725) %	2003 (n = 9130) %	Degré de signification ^a
Personnes avec exonération du ticket modérateur	33,2	35,6	0,001
Personnes avec CMU	8,0	6,4	< 10 ⁻³
Personnes avec prise en charge au titre d'une pension d'invalidité	13,0	13,2	0,70

^a Test du Khi2 de Pearson. Seuil de signification : $\alpha = 5\%$.

Tableau II
Comparaison des pourcentages de consommateurs d'antidépresseurs classiques et d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS), régime général *stricto sensu* (CNAMTS, Auvergne, 2000 et 2003)

Caractéristiques mesurées	2000 (n = 7725) %	2003 (n = 9130) %	Degré de signification ^a
Consommation d'au moins une délivrance d'IRS	57,4	59,7	0,003
Consommation d'au moins une délivrance d'antidépresseur classique	56,2	42,7	< 10 ⁻³

^a Test du Khi2 de Pearson. Seuil de signification : $\alpha = 5\%$.

Tableau III
Comparaison des pourcentages de personnes ayant eu au moins un remboursement d'antidépresseur associé à un remboursement d'un neuroleptique, ou d'un anxiolytique ou d'un hypnotique, régime général *stricto sensu* (CNAMTS, Auvergne, 2000 et 2003)

Associations mesurées	2000 (n = 7725) %	2003 (n = 9130) %	Degré de signification ^a
Antidépresseur et neuroleptique	16,9	15,0	0,001
Antidépresseur et anxiolytique	71,8	68,1	< 10 ⁻³
Antidépresseur et hypnotique	35,4	34,5	0,203

^a Test du Khi2 de Pearson. Seuil de signification : $\alpha = 5\%$.

Le taux d'incidence trimestriel de consommateurs d'antidépresseurs est resté stable, passant de 1,30 % ($\pm 0,8$) en 2000 à 1,27 % ($\pm 0,2$) en 2003.

DISCUSSION

Les données utilisées dans notre étude proposent une mesure de l'évolution de la consommation d'antidépresseurs estimée à partir des médicaments remboursés dans le cadre de la médecine de ville. En ne prenant pas en

compte la notion d'observance ou d'automédication [21-24], les valeurs retrouvées ne constituent qu'une mesure indirecte de la réalité de cette consommation. Quel que soit l'impact de ces comportements sur la consommation d'antidépresseurs, on peut estimer que, sur une courte période, ces comportements sont restés stables. Ils ne peuvent donc pas être évoqués pour expliquer l'évolution constatée.

Entre les deux années, les indications thérapeutiques des antidépresseurs sont restées inchangées et ont concerné essentiellement les dépressions sévères et les troubles

obsessionnels compulsifs. Depuis l'année 2000, de nouvelles molécules ont été commercialisées (les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline) avec comme seule indication les dépressions sévères. Concernant le respect des indications thérapeutiques, de nombreuses études ont souligné le décalage existant entre morbidité et consommation d'antidépresseurs : des personnes présentant de réels symptômes dépressifs ne bénéficient d'aucune prise en charge thérapeutique alors que pour d'autres, le traitement antidépresseur prescrit n'est pas médicalement justifié [9, 14, 16, 25-27]. Cette situation, non évaluée par nos données, a probablement peu évolué entre les deux périodes. Une modification des comportements dans la gestion de ces situations thérapeutiques aurait dû se traduire par une évolution de l'incidence.

L'augmentation de la prévalence, associée à une incidence stable, évoque une évolution des schémas thérapeutiques caractérisée par une augmentation des durées de traitement. Dans le cadre de la prévention des rechutes, la possibilité de prolonger les durées de traitement a été récemment évoquée dans le contexte de la dépression sévère [28] ou des troubles paniques [29]. Cette démarche thérapeutique reste toutefois encore mal évaluée.

Cette augmentation des durées de traitement, en l'état actuel des connaissances et des recommandations, pourrait aussi être le témoin de difficultés de sevrage du traitement antidépresseur. De nombreuses études ont décrit les symptômes de sevrage qui apparaissent fréquemment lors de l'interruption brutale des traitements IRS, notamment des traitements IRS de demi-vie d'élimination courte [30-35]. Ces études concluent à la nécessité d'une sensibilisation des professionnels de santé et des patients afin que les traitements soient arrêtés graduellement et que les symptômes de sevrage, spontanément résolutifs, ne soient pas assimilés à une rechute dépressive et ne conduisent pas à une reprise du traitement [30-35].

La 4^e édition du manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM IV) intègre les troubles liés à l'utilisation d'une substance et évoque, dans ce cadre, les problèmes d'abus, de sevrage et de dépendance. A ce jour, seuls les « sédatifs, hypnotiques ou anxiolytiques » figurent au titre des substances impliquées. Les critères de sevrage à une substance y sont définis par 1/ un syndrome spécifique dû à l'arrêt (ou à la réduction) de l'utilisation prolongée et massive de cette substance, 2/ un syndrome indépendant d'une affection médicale générale et non expliqué par un autre trouble mental et 3/ une souffrance clinique ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants. Ce sont autant de critères appartenant à la définition de l'épisode dépressif majeur.

Nombre des symptômes cités comme critères d'un épi-

sode dépressif majeur ne sont pas pathognomoniques de celui-ci et seule leur association conduit au diagnostic de dépression. Nombre de ces symptômes pourraient tout aussi bien être compatibles avec un problème de sevrage.

Nos résultats mettent en avant une augmentation de la prévalence induite par un allongement des durées de traitements. Les caractéristiques de notre étude ne nous permettent pas de conclure sur les raisons cliniques conduisant à cet allongement. Deux revues récentes de la littérature font état de possibles effets paradoxaux défavorables des traitements antidépresseurs au long cours sur l'évolution de la maladie dépressive [36, 37]. Au regard des enjeux que peuvent recouvrir de telles situations, il nous semble important que des études complémentaires puissent être mises en œuvre afin d'identifier les raisons cliniques motivant une telle évolution thérapeutique.

RÉFÉRENCES

1. Lecadet J, Vidal P, Baris B, Vallier N, Fender P, Allemand H, et al. *Médicaments psychotropes : consommation et pratiques de prescription en France métropolitaine. I Données nationales, 2000. Rev Med Ass Maladie 2003;34:75-84.*
2. Lecadet J, Vidal P, Baris B, Vallier N, Fender P, Allemand H, et al. *Médicaments psychotropes : consommation et pratiques de prescription en France métropolitaine. II. Données et comparaisons régionales, 2000. Rev Med Ass Maladie 2003;34:233-48.*
3. Hollinghurst S, Kessler D, Peters TJ, Gunnell D. *Opportunity cost of antidepressant prescribing in England: analysis of routine data. BMJ 2005;330:999-1000.*
4. *Observatoire national des prescriptions et consommations des médicaments. Etude de la prescription et de la consommation des antidépresseurs en ambulatoire. Paris : Agence du médicament. Direction des études et de l'information pharmaco-économiques ; Juillet 1998. (www.afssaps.sante.fr).*
5. *Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS). Medic'Assurance maladie : les médicaments remboursés par le régime général d'assurance maladie au cours des années 1999 et 2000. Paris : CNAMTS ; avril 2001.*
6. *Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS). Medic'Assurance maladie : les médicaments remboursés par le régime général d'assurance maladie au cours des années 2001 et 2003. Paris : CNAMTS ; juillet 2003.*
7. Amar E, Balsan D. *Les ventes d'antidépresseurs entre 1980 et 2001. Paris : Ministère des affaires sociales, du travail et de la solidarité, Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques. Etudes et Résultats ; janv. 2004, n°285.*

8. Hugnet G. *Antidépresseurs : la grande intoxication*. Paris : Editions Le Cherche-midi ; 2004.
9. Rouillon F, Blachier C, Dreyfus JP, Bouhassira M, Allicar MP. *Etude pharmaco-épidémiologique de la consommation des antidépresseurs en population générale*. *Encephale* 1996;22:39-48.
10. Olfson M, Marcus SC, Pincus HA, Zito JL, Thompson JW, Zarin DA. *Antidepressant prescribing practices of outpatient psychiatrists*. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:310-6.
11. Lawrenson RA, Tyrer F, Newson RB, Farmer RD. *The treatment of depression in UK general practice: selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants compared*. *J Affect Disord* 2000;59:149-57.
12. Legrain M, Lecomte T. *Psychotropes et société. La consommation des psychotropes en France et dans quelques pays européens*. *Bull Acad Natl Med* 1997;181:1073-87.
13. Zarifian E. *La prescription des médicaments psychotropes : usage, mésusage et abus*. *Bull Acad Natl Med* 1998;182:1439-46.
14. Olié JP, Elomari F, Spadone C, Lépine JP. *Résultats d'une enquête sur l'usage des antidépresseurs en population générale française*. *Encephale* 2002;28:411-7.
15. Zarifian E. *Mission générale concernant la prescription et l'utilisation des médicaments psychotropes en France*. Paris : Ministère du Travail et des Affaires sociales ; 1996.
16. Le Pape A, Lecomte T. *Prévalence et prise en charge médicale de la dépression en 1996-1997*. Paris : Centre de recherche, d'études et de documentation en économie de la santé ; 1999, rapport n°1277.
17. Bellamy V, Roelandt JL, Caria A. *Troubles mentaux et représentations de la santé mentale : premiers résultats de l'enquête Santé mentale en population générale*. Paris : Ministère des affaires sociales, du travail et de la solidarité, Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques. *Etudes et Résultats* ; octobre 2004, n°347.
18. Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale. *Médicaments antidépresseurs, recommandations et références médicales*. *Concours Med* 1996 ; suppl. n°42 (www.anaes.fr).
19. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES). *Prise en charge d'un épisode dépressif isolé de l'adulte en ambulatoire*. Service des recommandations et références professionnelles, Paris : ANAES ; mai 2002 (www.anaes.fr).
20. Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS). *La population protégée par les régimes de sécurité sociale. Répartition géographique par département et par circonscription de caisse primaire au 31 décembre 2001*. Paris : CNAMTS, Dossier Etudes et Statistiques ; 2003, n°56.
21. Monstastruc JL, Bagheri H, Géraud T, Lapeyre-Mestre M. *Pharmacovigilance de l'automédication*. *Thérapie* 1997;52:105-10.
22. Hugues FC, Le Jeune C, Saubadu S, Eme D, Denormandie F. *Enquêtes sur l'automédication*. *Thérapie* 1990;45:325-9.
23. Laure P, Binsinger C. *Les médicaments détournés*. Paris : Masson ; 2003.
24. Haxaire C, Brabaut-Hamonic J, Wald P, Achard P. *Usages et compétences familiales en matière de psychotropes*. *Cahiers de recherche de la Mire* 1999;6:3-8. (www.sante.gouv.fr).
25. Pelissolo A, Boyer P, Lépine JP, Bisserbe JC. *Epidémiologie de la consommation des anxiolytiques et des hypnotiques en France et dans le monde*. *Encephale* 1996;22:187-96.
26. Laukkala T, Isometsa E, Hamalainen J, Heikkinen M, Lindeman S, Aro H. *Antidepressant treatment of depression in the Finnish general population*. *Am J Psychiatry* 2001;158:2077-9.
27. Ormel J, Koeter MW, Van den Brink W, Van de Willige G. *Recognition, management, and course of anxiety and depression in general practice*. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:700-6.
28. 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;361:653-61.
29. Mavissakalian MR, Perel JM. *Long-term maintenance and discontinuation of imipramine therapy in panic disorder with agoraphobia*. *Arch Gen Psychiatry*.1999;56:821-7.
30. Ales AZ, Baughman OL. *An antidepressants: update on new agents and indications*. *Am Fam Physician*.2003;67:247-54.
31. Finfgeld DL. *Selective serotonin reuptake inhibitor. Discontinuation syndrome*. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*.2002;40:14-8.
32. Judge R, Parry MG, Quail D, Jacobson JG. *Discontinuation symptoms: comparison on brief interruption in fluoxetine and paroxetine treatment*. *Int Clin Psychopharmacol*.2002;17:217-25.
33. Tamam L, Ozpoyraz N. *Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a review*. *Adv Ther*.2002;19:17-26.
34. Calil HM. *Fluoxetine: a suitable long-term treatment*. *J Clin Psychiatry*.2001;62:24-9.
35. Haddad PM. *Antidepressant discontinuation syndromes*. *Drug Saf* 2001;24:183-97.
36. Moncrieff J. *Are antidepressants overrated? A review of methodological problems in antidepressant trials*. *J Nerv Ment Dis*. 2001;189:288-95.
37. Fava GA. *Can long-term treatment with antidepressant drugs worsen the course of depression?* *J Clin psychiatry*.2003;64:122-33.