

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Par
RABREAU Claire

Présentée et soutenue publiquement le 21 juin 2010

**Diagnostic de pharmacodépendance aux benzodiazépines et
molécules apparentées : comparaison, au moyen d'une enquête, des
points de vue du patient et du médecin**

Président du jury: M. Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie

Directeur de thèse: Mme Pascale JOLLIET, Professeur de Pharmacologie

Membres du jury: Mme Caroline VIGNEAU, Pharmacien attaché au CEIP
M. Jean-Yves GUILLET, Médecin généraliste
Mme Martine DESRIEUX, Pharmacien

SOMMAIRE

Liste des tableaux	5
Liste des figures	6
Introduction	7
PARTIE 1 : les benzodiazépines	9
1. Données épidémiologiques	9
1.1 La consommation des psychotropes en France	9
1.2 La consommation des benzodiazépines en France	10
2. Pharmacologie	11
2.1 Les benzodiazépines	11
2.1.1 Structure	11
2.1.2 Pharmacocinétique	11
2.1.2.1 Résorption	11
2.1.2.2 Distribution	11
2.1.2.3 Métabolisation	11
2.1.2.4 Elimination	13
2.1.2.5 Facteurs modifiant le devenir des médicaments	13
2.1.3 Mécanisme d'action	13
2.1.4 Effets pharmacologiques	15
2.1.4.1 Anxiolytique	15
2.1.4.2 Hypnotique, sédatif	15
2.1.4.3 Myorelaxant	15
2.1.4.4 Anticonvulsivant	15
2.1.4.5 Amnésie antérograde	15
2.1.5 Indications thérapeutiques	16
2.1.6 Effets indésirables	16
2.1.6.1 L'effet sédatif	16
2.1.6.2 L'effet desinhibiteur	16
2.1.6.3 L'effet amnésiant	17
2.1.6.4 La dépendance	17
2.1.7 Contre-indications	17
2.1.8 Interactions médicamenteuses	18
2.1.9 Précautions d'emploi	18
2.2 Les molécules apparentées benzodiazépines	19
3. Dépendance, abus et sevrage	20
3.1 La dépendance	20
3.2 Abus	22
3.3 Sevrage	23
4. Modalités de prescription et recommandations	24
4.1 La réglementation	24
4.1.1 Les anxiolytiques	24
4.1.2 Les hypnotiques	24
4.2 Recommandations de bonnes pratiques	25

4.2.1 Les anxiolytiques et les hypnotiques.....	25
4.2.1.1 Dans la prise en charge des troubles anxieux.....	25
4.2.1.2 Dans la prise en charge des troubles du sommeil.....	26
4.2.1.3 Dans la prise en charge de la dépression.....	27
4.2.1.4 Dans la prise en charge de la schizophrénie.....	27
5. Les travaux antérieurs	28

PARTIE 2 : enquête BEATLES..... 36

1. Protocole.....	36
1.1 Naissance du projet	36
1.2 Objectifs de l'étude	36
1.2.1 Objectif principal.....	36
1.2.2 Objectifs secondaires.....	36
1.3 Matériels et Méthodes	37
1.3.1 Design de l'étude.....	37
1.3.2 Période de l'étude.....	37
1.3.3 Comité de pilotage	37
1.3.4 Populations étudiées.....	37
1.3.4.1 Les médecins	37
1.3.4.2 Les patients.....	37
1.3.5 Nombre de sujets nécessaires	38
1.3.6 Recueil des données	38
1.3.6.1 Lieu du recueil de données	38
1.3.6.2 Durée de l'étude	38
1.3.6.3 Outils de recueil	38
1.3.6.4 Passation des questionnaires	40
1.3.6.5 Considérations éthiques.....	40
1.3.7 Critères de jugement.....	40
1.3.7.1 Critère de jugement principal	40
1.3.7.2 Critères de jugement secondaires	41
1.3.8 Analyse des données	41
1.3.8.1 Lieu d'analyse	41
1.3.8.2 Saisie des données.....	41
1.3.8.3Analyse des données	42
1.3.8.4 Diffusion des résultats.....	42
2. Résultats	43
2.1 Résumé de l'analyse descriptive	43
2.2 Evaluation de la concordance.....	45
2.2.1 Concordance médecin/patient	45
2.2.2 Analyse des non concordances.....	45
2.2.2.1 Sens des non concordances	45
2.2.2.2 Les non concordances et les patients.....	46
2.2.2.3 Les non concordances et les molécules.....	48
2.2.2.4 Les non concordances et la prescription	49
2.2.2.5 Les non concordances et les indications	53
2.2.2.6 Les non concordances et les items du DSM.....	54
2.2.2.7 Les non concordances et les scores CEIP	54
2.2.2.8 Les non concordances par médecin.....	55
2.3 Caractérisation de la dépendance	56

2.3.1 Evaluation de la dépendance	56
2.3.1.1 Evaluation de la dépendance selon le médecin	56
2.3.1.2 Auto-évaluation de la dépendance selon les critères du DSM-IV	56
2.3.2 Caractérisation de la dépendance	60
2.3.2.1 Sévérité de la dépendance	60
2.3.2.2 Caractérisation en fonction des antécédents d'autres dépendances	65
2.4 Adéquation aux recommandations	66
2.4.1 Général	66
2.4.2 Durée de prescription, doses, pratiques, indications et associations	66
2.4.3 Caractérisation des associations	67
2.4.4 Adéquation aux recommandations par molécule	67
2.4.4.1 Hypnotiques	67
2.4.4.2 Anxiolytiques	68
PARTIE 3 : discussion	70
1. Intérêts et limites de l'étude	70
1.1 Comparaison avec les travaux antérieurs et intérêts de l'étude	70
1.2 Limites de l'étude BEATLES	71
1.2.1 Concernant la méthode	71
1.2.2 Concernant la base de données	71
2. Perception du risque par les médecins	73
2.1 Sur estimation de la dépendance	73
2.2 circonstances conduisant a une bonne evaluation	73
2.3 circonstances conduisant a une mauvaise evaluation	75
3. Caractérisation des différentes dépendances	76
3.1 Sévérité	76
3.2 Molécules concernées	77
3.3 Particularités des molécules apparentées benzodiazépines	78
4. Comment améliorer l'usage des benzodiazépines	79
4.1 Importance des recommandations	79
4.2 La formation initiale et continue	80
4.3 Le sevrage aux benzodiazépines	81
4.4 Place des alternatives thérapeutiques aux benzodiazépines	81
Conclusion	82
Références bibliographiques	83
Liste des annexes	87
Annexe 1 : questionnaire médecin QMM	88
Annexe 2 : questionnaire patient QPM	89
Annexe 3 : correspondances entre les items de la dépendance à une substance selon le DSM IV et les questions de l'hétéroquestionnaire	91
Annexe 4 : score CEIP	92
Annexe 5 : mode opératoire score CEIP	93
Annexe 6 : grille d'interprétation du score CEIP	99
Annexe 8 : analyse descriptive	101
Annexe 9 : analyse comparative	115

Liste des tableaux

Tableau 1- Récapitulatifs des enquêtes réalisées en ambulatoires concernant les benzodiazépines	35
Tableau 2- Effectifs et pourcentages des molécules prescrites chez les patients non concordants (N=34 molécules).....	49
Tableau 3- Effectifs et pourcentages des molécules prescrites chez les patients concordants (N= 88 molécules).....	49
Tableau 4- Effectifs et pourcentages des délais entre les premières prescriptions et les prescriptions actuelles chez les patients non concordants (N=36 QMM renseignés)	51
Tableau 5- Effectifs et pourcentages des délais entre les premières prescriptions et les prescriptions actuelles chez les patients concordants (N=81 QMM renseignés)	51
Tableau 6- Les indications actuelles dans les cas de non concordance (N= 51 indications correspondant à 37 molécules).....	53
Tableau 7- Les indications actuelles dans les cas de concordance (N=115 indications correspondant à 86 molécules).....	53
Tableau 8- Les pourcentages de concordance par médecins (N= 128 binômes QMM QPM). 55	
Tableau 9- Effectifs et pourcentages des molécules prescrites chez les patients non dépendants selon les critères du DSM (N=58 molécules).....	58
Tableau 10- Effectifs et pourcentages des molécules prescrites chez les patients dépendants selon les critères du DSM (N=72 molécules).....	59
Tableau 11- Effectifs et pourcentages des scores CEIP (N=105 molécules).....	60
Tableau 12- Effectifs et pourcentages des réponses aux items CEIP lorsque ces items sont renseignés	61
Tableau 13- Effectifs et pourcentages des réponses renseignées aux items CEIP pour les hypnotiques	63
Tableau 14- Effectifs et pourcentages des réponses renseignées aux items CEIP pour les anxiolytiques	63
Tableau 15- Les scores CEIP moyens des hypnotiques	64
Tableau 16- Les scores CEIP moyens des anxiolytiques	64
Tableau 17- Effectifs et pourcentages des réponses aux items renseignés concernant l'adéquation aux recommandations des prescriptions.....	67
Tableau 18- Effectifs et pourcentages des réponses aux items renseignés concernant l'adéquation aux recommandations des prescriptions d'hypnotiques.....	68
Tableau 19- Effectifs et pourcentages des réponses aux items renseignés concernant l'adéquation aux recommandations des prescriptions d'anxiolytiques.....	69

Liste des figures

Figure 1- Métabolisation des benzodiazépines	12
Figure 2- Modulation allostérique positive de la neurotransmission inhibitrice du GABA sur son récepteur	14
Figure 3- Définition officielle de la dépendance selon le DSM IV	21
Figure 4- Définition officielle de l'abus selon le DSM IV	22
Figure 5- Niveau d'étude des patients non concordants (N=31 patients renseignés)	47
Figure 6- Niveau d'étude des patients concordants (N= 78 patients renseignés)	47
Figure 7- Les molécules prescrites chez les patients non concordants (N= 34 molécules)	48
Figure 8- Les molécules prescrites chez les patients concordants (N= 88 molécules)	48
Figure 9- Délais entre les premières prescriptions et les prescriptions actuelles chez les patients non concordants (N= 36 QMM renseignés)	50
Figure 10- Délais entre les premières prescriptions et les prescriptions actuelles chez les patients concordants (N= 81 QMM renseignés)	50
Figure 11- Les renouvellements sans voir le patient dans les cas de non concordance (N=34 QMM renseignés).....	52
Figure 12- Les renouvellements sans voir le patient dans les cas de concordance	52
(N=88 QMM renseignés)	52
Figure 13- Répartition du nombre d'items positifs du DSM IV (N=105 QPM).....	56
Figure 14- Les molécules prescrites chez les patients non dépendants selon les critères du DSM (N=58 molécules)	57
Figure 15- Les molécules prescrites chez les patients dépendants selon les critères du DSM (N= 72 molécules).....	58
Figure 16- Répartition des scores CEIP (N=105 molécules)	60
Figure 17- Pourcentages de réponses positives et négatives aux items CEIP lorsque ces items sont renseignés	61
Figure 18- Réponses aux items CEIP renseignés pour les hypnotiques.....	62
Figure 19- Réponses aux items CEIP renseignés pour les anxiolytiques.....	63
Figure 20- Répartition des scores CEIP des apparentés benzodiazépines (N=9 QPM renseignés pour le zopiclone et N= 17 QPM renseignés pour le zolpidem)	64
Figure 21- Réponses aux items renseignés concernant l'adéquation aux recommandations des prescriptions	66
Figure 22- Réponses aux items renseignés concernant l'adéquation aux recommandations des prescriptions d'hypnotiques	68
Figure 23- Réponses aux items renseignés concernant l'adéquation aux recommandations des prescriptions d'anxiolytiques	69

Introduction

Depuis plusieurs années, la consommation de benzodiazépines en France est très élevée. Cette surconsommation est devenue une préoccupation majeure des autorités de santé car elle pose un réel problème de santé publique, en particulier vis-à-vis de la consommation chronique et de la dépendance. Devant l'importance de ces problèmes, un cadre réglementaire strict a été mis en place.

De ce fait, la prescription de benzodiazépines a suscité, ces quinze dernières années, de nombreuses études. Ces travaux ont permis de définir les profils de consommateurs, d'établir les déterminants de la prescription ainsi que de caractériser les conditions de renouvellements dans un but d'optimisation de ces prescriptions. Cependant, malgré les efforts entrepris, la prescription de benzodiazépines reste problématique.

Les médecins généralistes apparaissent comme les principaux acteurs du problème puisqu'ils prescrivent 80 à 90 % des benzodiazépines et sont souvent en première ligne lorsqu'un patient se plaint d'une insomnie ou d'une anxiété. Ainsi, ils ont une place privilégiée pour détecter les pharmacodépendances et adapter immédiatement la prescription. Cependant, nous nous sommes rendu compte qu'aucun travail n'avait cherché à évaluer le diagnostic de dépendance du médecin généraliste. Nous avons donc cherché à savoir comment une pharmacodépendance pouvait être identifiée en ambulatoire afin de définir des outils simples et efficaces pour optimiser la prescription et détecter le plus précocement possible une pharmacodépendance.

Par ailleurs, cette thèse est effectuée dans la poursuite d'un travail réalisé en 2007 au centre de pharmacologie clinique de Nantes, l'enquête HOMAGE (Harmonisation et OptiMisation des ordonnAnces en médecine GEnerale). L'objectif de cette enquête était d'analyser et identifier les problèmes rencontrés sur des ordonnances sélectionnées sur un critère volontairement très pragmatique : celles « dont les médecins n'étaient pas fiers » et ce, afin d'améliorer les prescriptions. La majorité des ordonnances problématiques sélectionnées dans cette enquête comportait des benzodiazépines.

De ce fait, notre travail s'articule autour de trois points. Dans un premier temps, nous avons réalisé une revue de la littérature sur les benzodiazépines afin de mieux appréhender les contextes de prescriptions mais aussi dans le but d'améliorer notre compréhension de la réalité de la consommation en France.

Dans un second temps, nous avons mis en place l'enquête BEATLES (Benzodiazépines Et Apparentées, Traitement Long Et Suivi). Cette enquête évalue le diagnostic de pharmacodépendance aux benzodiazépines réalisé en ambulatoire par le médecin généraliste en comparant le diagnostic du médecin à un auto-diagnostic effectué par le patient.

Enfin, dans une troisième partie, nous avons discuté des résultats de notre travail et avons recherché des solutions afin d'optimiser les prescriptions et détecter précocement les cas de pharmacodépendance aux benzodiazépines.

PARTIE 1 : les benzodiazépines

1. Données épidémiologiques

1.1 LA CONSOMMATION DES PSYCHOTROPES EN FRANCE

La dépense pharmaceutique des français place la France au deuxième rang, après les Etats-Unis, parmi les pays de l'Organisation de Coopération et Développement Economique (OCDE). S'agissant plus particulièrement des médicaments psychotropes, la consommation française est la plus importante d'Europe.

La synthèse des résultats des études épidémiologiques sur la consommation des médicaments psychotropes, fait apparaître qu'un français sur quatre a consommé au moins un médicament psychotrope au cours des douze derniers mois et qu'un français sur trois en a déjà consommé au cours de sa vie. Le premier constat tiré de ces études pharmaco-épidémiologiques relatives aux psychotropes est celui d'une banalisation du recours à ces médicaments au sein de la population française.

Les comparaisons européennes permettent de mieux saisir les particularités de la consommation française et montrent que la part de la population ayant pris un psychotrope au cours des douze derniers mois, est deux fois supérieure à la moyenne européenne.

Les études épidémiologiques font apparaître de façon assez constante un rapport entre les hommes et les femmes de un à deux que l'on observe à tous les âges de la vie, dès l'adolescence.

On note également un recours massifs aux médicaments psychotropes parmi les tranches d'âges les plus élevées. Après 60 ans, la moitié des femmes et un tiers des hommes ont pris au moins un psychotrope dans l'année. [1]

1.2 LA CONSOMMATION DES BENZODIAZEPINES EN FRANCE

Une étude de grande ampleur, réalisée en 1996 par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des professions indépendantes (CANAM), a montré qu'un jour donné, plus d'une prescription sur dix aux adhérents du régime d'assurance maladie des professions indépendantes incluait un psychotrope. Les classes de psychotropes les plus utilisées étaient les benzodiazépines anxiolytiques, présentes dans 54,2 % des prescriptions de psychotropes, seules ou en association, suivies des hypnotiques (34,4 %) et des antidépresseurs (29 %). Le lorazépam (Temesta[®]) et le bromazépam (Lexomil[®]) représentent à eux deux 60 % des anxiolytiques benzodiazépiniques, le zolpidem (Stilnox[®]) et la zopiclone (Imovane[®]) 63 % des hypnotiques et la fluoxétine (Prozac[®]) 33 % des antidépresseurs [1].

Les données de l'OFDT (Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies) confirment ces résultats. Les benzodiazépines apparaissent comme étant les psychotropes les plus consommés. Par ailleurs, les femmes semblent plus consommatrices que les hommes et les consommations d'hypnotiques s'accroissent avec l'âge puisque celles-ci augmentent jusqu'à 75 ans.

En ce qui concerne la population adolescente, chez les collégiens et les lycéens, l'expérimentation des tranquillisants et des somnifères n'est pas négligeable puisque 13 % des filles et 15 % des garçons de 12-13 ans en ont déjà pris, avec ou sans ordonnance [2,3].

Concernant les personnes âgées, une étude de la HAS (Haute Autorité de Santé) rapporte que 20% d'entre elles consomment de façon chronique des hypnotiques ou anxiolytiques, alors que les risques liés à ces médicaments semblent supérieurs aux bénéfices lors d'une utilisation chronique, quelle que soit l'indication [4].

2. Pharmacologie

2.1 LES BENZODIAZEPINES

2.1.1 Structure

Les benzodiazépines ont une structure chimique formée de deux cycles fusionnés : un cycle benzénique et un cycle diazépinique. Les benzodiazépines les plus fréquentes sont les 1,4-benzodiazépines et la plupart contiennent un groupement carboxamide sur le noyau hétérocyclique à 7 carbones. Un substituant en position 7, tel un halogène ou un groupement azoté, est nécessaire pour conditionner l'activité anxiolytique ou sédatrice.

Les structures du triazolam et de l'alprazolam comportent une cyclisation en 1,2 d'un noyau triazole et de tels médicaments sont quelquefois appelés des triazolobenzodiazépines. [5,6]

2.1.2 Pharmacocinétique

2.1.2.1 Résorption

Les benzodiazépines sont habituellement administrées par voie orale mais la prise par voie parentérale est possible notamment en cas de convulsions où le diazépam est utilisé par voie intraveineuse. La résorption par voie orale de ces médicaments est bonne et le pic plasmatique de concentration est observé environ 1 heure après la prise. Certains médicaments comme l'oxazepam ou le lorazepam ont une résorption plus lente. [7]

2.1.2.2 Distribution

La fixation des benzodiazépines à l'albumine plasmatique est de 60 à plus de 95%. La fraction libre diffuse dans tous les tissus de l'organisme notamment dans le tissu adipeux. La solubilité dans les lipides joue un rôle majeur dans la détermination de la vitesse à laquelle une benzodiazépine donnée pénètre dans le système nerveux central. Le diazépam est plus liposoluble que le lorazepam ; ainsi, la survenue des effets sur le système nerveux central sera plus lente. [5,6]

2.1.2.3 Métabolisation

La plupart des benzodiazépines subissent une oxydation microsomale (réactions de phase I), incluant une *N*-désalcoylation et une hydroxylation aliphatique. Les métabolites sont secondairement conjugués (réactions de phase II) par des glucuronyl-transférases pour former des glucuronides excrétés dans l'urine.

Cependant, de nombreux métabolites des benzodiazépines formés au cours de la phase I sont actifs, avec des demi-vies plasmatiques plus longues que les substances mères. Le *N*-desméthyldiazépam est un métabolite actif qui a une demi-vie d'élimination de plus de 40 heures, il est ensuite transformé en oxazépam qui est un composé actif.

A partir de ces données, nous pouvons diviser les benzodiazépines en 3 groupes :

- les benzodiazépines à demi-vies plasmatiques d'élimination longue : nous avons par exemple le diazépam (demi-vie de 32 heures) et le prazépam (demi-vie de 65 heures). Ces médicaments sont métabolisés en *N*-desméthyldiazépam et ils sont les plus à même de provoquer des effets cumulatifs en cas d'administration itérative.
- les benzodiazépines à demi-vies plasmatiques d'élimination moyenne : nous avons par exemple l'alprazolam (demi-vie de 12 heures) et le nitrazépam (demi-vie de 23 heures).
- les benzodiazépines à demi-vies plasmatiques d'élimination courte : nous avons par exemple le triazolam (demi-vie de 3 heures). Ces composés sont métabolisés plus rapidement en composés glycoconjugués inactifs. [5,9,8].

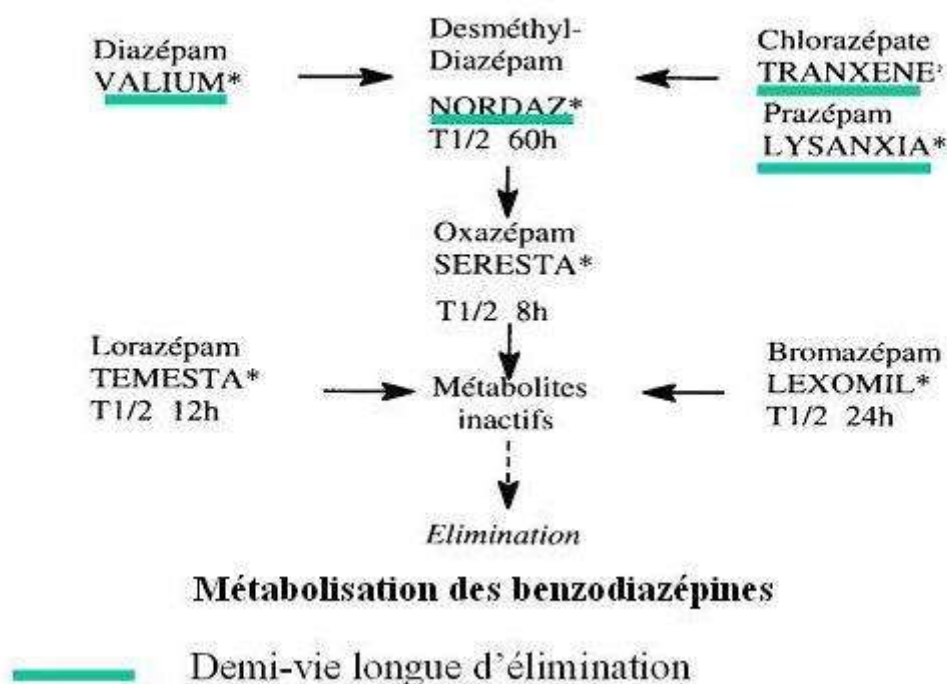


Figure 1- Métabolisation des benzodiazépines

2.1.2.4 Elimination

Les métabolites hydrosolubles des benzodiazépines sont excrétés essentiellement par le rein. [5]

2.1.2.5 Facteurs modifiant le devenir des médicaments

Une diminution de la fonction hépatique entraîne une réduction de la clairance des benzodiazépines. Chez les malades très âgés et chez ceux qui ont une atteinte hépatique grave, les demi-vies d'élimination de ces médicaments sont habituellement augmentées de façon significative. Dans de telles circonstances, l'administration itérative de doses normales de benzodiazépines peut souvent entraîner des effets excessifs sur le système nerveux central. Il semble prudent de diminuer la posologie chez les malades âgés ou chez ceux qui ont une fonction hépatique limitée. [5]

2.1.3 Mécanisme d'action

Les benzodiazépines se lient aux composants moléculaires du récepteur GABA_A présent sur les membranes neuronales du système nerveux central. Ce récepteur a une structure pentamérique constituée de sous-unités multiples (alpha, bêta, gamma etc...). Chaque sous-unité possède quatre zones de passage transmembranaire. Différents types de sous-unités alpha, bêta et gamma sont combinés diversement pour composer des pentamères différents, de telle sorte que les récepteurs GABA_A présentent une hétérogénéité moléculaire.

Le GABA (acide gamma-aminobutyrique) semble interagir avec les sous-unités alpha ou bêta ce qui initie l'ouverture du canal chlore. Cette interaction entraîne une hyper polarisation de la membrane. Les benzodiazépines possèdent un site de fixation au niveau de la zone gamma du récepteur GABA_A.

Les benzodiazépines agissent comme des modulateurs allostériques positifs de la neurotransmission inhibitrice rapide du GABA sur les récepteurs GABA_A. Ainsi la fixation simultanée d'une benzodiazépine et du GABA sur leurs sites respectifs provoque une grande amplification de la capacité du GABA à augmenter le passage du chlore à travers le canal. Cette potentialisation GABA-ergique explique les actions anxiolytique, hypnotique, myorelaxante, anticonvulsivante et amnésiante des benzodiazépines. [5]

Modulation allostérique positive de la neurotransmission inhibitrice du GABA sur son récepteur

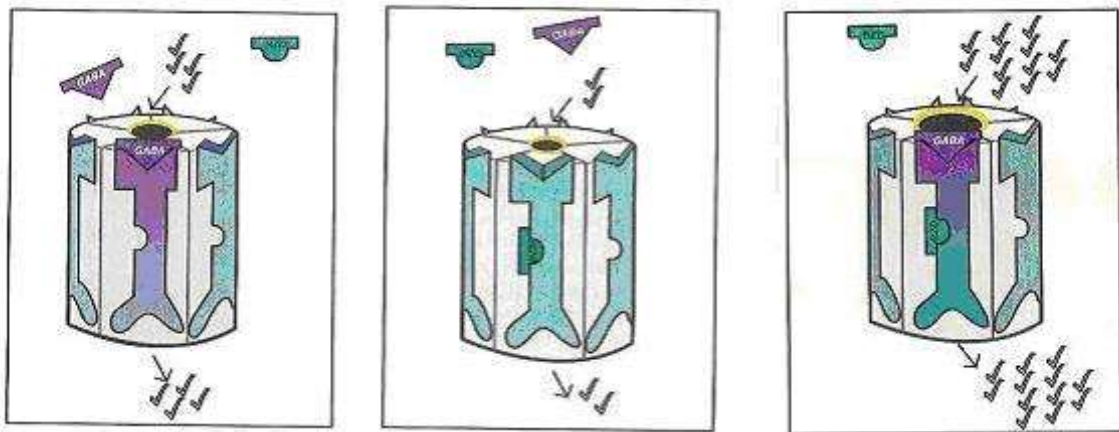


Figure 2- Modulation allostérique positive de la neurotransmission inhibitrice du GABA sur son récepteur

2.1.4 Effets pharmacologiques

2.1.4.1 Anxiolytique

L'activité anxiolytique est réelle et puissante. Les effets anxiolytiques se traduisent par une diminution des manifestations psychiques telles que les sensations de crainte irraisonnée, tension et état d'alerte associée à une baisse des manifestations somatiques telles que l'hyperactivité neurovégétative. [9]

2.1.4.2 Hypnotique, sédatif

La sédation peut être définie comme une diminution de la capacité de réponse pour un niveau constant de stimulation, avec réduction de l'activité spontanée et de l'idéation. Ces changements de comportement surviennent dès les posologies efficaces les plus faibles des benzodiazépines. L'effet sédatif est à l'origine de l'effet hypnotique provoqué par les benzodiazépines. Les benzodiazépines diminuent le temps d'endormissement et le sommeil paradoxal et augmentent le temps de sommeil lent. Contrairement à l'effet anxiolytique, la sédation est soumise à une tolérance rapide puisqu'elle s'atténue en quelques jours. L'effet sédatif est d'autant plus puissant que la demi-vie d'élimination du produit est courte. Pour une action purement anxiolytique on choisira donc préférentiellement des benzodiazépines de T_{1/2} élevé. [9,5]

2.1.4.3 Myorelaxant

Les benzodiazépines exercent des effets inhibiteurs sur les réflexes polysynaptiques contrôlant le tonus musculaire, aboutissant à une relaxation musculaire. Ces propriétés justifient l'utilité des benzodiazépines pour relaxer le muscle squelettique contracté, dans les atteintes articulaires ou les spasmes musculaires. Néanmoins, à fortes doses, les benzodiazépines entraînent une incoordination motrice (maladresse ou ébriété) qui contre-indique la conduite automobile ou de machine. [9,5]

2.1.4.4 Anticonvulsivant

La plupart des tranquillisants benzodiazépiniques empêchent l'apparition de convulsions toniques et cloniques. Néanmoins une sélectivité existe dans la mesure où certains médicaments le font sans entraîner de dépression marquée du système nerveux central. Plusieurs benzodiazépines dont le clonazepam, le nitrazepam, le lorazepam et le diazepam ont des effets spécifiques cliniquement utiles dans le traitement des convulsions. [9,5]

2.1.4.5 Amnésie antérograde

L'amnésie antérograde est une propriété des benzodiazépines qui fut découverte plus tardivement. En effet, cette caractéristique a été mise en évidence par les anesthésistes qui constatèrent que les patients ayant reçu des benzodiazépines ne gardaient aucun souvenir de leur jour d'opération. Elle continue à avoir un intérêt clinique dans les situations de pré-médication en anesthésie ou lors d'examens endoscopiques.

Les benzodiazépines n'altèrent que certaines formes de mémoires. Les mémoires à court terme, procédurale et sémantique ne sont pas altérées. En revanche la mémoire épisodique est perturbée notamment celle portant sur l'étape d'acquisition de l'information. En cas de sédation importante, ces altérations peuvent être accentuées chez le sujet âgé. [9,7]

2.1.5 Indications thérapeutiques

Les benzodiazépines sont prescrites dans le traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes. Elles peuvent aussi être prescrites dans la prévention et le traitement du délirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique, dans les traitements de l'insomnie, de l'épilepsie ou bien pour soulager les contractures douloureuses. [10]

2.1.6 Effets indésirables

Les effets indésirables sont rares. Les benzodiazépines sont des molécules bien tolérées, elles n'entraînent jamais de décès si d'autres traitements ne sont pas associés. Il existe quatre effets indésirables principaux : l'effet sédatif, l'effet desinhibiteur, l'effet amnésiant et la dépendance.

2.1.6.1 L'effet sédatif

Les benzodiazépines peuvent entraîner une hypotonie, une baisse de la vigilance et un risque de somnolence mais ce n'est pas toujours un effet indésirable, il peut être recherché par le prescripteur. Dans la plupart des cas, cet effet est gênant et survient à des posologies proches des posologies anxiolytiques. Le but du thérapeute est donc de prescrire la plus petite dose anxiolytique non sédatrice. Cet effet s'observe particulièrement chez les personnes âgées. Une adaptation posologique sera nécessaire. [9,10]

2.1.6.2 L'effet desinhibiteur

A faible posologie, nous pouvons observer des troubles du comportement dus à un effet desinhibiteur des benzodiazépines. Ces effets sont aussi appelés réactions paradoxales. Ils comprennent des modifications de la conscience, une irritabilité, agressivité, agitation. Ils sont

fréquents chez les enfants et les personnes âgées. Cet effet est bénéfique quand l'anxiété ne permet plus au sujet d'agir, mais cela permet le passage à l'acte chez certains sujets impulsifs. Il peut être la cause de certaines tentatives de suicides. Par ailleurs, à fortes posologies, cet effet disparaît, remplacé par l'effet sédatif. [9,10]

2.1.6.3 L'effet amnésiant

Comme nous l'avons vu un peu plus haut, les benzodiazépines peuvent entraîner des amnésies antérogrades pouvant survenir aux doses thérapeutiques, le risque augmentant proportionnellement à la dose. Dans le cas de l'anesthésie, il s'agit d'effets recherchés pour éviter au patient de se souvenir d'événements désagréables (midazolam, HYPNOVEL®). Par contre, chez des malades ambulatoires les effets amnésiants peuvent devenir des effets indésirables. Les molécules à résorption rapide et forte affinité sur les récepteurs aux benzodiazépines provoquent les amnésies les plus spectaculaires. [9,10]

2.1.6.4 La dépendance

Les benzodiazépines peuvent provoquer des dépendances physiques et psychiques, même à doses thérapeutiques avec syndrome de sevrage ou de rebond à l'arrêt du traitement. Ce syndrome de sevrage se manifeste par l'apparitions de symptômes caractéristiques : insomnie, céphalée, anxiété, myalgie, troubles confusionnels, sudation, constipation... Dans les cas graves, cela peut se traduire par des crises convulsives et des hallucinations. Plus la dose sera élevée, plus ce phénomène sera observé rapidement. Il est donc conseillé de ne pas prescrire un anxiolytique plus de 12 semaines. Il est aussi recommandé de pratiquer une diminution progressive de la posologie étalée sur plusieurs jours, afin d'éviter ce type d'accident. [9,10]

2.1.7 Contre-indications

Les contre-indications absolues à l'utilisation des benzodiazépines sont les myasthénies, les insuffisances respiratoires sévères et les hypersensibilités. [8]

2.1.8 Interactions médicamenteuses

L'alcool constitue une interaction médicamenteuse déconseillée. Il majore l'effet sédatif et une altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules ainsi que l'utilisation de machines.

Les interactions médicamenteuses à prendre en compte concernent les autres dépresseurs du système nerveux central tels que les morphiniques, neuroleptiques, barbituriques, autres anxiolytiques, hypnotiques... Ces associations majorent la dépression centrale. De plus, pour les dérivés morphiniques et barbituriques, il existe un risque majoré de dépression respiratoire pouvant être fatale en cas de surdosage. Pour la buprénorphine, il est indispensable d'évaluer le rapport bénéfice/risque de l'association.

Au niveau pharmacocinétique, les associations à des inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques ou bien à des pansements gastriques sont à prendre en considération. [9,10]

2.1.9 Précautions d'emploi

- Une grande prudence est recommandée en cas d'antécédents d'alcoolisme ou d'autres dépendances médicamenteuses.
- Chez les sujets présentant un épisode dépressif majeur, les benzodiazépines ne doivent pas être prescrites seules ce qui majore le risque suicidaire.
- Concernant les modalités d'arrêt du traitement, elles doivent être expliquées clairement au patient. Outre la nécessité de décroissance progressive des doses, les patients devront être avertis de la possibilité d'un phénomène de rebond. Le patient doit être prévenu du caractère inconfortable de cette phase.
- Chez l'enfant, plus encore que chez l'adulte, le rapport bénéfice/risque sera scrupuleusement évalué et la durée de traitement aussi brève que possible.
- Chez le sujet âgé, insuffisant rénal et hépatique, le risque d'accumulation conduira le prescripteur à diminuer la posologie de moitié.
- Chez l'insuffisant respiratoire, il convient de prendre en compte l'effet dépresseur respiratoire des benzodiazépines et apparentés. [10]

2.2 LES MOLECULES APPARENTES BENZODIAZEPINES

Le zolpidem de la famille des imidazopyridines et le zopiclone de la famille des cyclopyrrolones sont les représentants de cette classe. Leur mécanisme d'action s'apparente à celui des benzodiazépines par action au niveau du récepteur GABA. Ces molécules semblent avoir des propriétés plus intéressantes que les autres benzodiazépines hypnotiques car elles ne modifient pas l'architecture du sommeil. Les études ont montré que la prise de ces médicaments procure un sommeil réparateur et n'altère pas le sommeil paradoxal. De plus, le risque d'instauration d'une tolérance et d'une dépendance lors d'un usage prolongé semble être moindre qu'avec l'usage des benzodiazépines hypnotiques. [5,6]

3. Dépendance, abus et sevrage

Les benzodiazépines ont pour principal effet indésirable d'engendrer une dépendance physique et psychique, même à doses thérapeutiques, avec un syndrome de sevrage ou rebond à l'arrêt du traitement. Il nous a paru essentiel de définir précisément les termes de dépendance, abus et sevrage afin de maîtriser intégralement tous les paramètres à prendre en compte lors de l'instauration d'un traitement à base de benzodiazépines.

3.1 LA DEPENDANCE

La dépendance possède deux composantes : une composante physique et une composante psychique. La dépendance physique se caractérise par l'existence d'un syndrome de sevrage et l'apparition d'une tolérance. Elle se définit par le besoin irrépressible de consommer pour éviter le syndrome de manque. D'autre part, la dépendance psychique se traduit par un « craving » ou recherche compulsive de la substance et se définit comme le besoin de maintenir des sensations de satisfaction au sens large et d'éviter la sensation de malaise psychique qui survient lorsque le consommateur n'a plus son produit.

Dans le cadre d'une dépendance à une substance psychoactive, on parlera plus précisément de pharmacodépendance. Cette dernière représente une réelle pathologie à prendre en compte puisqu'elle entraîne des perturbations importantes et prolongées du fonctionnement neurobiologique et psychologique de l'individu.

Dépendance :

Mode d'utilisation inapproprié d'une substance, entraînant une détresse ou un dysfonctionnement cliniquement significatif, comme en témoignent trois (ou plus) des manifestations suivantes, survenant à n'importe quel moment sur la même période de 12 mois :

- 1 – existence d'une tolérance, définie par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :
 1. besoin de quantités nettement majorées de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré ;
 2. effet nettement diminué en cas d'usage continu de la même quantité de substance.
- 2 – existence d'un syndrome de sevrage, comme en témoigne l'une ou l'autre des manifestations suivantes :
 - a. syndrome de sevrage caractéristique de la substance ;
 - b. la même substance (ou une substance apparentée) est prise dans le but de soulager ou d'éviter les symptômes de sevrage.
- 3 – la substance est souvent prise en quantité supérieure ou sur un laps de temps plus long que prévu.
- 4 – un désir persistant ou des efforts infructueux sont faits pour réduire ou contrôler l'utilisation de la substance.
- 5 – un temps considérable est passé à faire le nécessaire pour se procurer la substance, la consommer ou récupérer de ses effets.
- 6 – d'importantes activités sociales, occupationnelles ou de loisirs sont abandonnées ou réduites en raison de l'utilisation de la substance.
- 7 – l'utilisation de la substance est poursuivie malgré l'existence d'un problème physique ou psychologique persistant ou récurrent déterminé ou exacerbé par la substance.

Figure 3- Définition officielle de la dépendance selon le DSM IV

3.2 ABUS

Pour ce qui est de l'abus, nous pouvons le définir comme étant un trouble lié à la consommation puisqu'il entraîne des complications somatiques, psychiatriques ainsi que des dommages sociaux. Il nous paraît difficile de considérer l'abus comme une maladie propre. L'intérêt de cette définition est de détecter à un stade précoce un trouble de la consommation alors que le sujet n'est pas dépendant, afin de pouvoir proposer une aide rapide à la gestion de ce type de comportement. L'abus permet au sujet de prendre conscience de son problème et de réagir puisqu'à ce stade, l'état de l'individu est réversible.

Abus (DSM IV)

A- Mode d'utilisation inadéquat d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance cliniquement significative, caractérisée par la présence d'au moins une des manifestations suivantes au cours d'une période de 12 mois.

- 1 – Utilisation répétée d'une substance conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison (par exemple absences répétées ou mauvaises performances au travail du fait de l'utilisation de la substance, absences, exclusions temporaires ou définitives de l'école, négligence des enfants ou des tâches ménagères).
- 2 – Utilisation répétée d'une substance dans des situations où cela peut être physiquement dangereux (par exemple, lors de la conduite d'une voiture ou en faisant fonctionner une machine alors qu'on est sous l'influence d'une substance).
- 3 – Problèmes judiciaires répétés liés à l'utilisation d'une substance (par exemple arrestations pour comportement anormal en rapport avec l'utilisation de la substance).
- 4 – Utilisation de la substance malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets de la substance (par exemple dispute avec le conjoint à propos des conséquences de l'intoxication, bagarres).

B- Les symptômes n'ont jamais atteint, pour cette classe de substance, les critères de la dépendance à une substance.

Figure 4- Définition officielle de l'abus selon le DSM IV

3.3 SEVRAGE

Un syndrome de sevrage est un ensemble de symptômes apparaissant lors de l'interruption brutale de la prise d'une substance psychoactive consommée de manière régulière et prolongée. La prise de la substance induit une adaptation de l'organisme à un usage répété, entraînant l'apparition d'un nouvel état d'équilibre. L'arrêt de la substance provoque une rupture de cet état d'équilibre et l'apparition de symptômes spécifiques à chaque substance, généralement opposés à ceux induits par la substance. La survenue d'un syndrome de sevrage est exclusivement liée aux propriétés pharmacologiques de la substance, indépendamment des caractéristiques psychologiques environnementales de l'individu.[11,12]

Un syndrome de sevrage peut être observé après l'arrêt brutal d'un traitement benzodiazépinique administré à doses thérapeutiques, particulièrement si ce traitement est pris sans interruption pendant plusieurs semaines ou mois. Les symptômes les plus fréquemment observés sont l'apparition ou la recrudescence de troubles du sommeil ou de symptômes anxieux. Des symptômes neurovégétatifs, des myoclonies ou des céphalées peuvent également être observés. Des complications plus sévères, en particulier des épisodes confusionnels, des symptômes hallucinatoires ou des crises comitiales peuvent survenir. La fréquence d'apparition d'un syndrome de sevrage augmente avec l'ancienneté du traitement. Les symptômes disparaissent spontanément en quelques jours mais peuvent également conduire le sujet à reprendre son traitement afin de les éviter. [13]

4. Modalités de prescription et recommandations

4.1 LA REGLEMENTATION

Les benzodiazépines sont soumises à des réglementations portant sur la durée maximale de prescription et de délivrance.

4.1.1 Les anxiolytiques

L'arrêté du 7 octobre 1991 stipule que « ne peuvent être prescrits pour une durée supérieure à douze semaines les médicaments contenant des substances à propriétés anxiolytiques » [14]. Cette durée inclut la période de réduction de la posologie. Néanmoins dans certains cas, après évaluation précise de l'état du patient, le traitement peut être prolongé au-delà des périodes préconisées [10].

4.1.2 Les hypnotiques

Les modalités de prescription des médicaments hypnotiques sont également définies dans l'arrêté du 7 octobre 1991. Une prescription de médicament contenant des substances à propriétés hypnotiques et dont l'indication thérapeutique sur l'autorisation de mise sur le marché est « insomnie » est limitée à quatre semaines [14]. Cette prescription s'accompagne des mêmes recommandations que pour les anxiolytiques dans le RCP, à savoir une durée de traitement la plus brève possible associée à une évaluation régulière du patient [10].

Enfin, devant les cas d'abus et de soumission chimique recensés avec le flunitrazépam, l'arrêté du 1^{er} février 2001 a limité à 14 jours sa durée de prescription et à 7 jours pour la délivrance [15].

4.2 RECOMMANDATIONS DE BONNES PRATIQUES

Les recommandations de bonnes pratiques sont « des propositions développées selon une méthode explicite pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données » [16]. Leur objectif principal est d'informer les professionnels de santé de l'avancée et des données actuelles de la science afin d'améliorer la prise en charge et la qualité des soins.

Deux organismes nationaux s'occupent de l'élaboration et de la diffusion de ces recommandations. Il s'agit de l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES), devenue Haute Autorité de Santé (HAS), et de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). Ces recommandations reposent systématiquement sur une analyse des recommandations internationales.

D'autre part, les Références Médicales Opposables (RMO) définissent les soins et les prescriptions médicalement inutiles ou dangereux afin d'améliorer certaines pratiques médicales. Elles ne sont plus opposables aujourd'hui mais sont toujours appliquées ou reprises dans la majorité des recommandations en vigueur.

De nombreuses recommandations de bonne pratique clinique ou de bon usage ont concernées les benzodiazépines. Nous avons synthétisé les principaux éléments.

4.2.1 Les anxiolytiques et les hypnotiques

Une RMO de 1994 stipule qu'il n'y a pas lieu d'associer deux anxiolytiques (benzodiazépines ou autres) dans le traitement de l'anxiété, ni d'associer deux hypnotiques. La prescription doit s'accompagner d'une posologie initiale la plus faible possible et d'une réévaluation régulière pour chaque patient. Elle rappelle également les durées de prescription maximales réglementaires et souligne l'importance de les respecter. [17]

4.2.1.1 Dans la prise en charge des troubles anxieux

Les benzodiazépines seront utilisées lorsque le contrôle rapide de l'anxiété est primordial, car elles ont un effet rapide sur les signes somatiques de l'anxiété. Il faudra se conformer à la durée de traitement maximale de 12 semaines.

Les benzodiazépines ne doivent pas être prescrites dans le traitement de fond, les antidépresseurs étant considérés comme le traitement de première intention. En revanche, elles peuvent être utilisées pour des périodes courtes dans la prise en charge des manifestations aiguës du trouble d'anxiété généralisée, de l'attaque de panique ou de la phobie sociale, en cas d'exacerbation anxieuse.

Chez le sujet âgé, le risque de toxicité des traitements médicamenteux est majoré. La prescription à demi-dose des benzodiazépines est recommandée. Leur usage dans ce groupe d'âge doit être limité en raison du risque de chutes. [18,19]

4.2.1.2 Dans la prise en charge des troubles du sommeil

L'instauration d'un traitement pour insomnie justifie une consultation centrée sur celle-ci.

Dans le traitement de l'insomnie, un hypnotique peut être prescrit, à condition qu'il soit adapté au profil d'insomnie du patient. On l'utilisera sur une courte durée (quelques jours), à la plus faible dose possible et il sera choisi parmi ceux qui sont estimés induire le moins de retentissement sur la vigilance diurne. Si la composante anxieuse est dominante, la prescription d'un anxiolytique selon les mêmes modalités peut s'avérer suffisante pour permettre le rétablissement du sommeil.

En revanche, dans les différents cas d'insomnie chronique, malgré l'absence d'études qui en démontrent l'intérêt, la prescription ponctuelle d'une benzodiazépine à faible dose peut s'avérer utile après réévaluation de la situation du patient, pour lui permettre de pallier une recrudescence de son insomnie, compte tenu du fait que la sévérité des insomnies chroniques peut varier au cours du temps. Cependant, il faut éviter d'augmenter la dose trop rapidement. La marge thérapeutique de ces médicaments étant étroite, lors d'un simple doublement de la dose, les effets résiduels peuvent parfois devenir très importants.

Chez le sujet âgé, lorsque l'usage d'hypnotiques paraît nécessaire, il est recommandé de choisir des produits à demi-vie courte et de demi-doses par rapport à celles de l'adulte jeune. Les anxiolytiques sont à éviter dans cette indication. Lorsqu'un traitement par benzodiazépines est indiqué, privilégier les substances à demi-vie courte est préconisé, afin d'éviter le risque d'accumulation du médicament ou de ses métabolites lors de prises répétées.[1]

Dans tous les cas, pour la prescription d'un hypnotique, il faudra tenir compte du profil d'insomnie du patient, du délai d'action du produit et de sa durée, du risque d'interactions médicamenteuses (notamment avec les autres psychotropes), de l'état physiologique du

patient ainsi que du type d'activités susceptibles d'être pratiquées par le patient au cours de la prise du produit.

Enfin, le changement d'un hypnotique pour un autre n'est justifié que si le patient présente des effets indésirables en relation directe avec le produit employé, ou bien dans le cadre d'un sevrage d'hypnotiques. Dans tous les cas, la prescription ou le renouvellement d'un hypnotique ne doit jamais se faire de façon systématique, mais après réévaluation de la situation du patient. [20]

4.2.1.3 Dans la prise en charge de la dépression

La prescription de benzodiazépines ne doit pas être systématique du fait des effets indésirables des benzodiazépines. Elle peut être justifiée en début de traitement lorsqu'existent une insomnie ou bien une anxiété invalidantes. Pour éviter le risque de dépendance, il est recommandé d'utiliser la dose minimale efficace et d'interrompre le traitement dès que l'anxiété ou l'insomnie se sont amendées du fait de l'effet de l'antidépresseur.

Dans tous les cas, les anxiolytiques ne doivent pas être utilisés en monothérapie dans le traitement de la dépression, car ils peuvent masquer les signes sans prévenir les risques évolutifs. [21]

4.2.1.4 Dans la prise en charge de la schizophrénie

Les benzodiazépines, en association avec les neuroleptiques, peuvent contribuer à améliorer la symptomatologie des psychoses schizophréniques, essentiellement en agissant sur l'anxiété, l'irritabilité, les troubles de l'attention, la passivité, parfois même sur les effets secondaires des neuroleptiques, tels que l'akathisie et les syndromes extra-pyramidaux.

Les effets des benzodiazépines en association avec les neuroleptiques restent généralement modérés et apparaissent plus volontiers avec des doses élevées qui ne sont pas dénuées de risques iatrogènes (sommolence, défaut de vigilance, ataxie, troubles cognitifs, dépendance). Leur prescription demeure soumise aux recommandations déjà édictées et ne saurait être systématique et routinière.

Les benzodiazépines peuvent être utiles lors des décompensations aiguës qui surviennent lors de traitements au long cours. C'est alors principalement leur effet sur l'anxiété et l'agitation qui est mis à profit. [22]

5. Les travaux antérieurs

La surconsommation des psychotropes, en particulier des benzodiazépines est un phénomène connu depuis longtemps. De nombreux travaux ont été réalisés en ambulatoire. Nous avons réalisé un tableau récapitulatif. (tableau à la page suivante)

Ces études ont permis d'identifier le profil des consommateurs de benzodiazépines ainsi que celui des prescripteurs. Nous retrouvons une majorité de femmes parmi les patients sous benzodiazépine. La moyenne d'âge est de 60 ans et ces patientes sont souvent polymédiquées. Concernant les prescripteurs, les études révèlent que ce sont surtout des hommes d'environ 50 ans. [26,27,37]

Les molécules prescrites sont des molécules apparentées benzodiazépines ou bien des anxiolytiques tels que le bromazepam ou le lorazepam. [27,32]

Les différents travaux se sont intéressés aux déterminants de la prescription de benzodiazépines. Les problèmes d'insomnie et d'anxiété sont des motifs fréquemment évoqués. Selon une étude menée par l'InVs (Institut de Veille sanitaire) 60% des médecins généralistes déclarent ne pas utiliser de critères pour établir le diagnostic des troubles anxio-dépressifs. [36]

Par ailleurs lors des renouvellements d'ordonnances, les patients sont souvent demandeurs de leurs traitements. [33,37] Effectivement, 90% des patients prennent leurs traitements depuis plusieurs années ainsi, les renouvellements deviennent systématiques notamment lorsque un sevrage paraît impossible selon le médecin. [35]

Pour approfondir, certaines études se sont attachées au point de vue des médecins. Les objectifs de ces enquêtes étaient de recueillir leurs avis sur la consommation des benzodiazépines ainsi que sur les problèmes de dépendance associés. La conclusion de ces travaux a montré un sentiment de découragement et d'impuissance. De nombreux médecins reconnaissent avoir rencontré des problèmes de pharmacodépendance aux benzodiazépines. [25,35] Ils ont du mal à respecter les recommandations de prescriptions. Les causes évoquées sont le manque de temps et la pression des patients. Pourtant, ils sont conscients qu'au long cours, l'intérêt de ces traitements est discuté, notamment chez la personne âgée. La prévention des pharmacodépendances paraît complexe.

Pour finir, des solutions sont abordées. Le pharmacien apparaît comme un acteur principal que ce soit dans l'information aux patients des risques liés aux traitements mais aussi dans la détection des abus et des pharmacodépendances. Les médecins proposent de diminuer les conditionnements, d'augmenter la fréquence des formations médicales, d'améliorer les campagnes de prévention, d'entretenir un lien avec les psychiatres et de discuter des moyens de prise en charge non médicamenteux avec les patients. La question d'un non-remboursement des benzodiazépines est aussi évoquée. [25,31]

Année/type	Objectifs	Méthodologie et limites	Thèmes abordés	Conclusion
1989 Enquête descriptive [23]	Evaluation de la dépendance: Connaître l'appréciation de chaque médecin sur la consommation des <u>médicaments psychotropes</u> , l'ampleur des problèmes de <u>dépendance</u> , leur <u>place</u> relative par rapport aux abus.	- Critères d'inclusion : Médecins généralistes de Loire Atlantique, ici 854. - Questionnaires postés aux médecins généralistes recensés dans l'annuaire téléphonique. - 15 questions dont 5 à mode réponse ouverte. Anonyme. - Esprit semi-directif : pas de définition précise des termes employés. - 3 niveaux : l'expérience récente du médecin avec les toxicomanes, ses conceptions théoriques personnelles à propos de la pharmacodépendance et son analyse de la place du médecin dans les problèmes de dépendance, et enfin ses idées de prévention possible. - Limites : Enquête basée sur le volontariat et la motivation des médecins.	Estimation par le médecin : Partie1 : problèmes de toxicomanie au cours des 12 derniers mois ? Partie2 : quels produits ? quels types de problèmes ces patients posent ? avez vous adressé le patient vers un centre spécialisé ? lequel ? ces patients ont-ils l'habitude de fréquenter ces centres ? Partie3 : définition d'une pharmacodépendance parmi 3 items : dépendance physique, dépendance psychique, tolérance, la tolérance est-elle toujours associée à la dépendance ? Partie 4 : Quels médicaments en cause ? fréquence du problème ? Partie5 : moyens de prévention des abus ? Partie6 : estimez-vous qu'il existe une surconsommation en France ?	Taux de réponse : 18,6% Les toxicomanes : 38% des médecins répondants ont rencontré un toxicomane ces 12 derniers mois. Place prépondérante des dérivés morphiniques et BZD. Certains médecins considèrent l'alcool et le tabac comme des toxicomanies. Mise en évidence des polyconsommations. Abus d'amphétamines et d'antidépresseurs. Les médecins généralistes adressent peu les patients vers des centres spécialisés. Les dépendances médicamenteuses : conformité des perceptions des médecins sur la pharmacodépendance avec les définitions de l'OMS. La majorité des médecins reconnaît avoir rencontré des problèmes de pharmacodépendance avec des médicaments qu'ils avaient prescrits. Médicaments concernés : BZD. Patients dépendants BZD : femmes d'âge mur et personnes âgées pour les dépendances à doses thérapeutiques ; hommes jeunes et femmes plus âgées souvent éthylique pour les abus. Prévention : ressentie comme complexe même si les médecins pensent qu'ils sont les principaux acteurs. Rôle pharmacien important . Propositions : réduction du conditionnement, amélioration de l'info, alternative : hypnotiques de dernières générations, collaborations avec les psy... Les médecins sont découragés. Ils ressentent des difficultés d'application des règles de prescriptions.
1991 Enquête épidémiologique [24]	- <u>Incidence et Prévalence des prescriptions d'anxiolytiques et hypnotiques</u> - <u>caractéristiques sociologiques des consommateurs</u> - <u>indications de prescriptions de ces médicaments</u>	- Critères d'inclusion : Médecins généralistes de Bretagne appartenant à un groupe de recherche clinique.	Pas de descriptions dans l'article	- Les consommateurs: femmes, 60 ans ou plus. - Médicaments les + prescrits : les benzodiazépines (17%) - 78% de renouvellement de prescription - fort pourcentage de traitement au long cours (plus de 9 mois)
1993 Enquête prospective [25]	Evaluation qualitative et quantitative de la prescription de BZD et médicaments apparentés dans le secteur sanitaire de Colmar en médecine générale.	- Durée de l'enquête : 1 semaine - Questionnaires envoyés aux médecins généralistes (225)	Questionnaire rempli par les médecins généralistes : - <u>renseignements concernant le praticien</u> : année d'installation, exercice en milieu rural, semi-rural, urbain, nombre d'actes effectués durant la semaine. - <u>renseignement patient</u> : sexe, âge, produits, indication, renouvellement, demande express du patient.	- 76 médecins ont répondu. - Age moyen : 59 ans - Surtout des femmes - Prescription des BZD à visée anxiolytique et hypnotique - 1 seule BZD mais parfois 2 (11%) - Temesta surtout puis Lexomil... - 81% des ordonnances sont des renouvellements 70% des demandes express - Pour une première prescription : demande express : 32%, moyenne d'âge plus basse, bromazépam en 1^{er}.

Année/type	Objectifs	Méthodologie et limites	Thèmes abordés	Conclusion
1995 Enquête descriptive [26]	Connaître l'appréciation personnelle de chaque médecin sur ses <u>habitudes de prescriptions</u> et la façon dont il voit le <u>profil de ses consommateurs de BZD</u>	- Critères d'inclusion : 12 médecins d'un canton. - Questionnaire remis à chaque médecin. - Limites : Enquête basée sur le volontariat et la motivation des médecins.	Estimation par le médecin : - Prévalence ? - Quelle est la tranche d'âge concernées par la consommation de psychotropes ? - Motifs de prescriptions ? - Durée de prescription ?	Prévalence : les médecins estiment que 15% de leurs ordonnances comportent un anxiolytique. La tranche d'âge consommant le plus de psychotropes est 45-65 ans selon les médecins. Ils sous estiment la forte consommation des personnes âgées. Motifs de prescriptions : anxiété réactionnelle surtout puis anxiété, dépression et enfin insomnie. Durée de prescription : anxiolytique : 50% des prescriptions sont supérieures à 6 mois hypnotique : 80% des prescriptions sont supérieures à 6 mois.
1995 Enquête Rétrospective [26]	Prescriptions de <u>BZD</u> par les médecins généralistes. Reflet des <u>habitudes</u> d'une population de 10 000 habitants	- Critères d'inclusion : médecins généralistes du canton choisi 12 médecins. - Sur 6 mois recueil des données à partir de l'ordonnancier d'une pharmacie. Document qui regroupe l'ensemble des ordonnances. 6534 ordonnances - Deux temps : - Sélection des ordonnances comportant au moins 1 psychotrope -> prévalence - Etude sur les BZD	- Population étudiée : âge, taux d'activité, taux de chômage - Répartition des ordonnances par mois - Psychotropes : Prévalence, Evolution par mois, répartition en fonction du sexe - BZD: évolution par mois, répartition en fonction du sexe, âge, association avec d'autres psychotropes, avec un antidépresseur... - Anxiolytiques : Répartition selon les classes, répartition en fonction de leur demi vie - Hypnotiques : évolution par mois, répartition par classe,	Population étudiée : Population semi rurale, Population âgée, taux d'activité inférieur à la moyenne nationale, taux de chômage important. Psychotropes : août et octobre : taux de prescription les plus importants. (25%). Surtout des femmes (66%). Benzodiazépines (BZD) : 14% des ordonnances possèdent une BZD. Août et octobre : période où il y a le plus de prescriptions de BZD, septembre période la moins importante. Majorité de femmes (70%). Prescription des BZD surtout après 40 ans. Age moyen femme : 70 ans. Homme : 58 ans. 30% des ordonnances de BZD sont associées avec un autre psychotrope. 15% avec un antidépresseur. Classe des BZD : anxiolytique (82%) Hypnotique (18%) Anxiolytiques : 14% des prescriptions. majorité de BZD. BZD à demi vie intermédiaire surtout. Hypnotiques : 8% des prescriptions. Majorité des prescriptions en octobre et en août.

Année/type	Objectifs	Méthodologie et limites	Thèmes abordés	Conclusion
1999 Etude transversale sur les bases de données de l'assurance maladie [27]	Prescription et utilisation du Zopiclone dans le Finistère Sud. Identification des consommateurs excessifs.	- Critères d'inclusion : Délivrances de zopiclone présentées à remboursement par l'assurance maladie sur 6 mois (juillet à août 1999) - Examen par le médecin conseil des patients à forte consommation. - 590 médecins, 1207 prescriptions.	- Le zopiclone, coût de l'ensemble des hypnotiques remboursés dans la circonscription, profil des utilisateurs...	- Zopiclone : 40% du coût des hypnotiques remboursés, 47% des signalements pour délivrance de quantités aberrantes. Plus de 3% des assurés ont obtenu une délivrance de ce produit durant cette période. - Population des consommateurs : l'insomniaque passager (1-3 mois de traitement) (64%), l'insomniaque chronique (traitement supérieur à 3 mois) (30%), l'insomniaque « psychiatrique » (posologie au delà des recommandations) (6%). - Les prescriptions permettent à 6% des utilisateurs d'obtenir une quantité de zopiclone supérieure à la posologie maximale de 1/j et à 43% des utilisateurs de plus de 65 ans de dépasser le seuil recommandé d'1/2 comprimé par jour.
2000 Enquête descriptive [28]	<u>Le sevrage aux BZD :</u> Evaluation des pratiques des médecins généralistes	- Critères d'inclusion : Médecins généralistes de Loire-Atlantique. - Questionnaires envoyés à 960 médecins - 5 questions : ouvertes et fermées - Enquête : étude de pratiques avec en plus une comparaison entre médecins installés de plus de 10 ans et ceux installés depuis moins de 10 ans. - Limites : Enquête basée sur le volontariat et la motivation des médecins.	Estimation par le médecin : 1. Quelles sont pour vous les conséquences à long terme du traitement par BZD ? 2. Distinction entre syndrome de sevrage et rebond d'anxiété à l'arrêt d'un traitement par BZD ? 3. Solutions pour prévenir ces problèmes ? 4. Quels types de patients consommateurs chroniques de BZD voulez-vous sevrer et dans quel cas cela semble-t-il impossible ? 5. Etes-vous favorable aux mesures visant à diminuer la consommation de BZD ?	- Taux de réponse : 15,3% - Conséquences à long terme : risque de dépendance évoqué par plus de 82% des médecins mais ils sont sensibles aussi aux troubles de la mémoire. Par contre, l'association BZD, personnes âgées et risque de chute, troubles de la vigilance, potentialisation par l'alcool et atteintes hépatiques sont peu évoqués. - syndrome de sevrage/rebond d'anxiété : définition du syndrome de sevrage bien connue des médecins mais le phénomène de rebond est mal connu car difficile à distinguer par rapport au sevrage. - Solutions : décroissance progressive (85%), Substitution par une autre molécule puis décroissance progressive (31%), adjonction lors du sevrage d'une autre molécule (61%)... - Types de patients à sevrer : tous, les patients jeunes et les personnes âgées. Ils oublient les personnes âgées chuteuses et les personnes conductrices de machines. - Personnes jugées impossibles à sevrer : personnes âgées, usagers chroniques, personnes qui refusent le sevrage. - Mesures pour diminuer la consommation : les médecins sont favorables au non-remboursement mais ils seraient plus favorables à un non remboursement partiel (patients ALD). Ils sont favorables aux campagnes de prévention, formation personnelle sur les autres types de prise en charge. Ils ne veulent pas de mesures trop strictes. Autres idées ; consultation hospitalière de sevrage, créer des placebos...
2000 Etude transversale sur les bases de données de l'assurance maladie [29]	<u>Médicaments psychotropes :</u> consommation et pratiques de prescription en France.	- Critères d'inclusion patients : au moins un psychotrope remboursé au cours de l'année 2000. 845 436 personnes - 6 classes thérapeutiques : antidépresseurs, anxiolytiques, hypnotiques, neuroleptiques, sels de lithium, traitement des dépendances alcooliques.	- nombre de bénéficiaires d'exonération du ticket modérateur pour ALD, de CMU, de pension d'invalidité, la nature du suivi médical et le nombre de remboursements dans l'année.	- ¼ des assurés a bénéficié d'un remboursement d'un médicament psychotrope. - 55% des femmes après 70 ans. - Anxiolytiques sont les plus utilisés (18%) puis antidépresseurs (10%), hypnotiques (9%), neuroleptiques (3%). - taux annuel de consommateurs de psychotropes ayant eu au moins 4 remboursements pour une même classe thérapeutique était de 11,2%.

Année/type	Objectifs	Méthodologie et limites	Thèmes abordés	Conclusion
2006 Enquête descriptive [30]	Les BZD : - Descriptions des consultations qui amènent à renouveler un traitement au delà de 12 et 4 semaines. Observation de 245 prescriptions	- étude réalisée par 21 internes de médecine générale auprès de 56 médecins maîtres de stage lors de leur passage au cabinet libéral. - observation participante : les internes devaient relever 21 éléments de la consultation	21 éléments de la consultation permettant de caractériser : patient, médecin, diagnostic, contexte de prescription, nature de la discussion préalable au renouvellement du traitement	- Patient : âge élevé, sexe féminin, inactif - Les traitements poursuivis depuis plusieurs années sont moins réévalués. La durée depuis laquelle le traitement est poursuivi est ainsi plus faible quand il existe une discussion préalable au renouvellement. L'âge du patient est aussi plus faible. - La demande des patients de renouvellement, amène les médecins à réévaluer plus souvent leur traitement . - La réévaluation des traitements a lieu dans 60% des cas, les autres cas étant des traitements de longue durée.
2007 étude qualitative [31]	Examiner les points de vues et les attentes des Patients concernant leur première ordonnance de BZD.	- Critères d'inclusion : Patients de plus de 18 ans recevant une BZD pour la première fois en <u>Belgique</u> . (22 patients) - Interview à domicile.	- points de vue et attentes des patients concernant leur première prescription de BZD.	- Les patients demandent « quelque chose » à leur médecin parce qu'ils ont besoin d'aide. - Perception du conflit entre bénéfice / risques de la prise d'une BZD. - 2 stratégies des patients pour justifier leur consommation de BZD : maximiser leurs problèmes et minimiser leurs usages. - Les patients en connaissent peu sur ce médicament même s'ils semblent conscients du risque de dépendance et des effets secondaires d'un traitement continu. - Les patients n'ont pas demandé de leur propre initiative un traitement non pharmacologique mais si on leur propose -> attitude positive.

Année/type	Objectifs	Méthodologie et limites	Thèmes abordés	Conclusion
2007 Enquête descriptive [32]	Description des conditions de renouvellement régulier d'un traitement anxiolytique / hypnotique prescrit depuis au moins 12 mois en médecine générale	- Critères d'inclusion : toute consultation au cours de laquelle un médecin généraliste renouvelle son traitement anxiolytique/ hypnotique qui est pris à une prise quotidienne depuis 12 mois au moins. - Recueil sur 1 journée dans la période donnée. Au cours de la journée le médecin doit repérer toutes les consultations au cours desquelles il renouvelle un traitement hypnotique/ anxiolytique et faire remplir les questionnaires. - 2 Questionnaires : patient/prescripteur - 200 médecins tirés au sort parmi les généralistes et les médecins du conseil de l'ordre.	Questionnaire patient : infos socio-économiques, addictions éventuelles, nombre total de médicaments prescrits pour ce patient (toutes classes confondues), motif initial de prescription d'anxiolytique/ hypnotique, évocation éventuelle des symptômes lors de la consultation ayant justifié cette prescription, prise actuelle ou non de ces médicaments. Questionnaire médecin : partie1 : mêmes questions que patient partie2 : le médecin a-t-il reparlé des symptômes ? Autre forme de prise en charge proposée au patient ? Le patient pourra-t-il un jour se passer de son traitement hypnotique/anxiolytique ? Depuis combien d'années connaît-il le patient ? Est-ce un renouvellement systématique ? Quelle périodicité pour la réévaluation du traitement ? Questionnaire médecin n°2 : données socio-économiques, sa connaissance de recommandations, les interrogations que soulève chez lui le renouvellement au long cours des anxiolytiques/ hypnotiques, le nombre d'actes effectués ce jour au cabinet.	Taux de réponses spontanées faible : 10%. 39 patients d'inclus. Prévalence de la prescription d'anxiolytiques/hypnotiques au long cours : 9.8% Population de consommateurs au long cours : femmes, plus de 60 ans, retraitées, en couple, consommation médicamenteuse de 5.4 médicaments toutes classes confondues, pas de dépendance alcool/ tabac pour la majorité. La prescription : motif : anxiété et troubles du sommeil. Dans la majorité des cas, le traitement a été réévalué (73%). L'impression clinique et l'entretien sont les moyens les plus souvent utilisés pour apprécier l'utilité du traitement. Subjectivité importante dans l'acte de prescrire : ils pensent qu'une personne jeune, consommant moins de médicaments sera sevrée plus facilement. Le renouvellement systématique : prescription systématique lorsqu'un sevrage ne semble pas possible. Propositions de prise en charge non médicamenteuse : les médecins les proposent à 50% de leurs patients traités. Ressenti des médecins : l'impuissance, un rapport de force, renouvellement systématique chez la personne âgée, au long cours l'intérêt de ces traitement est discuté.
2008 Enquête transversale [33]	1 : Analyser les déterminants de la prescription des psychotropes par les médecins généralistes chez le sujet âgé. 2 : Déterminer la prévalence de prescription chez le sujet âgé par les médecins généralistes en ville.	- Critères d'inclusion : Médecins généralistes du réseau sentinelles (967 médecins) et patients traités par psychotrope, âgés de plus de 65 ans. - Questionnaire envoyé par courrier + 2 relances par téléphone ou par mail.	- Pour évaluer les déterminants de la prescription des psychotropes : deux questions dichotomiques (oui/non) et 9 questions de type Likert donnent des infos sur les modalités de prise en charge, les obstacles rencontrés lors du diagnostic des troubles psychiatriques, les barrières lors de la réduction de la prescription, l'accès aux recommandations, et l'opinion sur leur application. - Pour évaluer la prévalence : nombre de personnes vues en consultation le jour du remplissage de l'enquête, nombre de personnes âgées de plus de 65 ans, nombre de personnes parmi ces dernières ayant consulté pour un problème physique ou psychologique, nombre de personnes traitées par un psychotrope.	Taux de participation de 36% 8491 patients 60% des médecins déclarent ne pas utiliser de critères pour établir le diagnostic des troubles anxio-dépressifs chez les sujets de 65 ans et+. Obstacles rencontrés par le médecin généraliste lors du diagnostic : l'absence de recours à un psychiatre, refus des patients à envisager ce type de diagnostic et manque de temps. Les recommandations sont connues. 25% des médecins généralistes travaillent en association avec un psychiatre et ils prescrivent plus de traitement antidépresseurs. 70% des médecins généralistes se sentent désarmés. Dernier patient de plus de 65 vu en consultation et traité par un psychotrope : Patients âgés en moyenne de 77 ans. 70% des traitement étaient prescrits depuis plus de 1 mois. Les médecins déclarent un sevrage impossible pour 58% de leurs patients. Obstacles : refus du patient et non remboursement des psychothérapies.

Année/type	Objectifs	Méthodologie et limites	Thèmes abordés	Conclusion
2008 Enquête descriptive [34]	Habitudes de prescription des hypnotiques en médecine générale et description du profil des consommateurs.	Questionnaire médecin : 8 items adressés à 486 médecins généralistes des Côtes d'Armor. Questionnaire rempli de façon anonyme. Questionnaire patient : à remplir par le patient lors de la consultation pour évaluer la qualité du sommeil. Attribution d'un score. Enquête sur 1 mois et demi	Questionnaire médecin : données socio-économiques du médecin et du patient. Quel médicament est prescrit? 1ère prescription ou renouvellement? Si renouvellement, ancienneté de la prescription, modification posologique? autres psychotropes? thérapeutique complémentaire pour son insomnie? investigation du sommeil réalisée? Causes de la plainte d'insomnie ? Questionnaire patient : questionnaire de sommeil de Spiegel : délai d'endormissement, qualité du sommeil, durée, réveils nocturnes, rêves, état le matin, -> évaluation de l'efficacité du traitement	Taux de réponse : 25% 366 prescriptions d'analysées Profil des généralistes : hommes de 51 ans et plus, installés depuis 20 ans. Les femmes jeunes prescrivent moins d'initiations de traitement et plus de phytothérapie. Profil des utilisateurs : femmes (60 ans), initiation chez les sujets jeunes (47.6 ans), actifs, professions avec surmenage. Insomnie aiguë transitoire et initiale. Les renouvellements concernent les patients les plus âgés dont le sommeil est perturbé par des facteurs physiologiques. La dépendance sera plus importante. Consultation et prescription : patient souvent demandeur de son traitement. Les renouvellements représentent 82.6% des prescriptions. Manque de temps. 3.5% des personnes ont eu un enregistrement polysomnographique de leur sommeil. Hypnotiques les plus prescrits : zolpidem et zopiclone. Respect des règles de posologie (1/j) Phénomènes de tolérance observés chez certains patients avec une augmentation des doses. Ces consommateurs prennent aussi des anxiolytiques et des antidépresseurs en association.

Tableau 1- Récapitulatifs des enquêtes réalisées en ambulatoires concernant les benzodiazépines

PARTIE 2 : enquête BEATLES

1. Protocole

1.1 NAISSANCE DU PROJET

En 2007, dans le cadre de leur formation médicale continue (FMC), une collaboration entre un réseau de médecins généralistes et le service de Pharmacologie clinique du Centre Hospitalier de Nantes a été mise en place et a abouti à l'enquête HOMAGE (Harmonisation et OptiMisation des ordonnAnces en médecine GEnérale). L'objectif de cette enquête était d'analyser et identifier les problèmes rencontrés sur des ordonnances sélectionnées sur un critère volontairement très pragmatique : celles « dont les médecins n'étaient pas fiers » et ce, afin d'améliorer les prescriptions.

La majorité des ordonnances problématiques sélectionnées dans cette enquête comportait des benzodiazépines. Un travail consacré à ces médicaments a donc été décidé : l'enquête BEATLES (Benzodiazépines Et Apparentées, Traitement Long Et Suivi)

1.2 OBJECTIFS DE L'ETUDE

1.2.1 Objectif principal

L'objectif principal est d'évaluer la concordance entre :

- le diagnostic de la pharmacodépendance aux benzodiazépines et molécules apparentées du médecin généraliste chez ses patients
- l'auto évaluation de ces mêmes patients selon les critères DSM-IV de la dépendance.

1.2.2 Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires sont de :

- Caractériser les cas de non concordance
- Caractériser la dépendance en fonction des différentes molécules
- Etudier l'adéquation des prescriptions aux recommandations de bonne pratique en vigueur.

1.3 MATERIELS ET METHODES

1.3.1 Design de l'étude

Cette étude est une étude prospective, transversale et dans laquelle les patients et le médecin évaluent la dépendance aux benzodiazépines et apparentés de manière indépendante et anonyme.

1.3.2 Période de l'étude

Cette étude s'est déroulée sur un trimestre entre février et avril 2009. Cette période a été choisie car elle correspond à la durée maximale de prescription des benzodiazépines anxiolytiques.

1.3.3 Comité de pilotage

La validité scientifique et méthodologique de l'étude a été assurée par un comité de pilotage pluridisciplinaire composé d'experts pharmacologues, de méthodologistes, de représentants des médecins généralistes et d'étudiants en pharmacie.

Ce comité s'est réuni à chaque étape de la mise en place et au cours du déroulement de l'étude.

1.3.4 Populations étudiées

1.3.4.1 Les médecins

Les médecins inclus dans l'étude sont tous les médecins généralistes appartenant au réseau FMC (Formation Médicale Continue), soit onze médecins.

1.3.4.2 Les patients

Les patients inclus dans l'étude sont ceux ayant consulté un des médecins généralistes du réseau et pour lesquels une prescription de benzodiazépine(s) ou apparenté(s) existe ou a été initiée au cours de la période d'étude.

1.3.4.2.1 Critères d'inclusion

- Avoir un traitement par benzodiazépines ou molécules apparentées
- Consentement oral à l'étude
- Ne pas présenter de critères d'exclusion

1.3.4.2.2 Critères d'exclusion

- Difficultés de compréhension et d'expression de la langue française
- Refus de participer à l'étude

1.3.5 Nombre de sujets nécessaires

Ce travail étant exploratoire et pour des raisons de faisabilité, c'est une période d'inclusion qui a été choisie et non un nombre de sujet.

1.3.6 Recueil des données

1.3.6.1 Lieu du recueil de données

Le recueil des données a été réalisé dans leurs cabinets libéraux.

1.3.6.2 Durée de l'étude

Les médecins ont inclus tous les patients remplissant les critères d'inclusion, se présentant en consultation à leur cabinet, pendant une période minimum d'un mois parmi les trois mois de l'enquête, l'élément essentiel étant d'être exhaustif sur la période choisie.

1.3.6.3 Outils de recueil

Deux questionnaires par molécule ont été utilisés pour le recueil des données : un questionnaire médecin (Questionnaire Médecin Molécule : QMM) et un questionnaire patient (Questionnaire Patient Molécule : QPM).

1.3.6.3.1 Questionnaire médecin [Annexe 1]

Le questionnaire médecin est composé de dix-huit questions réparties en quatre parties :

1. Données socio-démographiques et cliniques

Les questions 1 à 3 décrivent le niveau d'étude, l'âge et le sexe du patient.

La question 18 renseigne sur les antécédents du patient (consommation problématique d'alcool, dépendances à des produits illicites ou comportementales).

2. Le(s) médicament(s) étudié(s)

Molécule, durée de prescription, changement de traitement (questions 4 à 6 et questions 9 à 12).

3. Modalités de prescription

Posologie (questions 6 et 7), renouvellement (question 8), indications (questions 13 à 15) et durée prévue du traitement (questions 16).

4. La dépendance du patient

Elle est renseignée par la question 17 : « Ce patient est-il dépendant ? ».

1.3.6.3.2 Questionnaire patient [Annexe 2]

Le questionnaire patient est composé de dix questions.

Il intègre huit questions fermées ou semi-ouvertes qui permettent d'évaluer la dépendance du patient selon les critères officiels du DSM IV et 2 questions particulières : la question 10 et la question 7. La première identifie les traitements autres que benzodiazépines posant problèmes au patient, et la deuxième détermine l'existence de comportements de contournement de prescription.

La *validité de construit* du questionnaire a été basée sur une sélection d'items propres à mesurer les aspects fondamentaux de la dépendance jugés cohérents avec les connaissances théoriques dans le domaine étudié. Ainsi les critères internationaux de la dépendance à une substance du DSM IV ont été choisis. [11]

La *validité de contenu* a été appréciée par un jugement d'experts. Le comité de pilotage, constitué d'experts dans le domaine étudié, a évalué dans quelle mesure les items de l'instrument mesuraient les aspects qu'ils prétendaient mesurer.

Les questions de cette partie du questionnaire ont volontairement été reformulées sous forme de questions fermées, pour éviter les biais d'interprétation. [annexe 3] Trois items ou plus signent une dépendance aux benzodiazépines.

Nous avons inséré parmi les items évaluant la dépendance du patient une question semi-ouverte, la question 7, déterminant l'existence de comportements de contournement de prescription.

Cette question n'entrait pas dans l'évaluation de la dépendance. Mais nous avons souhaité recueillir ces données dans l'objectif de dépister des comportements de contournements de prescriptions ou de recherche de moyens d'obtention des benzodiazépines ou apparentés différents des moyens réglementaires. La voie réglementaire est celle passant par le biais d'une prescription médicale entraînant une délivrance en pharmacie d'officine.

Ces comportements étaient selon l'avis des experts des reflets indirects potentiels de surconsommations et de difficultés du sujet avec les prises de benzodiazépines et apparentés.

1.3.6.4 Passation des questionnaires

Les médecins, après vérification des critères d'inclusion et d'exclusion, informaient les patients sur la nature, le caractère anonyme de l'étude, et le fait qu'ils n'auraient pas connaissance des résultats de l'autoquestionnaire (ceci afin de ne pas modifier la relation médecin-malade). Ils recueillaient ensuite leur consentement oral.

Une fois remplis, les questionnaires étaient mis sous enveloppes cachetées de manière indépendante par les médecins et les patients.

1.3.6.5 Considérations éthiques

Les données recueillies sont totalement anonymes : médecins et patients sont identifiés par un numéro sur l'ensemble des données transmises au CEIP.

Cet anonymat justifie l'absence d'enregistrement à la CNIL de la base informatique.

Par ailleurs, les médecins n'ayant pas connaissance de l'évaluation de la dépendance de leurs patients, la relation médecin-malade n'est en rien modifiée, l'étude est descriptive et ne nécessite pas d'avis d'un CPP (Comité de Protection des Personnes).

1.3.7 Critères de jugement

1.3.7.1 Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal est le taux de concordance entre le diagnostic de dépendance des médecins et l'autoévaluation de la dépendance réalisée par le patient.

Le diagnostic de dépendance du médecin pour son patient correspondait à la réponse à la question 17 du questionnaire médecin : « Ce patient est-il dépendant? ».

Pour évaluer la dépendance du patient, nous avons compté (à partir du questionnaire patient) le nombre d'items du DSM-IV positifs qu'il présentait : selon la définition officielle

du DSM-IV, lorsque le patient présente au moins 3 items positifs, il est considéré comme dépendant ; ceci même s'il n'a pas renseigné tout les items.

Lorsque le patient avait moins de 3 items positifs et que le nombre d'items non renseignés pouvait faire basculer le patient de dépendant à non dépendant nous n'avons pas exploité les résultats et les avons considéré « inclassable ».

1.3.7.2 Critères de jugement secondaires

- Analyse descriptive des cas de non concordance et analyse comparative avec les sujets concordants, à la recherche de déterminants liés aux non concordance.
- Analyse comparative des sujets dépendants en fonction des molécules [Annexe 4,5 et 6: score CEIP, mode opératoire, grille d'interprétation)
- Nous avons créé un item composite qui évalue la conformité globale de la prescription. Cet item est composé de plusieurs critères de conformité définis selon les recommandations de bonne pratique en vigueur:
 - Durée de prescription (4 semaines pour les hypnotiques et 12 semaines pour les anxiolytiques) [14]
 - Posologie (conformité au RCP) [10]
 - Pratiques de renouvellement (réévaluation du patient, ordonnance de complaisance)
 - Indications (par rapport aux indications officielles du RCP)
 - Associations de médicaments psychotropes [17]

1.3.8 Analyse des données

1.3.8.1 Lieu d'analyse

L'ensemble de l'analyse statistique a été effectuée au sein du service de Pharmacologie clinique du CHU de Nantes, au CEIP.

1.3.8.2 Saisie des données

Une base de données a été créée avec le logiciel Excel 2000.
Les variables de la base de données correspondent à l'ensemble des questions des deux questionnaires (médecin et patient).

Les données ont ensuite été saisies à la fin du recueil.

1.3.8.3 Analyse des données

1.3.8.3.1 Analyse descriptive

Les variables quantitatives sont décrites par leur moyenne et écart-type, les variables qualitatives par leurs effectifs et leurs fréquences.

1.3.8.3.2 Analyse comparative

Nous avons utilisé pour l'analyse comparative les tests statistiques usuels (test de Student, test du Chi-2), ainsi que des tests non paramétriques si les conditions de validité des tests paramétriques n'étaient pas respectées (test de Fisher).

Le seuil de significativité des tests était de 5%.

1.3.8.4 Diffusion des résultats

Un rapport présentant les résultats sera diffusé aux médecins du réseau ayant participé à l'étude.

2. Résultats

2.1 RESUME DE L'ANALYSE DESCRIPTIVE

La totalité de cette analyse figure en annexe ainsi que l'analyse comparative. De plus, nous avons réalisé un récapitulatif des effectifs qui est disponible à l'annexe 7.

Cent quatre-vingt six patients ont été inclus dans l'étude par 11 médecins. L'âge moyen des patients est de 56 ans (écart-type :15.91). [étendue : 20 –96] (57.4 ans pour les femmes et 53.2 ans pour les hommes). 32.3% des patients ont plus de 65 ans. (N=184 QMM) La population est composée de 67,2 % de femmes (125) et 31,8 % (59) d'hommes. (N=184 QMM) 30 patients (16,2%) ont des antécédents de consommation problématique d'alcool 29 patients (15,7%) ont des antécédents de consommation de dépendance à des produits licites ou illicites ou comportementales

La molécule la plus prescrite est le bromazepam. Le zolpidem arrive en deuxième position et l'alprazolam en 3eme ; ce classement peut changer en fonction de l'âge et du sexe. Chez les moins de 65 ans, les molécules les plus prescrites sont en première position le bromazepam puis le zolpidem et la zopiclone. Chez les plus de 65 ans, ce sont le bromazepam, le lorazepam et le zolpidem qui sont en tête des prescriptions. Pour les hommes les molécules les plus prescrites sont le bromazepam et l'oxazepam. Pour les femmes les molécules les plus prescrites sont le bromazepam et le zolpidem.

La majorité des prescriptions a été débutée il y a au moins un an. Nous avons 82% (n=165) de prescriptions qui ont débutées il y a plus de 3 mois. Nous retrouvons 27 QMM (12,7%) pour lesquelles il est précisé qu'il s'agit d'une prise occasionnelle (N=212 QMM). La molécule arrivant en première position est le bromazepam, suivie du zolpidem. 26 QMM (13,1%) mentionnent que le patient modifie la posologie de son médecin soit en augmentant les doses soit en les diminuant. (N= 199 QMM renseignées correspondant à 174 patients)

27% des renouvellements (n=58) sont effectués sans avoir vu le patient de manière occasionnelle ou régulière (N=198 QMM renseignés). Pour les renouvellements réguliers sans voir le patient (N=23 QMM), les molécules retrouvées en premiers sont dans 44% des cas le zolpidem (n= 10) et dans 23% des cas le zopiclone (n=5).

Dans 80% des prescriptions (n=123 QMM) la durée initiale prévue n'est pas connue. Quand elle est connue, la durée prévue se situe entre 1-30 jours pour 13,7% des prescriptions (n=21 QMM). Dans 4,0% des cas (n=6) la durée prévue est de plus de trois mois. (N=153 QMM renseignés)

Les hypnotiques ne sont pas uniquement prescrits dans les troubles du sommeil. Nous les retrouvons prescrits dans les troubles anxieux et les conduites addictives autres que benzodiazépines. De la même façon nous pouvons observer que les anxiolytiques sont parfois prescrits dans un but hypnotique.

2.2 EVALUATION DE LA CONCORDANCE

2.2.1 Concordance médecin/patient

Pour évaluer la dépendance du patient, nous avons compté (à partir du QPM) le nombre d'items du DSM-IV positifs qu'il présentait : selon la définition officielle du DSM-IV, lorsque le patient présente au moins 3 items positifs, il est considéré comme dépendant ; ceci même s'il n'a pas renseigné tout les items.

Lorsque le patient avait moins de 3 items positifs et que le nombre d'items non renseignés pouvait faire basculer le patient de dépendant à non dépendant nous n'avons pas exploité les résultats et les avons considéré « inclassables » (IN) .

Lorsque le patient avait une première prescription pour une molécule, nous avons considéré la molécule comme « non évaluable » (NE) par le patient.

Dans l'enquête, nous obtenons 69,5% de concordance (n=89 binômes QPM QMM) et 30,5% de non concordance (n=39 binômes QPM QMM). (N=128 binômes QPM QMM). Pour la concordance médecin/patient, nous avons 40 questionnaires IN, 31 NR (non renseignés) et 14 NE.

2.2.2 Analyse des non concordances

2.2.2.1 Sens des non concordances

Sur les trente-neuf binômes QPM QMM où le médecin et le patient sont non concordants, nous retrouvons :

- 28 binômes QPM QMM (71,8%) où le patient n'est pas dépendant selon les critères du DSM et où le médecin le considère comme dépendant.
- 11 binômes QPM QMM (28,2%) où le patient est dépendant selon les critères du DSM et où le médecin ne le considère pas comme dépendant.

2.2.2.2 Les non concordances et les patients

2.2.2.2.1 Age

- Dans les cas de non concordance (N=36 patients)

L'âge moyen des patients est de 55,9 ans. (Ecart-type : 15,1)

La moyenne d'âge des femmes est de 57,3 ans. (Ecart-type : 14,7) (n= 26 femmes)

La moyenne d'âge des hommes est de 52,2 ans. (Ecart-type : 14,7) (n= 10 hommes)

L'âge s'étend de 27 ans à 88 ans.

La proportion des plus de 65 ans est de 27,8 %. (n=10)

- Dans les cas de concordance (N= 82 patients)

L'âge moyen des patients est de 53,8 ans. (Ecart-type : 15,5)

La moyenne d'âge des femmes est de 55,4 ans. (Ecart-type :16,4) (n=54 femmes)

La moyenne d'âge des hommes est de 50,8 ans. (Ecart-type : 13,3) (n=28 hommes)

L'âge s'étend de 24 ans à 86 ans.

La proportion des plus de 65 ans est de 23,2%.(n=19)

2.2.2.2.2 Sexe

- Dans les cas de non concordance (N=36 patients)

Les femmes représentent 72,2% des patients (n=26). Les hommes représentent 27,8% des patients (n=10).

- Dans les cas de concordance (N=82 patients)

Les femmes représentent 65,8% des patients (n=54). Les hommes représentent 34,2% des patients (n=28).

2.2.2.2.3 Niveau d'étude

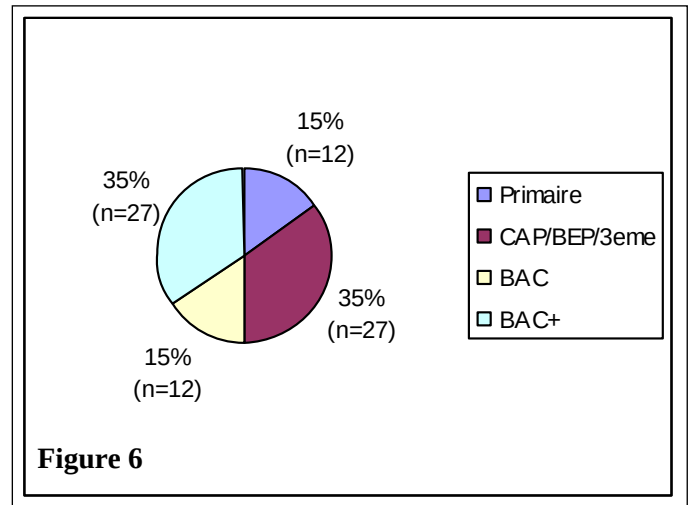
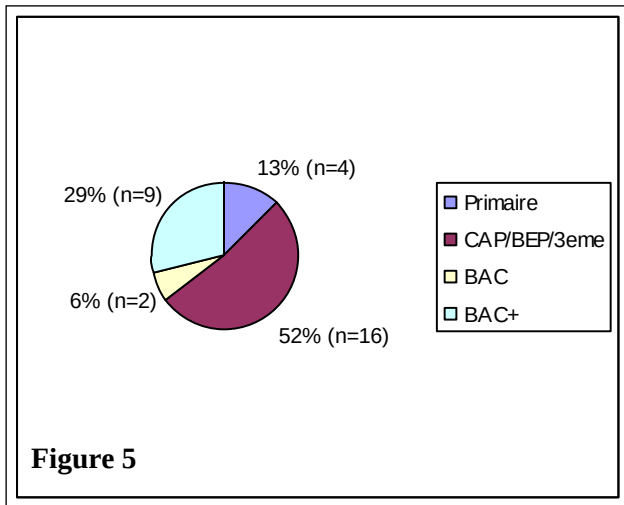


Figure 5- Niveau d'étude des patients non concordants (N=31 patients renseignés)

Figure 6- Niveau d'étude des patients concordants (N= 78 patients renseignés)

La majorité des patients non concordants semblent avoir un niveau correspondant au Cap/BEP/3eme. Chez les patients concordants, la répartition des niveaux d'études paraît plus homogène. Il y a autant de patients ayant un niveau bac plus que ceux ayant un niveau CAP/BEP/3eme.

2.2.2.2.4 Antécédents

○ Dans les cas de non concordance (N=36 patients)

11,1% des patients (n=4 patients) ont des antécédents de consommation problématique d'alcool.

19,4% des patients (n=19 patients) ont des antécédents de dépendance à des produits illicites ou licites ou comportementales.

5,5% des patients (n=2 patients) ont des antécédents de consommation problématique d'alcool et des antécédents de dépendance à des produits illicites, licites ou comportementales.

○ Dans les cas de concordance (N=82 patients)

20,7% des patients (n=17 patients) ont des antécédents de consommation problématique d'alcool.

18,3% des patients (n=15 patients) ont des antécédents de dépendance à des produits illicites ou licites ou comportementales.

3,6% des patients (n=3) ont des antécédents de consommation problématique d'alcool et des antécédents de dépendance à des produits illicites, licites ou comportementales.

2.2.2.3 Les non concordances et les molécules

2.2.2.3.1 Les molécules prescrites

Nous avons choisi de garder uniquement les molécules avec un effectif supérieur ou égal à deux.

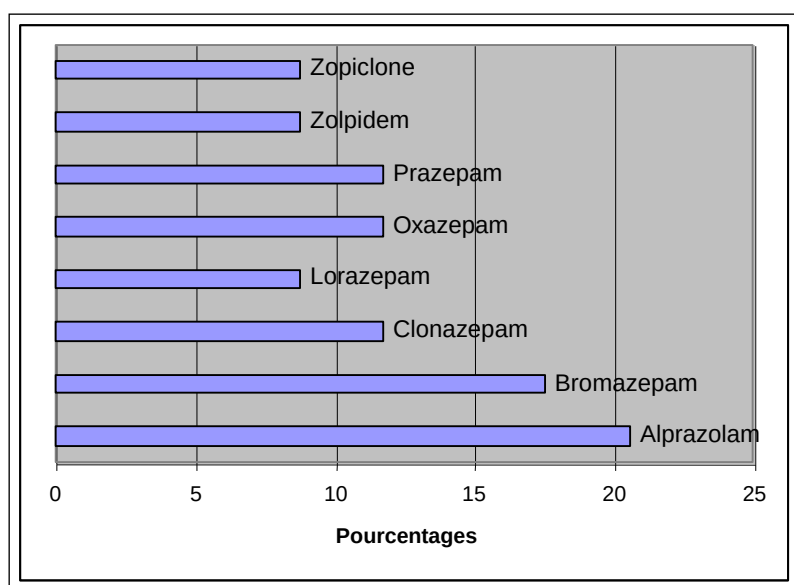


Figure 7- Les molécules prescrites chez les patients non concordants (N= 34 molécules)

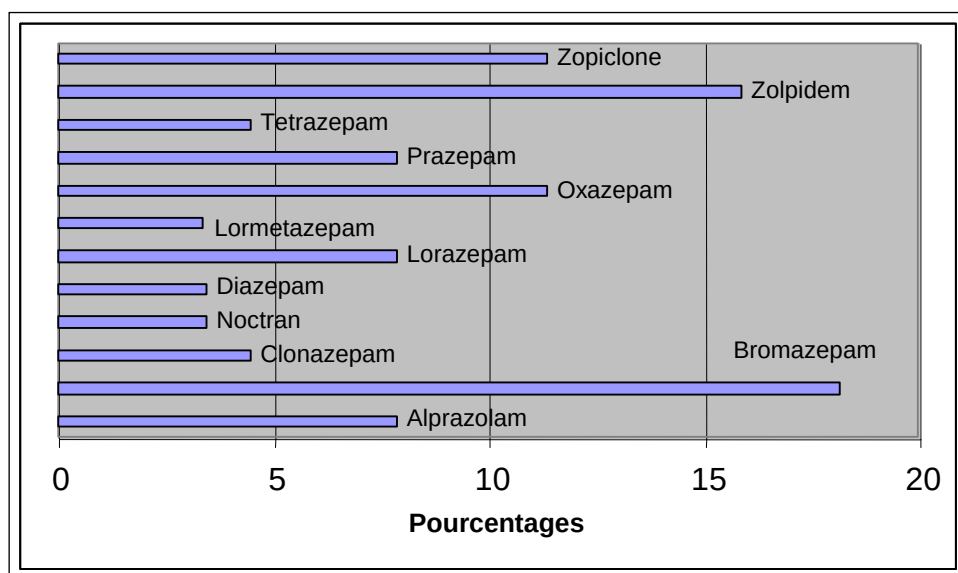


Figure 8- Les molécules prescrites chez les patients concordants (N= 88 molécules)

Molécules	Pourcentages	Effectifs
Alprazolam	20,6	7
Bromazepam	17,6	6
Clonazepam	11,8	4
Lorazepam	8,8	3
Oxazepam	11,8	4
Prazepam	11,8	4
Zolpidem	8,8	3
Zopiclone	8,8	3

Tableau 2- Effectifs et pourcentages des molécules prescrites chez les patients non concordants (N=34 molécules)

Molécules	Pourcentages	Effectifs
Alprazolam	7,9	7
Bromazepam	18,2	16
Clonazepam	4,5	4
Noctran	3,5	3
Diazepam	3,5	3
Lorazepam	7,9	7
Lormetazepam	3,4	3
Oxazepam	11,4	10
Prazepam	7,9	7
Tetrazepam	4,5	4
Zolpidem	15,9	14
Zopiclone	11,4	10

Tableau 3- Effectifs et pourcentages des molécules prescrites chez les patients concordants (N= 88 molécules)

Chez les patients non concordants, les molécules les plus prescrites semblent être des molécules anxiolytiques telles que le bromazepam et l'alprazolam, alors que chez les patients concordants, les molécules hypnotiques telles que le zolpidem et le zopiclone paraissent plus prescrites. Chez les patients concordants, le bromazepam apparaît comme étant la benzodiazépine la plus prescrite.

2.2.2.4 Les non concordances et la prescription

2.2.2.4.1 Modification de la posologie par le patient

○ Dans les cas de non concordance

Pour 7,9% des QMM (n=3), nous pouvons penser que les patients modifient la posologie de leur médecin, soit en augmentant les doses, soit en les diminuant. (N=38 QMM renseignées)
Sur les 3 QMM, 2 QMM (66,7%) correspondent à une diminution de posologie par le patient et 1 QMM (33,3%) correspond à une augmentation de posologie par le patient.

○ Dans les cas de concordance

Pour 12,2% des QMM (n=10), nous pouvons penser que les patients modifient la posologie de leur médecin soit en augmentant les doses soit en les diminuant. (N=82 QMM renseignées)

Sur les 10 QMM, 4 QMM (4,9%) correspondent à une diminution de posologie par le patient et 6 QMM (95,1%) correspondent à une augmentation de posologie par le patient.

2.2.2.4.2 Délai entre la première prescription et la prescription actuelle

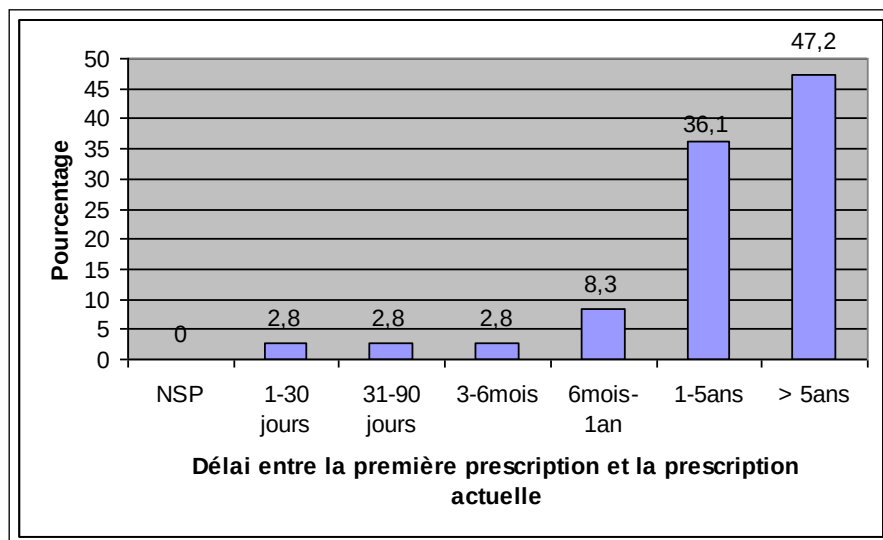


Figure 9- Délais entre les premières prescriptions et les prescriptions actuelles chez les patients non concordants (N= 36 QMM renseignés)

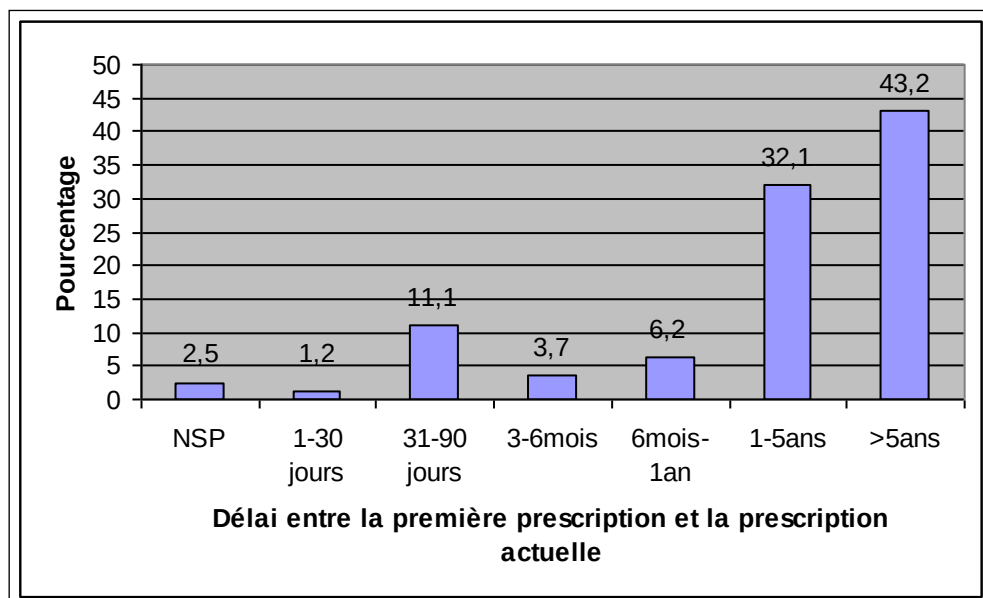


Figure 10- Délais entre les premières prescriptions et les prescriptions actuelles chez les patients concordants (N= 81 QMM renseignés)

Dans notre étude, nous retrouvons majoritairement des traitements ayant débuté depuis plusieurs années.

Nous obtenons 94,4% (n=34) de QMM correspondant à des prescriptions qui ont débutées il y a plus de 3 mois pour les non concordants et 85,2% (n=69 QMM) pour les non concordants.

Délais	Pourcentages	Effectifs
NSP	0	0
1-30 jours	2,8	1
31-90 jours	2,8	1
3-6mois	2,8	1
6mois-1an	8,3	3
1-5ans	36,1	13
> 5ans	47,2	17

Tableau 4- Effectifs et pourcentages des délais entre les premières prescriptions et les prescriptions actuelles chez les patients non concordants (N=36 QMM renseignés)

Délais	Pourcentages	Effectifs
NSP	2,5	2
1-30 jours	1,2	1
31-90 jours	11,1	9
3-6mois	3,7	3
6mois-1an	6,2	5
1-5ans	32,1	26
>5ans	43,2	35

Tableau 5- Effectifs et pourcentages des délais entre les premières prescriptions et les prescriptions actuelles chez les patients concordants (N=81 QMM renseignés)

2.2.2.4.3 Prise occasionnelle

○ Dans les cas de non concordance

Nous obtenons 10,3% (n=4) de QMM correspondant à des prescriptions pour lesquelles les molécules sont prises de façon occasionnelle. (N=39 QMM)

○ Dans les cas de concordance

Nous obtenons 11,2% (n=10) de QMM correspondant à des prescriptions pour lesquelles les molécules sont prises de façon occasionnelle.(N=89 QMM)

2.2.2.4.4 Renouvellements

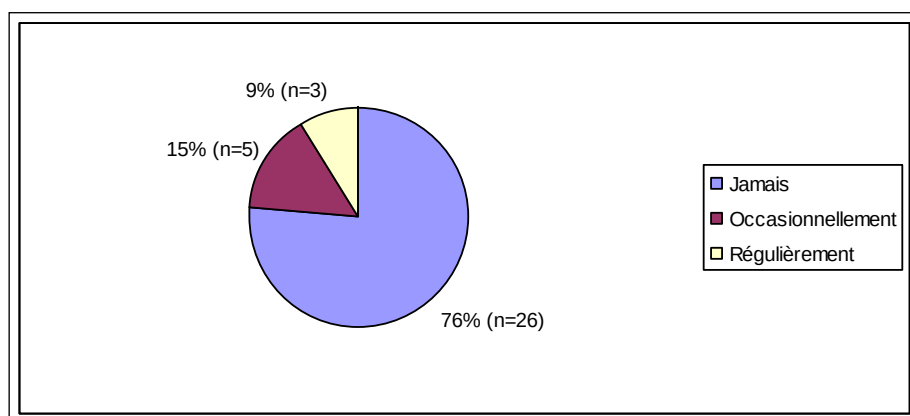


Figure 11- Les renouvellements sans voir le patient dans les cas de non concordance (N=34 QMM renseignés)

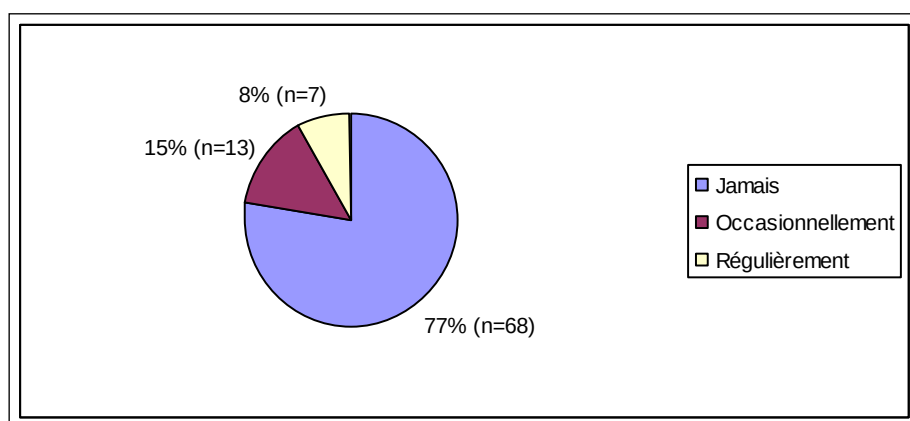


Figure 12- Les renouvellements sans voir le patient dans les cas de concordance (N=88 QMM renseignés)

Dans les deux cas, 23% des QMM correspondent à des prescriptions où des renouvellement ont été effectués sans avoir vu le patient, de façon occasionnelle ou régulière.

2.2.2.4.5 Remplacement d'une benzodiazépine

○ Dans les cas de non concordance

15,8% des QMM (n=6) correspondent à des prescriptions pour lesquelles nous avons observé un changement de benzodiazépines dans le traitement du patient. (N=38 QMM renseignés)

○ Dans les cas de concordance

15,1% des QMM (n=13) correspondent à des prescriptions pour lesquelles nous avons observé un changement de benzodiazépines dans le traitement du patient. (N=86 QMM renseignés)

2.2.2.5 Les non concordances et les indications

2.2.2.5.1 Indications actuelles

Indications actuelles	Effectifs (pourcentages)
Troubles du sommeil	19 (37,2)
Anxiété réactionnelle ou d'adaptation à un événement	10 (19,6)
Autres	5 (9,8)
Conduites addictives autres que les benzodiazépines	4 (7,8)
Signes anxieux associés à des signes dépressifs	3 (5,9)
Troubles anxieux généralisés	3 (5,9)
Attaques de panique, d'angoisse, phobique	3 (5,9)
Ne sait pas	2 (3,9)
Troubles du sommeil avec retentissement diurne	1 (2,0)
Signes anxieux associés à des troubles psychotiques	1 (2,0)

Tableau 6- Les indications actuelles dans les cas de non concordance (N= 51 indications correspondant à 37 molécules)

Indications actuelles	Effectifs (pourcentages)
Troubles du sommeil	49 (42,6)
Signes anxieux associés à des signes dépressifs	25 (21,7)
Conduites addictives autres que les benzodiazépines	12 (10,4)
Autres	9 (7,8)
Troubles anxieux généralisés	9 (7,8)
Troubles du sommeil avec retentissement diurne	4 (3,6)
Attaques de panique, d'angoisse, phobique	3 (2,6)
Ne sait pas	2 (1,7)
Signes anxieux associés à des troubles psychotiques	1 (0,9)
Anxiété réactionnelle ou d'adaptation à un événement	1 (0,9)

Tableau 7- Les indications actuelles dans les cas de concordance (N=115 indications correspondant à 86 molécules)

Dans les deux cas, les benzodiazépines et apparentés sont prescrites en majorité pour des problèmes de troubles du sommeil.

Dans les cas de non concordance, les indications retrouvées ensuite sont les anxiétés réactionnelles ou d'adaptation à un événement puis les conduites addictives autres que BZD. Nous pouvons aussi noter que dans 4% des cas, les médecins semblent prescrire sans connaître l'indication.

Dans les cas de concordance, les indications retrouvées ensuite sont les signes anxieux associés à des signes dépressifs puis les conduites addictives autres que les benzodiazépines. Nous pouvons aussi noter que dans 2% des cas, les médecins semblent prescrire sans connaître l'indication.

2.2.2.6 Les non concordances et les items du DSM

- Dans les cas de non concordance

Dans les cas de non concordance, le nombre moyen d'items du DSM est de 2,2. (Ecart-type : 1,2) (N= 31 QPM totalement renseignées).

Nous avons 28,2% de QPM (n=11) correspondants à des patients dépendants aux BZD selon les critères du DSM et 71,8 % de QPM (n=28) correspondants à des patients non dépendants aux benzodiazépines selon les critères du DSM. (N= 39 QPM renseignés)

- Dans les cas de concordance

Dans les cas de concordance, le nombre moyen d'items du DSM est de 3,1. (Ecart-type : 1,9) (N= 68 QPM totalement renseignées).

Nous avons 66,3% de QPM (n=59) correspondants à des patients dépendants aux BZD selon les critères du DSM et 33,7% de QPM (n=30) correspondants à des patients non dépendants aux benzodiazépines selon les critères du DSM. (N= 89 QPM renseignés)

2.2.2.7 Les non concordances et les scores CEIP

- Dans les cas de non concordance

Le score CEIP moyen est de 4,7. (Ecart-type :2,8) (N=31 QPM totalement renseignés)

- Dans les cas de concordance

Le score CEIP moyen est de 8,3.(Ecart-type : 5,9) (N=68 QPM totalement renseignés)

2.2.2.8 Les non concordances par médecin

Les médecins	Pourcentages de concordance	Effectifs
M1	40	15
M6	50	6
M14	57,1	7
M10	62,5	8
M3	66,7	15
M4	73,3	15
M8	73,3	15
M9	76,9	26
M16	80	5
M5	85,7	7
M2	100	9

Tableau 8- Les pourcentages de concordance par médecins (N= 128 binômes QMM QPM)

Les médecins les moins concordants avec leurs patients sont les médecins 1,6 et 14.

2.3 CARACTERISATION DE LA DEPENDANCE

2.3.1 Evaluation de la dépendance

2.3.1.1 Evaluation de la dépendance selon le médecin

Selon les médecins, 66,8% de patients (n= 125 QMM) sont dépendants aux benzodiazépines ou apparentés (N=187 QMM ce qui correspond à 103 patients).

2.3.1.2 Auto-évaluation de la dépendance selon les critères du DSM-IV

La dépendance selon le DSM-IV est définie par la présence d’au moins 3 items positifs parmi les 7. Le nombre moyen de critères positifs est de 2.8. (N= 105 QPM totalement renseignés)

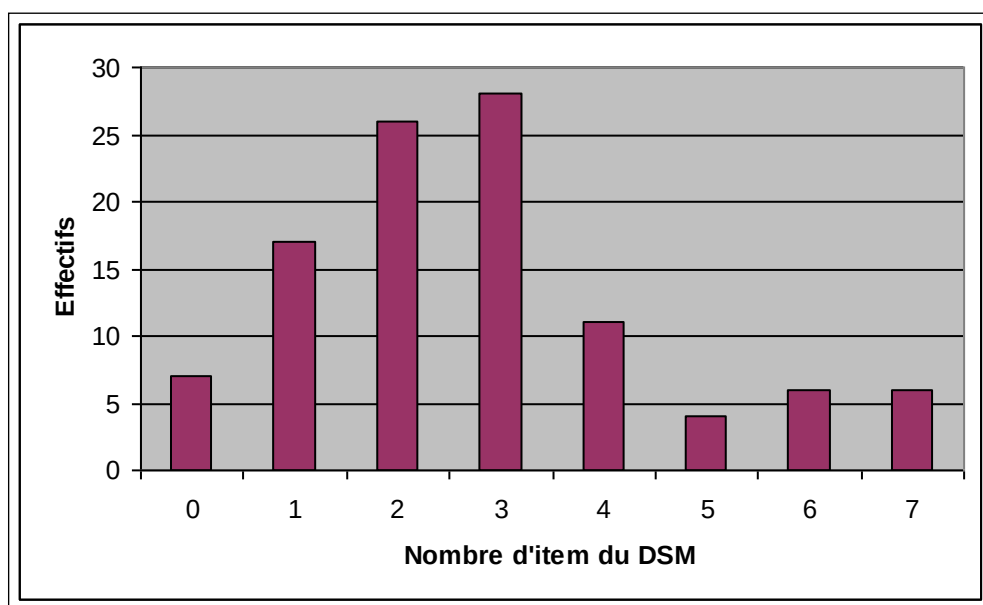


Figure 13- Répartition du nombre d’items positifs du DSM IV (N=105 QPM)

Lorsque le patient avait moins de 3 items positifs et que le nombre d’items non renseignés pouvait faire basculer le patient de dépendant à non dépendant nous n’avons pas exploité les résultats et avons considéré le patient comme « inclassable » pour cette molécule.

Lorsque le patient avait une première prescription pour une molécule, nous avons considéré la molécule comme « non évaluable » par le patient.

Pour la dépendance du patient selon les critères du DSM, nous avons 40 QPM pour lesquelles le patient est « inclassable », 14 QPM « non évaluable » et 22 QPM non remplis par les patients.

Sur 137 QPM exploitables, les patients ont répondu positivement à 3 items ou plus du DSM-IV dans 54% des cas (74 QPM ce qui correspond à 66 patients) et dans 46% des cas (63 QPM ce qui correspond à 60 patients environ), il y avait moins de 3 items positifs.

2.3.1.2.1 Auto-évaluation de la dépendance selon les molécules

Pour ces graphiques, nous avons pris en compte uniquement les molécules qui avaient un effectif supérieur ou égal à deux.

- Lorsque le patient est non dépendant selon les critères du DSM

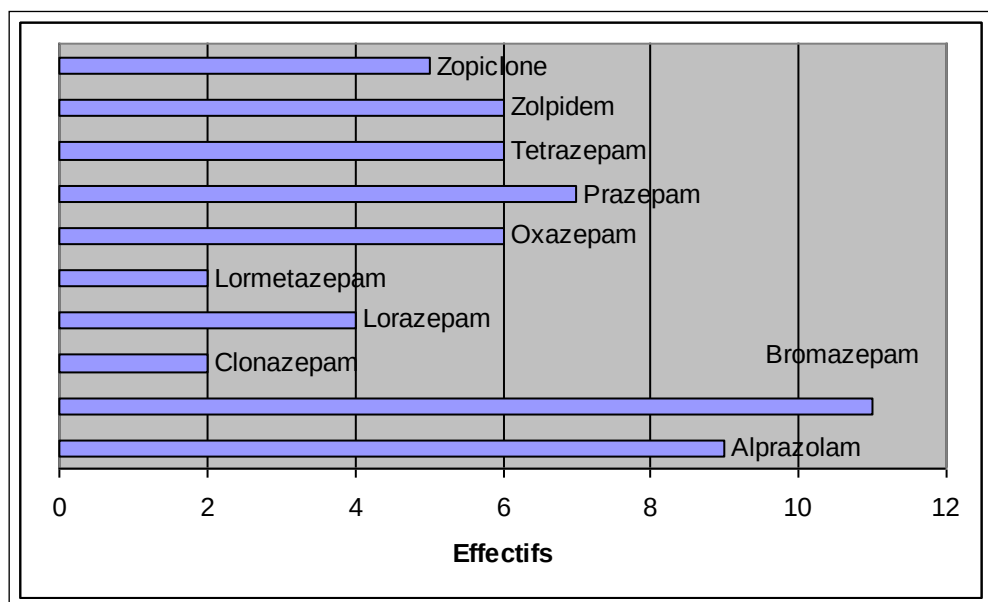


Figure 14- Les molécules prescrites chez les patients non dépendants selon les critères du DSM (N=58 molécules)

Molécules	Effectifs (Pourcentages)
Alprazolam	9 (16)
Bromazepam	11 (19)
Clonazepam	2 (3)
Lorazepam	4 (8)
Lormetazepam	2 (3)
Oxazepam	6 (10)
Prazepam	7 (12)
Tetrazepam	6 (10)
Zolpidem	6 (10)
Zopiclone	5 (9)

Tableau 9- Effectifs et pourcentages des molécules prescrites chez les patients non dépendants selon les critères du DSM (N=58 molécules)

- Lorsque le patient est dépendant selon les critères du DSM

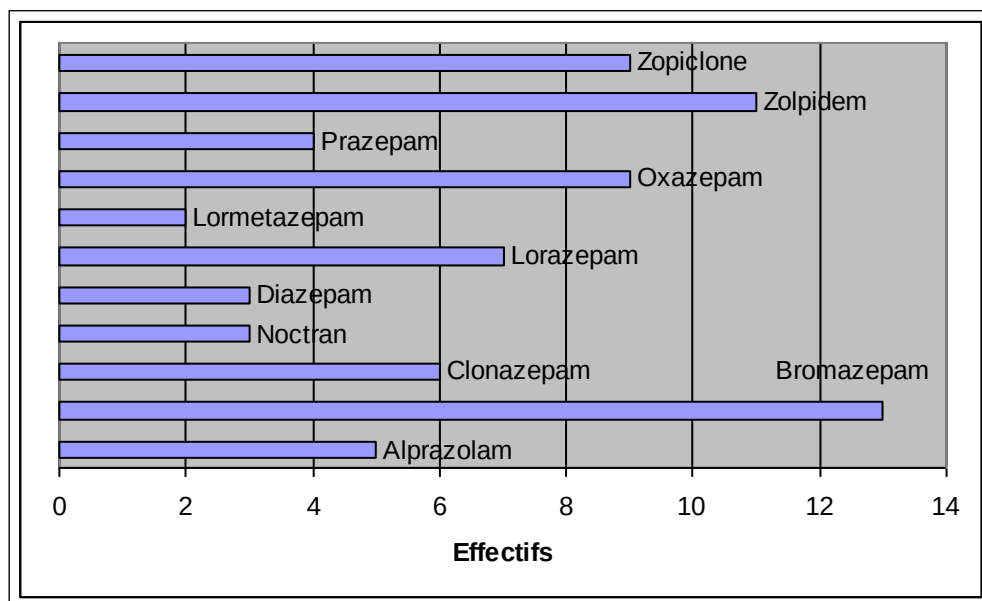


Figure 15- Les molécules prescrites chez les patients dépendants selon les critères du DSM (N= 72 molécules)

Molécules	Effectifs (Pourcentages)
Alprazolam	5 (7)
Bromazepam	13 (18)
Clonazepam	6 (8)
Noctran	3 (4)
Diazepam	3 (4)
Lorazepam	7 (10)
Lormetazepam	2 (3)
Oxazepam	9 (13)
Prazepam	4 (5)
Zolpidem	11 (15)
Zopiclone	9 (13)

Tableau 10- Effectifs et pourcentages des molécules prescrites chez les patients dépendants selon les critères du DSM (N=72 molécules)

Il semble se dégager une tendance chez les patients dépendants vers des molécules hypnotiques, ainsi que l'oxazepam, alors que chez les patients non dépendants, des molécules plus anxiolytiques, comme l'alprazolam. Le bromazepam est toujours en tête dans les deux populations mais nous n'avons pas la puissance nécessaire pour l'affirmer statistiquement.

2.3.2 Caractérisation de la dépendance

2.3.2.1 Sévérité de la dépendance

Le score CEIP moyen est de 7,2. (Ecart-type de 5,4) (N=105 molécules)

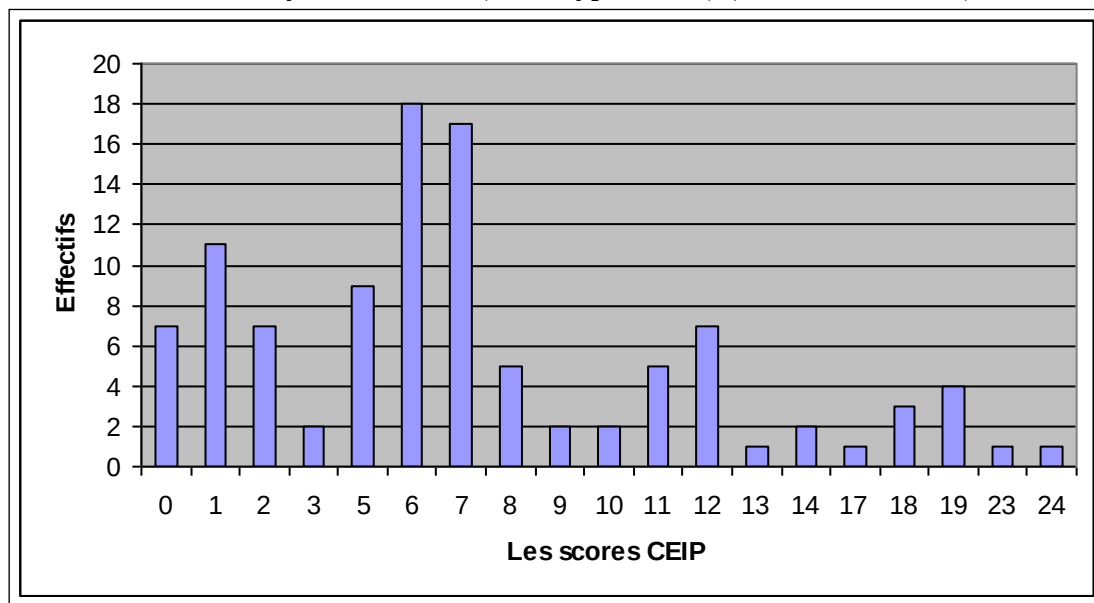


Figure 16- Répartition des scores CEIP (N=105 molécules)

Pour le calcul des scores, nous avons uniquement gardé les scores sur 24.

Les scores les plus fréquemment retrouvés se trouvent entre 6 et 7. Les scores de 0 et de 1 sont aussi fréquents. Néanmoins les scores sur 24 sont peu nombreux.

Les scores	0	1	2	3	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	17	18	19	23	24
Effectifs	7	11	7	2	9	18	17	5	2	2	5	7	1	2	1	3	4	1	1
(Pourcentages)	(7)	(10)	(7)	(2)	(9)	(17)	(16)	(4)	(2)	(2)	(4)	(7)	(1)	(2)	(1)	(3)	(4)	(1)	(1)

Tableau 11- Effectifs et pourcentages des scores CEIP (N=105 molécules)

Nous avons 44,1% de molécules qui obtiennent un score non renseigné (n=94 QPM) et 6,7% de molécules non évaluables (n=14 QPM) sur 213 molécules.

○ Rappel des items :

Item 1: tolérance (diminution effet ou augmentation des doses pour obtenir le même effet qu'au début)

Item 2: symptômes de sevrage à l'arrêt ou substitution pour les éviter

Item 3: doses supérieures ou durée supérieure à ce qui était prévue

Item 4 : désir, essai infructueux d'arrêter la consommation

Item 5 : temps passé pour obtenir, consommer ou récupérer de l'utilisation du(es) médicaments ou substance(s)

Item 6 : problèmes relationnels ou professionnels liés à la consommation

Item 7 : persistance de la consommation malgré des problèmes de santé causés par la consommation.

Item 8 : comportement de transgression

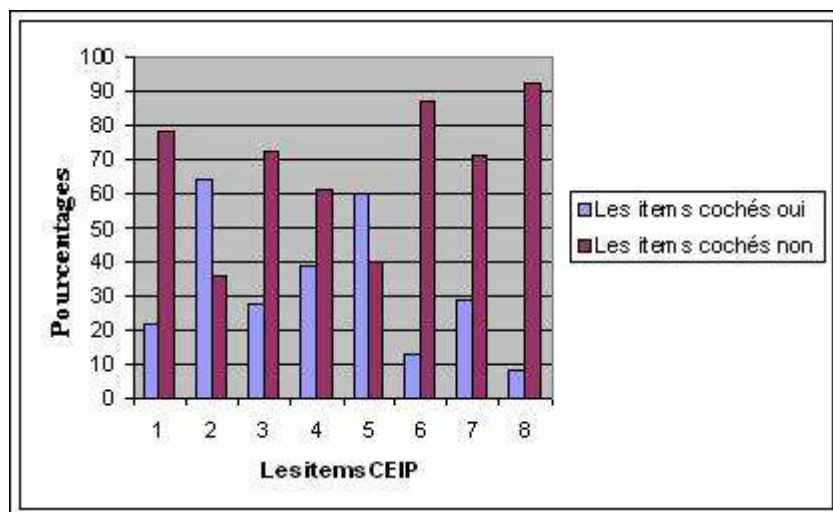


Figure 17- Pourcentages de réponses positives et négatives aux items CEIP lorsque ces items sont renseignés

Les items de dépendance cochés oui dans les questionnaires sont surtout les items 2 et 5.

Les items	1	2	3	4	5	6	7	8
Cochés oui:	38	101	47	63	101	19	43	12
effectifs	(22)	(64)	(28)	(39)	(60)	(13)	(29)	(8)
(pourcentages)								
Cochés non:	134	58	119	100	66	121	103	141
effectifs	(78)	(36)	(72)	(61)	(40)	(87)	(71)	(92)
(pourcentages)								
NE : effectifs	14	14	14	14	14	14	14	14
NR : effectifs	27	40	33	36	32	59	53	46

Tableau 12- Effectifs et pourcentages des réponses aux items CEIP lorsque ces items sont renseignés

2.3.2.1.1 Analyse des items hypnotiques

- Analyse quantitative :

Nous avons 66 molécules hypnotiques.

Le score CEIP moyen pour les hypnotiques est de 7,8 (Ecart-type : 5,3) en se basant sur 33 molécules où le score est renseigné sur l'ensemble des items.

- Analyse qualitative :

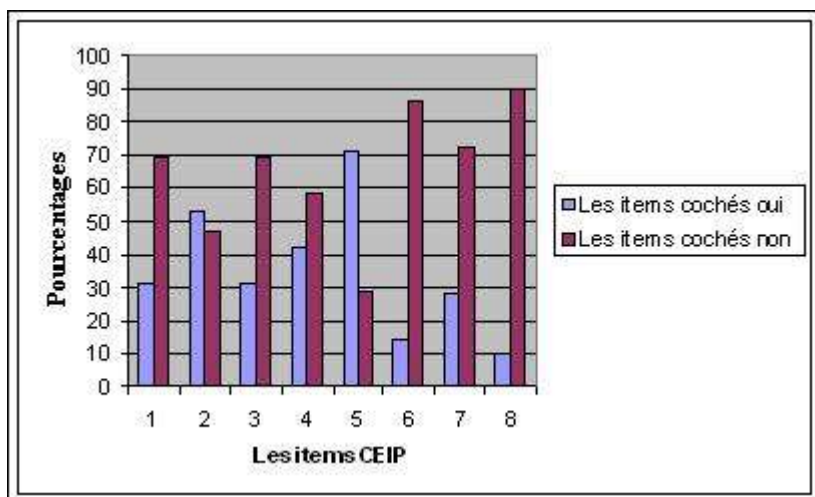


Figure 18- Réponses aux items CEIP renseignés pour les hypnotiques

2.3.2.1.2 Analyse des items anxiolytiques

- Analyse quantitative :

Nous avons 122 molécules anxiolytiques

Le score CEIP moyen pour les anxiolytiques est de 6,8 (Ecart-type de 5,4) en se basant sur 55 questionnaires renseignés.

- Analyse qualitative :

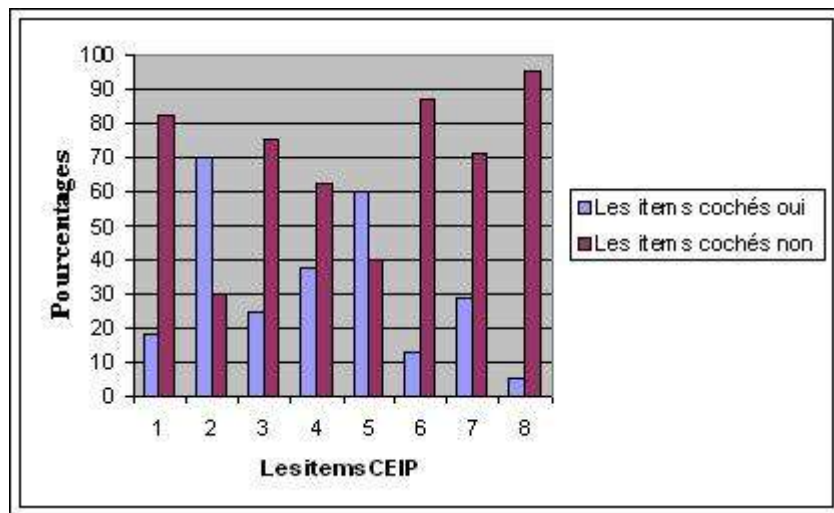


Figure 19- Réponses aux items CEIP renseignés pour les anxiolytiques

Les items de dépendance cochés oui dans les questionnaires sont les items 2 et 5.

Les items	1	2	3	4	5	6	7	8
Cochés oui: effectifs (pourcentages)	15 (31)	25 (53)	15 (31)	20 (42)	35 (71)	6 (14)	12 (28)	5 (10)
Cochés non: effectifs (pourcentages)	34 (69)	22 (47)	34 (69)	27 (58)	14 (29)	38 (86)	32 (72)	43 (90)
NE : effectifs	8	8	8	8	8	8	8	8
NR : effectifs	9	11	9	11	9	14	14	10

Tableau 13- Effectifs et pourcentages des réponses renseignées aux items CEIP pour les hypnotiques

Les items	1	2	3	4	5	6	7	8
Cochés oui: effectifs (pourcentages)	18 (18)	65 (70)	24 (25)	36 (38)	58 (60)	10 (13)	24 (29)	4 (5)
Cochés non: effectifs (pourcentages)	83 (82)	28 (30)	72 (75)	58 (62)	39 (40)	65 (87)	60 (71)	81 (95)
NE : effectifs	6	6	6	6	6	6	6	6
NR : effectifs	15	23	20	22	19	41	32	31

Tableau 14- Effectifs et pourcentages des réponses renseignées aux items CEIP pour les anxiolytiques

2.3.2.1.3 Les scores par molécules les plus représentées

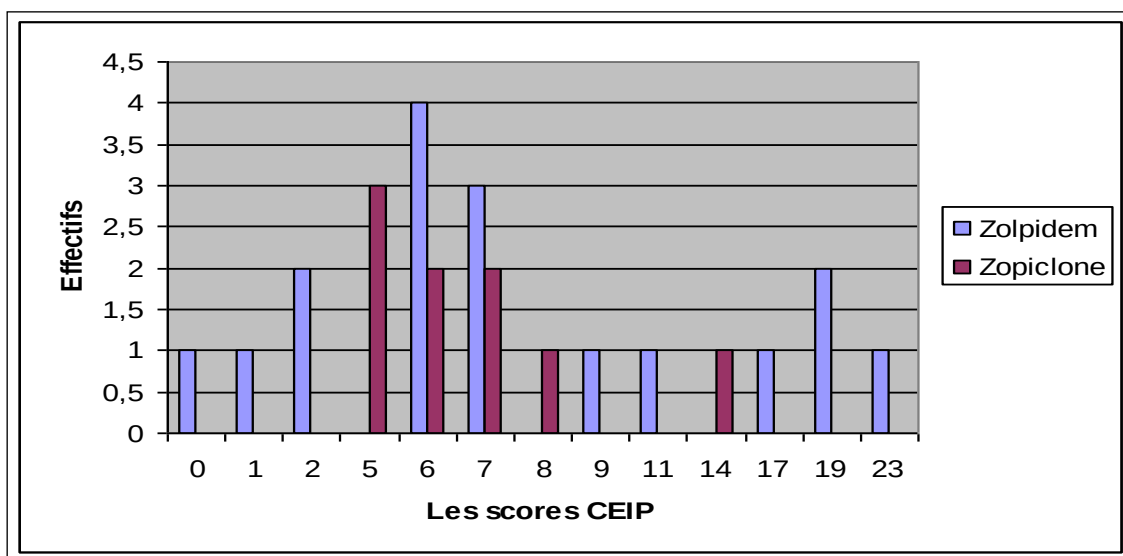


Figure 20- Répartition des scores CEIP des apparentés benzodiazépines (N=9 QPM renseignés pour le zopiclone et N= 17 QPM renseignés pour le zolpidem)

Les hypnotiques	Le score moyen	Effectifs
Noctran	6,0	4
Lormetazepam	8,0	3
Zolpidem	8,7	17
Zopiclone	7,0	9

Tableau 15- Les scores CEIP moyens des hypnotiques

Les anxiolytiques	Le score moyen	Effectifs
Alprazolam	7,4	11
Bromazepam	7,3	16
Lorazepam	5,8	8
Oxazepam	7,7	10
Prazepam	5,3	8

Tableau 16- Les scores CEIP moyens des anxiolytiques

2.3.2.2 Caractérisation en fonction des antécédents d'autres dépendances

2.3.2.2.1 La dépendance selon le patient

Lorsque le patient a des antécédents de consommation problématiques d'alcool (N=43 QMM), nous avons 19 QPM (70,4%) pour lesquelles, le patient se juge dépendant a son médicament et 8 QPM (29,6%) pour lesquelles le patient se juge non dépendant. (IN : 6, NE :2, NR : 8).

Lorsque le patient n'a pas d'antécédents de consommation problématique d'alcool (N=169 QMM), nous avons 54 QPM (49,5%)pour lesquelles, le patient se juge dépendant a son médicament et 55 QPM (50,5%) pour lesquelles le patient se juge non dépendant. (IN : 34, NE :12, NR : 14).

Lorsque le patient a des antécédents de dépendance à des produits licites, illicites ou comportementales autres que BZD (N=35 QMM), nous avons 20 QPM (74,1%) pour lesquelles, le patient se juge dépendant a son médicament et 7 QPM (25,9%) pour lesquelles le patient se juge non dépendant. (IN: 6, NE: 1, NR : 1).

Lorsque le patient n'a pas d'antécédents de dépendance à des produits licites, illicites ou comportementales autres que BZD (N=177 QMM), nous avons 53 QPM (48,6%)pour lesquelles, le patient se juge dépendant a son médicament et 56 QPM (51,4%) pour lesquelles le patient se juge non dépendant. (IN: 34 , NE: 13, NR: 21).

2.3.2.2.2 La dépendance selon le médecin

Lorsque le patient a des antécédents de consommation problématiques d'alcool (N=43 QMM), nous avons 31 QMM (79,5%) pour lesquelles, le patient est dépendant a son médicament selon le médecin et 8 QMM (20,5%) pour lesquelles le patient est non dépendant selon le médecin. (NE : 2, NR : 2).

Lorsque le patient n'a pas d'antécédents de consommation problématique d'alcool (N=169 QMM), nous avons 94 QMM (63,5%)pour lesquelles, le patient est dépendant a son médicament selon le médecin et 54 QMM (36,5%) pour lesquelles le patient est non dépendant selon le médecin. (NE : 12, NR :9).

Lorsque le patient a des antécédents de dépendance à des produits licites, illicites ou comportementales autres que BZD (N=35 QMM), nous avons 26 QMM (81,2%) pour lesquelles, le patient est dépendant a son médicament selon le médecin et 6 QMM (18,8%) pour lesquelles le patient est non dépendant selon le médecin. (NE :1 , NR :2).

Lorsque le patient n'a pas d'antécédents de dépendance à des produits licites, illicites ou comportementales autres que BZD (N=177 QMM), nous avons 99 QMM (63,8%)pour lesquelles, le patient est dépendant a son médicament selon le médecin et 56 QMM (36,2%) pour lesquelles le patient est non dépendant selon le médecin. (NE :13 , NR : 9).

2.4 ADEQUATION AUX RECOMMANDATIONS

2.4.1 Général

Pour l'adéquation aux recommandations en général, nous avons considéré que le médecin respectait les recommandations lorsqu'il était conforme aux recommandations concernant la durée de prescription, les doses prescrites, les pratiques de renouvellement, les indications et les associations.

Si une de ces recommandations n'étaient pas respectées, nous avons considéré la prescription comme «non conforme aux recommandations ».

Lorsqu'un item était non renseigné :

- si le médecin était non conforme à d'autres recommandations, nous avons considéré la prescription comme « non conforme aux recommandations ».
- si le médecin était conforme aux autres recommandations, nous avons considéré la prescription comme NR sur l'item « adéquation aux recommandations en général ».

Ainsi, nous retrouvons 86,6% de prescriptions (n=181 QMM) qui ne suivent pas les recommandations et 13,4% de prescriptions (n=28 QMM) qui suivent les recommandations.(N=209 QMM)

2.4.2 Durée de prescription, doses, pratiques, indications et associations

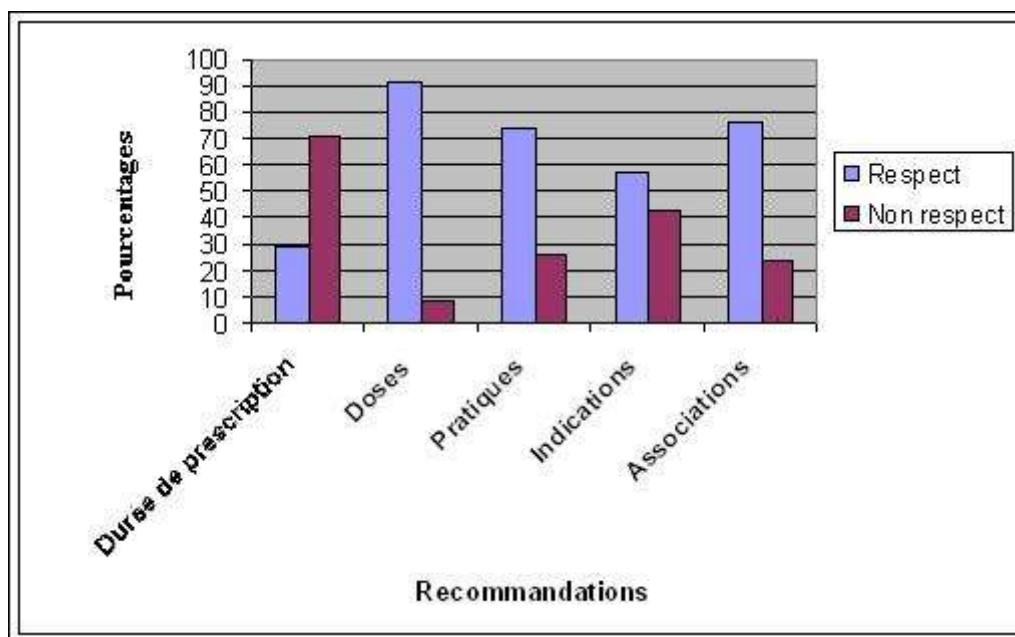


Figure 21- Réponses aux items renseignés concernant l'adéquation aux recommandations des prescriptions

Les recommandations concernant les doses et les pratiques de prescriptions paraissent bien suivies à la différence des recommandations concernant les durées de prescriptions qui ne semblent pas conformes dans la majorité des cas. Par ailleurs, 43% des prescriptions ne paraissent pas suivre les recommandations en terme d'indication.

Recommandations	Respect Effectifs (pourcentages)	Non respect Effectifs (pourcentages)	Effectifs totaux
Durée de prescription	57 (28,8)	141 (71,2)	198
Doses	184 (91,1)	18 (8,9)	202
Pratiques	149 (74,1)	52 (25,9)	201
Indications	122 (57,5)	90 (42,5)	212
Associations	162 (76,1)	51 (23,9)	213

Tableau 17- Effectifs et pourcentages des réponses aux items renseignés concernant l'adéquation aux recommandations des prescriptions

2.4.3 Caractérisation des associations

Dans les associations de molécules, nous avons pu relever 15,5% (n= 33 QMM) d'associations entre une benzodiazépine apparentée et une benzodiazépine anxiolytique et 2,3% (n=5 QMM) d'associations entre une benzodiazépine et de la buprénorphine.(N= 213 QMM)

2.4.4 Adéquation aux recommandations par molécule

2.4.4.1 Hypnotiques

En général, 88,9% des prescriptions d'hypnotiques (n=56 QMM) ne semblent pas respecter les recommandations et 11,1% des prescriptions d'hypnotiques (n=7 QMM) paraissent respecter les recommandations. (N=63 QMM)

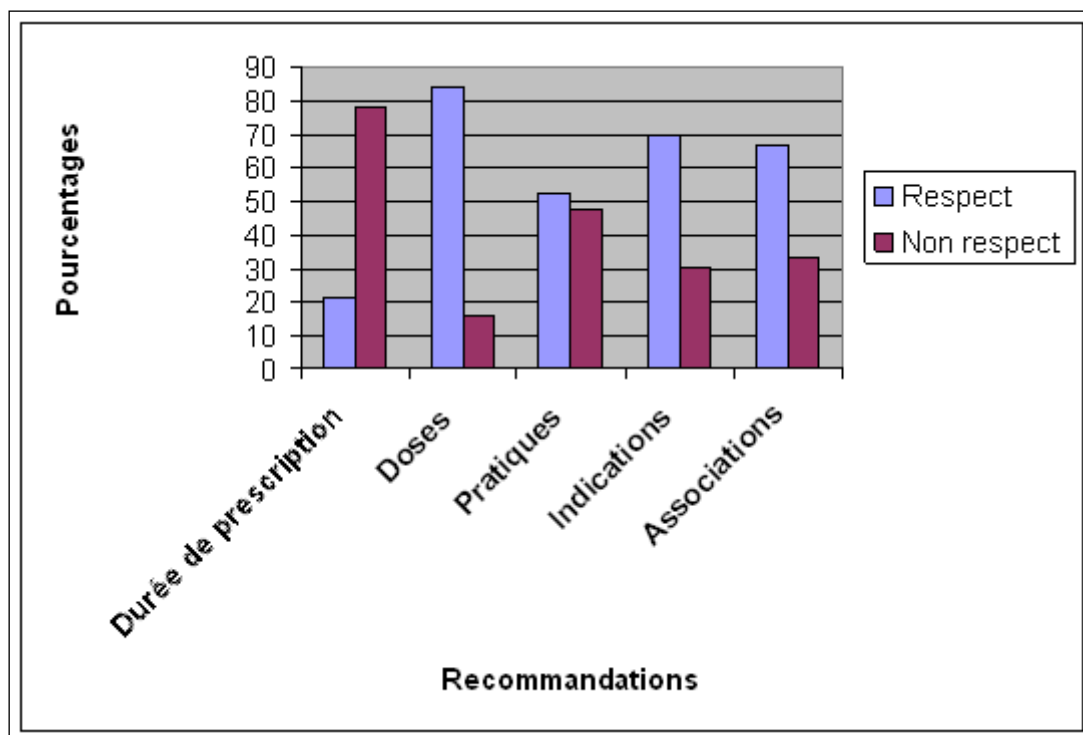


Figure 22- Réponses aux items renseignés concernant l'adéquation aux recommandations des prescriptions d'hypnotiques

Nous pouvons noter que les pratiques de renouvellement semblent moins bien respectées dans les prescriptions de benzodiazépines hypnotiques ou d'hypnotiques apparentés benzodiazépines que dans les prescriptions de benzodiazépines en général.

Les indications paraissent par contre mieux respectées lorsqu'il s'agit de benzodiazépines hypnotiques ou d'apparentés benzodiazépines.

Recommandations	Respect : effectifs (pourcentages)	Non respect : effectifs (pourcentages)	Effectifs totaux
Durée de prescription	13 (21,7)	47 (78,3)	60
Doses	53 (84,1)	10 (15,9)	63
Pratiques	32 (52,4)	29 (47,6)	61
Indications	46 (69,7)	20 (30,3)	66
Associations	44 (66,7)	22 (33,3)	66

Tableau 18- Effectifs et pourcentages des réponses aux items renseignés concernant l'adéquation aux recommandations des prescriptions d'hypnotiques

2.4.4.2 Anxiolytiques

En général, 84,3% des prescriptions d'anxiolytiques (n=102 QMM) ne semblent pas suivre les recommandations et 15,7% des prescriptions d'anxiolytiques (n=19 QMM) paraissent suivre les recommandations. (N= 121QMM)

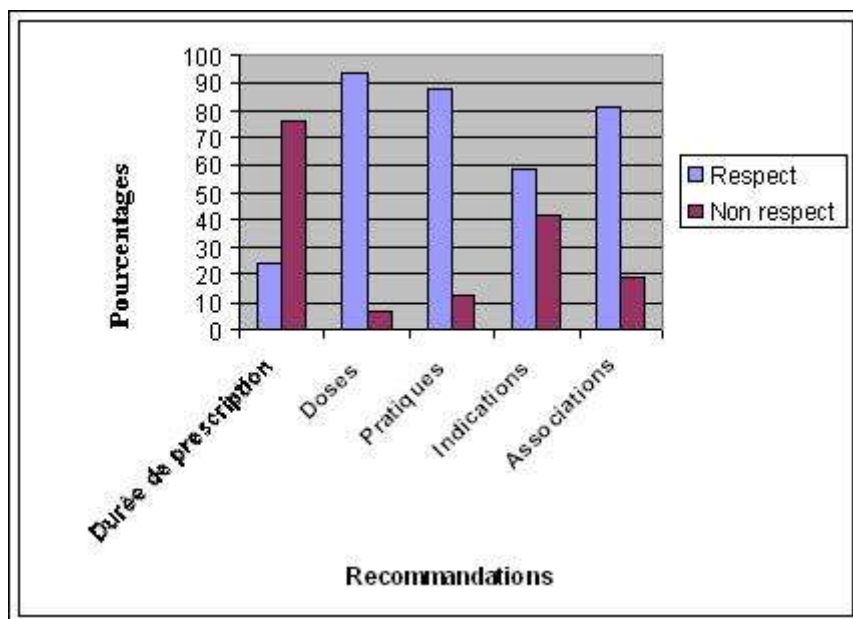


Figure 23- Réponses aux items renseignés concernant l'adéquation aux recommandations des prescriptions d'anxiolytiques

Pour les anxiolytiques nous observons que les recommandations concernant les pratiques de renouvellements semblent mieux suivies que pour des molécules hypnotiques. Par contre, les indications paraissent moins respectées.

L'adéquation aux recommandations concernant les associations semble ici mieux respectée que pour les hypnotiques.

Recommandations	Respect : effectifs (pourcentages)	Non respect : effectifs (pourcentages)	Effectifs totaux
Durée de prescription	28 (24,3)	87 (75,7)	115
Doses	108 (93,9)	7 (6,1)	115
Pratiques	103 (88,0)	14 (12)	117
Indications	71 (58,2)	51 (41,8)	122
Associations	99 (81,1)	23 (18,9)	122

Tableau 19- Effectifs et pourcentages des réponses aux items renseignés concernant l'adéquation aux recommandations des prescriptions d'anxiolytiques

PARTIE 3 : discussion

1. Intérêts et limites de l'étude

1.1 COMPARAISON AVEC LES TRAVAUX ANTERIEURS ET INTERETS DE L'ETUDE

Les travaux réalisés en ambulatoire concernant les benzodiazépines, avaient pour objectifs de définir les profils de consommateurs et de prescripteurs en premier lieu, puis d'établir les déterminants de la prescription ainsi que de caractériser les conditions de renouvellement des traitements. En outre, ces études ont permis de connaître le sentiment des médecins concernant la consommation des benzodiazépines en France et notamment leurs opinions sur l'ampleur des problèmes de dépendance.

Conformément aux travaux antérieurs, les patients consommateurs de benzodiazépines retrouvés dans notre étude, sont des personnes âgées de sexe féminin. Cependant, il est à remarquer que le pourcentage de patients de plus de 65 ans est faible alors que la littérature s'accorde à dire que cette tranche d'âge est la plus consommatrice de benzodiazépines. Ce résultat pourrait s'expliquer par une prise de conscience des médecins de la dangerosité des benzodiazépines chez les personnes âgées.

Concernant les molécules prescrites par les médecins confrontés à ces situations, ici encore nos résultats coïncident avec les tendances observées dans la littérature puisque nous retrouvons le bromazépam en première position, suivi du zolpidem et de l'alprazolam.

Après une analyse approfondie des études caractérisant la consommation de benzodiazépines, nous avons objectivé qu'aucun travail n'avait cherché à évaluer le diagnostic de dépendance établi par le médecin. Bien que l'évolution d'une consommation vers une pharmacodépendance peut être lente et très difficile à identifier, la perception de cette dépendance par un médecin n'est jamais remise en cause. Pourtant, ce diagnostic est essentiel pour une prise en charge optimale du patient afin de mettre en place rapidement des adaptations thérapeutiques. Ainsi, nous nous sommes particulièrement intéressés à ce point qui nous semblait fondamental. Nous avons donc cherché à évaluer la perception de la pharmacodépendance par le médecin.

Dans cette optique nous avons mis en place l'étude BEATLES qui se base sur la présence d'un questionnaire médecin et d'un questionnaire patient. Ainsi, le médecin doit évaluer la pharmacodépendance de son patient et le patient parallèlement auto-évalue son niveau de dépendance selon les critères du DSM IV. Cette étude transversale nous permet pour la première fois d'évaluer une concordance entre le patient et son médecin quant à la perception de la pharmacodépendance.

1.2 LIMITES DE L'ETUDE BEATLES

1.2.1 Concernant la méthode

Le groupe de médecins ayant participé à l'enquête fait partie d'un réseau de « formation médicale continue » dont le but est d'améliorer les pratiques professionnelles. Par conséquent, les médecins étant déjà conscients des enjeux de l'enquête, de ce fait, l'impartialité et l'objectivité des réponses peuvent être remises en cause.

Par ailleurs, une autre limite pourrait nuire à la généralisation des résultats car les populations étudiées ne sont pas représentatives de la population nationale. Ainsi, la méthode que nous avons employée permet d'émettre des hypothèses qui pourront être confirmées par des études ultérieures sur des échantillons plus importants.

Concernant le questionnaire patient, nous avons choisi d'utiliser un manuel de référence : le DSM IV. Etant donné la complexité des critères de pharmacodépendance, nous avons choisi de réécrire les items sous forme de questions dont la formulation nous semblait plus accessible. Néanmoins, après l'analyse des questionnaires patients, nous avons remarqué un fort pourcentage de réponses « non renseignées » nous alertant sur une possible mauvaise compréhension des questions. Nous avons notamment obtenu des réponses incohérentes à la question « êtes-vous préoccupé par votre traitement ? ». Cependant, l'objectivité étant un critère majeur de cette étude, nous avons fait le choix que le patient lise ses questions sans recevoir d'assistance.

1.2.2 Concernant la base de données

Afin d'analyser les réponses obtenues, nous avons saisi et codé les questionnaires dans une base de données. Par conséquent, nous avons été contraints de sélectionner et d'organiser les informations afin de réaliser le codage. Certaines annotations effectuées par les médecins n'ont donc pas pu être prises en compte par souci de cohérence.

Concernant la durée de la prescription, nous avons choisi de nous fonder sur la date de la première prescription, renseignée par les médecins dans leurs questionnaires. Nous avons considéré que le traitement n'avait pas été interrompu depuis cette date. De ce fait, si la première prescription datait de plus de 3 mois nous considérons la durée de prescription du traitement comme non conforme puisque les recommandations limitent la durée de prescriptions de ces molécules à 3 mois. Nous n'avons pas tenu compte des éventuelles interruptions de traitements. Ainsi, nous avons donc pu surestimer la fréquence de non conformité aux recommandations de durée de traitement.

Pour ce qui est des indications, nous nous sommes interrogés. Effectivement, beaucoup de médecins ont prescrit une benzodiazépine pour corriger des problèmes d'anxiété associés à des troubles du sommeil. Hors, aucune benzodiazépine ne possède d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) pour les deux indications. Ainsi, lorsque le médecin cochait ces deux indications, nous considérons la prescription comme non conforme. Pourtant, nous savons que toutes les benzodiazépines possèdent ces deux propriétés pharmacodynamiques et augmenter le nombre de médicaments à prendre n'est pas recommandé.

2. Perception du risque par les médecins

2.1 SUR ESTIMATION DE LA DEPENDANCE

D'après l'analyse de nos questionnaires, notre enquête révèle une surestimation de la dépendance par les médecins généralistes. Ainsi, dans 72% des non concordances médecin/patient, les patients non dépendants sont estimés dépendants par leurs médecins généralistes.

De ce fait, les médecins paraissent sensibilisés au risque de dépendance induit par les benzodiazépines. Cette surestimation traduit une vigilance et un état d'alerte. Ils ont conscience des effets indésirables et ils cherchent à agir au mieux pour la sécurité de leurs patients.

Néanmoins, notre étude démontre des difficultés majeures dans l'évaluation de cette dépendance. Les médecins semblent se fonder sur des critères erronés. Maintenant, nous savons également que les patients ne sont pas forcément objectifs dans leurs réponses. Cependant, l'écart est tel qu'il nous paraissait essentiel de relever ce point. Pour tenter d'expliquer ce phénomène, nous pourrions supposer que des médecins n'arrivant pas à déterminer le niveau de dépendance de leur patient ont préféré le considérer comme dépendant par conscience professionnelle. Pourtant, cette surestimation n'est pas forcément bénéfique pour les patients et révèle un manque d'outils d'évaluation en ambulatoire.

2.2 CIRCONSTANCES CONDUISANT A UNE BONNE EVALUATION

Notre étude a également mis en évidence un groupe de patients ayant certaines particularités permettant une meilleure évaluation de la dépendance par le médecin. Ces patients sont des femmes de niveau social plus élevé que la moyenne, pouvant avoir des antécédents de consommations problématiques d'alcool ou bien de conduites addictives autres que les benzodiazépines.

Ainsi, nous pouvons penser que des patients ayant déjà connu des épisodes de dépendances à des substances, auraient une attention renforcée vis à vis de leur traitement. Leurs antécédents pourraient leur conférer des dispositions pour détecter plus rapidement les premiers signes d'une dépendance. Il est donc facile d'imaginer que ces patients s'ouvrent et communiquent plus facilement avec leur médecin sur leur ressenti.

D'autre part, d'un point de vue médical, il est connu qu'un patient ayant déjà eu des comportements de pharmacodépendance à une substance aura plus de risques de replonger

dans une autre dépendance. Ayant connaissance de cela, la vigilance des médecins est sans doute renforcée. [10]

Nous avons remarqué que les médecins ont une bonne estimation de la dépendance de leur patient lors de prescriptions d'hypnotiques, notamment de zolpidem ou de zopiclone.

Les données de la littérature expliquent que le risque d'instauration d'une dépendance et d'une tolérance lors d'un usage prolongé du zolpidem, semble être moindre qu'avec l'usage des benzodiazépines hypnotiques. [5] Ceci expliquerait le fort pourcentage de prescriptions de zolpidem et de zopiclone dans les troubles du sommeil. Néanmoins, nous observons une forte dépendance à ces médicaments puisque les scores moyens CEIP sont de 8,7 pour le Zolpidem et 7 pour le zopiclone. Ainsi, les patients traités par des hypnotiques tels que le zolpidem, zopiclone présenteraient une dépendance plus forte qui serait mieux identifiée par les médecins.

Par ailleurs, ces traitements ne doivent pas dépasser quelques jours car une tolérance s'installe rapidement avec pour signe principal : une diminution de l'efficacité du médicament et l'augmentation des doses pour obtenir l'effet initial. Cette tolérance peut se traduire par des demandes de plus en plus rapprochées de renouvellements. Ces signes se détectent facilement en ambulatoire et pourraient constituer un critère supplémentaire pour identifier les dépendances.

En outre, les médecins semblent faire une bonne évaluation lorsque la dépendance est plus évidente. Ainsi, quand la dépendance entraîne des conséquences dommageables au patient, la dépendance est plus facilement identifiable. Effectivement, dans le cas d'une bonne estimation de la dépendance la moyenne des items du DSM IV est de 3,1 et le score CEIP moyen est de 8,3 pour chaque patient. L'objectif idéal serait une détection des dépendances à un stade plus précoce, ce qui permettrait une meilleure prise en charge du patient et limiterait le développement de conséquences néfastes.

Par ailleurs, les patients de ce groupe ont des signes de compulsions facilement détectables par le médecin. Cette compulsion se traduit par une envie de produit et l'impossibilité de contrôler cette envie. Les patients peuvent par exemple modifier les doses prescrites en augmentant la posologie. Ce comportement fait partie des signes permettant aux addictologues d'établir le diagnostic de dépendance.

Pour résumer, les médecins réalisent une bonne évaluation lors, d'une part, des prescriptions de traitements hypnotiques à des patientes de niveau social plus élevé que la moyenne, cette catégorie de patiente pouvant avoir des antécédents de consommations problématiques d'alcool ou bien de conduites addictives autres que les benzodiazépines et, d'autre part, lorsque la dépendance est à un stade avancé avec notamment des signes de compulsions.

2.3 CIRCONSTANCES CONDUISANT A UNE MAUVAISE EVALUATION

Notre étude révèle que les médecins ont plus de mal à évaluer la dépendance chez des femmes plus âgées, de niveau social peu élevé et dans le cas de prescriptions d'anxiolytiques.

Les signes de dépendance ou de non dépendance paraissent moins clairs et plus difficilement identifiables dans le cas des anxiolytiques. En effet, pour un hypnotique la survenue d'une tolérance se traduit par des insomnies. Le patient augmente alors la posologie de son hypnotique et il peut rentrer dans un cycle où les doses sont progressivement augmentées traduisant également un nomadisme médical et pharmaceutique. En ce qui concerne l'anxiété, selon les résultats de notre enquête, la survenue d'une tolérance est moins présente. Ainsi, l'augmentation des doses s'observe moins et les patients ont une meilleure observance de leur traitement.

Par ailleurs, le cadre législatif est plus strict pour les hypnotiques puisque les prescriptions sont établies pour 28 jours de traitement seulement. Ainsi, il y a moins de nomadisme médical et pharmaceutique avec les anxiolytiques étant donné que les prescriptions sont effectuées pour 3 mois. De plus, le médecin voit moins souvent son patient, le suivi est donc plus difficile que pour un patient qu'il revoit tous les mois. La dépendance est ainsi moins repérable par le médecin.

Lorsque les médecins sont confrontés à des situations limites, cela peut poser des problèmes. En effet, lors d'une mauvaise estimation de la dépendance, la moyenne des items du DSM IV est de 2,2 et le score CEIP moyen est de 4,7. A ce stade, la dépendance n'entraîne pas encore de conséquences dommageables. La dépendance possède une composante psychologique entraînant des comportements difficiles à différencier de ceux d'un buveur de café ou d'un fumeur invétéré. [5]

Il est intéressant de noter que dans les cas de mauvaise estimation de la dépendance par le médecin, l'item 7 du score CEIP est coché « non » pour 97% des patients. (Rappel : l'item 7 du score CEIP : l'utilisation de la substance est poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par la substance.) L'absence de cet item confirme le stade de dépendance de ce groupe de patient, soit une dépendance moyenne n'entraînant pas encore de conséquences dommageables au patient. Ceci souligne la difficulté pour le médecin de détecter précocement les dépendances.

Enfin, l'évaluation dépend étroitement du médecin, de sa formation, de sa motivation et de son implication dans le traitement de son patient.

3. Caractérisation des différentes dépendances

3.1 SEVERITE

Pour déterminer la sévérité et les caractéristiques de la dépendance aux benzodiazépines, nous avons fait appel au score CEIP qui permet d'analyser précisément les aspects d'une dépendance. L'étude des molécules prescrites a permis d'établir un score CEIP moyen de 7,2. Ce score correspond à la présence de 3 items attestant d'une dépendance associée à des conséquences dommageables.

Dans le cas d'une dépendance aux benzodiazépines, les items les plus fréquemment retrouvés sont les items 2, 4 et 5. La présence de l'item 2 signifie que le patient a ressenti des symptômes de sevrage à l'arrêt de son médicament. L'item 4 traduit un désir d'arrêt, ou des essais infructueux d'arrêts de la substance par le patient. Enfin, l'item 5 dénonce un temps passé par le patient pour obtenir, consommer ou récupérer de l'utilisation du(des) médicament(s) ou substance(s).

D'après ces résultats, une des caractéristiques majeures des dépendances aux benzodiazépines semble être l'importance des signes de sevrage à l'arrêt du traitement. Ces symptômes apparaissent d'ailleurs, comme les raisons principales de rechute. En effet, après arrêt de la benzodiazépine, le patient peut subir des symptômes de sevrage intense tels qu'une recrudescence des troubles du sommeil ou des symptômes anxieux, des myoclonies, des céphalées ou bien des tensions musculaires. Face à de tels symptômes, parmi lesquels il est difficile de distinguer recrudescence des troubles psychiques et manifestation d'un syndrome de sevrage, le manque global d'information risque de conduire à l'installation d'un traitement chronique, et donc à l'émergence d'une dépendance.

L'analyse de nos résultats confirme cette tendance. Effectivement, nous observons une évolution dans les indications des traitements. Dans un premier temps, les patients consultent pour des problèmes d'anxiété ou de troubles du sommeil puis dans un second temps, les problèmes de pharmacodépendances prennent le dessus et induisent les renouvellements.

Les médecins paraissent désemparés face à ces problèmes, puisque dans 3% des cas les médecins renouvellent des traitements instaurés par d'autres praticiens, sans réévaluer les problèmes d'anxiété ou d'insomnie.

La présence de l'item 5 nous informe sur un autre aspect de la dépendance puisqu'il met en évidence des conséquences dommageables dues aux consommations. Ainsi, le patient dépendant prend beaucoup de temps pour obtenir, consommer ou récupérer le médicament ce qui s'explique facilement par le cadre réglementaire strict des benzodiazépines. Les

traitements nécessitent des réévaluations régulières par le médecin, tous les mois pour les hypnotiques apparentés et tous les trois mois pour les anxiolytiques afin de renouveler la prescription. Ainsi la difficulté de se procurer le produit pourrait induire un nomadisme médical et pharmaceutique. Les patients contourneraient la réglementation en consultant plusieurs médecins ou en faisant pression sur les pharmaciens. A l'officine, il n'est pas rare de voir certains patients proposer à leur pharmacien de payer leurs boîtes d'hypnotiques pour obtenir les médicaments sans ordonnance.

Par ailleurs, ce nomadisme peut aussi s'expliquer par la tolérance induite par les benzodiazépines. Certains patients prennent plus d'un comprimé par jour, alors que la réglementation impose au médecin de prescrire 30 comprimés par mois. Ainsi, le patient va chercher d'autres moyens d'obtention de son médicament et ainsi passer du temps à réfléchir aux alternatives possibles.

En outre, la consommation ne semble pas entraîner de problèmes relationnels ou professionnels, ni de comportements de transgression à la différence d'autres substances psychoactives telles que les substances illicites.

3.2 MOLECULES CONCERNEES

Notre travail a permis d'identifier les molécules responsables des dépendances. Ainsi, les molécules hypnotiques se démarquent des autres et semblent induire plus de dépendance que les molécules anxiolytiques.

Les scores CEIP semblent confirmer ce constat bien que la différence ne soit pas significative statistiquement (score moyen de 7,8 pour les molécules hypnotiques et de 6,8 pour les anxiolytiques).

Dans notre étude, parmi les hypnotiques consommés, nous retrouvons 84% d'apparentés benzodiazépines. La littérature pharmacologique explique à ce propos que les benzodiazépines apparentées entraînent moins de dépendance que les autres benzodiazépines hypnotiques. [5] Néanmoins dans notre étude, ces dépendances sont très fortes puisque le zolpidem et la zopiclone ont les scores CEIP les plus élevés des médicaments benzodiazépiniques.

Les résultats des questionnaires CEIP ont permis d'établir deux profils de dépendance selon les molécules prescrites.

Ainsi, pour les hypnotiques, une des caractéristiques majeures de la dépendance est la survenue rapide d'une tolérance. Comme nous l'avons vu précédemment, cette tolérance peut entraîner des escalades de doses amenant le médecin à renouveler les traitements plus fréquemment.

En revanche, les symptômes de sevrage à l'arrêt sont plus caractéristiques de la dépendance aux anxiolytiques. Nous aurions pu nous attendre à des résultats inverses et il paraît difficile d'expliquer ce phénomène. En effet, selon la littérature, les symptômes de sevrage à l'arrêt d'un traitement dépendent de la dose, mais aussi du temps de demi-vie de la molécule. Une molécule à temps de demi-vie court, telle qu'un hypnotique comme le zolpidem, sera éliminée plus rapidement et peut même entraîner des signes de sevrage entre les prises. A la différence d'une molécule à temps de demi-vie long, telle qu'un médicament anxiolytique comme le bromazepam, qui sera éliminée progressivement et entraînera donc moins de symptômes de sevrage. [5]

Concernant le temps passé pour obtenir, consommer ou récupérer de l'utilisation du(des) médicament(s) ou substance(s), il est plus important pour les hypnotiques. Ce résultat paraît en accord avec ce que nous avons vu précédemment. Puisque le cadre législatif est très strict avec les hypnotiques, il pourrait y avoir plus de nomadisme médical et pharmaceutique, soit plus de temps passé pour obtenir les médicaments.

3.3 PARTICULARITES DES MOLECULES APPARENTES BENZODIAZEPINES

Nos résultats mettent en évidence que le zolpidem et le zopiclone sont les molécules entraînant dans notre étude le plus de dépendance. En analysant la répartition des scores CEIP, nous distinguons deux populations distinctes de patients consommateurs.

Une partie des patients prend le zolpidem et le zopiclone pour obtenir des effets hypnotiques. La dépendance varie alors de moyenne à forte. Tandis qu'une autre catégorie de patients prend le zolpidem pour la recherche d'effets excitants à haute dose. Ces phénomènes sont de types amphétaminiques. La dépendance est alors très forte puisque les scores CEIP s'échelonnent de 19 à 23 ; ces patients admettent avoir recours à des comportements de transgression ou de contournement de prescription. Par ailleurs, nous avons déjà retrouvé des résultats similaires dans certaines enquêtes réalisées au sein des CEIP ce qui renforce nos conclusions

4. Comment améliorer l'usage des benzodiazépines

4.1 IMPORTANCE DES RECOMMANDATIONS

Notre enquête nous a permis de constater que les bonnes pratiques concernant les durées de prescription étaient peu respectées. En effet, elles ne sont pas respectées dans 71,2 % des cas, ce qui est en adéquation avec les études déjà réalisées. Nous pouvons alors nous interroger sur les motifs qui poussent les médecins généralistes à renouveler le traitement tout en sachant être à l'encontre des recommandations. D'une part, la banalisation des médicaments hypnotiques pourrait être mise en cause. Dans le même temps, les médecins pourraient subir la pression des patients. De plus, une fois le traitement installé, la survenue de symptômes de sevrage très éprouvants à l'arrêt pourrait conduire le médecin à renouveler le traitement.

D'autre part, nous savons que les traitements à base de benzodiazépines sont surtout des traitements symptomatiques, ils n'ont pas de pouvoir curatif spécifique et n'ont pas d'action sur les causes des troubles psychiques. Nous pouvons donc craindre que la chronicité de certains traitements résulte en fait, d'une inadéquation de la prescription à l'état de santé mentale réel des personnes. [1]

Les indications des traitements sont également peu respectées. Ainsi des benzodiazépines anxiolytiques sont prescrites pour des troubles du sommeil et inversement. Le diagnostic d'une anxiété ou d'une insomnie n'est pas toujours évident puisque une anxiété peut provoquer une insomnie et une insomnie peut entraîner une anxiété. Néanmoins, il s'agit de déterminer la composante principale afin de prescrire le médicament adéquat. En effet, en fonction des demi-vies des molécules, les indications des traitements seront totalement différentes. Une molécule à demi-vie courte telle que la zopiclone, sera prescrite pour des troubles d'endormissement alors qu'une molécule à demi-vie plus longue comme l'alprazolam sera prescrite pour des troubles de l'anxiété ainsi, l'action du médicament s'étalera sur la journée et couvrira les périodes d'angoisse ou de stress du patient.

Un problème de réglementation peut alors survenir lorsqu'un patient présente clairement les deux symptômes. En effet, actuellement, aucune benzodiazépine ne possède d'AMM pour des troubles anxieux associés à des insomnies. Pourtant, au niveau pharmacologique, nous savons qu'une benzodiazépine exercera une action sur ces deux symptômes.

En outre, selon notre étude, les pratiques de prescriptions sont plutôt bien respectées. Néanmoins, dans les cas de prescriptions d'apparentés benzodiazépines, les renouvellements ne semblent pas conformes pour un grand nombre.

Pour ce qui est des recommandations relatives aux associations, nous avons considéré qu'il n'y avait pas lieu d'associer deux benzodiazépines. En général, ces recommandations sont bien suivies, même si nous avons observé quelques cas de prescriptions contenant de l'oxazepam associé à une autre benzodiazépine dans le cadre de sevrages alcooliques.

Pour ce qui est de la posologie, les prescriptions sont pour la plupart conformes aux recommandations ce qui est rassurant considérant les effets indésirables majeurs qui sont observés chez le sujet âgé, principal consommateur de benzodiazépine. Le lien entre la prise de benzodiazépine et l'augmentation du risque de chute est avéré et une étude personnalisée du rapport bénéfice/risque semble essentielle avant toute prescription, compte tenu des conséquences parfois dramatiques des chutes pour les personnes âgées.

Les recommandations sont donc en général peu respectées. Ceci peut s'expliquer par la multiplicité des sources de référence. L'accessibilité aux recommandations doit donc être améliorée.

Si les recommandations de bonnes pratiques étaient respectées par les prescripteurs, le nombre de prescriptions inappropriées de benzodiazépines serait sans doute réduit. Il est donc essentiel d'optimiser la diffusion des recommandations auprès des prescripteurs et de renforcer les formations initiales et continues.

4.2 LA FORMATION INITIALE ET CONTINUE

Notre étude a montré combien les recommandations de bonnes pratiques sont insuffisamment respectées par les prescripteurs. Cette situation s'explique en partie par l'insuffisance de formation médicale initiale et continue des professions de santé sur le bon usage du médicament. Bien que les formations soient obligatoires, seuls 9% des professionnels de santé y sont inscrits. [1] Il paraît donc nécessaire d'améliorer la formation des médecins en particulier des médecins généralistes.

Les formations paraissent essentielles pour actualiser les connaissances des médecins en matière de diagnostic et de prescription des benzodiazépines, pour les informer des dernières études réalisées et pour les encourager à faire évoluer leurs méthodes de prescriptions dans le sens des bonnes pratiques.

4.3 LE SEVRAGE AUX BENZODIAZEPINES

Notre enquête démontre que les symptômes de sevrage aux benzodiazépines constituent le principal frein à l'arrêt d'une benzodiazépine et génèrent des traitements chroniques. La dépendance qui en résulte est couramment admise et tolérée par les médecins et les pharmaciens.

La meilleure prévention du syndrome de sevrage aux benzodiazépines est d'en limiter l'usage et la durée de prescription, chaque fois que la situation clinique le permet. Dans les situations où l'usage est prolongé, l'arrêt du traitement doit faire l'objet d'un accompagnement médical. De plus, la diminution très progressive des doses a fait preuve de son efficacité.

Par ailleurs, afin d'améliorer la détection des dépendances, la collaboration avec les CEIP et notamment l'utilisation du questionnaire CEIP sont recommandées. Des réunions sous forme de tables rondes ou de conférences pour échanger entre professionnels de santé peuvent aussi être utiles pour améliorer les pratiques.

4.4 PLACE DES ALTERNATIVES THERAPEUTIQUES AUX BENZODIAZEPINES

Devant un trouble anxieux ou une insomnie, en première intention, il faudra proposer au patient des thérapeutiques non médicamenteuses.

Les traitements homéopathiques ou phytothérapiques constituent une alternative intéressante. Pourtant, le recours à ces traitements ne paraît pas très fréquent en France. Il n'est pas anodin de remarquer que l'Allemagne, qui est le pays européen avec le plus faible niveau d'usage de psychotropes, est aussi celui où la phytothérapie est la plus utilisée. [1]

Les psychothérapies paraissent également essentielles dans la prise en charge des patients. Cependant, actuellement, le recours à ces thérapeutiques n'est pas encore très développé et leur accès reste limité. Ainsi, la promotion des psychothérapies exige une action rapide des professionnels de santé pour améliorer l'accessibilité géographique et financière.

Enfin, le rappel des règles d'hygiène de vie est indispensable.

Conclusion

La pharmacologie et l'usage thérapeutique des benzodiazépines sont des sujets classiques et très étudiés. Cependant, à ce jour, il n'existe aucune publication qui confronte le point de vue du médecin à celui du patient. Notre travail a le mérite d'explorer pour la première fois le diagnostic de pharmacodépendance aux benzodiazépines : « diagnostic de pharmacodépendance aux benzodiazépines et molécules apparentées : comparaison, au moyen d'une enquête, des points de vue du patient et du médecin ».

Cette enquête a permis d'aider à optimiser les pratiques de prescription du groupe de médecins de l'étude. D'ailleurs, ce travail a donné naissance à de nouvelles réunions de formation. Des moyens pratiques ont été mis en œuvre pour améliorer le diagnostic du médecin. Dans un second temps, une nouvelle évaluation sera réalisée afin d'apprécier les changements de pratiques secondaires à cette prise de conscience.

La formation médicale continue est fondamentale. Le médecin est appelé à évaluer la balance bénéfice/risque des traitements par benzodiazépines. Il doit assurer un rôle de médecin « traitant » tout en limitant la survenue de nouvelles dépendances. L'instauration d'un traitement par benzodiazépine, même si ces traitements sont actuellement banalisés, mérite une vraie prudence. Le médecin se doit d'assumer un rôle de soignant attentif au profil de chaque patient pour mieux diagnostiquer la pharmacodépendance, mais aussi aux enjeux nationaux de santé publique.

Références bibliographiques

1. Briot M. Rapport sur le bon usage des médicaments psychotropes. Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé (OPEPS), 2006. www.assemblee-nationale.fr consulté le 14 septembre 2009.
2. Beck F., Legleye S., Spilka S., Briffault X., Gautier A., Lamboy B., Leon C., Wilquin J.L. Les niveaux d'usage des drogues en France en 2005. Exploitation des données du Baromètre santé 2005 relatives aux pratiques d'usage de substances psychoactives en population adulte, Tendances, 2006, 48, 6p. www.ofdt.fr consulté le 14 septembre 2009.
3. Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies. Drogues et dépendance, Données essentielles, 2005. <http://www.ofdt.fr/> consulté le 15 septembre 2009.
4. Haute Autorité de Santé. Améliorer la prescription des psychotropes chez la personne âgée. Propositions d'actions concertées 2007 <http://www.has-sante.fr/> consulté le 15 septembre 2009.
5. Katzung G. Bertram. Pharmacologie fondamentale et clinique. 7^e édition. Padoue : Piccin, 2000, 1150p
6. Grimaud N. Piessard S. Cours de pharmacologie 4^{eme} année de Pharmacie, 2007/2008. Faculté de pharmacie de Nantes.
7. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. Pharmacology. 6^e édition. New York: Churchill livingston, 2007, 844p
8. Dorosz P. Guide pratique des médicaments. 27^e édition. Paris: Maloine, 2007, 1893p.
9. Vigneau C. Cours de pharmacologie, 2009, Faculté de médecine de Nantes
10. Dictionnaire Vidal. 2010. 86^{ème} édition.
11. American psychiatric association– DSM-IV-TR. Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 4^{ème} édition, Texte Révisé (Washington DC, 2000). Traduction française par J.-D. Guelfi et al, Paris : Masson, 2003, 1120 p.

12. Organisation Mondiale de la Santé. CIM-10/ICD-10. Classification Internationale des Troubles Mentaux et des Troubles du Comportement. Critères diagnostiques pour la recherche. Paris : Masson, 1994 :226p.
13. Wainstein L. Caractérisation pharmaco-épidémiologique des modalités d'utilisation des médicaments psychotropes : application d'un modèle d'analyse en classes latentes aux bases de données de la Caisse Régionale de l'Assurance Maladie des Pays de la Loire. Thèse de doctorat de médecine. Faculté de médecine : Université de Nantes, 2009, 183p
14. Arrêté du 7 octobre 1991 fixant la liste des substances de la liste I des substances vénéneuses à propriété hypnotique et/ou anxiolytique dont la durée de prescription est réduite. Journal Officiel du 21 novembre 1991. <http://legifrance.gouv.fr> consulté le 26 janvier 2010.
15. Arrêté du 1^{er} février 2001 relatif à l'application de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de flunitrazépam administrés par voie orale et arrêté du 1^{er} février 2001 relatif à la durée de prescription et au fractionnement de la délivrance des médicaments à base de flunitrazépam administrés par voie orale. Journal Officiel du 7 février 2001. <http://legifrance.gouv.fr> consulté le 26 janvier 2010.
16. Haute Autorité de Santé. Recommandations de bonne pratique. Recommandations professionnelles. <http://www.has-sante.fr> consulté le 26 janvier 2010.
17. Référence Médicale Opposable 47 <http://mach02.chez.com> consulté le 26 janvier 2010.
18. Haute Autorité de Santé. Affections psychiatriques de longue durée - Troubles anxieux graves. Guide Affection de Longue Durée, Juin 2007. <http://www.has-sante.fr> consulté le 27 janvier 2010.
19. Anaes. Diagnostic et prise en charge en ambulatoire du trouble anxieux généralisé de l'adulte. Recommandations pour la pratique clinique. Mars 2001, 8p. <http://www.sfm.org> consulté le 27 janvier 2010
20. Haute Autorité de Santé. Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale. Recommandations, décembre 2006. <http://www.has-sante.fr> consulté le 27 janvier 2010.

21. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte. Recommandations, octobre 2006.
<http://www.afssaps.fr/> consulté le 27 janvier 2010.
22. Fédération française de psychiatrie. Stratégies thérapeutiques à long terme dans les psychoses schizophréniques. Conférence de consensus FFP – UNAFAM - ANAES , janvier 1994. <http://psydoc-fr.broca.inserm.fr> consulté le 27 janvier 2010.
23. Servillat T. Les dépendances aux benzodiazépines à partir d'une enquête auprès des omnipraticiens de Loire-Atlantique et d'une revue de la littérature. Thèse de doctorat de médecine. Faculté de médecine : Université de Nantes, 1990, 120p.
24. Nguyen JM. Anxiolytic agents and hypnotic drugs in Bretagne. Pharmacoepidemiological study. Annales de médecine interne, 1991, 142 no 3: 163-167
25. Fender M., Knittel J., Dupre N., Schmitter C. Prescription de benzodiazépines dans le secteur sanitaire de Colmar. Enquête prospective auprès de 225 médecins généralistes durant une semaine. Journal de médecine Strasbourg. 1993, 24 (1-2) : 9-14
26. Eynard E. Prescriptions des benzodiazépines par les médecins généralistes, reflet des habitudes d'une population de 10 000 habitants. Thèse de doctorat de médecine. Faculté de médecine : Université de Rennes, 1996, 118p.
27. Leterme L., Singlan YS. Prescription et utilisation d'un hypnotique, la zopiclone : enquête de pratique dans le Finistère Sud. Revue médicale de l'assurance maladie. 2001-01/2001-03 ;(1) : 11-17
28. Guin Manuel Le sevrage des benzodiazépines. A propos d'une enquête en médecine générale. Thèse de doctorat de médecine. Faculté de médecine : Université de Nantes, 2000, 100p.
29. Lecadet J., Vidal P., Baris P., Vallier N. Médicaments psychotropes : consommation et pratiques de prescription en France métropolitaine. Données nationales, 2000. Revue médicale de l'assurance maladie. 2003. vol no 34, 75-84
30. Rat C. Observation de 245 prescriptions de benzodiazépines et hypnotiques renouvelées au-delà de 12 et 4 semaines en médecine générale. Thèse de doctorat de médecine. Faculté de médecine : Université de Nantes, 2006, 76p

31. Anthierens S., Habraken H., Petrovic M.. Première ordonnance de benzodiazépines, étude qualitative de l'opinion des patients. Canadian family physician. Vol 53. Juillet 2007,1200-1201
32. Saunier Dupont L. Les conditions du renouvellement des traitements anxiolytiques et hypnotiques prescrits sans interruption depuis au moins 12 mois en médecine générale : à partir d'une étude auprès de médecins généralistes de la Région Rhône-Alpes. Thèse de doctorat de médecine. Faculté de médecine : Université de Lyon, 2007, 130p
33. Blanchon T., Chan chee C., Déterminants de la prescription des psychotropes chez les personnes âgées en médecine générale en France. Rapport d'étude épidémiologique, Inserm, Paris : 2008, 53p
34. Herrouin Stéphanie. L'insomnie de l'adulte, sa prise en charge en médecine générale : Revue de la littérature et enquête descriptive sur 366 prescriptions de benzodiazépines hypnotiques de médecins généralistes des Côtes d'Armor. Thèse de doctorat de médecine. Faculté de médecine : Université de Rennes1, 2008, 129p

Liste des annexes

Annexe 1 : questionnaire médecin

Annexe 2 : questionnaire patient

Annexe 3 : correspondance entre les items de la dépendance à une substance selon le DSM IV et les questions de l'hétéroquestionnaire

Annexe 4 : score CEIP

Annexe 5 : mode opératoire

Annexe 6 : grille d'interprétation du score CEIP

Annexe 7 : récapitulatifs effectifs

Annexe 8 : analyse descriptive

Annexe 9 : analyse comparative

Annexe 1 : questionnaire médecin QMM

Codage : M : P :

(Ce même numéro de code doit être mis sur le questionnaire patient)

PRESCRIPTION DE BZD ET APPARENTÉES
(A remplir par le Médecin lors d'une prescription)

- 1) Age du patient
- 2) Sexe
- 3) Niveau d'étude : primaire CAP/BEP
(Entourer la bonne proposition) 3^e Baccaauréat Bac+
- 4) Molécule actuelle :
- 5) Date de 1ere prescription :
- 6) Dosage sur l'ordonnance :
- 7) Dosage réel :
- 8) Avez-vous renouveler ce traitement sans voir le patient: jamais occasionnellement régulièrement
(Entourer la bonne proposition)
- 9) Cette BZD en a-t-elle remplacée une autre ? ☐
- 10) Laquelle ?
- 11) Laquelle ?
- 12) Dosage :

13) Indication thérapeutique lors de l'initialisation :

- Anxiété réactionnelle ou d'adaptation à un événement ☐
- Trouble anxieux généralisé ☐
- Attaque de panique, d'angoisse, phobique ☐
- Troubles du sommeil ☐
- Avec retentissement diurne ☐
- Signes anxieux associés à signes dépressifs ☐
- Signes anxieux associés à troubles psychotiques ☐
- Conduites addictives autre que BZD ☐
- Autres, préciser ☐
- Ne connaît pas l'indication ☐

Indication thérapeutique actuelle :

- 14) Elle est identique oui ☐ non ☐ NSP ☐
- 15) Si non indication actuelle :
- 16) Au départ quelle était la durée prévue de ce traitement ? NSP ☐
- 17) Ce patient est-il dépendant des BZD ? oui ☐ non ☐

18) Antécédents : Consommation problématique d'alcool □
Dépendance à des produits illicites ou licites ou comportementale □

Annexe 2 : questionnaire patient QPM

Codage : M : P :

Questionnaire à remplir par le **patient** lors d'une prescription de benzodiazépine ou apparenté.

Ces questions concernent uniquement votre traitement par :
remplir par le médecin)

(nom du médicament à

Pour ce traitement là, à chaque question, dites nous si ce sont des problèmes que vous avez déjà observés vous-même ou si votre entourage vous les a déjà faits remarquer :

COCHEZ LA BONNE CASE	OUI	NON	NSP	
1) Avez-vous eu l'impression que ce traitement est moins efficace qu'avant et avez-vous eu besoin d'augmenter les doses pour avoir le même effet ?				
2) Avez-vous eu envie d'arrêter ce traitement, sans réussir à y parvenir ?				Jamais d'arrêt ☐
3) Prenez-vous parfois des doses supérieures ou pendant plus longtemps que ce que vous a prescrit votre médecin ?				
4) Si vous ne prenez pas ce traitement, avez-vous des problèmes de type tremblements, sueurs, anxiété ou accès d'angoisse, irritabilité ou insomnie ?				Jamais d'arrêt ☐
5) Etes-vous préoccupé(e) par votre traitement, par le fait d'en manquer par exemple ?				
Si oui à quelle fréquence ?				
Quotidienne ?				
Hebdomadaire ?				
Mensuelle ?				

6) Est-il arrivé que votre médecin limite la prescription de votre traitement ?			
7) Si c'est le cas ou si vous manquez de traitement pour une autre raison, avez-vous eu le besoin de contourner la prescription médicale ou avez-vous cherché à vous procurer des médicaments autrement ?			
Si oui, de quelle manière avez-vous procédé pour cela ?			
8) Avez-vous eu des problèmes de santé qui pourraient peut-être être liés à la prise de votre médicament, tels que des troubles de mémoire ou des chutes ?			
9) La prise de ces médicaments vous a-t-elle causé des problèmes avec votre entourage ?			
ATTENTION : Cette dernière question concerne tous vos traitements			
10) Parmi tous les traitements que vous prenez régulièrement y en a-t-il qui vous ont posé ou vous posent des problèmes, à titre personnel ou de façon soulignée par votre entourage ?			
Si oui, pouvez-vous préciser			
Quel(s) traitement(s) ?			
Quel(s) type(s) de problème(s) ?			

Annexe 3 : correspondances entre les items de la dépendance à une substance selon le DSM IV et les questions de l'hétéroquestionnaire

CRITERES DSM IV	QUESTIONNAIRE
Item 1 Tolérance, définie par l'un des symptômes suivants a.Besoins de quantités notablement plus fortes de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré b.Effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité de la substance	Question 1 Avez-vous l'impression que ce traitement est moins efficace qu'avant et avez-vous eu besoin d'augmenter les doses pour avoir le même effet ?
Item 4 Désir persistant ou efforts infructueux pour diminuer ou contrôler l'utilisation de la substance	Question 2 Avez-vous eu envie d'arrêter ce traitement sans réussir à y parvenir ?
Item 3 La substance est souvent prise en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu	Question 3 Prenez-vous parfois des doses supérieures ou pendant plus longtemps que ce que vous a prescrit votre médecin ?
Item 2 Sevrage caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes a.Syndrome de sevrage caractéristique de la substance b.La même substance (ou substance très proche) est prise pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage	Question 4 Si vous ne prenez pas ce traitement, avez-vous des problèmes de type tremblements, sueurs, anxiété ou accès d'angoisse, irritabilité ou insomnie ?
Item 5 Beaucoup de temps passé à des activités nécessaires pour obtenir la substance (ex : consultation de nombreux médecins, déplacement sur de longues distances..) à utiliser le produit (ex : fumer sans discontinuer) ou à récupérer des effets	Question 5 Etes-vous préoccupé(e) par votre traitement, par le fait d'en manquer par exemple ? si oui, à quelle fréquence ?
Item 6 Des activités sociales, professionnelles, ou de loisirs importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation de la substance	Question 6 Est-il arrivé que votre médecin limite la prescription de votre traitement ? Question 9 La prise de médicaments vous a-t-elle causée des problèmes avec votre entourage ?
Item 7 L'utilisation de la substance est poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par la substance	Question 8 Avez-vous eu des problèmes de santé qui pourraient être liés à la prise de votre médicament, tels que des troubles de mémoire ou chutes ?

SCOUB

SCORE D'ÉVALUATION DE LA PHARMACODÉPENDANCE POUR UNE SUBSTANCE

Annexe 4 : score CEIP

Évaluation des signes physiques et compulsifs de la dépendance

1/ Tolérance (diminution effet ou augmentation des doses pour obtenir le même effet qu'au début)

Oui ☐ Non ☐ justifier : NR ☐ ... / ...

2/ Symptômes de sevrage à l'arrêt ou substitution pour les éviter

Oui ☐ Non ☐ justifier : N'a jamais arrêté ☐ NR ☐ ... / ...

3/ Doses supérieures ou durée supérieure à ce qui était prévu

Oui ☐ Non ☐ justifier : NR ☐ ... / ...

4/ Désir, essai infructueux d'arrêter la consommation

☐ 0 - Non

☐ A - Désir d'arrêter ou de réduire la consommation.

☐ B - Tentative(s) d'arrêt(s) antérieure(s) par ses propres moyens.

☐ C - Tentative(s) d'arrêt(s) antérieure(s) en structure de soins.

justifier : NR ☐ ... / ...

Évaluation des conséquences dommageables de la dépendance

5/ Temps passé pour obtenir, consommer ou récupérer de l'utilisation du(es) médicaments ou substance(s)

☐ 0 - Non

☐ A - Préoccupation plurimensuelle

☐ B - Préoccupation plurihebdomadaire

☐ C - Préoccupation quotidienne voire pluriquotidienne

justifier : NR ☐ ... / ...

6/ Problèmes relationnels ou professionnels liés à la consommation

☐ 0 - Non

☐ A - Tensions professionnelles, familiales, sociales ou avec le milieu médical.

☐ B - Arrêts de travail, avertissements, isolement familial, signalement du problème.

☐ C - Perte d'emploi, de logement, rupture familiale totale.

justifier : NR ☐ ... / ...

7/ Persistance de la consommation malgré des problèmes de santé causés par la consommation. Par exemple, troubles de la mémoire, chutes dues à la prise de benzodiazépines...

Oui ☐ Non ☐ justifier : NR ☐ ... / ...

8/ Comportement de transgression

➤ Fraude/détournement : exagération des symptômes, modification des doses, falsification d'ordonnances, consommation de substances illicites....

A - Oui ☐ Non ☐ justifier : NR

➤ Usage détourné

B - Oui ☐ Non ☐ justifier : NR

NR : Non renseigné

SCORE

92

... / ...



Mode opératoire de l'utilisation du score d'évaluation de la pharmacodépendance (SCOUB) dans le cadre de sa validation

1/ Objectif

Permettre à tout praticien des CEIP de remplir de façon homogène le questionnaire afin d'assurer la reproductibilité et l'homogénéité de l'évaluation des Nots.

En fonction des résultats de l'évaluation de ce score via le protocole du PHRC national, le mode opératoire est amené à être modifié.

2/ Domaine d'application

L'ensemble du réseau des CEIP.

Remarque : la formation des professionnels de santé à la notification afin de favoriser l'utilisation du questionnaire par les CEIP est propre à chaque CEIP. Il est évident qu'une diffusion sauvage hors des CEIP du questionnaire sans explication sur la manière de remplir les items est inutile voire nuisible pour la crédibilité du réseau.

3/ Contenu

Pour chaque substance repérée dans les notifications, un calcul du score de la pharmacodépendance est réalisé par le CEIP qui fait le recueil.

Il est basé sur les informations colligées grâce au questionnaire.

Le questionnaire évalue d'une part les signes physiques et compulsifs de la dépendance (questions 1 à 4) et d'autre part les conséquences dommageables de la dépendance (questions 5 à 8).

Le calcul du score de gravité de la pharmacodépendance se fait de la manière suivante :

- Questions 1, 2, 3 et 4 : pour chaque réponse positive, attribuer 1 point
- Questions 5, 6, 7 et 8 : pour chaque réponse positive, attribuer 5 points. Pour les questions 4, 5 et 6, la réponse est positive dès lors qu'elle est différente de 0. La quantification des réponses aux questions 5 et 6 (niveau A, B ou C), qui est informative, permet de rendre les réponses objectives mais n'est pas utilisée lors du

calcul du score qui est binaire. Pour la question 8, la réponse est positive si au moins une des cases usage détourné ou fraude est cochée « oui ».

Le score maximum est de 24 points.

Les scores de 1 point en cas de réponses positives aux 4 premières questions ont été choisis pour différentes raisons : les deux premières questions correspondent à la dépendance physique qui est médicalement acceptée dans le cadre d'un rapport bénéfice risque favorable. Les items 3 et 4 explorent la dimension compulsive du comportement du patient. Cette dimension est au cœur même du syndrome de dépendance mais elle est difficile à percevoir au travers des notifications.

L'attribution de 5 points pour les 4 dernières questions a été choisi pour permettre la différenciation des substances entraînant un score supérieur ou égal à 5 de celles entraînant un score inférieur ou égal à 4 (première partie). Ces items correspondent à ce que nous avons appelé des « conséquences dommageables » qui sont facilement objectivables dans les dossiers de notifications.

Si tous les items sont renseignés, le score prend la forme d'un nombre. Si des items sont cotés NR, le score prend la forme d'un ratio dont le dénominateur est le nombre de points total sur lesquels la notification est renseignée.

Exemple : item 1 tolérance NR, et item 6 problèmes relationnels NR : le total ne peut se faire que sur $24 - (1 + 5) = 18$ le score s'exprimera donc sous la forme $n/18$, n étant le score obtenu à partir des items renseignés.

Il est évident que l'idéal pour l'exploitation des notifications est que l'ensemble des items soit renseigné, mais une des étapes de validation concerne la pertinence des dossiers non complets.

Ce score doit être établi indépendamment pour chaque substance, si possible. Les scores correspondants à chaque substance seront utilisés par les CEIP lors de l'évaluation du potentiel d'abus et/ou de dépendance des médicaments ou substances dans le cadre d'alertes ou pour les enquêtes. Le score général du patient, qui correspond au **score le plus élevé**, caractérise la gravité du comportement et sera utilisé pour décider d'une orientation éventuelle.

Pour certains dossiers notifiant plusieurs substances, il est difficile d'imputer les items de la pharmacodépendance à l'une ou l'autre des substances. Dans ce cas, le score calculé est appelé score global.

Par exemple, un patient consomme cannabis, héroïne et bromazépam. Il présente des signes de sevrage à l'arrêt, une désocialisation majeure, des problèmes de santé, un comportement de transgression. **On ne peut pas** d'après le cas savoir si les items renseignés sont liés à l'une ou l'autre des substances. Dans ce cas, le score obtenu pour ce patient sera un **score global** cannabis-héroïne-bromazépam.

Pour chaque item renseigné, noter en quelques mots la justification de la réponse cochée.

Item 1 : tolérance. Elle est définie par le DSMIV « par le besoin de quantités plus fortes pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré ou par un effet diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité de substance ».

Plusieurs problèmes se posent :

quand la substance est illégale, il est difficile d'établir la tolérance (mélange, produit de coupe quantité ?) ; une consommation supposée importante avec peu de signes cliniques d'intoxication rend la tolérance probable mais pas certaine.

pour une substance donnée, le niveau de tolérance varie en fonction des effets de la substance sur le système nerveux. Pour l'évaluation des CEIP, il semble fondamental d'évaluer la tolérance par rapport à l'effet désiré par le sujet ou le prescripteur pour les médicaments. Il convient de coter « oui » dans ce seul cas. Le problème se pose pour les traitements de substitution : un patient recevant 80mg de méthadone (dose mortelle pour un sujet naïf) est tolérant par rapport à l'effet dépressur respiratoire, mais concernant l'effet thérapeutique qui est d'éviter la rechute (prise compulsive d'héroïne qui peut être favorisée par l'apparition de signes de manque), il ne peut être considéré comme tolérant s'il n'a pas augmenté les doses.

Une augmentation des doses globales quotidiennes ne peut pas amener à elle seule l'évaluateur à coter « oui » : il faut vraiment arriver à déterminer s'il s'agit d'une augmentation de la dose pour obtenir l'effet désiré, à coter « oui », ou s'il s'agit d'une multiplication des prises pour répéter cet effet ce qui signe alors un craving ou des signes de manque et non une tolérance par rapport à l'effet désiré.

A posologie fixe, si le sujet ressent une diminution de l'effet, il y a tolérance. A partir des dossiers, quand la posologie est fixe, on a des difficultés à affirmer qu'il y a ou non une tolérance.

Cet item est selon nous après 18 mois d'application du questionnaire le plus souvent coté NR alors qu'il est extrêmement facile à renseigner si la question est posée au patient (d'où la nécessité de formation à la notification)

Item 2 : sevrage caractérisé par le DSMIV par « un syndrome de sevrage caractéristique de la substance ou la prise de la même substance (ou d'une proche) pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage ».

Nous cotons « oui » quand il y a des signes supposés comme étant des signes de sevrage, ou quand il y a administration préventive de médicament à l'arrêt.

Cet item est en général facile à renseigner car des signes physiologiques nets et faciles à détecter sont décrits pour les substances les plus fréquentes ; des problèmes se posent quand on a des doutes quant à l'existence de sevrage pour une substance ou que celui-ci n'est pas net. Un exemple de substance pour laquelle les signes de sevrage sont plus difficiles à repérer

est le cannabis. Souvent les signes surviennent 4 à 6 jours après l'arrêt et ne sont pas faciles à étiqueter (nervosité, irritabilité, troubles du sommeil...) et difficiles à attribuer à un syndrome de sevrage ; ce d'autant que les pratiques médicales à l'arrêt du cannabis sont très variables (prescription de BZD, de NL, aucune prescription...).

Un exemple de substance pour laquelle le syndrome de sevrage n'est pas décrit : le MEOPA, or nous avons eu le cas à Nantes d'un sujet ayant présenté des épisodes d'agressivité très

importante nécessitant une contention et des phénomènes qualifiés d'hallucinations durant les 5 jours suivant l'arrêt après une utilisation massive et prolongée.

Les items suivants signent la compulsion (3 et 4) et les conséquences de cette compulsion (5 à 8). Les addictologues posent généralement le diagnostic de dépendance sur les items 3 et 4 : l'envie de produit et l'impossibilité de contrôler cette envie. Nous cotons simplement 1 point ces items car les cliniciens ne détaillent pas suffisamment les symptômes de l'envie dans les dossiers ; il y a une inadéquation entre la cote donnée par les cliniciens et les données objectives signalées dans les dossiers. Sur notification, la manière la plus certaine d'évaluer la compulsion est de l'évaluer au travers des conséquences dommageables liées à la perte de contrôle de la consommation (item 5, 6, 7 et 8).

Item 3 : « prise en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévue »

Nous considérons souvent pour les substances illicites comme positif cet item lorsqu'il dépasse largement l'utilisation expérimentale ou festive en estimant qu'aucun sujet ne pouvait s'imaginer au départ obligé de consommer massivement une substance.

Pour les médicaments, nous considérons le dépassement par rapport à l'indication : par exemple un hypnotique prescrit à l'origine pour une insomnie occasionnelle et maintenu des années entraîne une cotation positive. Les médicaments pour lesquels les pratiques professionnelles sont variées (traitements de substitution, antidépresseurs...) bénéficient souvent du doute et sont coté négativement. Sinon la cotation est NR

C'est la réponse à la question à poser au patient « comment envisagiez-vous votre consommation au départ ? » lorsqu'il s'agit de substances illicites.

C'est la réponse à la question à poser au médecin « Quelle dose et quelle durée pensiez-vous au départ nécessaire à votre patient et celui-ci les dépasse t'il en dehors d'un contexte d'aggravation de la pathologie initiale ? » lorsqu'il s'agit d'un médicament. Ces doses et durées ne sont pas forcément celles recommandées par le RCP.

Item 4 : « désir persistant ou effort infructueux pour diminuer ou contrôler l'utilisation de la substance »

Cet item comporte 2 notions, il suffit que l'une des 2 soit présente pour qu'il soit positif : les tentatives infructueuses d'arrêt que le sujet a expérimenté ou le désir d'arrêt qui peut être objectivé par le fait que la notification provient d'une structure ou consultation spécialisée en addictologie (le fait même que le patient consulte dans ce cadre prouve l'incapacité d'arrêt du patient seul).

Les sujets utilisateurs qui n'envisagent même pas l'arrêt de leur consommation sont cotés négativement. De prime abord, ceci peut paraître paradoxal mais en fait le fait de n'avoir jamais éprouvé le désir d'arrêter signe une consommation moins problématique du sujet : le « bénéfice » qu'il en retire est supérieur aux conséquences qu'il subit. Le sujet est encore en adéquation avec sa consommation et n'a pas atteint le stade où il ressent suffisamment d'effets négatifs au sens large pour que l'idée qu'il faudra qu'il arrête un jour s'impose à lui.

Item 5 : « beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir la substance (p. ex. consultation de nombreux médecins ou déplacements sur de longues distances), à utiliser le produit (p. ex. fumer sans discontinuer) ou à récupérer de ses effets ».

Il faut distinguer les substances illicites et les médicaments :

pour les médicaments, le temps passé sera coté s'il existe un nomadisme pharmaceutique et/ou médical et ce temps sera quantifié selon l'importance du phénomène (plurimensuel, plurihebdomadaire ou quotidien). Ce temps doit être évalué en le comparant à celui nécessaire dans le cadre d'un usage recommandé (RCP) en fonction des règles de prescription et de délivrance du médicament.

Pour les substances illicites, le temps passé à obtenir la substance doit être renseigné par le notificateur sinon il est difficilement estimable. Le temps passé à consommer peut être estimé en fonction du nombre de prise (20 joints/j signifie forcément un temps important, de même un grand nombre d'injections...). Le « non » sera coché pour les utilisations festives ou occasionnelles.

Si le temps passé est important mais que le niveau de préoccupation n'est pas précisément évaluable, cocher le niveau minimal estimé.

Item 6 : « activités sociales, professionnelles ou de loisirs importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation de la substance »

La désocialisation peut aussi être mise en évidence par l'intensité des problèmes relationnels du sujet et est souvent révélée par les réactions de l'entourage : c'est le sens de la quantification proposée visant à préciser le niveau de rupture sociale.

La difficulté de cet item est de différencier les causes et les conséquences de la consommation (une personne peut consommer parce qu'elle expérimente des difficultés sociales ou rencontrer les mêmes difficultés à cause de sa consommation : dans le premier cas l'item est négatif, dans le deuxième positif).

Le sujet peut s'isoler pour consommer en privé mais il peut aussi changer de milieu social pour passer du temps avec des pairs consommateurs : dans les deux cas l'item est positif.

Item 7 : « utilisation de la substance poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par la substance ».

Le point clé de ce critère n'est pas l'existence d'un problème mais plutôt l'incapacité du sujet à s'abstenir d'utiliser la substance bien qu'il ait conscience des difficultés qu'elle entraîne. Sur les dossiers il est parfois difficile de faire le lien entre un problème et l'utilisation de la substance. Ce lien doit être renseigné par le notificateur. Quant au degré de conscience du sujet de l'origine ou de l'aggravation des troubles, nous considérons que lorsque des problèmes sont mentionnés par le notificateur sur la notification comme étant lié à la consommation, c'est qu'il a clairement fait le lien et que le patient est informé ; d'autant plus qu'en milieu hospitalier ce sont ces troubles qui justifient souvent la nécessité de l'arrêt de la consommation.

Item 8 : il qualifie un comportement de transgression

Il est constitué de 2 notions : si une de ces notions est répondue « oui », l'item est positif.

la fraude : cet item est coté positif dès lors qu'il s'agit d'une substance illicite. Il peut aussi concerner les médicaments lorsque le sujet utilise des moyens frauduleux pour se procurer la substance (falsification d'ordonnances, mensonge, exagération, deal, nomadisme médical...)

l'usage détourné ne peut être affirmé que par rapport à un usage défini, autrement dit on ne peut parler d'usage détourné que pour les substances licites. Dans ce cadre, on parle d'usage détourné lorsque l'utilisation n'est pas conforme à l'usage défini par le RCP en ce qui concerne l'indication (par exemple utilisation du zolpidem à forte dose pour obtenir un effet stimulant et non hypnotique) ou la voie d'administration (par exemple injection de buprénorphine).

Nous n'avons pas séparé ces deux notions car elles signifient la même chose, la transgression et nous n'avons pas voulu créer un item qui serait systématiquement coté « non » pour les substances illicites comme cela est le cas de l'usage détourné.

1 ou 2 items de la dépendance sont présents. Discussion avec le patient pour l'informer des risques	NOTATION								Dépendance sans conséquences dommageables. Evaluation du bénéfice/risque avec le médecin						
SCORE	1 2 5 6 10	3 4 7 8 11 12 15 16 20	9 13 17 21	14 18 22	19 23 24	DÉP. PHYSIQUE					CONSEQUENCES DOMMAGEABLES				
	I	II	III	IV	V	Nombre d'items de la dépendance									
1 ou 2 items de la dépendance dont un ayant des conséquences dommageables (problème apparenté à l'abus. Réorientation nécessaire											Dépendance associée à des conséquences dommageables. Prise en charge nécessaire				

Annexe 7 : récapitulatif des effectifs

Récapitulatif des effectifs

Dans l'étude :

- **186 patients**

- **213 QMM et 213 QPM**

- 66 QMM/QPM correspondants à des molécules hypnotiques
- 122 QMM/QPM correspondants à des molécules anxiolytiques
- 25 QMM/QPM correspondants à des autres molécules (anticonvulsivants, myorelaxants...)

Dépendance selon le médecin :

- **187 QMM exploitables**
- 14 NE (car 14 premières prescriptions)
- 12 NR (pas rempli par le médecin)

Total : 213 QMM

Dépendance selon le patient :

- **137 QPM exploitables**
- 14 NE
- 22 NR (pas rempli par le patient)
- 40 IN (- de 3 items de dépendance et des NR)

Total : 213 QPM

Calcul du nombre d'item positif moyen DSM, score CEIP sur 24 :

- **105 QPM exploitables** (totalement renseignés)
- 14 NE
- 94 NR

Total : 213 QPM

Donc $137 - 105 = 32$ QPM pour lesquels on a + de 3 items de la dépendance (DSM) et NR

La concordance :

- **128 binômes QMM QPM exploitables**
- 14 NE
- 31 NR
- 40 IN

Total : 213 binômes QMM QPM

CONCORDANTS/NON CONCORDANTS :

- 39 cas de non concordance médecin/patient correspondant à 36 patients
- 89 cas de concordance médecin/patient correspondant à 82 patients

1. ANALYSE DESCRIPTIVE

Cent quatre-vingt six patients ont été inclus dans l'étude par 11 médecins.

1.1 Caractéristiques socio-démographiques et cliniques des patients

1.1.1. Age

L'âge moyen des patients est de 56 ans (écart-type :15.91). [étendue : 20 –96] (57.4 ans pour les femmes et 53.2 ans pour les hommes). 32.3% des patients ont plus de 65 ans. (N=184 QMM)

1.1.2. Sexe

La population est composée de 67,2 % de femmes (125) et 31,8 % (59) d'hommes. (N=184 QMM).

1.1.3. Niveau d'étude

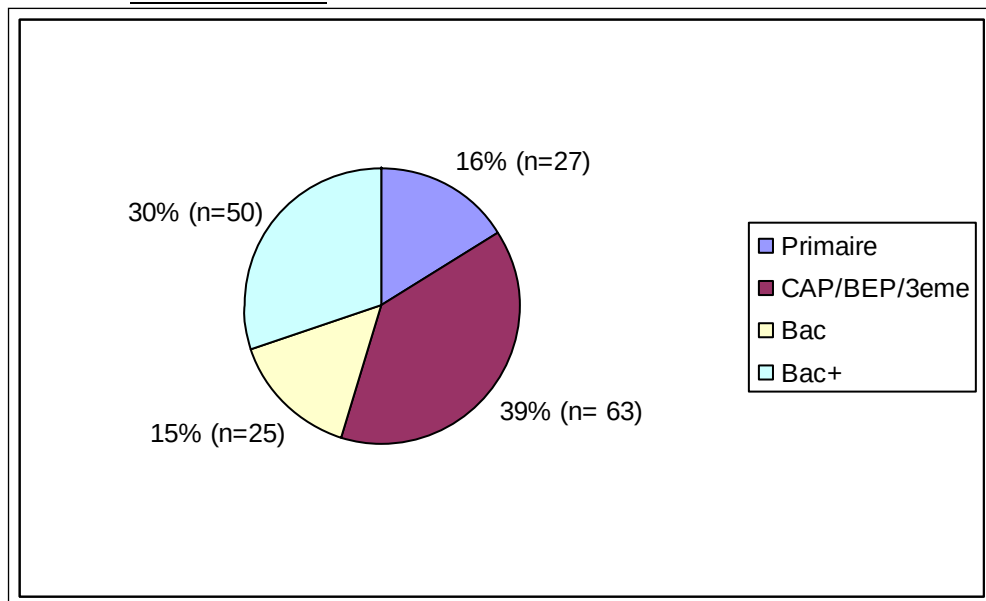


Figure 1- Niveau d'étude des patients (N=165 QMM renseignés)

1.1.4. Antécédents

- Nous avons 155 patients (83,8%) qui n'ont pas d'antécédents de consommation problématique d'alcool et 30 patients (16,2%) qui ont des antécédents de consommation problématique d'alcool. (N=185 QMM renseignés).

- Nous avons 156 patients (84,3%) qui n'ont pas d'antécédents de consommation de dépendance à des produits licites ou illicites ou comportementales et 29 patients (15,7%) qui ont des antécédents de consommation de dépendance à des produits licites ou illicites ou comportementales (N=185 QMM renseignés).

1.2. Les molécules

Pour ces graphiques, nous avons pris en compte uniquement les molécules qui avaient un effectif supérieur ou égal à deux.

1.2.1. Les molécules les plus prescrites

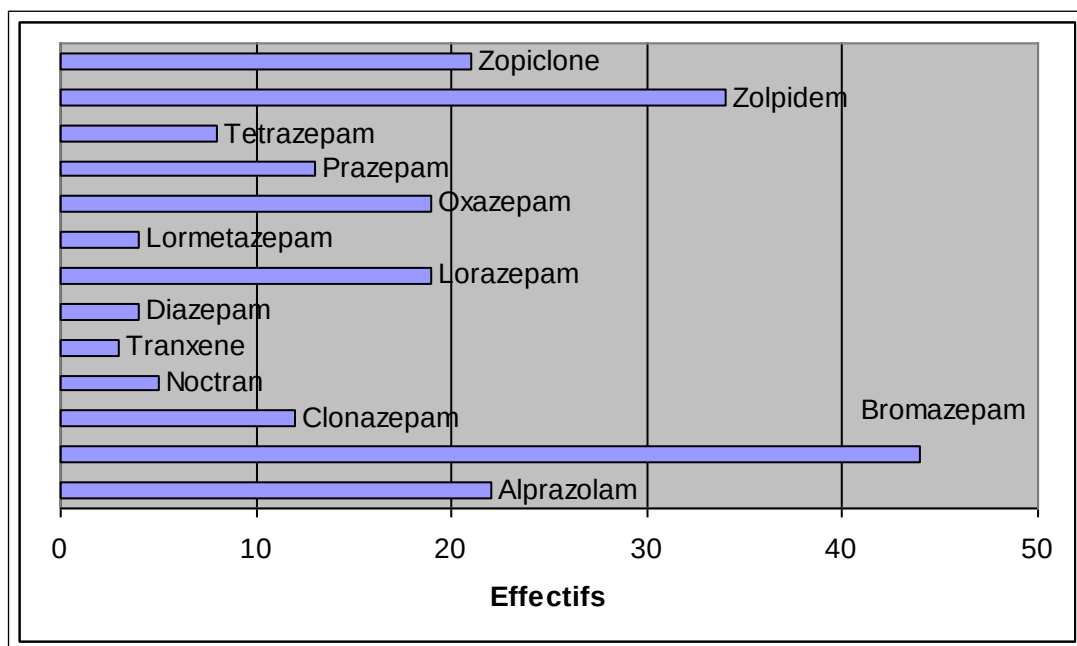


Figure 2- Les molécules prescrites (N=208 molécules)

Molécules	Effectifs	Pourcentages
Alprazolam	22	11
Bromazepam	44	21
Clonazepam	12	6
Noctran	5	3
Tranxene	3	1
Diazepam	4	2
Lorazepam	19	9
Lormetazepam	4	2
Oxazepam	19	9
Prazepam	13	6
Tetrazepam	8	4
Zolpidem	34	16
Zopiclone	21	10

Tableau 1- Effectifs et pourcentages des molécules prescrites (N=208 molécules)

La molécule la plus prescrite est le bromazepam. Le zolpidem arrive en deuxième position et l'alprazolam en 3eme.

1.2.2. En fonction de l'âge

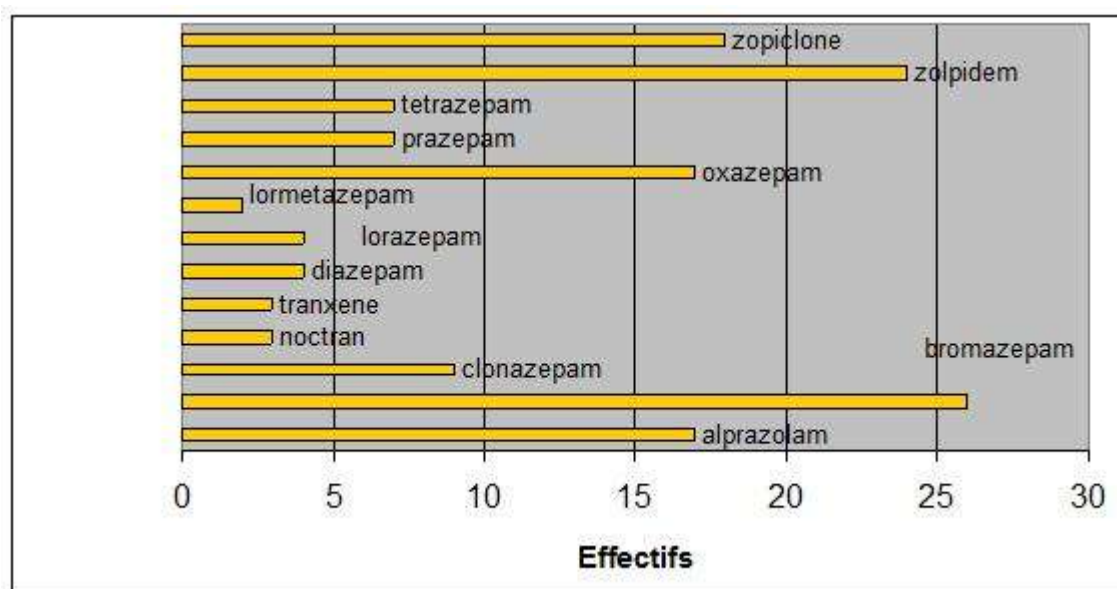


Figure 3- Les molécules prescrites chez les moins de 65 ans (N= 141 molécules)

Molécules	Effectifs	Pourcentages
Alprazolam	17	12
Bromazepam	26	18
Clonazepam	9	6
Noctran	3	2
Tranxene	3	2
Diazepam	4	3
Lorazepam	4	3
Lormetazepam	2	1
Oxazepam	17	12
Prazepam	7	5
Tetrazepam	7	5
Zolpidem	24	17
Zopiclone	18	14

Tableau 2- Effectifs et pourcentages des molécules prescrites chez les moins de 65 ans (N=141 molécules)

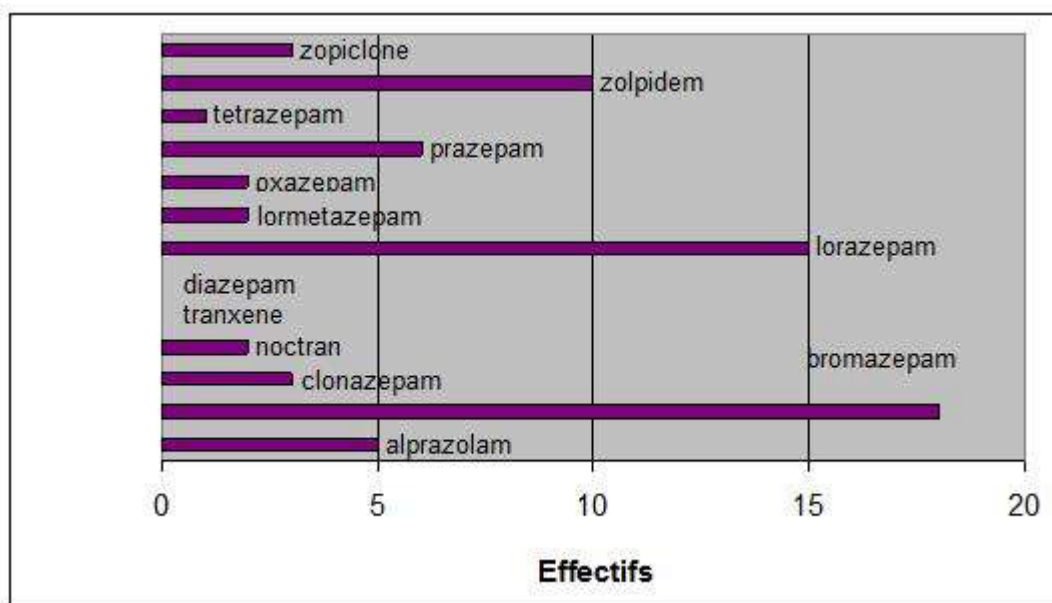


Figure 4- Les molécules prescrites chez les plus de 65 ans (N=67 molécules)

Molécules	Effectifs	Pourcentages
Alprazolam	5	7
Bromazepam	18	27
Clonazepam	3	4
Noctran	2	3
Tranxene	0	0
Diazepam	0	0
Lorazepam	15	22
Lormetazepam	2	3
Oxazepam	2	3
Prazepam	6	9
Tetrazepam	1	2
Zolpidem	10	15
Zopiclone	3	5

Tableau 3- Effectifs et pourcentages des molécules prescrites chez les plus de 65 ans (N=67 molécules)

Chez les moins de 65 ans, les molécules les plus prescrites sont en première position le bromazépam puis le zolpidem et la zopiclone. Chez les plus de 65 ans, ce sont le bromazépam, le lorazépam et le zolpidem qui sont en tête des prescriptions.

1.2.3. En fonction du sexe

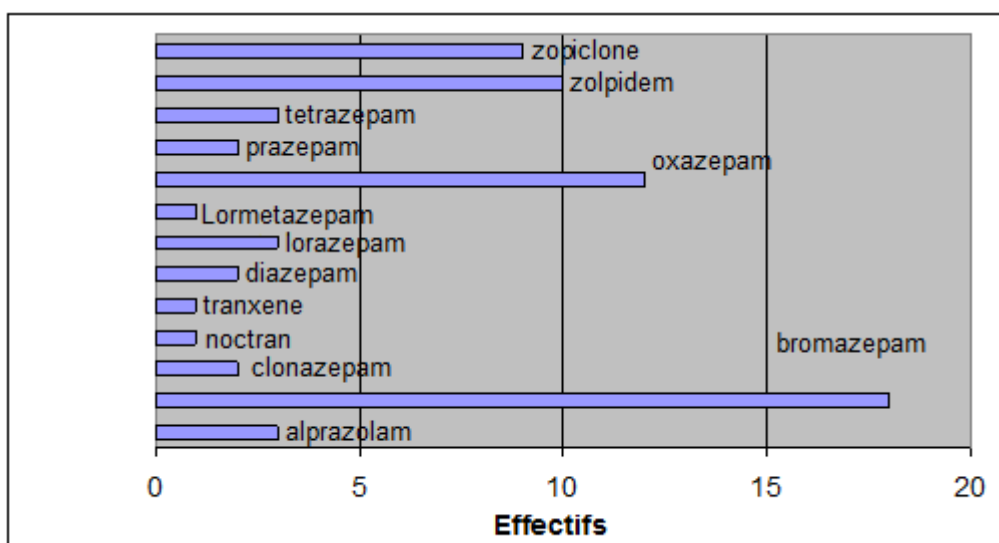


Figure 5- Les molécules prescrites chez les hommes (N= 67 molécules)

Molécules	Effectifs	Pourcentages
Alprazolam	3	4
Bromazepam	18	27
Clonazepam	2	3
Noctran	1	2
Tranxene	1	2
Diazepam	2	3
Lorazepam	3	4
Lormetazepam	1	2
Oxazepam	12	18
Prazepam	2	3
Tetrazepam	3	4
Zolpidem	10	15
Zopiclone	9	13

Tableau 4- Effectifs et pourcentages des molécules prescrites chez les hommes (N=67 molécules)

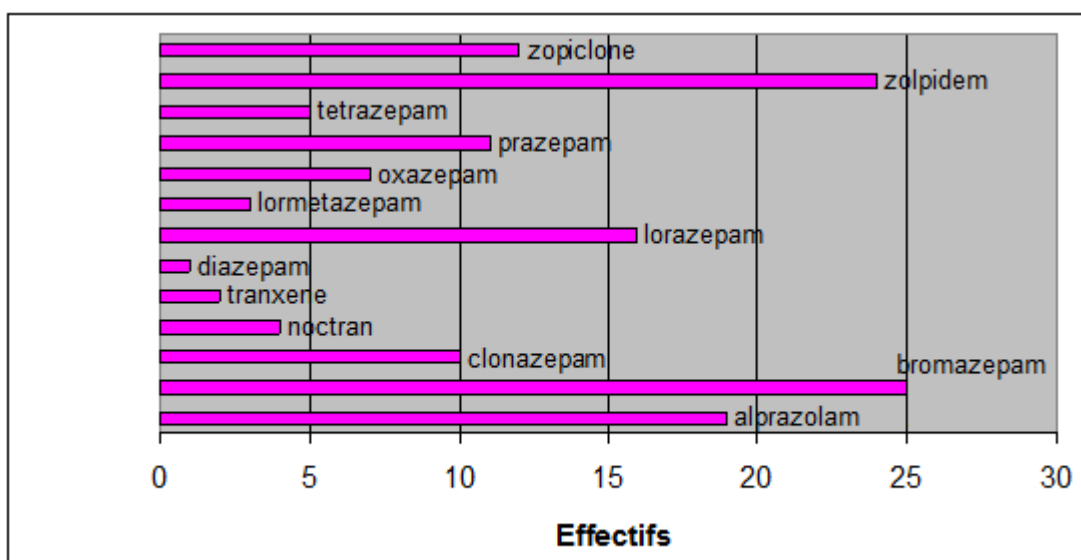


Figure 6- Les molécules prescrites chez les femmes (N=139 molécules)

Molécules	Effectifs	Pourcentages
Alprazolam	19	14
Bromazepam	25	18
Clonazepam	10	7
Noctran	4	3
Tranxene	2	1
Diazepam	1	1
Lorazepam	16	12
Lormetazepam	3	2
Oxazepam	7	5
Prazepam	11	8
Tetrazepam	5	3
Zolpidem	24	17
Zopiclone	12	9

Tableau 5- Effectifs et pourcentages des molécules prescrites chez les femmes (N=139 molécules)

Pour les hommes les molécules les plus prescrites sont le bromazépam et l'oxazépam.
 Pour les femmes les molécules les plus prescrites sont le bromazépam et le zolpidem.

1.3.La prescription

1.3.1. Première prescription

Nous retrouvons 14 QMM (6,8%) pour lesquels il est précisé qu'il s'agit d'une première prescription (N=213 QMM).

Dans ces premières prescriptions, nous retrouvons 28,6% (n=4 QMM) de bromazepam, 28,6% (n=4 QMM) de zolpidem, 28,6% (n=4 QMM) de zopiclone et 14,2% (n=2 QMM) d'alprazolam.

1.3.2. Délai entre la première prescription et la prescription actuelle

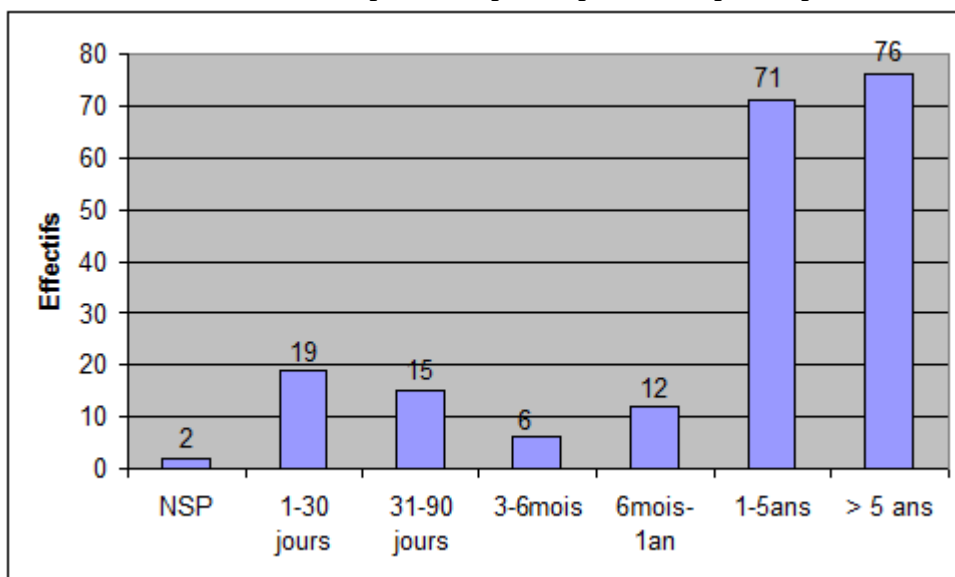


Figure 7- Délai entre la première prescription et la prescription actuelle (N=201 molécules renseignées)

Les délais	Effectifs	Pourcentages
NSP	2	1
1-30 jours	19	9
31-90 jours	15	7
3-6 mois	6	3
6mois- 1an	12	6
1-5 ans	71	35
> 5ans	76	38

Tableau 6- Effectifs et pourcentages des délais entre les premières prescriptions et les prescriptions actuelles (N=201 molécules renseignées)

La majorité des prescriptions a été débutée il y a au moins un an.

Nous avons 82% (n=165 QMM renseignés) de prescriptions qui ont débutées il y a plus de 3 mois.

1.3.3. Prise occasionnelle

Nous retrouvons 27 (12,7%) QMM pour lesquels il est précisé qu'il s'agit d'une prise occasionnelle (N=212 QMM renseignés).

Les molécules concernées sont présentées dans la figure 8 ci-dessous.

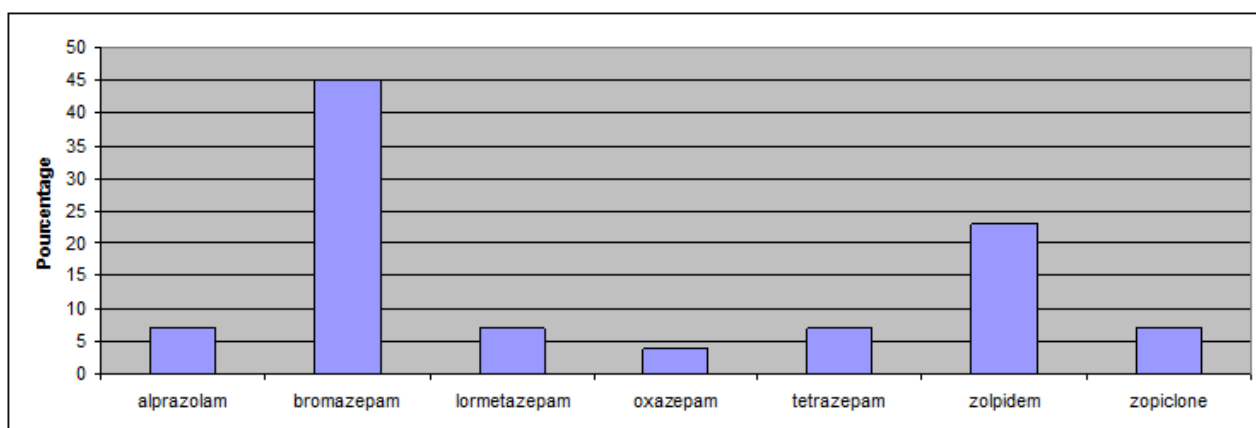


Figure 8- Les molécules prescrites lors d'une prise occasionnelle (N=27 molécules)

Molécules	Effectifs	Pourcentages
Alprazolam	2	7
Bromazepam	12	45
Lormetazepam	2	7
Oxazepam	1	4
Tetrazepam	2	7
Zolpidem	6	23
Zopiclone	2	7

Tableau 7- Effectifs et pourcentages des molécules prescrites lors d'une prise occasionnelle (N=27 molécules)

La molécule arrivant en première position est le bromazépam, suivie du zolpidem.

1.3.4. Modification de la prescription par les patients

Nous avons observé 26 QMM (13,1%) pour lesquels les patients modifiaient la posologie de leurs médecin soit en augmentant les doses soit en les diminuant. (N= 199 QMM renseignées correspondant à 174 patients)

Sur les 26 QMM, nous avons observé 15 QMM (57,7%) pour lesquelles les patients diminuaient la posologie de médecin et 11 (42,3%) pour lesquelles les patients augmentaient la posologie.

Les molécules retrouvées sont le bromazépam puis le zolpidem puis le clorazépate dipotassique (le Noctran®).

1.3.5. Ordonnance de complaisance

Nous retrouvons une ordonnance de complaisance. Celle ci concerne le loprazolam. La prescription indique une posologie de deux comprimés par jour alors que le patient n'en prend qu'un par jour. De plus, le médecin a régulièrement renouvelé le traitement sans voir le patient.

1.3.6. Renouvellements

27% des renouvellements (n=58) sont effectués sans avoir vu le patient de manière occasionnelle ou régulière (N=198 QMM renseignés).

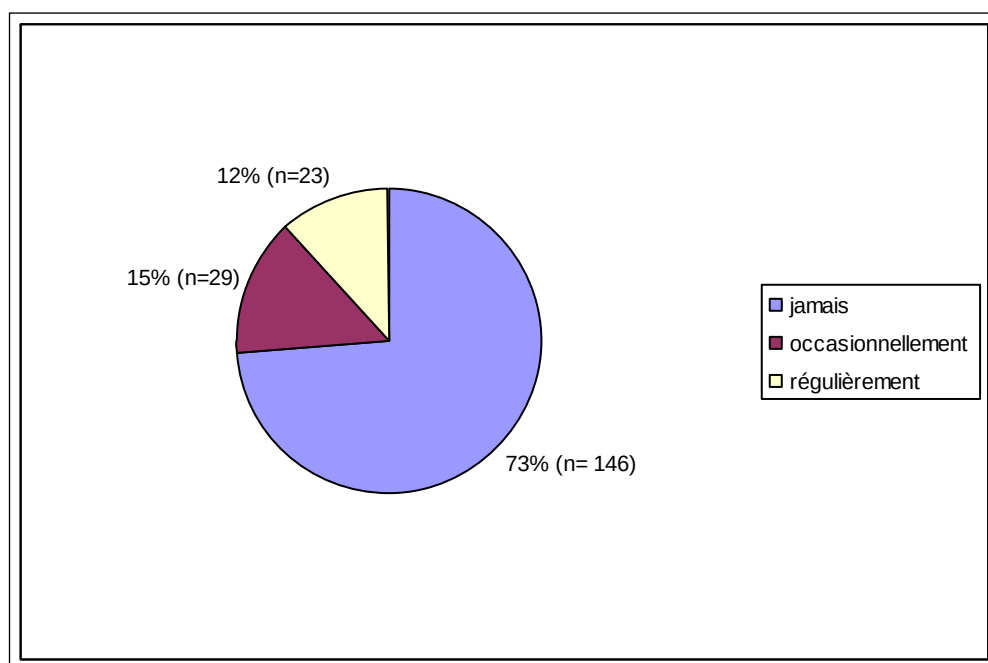


Figure 9- Les renouvellements sans voir le patient (N= 198 QMM renseignés)

Pour les renouvellements occasionnels sans voir le patient (N=29 QMM), les molécules retrouvées en premiers sont dans 21% des cas le zolpidem (n=6) ainsi que dans 21% des cas le bromazepam (n=6), puis le clonazepam dans 10% des cas (n=3) et le diazepam (n= 3) dans 10% des cas. Le zopiclone arrive en 3eme position avec un pourcentage de 7% (n=2).

Pour les renouvellements réguliers sans voir le patient (N=23), les molécules retrouvées en premiers sont dans 44% des cas le zolpidem (n= 10) et dans 23% des cas le zopiclone (n=5)

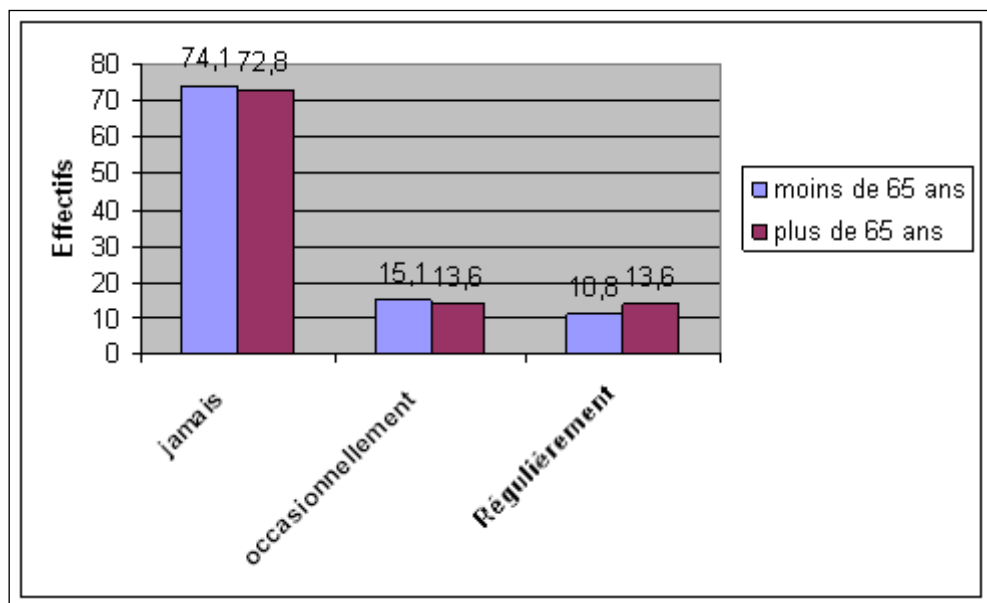


Figure 10- Les renouvellements sans voir le patient chez les moins de 65 ans (N=139 QMM) et chez les plus de 65 ans (N=59 QMM)

Renouvellements sans voir le patient	Effectifs (pourcentages) Moins de 65 ans	Effectifs (pourcentages) Plus de 65 ans
Jamais	103 (74,1%)	43 (72,8%)
Occasionnellement	21 (15,1%)	8 (13,6%)
Régulièrement	15 (10,8%)	8 (13,6%)

Tableau 8- Effectifs et pourcentages des renouvellements sans voir le patient chez les moins de 65 ans (N=139 QMM) et chez les plus de 65 ans (N=59 QMM)

1.3.7. Remplacement d'une benzodiazépine

Dans notre enquête, dans 14.1% des prescriptions (n= 29 QMM) nous avons observés un changement de benzodiazépines dans le traitement du patient. (N= 205 QMM renseignés)

1.3.8. Durée initiale de traitement prévue

Dans 80% des prescriptions (n=123 QMM) la durée initiale prévue n'est pas connue. Quand elle est connue, la durée prévue se situe entre 1-30 jours pour 13,7% des prescriptions (n=21 QMM). Dans 4,0% des cas (n=6) la durée prévue est de plus de trois mois. (N=153 QMM renseignés).

1.4. Les indications du traitement

1.4.1. Indication initiale

Indications initiales	Effectifs (pourcentages)
Troubles du sommeil	111(37)
Signes anxieux associés à des signes dépressifs	49(16)
Anxiété réactionnelle ou d'adaptation à un événement	46(15)
Conduites addictives autres que les benzodiazépines	23(8)
Autres	23(8)
Troubles anxieux généralisés	19(6)
Attaques de panique, d'angoisse, phobique	11(4)
Ne sait pas	9(3)
Troubles du sommeil avec retentissement diurne	5(2)
Signes anxieux associés à des troubles psychotiques	2(1)

Tableau 9- les indications initiales retrouvées dans les prescriptions (N=298 indications correspondant à 213 molécules)

Nous pouvons noter que dans 3% des cas, les médecins prescrivent sans connaître l'indication.

1.4.2. Indication actuelle

Elle est identique à l'indication initiale dans 81.2 % des cas.

Ici encore dans 3% des cas, les médecins prescrivent sans connaître l'indication.

Indications initiales	Indications actuelles
Autres	Signes anxieux associés à des signes dépressifs et troubles du sommeil
Signes anxieux associés à des signes dépressifs et anxiété réactionnelle	Attaques de panique, d'angoisse, phobique
Attaques de panique, d'angoisse, phobique	Troubles anxieux généralisés et signes anxieux associés à des signes dépressifs
Ne sait pas	Troubles du sommeil et signes anxieux associés à des signes dépressifs
Anxiété réactionnelle et troubles du sommeil et signes anxieux associés à des signes dépressifs	Anxiété réactionnelle et troubles du sommeil
Anxiété réactionnelle et troubles du sommeil et signes anxieux associés à des signes dépressifs	Anxiété réactionnelle et troubles du sommeil
Anxiété réactionnelle	Troubles anxieux généralisés
Anxiété réactionnelle	Troubles du sommeil
Troubles anxieux généralisés	Anxiété réactionnelle
Anxiété réactionnelle et signes anxieux associés à des signes dépressifs	Anxiété réactionnelle
Anxiété réactionnelle et troubles du sommeil	Troubles du sommeil
Signes anxieux associés à des signes dépressifs	Anxiété réactionnelle
Anxiété réactionnelle et troubles du sommeil et signes anxieux associés à des signes dépressifs et conduites addictives autres que benzodiazépines	Troubles du sommeil
Anxiété réactionnelle et troubles du sommeil et signes anxieux associés à des signes dépressifs	Troubles du sommeil
Autres	Troubles du sommeil et autres
Anxiété réactionnelle	Autres

Tableau 10- Description des différences entre indications initiales et indications actuelles

1.4.3. Analyse en fonction des molécules

1.4.3.1. Les hypnotiques

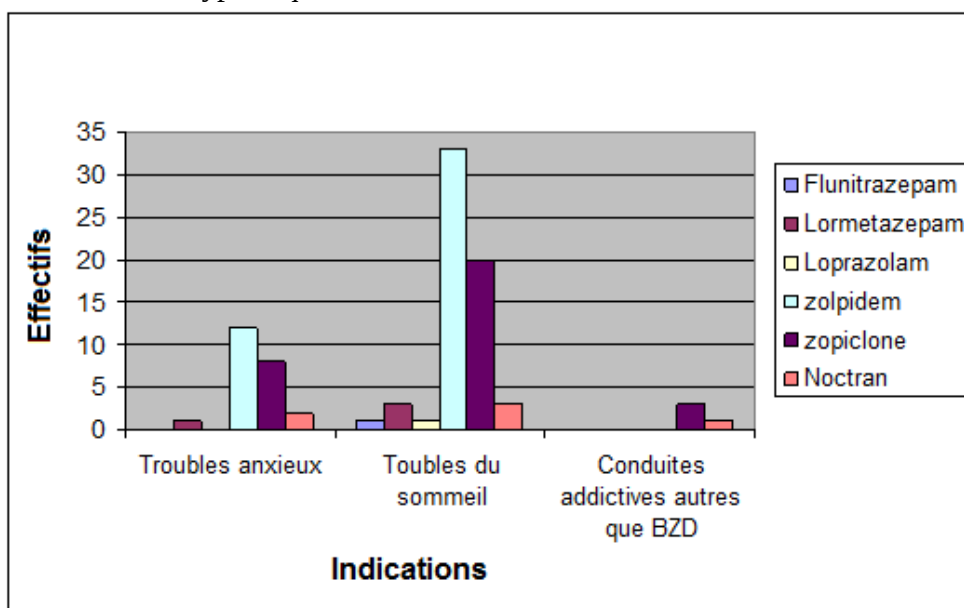


Figure 11- Les indications initiales des hypnotiques (N= 88 indications correspondant à 66 QMM)

1.4.3.2. Les anxiolytiques

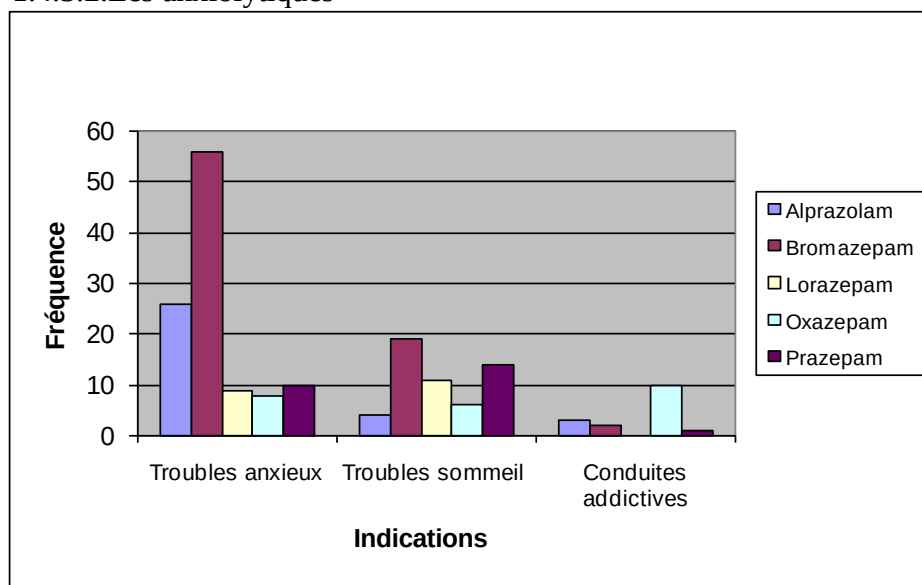


Figure 12- Les indications initiales des anxiolytiques (N= 179 indications correspondant à 122 QMM)

Les hypnotiques ne sont pas uniquement prescrits dans les troubles du sommeil. Nous les retrouvons prescrits dans les troubles anxieux et les conduites addictives autres que benzodiazépines. De la même façon nous pouvons observer que les anxiolytiques sont parfois prescrits dans un but hypnotique.

1. ANALYSE COMPARATIVE

Nous présentons ci-dessous les résultats des comparaisons pour lesquelles une différence statistiquement significative a été mise en évidence (au seuil de 5%).

1.1.Comparaison entre les concordances et les non concordances

Tableau 1- Comparaison entre les concordances et les non concordances

Variables	Groupe des concordances (N=89 binômes QPM QMM)	Groupe des non concordances (N=39 binômes QPM QMM)	p-value
Les indications actuelles : Anxiété réactionnelle ou d'adaptation à un événement			
Oui	13 (15.1)	10 (27.0)	p=0.1930
Non	73 (84.9)	27 (73.0)	
Les indications actuelles : Signes anxieux associés à des signes dépressifs			
Oui	25 (26.1)	3 (8.1)	p<0.05
Non	61 (73.9)	34 (91.9)	
Score CEIP	8.3 (5.95)	4.71(2.82)	p<0.001
Nombre d'items positifs du DSM	3.1 (1.89)	2.2 (1.23)	p<0.05
Dépendance selon le patient			
Oui	59 (66.3)	11 (28.2)	p<0.001
Non	30 (33.7)	28 (71.8)	
Item7 DSM : L'utilisation de la substance est poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par la substance			
Oui			p<0.001
Non	35 (41.2)	1 (2.7)	
	50 (58.8)	36 (97.3)	
Variables quantitatives : moyenne (Ecart-type)			
Variables qualitatives : effectifs (%)			

1.2.Comparaison entre le groupe des benzodiazépines et des molécules apparentées

Variables	Groupe des Benzodiazépines (N= 158 QMM)	Groupe des apparentés benzodiazépines (N=55 QMM)	p-value
Renouvellement sans voir le patient			
Jamais	117 (80.1)	29 (55.7)	p<0.001
Occasionnellement	21 (14.4)	8 (15.4)	
Régulièrement	8 (5.5)	15 (28.9)	
Les indications actuelles : Trouble anxieux généralisé			
Oui	19 (12.9)	1 (2.0)	p<0.05
Non	128 (87.1)	48 (98.0)	
Les indications actuelles : Trouble du sommeil			
Oui	59 (40.1)	46 (93.9)	p<0.001
Non	88 (59.9)	3 (6.1)	
Les indications actuelles : Signes anxieux associés à des signes dépressifs			
Oui	39 (26.5)	5 (10.2)	p<0.05
Non	108 (73.5)	44 (89.8)	
Les indications actuelles : Autres			
Oui	23 (15.6)	0 (0)	p<0.05
Non	124 (84.4)	49 (100)	
Recommandations doses			
Oui	140 (93.3)	44 (84.6)	p=0.08604
Non	10 (6.7)	8 (15.4)	
Recommandations pratiques			
Oui	120 (80.5)	29 (55.8)	p<0.001
Non	29 (19.5)	23 (44.2)	
Variables quantitatives : moyenne (Ecart-type)			
Variables qualitatives : effectifs (%)			

Tableau 2- Comparaison entre les benzodiazépines et les apparentés benzodiazépines

1.3. Autres comparaisons d'intérêt

Tableau 3- Comparaison entre les hypnotiques et les anxiolytiques

Variables	Groupe des Hypnotiques (N=66 molécules)	Groupe des anxiolytiques (N=122 molécules)	p-value
Score CEIP	7.8 (5.26)	6.8 (5.36)	p=0.38
Variables quantitatives : moyenne (Ecart-type)			

Variables	Zolpidem (N= 34 molécules)	Zopiclone (N= 21 molécules)	p-value
Score CEIP	8.7 (6.86)	7 (2.83)	p=0.38
Variables quantitatives : moyenne (Ecart-type)			

Tableau 4- Comparaison entre le zolpidem et le zopiclone

Nom – Prénoms : Rabreau Claire

Titre de la thèse : Diagnostic de pharmacodépendance aux benzodiazépines et molécules apparentées : comparaison au moyen d'une enquête des points de vue du patient et du médecin

Résumé de la thèse : Depuis plusieurs années, la consommation de benzodiazépines en France est très élevée. Cette surconsommation est devenue une préoccupation majeure des autorités de santé car elle pose un réel problème de santé publique, en particulier vis-à-vis de la consommation chronique et de la dépendance. Les médecins généralistes apparaissent comme les principaux acteurs du problème puisqu'ils prescrivent 80 à 90 % des benzodiazépines et sont souvent en première ligne lorsqu'un patient se plaint d'une insomnie ou d'une anxiété. Ainsi, ils ont une place privilégiée pour détecter les pharmacodépendances et adapter immédiatement la prescription. A travers l'enquête BEATLES, nous avons cherché à évaluer le diagnostic de pharmacodépendance aux benzodiazépines réalisé en ambulatoire par le médecin généraliste, en comparant le diagnostic du médecin à un auto-diagnostic effectué par le patient. Les résultats de notre enquête révèlent une mauvaise évaluation de la dépendance puisque nous observons une surestimation flagrante de la dépendance par les médecins généralistes. A partir de cela nous avons établi plusieurs profils de patients et nous avons caractérisé les dépendances en fonction des molécules. Les hypnotiques ressortent et semblent induire le plus de pharmacodépendances. Nous avons aussi travaillé sur les recommandations de bonnes pratiques. Notre enquête confirme que les bonnes pratiques concernant les durées de prescription et celles concernant les indications sont les moins respectées. Cette situation s'explique en partie par l'insuffisance de la formation médicale initiale et continue des professions de santé. Par conséquent, le médecin se doit d'assumer un rôle de soignant attentif aux enjeux de santé publique.

MOTS CLES : BENZODIAZEPINES, DIAGNOSTIC, PHARMACODEPENDANCE

JURY :

Président : M. Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie

Directeur de thèse : Mme Pascale JOLLIET, Professeur de Pharmacologie

Membres du jury : Mme Caroline VIGNEAU, Pharmacien attaché au CEIP

M. Jean-Yves GUILLET, Médecin généraliste

Adresse de l'auteur : Rabreau Claire, 2 rue Arsène Leloup, 44100 Nantes