

Direction de la recherche, des études,
de l'évaluation et des statistiques
DREES

SÉRIE
ÉTUDES

**DOCUMENT
DE
TRAVAIL**

Les ventes d'antidépresseurs
entre 1980 et 2001

Elise Amar, Didier Balsan

n° 36 – octobre 2003

Les auteurs remercient pour sa contribution technique le Centre collaborateur français de l'Organisation mondiale de la santé pour la formation et la recherche en santé mentale (CCOMS) en la personne de M. Roelandt, Escaffre, Guitton et Mme Pollet. Les auteurs restent seuls responsables des erreurs pouvant subsister.

SOMMAIRE

RÉSUMÉ.....	5
1. Aspects médicaux préalables	11
1.1 Définir la dépression	11
1.1.1 Les troubles de l'humeur.....	11
1.1.2 Le syndrome dépressif majeur ou épisode dépressif.....	11
1.2 Éléments d'épidémiologie.....	12
1.3 Les antidépresseurs : indications et bonnes pratiques.....	13
1.4 Trois grandes catégories d'antidépresseurs.....	14
1.4.1 Découvertes scientifiques et évolutions des antidépresseurs depuis les années 60	14
1.4.2 Choix d'un antidépresseur	15
2. Les antidépresseurs dans l'ensemble des psychotropes	15
2.1 La distinction entre les antidépresseurs et les autres psychotropes.....	15
2.1.1 Définition et indications des psychotropes	15
2.1.2 Les anxiolytiques (ou tranquillisants).....	15
2.1.3 Les hypnotiques	16
2.1.4 Les neuroleptiques	16
2.1.5 Les normothymiques (ou thymorégulateurs).....	16
2.2 Données de cadrage	16
2.2.1 Les antidépresseurs dans le total des ventes de médicaments remboursables	17
2.2.2 Les ventes d'antidépresseurs dans le total des psychotropes.....	19
2.3 Les motifs de prescription.....	21
2.3.1 Cadrage global	21
2.3.2 Motifs de prescriptions des antidépresseurs entre 1998 et 2001.....	22
3. La structure des ventes d'antidépresseurs et son évolution (1980-2001).....	26
3.1 Quelques éléments sur la structure du marché des antidépresseurs.....	26
3.2 Évolution du chiffre d'affaires par classe d'antidépresseurs	27
4. Premiers indicateurs de prix et de volumes.....	32
4.1 Une première mesure du prix : prix moyen de la boîte.....	32
4.2 La notion de Doses quotidiennes définies.....	34
4.3 Évolution du nombre de DQD global, par famille.....	35
4.4 Évolution du prix moyen de la DQD	36
5. Évolution des prix et des volumes mesurée par des indices.....	37
5.1 Décomposition de la croissance en variation de volume et de prix	38
5.2 Partage prix-volume.....	38

5.3 Interprétation des indices	39
5.4 Conclusion	40
6. Analyse économétrique	41
6.1 Facteurs explicatifs de l'évolution du volume global d'antidépresseurs	41
6.2 Lien entre âge des produits, prix et volume réels.....	43
Bibliographies	46
ANNEXES	47

RÉSUMÉ

Une classe de médicaments en évolution

L'apparition des antidépresseurs à la fin des années cinquante marque un net changement dans la prise en charge des pathologies neuropsychiatriques. Les antidépresseurs tricycliques (imipraminiques) sont les premiers découverts (1957). Sont ensuite mis sur le marché des Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) irréversibles et non sélectifs. Les effets indésirables de ces deux catégories de médicaments ont poussé la recherche vers de nouvelles molécules d'efficacité thérapeutique identique mais de meilleure acceptabilité.

Parmi les nouveaux médicaments, on distingue quatre groupes :

- Des médicaments apparentés aux tricycliques sont apparus (dits « non imipraminiques-non IMAO »).
- Parmi les IMAO, la recherche a abouti à des médicaments sélectifs de type A ou B (seuls les IMAO-A sont indiqués pour la dépression).
- En 1987, est apparue une nouvelle classe d'antidépresseurs : les Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS). Ces antidépresseurs sérotoninergiques se sont beaucoup développés, en raison d'une efficacité semblable à celle des tricycliques mais avec des effets secondaires plus faibles et une absence de toxicité cardiaque.
- Enfin en 1997, est apparue une dernière classe d'antidépresseurs, dérivée de la classe des ISRS : les Inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRSNA).

Un diagnostic « d'épisode dépressif majeur » est évoqué dans 58 % des prescriptions d'antidépresseurs (66 % dans le cas des ISRS et des IRSNA). L'analyse effectuée ici montre que la prescription de ces antidépresseurs est conforme aux AMM¹ dans environ deux cas sur trois et trois cas sur quatre pour les ISRS et les ISRSNA.

Au-delà des évolutions thérapeutiques, la forte évolution des ventes d'antidépresseurs constatée entre 1990 et 2001 s'explique à la fois par l'augmentation de leur prix et de leur volume prescrit. L'augmentation des volumes peut elle-même s'expliquer par une hausse du nombre de personnes atteintes, par une meilleure prise en charge de la maladie ou encore par un changement dans le traitement médicamenteux de la maladie dépressive (y compris l'allongement éventuel de la durée de traitement).

Un chiffre d'affaires multiplié par près de 7 en 21 ans

En valeur, les ventes sont passées de 84 millions d'euros (en euros de 2001) en 1980 à 543 millions d'euros en 2001, ce qui correspond à un facteur d'augmentation de 6,7. Dans le même temps, les ventes de médicaments sur le marché pharmaceutique global ont été multipliées par 2,7.

¹ Autorisation de mise sur le marché.

La croissance du marché des antidépresseurs est surtout le fait des ISRS. Les produits nouveaux jouent également un rôle essentiel pour expliquer cette croissance. Certaines années (1985, 1995 et 1997), la contribution à la croissance des produits nouveaux excède celle du marché des antidépresseurs.

On constate une forte variabilité d'une année sur l'autre des taux de croissance, y compris celui du marché global des antidépresseurs. On peut émettre l'hypothèse qu'une partie de cette volatilité est imputable aux prix et aux effets sur les prix de l'apparition de nouveaux produits.

La part des antidépresseurs dans le marché pharmaceutique global a quant à elle modérément crû entre 1980 à 1989.

L'arrivée des ISRS entraîne, quand on examine l'évolution de cette part, une rupture en deux temps. En 1987, apparaît le Floxyfral dont les ventes sont importantes à partir de 1988. Puis en 1989, le Prozac est mis sur le marché. C'est ce second médicament qui provoque la forte progression des ventes à partir de 1990.

Au cours de la période de 1989 à 2001, les antidépresseurs voient leur part de marché passer de 1,74 % à 3,5 % du marché pharmaceutique global.

La classe des antidépresseurs, dynamique du point de vue des ventes, expliquait en 2001 près de 0,5 point de la croissance totale du marché, ce qui la plaçait au cinquième rang des classes thérapeutiques en terme de contribution à la croissance.

Enfin, lorsque l'on considère les seuls psychotropes², les ventes d'antidépresseurs ont pris une part croissante en chiffre d'affaires contrairement aux hypnotiques et anxiolytiques qui ont vu leur part de marché diminuer. Les neuroleptiques et les normothymiques (ces derniers pesant très peu dans les ventes de psychotropes) n'ont pas connu de variations fortes de leurs ventes. Cependant, dans le même temps, le prix moyen des antidépresseurs a connu une augmentation deux fois plus importante que celles des anxiolytiques et hypnotiques, ce qui oblige à relativiser l'hypothèse d'une substitution entre antidépresseurs, anxiolytiques et hypnotiques.

La part des imipraminiques diminue entre 1980 et 2001

En 1980, le marché des antidépresseurs est dominé fortement par les imipraminiques qui représentent 60 % des ventes, mais cette avance ne cesse de se restreindre.

En effet, alors que les IMAO non sélectifs avaient une part de marché faible, avec l'apparition des IMAO sélectifs A en 1985 avec l'Humoryl, la part des imipraminiques dès 1986 commence à baisser. Cette baisse s'accroît avec l'arrivée sur le marché, en 1987, du premier ISRS (Floxyfral). Les imipraminiques ne représentent plus alors que 41 % du marché, ceux de la classe divers (surtout des non imipraminiques-non IMAO) en représentant près de 45 %. Dès lors, les ISRS ne cessent d'acquérir des parts de marché supplémentaires, au détriment des imipraminiques et des antidépresseurs de la classe « divers ». En 1992, les ISRS

² Classe thérapeutique comprenant les anxiolytiques, les hypnotiques, les neuroleptiques, les normothymiques et les antidépresseurs.

détiennent déjà 44 % du marché (contre 21 % pour les imipraminiques et 29 % pour ceux de la classe « divers »). L'année 1997 voit l'apparition d'un nouveau type d'antidépresseur : les ISRSNA ; cette classe représente presque 10 % des ventes d'antidépresseurs en 2001.

En 20 ans, la tendance s'est ainsi inversée puisque ISRS et ISRSNA confondus représentent en 2001, 76 % du marché contre 7 % pour les imipraminiques.

L'étude des ventes d'antidépresseurs est insuffisante pour appréhender ce marché car elle ne permet pas d'apprécier si la croissance des ventes provient d'une croissance des prix plutôt que celle des volumes. Raisonner en termes de journées de traitement vendues permet de se dégager de cette première approximation.

Ainsi, entre 1980 et 2001, le nombre annuel de journées de traitement par antidépresseur a été multiplié par 6,2. Ce facteur correspond à un taux de croissance annuel moyen d'environ 9 %. Dans le même temps, le CA des présentations pour lesquelles l'information en terme de DQD³ est disponible, était multiplié par 8,3, ce qui implique une variation du prix moyen de 1,3.

Lorsque l'on calcule des indices de prix et de volume, plutôt que de raisonner sur la base de prix moyen, sensible à la déformation de la structure de prix, on obtient les évolutions suivantes :

- une augmentation des volumes (multiplication par 10 ou 14 selon l'hypothèse retenue pour traiter l'introduction de nouveaux produits) ;
- une diminution des prix (l'indice est à 0,9 ou 0,6 en 2001, selon l'hypothèse retenue).

Parmi les facteurs explicatifs des évolutions en volume des ventes d'antidépresseurs, les RMO paraissent avoir joué un rôle modérateur permanent depuis 1997. L'amplitude de cet effet serait une réduction du taux de croissance annuel de 7 points. Toutefois, ce résultat doit être interprété prudemment dans la mesure où l'arrivée des ISRSNA et la mise en place des RMO coïncident et ne peuvent être distingués dans la modélisation de l'évolution du volume d'antidépresseurs.

Lorsque l'on étudie enfin les variations du nombre de journées de traitements pour chacun des produits, on observe :

- Un effet de signalement, lié au prix et à l'ancienneté du produit : un produit relativement cher par rapport au marché global a ainsi, « toutes choses égales par ailleurs », davantage tendance à être vendu ; il en est de même pour les produits anciens au sein de leur classe. Le prix et l'ancienneté du médicament seraient interprétés par les agents (prescripteur et patient) comme le signe d'une meilleure qualité, l'accroissement du prix pouvant n'être pas proportionnel à celui de la qualité.
- Un effet lié à l'âge et au dynamisme des classes : un antidépresseur appartenant à une classe relativement ancienne par rapport à l'âge moyen des antidépresseurs disponibles sur le

³ Dose quotidienne définie. Cette mesure permet d'associer à un chiffre d'affaires pour un antidépresseur donné, le nombre de journées de traitement équivalent.

marché (imipraminiques, antidépresseurs de la classe « divers ») a tendance, « toutes choses égales par ailleurs », à être moins vendu que les autres antidépresseurs.

Le décalage entre les évolutions des prix selon qu'elles sont mesurées par un prix moyen ou un indice est le résultat des évolutions importantes dans les parts relatives des différentes catégories de produits, les catégories récentes (en particulier les ISRS) étant bien sûr plus chères.

Pesant pour la moitié environ des soins de ville remboursés par les régimes d'assurances maladie, les médicaments sont responsables d'une part importante de la croissance des dépenses. Lorsque l'on étudie l'évolution du marché en fonction des grandes catégories de médicaments regroupés selon le type d'affection pour lesquels ils sont prescrits (classe thérapeutique), la croissance de ce secteur paraît être portée par un nombre restreint de classes. Les antidépresseurs sont au nombre de ces classes. En 2001, ces médicaments étaient à la 5^{ème} place en terme de contribution à la croissance (6^{ème} place en 2000 et en 1999) sur un ensemble de 341 classes.

La forte augmentation des ventes d'antidépresseurs peut résulter, au même titre d'ailleurs que d'autres catégories de médicaments :

- d'une augmentation du prix des antidépresseurs, soit par la modification du prix des produits existants, soit par la mise sur le marché de nouveaux médicaments ;
- d'une augmentation du volume prescrit d'antidépresseurs.

L'augmentation du volume peut elle-même trouver sa source dans :

- une augmentation du nombre de personnes atteintes par la maladie dépressive ;
- une augmentation du nombre de cas traités, due à une amélioration de la prise en charge des malades. Cette évolution peut notamment s'expliquer par l'apparition de traitements plus appropriés, ou bien de médicaments à effets secondaires moindres, ou bien encore par des changements dans les perceptions sociales relatives à cette maladie ;
- une augmentation de la durée des traitements, en lien notamment avec la question des effets secondaires ;
- des modifications dans le diagnostic différentiel de la maladie dépressive qui peut se traduire par le « déplacement » des sujets traités pour d'autres troubles psychiques (anxiété...) dans la catégorie dépression, ce point étant lié au précédent.

Au-delà de la caractérisation de l'évolution des ventes sur 20 ans, l'objectif de ce document est dans un premier temps de faire le partage, dans cette évolution, entre ce qui relève des prix de ce qui, au contraire, est imputable aux volumes. Répondre à cette question nécessite un détour par des considérations méthodologiques qui sont largement évoquées dans ce document. Répondre à une seconde série d'interrogations, qui portent sur les raisons de l'augmentation du volume des ventes, requiert des informations fines sur les pratiques médicales et surtout sur leur évolution. Ces données n'étant pas disponibles, sont cependant proposés des éléments qui, sans être entièrement conclusifs, permettent d'éclairer ces questions.

Ainsi, on s'attache d'abord à présenter la maladie et ses traitements (section 1). Il convient de replacer les antidépresseurs dans la classe plus large des psychotropes et également d'apporter des éléments sur la prescription d'antidépresseurs pour d'autres diagnostics que la dépression (section 2). Sur la base des données de la Direction de la prévision (ministère des Finances) [1980 à 1997] et celles du GERS⁴ (1998-2001), est dressé un premier état des lieux de l'évolution des ventes en valeur au niveau des produits (section 3). L'objectif sera ensuite de décomposer cette évolution entre ce qui tient d'une variation de quantités consommées et en variation des prix. Pour cela, on présentera d'abord différentes mesures de prix et de volumes (en particulier la notion de doses quotidiennes définies pour les volumes) dont on montrera les avancées et les limites (section 4). Dans une cinquième section, sont calculés des indices de prix et de volume permettant d'effectuer cette décomposition prix-volume.

Enfin, dans une dernière section, cette étude du marché des antidépresseurs est complétée par une approche économétrique.

⁴ Groupement pour l'élaboration et la réalisation de statistiques. Groupement d'intérêt économique issu de l'industrie pharmaceutique.

1. Aspects médicaux préalables

1.1 Définir la dépression

1.1.1 Les troubles de l'humeur

Deux classifications internationales sont utilisées pour les troubles mentaux :

- la quatrième édition du manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux de l'Association américaine de psychiatrie (DSM-IV, APA, 1994) ;
- la dixième édition de la Classification internationale des maladies, troubles mentaux et troubles du comportement, éditée par l'OMS (CIM-10, WHO , 1992).

Selon ces deux classifications, les « dépressions » sont principalement répertoriées dans les « troubles de l'humeur ».

La CIM-10 classe ces troubles selon leur intensité (épisode léger, moyen, sévère ou majeur), leur répétition dans le temps, leur association avec des épisodes d'exaltation de l'humeur (épisodes « maniaques »), leur association à d'autres troubles, notamment psychotiques (délires, hallucinations...).

Il en résulte une classification complexe de la « dépression » au sein des troubles de l'humeur allant de troubles relativement légers comme la dysthymie à des pathologies très invalidantes avec risque vital comme la psychose maniaco-dépressive.

En pratique, trois principales catégories de troubles de l'humeur sont retrouvées dans la littérature internationale⁵ et une correspondance existe pour ces troubles entre les deux classifications :

- le trouble dépressif majeur (DSM-IV) qui correspond à l'épisode dépressif de la CIM-10 ;
- le trouble dysthymique (DSM-IV) - dysthymie de la CIM-10 ;
- le trouble bipolaire (DSM-IV) - trouble affectif bipolaire de la CIM-10.

1.1.2 Le syndrome dépressif majeur ou épisode dépressif

La classification internationale des maladies de l'OMS dans sa version 10 (CIM-10) caractérise les épisodes dépressifs par : « un abaissement de l'humeur, une réduction de l'énergie et une diminution de l'activité. Il existe une altération de la capacité à éprouver du plaisir, une perte d'intérêt, une diminution de l'aptitude à se concentrer, une fatigue importante. On observe habituellement des troubles du sommeil et une diminution de l'appétit. Il existe presque toujours une diminution de l'estime de soi et de la confiance en soi et, fréquemment, des idées de culpabilité ou de dévalorisation. »

Les modalités du diagnostic de l'épisode dépressif selon le DSM IV sont présentées en annexe (encadré A1).

⁵ Troubles mentaux. Dépistage et prévention chez l'enfant et chez l'adolescent. expertise collective INSERM, 2002.

1.2 Éléments d'épidémiologie

Concernant la dépression, l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) [1] cite cinq enquêtes⁶ en population générale réalisées en France entre 1987 et 1996-97. La prévalence à 6 mois⁷ de la dépression varie dans trois de ces études de 5,9 à 13,7 % et la prévalence à 1 an de 5 à près de 15 % pour les deux autres. Une seule étude, à partir de l'enquête de 1987, fournit une prévalence sur la vie entière, qui s'établit à près de 18 %.

Toutes ces études s'accordent néanmoins pour montrer une augmentation importante de la prévalence au cours des vingt dernières années. Selon les données du CREDES, la prévalence annuelle serait ainsi passée de 3,1 % en 1980 à 5,2 % en 1996.

Au-delà des limites méthodologiques, liées notamment à la question du diagnostic de la maladie dépressive⁸, ces prévalences estimées et l'association de la dépression à des risques de suicide élevés [1], renforcent le caractère de santé publique de la question de la prise en charge de la dépression.

Les données issues de l'Enquête permanente sur la prescription médicale d'IMS (Eppm) permettent de compléter ces éléments épidémiologiques : sur 1000 diagnostics réalisés, plus de 24 correspondraient à un syndrome dépressif (prévalence instantanée, non déclarative).

Ces données permettent également de mieux cerner les patients ayant recours aux antidépresseurs.

Ainsi, 70 % des personnes consommant des antidépresseurs sont des femmes⁹ (tableaux A1 à A3 en annexe). Cette proportion est proche de celle obtenue par l'enquête ESPS 1996-97 (72 %) [6] à partir du nombre des personnes se déclarant dépressives dans l'enquête (sur la base d'une liste de maladies qui leur est proposée), ou de la consommation d'antidépresseurs. Une étude récente de la CNAMTS [8] confirme, avec un ratio de 71 %, cette prépondérance féminine, qui est d'ailleurs constatée, mais de façon moins marquée, sur l'ensemble des psychotrope.

Près de 40 % des patients ont plus de 55 ans, alors que cette classe d'âge ne représente que 27 % de la population française. Enfin, 50 % d'entre eux sont soit chômeurs (6 %), inactifs¹⁰ (17 %) ou retraités (27 %).

Par ailleurs, trois fois sur quatre le traitement par antidépresseur correspond à un renouvellement de l'ordonnance, c'est-à-dire à une prolongation du traitement par le

⁶ Il s'agit de l'enquête OMS, l'étude « Depression Research in European Society » (DEPRES), l'Enquête santé et protection sociale (ESPS), l'étude santé des franciliens, et l'étude de Savigny.

⁷ Pourcentage de sujets ayant eu au moins un épisode de dépression caractérisé au cours des 6 derniers mois. En toute généralité, la prévalence à 6 mois diffère de la prévalence instantanée (pourcentage de personnes en épisode dépressif à une date donnée) et de l'incidence, définie sur une période de temps (nombre de cas nouveaux sur cette période).

⁸ En particulier, l'étude du CREDES [1] montre que des écarts importants sont constatés selon que le diagnostic de dépression dérive d'une simple déclaration par les individus ou bien d'un questionnaire (le MINI)

⁹ Cet écart correspond sûrement au fait que les femmes se font davantage traiter que les hommes.

¹⁰ Les données ne permettent pas de croisements fins entre différents critères. En particulier, il n'est pas possible de croiser le statut marital et l'activité professionnelle.

prescripteur. Celui-ci est dans 68 % des cas un médecin généraliste (tableaux A4 et A5 en annexe).

1.3 Les antidépresseurs : indications et bonnes pratiques

L'indication principale des antidépresseurs est le traitement de l'épisode dépressif majeur. Les modalités d'utilisation des antidépresseurs, dans cette indication, ont été précisées dans le cadre des Références médicales opposables (RMO).

Encadré 1 : Les Références médicales opposables pour les antidépresseurs dans le traitement du trouble dépressif majeur

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

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

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

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

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

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

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

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

Deux indications supplémentaires des antidépresseurs dans la dépression caractérisée sont possibles : pour « épisodes sévères chez patients hospitalisés » et pour la « prévention des récurrences ». Aucun antidépresseur ne possède (en juillet 1998) en France cette dernière indication [3].

De plus, en dehors de leur indication principale, certains antidépresseurs ont une Autorisation de mise sur le marché (AMM) pour les troubles suivants :

- troubles obsessionnels compulsifs ;
- prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie ;
- algies¹¹ rebelles ;
- énurésie nocturne de l'enfant dans le cas où toute pathologie organique a été exclue.

¹¹ Les algies vasculaires de la face sont un type particulier de maux de tête. Il existe des algies vasculaires pour d'autres parties du corps.

De manière plus générale se pose le problème du champ de prescription des antidépresseurs et de son élargissement au cours des dernières années à des pathologies autres que la dépression caractérisée. Cet élargissement est transcrit par l'autorisation de mise sur le marché.

1.4 Trois grandes catégories d'antidépresseurs

1.4.1 Découvertes scientifiques et évolutions des antidépresseurs depuis les années 60

Les antidépresseurs sont des médicaments relativement récents¹², le premier médicament apparu dans cette indication date en effet de 1957. Les antidépresseurs tricycliques sont les premiers découverts (avec l'amitriptyline – *Laroxyl*® et l'imipramine – *Tofranil*® –). En 1962, sont ensuite mis sur le marché des Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) irréversibles et non sélectifs. Ces derniers médicaments ont une efficacité comparable à celles des antidépresseurs tricycliques de référence mais leur utilisation apparaît malaisée (restrictions alimentaires, interactions médicamenteuses).

Les effets indésirables¹³ de ces deux catégories de médicaments ont poussé la recherche vers de nouvelles molécules d'efficacité thérapeutique identique mais de meilleure acceptabilité.

Parmi ces nouveaux médicaments, on distingue quatre groupes :

- Des médicaments apparentés aux tricycliques sont ainsi apparus. De sorte que l'on distingue maintenant, parmi les antidépresseurs tricycliques, les imipraminiques (les premiers sur le marché) – par exemple le *Tofranil*® – et les non imipraminiques-non IMAO¹⁴ – par exemple *Athymil*® –. Ces nouveaux médicaments, de structure bi, tri ou tetra cycliques, ne présentent pas la toxicité des imipraminiques et sont souvent d'efficacité proche lors des essais comparatifs.
- Parmi les IMAO, la recherche a abouti à des médicaments sélectifs de type A ou B (IMAO-A et IMAO-B), de sorte que les médicaments non sélectifs et irréversibles (le *Marsilid*®) ne sont presque plus utilisés. Seuls les IMAO-A soignent la dépression. Les IMAO-B sont indiqués dans le traitement de la maladie de Parkinson.
- En 1987, est apparue une nouvelle classe d'antidépresseurs : les Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) – par exemple le *Prozac*® –. Ces antidépresseurs, dits sérotoninergiques se sont beaucoup développés, en raison d'une efficacité semblable à celle des tricycliques mais avec des effets secondaires¹⁵ faibles (voire nuls) et une absence de toxicité cardiaque. Leurs indications se sont étendues à des pathologies autres que la dépression (aux troubles obsessionnels compulsifs par exemple).
- Enfin en 1997, est apparue une dernière classe d'antidépresseur, dérivée de la classe des ISRS : les Inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRSNA) – *Effexor*® et *Ixel*® –, également appelés antidépresseurs à action duale en raison

¹² L'ensemble des informations retranscrites sur cet aspect a été trouvée dans la référence [5].

Un schéma présenté en annexe retrace l'historique des antidépresseurs.

¹³ La cardiotoxicité pour les tricycliques et les crises hypertensives pour les IMAO (interaction avec la tyramine alimentaire que l'on retrouve notamment dans certains fromages).

¹⁴ Les non imipraminiques-non IMAO seront regroupés dans la classe DIVERS dans la suite de l'étude

¹⁵ Effets dits « anticholinergiques » : confusion mentale, hallucinations, troubles cardiaques.

de leurs impacts synaptiques multiples (à la fois sur les voies sérotoninergiques et noradrénergiques). Ils présentent eux aussi une sécurité supérieure à celle des imipraminiques.

1.4.2 Choix d'un antidépresseur

Le choix de l'antidépresseur peut être orienté par différents critères tels que de possibles effets secondaires (recherche de sédation, de stimulation ou d'anxiolyse), le respect des contre-indications et des risques d'interactions entre l'ensemble des médicaments prescrits.

Lorsqu'il ne s'agit pas d'un premier épisode dépressif, les Références médicales opposables (RMO) préconisent de prescrire le même antidépresseur si celui-ci avait été efficace et bien toléré lors du premier épisode, et un antidépresseur d'une autre classe dans le cas contraire.

2. Les antidépresseurs dans l'ensemble des psychotropes

2.1 La distinction entre les antidépresseurs et les autres psychotropes

2.1.1 Définition et indications des psychotropes

De manière générale, un psychotrope est une substance susceptible de modifier l'activité psychologique et mentale d'un individu (soit dans le sens d'une augmentation ou d'une diminution de l'activité). Cette modification peut également se caractériser par une perturbation anarchique de la vigilance et de l'humeur.

Outre les antidépresseurs, la classe des psychotropes comprend les anxiolytiques, les hypnotiques, les normothymiques et les neuroleptiques qui traitent respectivement l'anxiété, l'insomnie, les psychoses et les psychoses maniaco-dépressives.

2.1.2 Les anxiolytiques (ou tranquillisants)

Les anxiolytiques constituent le traitement privilégié de l'anxiété, en particulier lorsqu'elle s'accompagne de manifestations somatiques. Néanmoins, les Références médicales opposables (RMO) précisent que l'utilisation d'un tranquillisant ne constitue qu'un traitement d'appoint dont la durée doit être limitée, car il existe un risque d'accoutumance.

Les anxiolytiques peuvent être indiqués :

- de manière ponctuelle, en cas de crise d'angoisse aiguë ;
- de manière transitoire lors d'un trouble anxieux aigu (le plus souvent suite à un événement stressant) ;
- et de manière prolongée en cas d'angoisse durable (on parle alors d'anxiété généralisée).

Les anxiolytiques peuvent également être prescrits exceptionnellement en cas de troubles paniques, de troubles phobiques, de Troubles obsessionnels compulsifs (TOC) ou encore de névroses traumatiques mais dans ces indications ils ne constituent en aucun cas le traitement principal.

De même, en cas de dépression, les anxiolytiques peuvent agir sur la composante anxieuse de la maladie mais ils ne doivent être prescrits, selon les RMO, qu'en association avec un antidépresseur.

2.1.3 Les hypnotiques

Les hypnotiques permettent de traiter les troubles du sommeil (qui s'accompagnent parfois de troubles somatiques ou psychiques), que ce soient des difficultés d'endormissement (plus de 30 minutes), des réveils fréquents au cours de la nuit avec des difficultés à se rendormir, ou d'un sommeil non réparateur s'accompagnant d'un réveil pénible.

2.1.4 Les neuroleptiques

Les neuroleptiques permettent, entre autres, de réduire l'agitation, l'excitation psychique, l'agressivité et l'impulsivité des psychotiques, ainsi que les états maniaques. Ils agissent également sur les délires, les hallucinations, la bizarrerie du comportement et de la pensée. Ils permettent de stimuler les états déficitaires et autistiques.

Les neuroleptiques agissent rapidement sur l'excitation psychique et l'agitation motrice. En ce sens, ils peuvent être considérés comme des médicaments de l'urgence.

Néanmoins, les neuroleptiques ne peuvent que suspendre les symptômes psychotiques, un traitement long (sur plusieurs années) est donc nécessaire pour les troubles psychotiques chroniques.

Dans les cas de pathologie maniaco-dépressive, la prescription d'un neuroleptique sur une période longue n'est pas justifiée (sauf cas exceptionnel). Les Références médicales opposables (RMO) précisent toutefois que la prescription de faibles doses de neuroleptiques peut aider à atteindre une stabilité thymique mais que celle-ci doit être en première intention recherchée à l'aide d'un thymorégulateur.

2.1.5 Les normothymiques (ou thymorégulateurs)

Les normothymiques sont indiqués dans les troubles de l'humeur, en particulier les troubles bipolaires (lithium), mais aussi les accès maniaques et hypomaniaques, les troubles dépressifs récurrents unipolaires ainsi que les dépressions résistantes.

Certains thymorégulateurs (par exemple, le *Tegretol*®) sont également utilisés dans le traitement de l'épilepsie.

En annexe sont présentées les Références médicales opposables correspondant aux anxiolytiques, hypnotiques et neuroleptiques.

2.2 Données de cadrage

La base de données utilisée est construite à partir des données de la Direction de la prévision et du Gers (encadré 2). Elle comporte les ventes de médicaments remboursables des

laboratoires aux officines pour 138 présentations d'antidépresseurs, soit 61 produits¹⁶ sur la période 1980 à 2001.

Encadré 2 – Les données utilisées

Deux bases principales ont été utilisées pour réaliser cette étude : celle de la Direction de la prévision et celle du Gers.

La base de la Direction de la prévision

Elle indique pour chaque présentation, outre son code CIP et la classe thérapeutique à laquelle elle appartient (selon la classification du Vidal), les chiffres d'affaires hors taxes et toutes taxes comprises, ainsi que les quantités vendues entre 1980 et 1997.

Cette base compte près de 10 000 présentations différentes.

Les antidépresseurs correspondent au code 1514 de la classification du Vidal.

La base du Gers

Elle couvre la période 1998-2001.

Elle indique pour chaque présentation son libellé, son code CIP, la classe thérapeutique (code Ephma), le taux de remboursement de la Sécurité sociale. Cette base recense également le prix public toutes taxes comprises de chaque présentation, ainsi que les chiffres d'affaires hors taxe correspondants aux volumes des ventes des laboratoires aux pharmacies.

Les antidépresseurs de cette base correspondent au code N06A de la classification Ephma.

Remarque : les classifications Ephma (au niveau 4) et celle du Vidal ne coïncident pas exactement, d'où des difficultés lorsqu'on veut étudier les évolutions des ventes des différentes classes de psychotropes sur l'ensemble de la période 1980-2001.

Le chiffre d'affaires correspondant aux ventes d'antidépresseurs est passé entre 1980 et 2001 de 84 millions d'euros à 543 millions d'euros (en euros constants 2001), soit un facteur multiplicatif de 6,7. Dans le même temps, les ventes de médicaments sur le marché pharmaceutique global ont été multipliées par 2,7.

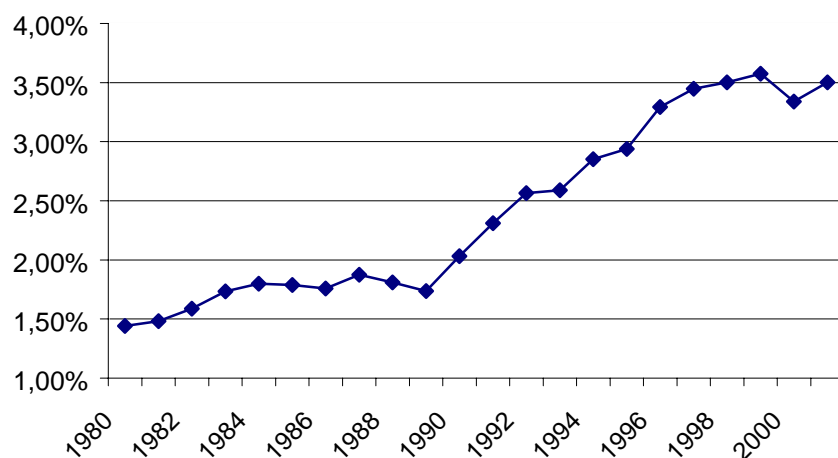
2.2.1 Les antidépresseurs dans le total des ventes de médicaments remboursables

En 2001, la classe thérapeutique des antidépresseurs pèse pour près de 4 % du total du chiffre d'affaires des officines¹⁷ (pour le médicament remboursable), alors qu'elle représentait moins de 1,5 % du marché global en 1980. En vingt ans, le poids des ventes pharmaceutiques en valeur de cette classe a ainsi plus que doublé. L'accroissement de la part de marché des antidépresseurs s'est d'ailleurs accéléré à partir de 1990, faisant ainsi apparaître deux cycles dans le développement des ventes d'antidépresseurs (graphique 1).

¹⁶ Un produit est un médicament contenant une ou plusieurs substances actives. Une présentation désigne chaque association, dosage, forme d'administration ou contenance différente d'un même produit

¹⁷ Étude et Résultat n° 166, « Les dépenses de médicaments remboursables entre 1998 et 2001 », Balsan et Chambaretaud

Graphique 1 - Évolution de la part de marché des antidépresseurs dans le total des ventes de médicaments remboursables entre 1980 et 2001



Source : DP, GERS ; traitement Drees.

De 1980 à 1989, le marché des antidépresseurs, relativement au marché global, est caractérisé par une croissance modérée. Cette croissance semble même fléchir au cours de cette période.

L'arrivée des ISRS en 1987 entraîne une rupture nette quant à la place des antidépresseurs au sein du marché global des médicaments. Cette rupture se fait en deux temps et avec un retard d'un an¹⁸, après l'arrivée successive du *Floxyfral*® en 1987 et du *Prozac*® 1989.

Au cours de la période de 1989 à 2001, les antidépresseurs voient leur part de marché augmenter de façon importante, passant de 1,7 % du marché global en 1989 à 3,5 % en 2001.

Le dynamisme des ventes de cette classe thérapeutique s'est poursuivi dans la période récente, avec un taux de croissance, en valeur, supérieur à 12 % en 2001.

Au cours de la dernière décennie, la part de marché des antidépresseurs continue d'augmenter fortement, à l'exception de l'année 2000. À cette date, la chute de la part des antidépresseurs dans les ventes totales provient d'un taux de croissance des ventes d'antidépresseurs, certes positif, mais inférieur à celui de l'ensemble des médicaments, qui, de son côté, progresse très fortement (8,8 %¹⁹). L'évolution particulière de l'année 2000 (par rapport à 2001 et 2002) s'explique principalement par la classe des antirétroviraux (hors HIV) [médicaments à prescriptions restreintes] et des immunosuppresseurs, sortis des réserves hospitalières, dont les ventes ont augmenté d'emblée très fortement avec saturation rapide du marché potentiel en raison du caractère spécifique des pathologies traitées.

¹⁸ Les ventes de la première année de mise sur le marché sont souvent faibles, ce qui s'explique par le fait qu'en général l'année n'est pas complète, l'introduction du produit pouvant intervenir à tout moment dans l'année. À ce mécanisme peut s'ajouter celui d'une montée en charge progressive des ventes.

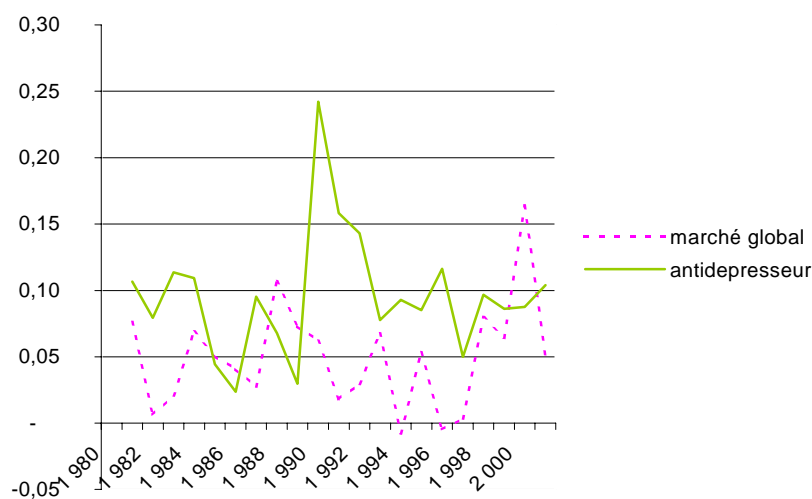
¹⁹ Cf Études et Résultats n° 166, « Les dépenses de médicaments remboursables entre 1998 et 2001 », Balsan et Chambaretaud

Le graphique 2 montre que sur les vingt dernières années, le marché des antidépresseurs a globalement connu des taux de croissance annuelle supérieurs à ceux du marché pharmaceutique global. Cependant, les ventes d'antidépresseurs n'évoluent pas systématiquement plus vite chaque année que les ventes globales de médicaments. Dans la mesure où les taux de croissance sont pour certaines années en sens opposés, elles semblent répondre à des logiques propres. C'est particulièrement le cas en 1990, où le taux de croissance des ventes d'antidépresseurs est proche de 25 %, alors que les ventes totales ont diminué. Il s'agit d'évolution en valeur en euros constants.

D'une façon générale, on note une forte variabilité d'une année sur l'autre des taux de croissance du marché des antidépresseurs. Ce taux passe ainsi de 10,9 % en 1984 à 4,5 % en 1985. Autre exemple, entre 1989 et 1990, le taux de croissance passe de 3 % à 24,2 %.

Une des explications en est l'impact des nouveaux produits.

Graphique 2 - Taux de croissance du CA des antidépresseurs et du marché global

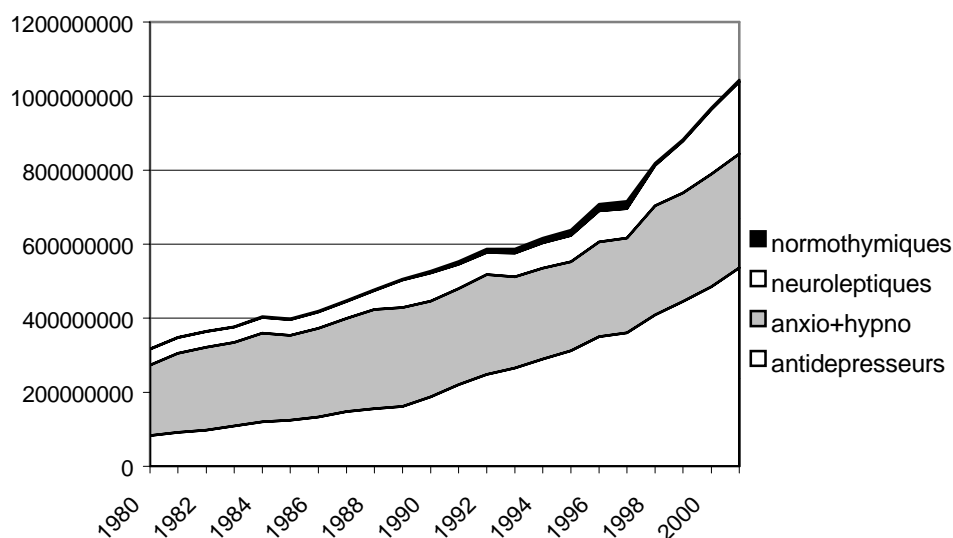


Source : DP, GERS ; traitement Drees.

2.2.2 Les antidépresseurs dans le total des ventes de psychotropes

Entre 1980 et 2001, le marché des psychotropes s'est notablement développé, passant de 317 millions d'euros (euros constants 2001) de chiffre d'affaires annuel en 1980 à plus d'un milliard d'euros en 2001. Le graphique 3 montre que cette croissance est surtout le fait des antidépresseurs.

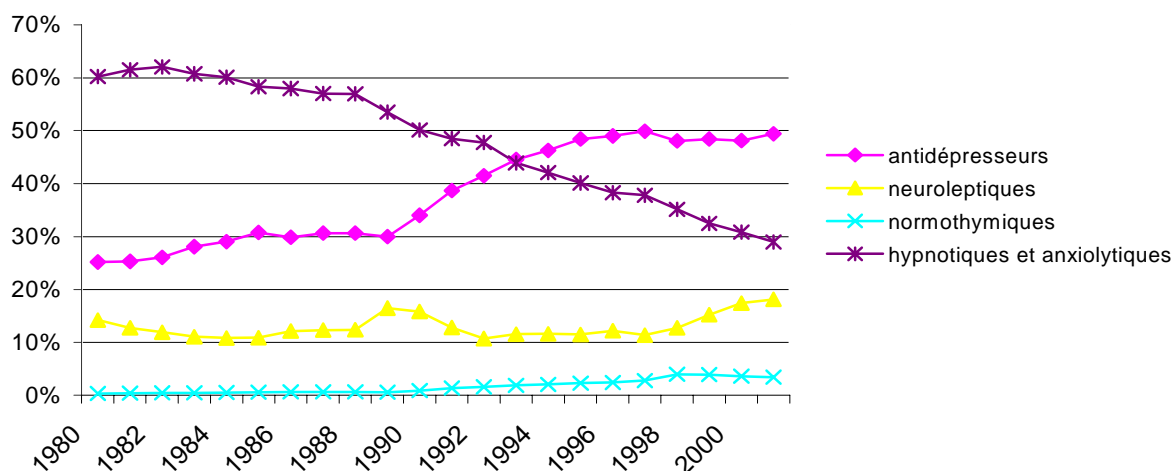
Graphique 3 - Évolution des ventes de psychotropes entre 1980 et 2001 (euros constants 2001)



Source : Base Pharmacie de la DP, Base du Gers ; traitement : DREES.

Cette montée en charge des antidépresseurs se retrouve lorsque l'on considère l'évolution de la structure du seul marché des psychotropes (graphique 4). En effet, en 1980 les anxiolytiques et les hypnotiques représentaient près de 60 % du chiffre d'affaires hors taxe des psychotropes, les antidépresseurs représentant à peine 25 % de ce marché. En vingt ans, cette tendance s'est inversée au profit des antidépresseurs ; ils représentaient en 2001 près de 50 % du marché. Dans le même temps, neuroleptiques et normothymiques ne connaissent pas de modifications significatives de leur part de marché. Au regard de l'évolution des AMM des psychotropes, on pourrait faire l'hypothèse que cette évolution corresponde à un élargissement du champ des prescriptions des antidépresseurs. Trois vagues successives semblent en effet se dégager au niveau des indications d'antidépresseurs : seulement indiqués en cas d'épisodes dépressifs caractérisés, leur champ de prescription s'est ensuite élargi aux troubles obsessionnels et compulsifs et attaques paniques, pour s'étendre aux anxiétés généralisées et phobies sociales. On pourrait donc penser à une substitution partielle des prescriptions d'antidépresseurs à celles des anxiolytiques. Cette hypothèse doit être évaluée au vu des informations disponibles sur les motifs de prescriptions ainsi qu'à d'éventuels effets prix qui pourraient atténuer cette substitution. En effet, s'il y a substitution, elle s'exerce sur les volumes vendus et non sur les chiffres d'affaires.

Graphique 4 - Le marché des psychotropes



Source : Base Pharmacie de la DP, Base du Gers ; traitement : DREES.

2.3 Les motifs de prescription

2.3.1 Cadrage global

L'agence du médicament, dans son rapport de juillet 1998 [3, page 14], fait ressortir un certain nombre de résultats relatifs aux motifs de prescriptions, issus des études disponibles. De cette synthèse de la littérature, il ressort qu'un tiers des prescriptions d'antidépresseurs se font en dehors des indications de l'AMM (le plus souvent pour des patients ne présentant aucun diagnostic psychiatrique caractérisé). De plus, une tendance à l'augmentation du nombre de prescriptions hors AMM semble se dessiner. L'exploitation d'EPPM d'IMS menée plus bas confirme ces résultats.

Du point de vue des co-prescriptions, les deux tiers des patients sous antidépresseurs prennent simultanément un autre psychotrope (le plus souvent un anxiolytique). Dans la majorité des cas, la durée du traitement par antidépresseur est supérieure à 6 mois (dans 60 à 70 %) et supérieure à 1 an pour la moitié des épisodes.

Plus généralement, ces résultats posent le problème des motifs de prescriptions d'antidépresseurs. Les données issues de l'enquête sur la prescription médicale d'IMS (encadré 3) permettent de répondre en partie à cette question. Elles permettent notamment de relier pathologie et diagnostics réalisés. Ces données étant issues d'un échantillon, elles doivent être extrapolées pour refléter une image globale des motifs de prescriptions. Nous présentons donc ici les données après redressement proposé par IMS. Le taux de redressement étant élevé, les résultats suivants sont à considérer avec prudence ; ils sont utilisés afin de dégager des éléments qualitatifs d'appréciations.

Encadré 3 – La base Eppm d'IMS

L'Enquête permanente sur la prescription médicale (Eppm) a pour objet de suivre de manière détaillée l'évolution des prescriptions des médecins libéraux en France.

Chaque trimestre, 835 médecins (dont 435 spécialistes) sont interrogés pendant sept jours consécutifs.

Les doubles des ordonnances sont ensuite recueillis par IMS.

L'échantillonnage des médecins est effectué après stratification sur la région et le niveau d'activité (pour les généralistes) et sur les communes (pour les spécialistes). L'âge, le sexe du patient ainsi que la taille de l'agglomération sont également pris en compte. Cet échantillon de médecins est partiellement renouvelé trimestriellement. Ainsi, pour un an, l'EPPM porte sur les ordonnances d'environ 2 000 praticiens médecins généralistes ou spécialistes exerçant en pratique libérale en France métropolitaine. Elle enregistre le(s) diagnostic(s) d'une prescription médicamenteuse ainsi que des informations complémentaires telles que la date et le lieu de la séance, le sexe, l'âge et la profession du patient. Les résultats bruts sont ensuite redressés afin de les étendre à l'ensemble des médecins français.

Ne sont conservés que les diagnostics ayant donné lieu, dans les classes thérapeutiques considérées, à plus de 50 prescriptions annuelles auprès de l'échantillon de médecin. Les autres diagnostics sont classés « comme non significatifs ».

2.3.2 Motifs de prescriptions des antidépresseurs entre 1998 et 2001

Le tableau 1 présente le nombre de prescriptions d'antidépresseurs entre décembre 1999 et novembre 2000 en fonction des diagnostics qui leur sont associés.

Tableau 1 - Les motifs de prescription des antidépresseurs

DIAGNOSTICS	Nombre de prescriptions	Répartition
	entre décembre 1999 et novembre 2000	sur cette période
EPISODE DEPRESSIF SPECIFIQUE	10 233 459	58%
TROUBLES ANXIEUX & DEPRESSIFS MIXTES	1 790 516	10%
DYSTHYMIE	750 124	4%
EPISODE DEPRESSIF SEVERE SANS SYMPTOME PSYCHOTIQUE	487 729	3%
TROUBLE AFFECTIF BIPOLAIRE SPECIFIQUE	499 482	3%
TROUBLE DEPRESSIF RECURRENT SPECIFIQUE	316 282	2%
Diagnostics significatifs	14 077 592	80%
Diagnostics non significatifs*	3 425 971	20%
Total antidépresseurs	17 503 564	100%

* : diagnostics pour lesquels l'effectif non redressé cumulé sur un an est inférieur 50.

Source : Eppm – IMS ; traitement Drees.

Il ressort de ce tableau que, de manière générale, les antidépresseurs sont majoritairement prescrits en cas d'épisode dépressif majeur (58 % de l'ensemble des diagnostics) mais que parallèlement la prescription d'antidépresseurs se répartit sur un nombre important d'autres diagnostics. Les troubles anxieux et dépressifs mixtes arrivent en seconde position avec 10 % de l'ensemble des prescriptions. Les autres diagnostics comptent chacun pour moins de 5 %.

En comparant les motifs de prescription de chaque antidépresseur prescrit en 2000 à son AMM, il apparaît que 66 % des prescriptions d'antidépresseurs se font dans le cadre de l'AMM, ces données confirmant donc les résultats obtenus en 1998 par l'agence du médicament. Pour les prescriptions hors AMM, les diagnostics sont variés ; les deux premiers

en terme de fréquence (« autres troubles anxieux » et « troubles de l'humeur persistants ») réalisant respectivement 35 % et 12 % des prescriptions hors AMM.

Tableau 2 - Les motifs de prescription par type d'antidépresseurs

Type d'antidépresseurs	Nombre de prescriptions décembre 1999- novembre 2000	Nombre de prescriptions décembre99-novembre00 (avant redressement)	Poids de ces prescriptions
Imipraminique	3 260 446	2234	
F329 ÉPISODE DÉPRESSIF SPÉCIFIQUE	1 382 185	912	42%
F412 TROUBLE ANXIEUX & DÉPRESSIF MIXTE	300 207	190	9%
F341 DYSTHYMIE	195 655	155	6%
F339 TROUBLE DÉPRESSIF RÉCURRENT SPÉCIFIQUE	95 912	72	3%
F319 TROUBLE AFFECTIF BIPOLAIRE SPÉCIFIQUE	88 990	74	3%
F322 ÉPISODE DÉPRESSIF SÉVÈRE SANS SYMPTOME PSYCHOTIQUE	79 357	66	2%
Total diagnostics significatifs	2 142 307	1469	66%
Total diagnostics non significatifs	1 118 138	765	34%
Non IMAO-non imipraminique-	2 846 978	1742	
F329 ÉPISODE DÉPRESSIF SPÉCIFIQUE	1 751 298	1048	62%
F412 TROUBLE ANXIEUX & DÉPRESSIF MIXTE	425 068	252	15%
F341 DYSTHYMIE	99 576	69	3%
F322 ÉPISODE DÉPRESSIF SÉVÈRE SANS SYMPTOME PSYCHOTIQUE	67 416	52	2%
Total diagnostics significatifs	2 343 358	1421	82%
Total diagnostics non significatifs	503619	321	18%
ISRS et ISRSNA	10 526 728	6736	
F329 ÉPISODE DÉPRESSIF SPÉCIFIQUE	6 943 326	4242	66%
F412 TROUBLE ANXIEUX & DÉPRESSIF MIXTE	1 043 083	655	10%
F341 DYSTHYMIE	383 202	275	4%
F322 ÉPISODE DÉPRESSIF SÉVÈRE SANS SYMPTOME PSYCHOTIQUE	307 741	244	3%
F429 TROUBLE OBSESSIONNEL COMPULSIF SPÉCIFIQUE	165 762	134	2%
F339 TROUBLE DÉPRESSIF RÉCURRENT SPÉCIFIQUE	165 166	124	2%
F410 TROUBLE PANIQUE ANXIEUX ÉPISODIQUE	143 472	103	1%
F319 TROUBLE AFFECTIF BIPOLAIRE SPÉCIFIQUE	132 924	111	1%
F419 TROUBLE ANXIEUX SPÉCIFIQUE	83 366	52	1%
F411 ANXIÉTÉ GÉNÉRALISÉE	70 740	54	1%
Total diagnostics significatifs	9 438 784	5994	90%
Total diagnostics non significatifs	1087944	742	10%
IMAO	104 533	72	
F329 ÉPISODE DÉPRESSIF SPÉCIFIQUE	56 967	40	54%
Total diagnostics non significatifs	47 567	32	46%
Normothymiques	733 026	549	
F319 TROUBLE AFFECTIF BIPOLAIRE SPÉCIFIQUE	247 870	199	34%
F329 ÉPISODE DÉPRESSIF SPÉCIFIQUE	98 275	66	13%
F341 DYSTHYMIE	65 917	51	9%
Total diagnostics significatifs	412 062	316	56%
Total diagnostics non significatifs	320964	233	44%

Source : Eppm - IMS ; traitement Drees.

Si l'on affine cette analyse des motifs de prescription par type d'antidépresseur (tableau 2), on constate que les ISRS et ISRNA semblent être les plus spécifiques des diagnostics

d'épisodes dépressifs majeurs et la catégorie des normothymiques la moins spécifique. La proportion de prescriptions conformes aux AMM atteint 74 % pour les ISRS et les ISRSNA.

Ce tableau montre notamment que imipraminiques, non Imao-non imipraminiques et ISRS présentent le même profil de diagnostics puisque pour ces trois types d'antidépresseurs, le motif de prescription le plus important est l'épisode dépressif spécifique, suivi des troubles anxieux et dépressifs mixtes puis de la dysthymie²⁰.

Les ISRS et les ISRSNA étant à la fois la catégorie de médicaments qui est proportionnellement la plus prescrite pour un diagnostic d'épisode dépressif et celle dont le poids dans le total des ventes d'antidépresseurs augmente, il ne paraît pas que la croissance du marché puisse être imputée, pour l'essentiel, à un développement important de la prescription d'antidépresseurs pour d'autres motifs que la dépression.

Co-prescriptions, motifs de prescriptions des autres psychotropes

L'étude des associations antidépresseurs / autres psychotropes ne peut pas être réalisée directement grâce aux données d'IMS dont nous disposons. Nous pouvons néanmoins l'appréhender en étudiant la part de prescriptions d'hypnotiques, d'anxiolytiques ou de neuroleptiques dont le motif principal est l'épisode dépressif spécifique.

L'épisode dépressif spécifique apparaît ainsi comme diagnostic principal dans plus de 18 % de prescriptions d'anxiolytiques, 12,5 % d'hypnotiques et près 10 % de neuroleptiques.

Si dans ces différents cas, les antidépresseurs étaient systématiquement prescrits, les co-prescriptions antidépresseurs / autres psychotropes pourraient donc être encore assez répandues, malgré les recommandations issues des RMO. Les chiffres présentés ci-dessus ne sont toutefois qu'une estimation plafond des co-prescriptions possibles.

Substitutions entre les différentes classes d'antidépresseurs par diagnostic

La substitution entre classes d'antidépresseurs peut être appréhendée au niveau de chaque motif de prescription, en suivant l'évolution de la structure de la consommation (Tableau 3).

Pour la majorité des diagnostics présentés, on observe des effets de substitution entre les classes d'antidépresseurs récentes (ISRS et ISRSNA) et les plus anciennes (imipraminiques, IMAO, non IMAO-non imipraminiques). Ces effets semblent particulièrement favorables aux ISRS et ISRSNA et défavorables aux IMAO et imipraminiques, dans le cas des épisodes dépressifs spécifiques, des troubles anxieux et dépressifs mixtes, et des troubles dépressifs récurrents spécifiques. Ces trois motifs représentent 70 % des prescriptions totales d'antidépresseurs.

Ces effets sont en général plus forts entre les ISRS-ISRSNA et les IMAO qu'entre les ISRS-ISRSNA et les imipraminiques.

²⁰ La dysthymie est un trouble chronique et intense qui se caractérise par de longues périodes de tristesse et d'altération fonctionnelle.

Tableau 3 - Les prescriptions d'antidépresseurs selon le diagnostic

Type de médicaments	Nombre de prescriptions juin98-mai99	Nombre de prescriptions juin98-mai99 (%)	Nombre de prescriptions juin00-mai01	Nombre de prescriptions juin00-mai01 (%)	Taux de croissance 1999-2001 (%)
Episode dépressif spécifique	17 865 358		18 793 694		5%
imipraminique	1 793 589	10%	1 455 969	8%	-19%
isrs et isrsna	6 371 457	36%	7 914 647	42%	24%
imao	128 655	1%	58 731	0%	-54%
non IMAO, non imipraminique	1 777 049	10%	1 751 954	9%	-1%
normothymique	91 158	1%	112 734	1%	24%
total antidépresseur	10 161 907	57%	11 294 035	60%	11%
autres médicaments	7 703 450	43%	7 499 659	40%	-3%
Trouble anxieux & dépressif mixte	4 385 083		4 958 201		13%
imipraminique	395 903	9%	341 169	7%	-14%
isrs et isrsna	957 852	22%	1 203 311	24%	26%
imao	17 245	0%	7 307	0%	-58%
non IMAO, non imipraminique	300 091	7%	428 561	9%	43%
normothymique	14 632	0%	27 993	1%	91%
total antidépresseur	1 685 724	38%	2 008 341	41%	19%
autres médicaments	2 699 359	62%	2 949 860	59%	9%
Trouble affectif bipolaire spécifique	989 388		1 247 906		26%
imipraminique	82 583	8%	97 018	8%	17%
isrs et isrsna	114 450	12%	168 760	14%	47%
imao	2 442	0%	3 811	0%	56%
non IMAO, non imipraminique	24 161	2%	21 644	2%	-10%
normothymique	237 949	24%	295 441	24%	24%
total antidépresseur	461 585	47%	586 674	47%	27%
autres médicaments	527 804	53%	661 232	53%	25%
Disthymie	1 777 128		995 277		-44%
imipraminique	259 077	15%	95 810	10%	-63%
isrs et isrsna	443 446	25%	318 780	32%	-28%
imao	3 762	0%	5 634	1%	50%
non IMAO, non imipraminique	75 140	4%	58 761	6%	-22%
normothymique	52 944	3%	78 169	8%	48%
total antidépresseur	834 369	47%	557 154	56%	-33%
autres médicaments	942 758	53%	438 123	44%	-54%
Episode dépressif sévère sans symptôme psychotique	878 169		834 849		-5%
imipraminique	95 153	11%	77 015	9%	-19%
isrs et isrsna	257 246	29%	258 239	31%	0%
imao	11 683	1%	7 630	1%	-35%
non IMAO, non imipraminique	43 276	5%	53 549	6%	24%
normothymique	22 092	3%	29 070	3%	32%
total antidépresseur	429 449	49%	425 503	51%	-1%
autres médicaments	448 720	51%	409 346	49%	-9%
Trouble dépressif récurrent spécifique	597 245		717 840		20%
imipraminique	113 685	19%	109 834	15%	-3%
isrs et isrsna	135 900	23%	192 674	27%	42%
imao	3 985	1%	3 400	0%	-15%
non IMAO, non imipraminique	23 078	4%	35 328	5%	53%
normothymique	13 413	2%	19 718	3%	47%
total antidépresseur	290 061	49%	360 954	50%	24%
autres médicaments	307 184	51%	356 886	50%	16%
Trouble obsessionnel compulsif spécifique	305 185		428 247		40%
imipraminique	29 351	10%	43 968	10%	50%
isrs et isrsna	115 091	38%	217 782	51%	89%
imao	-	0%	2 324	1%	-
non IMAO, non imipraminique	-	0%	4 355	1%	-
normothymique	-	0%	3 239	1%	-
total antidépresseur	144 442	47%	271 668	63%	88%
autres médicaments	160 742	53%	156 579	37%	-3%

Source : Eppm - IMS ; traitement Drees.

3. La structure des ventes d'antidépresseurs et son évolution (1980-2001)

3.1 Quelques éléments sur la structure du marché des antidépresseurs

L'évolution de la structure du marché des antidépresseurs est retracée dans le tableau suivant à travers le nombre de présentations et de produits sur le marché, ainsi que par la part du produit leader en terme de chiffre d'affaires (Tableau 4). Le nombre moyen de présentations (chiffre non pondéré) par produit a crû sur la période de 1,8 à 2,2.

Tableau 4 – Structure du marché des antidépresseurs

Année	Nombre de produits	Nombre de présentations	Part du produit leader
1980	35	64	19,2% (survector)
1981	38	68	19,0 % (survector)
1982	40	67	19,7 % (survector)
1983	40	68	19,7 % (survector)
1984	40	71	20,3 % (survector)
1985	39	66	21,7 % (survector)
1986	37	65	21,0 % (survector)
1987	37	66	21,6 % (survector)
1988	38	68	18,7 % (survector)
1989	35	65	16,4 % (survector)
1990	35	64	21,6 % (prozac)
1991	36	68	32,2 % (prozac)
1992	34	64	39,0% (prozac)
1993	33	64	41,4 %(prozac)
1994	34	66	46,9 % (prozac)
1995	31	58	41,1 % (prozac)
1996	31	60	35,0 % (prozac)
1997	32	60	30,7 % (prozac)
1998	37	70	28,8 % (prozac)
1999	34	73	28,4 % (prozac)
2000	33	74	26,9 % (prozac)
2001	35	77	25,7 % (deroxat)

Source : DP, GERS ; traitement Drees.

Entre 1980 et 1989, le produit dominant est *Survector*®, un antidépresseur non IMAO, non imipraminique, qui détient environ 20 % du marché.

Dès 1990, année qui suit son introduction, un premier ISRS – le *Prozac*® – acquiert la part la plus importante et va jusqu'à atteindre 46,9 % du marché en 1994 (année où celui-ci est le plus concentré). Puis, cette part ne cesse de chuter. En 2001, il est même détrôné par un autre ISRS, le *Deroxat*®.

Aujourd'hui, on assiste ainsi à une domination plus modérée du produit-phare, celui-ci devant partager la première place dans les ventes avec un ou deux autres produits.

3.2 Les évolutions de chiffre d'affaires selon les classe d'antidépresseurs

On distinguera dans la suite de l'étude cinq classes d'antidépresseurs : les imipraminiques, les ISRS et les ISRSNA, les IMAO, les normothymiques et enfin une classe « divers » regroupant principalement des antidépresseurs non IMAO-non imipraminiques.

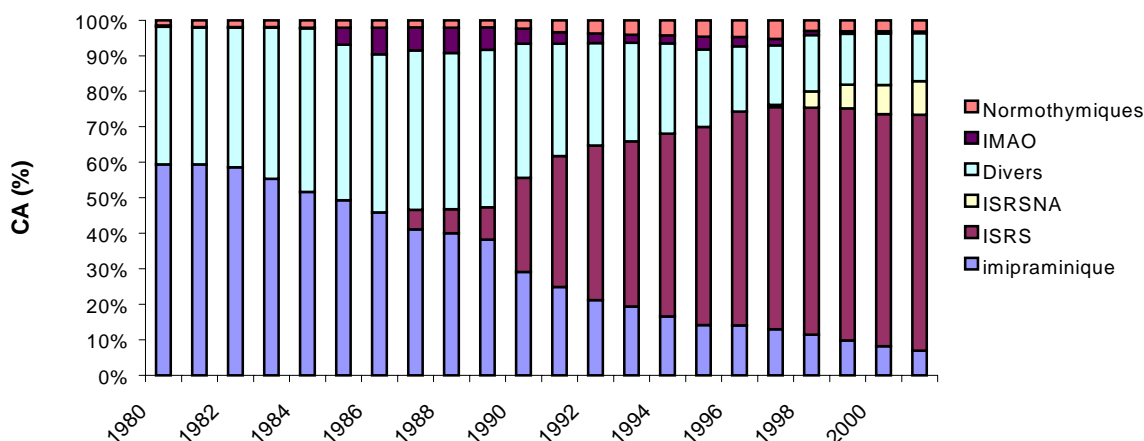
En 1980, le marché est dominé fortement par les imipraminiques qui représentent 60 % des ventes (Graphique 5), mais cette avance ne cesse de se restreindre. En effet, alors que les IMAO non sélectifs avaient une part de marché faible, l'apparition des IMAO sélectifs A en 1985, commence à faire baisser la part des imipraminiques dès 1986. Mais cette baisse provient surtout de l'arrivée sur le marché, en 1987, du premier ISRS. Les imipraminiques ne représentent plus alors que 41 % du marché, ceux de la classe « divers » en représentant près de 45 %. Dès lors, les ISRS ne cessent d'acquérir des parts de marché supplémentaires, au détriment des imipraminiques et des antidépresseurs de la classe « divers ».

En 1992, les ISRS détiennent déjà 44 % du marché (contre 21 % pour les imipraminiques et 29 % pour ceux de la classe « divers »).

Les Inhibiteurs de la capture de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRSNA) : *Ixel®* et *Effexor®*, apparus en 1997, représentent presque 10 % des ventes d'antidépresseurs en 2001. En l'espace de 20 ans, la structure du marché a ainsi été complètement transformée, puisque ISRS et ISRSNA confondus représentent en 2001, 76 % du marché contre 7 % pour les imipraminiques.

Par ailleurs, les IMAO (surtout les sélectifs) ont transitoirement vu leurs ventes atteindre des niveaux relativement forts, de l'ordre d'un peu moins de 10 %, de 1986 à 1988, lorsque les ventes d'imipraminiques étaient en baisse et que les ventes d'ISRS commençaient à peine.

Graphique 5 - Structure du marché des antidépresseurs entre 1980 et 2001

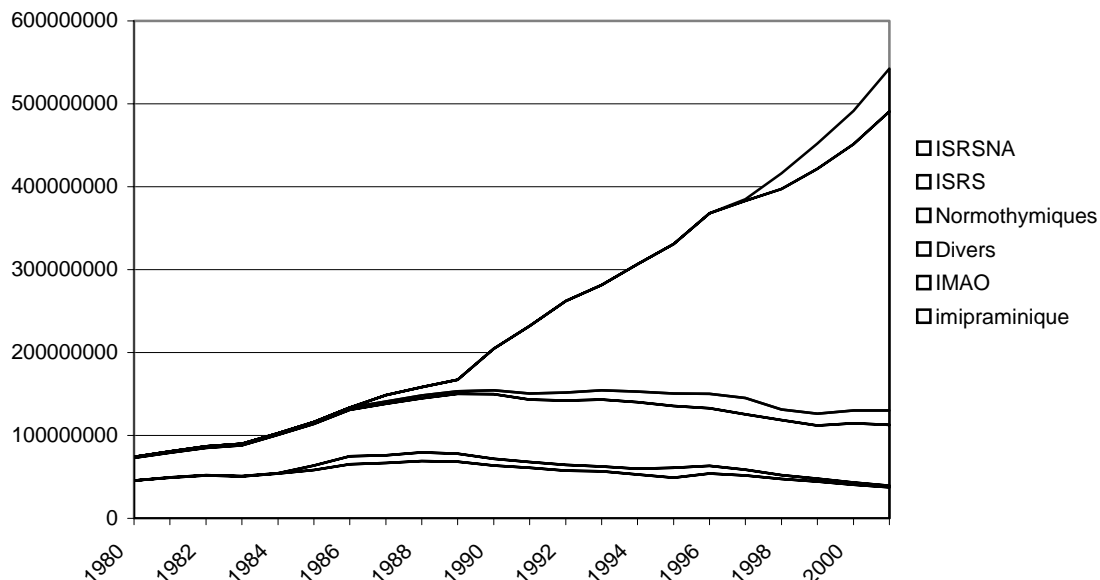


Source : DP, GERS ; traitement Drees.

Le graphique 6, présentant les ventes cumulées par classe d'antidépresseurs, montre à cet égard que la forte croissance du chiffre d'affaires des antidépresseurs constatée entre 1980 et

2001 est surtout le fait de l'accroissement du chiffre d'affaires des ISRS, classe la plus dynamique.

Graphique 6 - Ventes cumulées d'antidépresseurs entre 1980 et 2001 (en euros constants de 2001)



Source : DP, GERS ; traitement Drees.

3.3 La contribution des différentes classes d'antidépresseurs à la croissance du marché

Le calcul des contributions à la croissance (encadré 4 et tableau 5), des parts de marché (tableau 6) et des taux de croissance (tableau 7) par type d'antidépresseur le confirme.

Encadré

Méthodologie utilisée pour le calcul des contributions à la croissance

La contribution à la croissance du chiffre d'affaires, pour une présentation i et une année t données est définie comme le produit du taux de croissance en t de cette présentation et de son poids dans le marché global en $t-1$.

Elle a la forme suivante :

$$\frac{CA_{i,t} - CA_{i,t-1}}{CA_{i,t-1}} \cdot \frac{CA_{i,t-1}}{\sum_i CA_{i,t-1}} = \frac{CA_{i,t} - CA_{i,t-1}}{\sum_i CA_{i,t-1}}$$

Où $CA_{i,t}$ est le chiffre d'affaires de l'année t de la présentation i .

Cette formule est valable pour les présentations de plus de 1 an.

Pour les produits de moins de 1 an, la contribution à la croissance est définie comme le rapport de son chiffre d'affaires de l'année t au chiffre d'affaires de l'ensemble du marché de l'année $t-1$.

On obtient la contribution à la croissance d'une classe d'antidépresseurs en sommant les contributions des produits constituant cette classe

On obtient la contribution de l'ensemble des antidépresseurs en sommant les contributions de chaque classe d'antidépresseur.

On peut alors vérifier que cette contribution est égale au taux de croissance global sur le marché des antidépresseurs.

Tableau 5 – Contribution à la croissance

Contribution à la croissance																					
Catégorie	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001
Imipraminiques	4,9%	3,4%	-0,8%	3,2%	3,6%	1,4%	-0,7%	1,7%	-0,6%	-2,0%	-0,2%	-0,7%	-0,2%	-1,3%	-1,2%	1,5%	-0,5%	-0,4%	-0,8%	-0,9%	-0,6%
IMAO	-0,1%	0,0%	0,0%	0,0%	4,4%	3,3%	-0,4%	1,1%	-0,6%	-1,0%	-0,5%	-0,1%	-0,4%	0,4%	1,7%	-0,8%	-0,6%	-0,6%	-0,3%	-0,2%	-0,1%
Divers	3,0%	3,4%	4,4%	8,4%	3,1%	5,0%	4,7%	2,1%	1,9%	2,6%	-1,0%	1,2%	1,2%	0,0%	-1,7%	-1,2%	-0,8%	0,6%	-0,5%	1,6%	0,4%
Normothymiques	0,5%	0,3%	0,0%	0,4%	0,2%	0,2%	0,1%	0,3%	-0,1%	0,9%	1,5%	0,9%	0,7%	0,5%	0,7%	0,7%	0,7%	-1,9%	0,3%	0,3%	0,4%
Non identifié	2,3%	0,9%	7,7%	-1,1%	-6,8%	-7,5%	-0,2%	-0,1%	-0,2%	-0,1%	-0,1%	-0,1%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
ISRS et ISRSNA	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	6,0%	1,8%	2,6%	23,7%	16,2%	13,1%	6,6%	9,7%	9,0%	11,5%	6,1%	11,9%	9,8%	7,9%	10,4%
contributions produits présents en t-1 et t	9,0%	6,4%	3,6%	10,9%	-6,8%	2,4%	3,5%	5,8%	0,8%	23,3%	15,8%	14,3%	7,8%	8,3%	-2,6%	11,6%	-1,2%	4,5%	8,2%	8,7%	10,0%
contributions produits apparus en t	1,7%	1,6%	7,8%	0,0%	11,3%	0,0%	6,0%	0,9%	2,2%	0,9%	0,0%	0,0%	0,0%	1,0%	11,1%	0,0%	6,2%	5,2%	0,4%	0,0%	0,4%
ensemble	10,7%	7,9%	11,4%	10,9%	4,5%	2,4%	9,5%	6,8%	3,0%	24,2%	15,8%	14,3%	7,8%	9,3%	8,5%	11,6%	5,0%	9,7%	8,6%	8,7%	10,4%

Source : DP, GERS ; traitement : DREES.

Tableau 6 – Part de marché par type d'antidépresseur entre 1980 et 2001

classe	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001
imipraminiques	52,1%	51,5%	50,9%	45,0%	43,5%	45,0%	45,4%	40,8%	39,7%	38,0%	29,0%	24,8%	21,1%	19,4%	16,6%	14,1%	14,0%	12,9%	11,4%	9,8%	8,2%	6,9%
ISRS	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	5,5%	6,8%	9,1%	26,4%	36,8%	43,6%	46,5%	51,5%	55,8%	60,2%	62,7%	63,9%	65,4%	65,3%	66,5%
ISRSNA	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,5%	4,5%	6,7%	8,2%	9,5%
IMAO	0,3%	0,2%	0,1%	0,1%	0,1%	4,4%	7,4%	6,4%	7,1%	6,3%	4,3%	3,2%	2,7%	2,1%	2,3%	3,6%	2,5%	1,8%	1,1%	0,8%	0,5%	0,4%
DIVERS	34,0%	33,4%	34,1%	34,6%	38,8%	40,0%	44,0%	44,5%	43,6%	44,1%	37,6%	31,6%	28,8%	27,8%	25,4%	21,8%	18,4%	16,8%	15,9%	14,2%	14,6%	13,5%
Normothymiques	1,3%	1,6%	1,7%	1,6%	1,8%	2,0%	2,1%	2,0%	2,1%	2,0%	2,4%	3,4%	3,8%	4,1%	4,3%	4,6%	4,7%	5,2%	3,1%	3,1%	3,1%	3,2%
Non identifiés	12,4%	13,3%	13,1%	18,7%	15,8%	8,6%	1,1%	0,8%	0,7%	0,5%	0,3%	0,2%	0,1%	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
part des produits présents en t-1 et t	99,9%	96,6%	98,6%	93,0%	100%	89,2%	100%	94,5%	99,1%	97,9%	99,3%	100%	100%	100%	99,1%	89,8%	100%	94,1%	95,2%	99,6%	100%	99,6%
part des produits apparus en t	0,1%	3,4%	1,4%	7,0%	0,0%	10,8%	0,0%	5,5%	0,9%	2,1%	0,7%	0,0%	0,0%	0,0%	0,9%	10,2%	0,0%	5,9%	4,8%	0,4%	0,0%	0,4%

Source : DP, GERS ; traitement : DREES.

Tableau 7 - Taux de croissance entre 1980 et 2001

Catégorie	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001
Imipraminiques	9,5%	6,7%	-1,5%	7,1%	8,2%	3,2%	-1,6%	4,1%	-1,5%	-5,3%	-0,8%	-2,9%	-1,1%	-6,5%	-7,4%	10,9%	-3,4%	-3,2%	-6,6%	-8,7%	-7,8%
IMAO	-24,6%	-11,4%	-9,3%	7,7%	3926,6% ²¹	74,9%	-5,4%	17,6%	-8,8%	-15,3%	-12,2%	-3,6%	-15,3%	16,5%	72,4%	-22,8%	-23,6%	-32,3%	-25,4%	-23,1%	-18,8%
Divers	8,8%	10,2%	13,0%	24,3%	7,9%	12,5%	10,8%	4,6%	4,3%	5,9%	-2,7%	3,9%	4,1%	-0,2%	-6,6%	-5,7%	-4,3%	3,8%	-2,9%	11,4%	2,5%
Normothymiques	35,6%	15,7%	2,4%	26,4%	12,6%	8,1%	6,7%	13,1%	-2,8%	46,9%	63,8%	27,3%	18,7%	12,7%	17,4%	14,6%	15,5%	-35,6%	10,3%	9,1%	12,4%
Non identifiés	18,7%	6,6%	58,4%	-6,0%	-43,2%	-86,8%	-20,7%	-8,8%	-27,7%	-14,6%	-41,6%	-55,6%	-4,9%	-6,3%	-100%						
ISRS et ISRSNA								32,0%	38,0%	260,6%	61,4%	35,5%	15,0%	20,9%	17,6%	20,6%	10,2%	18,8%	14,3%	10,9%	14,1%
Total	10,7%	7,9%	11,4%	10,9%	4,5%	2,4%	9,5%	6,8%	3,0%	24,2%	15,8%	14,3%	7,8%	9,3%	8,5%	11,6%	5,0%	9,7%	8,6%	8,7%	10,4%

Source : Dp, GERS ; traitement : DREES.

²¹ Ce taux de croissance est artificiellement fort dans la mesure où il provient de ventes très faibles en 1984 en raison de la mise sur le marché tardive cette année là.

En 1981, la classe qui avait le plus contribué à la croissance du marché des antidépresseurs était celle des imipraminiques.

Cette forte contribution (4,9 points) s'expliquait à la fois par le poids important de cette classe dans l'ensemble des antidépresseurs (plus de 52 % du marché) et par une forte croissance des ventes (plus de 9,5 % entre 1980 et 1981). Une analyse plus fine au niveau des produits nuancait toutefois un peu ces résultats en révélant de fortes substitutions au sein de cette classe (8 contributions à la croissance positives et 11 négatives).

En 1985, la contribution à la croissance des imipraminiques (en incluant les nouveaux produits) chute à 3,6 points : les imipraminiques représentent encore 45 % du marché mais ne constituent plus une classe dynamique puisque leur croissance annuelle n'atteint plus en 1986 que 3 % environ. À l'inverse, la classe des IMAO présente alors un taux de croissance annuelle extrêmement élevé : presque 75 % en 1986. Néanmoins, leur contribution à la croissance globale des antidépresseurs reste modérée en raison de leur faible part sur le marché global (4,4 % du marché des antidépresseurs).

L'arrivée du premier ISRS en 1987, puis du second en 1989, va, comme cela a été souligné précédemment, profondément modifier la dynamique du marché des antidépresseurs.

Dès 1991, les ISRS (qui ne comportent que 2 produits : le *Prozac*® et le *Floxyfral*®) constituent désormais la classe qui contribue le plus à la croissance du marché (16,2 points) : cette forte contribution est alors davantage liée à l'augmentation des ventes (61,4 %) qu'à sa part de marché (26 % du marché en 1990).

Les classes des imipraminiques et « divers » déclinent alors avec des contributions à la croissance négatives : respectivement -0,2 et -1,0 point pour des parts de marché néanmoins encore relativement importantes (respectivement 29 % et 38 % de part de marché en 1990).

En 1996, les ISRS confirment leur prédominance. Ils présentent une contribution à la croissance de 9,0 points pour une augmentation globale du marché des antidépresseurs de 8,5, les autres classes ayant donc globalement une contribution négative.

Toutefois, de fortes disparités existent au sein même de cette classe. Les ISRS les plus anciens : le *Prozac*® et le *Floxyfral*® présentent des contributions à la croissance négatives, qui sont compensées par des contributions très importantes des nouveaux ISRS tels *Deroxat*® et *Seropram*®.

L'arrivée d'une nouvelle classe d'antidépresseurs : les Inhibiteurs spécifiques de la capture de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRSNA) – *Ixel*® et *Effexor*® – en 1997 modifie une nouvelle fois la dynamique du marché.

En 2001, ISRS et ISRSNA contribuent ainsi à 100 % de la croissance globale des ventes d'antidépresseurs.

Les autres classes d'antidépresseurs ont des contributions à la croissance comprises entre -0,6 et 0,5 point ; imipraminiques et IMAO présentant notamment des taux d'évolution négatifs de leurs chiffres d'affaires.

D'une façon générale, les produits nouveaux jouent donc un rôle essentiel pour expliquer la croissance du marché des antidépresseurs. Ce rôle n'apparaissait d'ailleurs pas toujours immédiatement dans les données statistiques, dans la mesure où celles-ci sont regroupées et analysées sur une base annuelle. Ainsi, si un produit apparaît en décembre de l'année t , son impact sera faible car même s'il monte en charge rapidement, sa forte croissance entre t et $t+1$ sera comptabilisée dans la ligne « présent en t et $t+1$ ». Certaines années, en 1985, 1995 et 1997, la contribution des nouveaux produits²² est supérieure à l'évolution du marché des antidépresseurs dans son ensemble, la contribution des produits déjà en vente l'année précédente étant négative. Les autres années 1983, 1987, 1989 et 1998, leur contribution constitue en tout état de cause une part importante de la croissance des ventes de ce marché.

4. Premiers indicateurs de prix et de volumes

Jusqu'ici, l'évolution des ventes d'antidépresseurs entre 1980 et 2001 a été appréhendée par l'intermédiaire de celle de son chiffre d'affaires. L'objectif est maintenant de dégager dans cette évolution ce qui tient des volumes et des prix. Il s'agira donc, dans cette section, de définir d'abord des mesures de prix et de volumes pertinentes, en expliquant leurs avantages et leurs limites pour ensuite effectuer cette décomposition prix-volume (section 5).

4.1 Une première mesure du prix : le prix moyen de la boîte

Dans un premier temps, on cherche à comparer les prix des différents produits présents sur le marché des antidépresseurs afin d'apprécier à une date donnée les écarts de coûts existant entre les différents traitements. La mesure utilisée est le prix moyen de la boîte d'antidépresseurs.

Le prix d'un produit est ici défini comme la moyenne des prix des présentations de ce produit, pondérés par leur chiffre d'affaires, et ceci une année donnée.

$$\text{Prix du produit } j, \text{ l'année } t = \frac{\sum_{i \in \text{produit } j} \text{CAHT}_{i,t} * (\text{prix}_{\text{présentation}})_{i,t}}{\sum_{i \in \text{produit } j} \text{CAHT}_{i,t}}$$

À ce stade, on retient le chiffre d'affaires comme pondération. Il s'agit en fait d'une approximation, dans la mesure où le prix relatif entre deux présentations n'est pas strictement relié aux quantités de médicaments.

Ces prix ont été calculés pour l'année 2001 (tableau 8). Sont donc exclus de l'étude tous les médicaments ayant disparu du marché à cette date.

²² À la croissance du marché des antidépresseurs.

Tableau 8 - Prix moyen par présentation en 2001, pondéré par le chiffre d'affaires

Classe d'antidépresseur	PRODUIT	prix pondéré 2001 (hors taxe) en euros
Imipraminiques		5,1
	ANAFRANIL	6,3
	CLOMIPRAMININE	4,2
	DEFANYL	7,4
	ELAVIL	1,1
	LAROXYL	2,3
	LUDIOMIL	5,5
	PERTOFRAN	1,7
	PRAZINIL	6,3
	PROTHIADEN	4,3
	QUITAXON	2,4
	SURMONTIL	7,3
TOFRANIL	2,5	
ISRS	DEROXAT	8,8
	FLOXYFRAL	6,6
	FLUOXETINE	6,7
	PROZAC	10,4
	SEROPRAM	18,7
	ZOLOFT	17,1
ISRSNA		11,1
	EFFEXOR	9,6
	IXEL	19,5
IMAO		5,4
	HUMORYL	4
	MARSILID	3
	MOCLAMINE	6,1
Divers		8,5
	ATHYMIL	6,7
	LEVOTONINE	34,7
	MIANSERINE	4,7
	NORSET	13,2
	STABLON	7,6
VIVALAN	8,6	
Normothymiques		6,3
	DEPAKOTE	27,8
	DEPAMIDE	4,3
	NEUROLITHIUM	1,8
	TERALITHE	6,1
Ensemble		10,9

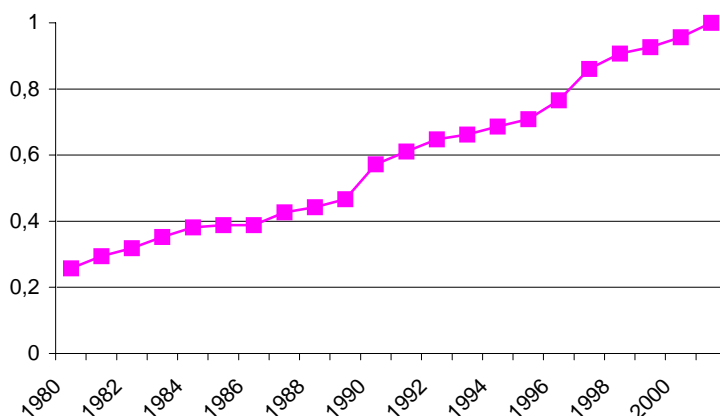
Source : Base du GERS ; traitement Drees.

Un premier constat est que les imipraminiques semblent moins chers que les autres antidépresseurs, les ISRS étant les plus coûteux. En effet, une unité d'imipraminiques coûte en 2001, en moyenne 5,1 €, contre 12,2 € pour une unité d'ISRS.

Cependant, cette différence de coût est à nuancer : les ISRS, mieux tolérés (du point de vue cardio-vasculaire et digestif) nécessitent moins la co-prescription de médicaments visant à corriger ces effets secondaires (comme c'était souvent le cas avec les imipraminiques), d'où une économie relative.

Sur les vingt et une années de l'étude, le prix moyen hors taxes d'une boîte d'antidépresseurs a été multiplié par 4 (graphique 7). Cette hausse est deux fois plus importante que le prix moyen d'une boîte de psychotropes ainsi estimé.

Graphique 7 - Évolution du prix moyen hors taxes (base 100 en 2001) entre 1980 et 2001



Source : DP, GERS, traitement DREES

Cette mesure du prix des antidépresseurs n'est cependant pas satisfaisante, car elle ne permet pas la comparaison réelle des prix entre deux traitements différents. En effet, on mesure ici le prix d'une boîte de médicaments ; or la dose de principe actif contenue dans chaque comprimé et le nombre de comprimés par boîte peuvent différer pour deux présentations différentes d'un même produit. Par ailleurs, comment effectuer de comparaisons lorsqu'il s'agit de deux produits distincts ? Se pose alors le problème de l'équivalence entre deux traitements différents.

Il faudrait donc déterminer des mesures plus pertinentes que le nombre d'unités vendues, afin de contourner cet effet de conditionnement et pouvoir effectuer de réelles comparaisons d'évolutions des volume et de prix.

Un critère plus précis, même s'il est lui aussi entaché d'incertitudes, est le nombre de journées de traitement contenues dans une boîte d'antidépresseur. Cette information est prise en compte par la notion de Dose quotidienne définie.

4.2 La notion de Doses quotidiennes définies

Les Doses quotidiennes définies (ou doses journalières usuelles) [DQD] correspondent à la quantité d'une substance active donnée nécessaire pour une journée de traitement. Elles sont spécifiées pour un adulte de 75 kg dans l'indication principale de la substance, sous sa Dénomination commune internationale (DCI). Le Tableau A-4, présenté en annexe, reprend les différents antidépresseurs avec l'indication de leur DQD et la DCI.

Pour un certain nombre d'antidépresseurs, la DQD n'est pas disponible dans la base Thériaque²³. Pour la plupart, il s'agit de médicaments anciens qui n'apparaissent plus dans cette base, et dont les ventes sont faibles. Ces médicaments ne sont donc plus pris en compte dans la suite de l'étude.

²³ Banque de données du Centre national hospitalier d'information sur le médicament (CNHIM), concernant tous les médicaments disponibles en France, en ville et à l'hôpital (www.theriaque.org).

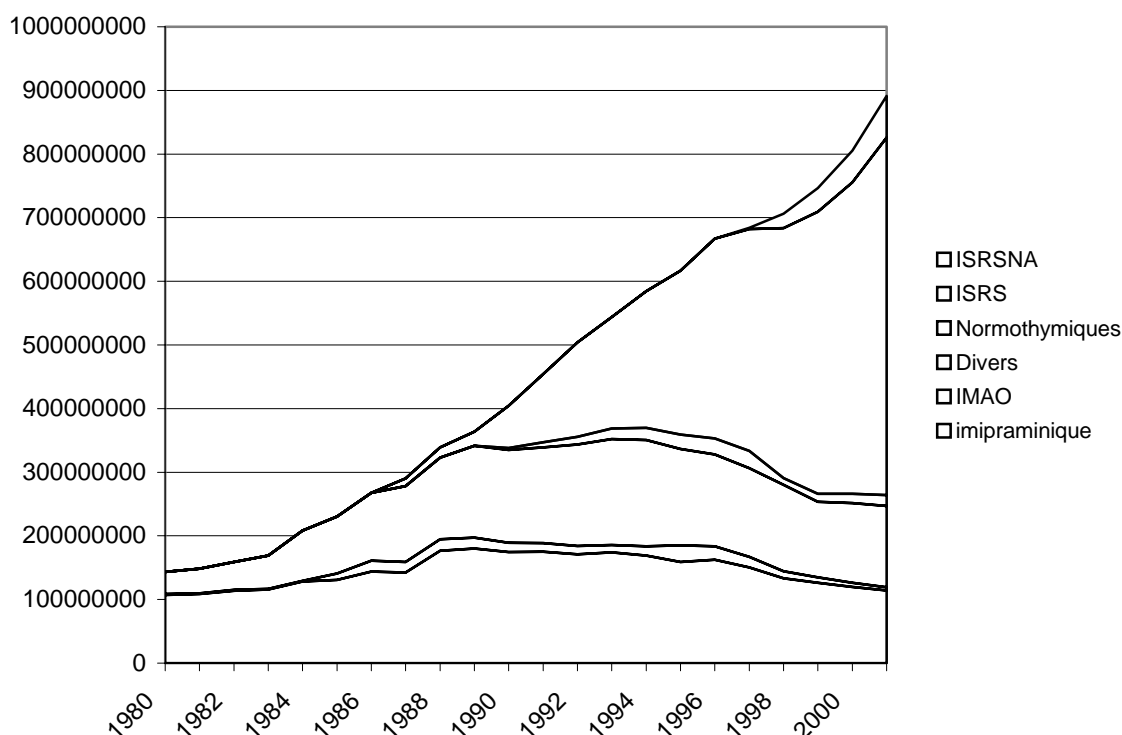
Sur les vingt années de l'étude, entre 70 % et 99 % de l'information, en termes de chiffre d'affaires a ainsi pu être exploitée. Pour ces produits, les volumes de ventes d'antidépresseurs seront exprimés en nombre de DQD vendues – c'est-à-dire en nombre de journées de traitements vendues – et les prix en prix de la DQD. Il sera alors possible d'effectuer des comparaisons de coûts entre les différents traitements.

Il est important de rappeler que le recours aux DQD permet de mieux cerner les volumes réels d'antidépresseurs consommés mais que cette mesure est également imparfaite.

La réalité est en fait plus complexe, puisque la majorité des antidépresseurs sont « dose dépendants » : la dose quotidienne de principe actif prescrite est adaptée par le médecin en fonction du patient et de l'évolution de sa maladie. Néanmoins, s'il l'on souhaite, comme cela est le cas ici, obtenir des indications sur les évolutions respectives des prix et des volumes, il convient de retenir une convention : celle obtenue à partir des doses quotidiennes définies nous paraît comme la plus souhaitable.

4.3 Évolution du nombre de DQD consommées par type d'antidépresseurs

Graphique 8 - Nombre de DQD vendues entre 1980 et 2001



Source : DP, GERS, traitement DREES

Entre 1980 et 2001, le nombre annuel de journées de traitement par antidépresseur a plus que sextuplé (6,2), ce qui correspond à un taux de croissance annuel moyen d'environ 9 %. Dans le

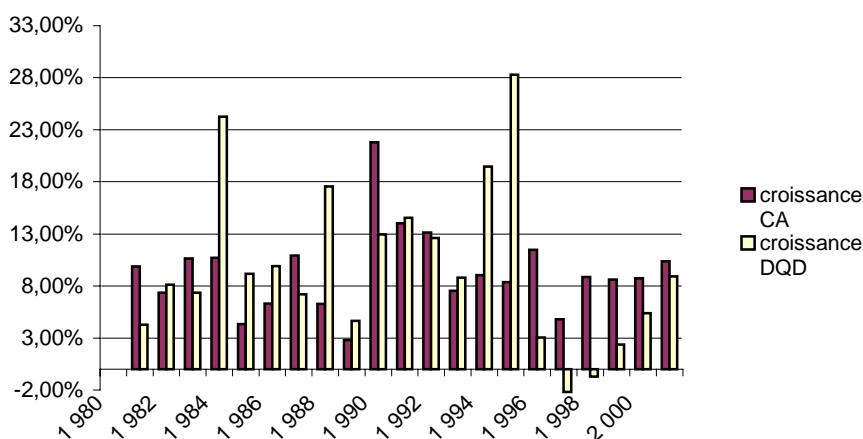
même temps, le chiffre d'affaires²⁴ a lui été multiplié par 8,2, ce qui signifie que le prix moyen de la DQD a connu une hausse modérée sur la période.

Du point de vue des classes d'antidépresseurs, les évolutions en DQD sont proches de celles observées pour le chiffre d'affaires en valeur (graphique 8).

En 1997, année de mise en place des RMO, on observe en effet un ralentissement du nombre de DQD vendues, la classe des ISRS semblant la plus concernée. Cette tendance est confirmée si on suit l'évolution comparée du taux de croissance du chiffre d'affaires et celle du nombre de DQD (graphique 9).

L'évolution des DQD vendues est même négative en 1997 et 1998. On constate que dans la période qui suit la mise en place des RMO, les taux de croissance du chiffre d'affaires sont plus élevés que ceux des DQD (quoique relativement modérés en égard aux taux du passé), ceci étant lié à l'évolution des prix.

Graphique 9 - Taux de croissance du CA et du nombre de DQD



Source : DP, GERS ; traitement Drees.

Ce calcul global des DQD pour le marché des antidépresseurs est, toutefois, lui aussi approximatif, puisqu'en agréant des données relatives à différentes classes d'antidépresseurs, on considère qu'une journée de traitement par imipraminiques par exemple est équivalente à une journée de traitement par ISRS.

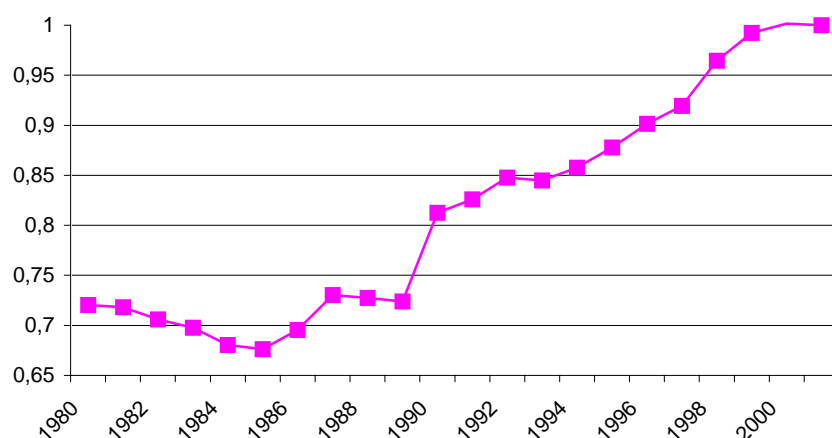
Le recours à des indices de volume constitue donc une étape supplémentaire permettant de dépasser cette erreur.

4.4 Évolution du prix moyen de la DQD

Le graphique 10 donne l'évolution du prix moyen (hors taxe) de la DQD entre 1980 et 2001, c'est à dire le prix moyen pondéré estimé d'une journée de traitement par antidépresseur²⁵.

²⁴ Calculé pour les antidépresseurs dont la DQD est connue. Entre 1980 et 2001, le chiffre d'affaires global, calculé sur l'ensemble des antidépresseurs a lui été multiplié par 6,4.

Graphique 10 - Prix moyen pondéré de la DQD (base 100 en 2001) entre 1980 et 2001



Source : DP, GERS ; traitement Drees

En l'espace de 20 ans, le prix moyen d'une journée de traitement par antidépresseur a augmenté de 50 % environ, passant de 0,43 € en 1980 à 0,6 € en 2001.

Cette évolution n'est cependant pas totalement régulière. De 1980 à 1989, le prix de la DQD est plutôt stable. Il décroît même certaines années (1982-1984).

Est ensuite observée ensuite une accélération de cette croissance en 1990 : ceci correspond à l'arrivée des ISRS sur le marché des antidépresseurs. Les premiers effets sur le prix de la DQD ne sont visibles qu'à partir de 1990, quand les parts de marché des ISRS deviennent significatives. À partir de 1994, le prix de la DQD augmente mais avec des taux de moins en moins importants.

L'inconvénient du prix moyen est qu'il est sensible à la fois aux évolutions des prix et à celles de la structure de la consommation. Par exemple, le prix moyen augmente lorsque la consommation se déplace vers des médicaments plus chers, même si les prix unitaires sont stables.

Le suivi du prix moyen n'a donc en fait de sens que sur des familles homogènes de médicaments. Or, l'étude préalable du marché des antidépresseurs révèle que ce n'est pas le cas (tableau 8). D'où l'intérêt de construire des indices afin de pouvoir disposer d'une mesure des prix dont les variations dépendent seulement de celles des prix. Un raisonnement similaire est valable pour les volumes.

5. Évolution des prix et des volumes mesurée par des indices

Le but de cette section est la construction d'indices de prix et de volumes afin de se dégager des approximations réalisées par les mesures utilisées dans les sections précédentes. Ces indices

²⁵ Les prix des DQD pour chaque présentation ont été agrégés afin d'obtenir un prix moyen global ; la pondération utilisée est la DQD de chaque présentation. Le prix d'une journée de traitement par le produit j est défini par le rapport

$$\frac{\sum_{j \in \text{produit}} DQD^j * (\text{prix_présentation})^j}{\sum_{j \in \text{produit}} DQD^j}$$

permettront de partager de façon plus rigoureuse la croissance des ventes d'antidépresseurs en croissance des volumes et des prix.

5.1 Décomposition de la croissance des ventes en variations de volumes et de prix

On cherche à isoler dans la croissance des ventes d'antidépresseurs (en valeur) ce qui résulte d'une variation des prix ou des quantités. Pour cela, le taux de croissance est décomposé comme le produit d'un indice de Paasche des volumes et de Laspeyres des prix :

En particulier, les indices construits seront indépendants de la structure du marché et de son évolution.

La principale difficulté dans le calcul de ces indices est la prise en compte des nouveaux produits, deux hypothèses sont alors possibles :

- Dans une première hypothèse (hypothèse H1), on considère que l'arrivée d'un nouveau produit sur le marché constitue avant tout un choc sur les prix. On suppose implicitement que les nouveaux produits sont substituables aux anciens et qu'une journée de traitement par un ISRS par exemple, est équivalent à une journée de traitement par imipraminique.
- Dans une deuxième hypothèse (hypothèse H2), on considère que l'arrivée d'un nouveau produit sur le marché constitue avant tout un choc sur les volumes. Dans cette hypothèse, l'apparition d'un nouveau produit correspond à une augmentation de l'offre de soins, c'est-à-dire à une amélioration du service médical rendu, on parle d'« effet qualité ».

Le raisonnement est symétrique pour les produits qui disparaissent du marché.

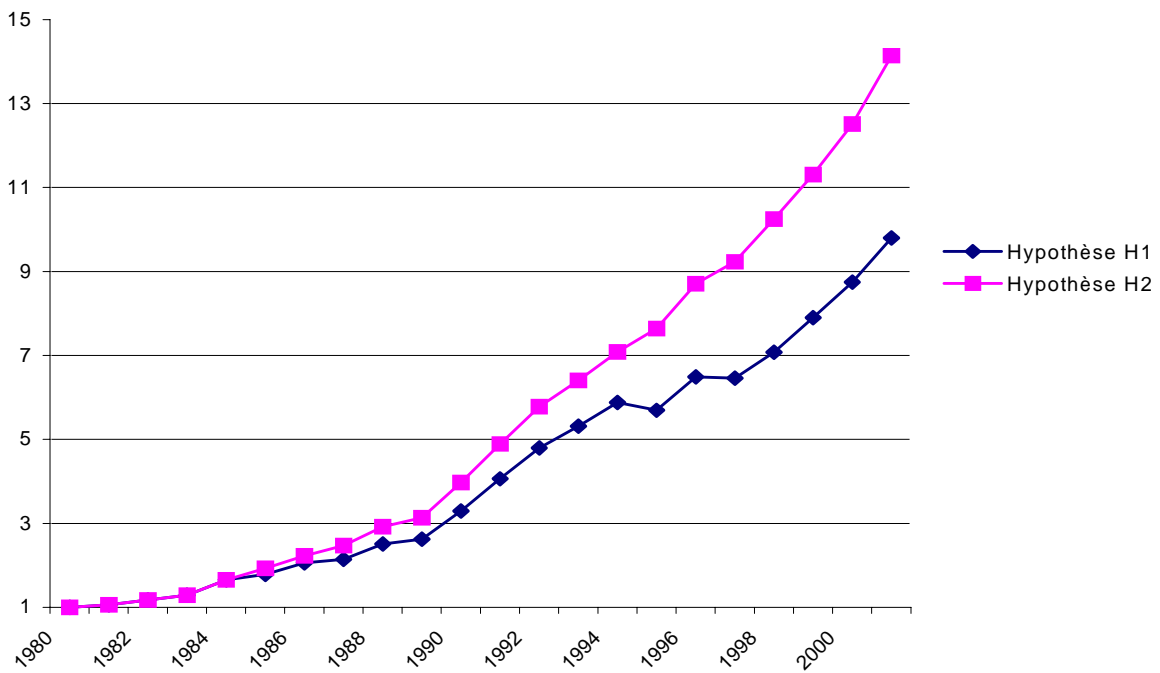
La méthodologie utilisée pour la construction de ces indices est présentée de manière plus détaillée en annexe (encadré A4).

5.2 Partage prix-volume

La décomposition de la croissance (en valeur) retenue est le produit d'un indice de Paasche des volumes et d'un indice Laspeyres des prix.

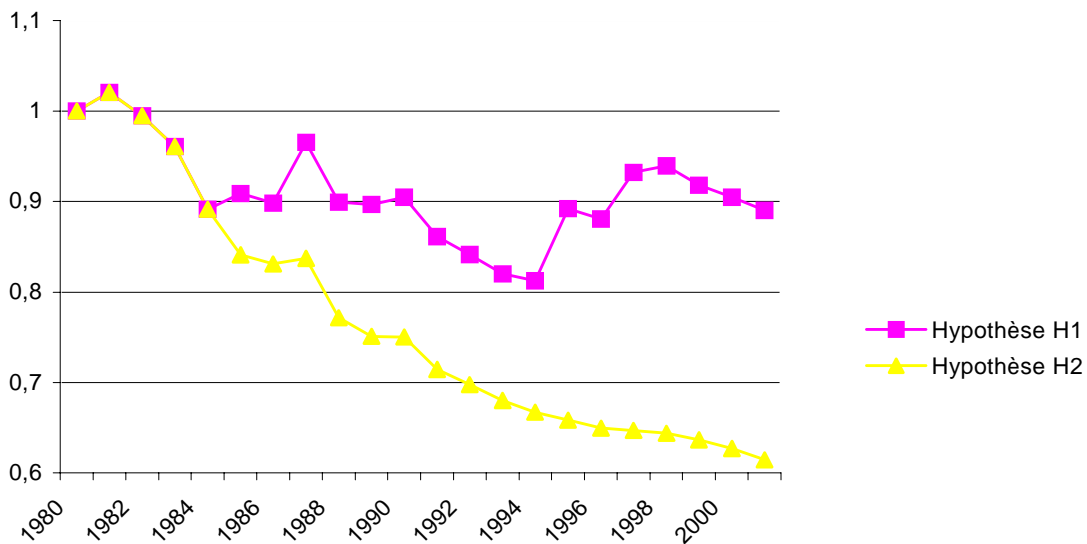
Les indices présentés sont exprimés en base 1980 (graphiques 9 et 10). Ils ont d'abord été calculés en valeur courante selon les définitions de l'encadré A4.

Graphique 11 - Indice de Paasche des volumes



Source : DP, GERS ; traitement Drees.

Graphique 12 - Indice de Laspeyres des prix



Source : DP, GERS ; traitement Drees.

5.3 Interprétation des indices de prix et de volume

Un premier constat est que la croissance en valeur tient surtout aux variations des quantités : l'indice de volume est multiplié par 10 ou 14 sur cette même période, selon l'hypothèse privilégiée, alors que l'indice de prix passe de 1 à 0,9 ou 0,6 selon l'hypothèse.

Les variations réelles des volumes et des prix sont en fait comprises entre les valeurs extrêmes qui correspondent aux cas polaires de l'hypothèse effectuée sur l'impact des nouveaux produits.

Par définition, l'indice de Laspeyres des prix construit sous l'hypothèse que l'introduction d'un nouveau produit ne modifie pas la qualité (hypothèse H1), est plus élevé que celui construit sous l'hypothèse inverse (hypothèse H2). L'écart entre les deux mesure l'impact de l'arrivée d'un nouveau produit ou d'une nouvelle classe d'antidépresseur sur le marché et son succès. Ainsi, l'indice construit sous la première hypothèse montre une diminution plutôt modérée des prix alors que sous l'hypothèse inverse, cette baisse est plus marquée.

À l'inverse, sous l'hypothèse H1, l'indice de prix subit plusieurs sauts : entre 1986 et 1987 puis entre 1994 et 1995. Le premier saut correspond à l'arrivée d'une nouvelle classe : les ISRS. Le deuxième correspond à l'arrivée du *Deroxat* (leader actuel du marché des antidépresseurs) et du *Seropram* (autre ISRS) en 1995.

La croissance des prix, calculée à partir des indices dans ces deux hypothèses, est sensiblement plus modérée que celle enregistrée par le prix moyen. Cela signifie que ces variations de prix moyens sont dues, pour une part importante, aux effets de structure, les produits plus coûteux se substituant aux moins coûteux dans la consommation d'antidépresseurs. Cela explique également que la croissance des volumes obtenue à partir des méthodologies d'indices est très nettement supérieure à celle calculée sur la base des prix moyens (section 4.3).

5.4 Conclusion

Dans le tableau 9, est proposée une synthèse des résultats relatifs au partage prix-volume selon les différentes méthodes. Il apparaît que les diagnostics sur les évolutions des prix et des volumes sont opposés selon que l'on recourt ou pas à un calcul d'indice, en assimilant les volumes aux DQD. Ainsi, la méthode la plus fruste, qui consiste à associer les volumes aux nombres de boîtes, montre une augmentation des volumes et des prix sur la période. L'augmentation des prix est dans ce cas particulièrement forte (* 4,4). Lorsque l'on recourt aux DQD, mais en mesurant l'évolution des prix sur la base d'une moyenne pondérée, sensible aux déformations de la structure des ventes entre les catégories d'antidépresseurs, prix et volumes augmentent toujours. Dans ce cas cependant, l'évolution des prix est plus modérée (1,4) et celle des volumes importante (* 6,2).

Par contre, avec des calculs d'indice de prix et de volumes, une baisse des prix est constatée sur la période (0,9 ou 0,6 selon l'hypothèse relative à l'introduction de nouveaux produits retenue) et l'évolution des volumes apparaît explosive (* 9,8 ou même 14,1 selon l'hypothèse).

Tableau 9 - Partage prix-volume selon les différentes méthodes

Unité de volume et méthode utilisées pour le partage prix-volume	Chiffre d'affaires (euros constants)		
		prix	volume
boîte (champ total des antidépresseurs)	6,7	4	1,7
boîte (champ des antidépresseurs dont on dispose la DQD)	8,7*	4,4	1,97
DQD moyen	8,7	1,4	6,2
DQD (indice H1)	8,7	0,89	9,79
DQD (indice H2)	8,7	0,62	14,18

* L'évolution du chiffre d'affaires calculé à partir des données pour lesquelles sont disponibles les DQD est plus forte dans la mesure où l'information manquante est concentrée en début de période

Source : DP, GERS ; traitement Drees.

6. Analyse économétrique

Dans cette section, on cherche à tester l'effet de l'âge de mise sur le marché, du prix, du type de traitement ou encore de certaines mesures telles que la mise en place des RMO sur les ventes d'antidépresseurs, en raisonnant soit au niveau du marché global des antidépresseurs (paragraphe 6.1), soit au niveau des produits eux-mêmes (paragraphe 6.2).

6.1 Facteurs explicatifs de l'évolution du volume global d'antidépresseurs

Pour estimer le rôle des RMO sur les consommations d'antidépresseurs, on recourt à une estimation économétrique qui reprend la méthodologie des modèles à correction d'erreur. Dans ce cadre, les effets à court et long terme sont distingués. Cette méthode consiste tout d'abord à estimer une relation, dite de long terme entre les variables en niveau. Pour expliquer l'évolution du nombre de journées de traitement, sont introduits :

- une tendance temporelle : on s'attend alors à un coefficient positif du fait de l'augmentation de la prévalence de la dépression sur la période ;
- le prix et l'âge moyens²⁶ ;
- une variable indicatrice repérant les années postérieures à la mise en place des RMO, de 1997 à 2001 (différentes variantes ont été testées).

Le modèle teste l'hypothèse selon laquelle lorsqu'un écart se produit relativement à cette relation de long terme, une force de rappel va ramener la variable expliquée vers sa valeur tendancielle. Pour tester cette hypothèse, on introduit dans l'équation expliquant le taux de croissance du nombre de journées de traitement le résidu de la relation de long terme, retardé d'une période (variable notée « écart » dans la suite). Outre cette variable, la spécification inclut les taux de croissance des variables explicatives de l'équation de long terme.

²⁶ L'âge moyen d'un antidépresseur pour une année donnée, est défini comme la moyenne de l'âge des antidépresseurs présent sur le marché cette année là, pondéré par leur chiffre d'affaires.

Deux réserves doivent être faites :

- le nombre d'observations (22) doit faire considérer ces résultats avec prudence ; en particulier les conditions statistiques d'application du modèle à correction d'erreur ne peuvent pas être testées ;
- l'année de mise en place des RMO est également celui de la mise sur le marché d'une nouvelle classe d'antidépresseurs, les ISRSNA, de sorte que l'identification d'un effet propre aux RMO est délicat.

Tableau 10 - Relation de long terme – nombre de journées de traitement

Variable	COEFFICIENT	Std. Error	t-Statistic	PROB.
Constante	18,86	0,21	89,58	0,00
Tendance temporelle	0,13	0,01	20,90	0,00
LOG(PX_MOYEN_DQD)	-1,48	0,31	-4,74	0,00
LOG(AGE)	-0,68	0,19	-3,60	0,00
Indicatrice 1997-2001	-0,10	0,03	-2,87	0,01
R-squared	0,997	Mean dependent var		19,75
Durbin-Watson stat	1,37	Prob(F-statistic)		0,00

Source : DP, GERS ; traitement Drees.

Tableau 11 - Relation de court terme – nombre de journées de traitement

Variable	Coefficient	Std. Error	t-Statistic	Prob.
Constante	0,12	0,01	13,14	0,00
DLOG(PX_MOYEN_DQD)	-1,07	0,25	-4,35	0,00
ECART(-1)	-0,67	0,26	-2,63	0,02
DLOG(AGE)	-0,43	0,18	-2,41	0,03
D (indicatrice 1997-2001)	-0,07	0,03	-2,31	0,03
R-squared	0,65	Mean dependent var		0,09
Durbin-Watson stat	1,82	Prob(F-statistic)		0,00

Source : DP, GERS ; traitement Drees.

« Toutes choses égales par ailleurs », entre 1980 et 1996, le taux de croissance annuel du nombre de journées de traitement est de 12 % (la constante de la relation de court terme), ce qui se révèle comme largement supérieur à l'augmentation de la prévalence sur la période mesurée par le CREDES. En effet, cette étude [6] indique que la prévalence instantanée de la dépression déclarée est passée de 3,1 % en 1980 à 5,2 % en 1996. En supposant que la prévalence annuelle est égale à la prévalence instantanée, l'augmentation annuelle moyenne entre 1980 et 1996 serait égale à 3 %, ce qui est largement supérieur aux 12 % obtenus à partir de l'estimation. Ainsi, indépendamment des effets de prix et d'âge des produits, l'augmentation des volumes d'antidépresseurs paraît bien plus élevée que celle du nombre de malades déclarés.

Entre 1997 et 2001, selon l'estimation, le taux de croissance du volume des antidépresseurs serait donc de 5 %. Cet accroissement paraît nettement plus proche de l'augmentation de la prévalence, telle en tout cas qu'elle a été constatée entre 1980 et 1996.

Au vu de ces résultats, on peut faire l'hypothèse que le fort accroissement des volumes s'expliquerait par un double phénomène : décalage croissant entre dépression déclarée et dépression prise en charge médicalement, d'une part, et d'autre part, une augmentation de la lourdeur des

traitements ; les informations disponibles ne permettant guère d'indiquer si un des deux aspects prédomine.

Le prix moyen de la DQD est lié négativement au volume des ventes. On observe sur l'ensemble de ce marché une liaison qui correspond plutôt à une fonction de demande, les quantités dépendant négativement du prix.

L'effet de l'âge moyen des produits est négatif, ce qui traduit certainement un effet lié aux parts de marché respectives des différentes catégories de produits. En effet, l'apparition des ISRS, du fait de la croissance de leur part de marché, se traduit par une baisse en marche d'escalier de l'âge moyen, même si celui-ci reprend ensuite une augmentation plus ou moins régulière.

Notons qu'il s'agit de relations macro-économiques, les effets liés à la réputation des produits ou les informations véhiculées par les prix étant ensuite appréhendés dans l'estimation de la section 4.6 en données de panel.

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. Toutefois ce résultat doit être considéré avec prudence dans la mesure où la mise en place des RMO coïncide avec l'entrée sur le marché des ISRSNA, ce qui rend le partage entre les différents effets difficile.

6.2 Lien entre âge des produits, prix et volume réels

On cherche maintenant à modéliser les variations du nombre de DQD vendues pour chaque produit en fonction de paramètres tels que son prix, son ancienneté ou le type d'antidépresseur, et ceci en prenant en compte la spécificité de chaque produit à une date donnée (on travaille maintenant au niveau micro-économique).

La base de données utilisée croise ainsi deux dimensions (temps et produit), chaque observation correspondant au nombre de DQD vendues pour un produit spécifique une année donnée.

L'hypothèse fondamentale stipule que chaque produit est spécifique et que cette spécificité est indépendante du temps.

Les volumes sont estimés en DQD, ce qui permettra d'étudier ensuite les élasticités-prix et âge.

Le modèle retenu estime ce volume de DQD par :

- une constante propre à ce produit ;
- le logarithme du prix relatif d'un produit par rapport au prix moyen des produits sur le marché global (px_p_glob) ;
- le logarithme de l'âge relatif d'un produit par rapport à l'âge moyen des produits de sa classe (age_p_class) ;
- le logarithme des âges relatifs de la classe à laquelle appartient le produit par rapport à celui du marché global (age_class_glob) ;
- des indicatrices de classe (*imipraminique*, *isrs*, *divers*) ;
- une indicatrice de période selon que l'observation se situe avant ou après 1988.

$$\log(DQD_{p,t}) = \alpha_p + \beta * \log(\text{age}_{-p}_{-class_{p,t}}) + \gamma * \log(\text{age}_{-class}_{-glob_{p,t}}) + \delta * \log(\text{px}_{-p}_{-glob_{p,t}}) + \phi * \text{imipraminique}_{p,t} + \lambda * \text{isrs}_{p,t} + \theta * \text{divers}_{p,t} + \sigma * \text{periode1988}_t + \varepsilon_{p,t}$$

Les résultats

Contrairement à l'effet prix négatif constaté sur les données globale (section 6.1), le paramètre correspondant au prix relatif du produit par rapport au prix moyen du marché des antidépresseurs est significatif et positif. Le signe positif de cette élasticité semble refléter un effet « de signalement » : un prix élevé pour un produit est interprété par le médecin comme le signe d'un produit reconnu et efficace²⁷. Ce dernier aura davantage tendance à le prescrire. Ce comportement s'inscrit dans un contexte particulier de marché différent d'un marché concurrentiel classique : le prix du médicament n'est pas le premier facteur de choix entre les différents médicaments pour les agents (prescripteur ou patient).

Cet effet prix est particulièrement vérifié pour les ISRS dont le prix de la DQD est nettement supérieur au prix moyen prévalent sur le reste du marché et dont les ventes sont néanmoins les plus dynamiques du marché.

On notera toutefois que l'élasticité est inférieure à l'unité : l'augmentation en volume des prescriptions est moins que proportionnelle à l'augmentation du prix.

De même, un médicament appartenant à une classe nouvelle relativement à l'âge moyen des médicaments présents sur le marché a tendance à être plus vendu. Le paramètre est significatif au seuil de 10 %. Les imipraminiques, les IMAO ou les antidépresseurs de la classe « divers » ont ainsi tendance à être moins prescrits que les antidépresseurs plus récents tels les ISRS et les ISRSNA.

Par contre, au sein d'une classe d'antidépresseur donné, un produit ancien est davantage vendu qu'un produit plus récent. Il bénéficie ainsi auprès des prescripteurs de l'effet de sa réputation et d'un certain recul. Lorsque le prix, ou l'âge d'un produit est comparé aux caractéristiques moyennes du marché, il semble que des effets liés au signalement de la qualité prédomine.

Les signes des paramètres relatifs au type d'antidépresseur confirment ces résultats. Imipraminiques et antidépresseurs de la classe « divers » sont des classes qui apparaissent en déclin et ont un impact négatif sur les ventes globales d'antidépresseurs, contrairement aux ISRS qui ont une incidence positive sur ces ventes.

Enfin, il se dégage deux périodes dans les ventes d'antidépresseurs au cours des vingt dernières années, l'indicatrice temporelle par rapport à l'année 1988 se révélant significative.

L'arrivée des premiers ISRS semble avoir donc eu un impact important dans le décollage des ventes d'antidépresseurs en France.

²⁷ Si les produits nouveaux présentent le plus souvent des améliorations de la qualité, les accroissements de prix ne sont pas nécessairement proportionnel à ces améliorations.

Tableau 12 : Estimation du volume des ventes

Variable	Coefficient	T de student
constante	16,32	100,63
logage_p_class	0,22	2,38
logpx_p_glob	0,48	5,25
logage_class_glob	-0,25	-1,77
imi	-0,46	-2,45
isrs	1,17	4,73
divers	-2,51	-11,16
periode1988	0,48	3,48
R2		0,43

Source : DP, GERS ; traitement Drees.

On notera que les variables relatives à l'âge et au prix des produits n'expliquent que 40 % de la variance expliquée par le modèle (soit 17 % de la variance totale) ; 60 % de cette variance (soit 26 % de la variance totale) étant imputable aux variables indicatrices (catégorie de produit et indicatrice temporelle).

Bibliographies

- [1] ANAES, prise en charge d'un épisode dépressif isolé de l'adulte en ambulatoire, mai 2002, 107 p.
- [2] ANDEM, Recommandations et références médicales, suppléments au concours médical du 14 décembre 1996, 15 p.
- [3] Agence du médicament, Etude de la prescription et de la consommation des antidépresseurs en ambulatoire, juillet 1998, 29 p.
- [4] Dossiers sur la dépression majeure, rédigé par L. Baene, en juin 2002, disponible sur le site www.caducee.fr, 6 p.
- [5] cours disponible sur le site de l'université de médecine Rennes I (www.med.univ-rennes1.fr/galesne/pharmaco/antidepresseurs.htm).
- [6] CREDES, A. Le Pape et T. Lecomte, Prévalence et prise en charge médicale de la dépression – France 1996-1197, série analyse, septembre 1999, biblio n°1277, 106 p.
- [7] INSEE, Pour comprendre l'indice des prix, Insee Méthodes, 1998.
- [8] LECADET J. et al. « Médicaments psychotropes : consommation et pratiques de prescription en France métropolitaine », Revue médicale de l'assurance maladie, vol. 34, n°2, avril-juin 2003, p.75-84.

ANNEXES

Encadré A1 : Définition du syndrome dépressif majeur selon le DSM IV

Selon le DSM-IV, le syndrome dépressif majeur se manifeste par un ou plusieurs épisodes. Le diagnostic est posé à partir de l'accumulation de symptômes, durant au moins quinze jours, sans qu'il existe de marqueurs « objectifs », par exemple biologiques, ni de seuil permettant de faire une distinction nette entre des troubles psychiatriques caractérisés, et ceux qui ne le sont pas [3].

Le syndrome dépressif est diagnostiqué par les critères du DSM²⁸ IV, qui correspondent à l'épisode dépressif de la version 10 de la classification internationale des maladies (CIM-10) [3 et 4], suivants :

- présenter au moins cinq symptômes sur neuf qui durent depuis au moins deux semaines :
 - humeur dépressive,
 - diminution de l'intérêt et du plaisir,
 - perte d'appétit et de poids d'au moins 5 % par mois,
 - insomnie ou hypersomnie (plus rare),
 - agitation ou retard au niveau psychomoteur,
 - fatigue et perte d'énergie,
 - sentiment de culpabilité ou manque de valorisation de soi,
 - trouble de concentration,
 - pensée de mort et de suicide.

- ces symptômes provoquent une détresse chez la personne ou une diminution du fonctionnement au niveau social ou au travail,
- ces symptômes ne sont pas reliés à l'utilisation de médicaments ou d'une substance ni à un problème médical,
- les symptômes ne sont pas le résultat d'un deuil.

On distingue trois stades de sévérité (léger, moyen et sévère) dans la dépression caractérisée en fonction de la présence ou non de symptômes supplémentaires par rapport au nombre requis pour le diagnostic et selon le retentissement des troubles sur le fonctionnement professionnel, relationnel et social. On distingue de surcroît la mélancolie qui est la forme la plus intense et la plus grave des états dépressifs²⁹.

²⁸ Le « Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders » (DSM) est un référentiel diagnostique et statistique des troubles mentaux élaboré par l'American Psychiatry Association selon une perspective multi-axiale. Il permet une évaluation systématique et globale tenant compte des divers troubles mentaux, des affections médicales générales, des problèmes psychosociaux et environnementaux [4].

²⁹ Le tableau clinique de la mélancolie diffère du syndrome dépressif par trois éléments essentiels :

- la douleur morale dépasse la souffrance physique, le désinvestissement est global et massif, le ralentissement moteur se rapproche de l'inhibition ;
- expression d'idées délirantes, souvent avec réticence, centrées toujours sur des thèmes de dévalorisation, d'échec, de culpabilité, de ruine ou d'incurabilité ;
- désir de mort constant, parfois verbalisé, le plus souvent avec forte réticence : seule son inhibition empêche le sujet de passer à la réalisation de l'acte suicidaire.

Toute mélancolie engage le pronostic vital. Le risque suicidaire doit être évalué chez tous les patients déprimés, en les interrogeant directement sur leurs idées et pulsions suicidaires, ainsi que sur leurs antécédents personnels de tentatives de suicide.

Éléments épidémiologiques :

Tableau A1- Prescription d'antidépresseur selon le sexe du patient

	Nombre de prescriptions par antidépresseur en 2000	Part de ces prescriptions
total	11160844	
femmes	7871251	70,53%
hommes	2994449	26,83%
non renseigné	295144	2,64%

Source : Eppm, traitement DREES.

Tableau A2 - Prescription d'antidépresseurs selon l'âge

Classe d'âge	Nombre de prescriptions en 2000	Part de ces prescriptions	Structure de la population française totale*
Total	11160844		
2,5 A 7 ANS	4847	0%	7%
8 A 14 ANS	6194	0%	9%
15 A 19 ANS	86840	1%	7%
20 A 39 ANS	2551134	23%	29%
40 A 54 ANS	3958508	35%	22%
55 A 64 ANS	1553578	14%	10%
65 A 74 ANS	1374186	12%	9%
75 ANS ET +	1451883	13%	8%
non renseigné	173673	2%	

. * au recensement de mars 1999

Source : Eppm, traitement DREES.

Tableau A3 - Prescription d'antidépresseurs selon la catégorie socio-professionnelle

	Nombre de prescriptions antidépresseurs en 2000	Répartition des prescriptions D'antidépresseurs en 2000	Répartition des prescriptions Sur l'ensemble du marché en 2000
Total	17 503 564	100%	
RETRAITÉS	4 779 563	27%	30 %
EMPLOYÉS	3 804 137	22%	16 %
AUTRES INACTIFS	3 272 270	19%	18 %
PROFESSIONS INTERMEDIAIRES	1 496 380	9%	6 %
NON REP. CSA	1 177 603	7%	17 %
CHÔMEURS	982 424	6%	2 %
OUVRIERS	973 870	6%	5 %
ART.COM. C.E.	438 240	2%	2 %
CAD.ING.PROF	400 516	2%	2 %
AGRI.EMPLOI	178 560	1 %	1 %

Source : Eppm, traitement DREES.

Tableau A4 - Prescription d'antidépresseurs selon la spécialité des médecins

	Nombre de prescriptions d'antidépresseurs en 2000	Répartition de ces prescriptions d' antidépresseurs (%)	Répartition des prescriptions sur l'ensemble du marché français
Total	17503564		
GÉNÉRALISTE	11865939	68%	83%
NEURO-PSYCHIATRE	5472477	31%	2%
RHUMATOLOGUE	68786	0%	1%
CARDIOLOGUE	46743	0%	1%
GYNÉCOLOGUE	15382	0%	3%
ENDOCRINOLOGUE	14526	0%	0%
GASTRO-ENTÉRO	9175	0%	1%
DERMATOLOGUE	4068	0%	2%
PÉDIATRE	3887	0%	3%
O.R.L.	1729	0%	1%
PNEUMOLOGUE	853	0%	0%

Source : Eppm, traitement DREES.

Tableau A5 - Renouvellement ou première prescription d'antidépresseurs

Type de traitement	Nombre de prescriptions d'antidépresseurs	Répartition de ces prescriptions %
RENOUVELLEMENT	13194484	75%
NOUVEAU TRAITEMENT	3388748	19%
TRT.NON PRÉCISE	920332	5%
Total	17503564	

Source : Eppm, traitement DREES.

Encadré A.2 - Références médicales opposables pour les hypnotiques et anxiolytiques

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

Dans le cadre de cette prescription :

Il n'y a pas lieu, dans le traitement de l'anxiété, d'associer deux anxiolytiques (benzodiazépine ou autre).

Il n'y a pas lieu d'associer deux hypnotiques.

Il n'y a pas lieu de prescrire des anxiolytiques et/ou des hypnotiques sans tenir compte des durées de prescription maximales réglementaires (incluant la période de sevrage) et sans réévaluation régulière. Les durées de prescription doivent être courtes et ne pas excéder :

4 à 12 semaines pour les anxiolytiques,

2 à 4 semaines pour les hypnotiques (2 semaines pour le triazolam).

Il n'y a pas lieu de prescrire un anxiolytique ou un hypnotique sans débiter par la posologie la plus faible, sans rechercher la posologie minimale efficace pour chaque patient, ni de dépasser les posologies maximales recommandées.

RMO du 14 novembre 1998

Encadré A.3 - Références médicales opposables pour les neuroleptiques

Il n'y a pas lieu d'administrer d'emblée, à titre préventif, des correcteurs anticholinergiques lors de la mise en route d'un traitement neuroleptique, sauf chez les malades à risques (personnes âgées, antécédents de syndrome parkinsonien...).

Il n'y a pas lieu, du fait des dangers potentiels (augmentation du risque des effets secondaires atropiniques), d'associer deux correcteurs anticholinergiques.

Il n'y a pas lieu, dans le traitement d'entretien de la psychose, d'associer deux neuroleptiques même s'ils sont à polarité distincte, sauf si leur prescription est argumentée et périodiquement réévaluée.

RMO du 14 novembre 1998

Tableau A-4 - Dose Quotidienne Définie pour les antidépresseurs

Type de produit	Nom du produit	Dénomination commune internationale (DCI)	DQD (MG sauf précisé)
imipraminique	ANAFRANIL	CLOMIPRAMINE CHLORHYDRATE	100
	CLOMIPRAMINE	CLOMIPRAMINE CHLORHYDRATE	100
	DEFANYL	AMOXAPINE	150
	ELAVIL	AMITRIPTYLINE CHLORHYDRATE	75
	INSIDON	OPIPRAMOL DICHLORHYDRATE	150
	KINUPRIL	QUINUPRAMINE	Non renseigné
	LAROXYL	AMITRIPTYLINE CHLORHYDRATE	75
	LUDIOMIL	MAPROTILINE CHLORHYDRATE	100
	PERTOFRAN	DESIPRAMINE CHLORHYDRATE	100
	PRAZINIL	CARPIPRAMINE DICHLORHYDRATE	150
	PROTHIADEN	DUSULEPINE CHLORHYDRATE	150
	QUITAXON	DOXEPINE CHLORHYDRATE	100
	SINEQUAN	DOXEPINE CHLORHYDRATE	100
	SURMONTIL	TRIMIPRAMINE MESILATE	150
	TOFRANIL	IMIPRAMINE CHLORHYDRATE	100
ISRS :	DEROXAT	PAROXETINE CHLORHYDRATE	20
	FLOXYFRAL	FLUVOXAMINE MALEATE	100
	FLUOXETINE	FLUOXETINE CHLORHYDRATE	20
	PROZAC	FLUOXETINE CHLORHYDRATE	20
	SEROPRAM	CITOLAPRAM BROMHYDRATE	20
	ZOLOFT	SERTRALINE CHLORHYDRATE	50
ISRSNA :	EFFEXOR	VENLAFAXINE CHLORHYDRATE	100
	IXEL	MILNACIPRAN CHLORHYDRATE	125
IMAO	HUMORYL	TOLOXATONE	600
	MARSILID	IPRONIAZIDE PHOSPHATE	175
	MOCLAMINE	MOCLOBEMIDE	30
	NIAMIDE	NIALAMIDE	100
divers	ATHYMIL	MIANSERINE CHLORHYDRATE	60
	CLEDIAL	MEDIFOXAMINE	150
	CONFLICTAN	OXAFLOZANE CHLORHYDRATE	Non renseigné
	LEVOTONINE	OXITRIPTAN	85
	MIANSERINE	MIANSERINE CHLORHYDRATE	60
	NORSET	MIRTAZAPINE	30
	STABLON	TIANEPTINE SODIQUE	37,5
	SURVECTOR	AMINEPTINE CHLORHYDRATE	150
	VIVALAN	VILOXAZINE CHLORHYDRATE	200
normothyliques	DEPAKOTE	DIVALPROATE DE SODIUM	1250
	DEPAMIDE	DIVALPROMIDE	150
	NEUROLITHIUM	LITHIUM GLUCONATE	24 MMOL
	SURVECTOR	AMINEPTINE CHLORHYDRATE	150
	TERALITHE	LITHIUM CARBONATE	24 MMOL

Source : site internet www.theriaque.org.

Encadré A4 - Décomposition de la croissance (en valeur) en variation de volume et de prix

L'objectif est de pouvoir isoler dans la croissance des ventes d'antidépresseurs (en valeur) ce qui résulte d'une variation des prix ou des quantités.

En particulier, l'indice de prix sera indépendant de la structure du marché et de son évolution.

Le taux de croissance des ventes d'antidépresseurs entre l'année $t-1$ et l'année t est défini par le rapport
$$\frac{\sum_i p_{i,t} \cdot q_{i,t}}{\sum_i p_{i,t-1} \cdot q_{i,t-1}}$$

où $p_{i,t}$ est le prix d'un produit i à l'année t et $q_{i,t}$ les quantités consommées.

Le prix considéré est déflaté par la valeur de l'indice de prix à la consommation de l'année t , ramenée en base 100 en 2001.

Ce taux de croissance peut se décomposer en produit d'un indice de Paasche des volumes et de Laspeyres des prix :

- **L'indice de Paasche des volumes** consiste à rapporter la valeur des ventes d'une période donnée à la valeur fictive des ventes de l'année précédente, calculée à partir des prix de l'année courante :

$$\text{Indice de Paasche des volumes} = \frac{\sum_i p_{i,t} \cdot q_{i,t}}{\sum_i p_{i,t} \cdot q_{i,t-1}}$$

- **L'indice de Laspeyres des prix** est défini par le rapport entre la valeur fictive des ventes, calculée à partir des quantités de l'année précédente et des prix de l'année courante, et la valeur des ventes de l'année précédente :

$$\text{Indice de Laspeyres des prix} = \frac{\sum_i q_{i,t-1} \cdot p_{i,t}}{\sum_i q_{i,t-1} \cdot p_{i,t-1}}$$

L'indice de Laspeyres des prix est donc en fait le rapport entre la valeur prise par le panier de référence (panier des différents antidépresseurs consommés) à la période courante et sa valeur à la période de base.

Remarque : la décomposition symétrique du taux de croissance en produit d'un indice de Paasche des prix et d'un indice de Laspeyres des volumes est également possible. Ce n'est pas celle qui a été retenue dans l'étude.

La principale difficulté dans le calcul de ces indices est la prise en compte des nouveaux produits : deux hypothèses sont alors possibles selon qu'on privilégie un « effet prix » ou un « effet volume ».

- Dans l'hypothèse d'un « effet prix », on considère que l'arrivée d'un nouveau produit sur le marché constitue avant tout un choc sur les prix. On suppose implicitement que les nouveaux produits sont substituables aux anciens et qu'une journée de traitement par un ISRS par exemple, est équivalent à une journée de traitement par impraminique.

De manière pratique, si un produit apparaît à la date t , on posera $q_{t-1}=q_t$ et $p_{t-1}=0$

- Dans l'hypothèse d'un « effet volume », on considère que l'arrivée d'un nouveau produit sur le marché constitue avant tout un choc sur les volumes. Dans cette hypothèse, l'apparition d'un nouveau produit correspond à une augmentation de l'offre de soins, c'est-à-dire à une amélioration du service médical rendu, on parle d'« effet qualité ».

De manière pratique, si un produit apparaît sur le marché à la date t , on posera $p_{t-1}=p_t$ et $q_{t-1}=0$

Remarque : pour rendre compte de l'effet volume il est équivalent de mettre toutes les quantités inconnues (c'est-à-dire toutes les quantités correspondant aux années précédant l'arrivée du nouveau produit) à zéro.

De même, pour rendre compte de l'effet prix, il est équivalent de mettre tous les prix inconnus à zéro.

Le raisonnement est symétrique pour les produits qui disparaissent du marché.

Source : Insee Méthodes n°81- 82.

