



L'EFFICACITÉ DES ANTIDÉPRESSEURS « DANS LA VRAIE VIE »

Recherche menée par **Viviane KOVESS-MASFETY**

EHESP, EA 4057 Université Paris Descartes, PARIS.



FONDATION
Pierre Deniker

POUR LA RECHERCHE & LA PRÉVENTION EN
SANTÉ MENTALE

L'efficacité des antidépresseurs dans la « vraie vie »

Dans cet article, le Dr. Viviane Kovess-Masfety adopte un point de vue « santé publique » sur l'efficacité des antidépresseurs, c'est-à-dire un point de vue qui ne porte pas sur des cas particuliers mais sur des études réalisées dans le cadre de populations et sur des recommandations générales. L'auteure soulève des questions majeures qui ont rencontré peu d'écho en France :

1. Les antidépresseurs ont-ils une efficacité supérieure au placebo ?
2. Les « nouveaux antidépresseurs » sont-ils plus efficaces que les tricycliques ?
3. La prescription d'antidépresseurs a-t-elle fait diminuer le taux de suicides ou au contraire facilite t'elle le passage à l'acte suicidaire ? Ces effets sont-ils les mêmes pour les adultes, les personnes âgées, les enfants et les adolescents ?
4. Quels sont les effets à long terme des antidépresseurs ? Les études sur l'efficacité des antidépresseurs en situation naturelle utilisent plusieurs sources de données et permettent d'analyser : qui prescrits les antidépresseurs, qui les consomme, quelles sont les modalités de prescriptions usuelles et pour quelles pathologies ? Ces études montrent que d'un côté, les antidépresseurs sont souvent prescrits pour des états qui ne le nécessitent pas, et cela engendre des couts inappropriés et des risques pour les patients, et de l'autre côté qu'ils ne sont pas assez prescrits aux personnes qui en ont besoin...

SOMMAIRE

De quels résultats communément admis disposons-nous ?	p.3
Comment les obtenons-nous ?	p.5
Qu'en tirons-nous comme connaissances ?	p.5
Qu'en faisons-nous concrètement ?	p.7
Références	p.8
Biographie	p.9

NOTA BENE : Les numéros entre crochets dans le texte correspondent aux références bibliographiques situées à la fin du document (Exemple : [1] correspond à Ref. [1] sur la page 8).

De quels résultats communément admis disposons-nous ?

1. Un placebo est une préparation dépourvue de tout principe actif, utilisée à la place d'un médicament pour son effet psychologique. En effet, le simple fait de se voir prescrire un médicament, et de l'utiliser, peut produire des effets thérapeutiques, indépendamment de l'action pharmacologique du produit sur l'organisme. C'est ce que l'on appelle « l'effet placebo ».

2. On désigne généralement sous ce terme les molécules apparues au début des années 90 dans la lignée du Prozac®, c'est-à-dire en particulier les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine.

3 Voir l'article n° 28 : « Antidépresseurs et suicide » (Pr. Philippe Courtet, Dr. Emilie Olié), Le Livre Blanc de la Dépression.

4. Des essais cliniques ou des essais contrôlés randomisés (ECRs) apportent des résultats moyens à partir de la comparaison des résultats de 2 groupes de patients souffrant d'un trouble isolé (ici, une dépression) dont l'un reçoit le traitement dont on veut tester l'efficacité et l'autre un « traitement » absent, réputé non efficace ou dont l'efficacité a déjà été démontrée.

5. Un résultat positif est celui qui confirme les hypothèses initiales des chercheurs, par exemple l'hypothèse qu'un antidépresseur serait plus efficace qu'un placebo.

6. Des essais négatifs : Des essais qui n'apportent pas de résultats qui vont en faveur des hypothèses (p.ex. concernant la supériorité d'un antidépresseur comparé au placebo).

7. Ce problème est généralement désigné sous le terme de « **file drawer effect** », en français « technique du classement vertical ».

QUELLE EST L'EFFICACITÉ DES ANTIDÉPRESSEURS SUR LES TROUBLES DÉPRESSIFS EN SITUATION NATURELLE ?

Plutôt qu'un point de vue clinique, cet article adopte un point de vue « santé publique » sur l'efficacité des antidépresseurs, c'est-à-dire un point de vue qui ne porte pas sur des cas particuliers mais sur des études réalisées dans le cadre de populations, et sur des recommandations générales.

Pour ce qui est de l'efficacité des antidépresseurs quatre questions ont été récemment posées :

- Les antidépresseurs ont-ils une efficacité supérieure au placebo¹ ? Et si oui, est-ce le cas dans toutes les formes cliniques ou seulement pour les plus sévères ?
- Les « nouveaux antidépresseurs »² sont-ils plus efficaces que les tricycliques ? Ou s'ils sont aussi efficaces ont-ils des avantages spécifiques ?
- La prescription d'antidépresseurs a-t-elle fait diminuer le taux de suicides ou au contraire facilite-t-elle le passage à l'acte suicidaire, ou les tentatives et les idées suicidaires³ ? Ces effets sont-ils les mêmes pour les adultes, les personnes âgées et les enfants et adolescents ?
- Quels sont les effets à long terme des antidépresseurs ? Y a-t-il des dépressions dites résistantes et doit-on traiter à long terme pour prévenir des rechutes ?

Ces questions se posent dans la littérature internationale depuis la fin des années 90 mais ont apparemment rencontré peu d'écho en France, pays très consommateur de psychotropes. Cependant, différents rapports ont été demandés sur l'utilisation ou la sur-utilisation des psychotropes. Mentionnons par exemple le rapport « Briot » demandé par l'Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé (OPEPS) sur les psychotropes, dont les antidépresseurs.

Différents éléments de réponse se dégagent, à ce jour, des travaux réalisés pour répondre aux questions posées :

- Tout d'abord, l'efficacité des antidépresseurs par rapport au placebo est bien moindre que ce qui est généralement affirmé et ce pour plusieurs raisons :
 - > Tout d'abord, si les essais cliniques⁴ dont le résultat est positif⁵ sont largement publiés, les essais négatifs⁶ ne le sont pas, ce qui donne une représentation partielle de l'efficacité⁷. Par ailleurs, quand les résultats ne sont pas bons, différentes méthodes permettent de les présenter sous leur meilleur jour. Par exemple en utilisant un indicateur d'efficacité différent de ce qui était prévu au départ ou en omettant les patients sortis prématurément de l'étude (perdus de vue, ou drop out). On devrait aussi ajouter que l'effet « placebo » des médicaments est étonnamment élevé en particulier pour les troubles dépressifs et que par conséquent il faut que les antidépresseurs aient un réel effet

8. À l'échelle d'une population.

9. **Comorbidité** est une association de deux ou de plusieurs maladies ou troubles différents et indépendants, tels qu'ils sont individualisés par les classifications en cours. Ainsi, une affection comorbide a existé ou peut survenir durant l'évolution clinique d'un patient qui a une maladie étudiée (A.R. Feinstein, 1970).

10. Voir l'article n°1-1: « **La dépression chez l'adolescent** » (Dr. Julie Brunelle et Pr. David Cohen) et l'article n°2-1: « **La dépression chez l'adolescent: discussion et débats actuels** » (Dr. P. Rayssé et Pr. D. Purper-Quakil), Le Livre Blanc de la Dépression.

11. Pour des informations sur la prise en charge de la dépression par les thérapies comportementales et cognitives, consultez l'article n°15: « **Dépression, Théories cognitives et prise en charge TCC** » (Dr. M-C. Mirabel-Sarron), Le Livre Blanc de la Dépression.

pour dépasser le placebo qui améliore de nombreux patients.

- > Ensuite, les essais sont faits sur des patients « sélectionnés » par des conditions d'inclusion et d'exclusion (sévérité, comorbidité, suicidabilité...) et sur des critères plus ou moins fiables. Ces spécificités des patients des études font qu'ils ne sont pas nécessairement représentatifs de ce qui se passe dans la pratique quotidienne des médecins, qui correspond à des conditions de prescription différentes.
- > Enfin, très peu d'études ont examiné le devenir des patients à moyen et long terme. Or, il semble qu'à long terme les effets des antidépresseurs sont inexistant, voire néfastes.
- Les antidépresseurs n'ont pas d'influence au niveau macro⁸ sur les taux de suicide, et sur les tentatives de suicide en particulier, d'une part parce que le nombre de patients traités correctement est faible par rapport à l'ensemble des personnes dépressives, et d'autre part parce que le rôle des comorbidités⁹ est important dans le suicide (troubles de la personnalité, addictions...).
- Pour les jeunes de moins de 18 ans, l'effet des antidépresseurs sur le suicide et les tentatives de suicide est loin d'être établi, même si certains antidépresseurs ont été accusés de les favoriser¹⁰.
- Les différences entre familles d'antidépresseurs sont documentées quant à leur toxicité, en particulier lors d'une utilisation pour une tentative de suicide, les tricycliques étant nettement plus dangereux.
- Les antidépresseurs marchent mieux sur les cas sévères que sur les cas légers où ils semblent inefficaces, voire délétères. Même dans les cas sévères, les effets ne sont pas aussi importants qu'on le pensait. L'augmentation apparente de la taille de l'effet pourrait être due au fait que les placebos sont moins efficaces dans les cas les plus sévères.
- Si un antidépresseur ne marche pas sur une période donnée, on peut lui substituer un autre avec une chance de réussite et il est probable qu'à l'avenir des examens biologiques, génétiques et d'imagerie permettront de mieux cibler les antidépresseurs en fonction de profils spécifiques.
- Par contre, la poursuite d'un traitement antidépresseur à long terme n'est pas utile, et peut même être négative en entretenant l'état dépressif.
- La maladie dépressive est souvent chronique, elle est difficile à traiter, et les antidépresseurs n'ont en fait pas réglé le problème du traitement de la dépression.
- Les thérapies cognitives sont aussi efficaces que les antidépresseurs¹¹, et on manque de résultats avec d'autres types de psychothérapies et surtout les psychothérapies n'étant pas remboursées elles ne sont pas accessibles à tous.

12 La dépression et les troubles anxieux sont souvent associés, voir l'article n°6 : « Dépression et anxiété. Quelle est la validité clinique du trouble anxieux et dépressif mixte ? » (Pr. A. Pelissolo), Le Livre Blanc de la Dépression.

Comment les obtenons-nous ?

Les études sur l'efficacité des antidépresseurs sur les troubles dépressifs en situation naturelle utilisent généralement comme sources de données :

- Des bases de données comme les bases de données des prescriptions des médecins généralistes, les bases de données des suicides déclarées, des hospitalisations pour tentatives de suicides.
 - Des bases de données des essais randomisés ayant servi à établir l'efficacité des antidépresseurs, soit contre un placebo.
- soit contre les antidépresseurs traditionnels pour les nouveaux antidépresseurs.
- Rarement des essais prospectifs, comme l'étude STAR-D, qui permettent de suivre durant une longue période des patients ordinaires en situation naturelle, et d'analyser leur devenir en fonction des traitements proposés, tout en excluant un minimum de patients.
 - Parfois des méta-analyses, méthode d'analyse statistique permettant d'agréger différentes études primaires et d'en tirer des conclusions générales.

Qu'en tirons-nous comme connaissances ?

L'enquête ESEMED réalisée en 2001 [1] portant sur 6 pays européens, dont les résultats ont été publiés dans l'Encéphale (2005) [2, 3], évaluait en France à 6% (7,3% pour les femmes et 4,3% pour les hommes) l'usage des antidépresseurs dans les douze derniers mois. Dans cette enquête, ce taux était le plus élevé après celui de la Belgique (6,95%). Dans les autres pays l'usage était moins important : 4,84% en Espagne, 4,41% en Hollande, 4,4% en Allemagne et 2,8% en Italie.

En France, parmi les personnes qui avaient souffert d'un trouble de l'humeur les douze

derniers mois, 30,6% des femmes et 26,7% des hommes déclaraient avoir reçu un antidépresseur. Ces pourcentages étaient très semblables à ceux des autres pays, sauf la Hollande pour les hommes (14,9%) et l'Italie (22,2% pour les femmes, 7,3% pour les hommes).

Cependant, quand l'utilisation des antidépresseurs n'est plus seulement considérée selon les seuls chiffres de consommation, mais est mise en relation avec la présence d'un trouble anxieux ou dépressif¹² et avec des données sociodémographiques, la France

13. Les troubles anxieux regroupent six entités cliniques : le trouble anxieux généralisé (TAG), le trouble panique avec ou sans agoraphobie, le trouble anxiété sociale, la phobie spécifique, le trouble obsessionnel compulsif (TOC) et l'état de stress posttraumatique (ESPT). Pour une définition des troubles anxieux, on pourra consulter les informations fournies par la Haute Autorité de Santé (HAS).

14. Voir les articles n°7-2 : « Dépression et alcool : psychopathologie » (Pr. I. Varescon) et l'article n°7-1 : « Dépression et alcool : mécanismes physiopathologiques » (Pr. JH Constantin), Le Livre Blanc de la Dépression.

n'est pas au dessus de la moyenne de ces six pays (seule l'Italie présente une probabilité d'usage en dessous de la moyenne, et pour les hommes seulement).

Les durées de traitement semblent par contre particulièrement inadéquates en France, au regard des recommandations de bonne pratique : pour les antidépresseurs, la répartition était : 21% (1-15 jours), 7,8% (16-30 jours), 18% (1-3 mois), 12% (3-6 mois) et 42% (> 6 mois).

En France, les indications étaient aussi des plus variées. Ainsi, pour ceux qui répondaient au diagnostic de trouble anxieux¹³ dans l'année ou au cours de la vie, l'usage des antidépresseurs concernait respectivement 16% et 14%, et en cas de trouble lié à l'alcool¹⁴ dans l'année ou sur la vie, 9,3% et 7,2% respectivement. Au total, chez les usagers d'antidépresseur, les prévalences de troubles dépressifs sur l'année et sur la vie étaient respectivement de 31% et 64%, tandis qu'inversement 56% des usagers d'antidépresseurs sur l'année, et 20% au cours de la vie ne répondaient à aucun des diagnostics mesurés dans l'enquête.

La comparaison des données françaises à celles de l'échantillon européen montrait que la prévalence annuelle de l'usage des

anxiolytiques/hypnotiques et des antidépresseurs était plus élevée en France avec des durées moyennes d'usage plus courtes. L'article concluait que depuis deux décennies, l'usage des anxiolytiques/hypnotiques semblait avoir diminué en France, même s'il restait plus élevé que celui observé dans les autres pays de l'étude. En revanche, l'usage des antidépresseurs aurait augmenté.

D'autres enquêtes ont largement démontré que ce sont les généralistes qui sont les principaux prescripteurs d'antidépresseurs : en France, l'effet conjugué du bon remboursement des médicaments et du non remboursement des psychothérapies faites par les psychologues tend à soutenir la prescription d'antidépresseurs par les généralistes. A cette tendance s'ajoutent le manque de formation des généralistes à la psychiatrie et le manque de relations entre généralistes et psychiatres, et plus généralement des généralistes avec le système de soins psychiatriques. Ainsi dans l'enquête ESEMED déjà citée [1], c'est en France que le pourcentage de patients ayant déclaré que le généraliste les a dirigés vers un spécialiste de santé mentale est le plus faible (20%) ; ce pourcentage correspond à celui des personnes qui estiment que leur généraliste travaille de concert avec un spécialiste de la santé mentale.

Qu'en faisons-nous concrètement ?

Concrètement nous devons améliorer la prescription d'antidépresseurs qui est dysfonctionnelle

D'un coté ils sont trop souvent prescrits pour des états qui ne le nécessitent pas et cela engendre des couts inappropriés et des risques pour les patients et de l'autre ils ne sont pas assez prescrits aux personnes qui en ont besoin.

De nombreux rapport ont décliné la nécessité de mieux former les médecins généralistes a la prescription de psychotropes et tout particulièrement d'antidépresseurs, de rembourser quelques séances de psychothérapie aux personnes qui sont dans des situations réactionnelles a des évène-

ments de vie, de mieux informer le public sur la différence entre un état dépressif qui ne nécessite par de médicaments et une maladies dépressive.

Une meilleure relation entre les généralistes et les psychiatres libéraux et publics a aussi été recommandée et il existe des expériences dans ce domaine comme par exemple celle mise en place par l'ASM 13 où l'Unité de Consultation Spécialisée - UCS - permet aux médecins omnipraticiens et spécialistes d'obtenir, le plus rapidement possible, un avis spécialisé diagnostique et thérapeutique à laquelle s'ajoutent des protocoles de suivi conjoint sur le modèle du réseau Yvelines Sud (dirigé par madame le professeur M-C. Hardy Baylé). ■

Références

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES CITÉES DANS L'ARTICLE

- Ref. [1] • **DEMYTTENAERE K, BONNEWYN A, BRUFFAERTS R, DE GIROLAMO G, 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)."
Journal of affective disorders, 2008 • 110(1-2) :84-93.
- Ref. [2] • **LEPINE JP, ET AL.**
"Prevalence and comorbidity of psychiatric disorders in the French general population."
Encephale, 2005 • 31(2) : p. 182-94.
- Ref. [3] • **GASQUET I, ET AL.**
"Psychotropic drug use and mental psychiatric disorders in France ; results of the general population ESEMeD/MHEDEA 2000 epidemiological study."
Encephale, 2005 • 31(2) : p. 195-206.

REQUÊTE ACTIVE VERS UNE BASE BIBLIOGRAPHIQUE

ARTICLES RÉFÉRENCÉS SUR PUBMED

- Avec dans le titre de l'article : « [antidépresseurs](#) »

AUTRES LIENS UTILES

- Article en lien avec ce thème à consulter dans le Livre Blanc de la Dépression :
Article n° 21 : « [L'identification des rapports bénéfiques-risques dans la prescription des antidépresseurs](#) » (Pr. F.Rouillon, Pr. H.Verdoux) ; Article n° 28 : « [Antidépresseurs et suicide](#) » (Dr. E.Olié et Pr. Ph.Courtet).
- Livre : Kovess V, 2008. « [N'importe qui peut-il péter un câble ?](#) », Edition Odile Jacob, France : [Consulter le lien](#)
- [France Dépression](#)
- [SOS Dépression](#)
- [Fédération nationale des associations d'usagers en psychiatrie \(FNAPSY\)](#)
- [Union nationale des familles et amis de personnes malades et/ou handicapées psychiques \(UNAFAM\)](#)

Biographie



Viviane KOVESS-MASFETY

Viviane Kovess-Masfety est psychiatre, directrice du département d'épidémiologie de l'école des hautes études en santé publique (EHESP). Elle dirige aussi une unité d'accueil de doctorants à l'université Paris Descartes sur « épidémiologie, évaluation et politiques de santé », EHESP, EA 4057 Université Paris Descartes.

.....

COORDINATION SCIENTIFIQUE

Xavier BRIFFAULT, chercheur en sciences sociales et épistémologie de la santé mentale au Centre national de la recherche scientifique (CNRS), rattaché au CERMES3 (Centre de recherche, médecine, sciences, santé, santé mentale, société).

Galina IAKIMOVA, chargée de mission pour la Fondation Pierre Deniker, Paris ; Maître de conférences de psychologie à l'Université de Nice-Sophia Antipolis.

DÉCLARATIONS DE CONFLIT D'INTÉRÊT

Aucun.



FONDATION
Pierre Deniker
.....
POUR LA RECHERCHE & LA PRÉVENTION EN
SANTÉ MENTALE