

Médicaments psychotropes et travail ^(II)

Médicaments antidépresseurs

Les médicaments psychotropes occupent la troisième position en terme de consommation de substances psychoactives après l'alcool et le tabac [1]. Dans leur pratique quotidienne, les médecins du travail peuvent être confrontés aux conséquences éventuelles de cette consommation. Cet article, deuxième d'une série consacrée au thème « Médicaments psychotropes et travail » [2], fait le point sur les médicaments antidépresseurs et travail. Dans une première partie seront données un certain nombre d'informations sur l'épidémiologie de la consommation d'antidépresseurs en France. Dans une seconde partie sont abordés les aspects pharmacologiques et thérapeutiques relatifs à ces traitements. La troisième partie tente d'apporter des réponses aux questions soulevées par ces médicaments en milieu de travail et la quatrième propose aux médecins du travail une aide à la décision.



© A. SCHROEDER/REPORTERS/REA

En résumé

Cette étude bibliographique permet de faire le point sur une deuxième famille de médicaments psychotropes, les médicaments antidépresseurs, et de répondre aux questions qui se posent en milieu de travail.

L'épidémiologie de la dépression et de la consommation d'antidépresseurs en milieu de travail a fait l'objet de peu de publications et reste mal connue. Les publications les plus récentes font état d'une prévalence de la dépression d'environ 10 % en population générale. En ce qui concerne le milieu de travail, les chiffres avancés bien que très partiels, sont du même ordre. Les conséquences des médicaments antidépresseurs sur le travail sont également peu connues et il n'existe aucune revue de la littérature sur le sujet.

Cet article fait le point sur la question de la vigilance, la conduite, la co-exposition avec des toxiques... et propose quelques éléments d'aide à la décision pour le médecin du travail. Les aspects éthiques et pratiques de la prise en charge des salariés sont développés ainsi que la question du maintien et du retour à l'emploi.

Introduction

L'analyse des dépenses de santé par pathologie indique que les troubles mentaux représentent en France le quatrième poste de dépenses liées aux médicaments (5,5 % du total) [1]. Les médicaments psychotropes se situent au deuxième rang après les antalgiques pour le nombre d'unités prescrites⁽¹⁾. L'analyse par classe médicamenteuse met en évidence que la croissance globale du recours à la prescription de psychotropes est liée à la catégorie des antidépresseurs (**tableau 1**) et notamment à l'apparition de nouvelles spécialités pharmacologiques. Les nouvelles classes d'antidépresseurs ont ainsi « pris la place » de certains anxiolytiques et hypnotiques en raison du nombre moindre des effets secondaires qu'ils sont susceptibles d'entraîner. Cette tendance est constatée dans la majorité des pays européens [3].

Par ailleurs, les dépenses relatives aux antidépresseurs, qui étaient de 84 millions d'euros en 1980, représentent 20 ans plus tard 543 millions d'euros (données 2001). Cette augmentation peut s'expliquer de plusieurs façons : depuis l'arrivée des psychotropes au début de la seconde moitié du XX^e siècle, la de-

É. DURAND

Département Études et assistance médicales, INRS

(1) Depuis 2005 est observée une décroissance du nombre de boîtes de psychotropes remboursées (Source : MÉDICAM 2006).



Documents pour le Médecin du Travail
N° 112
4^e trimestre 2007

TABLEAU I

Les principales catégories de médicaments psychotropes.

Catégorie	Cible thérapeutique
Hypnotique Anxiolytiques	Induction et maintien du sommeil Réduction des états anxieux par l'induction d'une sédation
Neuroleptiques	Réduction des symptômes psychotiques
Antidépresseurs	Traitement des épisodes dépressifs
Traitements de substitution des opiacés	Traitement de la dépendance aux opiacés

(2) DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual - Revision 4) : outil de classification qui représente le résultat actuel des efforts poursuivis depuis une trentaine d'années aux États-Unis pour définir de plus en plus précisément les troubles mentaux. Il a été publié par l'Association américaine de psychiatrie en 1994. Il s'agit de la 4^e version du DSM.

(3) CIM-10 : désignation usuelle abrégée de « Classification internationale des maladies » (en anglais : ICD). 10^e révision. La CIM permet le codage des maladies, des traumatismes et de l'ensemble des motifs de recours aux services de santé.

mande sociale en matière de santé mentale a évolué et elle dépasse aujourd'hui largement le domaine « réservé » de la psychiatrie. En effet, les frontières entre les troubles psychiatriques (psychopathologie) et la souffrance psychique sont de plus en plus floues, la définition de souffrance psychique restant plutôt vague. À l'opposé, les critères diagnostiques de dépression sont précisément listés dans le DSM-IV (2) et la CIM-10 (3) [4, 5]. La dépression est une maladie associant le plus souvent un sentiment de fatigue, d'inutilité, de culpabilité, d'incapacité à accomplir les tâches quotidiennes. Une perte d'appétit et des troubles du sommeil sont fréquents. Les pulsions suicidaires sont l'un des signes de gravité de la dépression. Elle est habituellement traitée par médicaments antidépresseurs et/ou par psychothérapie. Bien que les bases biologiques de la dépression restent discutées, certains travaux ont permis d'avancer un certain nombre d'hypothèses (encadré 1). Récemment a été lancé un programme d'information sur la dépression [8]. Ce programme s'inscrit dans le Plan Psychiatrie et santé mentale 2005-2008 [9].

L'ampleur de la consommation actuelle d'antidépresseurs ainsi que son évolution ne peuvent que concerner le médecin du travail qui sera confronté à la fois à l'évaluation du risque lié à la prise médicamenteuse par rapport aux risques professionnels du poste de travail, aux troubles psychiques associés et à la recherche d'un lien entre cette prescription et le travail.

nombre d'articles a été sélectionné d'après les résumés et analysé. Cette analyse a permis de dégager et d'identifier les grands thèmes à l'origine d'interrogations.

Épidémiologie

POPULATION GÉNÉRALE

Chiffres clés de la dépression

La dépression est une affection fréquente dont la prévalence à 1 an varie entre 5 et 15 %, suivant les études faites en population générale. Ses conséquences médicales, sociales et économiques constituent un problème majeur de santé publique ; la plus grave conséquence étant représentée par le suicide.

Une étude récente menée par la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES) [10] sur les facteurs de risque des épisodes dépressifs en population générale a analysé trois enquêtes réalisées entre 1999 et 2005. Ces trois enquêtes retrouvent des corrélations similaires entre caractéristiques socio-démographiques et épisodes dépressifs. Les femmes présentent, toutes choses égales par ailleurs, entre 1,5 et 2,5 fois plus de risque de vivre un épisode dépressif que les hommes. Les troubles dépressifs apparaissent également étroitement liés à la situation conjugale (vie maritale, vie en couple, célibat) et notamment au fait d'avoir vécu ou non une rupture (divorce, séparation ou décès du conjoint). Il en est de même pour la situation professionnelle : les chômeurs déclarent un épisode dépressif entre 1,4 et 2,1 fois plus souvent que les actifs. Par ailleurs, deux enquêtes mettent en évidence une corrélation négative entre le niveau d'étude et le risque d'épisode dépressif. L'âge semble également avoir un impact. La classe des 60-75 ans présenterait moins de troubles dépressifs.

La prise en charge adéquate du premier épisode dépressif est d'autant plus importante que la dépression

Méthodologie

L'objectif était de réunir de façon la plus exhaustive possible la bibliographie relative à la question des médicaments antidépresseurs et travail. À cette fin, des bases de données ont été interrogées : Medline, Toxibase, INRS biblio, ceci sans limitation de dates.

Les mots clés utilisés étaient : *occupational health, occupational groups, work, driving, antidepressive drugs, psychotropic drugs...* Pour les bases françaises, les mêmes mots clés ont été utilisés en français. Un certain



Bases biologiques des troubles de l'humeur (d'après [6])

Les troubles de l'humeur (dépression, hypomanie...) sont secondaires à des dysfonctionnements qui affectent plusieurs régions cérébrales de façon simultanée. Les chercheurs en neurosciences se sont donc naturellement intéressés à des systèmes neuromodulateurs diffus (sérotonine et noradrénaline). Il est également avancé que l'axe hypothalamo-hypophysaire corticotrope serait impliqué dans la survenue de la dépression.

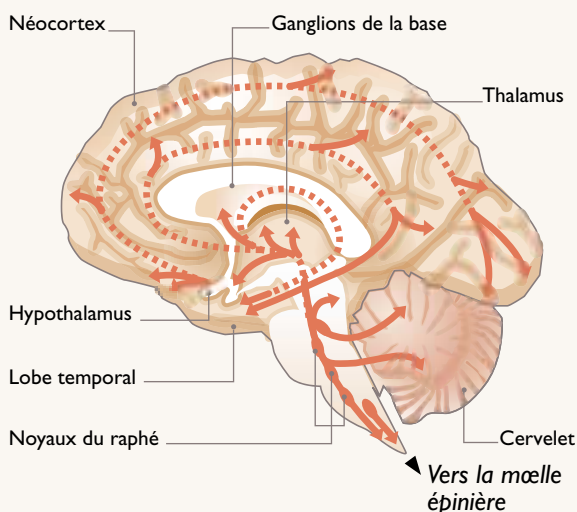
Sérotonine et noradrénaline (monoamines)

C'est en raison de la survenue de syndromes dépressifs chez des patients traités par un antihypertenseur (environ 20 % d'entre eux) que l'hypothèse de l'implication de neuromodulateurs a été posée. En effet, cet antihypertenseur était connu pour provoquer une déplétion importante en catécholamines et en sérotonine à partir des neurones monoaminergiques centraux en interférant avec le mécanisme de chargement des vésicules synaptiques en neurotransmetteurs. Puis il a été remarqué que des antituberculeux, à l'opposé, amélioreraient l'humeur de certains patients. Ces antituberculeux agissaient en inhibant une enzyme la monoamine oxydase qui a pour effet de dégrader les catécholamines et la sérotonine. En dernier lieu, l'imipramine utilisée comme antidépresseur inhibait la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline au niveau de la synapse. L'hypothèse monoaminergique des troubles de l'humeur était née. La dépression serait liée à une déficience de la transmission synaptique de deux systèmes neuromodulateurs (figures ci-contre).

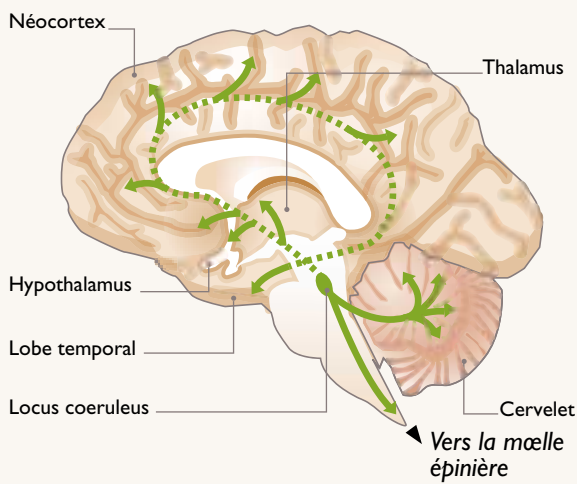
Cette hypothèse séduisante ne suffisait cependant pas pour expliquer, par exemple, le délai d'action des médicaments (parfois plusieurs semaines alors que l'action au niveau des synapses se fait tout de suite). D'autres substances (comme la cocaïne) ayant une action inhibitrice de la recapture des neurotransmetteurs n'ont pas d'effet antidépresseur. Une autre hypothèse vint donc « compléter » la première, celle d'une atteinte de l'axe hypothalamo-hypophysaire corticotrope.

L'axe hypothalamo-hypophysaire corticotrope a été décrit dans le dossier « Stress et risques psychosociaux : concepts et prévention » publié dans les DMT en 2006 [7]. En cas de dépression sévère, est observée une hyperactivité de cet axe (taux de cortisol circulant élevé). Chez les patients déprimés, la boucle de régulation (l'augmentation du cortisol active certains récepteurs au niveau de l'hippocampe, ce qui réduit en retour l'activité de l'axe hypothalamo-hypophysaire) est interrompue en raison de la diminution du nombre de récepteurs aux glucocorticoïdes.

Système sérotoninergique



Système noradrénergique



est une affection qui tend à récidiver (dans 50 à 85 % des cas) ou à devenir chronique (20 % des épisodes dépressifs). Il apparaît donc essentiel de sensibiliser les praticiens à l'importance de proposer un projet thérapeutique adéquat pour traiter de manière optimale un épisode dépressif *a priori* isolé [11 à 13].

Le suicide, plus grave conséquence de la dépression, fait l'objet d'une attention toute particulière de la part des pouvoirs publics en raison du nombre de morts par suicide qui reste élevé en France (environ 10 500 décès par an [14]). Depuis quelques années, il existe une journée de la prévention du suicide [15] et la Haute Autorité de Santé a organisé, en 2000, une conférence de consensus sur la crise suicidaire qui a permis de proposer un outil d'évaluation du risque suicidaire [13] (*encadré 2*). Le nombre de tentatives de suicide est 10 fois supérieur : 30 à 50 % de ces tentatives seraient secondaires à un épisode dépressif. L'étude de Jouglà, Péquignot et al. [14] a mis en évidence que le suicide est la première cause de mortalité chez les 30-39 ans, ce taux est multiplié par trois chez les hommes par rapport aux femmes. Le taux de décès par suicide, relativement stable depuis 1980, progresse avec l'âge. La pendaison reste le mode de décès le plus

fréquent. Les taux de décès sont plus importants chez les veufs (58,8 pour 100 000) puis les divorcés (37,3), les célibataires (20,4), puis les personnes mariées (16,8). Il n'existe pas de statistique concernant les couples ayant signé un pacs. On note un gradient nord-ouest du suicide en France (plus on va vers l'ouest et le nord, plus le taux de mortalité par suicide est important [14]) (*figure 1*). En Europe, il existe un « gradient nord sud » avec, par ordre décroissant de taux de suicide, les pays suivants : Lituanie, Hongrie, Slovaquie, Estonie, Lettonie, Belgique, Finlande, France...

Consommation d'antidépresseurs

La consommation d'antidépresseurs dans la population française n'a cessé de croître depuis une vingtaine d'années.

Selon le rapport Briot [1], la proportion de personnes traitées par antidépresseurs serait passée en France de 2,8 % en 1994, à 5 % en 2003 (données sur un échantillon non précisé).

Selon une étude de la CNAMTS [16, 17] basée sur les remboursements, la proportion de personnes trai-

Comment reconnaître et évaluer un risque suicidaire ? [13]

Un bilan exhaustif n'est pas toujours possible. Il est cependant souhaitable dans une évaluation psychiatrique. Le médecin généraliste confronté à la diversité des situations aura à évaluer au moins la crise et son degré d'urgence. L'urgentiste confronté à une crise d'angoisse aura à apprécier le potentiel de dangerosité suicidaire. Le médecin scolaire et le médecin du travail confrontés dans leurs pratiques respectives à des signes d'appel auront à les identifier et à orienter le sujet vers une structure de soins.

Un des outils disponibles, publié dans le référentiel de la Haute Autorité de Santé, est le questionnaire MINI (*Mini International Neuropsychiatric Interview, French Version 5.0.0. Section C : Risque suicidaire [1992, 1994 & 1998]*).

Extrait du questionnaire Mini

Au cours du mois écoulé, avez-vous :

C1 : Pensé qu'il vaudrait mieux que vous soyez mort(e) ou souhaité être mort(e) ? **NON OUI**

C2 : Voulu vous faire mal ? **NON OUI**

C3 : Pensé vous suicider ? **NON OUI ***

C4 : Établi la façon dont vous pourriez vous suicider ? **NON OUI**

C5 : Fait une tentative de suicide ? **NON OUI**

* Si la réponse à la question C3 est positive, la fréquence, l'ancienneté, ainsi que la notion d'aggravation (ou non) des idées suicidaires permettent un classement en risque léger ou moyen.

Au cours de votre vie :

C6 : Avez-vous déjà fait une tentative de suicide ? **NON OUI ****

Y a-t-il au moins **UN** oui ci-dessus ? **NON OUI**

** En cas de crise suicidaire, une réponse positive à la question C6 est toujours un signe de gravité.

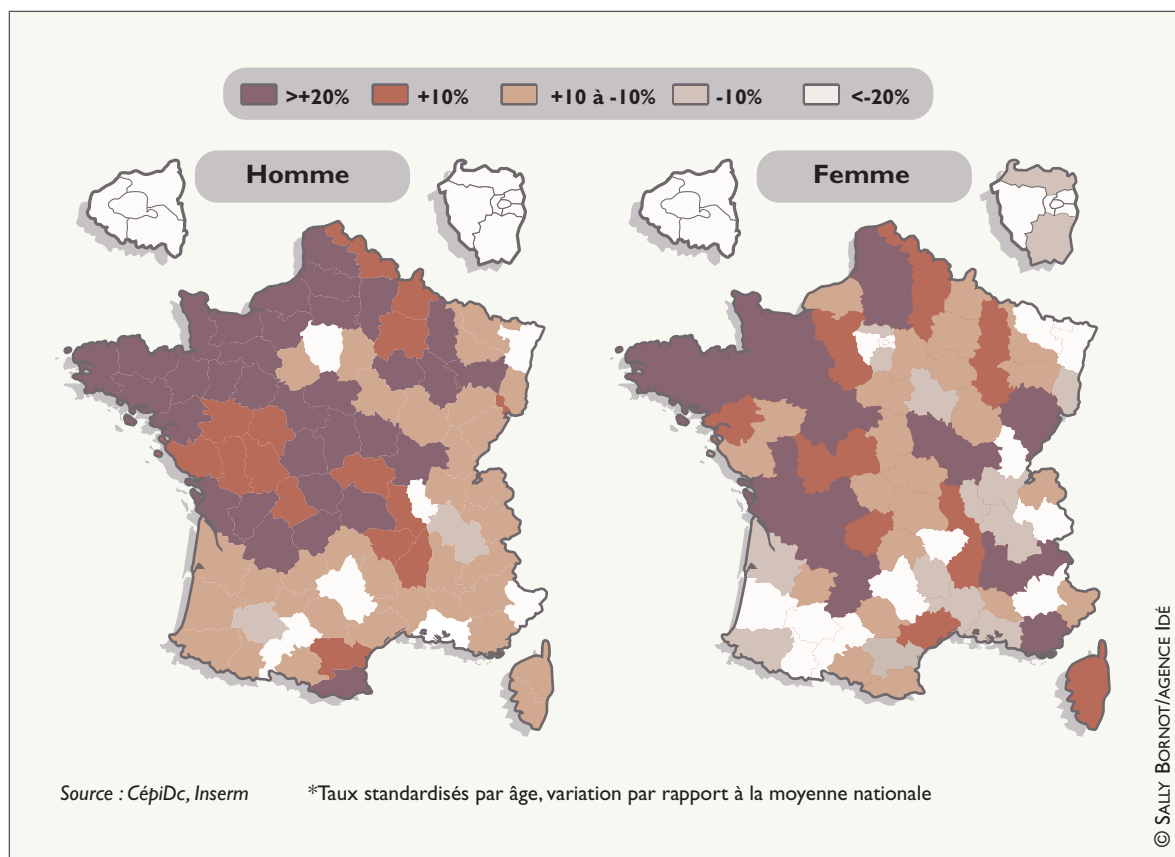
Si oui, spécifier le niveau du risque suicidaire comme ci-dessous :

C1 ou C2 ou C3 = OUI **Risque suicidaire actuel LÉGER**

C3 ou (C2 + C6) = OUI **Risque suicidaire actuel MOYEN**

C4 ou C5 ou (C3 + C6) = OUI **Risque suicidaire actuel ÉLEVÉ**

Fig. 1 : Taux de décès par suicide selon le sexe et les départements français entre 1997 et 1999*.



tées par antidépresseurs serait aux alentours de 10 %. Cette étude avait pour objectif de décrire la population de bénéficiaires du régime général d'assurance maladie ayant été remboursés de médicaments psychotropes en France métropolitaine, en 2000. L'échantillon constitué comprenait 845 436 personnes. Près d'un quart de la population protégée par le régime général *stricto sensu* (24,5 %) a bénéficié du remboursement d'un médicament psychotrope sur l'année 2000. Les anxiolytiques étaient les plus utilisés (17,4 %), suivis des antidépresseurs (9,7 %), des hypnotiques (8,8 %) et des neuroleptiques (2,7 %). Le taux annuel de consommateurs de psychotropes, ayant eu au moins quatre remboursements pour une même classe thérapeutique, était de 11,2 %. La fréquence des remboursements augmentait avec l'âge de façon considérable : 55 % des femmes et 33 % des hommes après 70 ans se sont fait rembourser des psychotropes. Malgré l'absence d'information sur le contexte clinique de ces prescriptions, les auteurs concluent que ces données permettent d'identifier un seuil minimum de consommateurs. Une autre étude menée par la Mutualité sociale agricole [18] retrouve des résultats similaires.

Lecadet et al. (2006) ont également étudié l'évolution de la consommation de médicaments antidépresseurs en région Auvergne entre 2000 et 2003 [19]. Bien que cette étude ne concerne pas spécifiquement la population des salariés, les auteurs notent une augmentation de la prévalence des consommateurs qui serait expliquée, selon eux, essentiellement par un allongement de la durée des traitements et par des difficultés de sevrage.

L'Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT) évalue le nombre de consommateurs occasionnels à 8,9 millions (dans l'année), celui des consommateurs réguliers à 3,8 millions (consommation dans la semaine précédant l'enquête) et celui des consommateurs quotidiens à 2,4 millions [20].

POPULATION DES SALARIÉS

Chiffres clés de la dépression

En ce qui concerne les syndromes dépressifs dans la population des salariés, il n'existe que très peu d'études.

Les résultats d'un étude américaine portant sur 15 531 personnes (entre 18 et 64 ans) menée entre 2004 et 2006 ont été publiés récemment [21]. En moyenne, 7 % de la population des salariés étudiés ont présenté un syndrome dépressif majeur dans l'année précédant l'enquête. Les taux de dépression les plus élevés concernent les secteurs de l'aide aux personnes, les services (10,8 %) et les métiers de bouche (restauration, service à table) (10,3 %). En fonction du sexe, le taux le plus élevé est retrouvé chez les femmes travaillant dans les métiers de bouche (14,8 %) et chez les hommes travaillant dans les secteurs des médias, de l'art, du design et du sport (6,7 %).

L'Institut national de veille sanitaire (InVS) a publié récemment un rapport sur la santé mentale et l'activité professionnelle [22]. L'objectif était d'étudier les associations entre déclaration de symptômes dépressifs et certaines conditions de travail au sein des catégories sociales. Cette enquête s'est appuyée sur les données de l'enquête décennale Santé 2002-2003 menée en France par l'INSEE : 25 021 ménages constituaient l'échantillon et la population étudiée correspondait aux actifs qui occupaient un emploi au moment de l'enquête soit 6 082 hommes et 5 521 femmes. Les données étudiées étaient la dépressivité (terme employé dans le rapport), la description de l'emploi occupé ainsi que les conditions de travail (horaires atypiques, contraintes psychosociales, pression temporelle). Les résultats mettent en évidence que la prévalence de la dépressivité est d'environ 11 %. Les catégories sociales les plus touchées chez les hommes sont représentées par les employés (15,7 % de dépressivité), les agriculteurs exploitants et les artisans, commerçants et chefs d'entreprise. Les cadres et les professions intellectuelles supérieures sont les moins touchés (7,8 %). Chez les femmes, ce sont les ouvrières et les employées qui ont les taux les plus élevés (12,3 %). « *L'aide insuffisante pour mener à bien sa tâche* » est systématiquement associée à la dépressivité. La pression temporelle est significativement associée à la dépressivité dans les catégories sociales les moins favorisées (employés hommes et ouvrières). La contrainte « *ne pas pouvoir choisir comment procéder* » est associée à la dépressivité uniquement chez les cadres (femmes) et les professions intermédiaires (hommes).

Au sujet des suicides, Gournay et al. [23] ont réalisé une enquête par questionnaire. Sur 190 médecins du travail interrogés, 55 ont connaissance de un ou plusieurs suicides dans les 5 années précédant l'enquête. Dans 50 % des cas, les personnes qui se sont suicidées avaient évoqué des difficultés personnelles et, dans 47 % des cas, des difficultés dans leur vie professionnelle lors de leurs visites de médecine du travail.

Consommation d'antidépresseurs

Peu d'études ont été publiées en France sur la consommation de médicaments antidépresseurs dans la population des salariés. Celles citées dans le paragraphe « *Population générale* », p. 488 [16 à 18], apportent cependant des informations si on analyse les données de remboursement de classes d'âges dont on peut penser qu'elles sont actives, c'est-à-dire entre 20 et 59 ans (**tableau II**).

En Norvège, les fermiers ont une prévalence plus élevée de troubles dépressifs que d'autres groupes professionnels. Barnes et Riise [24] ont étudié la consommation d'antidépresseurs chez 398 fermiers à temps plein et 713 fermiers à temps partiel, âgés de 40 à 47 ans. Ils ont trouvé une consommation d'antidépresseurs moindre que celle de la population générale des salariés. Ceci serait dû à une méfiance de la part de cette population vis-à-vis des traitements.

Au Canada, Gutschi et al. (2006) [25] ont étudié la consommation d'antidépresseurs dans le secteur des forces armées. Il s'agissait d'une étude rétrospective sur 7 bases militaires. La consommation d'antidépresseurs est apparue relativement basse dans cette population après comparaison avec les consommations en population générale au Canada et avec celle de militaires travaillant dans les mêmes conditions sur des bases américaines. Les auteurs estiment que ces chiffres sont en rapport avec un sous diagnostic des dépressions. Ils proposent que des efforts soient faits en matière de dépistage et de prise en charge dans cette population, notamment pour la prise en charge du stress post traumatique qui peut classiquement, entre autres, faire l'objet d'une prescription d'antidépresseurs [26].

En ce qui concerne la population des militaires, les médecins militaires américains recommandent pour les soldats au front l'utilisation d'un antidépresseur (plutôt tricyclique ou un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine - ISRS) dès que des symptômes de dépression apparaissent [27]. Selon une étude américaine menée chez des vétérans [28], certains antidépresseurs auraient un effet protecteur sur les passages à l'acte suicidaire (inhibiteurs du recaptage de la sérotonine, cf. paragraphe « *Médicaments antidépresseurs* »).

Les médicaments antidépresseurs n'étant pas décelables par test de dépistage en routine, il n'existe aucune étude de dépistage en milieu de travail.

Il n'existe à ce jour aucune étude épidémiologique relative à un possible lien entre :

- traitement antidépresseur et accidents du travail ;
- traitement antidépresseur et accidents de la route dans le cadre du travail.

En revanche, les liens entre dépression et stress (au sens large) qui ont fait l'objet de nombreuses études et publications sont détaillées dans la partie « *Médicaments antidépresseurs et milieu de travail* », p. 498.

Taux annuel (%) de consommateurs de psychotropes selon la classe thérapeutique, l'âge (tranche 20-59) et le sexe, en 2000. (d'après [16] et [17]).

Âge (ans)	Hommes 110 730*	Femmes 275 888*
20-29	3,5 %	8,1 %
30-39	6,9 %	15,7 %
40-49	8,5 %	19,9 %
50-59	10,2 %	22,4 %

* Total des personnes ayant bénéficié d'un remboursement d'antidépresseurs en 2000 toutes tranches d'âges confondues.

Les médicaments antidépresseurs

Actuellement, la cible thérapeutique des antidépresseurs n'est plus seulement le traitement des épisodes dépressifs. De nouvelles classes thérapeutiques appartenant à la famille des antidépresseurs ont ainsi reçu une autorisation de mise sur le marché pour des troubles des comportements alimentaires (anorexie, boulimie...) ou des troubles anxieux (**tableau III**). Les différentes classes thérapeutiques sont actuellement les suivantes [29] :

1. Antidépresseurs imipraminiques ou tricycliques. Ils ont été découverts dans la deuxième moitié du XX^e siècle. Exemples : Anafranil[®], Tofranil[®], Laroxyl[®].
2. Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), caractérisés par un nombre d'effets secondaires moindre que la classe précédente. Ils ont été mis sur le marché dans les années 1980. Exemples : Floxyfral[®], Prozac[®], Deroxat[®], Zoloft[®], Seropram[®] et Seroplex[®].
3. Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRSNA). Exemples : Ixel[®] et Effexor[®].
4. Inhibiteurs de la Mono-amine oxydase (IMAO). Exemples : Humoryl[®] et Moclamide[®].
5. Autres antidépresseurs. Exemples : Norset[®], Athymil[®], Valalan[®] et Stablon[®].

6. Le Lithium (Théralite[®]), bien qu'ayant un effet thymorégulateur, sera traité dans un prochain dossier de la revue *DMT* sur les antipsychotiques (neuroleptiques et thymorégulateurs).

Les bases biologiques des troubles de l'humeur permettent de comprendre le mode d'action de ces différentes classes de médicaments (*cf. encadré 1, p. 489 et encadré 3*).

ANTIDÉPRESSEURS IMIPRAMINIQUES OU TRICYCLIQUES

Les antidépresseurs imipraminiques (Anafranil[®], Tofranil[®], Laroxyl[®]...) représentent la famille thérapeutique « historiquement » utilisée dans la dépression.

Modes d'action

Leur mode d'action n'est pas complètement connu [30] et la théorie classique de la facilitation de la transmission des monoamines cérébrales (sérotonine, dopamine...) ne suffit plus à expliquer un certain nombre des phénomènes observés. Classiquement, il s'explique par leurs effets [31] :

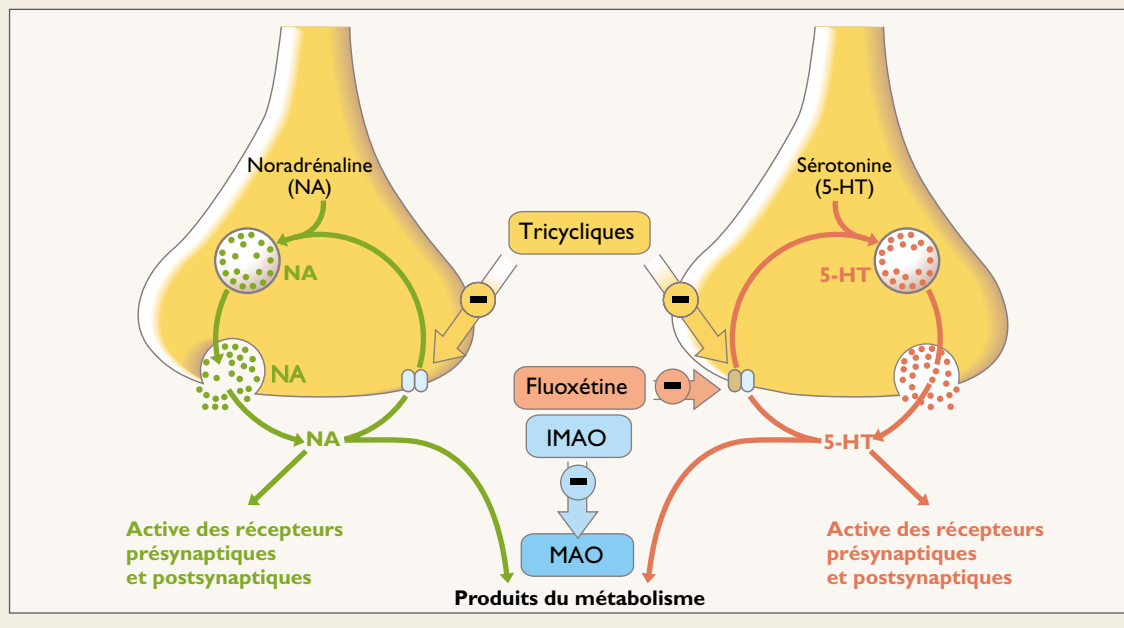
- anticholinergiques ;
- adrénolytiques alpha1 ;
- antihistaminiques H1.

Indications des principaux antidépresseurs commercialisés.

	Épisode dépressif majeur	Prévention des récurrences dépressives	TAG : Trouble anxieux généralisé	Trouble panique	Trouble obsessionnel compulsif	Phobie sociale	État de stress post-traumatique	Boulimie
FLOXYFRAL [®]	+				+			
PROZAC [®]	+	+			+			+
DEROXAT [®]	+		+	+	+	+	+	
ZOLOFT [®]	+	+			+			
SEROPRAM [®]	+			+				
SEROPLEX [®]	+		+			+		
EFFEXOR [®]	+	+	+			+		
NORSET [®]	+							

Mécanismes d'action des différentes classes d'antidépresseurs [6]

Les IMAO augmentent l'action de la sérotonine et de la noradrénaline au niveau synaptique en réduisant leur inactivation enzymatique. Les antidépresseurs tricycliques augmentent les concentrations extracellulaires des neurotransmetteurs en inhibant leur recapture par les terminaisons nerveuses. Enfin les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (ISRS) agissent par le même type de mécanisme qui est cette fois sélectif de la sérotonine.



© SALLY BORNOT/AGENCE IDE

Indications

L'indication principale des antidépresseurs imipraminiques est « les épisodes dépressifs majeurs, c'est-à-dire caractérisés ». Certains imipraminiques peuvent également être indiqués dans les troubles obsessionnels compulsifs (TOC), la prévention des attaques de panique... Les voies d'administration possibles sont la voie parentérale (**intraveineuse lente seulement en milieu hospitalier** ou intramusculaire) et la voie orale (comprimés, gélules et solution buvable).

Effets secondaires indésirables

Les effets indésirables sont, dans la majorité des cas, dose-dépendants et ils surviennent le plus souvent en début de traitement régressant ensuite [32]. Il a été démontré que le taux d'arrêt précoce d'un traitement par imipraminiques est supérieur à ceux des autres antidépresseurs. Les effets secondaires les plus fréquents sont :

- les effets anticholinergiques périphériques : troubles de la vision, bouche sèche, constipation, rétention d'urine ;
- les effets anticholinergiques centraux : confusion... ;
- les effets antihistaminiques : somnolence, prise de poids... ;

- les effets sexuels (troubles de la libido et de l'orgasme).

En raison de leurs effets anticholinergiques et adrénergiques α_1 , les imipraminiques peuvent être à l'origine d'effets cardiovasculaires (tachycardie, hypotension orthostatique, troubles du rythme auriculaire et ventriculaire et troubles de conduction favorisés par une cardiopathie préexistante ou par des troubles métaboliques [kaliémie]).

Tous les antidépresseurs sont susceptibles d'entraîner un virage de l'humeur notamment maniaque. Deux études [33, 34] ont évalué ce risque autour de 10 % avec les imipraminiques. Le risque de passage à l'acte suicidaire en début de traitement est également classiquement rapporté bien que cela soit discuté [35].

L'abaissement du seuil épileptogène a été décrit mais il concerne une proportion très peu importante (0,1 à 0,6 %) de patients traités [36]. Le risque de la survenue de crises d'épilepsie augmente avec la posologie prescrite.

Le syndrome sérotoninergique peut être observé avec tous les antidépresseurs et il associe l'apparition d'un ensemble de symptômes de façon simultanée ou séquentielle : psychique (agitation, confusion...), végétatifs (tachycardie, sueurs, frissons, hyperthermie...), moteurs (tremblements, hyperréflexie, rigidité...) ou digestifs (diarrhée) [30].

Contre-indications et associations déconseillées

Les contre-indications classiques sont le glaucome à angle fermé, l'hypertrophie bénigne de la prostate... La plus grande prudence est conseillée en cas de troubles de conduction cardiaque. Il n'existe pas d'étude ayant démontré la possibilité d'effets tératogènes. Cependant, il est conseillé de toujours réévaluer l'indication du traitement antidépresseur avant le début de la grossesse et de diminuer les doses prescrites en fin de grossesse. Une surveillance du nouveau-né devra être mise en place (notamment fonctions neurologiques et digestives).

INHIBITEURS SÉLECTIFS DU RECAPTAGE DE LA SÉROTONINE (ISRS)

Les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine ou ISRS (Floxyfral[®], Prozac[®], Deroxat[®], Zoloft[®]...), caractérisés par un nombre d'effets secondaires moindre que la classe précédente, ont été mis sur le marché il y a une vingtaine d'années. Ils sont également perçus comme étant la classe d'antidépresseurs permettant l'amélioration de la qualité de vie la plus satisfaisante [37].

Modes d'action

Le mode d'action de cette classe d'antidépresseurs est sensiblement identique à la précédente. Cependant ne possédant pas les propriétés « réceptorielles » de la classe précédente, ils sont donc dénués des effets secondaires indésirables correspondants [30].

Indications

L'indication principale de ces antidépresseurs reste « les épisodes dépressifs majeurs, c'est-à-dire caractérisés ». Certains sont également indiqués dans les troubles obsessionnels compulsifs (TOC), le trouble anxiété sociale, le trouble anxiété généralisée, la prévention des attaques de panique... La voie d'administration principale pour tous les antidépresseurs de cette classe est la voie *per os* mais la voie intraveineuse lente peut être utilisée pour le citalopram (Seropram[®]) avec les mêmes précautions que pour les imipraminiques.

Effets secondaires indésirables

Les effets secondaires indésirables les plus fréquents sont : les nausées, les vomissements, la diarrhée,

l'hyperhidrose, les céphalées, l'agitation, l'insomnie, la somnolence, les vertiges, les tremblements, l'asthénie et les symptômes sexuels (diminution de la libido...).

En cas de surdosage, des troubles cardiaques à type de tachycardie ou de troubles du rythme ou de la repolarisation peuvent être observés avec les ISRS.

Le risque de virage de l'humeur, notamment maniaque évoqué avec les imipraminiques, est également présent dans une moindre proportion avec les ISRS. Les études de Peel et Gisjman [33, 34] évaluent ce risque autour de 3 % pour les patients bipolaires.

Le risque de syndrome sérotoninergique décrit pour la classe médicamenteuse précédente est également présent. En revanche, la survenue de crise d'épilepsie est rarissime.

La classe des ISRS est celle qui est à l'origine le plus fréquemment de la survenue de troubles sexuels. Ceux-ci surviennent chez près de la moitié des sujets traités [38].

Contre-indications et associations déconseillées

Les contre-indications classiques sont le glaucome à angle fermé, l'hypertrophie bénigne de la prostate... La plus grande prudence est recommandée en cas de troubles de conduction cardiaque. À ce jour, en l'absence de données épidémiologiques pertinentes, il est conseillé de réévaluer de façon très précise la prescription en cas de grossesse et de l'arrêter (ou la substituer) en cas de doute. Cette classe médicamenteuse ne doit pas être utilisée en cas d'allaitement.

INHIBITEURS SÉLECTIFS DU RECAPTAGE DE LA SÉROTONINE ET DE LA NORADRÉNALINE (ISRSNA)

Tout comme les ISRS, les ISRSNA sont plus faciles à manier que les autres classes d'antidépresseurs en raison de leurs effets secondaires moindres.

Modes d'action

Le mode d'action de cette classe est sensiblement le même que la précédente avec l'action sur la noradrénaline en plus.

Indications

Les indications principales sont :
- traitement des épisodes dépressifs majeurs de l'adulte ;

- prévention des récurrences dépressives chez les patients présentant un trouble unipolaire ;
- anxiété généralisée évoluant depuis au moins 6 mois ;
- phobie sociale...

Effets secondaires indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont les nausées, les vomissements, la diarrhée, l'insomnie, la somnolence et les céphalées. Ils sont également à l'origine d'effets secondaires cardiologiques et d'hypertension.

Contre-indications et associations déconseillées

Les contre-indications classiques sont le glaucome à angle fermé, l'hypertrophie bénigne de la prostate... La plus grande prudence est recommandée en cas de troubles de la conduction cardiaque... Aucun effet tératogène n'a été démontré chez l'animal. En l'absence de donnée chez l'homme, la plus grande prudence s'impose. Il est donc préférable de ne pas utiliser cette classe médicamenteuse pendant la grossesse et en cas d'allaitement.

INHIBITEURS DE LA MONO-AMINE OXYDASE (IMAO)

Les IMAO (Humoryl®, Moclamide®, Marsilid®...) ne sont quasiment plus prescrits en France. Ils ont fait partie des premiers antidépresseurs utilisés tout comme les imipraminiques.

Modes d'action

Les monoamines sont des neurotransmetteurs comme la sérotonine et la noradrénaline impliqués entre autres dans le contrôle de l'humeur. Ces neurotransmetteurs sont métabolisés par une enzyme, la monoamine oxydase. Les inhibiteurs de la monoamine oxydase bloquent cette enzyme, permettant ainsi à une plus grande quantité de sérotonine et de noradrénaline de demeurer disponible.

Indications

Ils sont indiqués dans les troubles dépressifs majeurs. En raison de l'intervalle à observer en cas d'échec

avant de passer à un autre antidépresseur, les IMAO ne doivent pas être prescrits en première intention.

Effets secondaires indésirables

Les IMAO sont moins utilisés de nos jours comme antidépresseurs de première ligne en raison de leurs effets secondaires et des dangers associés à leur association avec d'autres médicaments. Les personnes qui prennent des IMAO ont, par ailleurs, de strictes restrictions alimentaires en ce qui concerne les aliments riches en tyramine. Cette substance est aussi moins dégradée par la Mono-amine oxydase et peut causer une hypertension artérielle si elle devient présente en trop grande quantité.

Contre-indications et associations déconseillées

Les IMAO sont à l'origine d'une majoration des effets des amines en général (sérotonine, noradrénaline, dopamine), des médicaments anti-hypertenseurs et des aliments riches en tryptophane et tyramine (brocolis, carottes, chou-fleur, dinde, figes, noix, œufs...). Ils sont déconseillés avec les médicaments hypotenseurs et ceux qui induisent une hypotension posturale (notamment orthostatique). L'association IMAO et imipraminiques est contre-indiquée. La prescription d'IMAO rend risquée toute anesthésie générale.

Le manque de données concernant les effets des IMAO sur la grossesse fait déconseiller leur usage chez la femme enceinte. Il est également déconseillé de les utiliser pendant la période d'allaitement.

AUTRES ANTIDÉPRESSEURS

Les antidépresseurs classés sous la rubrique « autres » sont par exemple : Norset®, Athymil®, Vivalan® et Stablon®.

Modes d'action

Ce sont également des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine (5-HT) et/ou de la noradrénaline.

Indications

L'indication des « autres » antidépresseurs est « épisodes dépressifs majeurs, c'est-à-dire caractérisés ».

Effets secondaires indésirables

Quelques phénomènes de somnolence, de sécheresse de la bouche, de constipation ont été signalés ainsi que des cas de convulsions, de prises de poids, d'arthralgies. D'autres complications non décrites ici ont été observées également mais dans des cas excessivement rares.

Contre-indications et associations déconseillées

Les contre-indications absolues sont représentées par les hypersensibilités aux principes actifs de ces médicaments. Pour certains (Athymil®), l'hypersensibilité ou une intolérance au gluten sont des contre-indications. L'association avec de l'alcool est également une contre-indication. En l'absence de données pertinentes sur les possibles effets fœtotoxiques de ces molécules, il est préférable de ne pas les utiliser pendant la grossesse. Il est également déconseillé de les utiliser pendant l'allaitement.

PROFIL DES PRESCRIPTEURS ET PRATIQUES DE PRESCRIPTION

De nombreuses études ont été publiées au sujet des modalités de prescription des antidépresseurs en raison tout d'abord de l'augmentation importante de ces prescriptions et ensuite en raison de l'indication de ces molécules qui s'est modifiée au cours du temps. Des questions se sont également posées au sujet des doses prescrites et des durées de traitement. Cette augmentation contraste avec l'idée généralement admise d'une sous-évaluation du nombre de dépressions pouvant aller jusqu'à 50 % de dépressions authentiques non diagnostiquées [39].

En 1978, Ketai et al. [40] ont étudié les pratiques de prescription (de tricycliques) de médecins de famille en les comparant avec celles de psychiatres. De manière générale, les médecins de famille hésitent à prescrire des doses habituellement utilisées par les psychiatres (par exemple 75 milligrammes d'imipramine au lieu de 150 en traitement d'entretien). Les traitements étaient également stoppés de façon précoce par les médecins de famille. Ceci était expliqué par une méconnaissance relative de ces traitements. Les auteurs concluaient sur la nécessité de familiariser l'ensemble des médecins de famille avec ces traitements. En 1988, une étude similaire était menée [41]. La différence avec la précédente étude était qu'elle concernait toutes les classes de psychotropes. Les médecins généralistes prescrivent moins d'antidépresseurs que leurs confrères psychiatres mais, en cas de prescription,



© BROZE/REPORTERS/REA

un diagnostic n'est pas toujours explicité par les premiers contrairement aux seconds.

Lecrubier et Hergueta [42] ont étudié les différences entre prescriptions et consommations d'antidépresseurs et d'anxiolytiques. Ils ont constaté qu'en général les syndromes dépressifs sont « sous-diagnostiqués » alors que l'anxiété est « sur-diagnostiquée » par les médecins généralistes. Par ailleurs, les patients n'ont souvent pas conscience de l'origine psychologique de leur troubles (4/5). Ils proposent d'améliorer ces deux « scores ». Mieux diagnostiquer la dépression est à l'origine d'un pronostic plus favorable. Par ailleurs, une meilleure compliance des patients est observée.

En 2001, Andersson et al. [43] ont étudié, par questionnaire semi ouvert, la conception qu'avaient les médecins généralistes suédois des troubles dépressifs et de leur traitement. Le questionnaire abordait 4 questions : le trouble dépressif, les traitements antidépresseurs, la décision de traiter et la psychothérapie. La « conception » des 4 thèmes variait considérablement d'un praticien à un autre. En revanche, des similitudes étaient retrouvées concernant le choix des médicaments et le rôle du patient dans la décision de traiter par médicament ou pas.

Le choix d'un antidépresseur pour le traitement d'un patient nécessite de disposer de critères objectifs de choix. J. Hickie [44] a élaboré une grille des principaux antidépresseurs disponibles en Australie avec leurs modalités de prescription ainsi que leurs principaux avantages et inconvénients. Il insiste sur le fait que, préalablement, les différents types de tableaux de syndromes dépressifs doivent être connus.

De Las Cuevas et al. [45] ont étudié les prescriptions de trois populations de médecins (psychiatres exerçant dans des centres d'hygiène mentale, médecins

(4) Prochainement, une étude sur le niveau de consommation de psychotropes sera menée par le Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance de Grenoble.

généralistes et des médecins ayant uniquement une activité privée). Ils souhaitent répondre à la question de savoir si les différences de prescriptions observées étaient secondaires à la clinique rencontrée ou à des influences « du marché », en d'autres termes si les prescriptions rentreraient dans le cadre de bonnes pratiques. Les auteurs concluent qu'il existe des variations extrêmes entre les différents prescripteurs de traitement antidépresseur. Les prescriptions les plus fréquentes concernent la fluoxétine, la paroxétine et la sertraline qui représentent 58 % des prescriptions. Les « pressions » de l'industrie pharmaceutique sont reconnues essentiellement par les psychiatres.

Hansen et al. au Danemark [46] ont également étudié les pratiques de prescriptions d'antidépresseurs en médecine générale (174 praticiens). Ils constatent également le « sous-diagnostic » des syndromes dépressifs ainsi que leur prise en charge insuffisante qui contraste avec l'augmentation importante de la prescription des antidépresseurs.

Médicaments antidépresseurs et milieu de travail

Un certain nombre d'interrogations relatives aux médicaments antidépresseurs en milieu de travail peuvent se poser dans la pratique quotidienne des médecins du travail. Cette troisième partie du dossier a pour objectif de tenter d'apporter des éléments pertinents de façon à contribuer à cette réflexion.

MÉDICAMENTS ANTIDÉPRESSEURS ET VIGILANCE

La vigilance est une notion utilisée dans plusieurs disciplines, notamment en neurologie et en psychologie. Le niveau de vigilance peut être évalué par diverses échelles (par exemple l'échelle de Glasgow). Plusieurs systèmes de neurotransmetteurs sont impliqués dans la vigilance, notamment le système noradrénergique [47].

La question de la compatibilité entre un traitement antidépresseur et certaines activités (engageant notamment la sécurité du salarié ou celle des autres) peut être posée en raison des troubles de la vigilance qu'il pourrait entraîner. En général, les notices accompagnant les boîtes de médicaments précisent au titre de la précaution que « l'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence attachés à l'emploi du médicament ».

Seules quelques études sont spécifiquement consacrées aux effets des antidépresseurs sur la vigilance. Elles sont toutes, à la connaissance de l'auteur, relatives à la question des transports ou de la conduite (4). Aucune étude n'aborde spécifiquement la question des postes dits de sécurité.

MÉDICAMENTS ANTIDÉPRESSEURS ET CONDUITE

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) a publié, en 2005, un document relatif aux médicaments et à la conduite automobile [48]. Ce document rappelle le classement des médicaments à risque (pictogrammes de couleurs différentes selon les trois niveaux) (**encadré 4**). Tous les médicaments antidépresseurs sont classés actuellement Niveau 2 (orange / « Soyez très prudent, Ne pas conduire sans l'avis d'un professionnel de santé ») en raison des troubles qu'ils peuvent engendrer surtout en début de traitement. Par ailleurs, l'arrêté du 21 décembre 2005 précise que l'évaluation des capacités médicales à la conduite, en cas de prescription de médicaments susceptibles d'altérer la capacité de conduite ou le comportement des conducteurs, nécessite un avis spécialisé. Pour la classe des psychotropes, l'obligation de l'avis de la Commission médicale du permis de conduire ne concerne que les traitements de substitution [2].

L'altération de la capacité de conduire peut se faire de différentes façons : diminution des capacités d'alerte, diminution des capacités motrices, diminution de l'acuité visuelle, déshinhibition, diminution du temps de réaction, altération du jugement, diminution de la rapidité de prise de décision... Deux méthodes principales permettent d'évaluer la « capacité » de conduire : des tests neuropsychologiques d'évaluation des fonctions cognitives et des tests en situation de conduite simulée ou réelle.

Études relatives à la capacité de conduire

À l'opposé des traitements de substitution, des anxiolytiques et des hypnotiques qui ont été à l'origine de la réalisation de plusieurs études [50 à 52], les antidépresseurs n'ont été que peu étudiés en tout cas vis-à-vis de la question de la conduite.

Quelques informations sont cependant disponibles dans la littérature : l'effet des antidépresseurs sur la vigilance est surtout perceptible en début de traitement [53] et les antidépresseurs sont connus pour être responsables de somnolence [51]. Une étude [54], effectuée en laboratoire en situation de conduite simulée, a permis d'établir un classement selon la dan-

Conduite et médicaments [48]

Le contexte réglementaire a été rappelé dans l'encadré du dossier « Traitements de substitution aux opiacés » paru dans le n° 108 de la revue *DMT* notamment la loi du 4 mars 2002 (en matière d'information du patient) et l'arrêté du 21 décembre 2005 [49]. La réglementation relative à l'autorisation de mise sur le marché des médicaments impose dorénavant au fabricant la mention, notamment sur le conditionnement extérieur et dans la notice, du danger que représentent les médicaments susceptibles d'altérer les capacités de conduite.

Gradation du risque des médicaments vis-à-vis de la conduite

L'Afssaps a opté pour une classification qualitative des médicaments en trois niveaux de risque, définis par les attitudes pratiques sur lesquelles elle débouche. Trois nouveaux pictogrammes sont associés aux trois grades de cette classification. Ils conservent le principe d'alerte du dispositif précédent, tout en y apportant des informations complémentaires.

- **Niveau 1** : La prise du médicament ne remet généralement pas en cause la conduite de véhicules, mais nécessite que les patients soient informés, avant de prendre le volant.
- **Niveau 2** : La prise du médicament peut, dans certains cas, remettre en cause l'aptitude à la conduite de véhicules et nécessiter l'avis d'un professionnel de santé (médecin, pharmacien).
- **Niveau 3** : Lors de l'utilisation du médicament, la conduite de véhicules est formellement déconseillée.



© AFSSAPS

Le classement des médicaments à risque

Sur la base de cette gradation, l'Afssaps a entrepris le classement de toutes les spécialités détentrices de l'ancien pictogramme. Les effets des médicaments ont été classés selon quatre catégories : troubles de la vigilance et de l'attention, troubles de la vision, troubles du comportement, autres troubles (perturbations de l'équilibre, du système cardio-vasculaire...). La gradation du pictogramme concerne, pour l'instant, les classes pharmacothérapeutiques les plus à risque pour la conduite. Le dispositif sera étendu, dans un second temps, à l'ensemble des médicaments pouvant altérer l'aptitude à la conduite.

gerosité probable des médicaments psychotropes pour la conduite. Les antidépresseurs de la classe des ISRS sont ceux qui présentent le risque le plus faible (Prozac®, Deroxat®, Floxyfral®, Zoloft®). Selon un rapport de l'OFDT, le Laroxyl® (antidépresseur tricyclique) et l'Athymil® (classe des autres antidépresseurs) sont ceux qui sont considérés comme dangereux pour la conduite.

En l'absence d'étude épidémiologique correctement conduite, il ne paraît pas possible de se prononcer dans un sens ou dans l'autre. Il est donc recommandé de se référer à la liste et à la classification de l'Afssaps [48].

Études relatives aux accidents de la voie publique

L'évaluation de la part de responsabilité des psychotropes dans les accidents de la voie publique (AVP)

reste très difficile à quantifier. S'il est possible de déterminer le pourcentage de personnes chez qui sont retrouvés des psychotropes dans le sang lors d'un AVP, il est en revanche impossible de prouver que le produit est en cause en raison de la pathologie en elle-même, ici la dépression, qui peut être à l'origine également de troubles de la vigilance [53]. Ce constat étant fait, il a cependant été prouvé que la consommation de certains psychotropes (médicaments ou autres) représente un sur-risque d'AVP [55]. L'étude mentionnée ici n'a pas concerné les antidépresseurs.

Une étude multicentrique réalisée en 2003 [56] a comparé la prévalence des dosages sanguins positifs pour des substances psychotropes licites et illicites dans un groupe de 900 conducteurs accidentés et un groupe de 900 témoins de sexe et d'âge comparables. Les antidépresseurs sont retrouvés dans 1,8 % des cas chez les conducteurs accidentés versus 1,1 % dans le groupe témoin. Ce risque demeure très faible et de toute façon bien inférieur à celui de l'alcool.

À la connaissance de l'auteur, il n'existe aucune autre étude publiée ayant étudié la relation entre médicament antidépresseur et accident de la voie publique.

MÉDICAMENTS ANTIDÉPRESSEURS ET EXPOSITION À DES TOXIQUES

Il n'existe pas de publication relative aux possibles interactions entre exposition à des toxiques et médicaments antidépresseurs. Cela est d'autant plus regrettable que de possibles interactions ne peuvent pas être éliminées, notamment pendant la grossesse.

MÉDICAMENTS ANTIDÉPRESSEURS ET DÉPISTAGE

Plusieurs classes de médicaments peuvent être recherchées par les tests de dépistage urinaire habituellement utilisés. La liste exhaustive ne sera pas développée ici. Ce dépistage concerne le plus souvent les classes médicamenteuses telles que les opiacés et les benzodiazépines.

La recherche d'antidépresseurs, notamment les tricycliques, fait appel à des tests de dépistages qui sont utilisés le plus souvent dans le cadre de suspicions d'intoxications médicamenteuses mais pas dans un cadre routinier notamment en médecine du travail. Les diverses techniques disponibles ne seront donc pas décrites. Les aspects réglementaires et éthiques du dépistage de substances psychoactives (alcool, cannabis, médicaments...) ont déjà été rappelés dans plusieurs publications [57, 58]. *La circulaire n° 90/13 du 9 juillet 1990 relative au dépistage de la toxicomanie en entreprise fixe* les règles en matière de dépistage des toxicomanies en entreprises, de même que l'avis du Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé du 16 octobre 1989 [59, 60]. Ces textes peuvent servir de référence pour le dépistage d'autres substances psychoactives, en particulier les médicaments psychotropes.

D'autres textes, relatifs à la médecine d'expertise, concernent spécifiquement le secteur des transports. Peuvent être cités notamment :

- *L'arrêté du 30 juillet 2003 relatif aux conditions d'aptitude physique et professionnelle et à la formation du personnel habilité à l'exercice de fonctions de sécurité sur le réseau ferré national* (Journal Officiel du 24 août 2003) prévoit, parmi les examens médicaux préalables et périodiques d'aptitude physique de fonctions de sécurité, un « examen biologique de dé-

pistage de substances psychoactives ». Le chapitre VII de ce texte est relatif à la consommation de substances susceptibles d'altérer la vigilance, la concentration et le comportement du personnel habilité à l'exercice de fonctions de sécurité sur le réseau ferré national.

- *L'arrêté du 27 janvier 2005 relatif à l'aptitude physique et mentale du personnel navigant technique professionnel de l'aéronautique civile (FCL 3)* (Journal Officiel du 13 mars 2005) prévoit pour la médecine d'expertise sur les conditions d'aptitude psychiatrique qu'une attention toute particulière soit portée sur l'alcoolisme, l'usage ou l'abus de médicaments, drogues psychotropes ou de toute autre substance, avec ou sans dépendance. *L'arrêté du 4 septembre 2007 relatif aux conditions d'aptitude physique et mentale du personnel navigant commercial* (Journal Officiel du 11 octobre 2007) précise que pour l'obtention et le renouvellement de l'attestation d'aptitude sont notamment cause d'inaptitude l'usage de drogues illicites, la présence de substances illicites dans le sang ou les urines, l'usage ou l'abus de médicaments ou de toute autre substance psychotrope avec ou sans dépendance, l'alcoolisme...

MÉDICAMENTS ANTIDÉPRESSEURS ET ÉPILEPSIE

La question de la survenue de possibles crises d'épilepsie chez des personnes travaillant, par exemple, en hauteur ou conduisant un véhicule se pose régulièrement. En ce qui concerne les possibles effets secondaires des antidépresseurs chez des personnes présentant une épilepsie, il peut être précisé que l'abaissement du seuil épileptogène a été principalement décrit avec la classe des imipraminiques (tricycliques). Ceux-ci auront été prescrits en l'absence d'autres alternatives thérapeutiques. Le taux de crise sous traitement varie de 0,1 à 0,6 % et est dose-dépendant [36]. La survenue d'une crise d'épilepsie est une contre-indication absolue au traitement qui doit être stoppé.

MÉDICAMENTS ANTIDÉPRESSEURS ET COMORBIDITÉ PSYCHIATRIQUE [61]

La comorbidité est définie comme la coexistence d'un syndrome dépressif complet avec un autre trouble psychiatrique. Les données actuelles mettent en évidence l'existence d'une comorbidité importante (par exemple association épisode dépressif majeur et

troubles anxieux dans 58 % des cas). Les troubles les plus fréquemment retrouvés sont représentés par les troubles anxieux et l'alcoolisme. Les conséquences de la comorbidité sont importantes sur la gravité des troubles et la réponse aux traitements. Les personnes présentant une comorbidité ont un risque suicidaire plus élevé et nécessitent une prise en charge plus complexe. L'association dépression alcoolisme est d'un pronostic péjoratif : épisodes dépressifs plus sévères et plus fréquents.

MÉDICAMENTS ANTIDÉPRESSEURS ET STRESS

La possible relation entre dépression et stress a fait l'objet de très nombreuses publications. Le terme stress est employé ici dans son sens générique. Il ne s'agit pas, pour la majorité d'entre elles, d'études concernant spécifiquement le stress au travail.

Dans une revue de la littérature sur stress et noradrénaline datant d'il y a plus de 20 ans [62], Glavin posait déjà la question des relations possibles entre stress et psychopathologie (dépression) rappelant cependant la multiplicité des facteurs à prendre en compte pour la mise en évidence de possibles relations entre stress et dépression. Van Praag, quant à lui [63, 64], répond de façon affirmative à la question de savoir si stress et dépression sont liés. L'étude des modifications biologiques (système sérotoninergique, axe corticotrope...) observées lors d'états de stress met en évidence qu'elles sont, pour beaucoup d'entre elles, similaires à ce qui est observé chez les personnes présentant un syndrome dépressif. L'auteur estime qu'un traitement antidépresseur ne devrait être débuté que lorsque les causes de stress ont été prises en charge et corrigées. Il se positionne donc pour un traitement

étiologique de la symptomatologie. Il termine en concluant par une hypothèse « en cascade », les « événements psychologiques » entraîneraient des modifications du fonctionnement cérébral entraînant un état psychopathologique (dépression⁽⁵⁾).

Dans une autre revue de la littérature, Claes [65], propose un modèle intégrant divers facteurs, dont l'exposition à des situations de stress, à prendre en compte dans la survenue de syndromes dépressifs majeurs. Dans une publication de *Nature Medicine* en 2005 [66], Huda Akil et al. discutent le fait que le blocage de récepteurs cérébraux aux hormones de stress (glucocorticoïdes ou minéralocorticoïdes) chez des rats génère une authentique symptomatologie de dépression. Ces symptômes sont corrigés par l'imipramine (Tofranil® appartenant à la classe des tricycliques). Dans un autre article paru en 2005 [67], les auteurs ont étudié les effets d'un « test de stress par nage forcée » sur des rats et notamment sur les concentrations de neurotransmetteurs. Ils ont également étudié le temps d'immobilité des rats (symptôme de réaction à un état de stress) traités par imipramine ou non. Ceux qui sont traités ont un temps d'immobilité réduit de 85 % par rapport aux non-traités. Par ailleurs, les rats soumis à ce test ont des concentrations de sérotonine significativement plus basses que les rats non soumis à ce test.

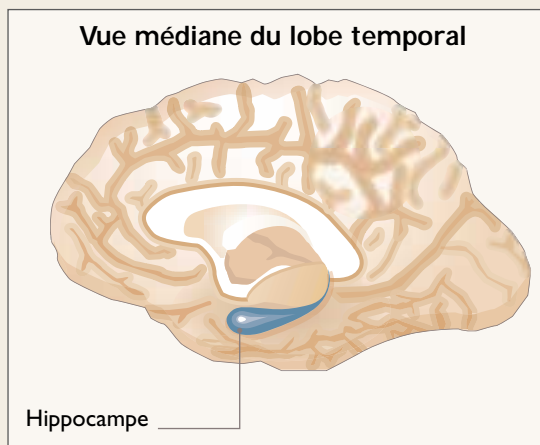
Plusieurs auteurs ont, par ailleurs, étudié l'effet des médicaments antidépresseurs chez des rats mis en situation de stress. L'action des antidépresseurs va dans le sens d'une diminution de la symptomatologie liée au stress [68]. Cette action est différente suivant la classe à laquelle ils appartiennent [69]. Certains antidépresseurs n'ont aucune action.

Quand ils ont une possible action, ils sont à l'origine du blocage des lésions d'atrophie, notamment de l'hippocampe (**encadré 5**), entraînées par un état de stress

(5) Van Praag évoque un sous-type de dépression (anxiety/agression driven depression) qui serait identifié comme pouvant être induit par un état de stress, tous les types de dépression ne pouvant pas être induits par le stress.

L'Hippocampe ou corne d'Ammon [6]

Vue médiane du lobe temporal



L'hippocampe (ou corne d'Ammon) est une structure bilatérale et symétrique, faisant partie du système limbique. Il s'agit d'une structure corticale (et non sous-corticale) repliée sur elle-même et située dans la face médiane du lobe temporal. Les études sur le rôle de l'hippocampe dans la mémoire tendent à laisser penser qu'il serait le lieu de stockage de l'ensemble des événements de l'existence dont le souvenir a été conservé. L'hippocampe ne serait donc pas une simple machine à fabriquer des souvenirs stockés ensuite ailleurs, mais bien le siège de ces souvenirs et ceci tout au long de la vie. Des anomalies morphologiques et fonctionnelles sont retrouvées notamment dans la maladie d'Alzheimer, les situations de stress chronique ou lors de la consommation de cannabis ou chez les consommateurs excessifs d'alcool.

ENCADRÉ 5

chronique [70]. De la même façon, Dazzi et al. [71] ont mis en évidence qu'un traitement antidépresseur au long cours modifiait la réponse des neurones cholinergiques corticaux à des situations de stress. Ces effets sont également retrouvés par différents auteurs [72]. Le parallélisme entre stress et dépression a été étayé également par la mise en évidence de la baisse du taux de glucocorticoïdes circulants par les antidépresseurs [73].

Dans une revue de la littérature récente [74], les auteurs font le point sur les lésions de l'hippocampe entraînées par le stress et les modes d'action des antidépresseurs, en particulier sur la neurogenèse de l'hippocampe. Ils constatent que plusieurs études ont mis en évidence que le volume de l'hippocampe est diminué chez les patients déprimés (visible par imagerie cérébrale ou constaté par des études post-mortem). L'hippocampe est l'une des structures où la neurogenèse persiste pendant la vie. Le stress réduit cette neurogenèse et conduit à une atrophie de l'hippocampe. Dans la dernière partie de leur revue, les auteurs discutent des mécanismes d'action des antidépresseurs qui augmentent la neurogenèse. Les antidépresseurs, entre autres, accélèrent la neurogenèse et bloquent l'action inhibitrice du stress sur la neurogenèse.

Les études présentées dans ce paragraphe concernent des recherches neurobiologiques sur l'action des antidépresseurs sur des rats mis en situation de stress, c'est-à-dire une fois le trouble (ici des manifestations de stress) installé. En aucun cas, les antidépresseurs ne doivent être considérés comme des outils de prévention du stress ou une solution de première intention à sa prise en charge.

Par ailleurs, concernant le stress au travail, les concepts ont été développés dans un dossier précédent paru dans la revue *Documents pour le Médecin du Travail* [7]. Le stress a été défini au niveau européen [75] : « un état de stress survient lorsqu'il y a déséquilibre entre la perception qu'une personne a des contraintes que lui impose son environnement et la perception qu'elle a de ses propres ressources pour y faire face. Bien que le processus d'évaluation des contraintes et des ressources soit d'ordre psychologique, les effets du stress ne sont pas uniquement de nature psychologique. Il affecte également la santé physique, le bien être et la productivité de la personne qui y est soumise ».

Une étude néo-zélandaise a récemment été publiée sur le rôle du stress au travail dans la survenue de dépressions [76]. Cette étude a concerné une cohorte de 1 015 personnes (*Dunedin study*, cohorte mise en place en 1972-1973 incluant les sujets à leur naissance. Ces sujets étaient âgés de 32 ans au moment de l'étude). Les auteurs concluent que le stress au travail précipiterait la survenue d'une dépression ou d'une anxiété chez des personnes auparavant en bonne santé. Ils es-

timent, par ailleurs, que les mesures de prévention du stress au travail devraient permettre d'éviter la survenue de dépressions.

MÉDICAMENTS ANTIDÉPRESSEURS ET EMPLOI

Les conséquences de la dépression sur l'emploi sont multiples. Il est possible de distinguer celles qui sont dues à la dépression en elle-même et celles secondaires au traitement antidépresseur. Certains aspects de ces conséquences ont été plus ou moins étudiés.

Retentissement économique de la dépression

Le retentissement économique de la dépression a été évalué par le décompte des arrêts de travail étudié dans quelques études médico-économiques. L'étude de Souetre et al. [77] a mis en évidence que 63 % des personnes ayant présenté un épisode dépressif majeur avaient bénéficié d'un arrêt de travail. Ce taux était plus élevé chez les personnes qui n'avaient pas reçu de traitement. Une autre étude retrouve des taux d'environ 50 % avec une durée moyenne d'arrêt d'une quarantaine de jours [61]. Une mise au point relative aux indemnités journalières versées par le régime général a été publiée en 2005 [78]. En 1993, les états anxio-dépressifs faisaient partie des trois pathologies à l'origine de plus de 30 % des arrêts de travail pour maladie de plus de 15 jours. Ce coût pour la société s'ajoute à la prise en charge des prescriptions (prestations de remboursement) qui n'ont cessé d'augmenter jusqu'à 2005 [1]. Ces inquiétudes au sujet du coût et de l'augmentation de la consommation d'antidépresseurs sont partagées par le continent nord-américain [79] et ont été à l'origine de la mise en place de programmes de prise en charge dans des entreprises de divers secteurs rapportés comme étant des succès [80].

Dépression et emploi

La dépression est à l'origine d'une symptomatologie ralentissant l'ensemble des processus de décision. Elle touche principalement des personnes en période d'activité professionnelle et c'est une cause majeure de handicap [81]. Elle peut être à l'origine d'absentéisme, d'arrêts de travail, de diminution de la productivité et de situations difficiles à gérer dans l'entreprise. Les effets secondaires des antidépresseurs peuvent également être à l'origine d'arrêts.

Une équipe de chercheurs de l'INSERM et du CNRS s'est penchée récemment sur la question de la fatigue

éprouvée par les personnes dépressives [82]. La fatigue est une des plaintes les plus fréquentes et ses conséquences sur le travail sont importantes. Cette équipe vient de mettre en évidence que les sujets déprimés activent davantage leur cerveau et fournissent un effort plus soutenu que les sujets non déprimés lors de tâches de mémorisation à court terme. Cette mobilisation excessive des ressources cérébrales expliquerait l'épuisement précoce à l'effort lié à la dépression. Ces résultats vont à l'encontre des données suggérant que les troubles intellectuels des déprimés sont causés uniquement par une activité cérébrale réduite. Par ailleurs, il a été mis en évidence que les personnes déprimées sont moins nombreuses à avoir un emploi et sont deux fois moins nombreuses à améliorer leur statut professionnel et leur revenu pendant les 5 années qui suivent leur épisode dépressif [83].

Médicaments antidépresseurs et vie professionnelle

Une revue de la littérature américaine a mis en évidence que 45 % des déprimés ont des difficultés professionnelles pouvant aller jusqu'au licenciement pour 10 % d'entre eux [84]. Ces auteurs ont également mis en évidence les aspects positifs des traitements antidépresseurs sur la « normalisation » de la capacité de travail. D'autres auteurs sont d'avis que le fait d'être sous antidépresseurs même s'ils améliorent théoriquement l'impression clinique globale n'est pas synonyme de retour systématique de la capacité de travail [85].

Éléments d'aide à la décision pour le médecin du travail

Ces éléments d'aide à la décision pour le médecin du travail sont issus de la synthèse de cette analyse bibliographique.

ASPECTS ÉTHIQUES

La maladie dépressive nécessite une prise en charge et un traitement auxquels doivent participer tous les acteurs de santé. L'image sociale du déprimé ou de la pathologie mentale est souvent péjorative et l'un des rôles du médecin du travail est de gommer cet aspect auprès du collectif de travail. Cette pathologie est à prendre en charge comme toute autre et doit être, dans les cas les plus sévères, traitée comme une situation de handicap.

Les salariés qui souffrent d'une pathologie mentale et, notamment, de dépression ne doivent en aucun cas faire l'objet de pratiques discriminatoires, que ce soit au moment de l'embauche ou dans le cadre de leur activité professionnelle [86]. Le médecin du travail est un acteur primordial de la réinsertion sur le lieu de travail, particulièrement au moment de la reprise en cas d'arrêt.

ASPECTS PRATIQUES

Généralités

La revue de la littérature présentée dans cet article met en évidence que les connaissances dans un certain nombre de domaines relatifs aux médicaments antidépresseurs nécessiteraient des approfondissements. Toutefois, la prise de conscience de questions relatives aux conséquences des traitements psychotropes sur le travail se fait de plus en plus sentir [87, 88], notamment par les médecins du travail. Les services Prévention des Caisses régionales d'assurance maladie (CRAM) ont inséré dans des plaquettes de prévention du risque routier, à côté des risques alcool et cannabis, celui relatif aux médicaments [89]. Les recommandations en matière de prévention du risque routier [90] font également état des risques liés à la conduite sous traitement.

La dépression peut être une situation de handicap en elle-même. Les traitements peuvent également être à l'origine de difficultés en raison de leurs effets secondaires. Tout doit être fait pour ne pas écarter le déprimé de son poste de travail quand cela est possible, un changement d'affectation pouvant être vécu, dans certaines situations, comme une brimade. Toutefois, dans certains cas, ce changement peut être l'ultime solution si la dépression est en rapport avec les conditions de travail. Toute prise de décision implique donc d'avoir connaissance des conditions et de l'organisation du travail.

Dans la majorité des cas, le contact avec le salarié ayant été arrêté pour une dépression aura lieu lors des visites de pré-reprise ou de reprise. Il est essentiel à ce moment-là d'évaluer la capacité à la reprise en analysant si possible et selon les dires du salarié l'état psychique dans lequel il se trouve. C'est également à ce moment-là que pourra être évaluée la tolérance au traitement (sommolence, contact éventuel avec la Commission du permis de conduire... cf. « Conduite » p. 19). Une prise de contact avec le médecin traitant ou le psychiatre traitant, avec l'accord du salarié, ne pourra qu'être bénéfique. Si le management émet des signes d'inquiétude vis-à-vis de la reprise, il sera nécessaire de le rassurer en respectant strictement le secret médical.

La reprise ne doit pas être trop précoce et il faut utiliser la possibilité du temps partiel thérapeutique quand cela est possible. En cas d'impossibilité du temps partiel, des horaires aménagés (temps de travail identique mais sur des horaires différents) pourront être demandés par le médecin du travail.

Une information concernant les effets secondaires du traitement pourra être rappelée, même si le médecin prescripteur en a informé son patient. C'est une manière d'être certain de la bonne compréhension de ces effets. Quelques conseils d'hygiène de vie pourront également être donnés :

- diminuer la consommation de caféine en cas d'anxiété importante [91] ;
- pratiquer (en l'absence de contre-indication) une activité physique régulière ;
- certains auteurs préconisent des activités de relaxation [92, 93].

Des outils ont été récemment créés afin d'améliorer le dialogue entre médecins et patients sur le sujet de la dépression. Ces outils sont développés par l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé, (INPES) [8] dans le cadre d'une vaste campagne d'information sur la dépression de l'adulte (**encadré ci-contre**).

Situations particulières

Vigilance

L'évaluation du risque représenté par une diminution de la vigilance induite par un traitement est à faire au cas par cas, en sachant que ce risque est plus important en début de traitement. Les personnes chez lesquelles sera débuté un traitement seront dans la grande majorité en arrêt de travail, l'indication des antidépresseurs étant les « épisodes dépressifs majeurs, c'est-à-dire caractérisés ».

Conduite

L'évaluation du risque représenté par la prise d'un médicament antidépresseur sera également à évaluer au cas par cas. La récente réglementation concernant l'étiquetage des médicaments devrait permettre une prise de décision plus aisée (pour les antidépresseurs, le recours à la Commission du permis de conduire n'est pas obligatoire). Il est donc conseillé de consulter le pictogramme utilisé et de vérifier les recommandations de l'Afssaps pour la classe médicamenteuse. Par ailleurs, certains antidépresseurs présentent un risque plus important que d'autres.

Risque de crise d'épilepsie

Seule une classe d'antidépresseur est connue pour être à l'origine de l'abaissement du seuil épileptogène

De nouveaux outils de l'INPES

www.info-depression.fr

Comment faire la différence entre une « déprime » et une dépression ? Quelles sont les solutions de prise en charge selon les degrés de sévérité de la maladie ? Quelles informations donner au patient et à son entourage ? Quels conseils pour sa vie quotidienne ?



Un nouveau guide complet sur la maladie « *La dépression, en savoir plus pour en sortir* » [8] a pour objectif d'améliorer le dialogue entre le patient et son médecin. Il peut être remis aux patients dépressifs vus en consultation ou à leur entourage, afin de les aider à mieux comprendre la maladie et à engager le

dialogue. Ce guide a été élaboré avec un comité d'experts pluridisciplinaires (représentants d'usagers, sociologues, psychiatres, médecins généralistes, psychologues...).

Ce guide peut être consulté, téléchargé ou commandé gratuitement sur le site Internet :

www.info-depression.fr (réf. 330-07436-L)

Le site internet www.info-depression.fr est dédié aussi bien au grand public qu'aux professionnels de santé qui peuvent, sur un espace qui leur est dédié, trouver des documents scientifiques : études, rapports, publications...

et ceci dans un nombre restreint de cas (*cf. paragraphe épilepsie*). La question d'une éventuelle restriction d'aptitude chez une personne épileptique et déprimée traitée se posera en cas de poste à risque tel que, par exemple, le travail en hauteur ou la conduite. Concernant la conduite, il est en général demandé au neurologue suivant le patient épileptique de se prononcer sur la capacité à la conduite. La décision est alors prise suivant des arguments cliniques (absence de

crise sous traitement) et deux électroencéphalogrammes ne montrant pas d'activité aiguë. Le médecin agréé par la préfecture décide après l'avis du neurologue. En cas de difficultés pour la prise de décision concernant la capacité à occuper un poste de travail, il est vivement conseillé, après accord de la personne, de contacter le neurologue ou le médecin traitant. Un avis peut également être demandé auprès d'une consultation spécialisée de pathologie professionnelle.

Dépistage

Le dépistage n'est pas effectué en pratique courante et il ne présente que peu d'intérêt pour cette classe médicamenteuse dans le cadre de la médecine du travail.

Risques psychosociaux

La prévention des risques psychosociaux en entreprise a largement été développé dans le dossier paru dans la revue *DMT* en 2006 [7]. Toutefois, la proportion de personnes déclarant être déprimées ou sous traitements antidépresseurs dans une entreprise peut, dans certaines situations, être un indicateur du risque psychosocial dans l'entreprise [94].

Conclusion

Cette étude bibliographique permet de faire le point sur une seconde famille thérapeutique de médicaments psychotropes. Les prescriptions de médicaments antidépresseurs ayant augmenté dans des proportions importantes ces dernières années, il était nécessaire d'étudier leurs possibles conséquences sur le travail. Les pouvoirs publics se préoccupent de ses possibles effets et l'ont réaffirmé récemment [95] en raison de l'ampleur de la consommation de médicaments psychotropes [96].

Remerciements

- A. Bijaoui, Dépt. Documentation, INRS
- C. de Beaurepaire, Centre hospitalier spécialisé Paul Guiraud, Villejuif
- C. Gatignol, MILDT
- C. Gayet, Service juridique, INRS
- C. Girre, Service de médecine interne toxicologique, Centre hospitalier Fernand Widal
- L. Laborde, Dépt. Produits d'information, INRS
- D. Lafon, Dépt. Études et assistance médicales et membre du Projet transversal institutionnel Stress, INRS
- M. Massacret, MILDT

Points à retenir

La consommation d'antidépresseurs a augmenté dans des proportions importantes durant les 20 dernières années.

La prévalence de la dépression dans la population française varie entre 5 et 15 % suivant les études (estimation moyenne de 10 %).

Deux études récentes évaluent la prévalence de la dépression dans la population des salariés suivant les secteurs professionnels (7 % en moyenne dans l'étude américaine et 11 % dans l'étude française).

En milieu de travail, les principales questions qui se posent concernent la vigilance, la conduite, la co-morbidité psychiatrique...

La dépression a un retentissement économique important pour la société en général et pour les entreprises en particulier.

La proportion de personnes déclarant être déprimées ou sous traitements antidépresseurs dans une entreprise peut être, dans certaines situations, un indicateur du risque psychosocial dans l'entreprise.

Déclaration d'absence de conflit d'intérêt : l'auteur déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt et ne pas avoir reçu de rémunération de la part de l'Industrie pharmaceutique pour ce travail.

Bibliographie

- [1] **BRIOT M** – Rapport sur le bon usage des médicaments psychotropes. Assemblée nationale 3187, Sénat 422. Paris : Assemblée Nationale, la boutique de l'Assemblée ; 2006 : 501 p.
- [2] **DURAND E** - Médicaments psychotropes et travail. Traitements de substitution aux opiacés. Dossier médico-technique TC 111. *Doc Méd Trav*. 2006 ; 108, 4^e trimestre 2006 : 441-60.
- [3] **LEPINE JP, GASQUET I** - Usage des psychotropes en France : évolution temporelle et comparaison avec les pays européens proches. *Bull Acad Natl Méd*. 2006 ; 190 (6) : 1139-45.
- [4] Classification statistique internationale des Maladies et des problèmes de Santé connexes CIM-10. OMS, 2006 (www.icd10.ch/index.asp).
- [5] Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV). American Psychiatric Association, 1994 (www.psych.org/research/dsm/index.cfm).
- [6] **BEAR MF, CONNORS BW, PARADISO MA, NIEOULLON A** - Neurosciences. A la découverte du cerveau. 2^e édition. Rueil-Malmaison : Editions Pradel, Groupe Liaisons ; 2002 : 898 p.
- [7] **CHOUANIERE D** - Stress et risques psychosociaux : concepts et prévention. Dossier médico-technique TC 108. *Doc Méd Trav*. 2006. 106, 2^e trimestre 2006 : 169-86.
- [8] L'INPES lance un programme d'information sur la dépression. *Equilibres*. 2007 ; 31 : 1-2.
- [9] Plan psychiatrie et santé mentale 2005-2008. Ministère de la santé, de la jeunesse et des sports (www.sante.gouv.fr/hm/dossiers/sante_mentale/plan_2005-2008.pdf).
- [10] **LEROUX I, MORIN T** - Facteurs de risque des épisodes dépressifs en population générale. *Etud Résult*. 2006 ; 545 : 1-8.
- [11] La crise suicidaire : reconnaître et prendre en charge. Conférence de consensus 19 et 20 octobre 2000 à Paris. Fédération Française de Psychiatrie - ANAES, 2000 (www.has-sante.fr/por/tail/displayjsp?id=c_271964).
- [12] Prise en charge d'un épisode dépressif isolé de l'adulte en ambulatoire. Paris : Anaes, Service des Recommandations et Références Professionnelles ; 2002 : 108 p.
- [13] Référentiel d'auto-évaluation des pratiques en psychiatrie. Prise en charge par le psychiatre d'un épisode dépressif isolé de l'adulte en ambulatoire. Saint-Denis la Plaine : HAS, service évaluation des pratiques ; 2005 : 19 p.
- [14] **JOUGLA E, PEQUIGNOT F, LE TOULLEC A, BOVET M ET AL.** - Epidémiologie et histoire de la prévention du suicide. *Actual Doss Santé Publique*. 2003 ; 45 : 31-34.
- [15] Journée nationale pour la prévention du suicide. Politiques locales, politiques globales. Allocution de Dominique Gillot, Secrétaire d'Etat à la santé et aux handicapés. UNESCO, 5 février 2001. (www.sante.gouv.fr/hm/actu/33_010205.htm).
- [16] **LECADET J, VIDAL P, BARIS B, VALLIER N ET AL.** - Médicaments psychotropes : consommation et pratiques de prescription en France métropolitaine. I. Données nationales, 2000. *Rev Méd Assur Mal*. 2003 ; 34 (2) : 75-84.
- [17] **LECADET J, VIDAL P, BARIS B, VALLIER N, FENDER P, ALLEMAND H ET LE GROUPE MEDIPATH** - Médicaments psychotropes : consommation et pratiques de prescription en France métropolitaine. II. Données et comparaisons régionales, 2000. *Rev Méd Assur Mal*. 2003 ; 34 (4) : 233-48.
- [18] **DURAND E** - Conduites addictives et travail. Journées de l'Institut national de médecine agricole. Lille, 6-7 octobre 2005. Notes de congrès TD 146. *Doc Méd Trav*. 2006 ; 106, 2^e trimestre 2006 : 203-15.
- [19] **Lecadet J, Vidal P, Vialaret K, Baris B** - Médicaments antidépresseurs : évolution de la consommation entre 2000 et 2003 en région Auvergne. *Rev Méd Assur Mal*. 2006 ; 37 (1) : 9-14.
- [20] **BECK F, LEGLEYE S** - Les adultes et les drogues en France : niveaux d'usage et évolutions récentes. *Tendances*. 2003 ; 30 : 1-6.
- [21] The NSDUH report: depression among Adults Employed Full-Time, by Occupational Category. Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Office of Applied Studies, 2007 (www.oas.samhsa.gov/2k7/depression/occupation.cfm).
- [22] Santé mentale et activité professionnelle dans l'enquête décennale santé 2003 de l'INSEE. Saint-Maurice : InVS ; 2007 : 76 p.
- [23] **GOURNAY M, LANICE F, KRYVENAC I** - Étude des suicides liés au travail en Basse-Normandie. Fédération Française de Santé au Travail, 2003 (www.federationsantetravail.org/publications/m28SuicideTravail.html).
- [24] **BARNES HU, RISE T** - Lavt forbruk av medisiner blant bonder. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2006 ; 126 (4) : 432-34.
- [25] **GUTSCHI LM, VAILLANCOURT R, BODDAM R** - Antidepressant usage in the Canadian Forces. *Mil Med*. 2006 ; 171 (2) : 107-11.
- [26] **BROPHY MH** - Cyproheptadine for combat nightmares in post-traumatic stress disorder and dream anxiety disorder. *Mil Med*. 1991 ; 156 (2) : 100-01.
- [27] **RITCHIE EC** - Psychiatric medications for deployment. *Mil Med*. 1994 ; 159 (10) : 647-49.
- [28] **GIBBONS RD, BROWN CH, HUR K, MARCUS SM ET AL.** - Relationship between antidepressants and suicide attempts: an analysis of the Veterans Health Administration data sets. *Am J Psychiatry*. 2007 ; 164 (7) : 1044-49.
- [29] Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte. Argumentaire. Saint-Denis : AFSSAPS ; 2006 : 106 p.
- [30] **STAHL SM** - Essential Psychopharmacology of Depression and Bipolar Disorder. Cambridge : Cambridge University press ; 2000 : 198 p.
- [31] **NELSON JC** - Tricyclic and tetracyclic drugs. In : Schatzberg AF, Nemeroff CB (Eds) - Textbook of psychopharmacology, 3rd edition. Arlington : The American Psychiatric Publishing ; 2004 : 207-30, 1276 p.
- [32] Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale - Médicaments antidépresseurs. Recommandations et références médicales. *Concours Méd*. 1996 ; 42 (118) : 3-14.
- [33] **PEET M** - Induction of mania with selective serotonin re-uptake inhibitors and tricyclic antidepressants. *Br J Psychiatry*. 1994 ; 164 (4) : 549-50.
- [34] **GISMAN HJ, GEDDES JR, RENDEL JM, NOLEN WA ET AL.** - Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry*. 2004 ; 161 (9) : 1537-47.
- [35] **SIMON GE, SAVARINO J** - Suicide attempts among patients starting depression treatment with medications or psychotherapy. *Am J Psychiatry*. 2007 ; 164 (7) : 1029-34.
- [36] **PECK AW, STERN WC, WATKINSON C** - Incidence of seizures during treatment with tricyclic antidepressant drugs and bupropion. *J Clin Psychiatry*. 1983 ; 44 (5 Pt 2) : 197-201.
- [37] **TAYLOR AT, SPRUILL WJ, LONGE RL, WADE WE ET AL.** - Improved health-related quality of life with SSRIs and other antidepressants. *Pharmacotherapy*. 2001 ; 21 (2) : 189-94.
- [38] **SEGRAVES RT** - Antidepressant-induced sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry*. 1998 ; 59 (Suppl 4) : 48-54.
- [39] **LECRUBIER Y** - Prescribing patterns for depression and anxiety worldwide. *J Clin Psychiatry*. 2001 ; 62 (Suppl 13) : 31-36 ; discussion 37-38.
- [40] **KETAI RM, HULL AL** - Tricyclic antidepressant prescribing habits: a comparison of family physicians and psychiatrists. *J Fam Pract*. 1978 ; 7 (5) : 1011-14.
- [41] **BEARDSLEY RS, GARDOCKI GJ, LARSON DB, HIDALGO J** - Prescribing of psychotropic medication by primary care physicians and psychiatrists. *Arch Gen Psychiatry*. 1988 ; 45 (12) : 1117-19.
- [42] **LECRUBIER Y, HERGUETA T** - Differences between prescription and consumption of antidepressants and anxiolytics. *Int Clin Psychopharmacol*. 1998 ; 13 (Suppl 2) : S7-S11.

- [43] ANDERSSON SJ, TROEN M, LINDBERG G - Conceptions of depressive disorder and its treatment among 17 Swedish GPs. A qualitative interview study. *Fam Pract*. 2001 ; 18 (1) : 64-70.
- [44] HICKIE IB - Choosing antidepressant drugs in general practice. *Aust Fam Physician*. 2001 ; 30 (7) : 663-67.
- [45] DE LAS CUEVAS C, SANZ EJ, DE LA FUENTE JA - Variations in antidepressant prescribing practice: clinical need or market influences? *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2002 ; 11 (6) : 515-22.
- [46] HANSEN DG, SONDERGAARD J, VACH W, GRAM LF ET AL - Antidepressant drug use in general practice: inter-practice variation and association with practice characteristics. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003 ; 59 (2) : 143-49.
- [47] JOUVET M - La vigilance : aspects neurophysiologiques. In : Vallet M, Khardi S - Vigilance et transports. Aspects fondamentaux, dégradation et prévention. Transversales. Lyon : Presses universitaires de Lyon ; 1995 : 11-22, 427 p.
- [48] Mise au point. Médicaments et conduite automobile. Saint Denis : AFSSAPS ; 2005 : 22 p.
- [49] Arrêté du 21 décembre 2005 fixant la liste des affections médicales incompatibles avec l'obtention ou le maintien du permis de conduire ou pouvant donner lieu à la délivrance de permis de conduire de durée de validité limitée. *J Off Répub Fr*. 2005 ; 301, 28 décembre 2005 : 20098-113.
- [50] LAGIER G - Psychotropes et accidents de la route. In : VALLET M, KHARDI S - Vigilance et transports. Aspects fondamentaux, dégradation et prévention. Transversales. Lyon : Presses universitaires de Lyon ; 1995 : 145-54, 427 p.
- [51] HABERT C, LEGER D, DEVIENNE A, PHILIP P ET AL - Hypersomnolence et aptitude à la conduite. *Arch Mal Prof*. 1993 ; 54 (8) : 662-64.
- [52] HINDMARCH I, FAIRWEATHER DB, KERR JS - Psychoactive drugs and performance. *Occup Health Rev*. 1992 ; 39 : 13-16.
- [53] LEMOINE P - Le mésusage de psychotropes au volant. In : Vallet M, Khardi S - Vigilance et transports. Aspects fondamentaux, dégradation et prévention. Transversales. Lyon : Presses universitaires de Lyon ; 1995 : 111-20, 427 p.
- [54] DIELEMAN R, GRENEZ O, CORNELLY H, MERCIER-GUYON C ET AL - Médicaments et sécurité routière. Actes de la journée d'étude Service promotion santé de l'Union nationale des mutualités socialistes et de l'association sans but lucratif Drive Mut en collaboration avec l'Institut belge pour la sécurité routière. Bruxelles : IBSR ; 1999 : 75 p.
- [55] LAUMON B, GADEGBE KU B, MARTIN JL, BIECHER MB ET AL - Cannabis intoxication and fatal road crashes in France: population based case-control study. *BMI*. 2005;331 (7529) : 1371.
- [56] MURA P, KINTZ P, LUDES B, GAULIER JM ET AL - Comparison of the prevalence of alcohol, cannabis and other drugs between 900 injured drivers and 900 control subjects: results of a french collaborative study. *Forensic Sci Int*. 2003 ; 133 (1-2) : 79-85.
- [57] DURAND E, GAYET C, BIAOUI A - Le dépistage des substances psychoactives en milieu de travail. Pratiques et déontologie TM 2. *Doc Méd Trav*. 2004 ; 99, 3^e trimestre 2004 : 301-14.
- [58] AMELLE J, BROCHARD P, CONSO F, EFTHYMIU ML ET AL - Médecine du travail et toxicomanies : à propos du dépistage urinaire des drogues. *Arch Mal Prof*. 1989 ; 50 (7) : 675-77.
- [59] Rapport de la Mission interministérielle de lutte contre la toxicomanie sur le dépistage des toxicomanes dans le cadre de la médecine du travail. Ministère du Travail TE 24. *Doc Méd Trav*. 1989 ; 40, 4^e trimestre 1989 : 361-62.
- [60] Dépistage de la toxicomanie en entreprise. Ministère du Travail TE 28. *Doc Méd Trav*. 1990 ; 43, 3^e trimestre 1990 : 259-62.
- [61] BOYER P, DARDENNES R, EVEN C, GAILLAC V ET AL - Dépression et santé publique. Données et réflexions. Paris : Éditions Masson ; 1999 : 117 p.
- [62] GLAVIN GB - Stress and brain noradrenaline: a review. *Neurosci Biobehav Rev*. 1985 ; 9 (2) : 233-43.
- [63] VAN PRAAG HM - Can stress cause depression? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2004 ; 28 (5) : 891-907.
- [64] SCHMIDT A - Comments on « Can stress cause depression » by H. M. Van Praag. *Progress in Neuro-psychopharmacology and Biological Psychiatry* 28, 2004, 891-907. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 30 (2006) : 320-21 ; author reply 323.
- [65] CLAES SJ - CRH, stress, and major depression: a psychobiological interplay. *Vitam Horm*. 2004 ; 69 : 117-50.
- [66] AKIL H - Stressed and depressed. *Nat Med*. 2005 ; 11 (2) : 116-18.
- [67] SAKAKIBARA H, ISHIDA K, IZAWA Y, MINAMI Y ET AL - Effects of forced swimming stress on rat brain function. *J Med Invest*. 2005 ; 52 (Suppl) : 300-01.
- [68] OSSOWSKA G, KLENK-MAIEWSKA B, ZEBROWSKA-LUPINA I - Acute effect of dopamine agonists and some antidepressants in stress-induced deficit of fighting behavior. *Pol J Pharmacol*. 1996 ; 48 (4) : 403-08.
- [69] ZEBROWSKA-LUPINA I, STELMASIAK M, POROWSKA A - Stress-induced depression of basal motility: effects of antidepressant drugs. *Pol J Pharmacol Pharm*. 1990 ; 42 (2) : 97-104.
- [70] McEWEN BS, CONRAD CD, KURODA Y, FRANKFURT M ET AL - Prevention of stress-induced morphological and cognitive consequences. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1997 ; 7 (Suppl 3) : S323-28.
- [71] DAZZI L, VACCA G, LADU S, PISU MG ET AL - Long-term treatment with antidepressant drugs reduces the sensitivity of cortical cholinergic neurons to the activating actions of stress and the anxiogenic drug FG 7142. *Neuropharmacology*. 2001 ; 41 (2) : 229-37.
- [72] DIAMOND DM, CAMPBELL A, PARK CR, VOUMBA RM - Preclinical research on stress, memory, and the brain in the development of pharmacotherapy for depression. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2004 ; 14 (Suppl 5) : S491-5.
- [73] GARCIA R - Stress, metaplasticity, and antidepressants. *Curr Mol Med*. 2002 ; 2 (7) : 629-38.
- [74] WARNER-SCHMIDT JL, DUMAN RS - Hippocampal neurogenesis: opposing effects of stress and antidepressant treatment. *Hippocampus*. 2006 ; 16 (3) : 39-49.
- [75] How to tackle psychosocial issues and reduce work-related stress. Bilbao : European Agency for Safety and Health at Work ; 2002 : 127 p.
- [76] MELCHIOR M, CASPI A, MILNE BJ, DANESE A ET AL - Work stress precipitates depression and anxiety in young, working women and men. *Psychol Med*. 2007 ; 37 (8) : 1119-29.
- [77] SOUETRE E, LOZET H, MARTIN P, LECANU JP ET AL - Arrêt de travail et dépression. Impact de la fluoxétine. *Thérapie*. 1993 ; 48 (2) : 81-88.
- [78] MIDY F - Les indemnités journalières versées au titre des arrêts maladie par le régime général : état des lieux et déterminants. *Rev Méd Assur Mal*. 2005 ; 36 (3) : 237-46.
- [79] NIERENBERG AA - Current perspectives on the diagnosis and treatment of major depressive disorder. *Am J Manag Care*. 2001 ; 7 (Suppl 11) : S353-66.
- [80] WANG PS, SIMON GE, AVORN J, AZOCAR F ET AL - Telephone screening, outreach, and care management for depressed workers and impact on clinical and work productivity outcomes: a randomised controlled trial. *JAMA*. 2007 ; 298 (12) : 1401-11.
- [81] MURRAY CJ, LOPEZ AD - Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997 ; 349 (9064) : 1498-504.
- [82] HARVEY PO, FOSSATI P, POCHON JB, LEVY R, LEBASTARD G ET AL - Cognitive control and brain resources in major depression: An fMRI study using the n-back task. *Neuroimage*. 2005 ; 26 (3) : 860-69.
- [83] CORYELL W, SCHEFTNER W, KELLER M, ENDICOTT J ET AL - The enduring psychosocial consequences of mania and depression. *Am J Psychiatry*. 1993 ; 150 (5) : 720-27.
- [84] MINTZ J, MINTZ LI, ARRUDA MJ, HWANG SS - Treatments of depression and the functional capacity to work. *Arch Gen Psychiatr*. 1992 ; 49 (10) : 761-68.





[85] **FAWCETT J, BARKIN RL** - Efficacy issues with antidepressants. *J Clin Psychiatry*. 1997 ; 58 (Suppl 6) : 32-39.

[86] Article L122-45 du Code du travail et Article 225-1 du Code pénal.

[87] **PHAN CHAN THÉ E** - Les psychotropes. Consommation de substances psychoactives et travail (II). *Performances*. 2007 ; 35 : 14-18.

[88] Travailler avec un traitement psychotrope. Cnergie, 2004 (www.handitrav.org/travailler/travaillerPsychotrope.html).

[89] Risque circulation routière. Lorsque l'entreprise s'implique... 12 fiches thématiques. Clermont-Ferrand : CRAM Auvergne,

Prévention des risques professionnels ; 2003 : 12 fiches.

[90] Le risque routier en mission : guide d'évaluation des risques (ED 986). Paris : INRS ; 2006 : 31 p.

[91] **BRUCE M, SCOTT N, SHINE P, LADER M** - Anxiogenic effects of caffeine in patients with anxiety disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 1992 ; 49 (11) : 867-69.

[92] **BOWERS WA** - Treatment of depressed in-patients. Cognitive therapy plus medication, relaxation plus medication, and medication alone. *Br J Psychiatry*. 1990 ; 156 : 73-78.

[93] **KABAT-ZINN J, MASSION AO, KRISTELLER J, PETERSON LG ET AL** - Effectivness

of a mediation-based stress reduction program in the treatment of anxiety disorders. *Am J Psychiatry*. 1992 ; 149 (7) : 936-43.

[94] Dépister les risques psychosociaux. Des indicateurs pour vous guider (ED 6012). Paris : INRS , 2007 : 48 p.

[95] Conduites addictives et milieu professionnel. Rapport établi dans le cadre du Plan gouvernemental de lutte contre les drogues illicites, le tabac et l'alcool 2004-2008. MILDT (www.drogues.gouv.fr/IMG/pdf/CONDUITES_ADDICTIVES.pdf)

[96] **COSTES JM (Ed)** - Drogues et dépendances, données essentielles. Paris : Editions La Découverte ; 2005 : 202 p.