



HAL
open science

Surconsommation des benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques en France : perspectives d'amélioration de la prescription et du sevrage en médecine générale

Anne Duboy

► **To cite this version:**

Anne Duboy. Surconsommation des benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques en France : perspectives d'amélioration de la prescription et du sevrage en médecine générale. Sciences pharmaceutiques. 2015. dumas-01214074

HAL Id: dumas-01214074

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01214074>

Submitted on 9 Oct 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2015

N° 121

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Le 30 Septembre 2015 à Bordeaux

Par **Anne DUBOY**

Née le 20 Septembre 1986 à La Teste-de-Buch

**Surconsommation des benzodiazépines anxiolytiques et
hypnotiques en France : perspectives d'amélioration de la
prescription et du sevrage en médecine générale**

Directeur de thèse

Christian TOUSSAINT

Jury

Monsieur Christian TOUSSAINT, Maître de conférences Président

Monsieur Stéphane MOREAU, Maître de conférences

Monsieur François BOULDOUYRE, Docteur en Pharmacie

REMERCIEMENTS

A Monsieur Christian TOUSSAINT, Maître de conférences en Pharmacologie

Pour m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse et d'en être le président du jury.

Pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail, pour votre disponibilité et vos conseils qui ont permis son aboutissement.

Veillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur Stéphane MOREAU, Maître de conférences en Chimie thérapeutique

Pour l'honneur que vous me faites de siéger parmi les membres du jury.

Veillez trouvez ici mes sincères remerciements.

A Monsieur François BOULDOUYRE, Docteur en Pharmacie

Pour l'honneur que vous me faites de siéger parmi les membres du jury.

Pour l'avoir accepté avec gentillesse et enthousiasme.

Pour m'avoir accueillie dans votre équipe au cours des derniers mois.

Veillez trouvez ici mes sincères remerciements.

Mes remerciements s'adressent également :

A mes parents,

A toi maman, merci de m'avoir toujours soutenue et encouragée (sans relâche!) dans mes choix. Pour avoir été présente durant toutes ces années, même dans les moments difficiles, et pour avoir cru en moi. Ta gentillesse et ton amour sont précieux et sans limite.

A toi papa, merci de m'avoir transmis ton goût pour les études et ta passion dévorante pour les sciences. Sans cela, je n'en serais pas là aujourd'hui. J'espère que de là où tu es, tu es fier de moi.

A mes sœurs,

A toi Sophie, ma seconde maman, merci pour ta présence indéfectible malgré la distance, ton soutien et ton optimisme sans faille. Souvent loin des yeux, mais jamais loin du cœur.

A toi Sabine, merci de m'encourager et de me secouer quand j'en ai besoin (même si je ne l'admets pas toujours). Tu es indispensable à ma vie et quoi qu'il arrive, je n'oublie jamais que tu es à mes côtés.

A ma famille,

A vous tatie et tonton, merci d'être là depuis toujours, dans les bons comme les mauvais moments. Vous êtes ma seconde famille et un des piliers grâce auquel j'ai pu y arriver.

A Alexandre,

Pour ton soutien inlassable et la force que tu me donnes chaque jour. Pour ton amour et tout ce que tu m'apportes pour mon plus grand bonheur. Grâce à toi, j'ai tout ce que j'ai toujours souhaité. Pour tout cela, un immense merci.

A mes amis,

A toi Aurélie, ma troisième sœur et mon alter ego depuis 15 ans maintenant. Toi et moi on s'est construites ensemble, on a toujours tout partagé, nos joies, nos peines, nos doutes et même nos études. Tu me comprends mieux que personne et pour tout ça, je te remercie.

A tes parents, Muriel et Alain, et à ton mari Nicolas, merci de m'avoir accueillie dans votre famille, de m'avoir suivie et soutenue durant toutes ces années.

A vous, Juliette, Laure, Marion et Nicolas, mes copines et copain de promo, devenus amis à jamais. Mes meilleurs moments durant ces études, je vous les dois. Elles auraient été bien tristes sans vos rires et votre bonne humeur, comme le serait ma vie si vous n'étiez pas là. Merci à tous les quatre.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	7
PARTIE I : LES BENZODIAZEPINES.....	10
1. Epidémiologie.....	11
1.1. Consommation en Europe : position de la France.....	11
1.2. Consommation en population générale en France	12
1.2.1. Selon l'âge et le sexe.....	13
1.2.2. Selon la classe de médicaments.....	14
1.2.3. Selon les catégories socio-professionnelles et le statut d'activité	14
1.2.4. Selon le statut médico-social	15
1.2.5. Selon les régions et départements	15
1.2.6. Selon le prescripteur	15
1.2.7. Selon l'exposition au traitement.....	16
2. Rappels sur les benzodiazépines	17
2.1. Définition.....	17
2.2. Structure.....	18
2.3. Pharmacocinétique	21
2.3.1. Résorption.....	21
2.3.2. Distribution	21
2.3.3. Métabolisme	22
2.3.4. Elimination	24
2.4. Mécanismes d'action	25
2.5. Effets pharmacologiques	28
2.6. Indications.....	29
2.6.1. Traitement des troubles anxieux	29
2.6.2. Traitement des insomnies.....	30
2.6.3. Anxiété ou insomnie liée à une autre pathologie	31
2.6.4. Autres indications	32
2.7. Effets indésirables	32
2.8. Contre-indications, précautions d'emploi et interactions médicamenteuses	33
2.9. Molécules apparentées.....	35
3. Enjeux posés par la surconsommation de benzodiazépines	36

3.1. Enjeux d'économie de la santé	36
3.2. Enjeux éthiques de santé publique	36
3.2.1. Pertinence clinique de la prescription	36
3.2.2. Entretien d'une pharmacodépendance	38
3.3. Enjeux de santé individuelle	41
3.3.1. Des enjeux liés aux effets indésirables	41
3.3.2. Risque d'atteinte des fonctions cognitives	42
3.3.3. Risque de chute chez la personne âgée	44
3.3.4. Risque accru d'accidents de la route	44
3.3.5. Problème de l'épanouissement individuel.....	45
PARTIE II : LES DETERMINANTS DE LA PRESCRIPTION EN MEDECINE GENERALE.....	48
1. Contexte de la prescription	49
1.1. Culturel.....	49
1.1.1. Une vision ontologique de la médecine.....	49
1.1.2. Le rapport au médecin et à l'ordonnance.....	50
1.1.3. Banalisation des benzodiazépines	51
1.2. Organisation des soins	52
1.2.1. Pratique de la médecine générale	52
1.2.2. Influence des agences de santé	55
1.3. Contexte socio-économique	59
1.3.1. Crise économique et sociale	59
1.3.2. Facteur démographique.....	60
1.3.3. Effet nocebo des médias.....	61
2. Acteurs de la prescription	63
2.1. Le prescripteur	63
2.1.1. Facteurs généraux.....	63
2.1.2. Le médecin face à la souffrance psychique.....	68
2.2. Le patient	72
2.2.1. Profil du patient	72
2.2.2. Vécu de la maladie et de son traitement.....	72
2.2.3. Evolution et information de la population en souffrance psychique	74
2.3. La relation médecin-patient.....	75
2.3.1. Vision du patient-consommateur par le médecin	75
2.3.2. Attentes du patient vis-à-vis du médecin	77
2.3.3. Rôle de la communication	78

PARTIE III : PERSPECTIVES DE DIMINUTION DE LA PRESCRIPTION ET DE LUTTE CONTRE LA DEPENDANCE.....	81
1. Evolution du contexte	82
1.1. Evolution active	82
1.1.1. Via les pouvoirs publics.....	82
1.1.2. Via les médias	85
1.2. Evolution passive.....	86
2. Evolution de la pratique.....	87
2.1. Via la prescription	87
2.1.1. Lors de la primo-prescription.....	87
2.1.2. Lors du renouvellement	90
2.2. Via d'autres types de prise en charge.....	92
2.2.1. Règles hygiéno-diététiques.....	92
2.2.2. Alternatives médicamenteuses.....	93
2.2.3. Alternatives non médicamenteuses	94
3. Evolution intra-individuelle.....	97
CONCLUSION.....	98
BIBLIOGRAPHIE.....	101
ANNEXES.....	110

INTRODUCTION

De tout temps, les humains se sont fortement intéressés aux substances capables de diminuer l'anxiété et de faciliter le sommeil. Au cours des siècles, l'alcool et l'opium ont été les produits les plus utilisés dans ce but.

Au XIX^e siècle, des chercheurs découvrirent le bromure et l'hydrate de chloral qui furent longtemps utilisés comme somnifères.

Puis dès le début du XX^e siècle, fut progressivement mise au point toute une famille de substances dérivées du barbital, appelée barbituriques, dont le spectre d'activité s'étendait de l'effet sédatif à l'anesthésie. Ils connurent une large utilisation, notamment dans les années 1950, mais présentaient de forts risques de dépendance et de tolérance, pouvant mener à des intoxications mortelles (22).

C'est durant cette période que les premiers médicaments psychotropes virent le jour avec la chlorpromazine (Largactil[®]), premier neuroleptique commercialisé dès 1952.

En 1957, Léo Sternbach découvrit, pratiquement par accident, une molécule présentant des effets hypnotique, anxiolytique et myorelaxant (75). Le chlordiazépoxyde (Librium[®]) fut la première benzodiazépine (BZD) à arriver sur le marché en 1960, suivie du diazépam (Valium[®]) en 1963, toutes deux utilisées pour diminuer l'anxiété. De nombreuses BZD firent leur apparition dans les années suivantes, dont la première approuvée en tant qu'hypnotique fut le flurazépam (Dalmane[®]) en 1970 (22).

Dans un contexte de désinstitutionnalisation des malades mentaux, la découverte de médicaments psychotropes a suscité beaucoup d'espoirs dès les années 1950. La mise en évidence d'une action médicamenteuse sur des symptômes psychiques représentait une réelle alternative aux thérapies de choc et à la psychanalyse, permettant d'améliorer les soins en pathologie mentale. Ce bouleversement a créé un tel enthousiasme que la psychiatrie s'est orientée dans les décennies suivantes vers un modèle explicatif des pathologies mentales impliquant une anomalie de la chimie du cerveau. Avec la neurobiologie, la psychiatrie espérait se calquer sur le modèle clair et limpide de la médecine : une maladie = un traitement = la guérison (29). La possibilité de prescription crédibilisait la discipline, qui devenait ainsi une branche à part entière de la médecine, mais peut-être au détriment de la connaissance du psychisme selon Edouard Zarifian, professeur de psychiatrie et psychologie médicale (51).

C'est dans ce contexte que, présentées d'emblée comme efficaces et de bonne tolérance, les BZD ont directement concurrencé les barbituriques dans le traitement de l'anxiété et des troubles du sommeil, et ont très rapidement mené au déclin de leur prescription. Ils ne sont plus utilisés aujourd'hui que dans le traitement de l'épilepsie ou en anesthésie.

Longtemps considérées comme des molécules « miracle », les BZD ont subi leurs premières controverses dans les années 1980, notamment par la mise en évidence d'une pharmacodépendance, et sont peu à peu tombées en disgrâce. Leur usage est maintenant sujet à débat et l'on peut se poser la question de l'impact des nombreuses recommandations de prescription dont elles font l'objet, au vu des chiffres de consommation qui restent particulièrement élevés en France.

Dans un premier temps, nous ferons donc un état des lieux de la consommation des benzodiazépines en France et des enjeux importants qu'elle implique. Nous verrons, dans un deuxième temps, quels sont les facteurs déterminants de la prescription de ces molécules en médecine générale, afin de dégager des perspectives d'amélioration de la prescription et de lutte contre la pharmacodépendance, que nous décrirons dans une dernière partie.

Première partie :
Les benzodiazépines

1. Epidémiologie

1.1. Consommation en Europe : position de la France

Les données de consommation de chaque pays sont difficilement accessibles et leurs sources sont hétérogènes (données de ventes, de remboursement, de délivrance...). Pour pouvoir les comparer, l'OMS a mis en place des indicateurs standardisés. Les médicaments sont désignés selon leur classification ATC (Anatomique, Thérapeutique et Chimique) et l'unité de valeur utilisée est la DDJ (Dose Définie Journalière) pour 1000 habitants et par jour. C'est une posologie de référence qui sert d'étalon de mesure, mais qui n'est pas représentative des doses recommandées, ni des doses effectives (1).

D'après les données les plus récentes de l'OICS (Organe International de Contrôle des Stupéfiants), la France est un des plus gros consommateurs de médicaments psychotropes de l'Union Européenne. En 2010, elle apparaît en **4^e position pour la consommation de BZD anxiolytiques** avec 57 DDJ (derrière la Belgique avec 101 DDJ, le Portugal et l'Espagne) et en **2^e position pour les BZD hypnotiques** avec 43 DDJ (derrière la Belgique, 69 DDJ) (36).

En 2009, les résultats de l'étude **Lapeyre-Mestre** étaient comparables. Ils plaçaient la France au **2^e rang de la consommation d'anxiolytiques** (toutes classes confondues) avec 53 DDJ (derrière le Portugal, 80 DDJ) et au **5^e rang de la consommation d'hypnotiques** avec 35 DDJ (derrière les pays nordiques dont la Suède, 52 DDJ). A noter que la Belgique n'apparaît pas lorsque l'on se base sur les données de remboursement des anxiolytiques et hypnotiques (non remboursables dans ce pays).

Entre 2002 et 2009, la consommation d'anxiolytiques est stable dans la plupart des pays, elle augmente dans les pays du sud (Espagne et Portugal) et elle diminue légèrement en France, au Danemark et aux Pays-Bas. La consommation d'hypnotiques est stable en Europe, sauf au Danemark et aux Pays-Bas où elle diminue également. Cela s'explique par une réforme mise en place aux Pays-Bas en 2009, conditionnant le remboursement selon la pathologie traitée. Ainsi 70 % des prescriptions d'anxiolytiques et d'hypnotiques antérieures n'étaient plus remboursables (annexe 1) (36).

L'étude **ESEMeD**, publiée en 2005, est la dernière étude internationale européenne disponible, réalisée par entretien, qui porte sur l'épidémiologie des troubles mentaux et la prévalence de consommation de certains psychotropes.

Elle montre que **21 % de la population française a utilisé un psychotrope dans l'année**, une proportion plus élevée que celle observée dans les cinq autres pays étudiés (Allemagne, Belgique, Espagne, Italie, Pays-Bas). Cette prévalence d'usage sur 12 mois et sur le mois précédent est supérieure pour toutes les classes de médicaments étudiées. On peut noter en particulier que **19 % des français ont utilisé un médicament anxiolytique ou hypnotique dans l'année**, contre 10 % en moyenne pour les six pays (annexe 2).

Il en est de même pour la prévalence sur 12 mois des troubles dépressifs, et surtout des troubles anxieux qui concernent 10 % de la population française, contre 4 % de moyenne sur les six pays (annexe 3) (40).

1.2. Consommation en population générale en France

En France, plusieurs enquêtes déclaratives régulières ont été mises en place afin de suivre la consommation de psychotropes en population générale ou dans des populations plus ciblées. Parmi elles, on peut citer le **Baromètre santé** conduit tous les 5 ans par l'Inpes (Institut national de prévention et d'éducation pour la santé). Cette enquête est représentative de la population générale de 15 à 75 ans (jusqu'à 85 ans en 2010). D'autres enquêtes permettent de cibler certaines populations comme les personnes âgées (cohortes **Paquid** et **Eva**) ou encore le milieu du travail.

A cela, on peut ajouter les données de remboursement de l'Assurance maladie qui, à défaut de refléter la consommation effective, informent sur les prescriptions de médicaments psychotropes et donc indirectement sur leur consommation. Les données les plus récentes concernant les BZD ont été publiées dans un rapport de l'**AFSSAPS** de janvier 2012, actualisé par un rapport de l'**ANSM** (anciennement AFSSAPS) en décembre 2013 (36).

On peut ainsi avoir une idée de la consommation de ces médicaments en fonction de différents paramètres.

1.2.1. Selon l'âge et le sexe

En 2010, le **Baromètre santé** indique que 35 % des français ont expérimenté les médicaments psychotropes au moins une fois dans leur vie, avec davantage de femmes consommatrices que d'hommes (43 % *versus* 27 %), quelle que soit la tranche d'âge. Dans les deux cas, cette prévalence augmente avec l'âge jusqu'à atteindre un pic vers 60 ans.

Parmi les psychotropes, **10 % de la population française a déjà utilisé un anxiolytique et 6 % un hypnotique**. Ce sont les psychotropes les plus consommés, suivis de près par les antidépresseurs. Cet usage présente les mêmes tendances en termes d'âge et de sexe que celui des psychotropes en général (36).

Le rapport de l'**ANSM** publié en 2013, d'après les données de remboursement de 2012, montre que :

- la consommation totale de BZD et apparentés a globalement diminué en France de 2000 à 2012, passant de 90 à 83 DDJ. On observe néanmoins une **tendance à la reprise de la consommation depuis 2010**, en dépit d'une diminution de la consommation du tétrazépam et du clonazépam (qui ont respectivement subi un déremboursement et une restriction des conditions d'accès) (1).
- les BZD représentent 86 % des anxiolytiques et 74 % des hypnotiques vendus en France en 2012.
- **15 % des personnes affiliées au régime général ont été exposées à une BZD ou molécule apparentée en 2012** (hors tétrazépam, déremboursé). Cette proportion est restée stable depuis les cinq années précédentes, malgré l'augmentation des ventes de BZD en 2012. Ce résultat suggère une augmentation individuelle de la consommation des BZD anxiolytiques et hypnotiques (augmentation de la posologie ou de la durée de traitement).
- les patients traités par BZD (hors tétrazépam) ont un **âge médian de 56 ans** et sont **en majorité des femmes** (près de 65 %). La consommation de BZD anxiolytiques et hypnotiques **augmente fortement avec l'âge**, en particulier chez les femmes. Par exemple, une femme sur six âgée de 35 ans utilise une BZD anxiolytique, contre une femme sur trois âgée de plus de 65 ans (1) (4).

Les **études de cohortes** chez les personnes âgées montrent que cette population est très consommatrice de médicaments psychotropes, principalement de BZD, en deuxième position derrière les médicaments cardio-vasculaires. A l'inclusion en 1988-1989, la cohorte Paquid montre une **utilisation de BZD chez 1/3 des personnes âgées** vivant à domicile (36). En 2005, une étude de la cohorte EVA confirme que les BZD sont les médicaments psychotropes les plus utilisés dans cette population et que **les femmes en consomment deux fois plus que les hommes** (33 % des femmes *versus* 16 % des hommes, au cours des 6 derniers mois) (54).

1.2.2. Selon la classe de médicaments

En 2012, les **BZD anxiolytiques représentent plus de la moitié** des BZD vendues en France (53%), suivies par les **BZD hypnotiques (41%)** et les BZD myorelaxantes (5%). Si la consommation de BZD anxiolytiques a globalement diminué entre 2000 et 2010, la consommation de BZD hypnotiques est restée stable. Selon les résultats de 2012, on observe néanmoins une **reprise de la consommation des deux classes depuis quelques années**.

D'après les données de remboursement, jusqu'en 2011, les molécules les plus prescrites étaient le tétrazépam (3,5 M de consommateurs), le bromazépam et le zolpidem (2 M), l'alprazolam (1,6 M) et la zopiclone (1,2 M).

En 2012, l'alprazolam devient la BZD la plus consommée, devant le zolpidem et le bromazépam (le tétrazépam déremboursé étant désormais absent de ces données) (4).

1.2.3. Selon les catégories socio-professionnelles et le statut d'activité

Selon le **Baromètre santé 2010**, la consommation de médicaments psychotropes dans l'année n'est pas significativement différente entre les catégories socio-professionnelles, à l'exception des cadres et professions intellectuelles supérieures qui sembleraient en consommer moins. A l'inverse, les ouvriers, employés et professions intermédiaires sont ceux qui semblent en consommer le plus.

Contrairement aux données de 2005, **il n'y a plus de différence significative entre la consommation des chômeurs et des actifs**, révélant une augmentation du recours aux

psychotropes chez les actifs « occupés ». Parmi eux, ceux qui considèrent que leurs conditions de travail se sont dégradées depuis 2005 ont pris plus de psychotropes que les autres.

Néanmoins, la consommation de médicaments psychotropes augmente significativement avec la durée du chômage (14 % si inférieure à 1 an *versus* 22 % si supérieure à 2 ans).

Selon le Baromètre santé 2005, chez les 60-85 ans inactifs, les personnes seules (veuves ou non) consomment plus de médicaments psychotropes (un peu plus de 30 %) (36)(49).

1.2.4. Selon le statut médico-social

D'après l'étude de la **CNAM-TS** (Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés) de 2000, environ 25 % des patients traités par une BZD sont atteints d'une pathologie chronique (ALD30). Ce chiffre augmente à 35 % des patients sous BZD anxiolytiques et 29 % des patients sous BZD hypnotiques.

Cette proportion est supérieure au taux de personnes en ALD30, affiliées au régime général en 2006, qui est de 13,6 % (20). Les pathologies le plus souvent retrouvées sont le cancer, le diabète et les troubles psychiatriques (36).

1.2.5. Selon les régions et départements

L'étude de la **CNAM-TS** de 2000 relève peu de différences dans les taux annuels de médicaments psychotropes remboursés (notamment anxiolytiques et hypnotiques), entre les différentes régions de France métropolitaine (36).

1.2.6. Selon le prescripteur

D'après les données de l'Assurance maladie, près de 90 % des prescriptions de BZD sont effectuées par des médecins libéraux.

Les médecins généralistes représentent 90 % des prescriptions de BZD anxiolytiques et hypnotiques, suivis par les psychiatres (environ 7 %).

Il y a un suivi psychiatrique pour 10 % des personnes recevant un anxiolytique ou un hypnotique.

Dans plus de la moitié des prescriptions de BZD (55 % pour les anxiolytiques, 51 % pour les hypnotiques), il s'agit d'une consultation unique, majoritairement chez les 30-50 ans. A l'inverse, cette proportion est minimale chez les plus de 70 ans.

D'une manière générale, environ 30 % des patients consommateurs de BZD consultent leur médecin plus de trois fois au cours du traitement.

Le nomadisme médical (plus de 4 prescripteurs différents) est faible et concerne 0,5 % des prescriptions de BZD anxiolytiques et hypnotiques, tout comme le nomadisme pharmaceutique qui représente 1,5 % des prescriptions (1)(4).

1.2.7. Selon l'exposition au traitement

Au cours d'une même année, plus de la moitié des usagers de BZD (59 % pour les anxiolytiques, 55 % pour les hypnotiques) **en consomment au-delà de 3 mois consécutifs**. En effet, le temps moyen d'utilisation des BZD anxiolytiques est proche de 5 mois et celui des BZD hypnotiques est de 3,9 mois, ce chiffre étant plus élevé chez les plus de 65 ans. Ce sont des « **utilisateurs réguliers** » de BZD.

Au cours de six années de suivi de 2007 à 2012, **17 % des patients sous BZD n'ont pas interrompu leur traitement** (délai entre deux remboursements inférieur à 64 jours pour les anxiolytiques et 42 jours pour les hypnotiques). Le temps médian d'utilisation dans cette population est de 5,9 ans pour les BZD anxiolytiques et 5 ans pour les BZD hypnotiques. On peut les considérer comme des « **utilisateurs au long cours** » des BZD. A contrario, plus de 50% des utilisateurs de BZD au cours du suivi, n'ont eu qu'une seule délivrance.

Les doses quotidiennes utilisées sont inférieures aux doses maximales recommandées de l'AMM pour les BZD anxiolytiques et proches des recommandations pour les BZD hypnotiques. L'utilisation de doses supérieures aux doses maximales recommandées concerne seulement 5 % des patients sous BZD anxiolytiques, mais 35 % des patients sous BZD hypnotiques (4).

2. Rappels sur les benzodiazépines

2.1. Définition

En 1957, Jean Delay (psychiatre et neurologue français) définit un psychotrope comme étant « une substance chimique d'origine naturelle ou artificielle, qui a un tropisme psychologique, c'est-à-dire qui est susceptible de modifier l'activité mentale, sans préjuger du type de cette modification ».

Officiellement, le terme psychotrope désigne les substances classées aux tableaux I, II, III ou IV de la convention sur les substances psychotropes ratifiée à Vienne en 1971, à la demande de l'ONU (Organisations des Nations Unies), et dont le but était de limiter la production et le commerce de substances psychotropes synthétiques.

Parmi ces psychotropes, les BZD sont une classe de médicaments classés au tableau IV (sauf le flunitrazépam transféré au tableau III en 1995) qui comprend les substances dont le potentiel d'abus présente un risque faible pour la santé publique mais ayant une valeur thérapeutique faible à grande (68).

Les BZD sont liées par leur structure chimique. Elles ont le même mécanisme d'action et des effets pharmacologiques similaires. Elles sont entre autres utilisées dans le traitement de l'anxiété et de l'insomnie, mais leur effet est purement symptomatique. Elles n'ont pas d'action étiologique, donc n'ont pas de pouvoir curatif définitif.

2.2. Structure

Les BZD partagent une structure chimique commune, composée d'un cycle benzénique (A) associé à un hétérocycle diazépine à sept côtés (B), dans lequel les atomes d'azote sont le plus souvent en position 1 et 4, et dont le carbone en position 5 porte généralement une fonction aryle (72) (figure 1).

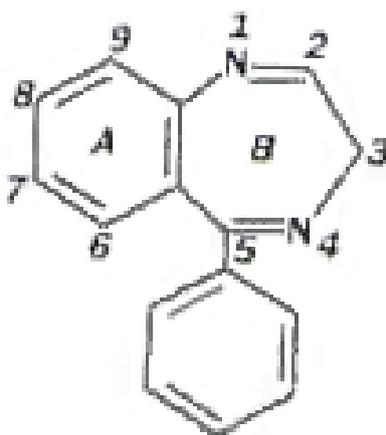
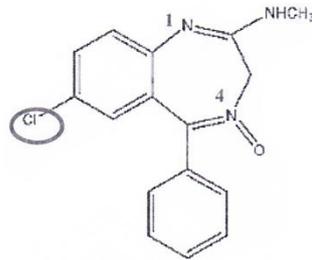


Figure 1 : Structure de base des benzodiazépines (94)

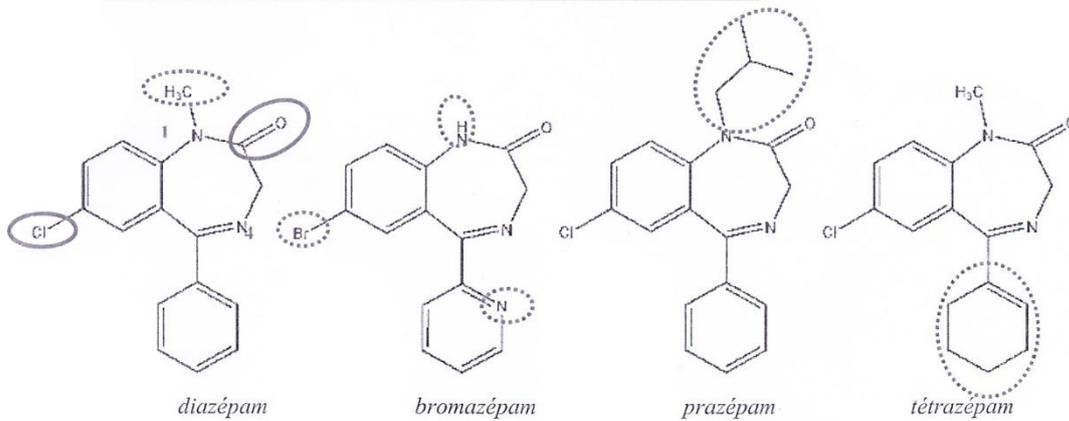
Chaque BZD se différencie selon les groupements qui vont se substituer, voire les cycles supplémentaires qui seront introduits, sur cette structure de base, que ce soit sur le cycle benzénique ou sur l'hétérocycle, faisant ainsi varier leur devenir dans l'organisme. Ces différences porteront sur leurs propriétés pharmacocinétiques (métabolisme, élimination) et pharmacodynamiques (puissance d'action, affinité pour leurs récepteurs). Les BZD auront au final une activité clinique différente selon les molécules, donc des indications et des effets indésirables différents.

Figure 2 : Structure chimique des différentes benzodiazépines : les groupements entourés constituent les changements à observer en fonction des molécules (46)



chlordiazépoxyde

5-phényl-1,4-benzodiazépines carbonylées en 2 et halogénées en 7 :

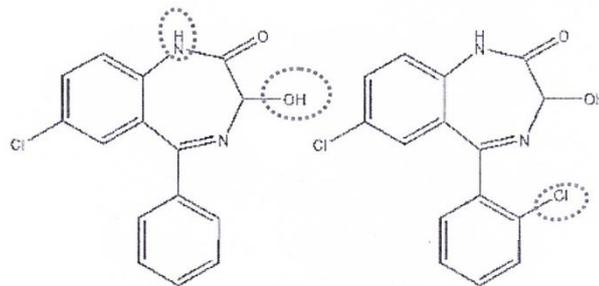


diazépam

bromazépam

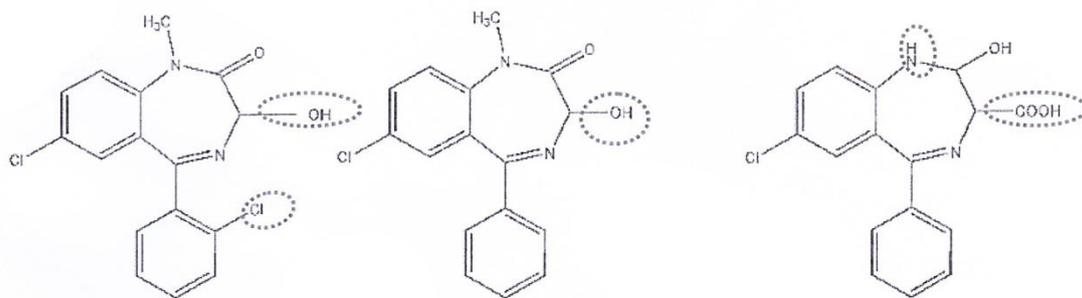
prazépam

tétrazépam



oxazépam

lorazépam

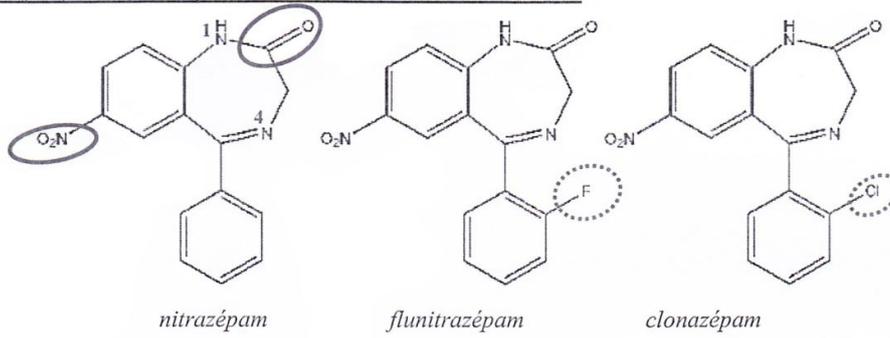


lormétazépam

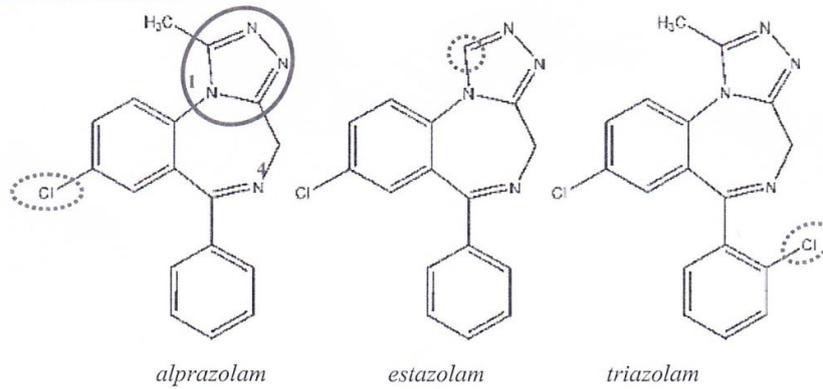
témazépam

chlorazépate

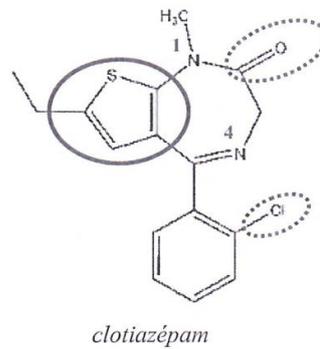
5-phényl-1,4-benzodiazépines carbonylées en 2 et nitrées en 7 :



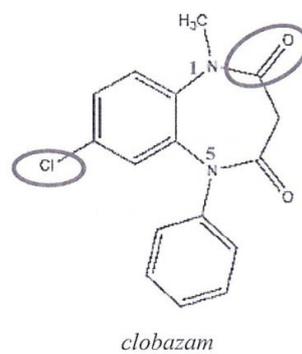
triazolo-benzodiazépines :



thiénodiazépines :



5-phényl-1,5-benzodiazépine :



2.3. Pharmacocinétique

Certaines propriétés pharmacocinétiques sont globalement communes aux BZD, comme l'absorption et la distribution. D'autres, en revanche, diffèrent selon les molécules et vont conditionner le choix de l'une par rapport à l'autre en thérapeutique. Il s'agit principalement de la métabolisation et de la demi-vie d'élimination. (72)(14)(30)

2.3.1. Résorption

Par voie orale, la résorption des BZD se fait dans la partie haute du tube digestif, de manière rapide et pratiquement complète. Cependant, le clorazébate est une prodrogue non résorbé en tant que tel, mais dont l'absorption dépend de sa métabolisation en dérivé actif.

La vitesse de résorption influence le délai d'action de la molécule, c'est donc un facteur de choix important. Pour la plupart des BZD, elle est rapide. Le pic de concentration plasmatique est en moyenne atteint 1h après la prise.

2.3.2. Distribution

Les BZD ont une forte liaison aux protéines plasmatiques, notamment l'albumine, variant de 70 à 95 % selon les molécules.

Elles possèdent un volume de distribution important car elles sont très lipophiles. Cette lipophilie conditionne leur passage de la barrière hémato-encéphalique, donc leur vitesse de diffusion au sein du système nerveux central (SNC) est élevée. C'est ce facteur qui influence la rapidité et l'intensité de leurs effets à ce niveau.

Chez la personne âgée, la masse grasse a tendance à augmenter aux dépens de la masse maigre. Ceci suggère un volume de distribution plus élevé dans cette population, d'où une possible accumulation tissulaire dont il faudra tenir compte.

2.3.3. Métabolisme

Le métabolisme hépatique des BZD est variable et complexe. Il est le déterminant essentiel de leur clairance. Il peut se faire en deux phases :

- phase I : ce sont des réactions de déméthylation et/ou d'hydroxylation (oxydation microsomale), qui donnent naissance à des métabolites hydroxylés actifs.
- phase II : les métabolites actifs issus de la phase I subissent ensuite des réactions de glucuroconjugaison, aboutissant à des dérivés conjugués inactifs.

Certaines BZD ne subissent pas de réactions de phases I et sont directement transformées en métabolites conjugué inactifs.

Le nombre d'étapes de métabolisation (glucuroconjugaison directe ou non) détermine en général la demi-vie d'élimination de la molécule : plus il y a d'étapes, plus celle-ci est longue.

Néanmoins, certains métabolites actifs issus de la phase I ont des demi-vies plus longues que leurs substances mères (figure 3).

On distingue trois types de composés (tableau 1) :

- les BZD à $\frac{1}{2}$ vie courte : inférieure à 12 h (ex : oxazépam, témazépam)
- les BZD à $\frac{1}{2}$ vie intermédiaire : entre 12 et 24 h (ex : alprazolam, bromazépam)
- les BZD à $\frac{1}{2}$ vie longue : supérieure à 24 h (ex : diazépam, prazépam, nitrazépam)

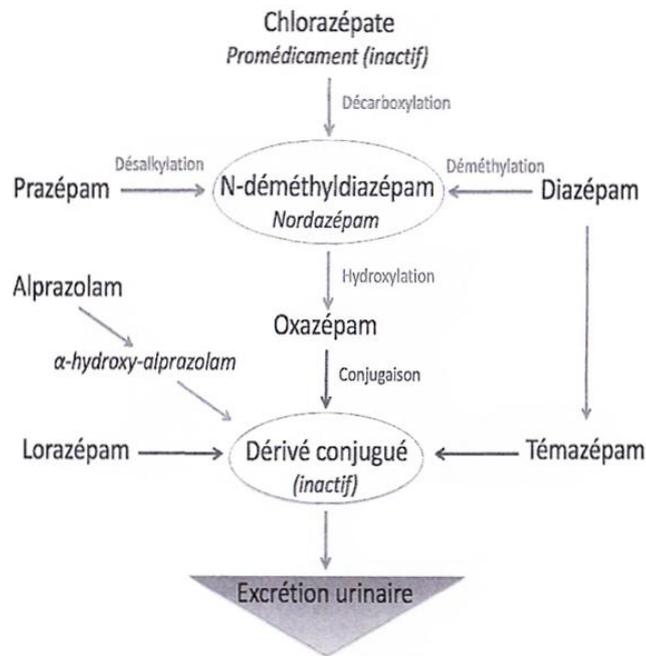


Figure 3 : Voies métaboliques de quelques benzodiazépines (72)

	BZD	Demi-vie (en heures)	Demi-vie du métabolite actif (en heures)
Demi-vie courte (< 12 h)	Clotiazépam	5	-
	Témazépam	5 à 8	-
	Loprazolam	8	-
	Oxazépam	8	-
	Lormétazépam	10	-
Demi-vie intermédiaire (entre 12 et 24 h)	Alprazolam	12	-
	Lorazépam	10 à 20	-
	Estazolam	17	-
	Bromazépam	20	50
	Clobazam	20	50
Demi-vie longue (> 24 h)	Flunitrazépam	16 à 35	-
	Nitrazépam	16 à 48	-
	Diazépam	32 à 47	30 à 150
	Prazépam	30 à 150	-
	Clorazépate	30 à 150	(métabolite actif)
	Loflazépate	77	-

Tableau 1 : Demi-vie d'élimination des différentes molécules (30)

2.3.4. Elimination

Les BZD sont majoritairement excrétées au niveau urinaire, sous forme de métabolites conjugués inactifs.

La disparition plasmatique de la plupart des BZD évolue selon un modèle à deux compartiments :

- une diffusion rapide dans le cerveau et les tissus les plus perfusés
- une redistribution vers les tissus moins perfusés, notamment le tissu adipeux, d'autant plus rapide que la molécule est liposoluble

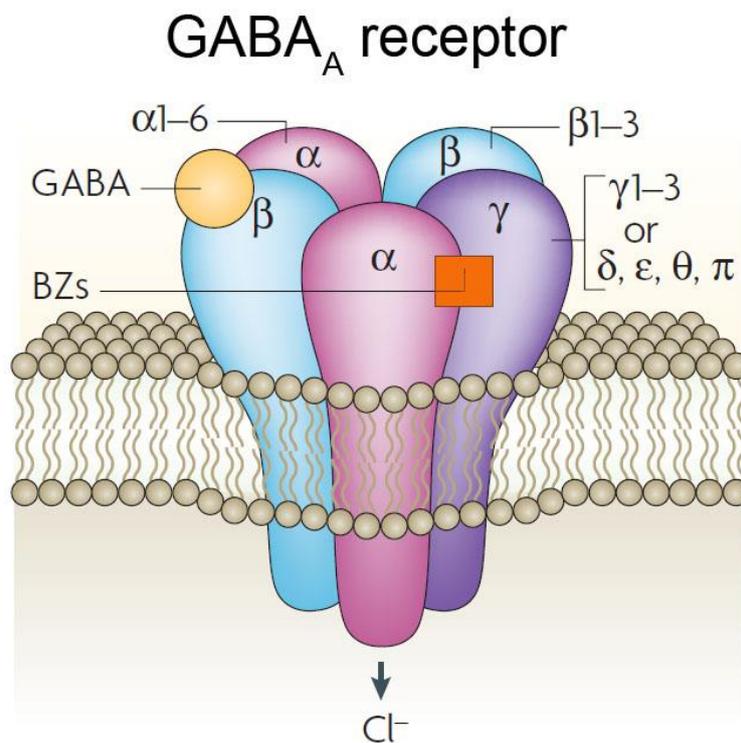
Dans certains cas, ce phénomène de redistribution influence davantage la durée d'action cérébrale des BZD que leur métabolisme et demi-vie d'élimination.

En conclusion, les BZD ne sont pas un groupe homogène sur le plan pharmacocinétique. Il est important d'adapter la molécule utilisée en tenant compte de deux paramètres principaux : la demi-vie d'élimination de la BZD et la possibilité de biotransformation en métabolites actifs, dont la demi-vie est également à considérer (risque d'accumulation tissulaire).

2.4. Mécanismes d'action

De part leur structure chimique commune, les BZD sont toutes des ligands d'un site allostérique du récepteur $GABA_A$ de l'acide γ -amino-butérique (GABA), neuromédiateur inhibiteur majoritaire du SNC. Ils renforcent ainsi son action inhibitrice (72).

En effet, le récepteur $GABA_A$ est un canal ionique pour l'anion Cl^- , composé de cinq sous-unités parmi les huit classes actuellement identifiées. Les sous-types de récepteur $GABA_A$ doivent assembler deux sous-unités α et β , et une sous-unité γ , pour être sensibles aux BZD, la molécule se fixant à l'interface des sous-unités α et γ (15). La sous-unité α semble être le déterminant principal de la variabilité de l'affinité et de l'efficacité des BZD, mais aussi du type d'effet qu'elles induisent préférentiellement, en particulier sédatif (α_1) ou anxiolytique (α_2 et α_3) (85).



Jacob et al., Nature Reviews Neuroscience, 2008

Figure 4 : Structure d'un récepteur $GABA_A$ aux BZD

La liaison du GABA au récepteur $GABA_A$ provoque l'ouverture du canal chlore et une hyperpolarisation de la membrane due à l'entrée de charges négatives (Cl^-), d'où son action inhibitrice. Les BZD sont des composés dits modulateurs allostériques positifs (MAP) des récepteurs $GABA_A$, car en se liant à ces récepteurs en présence de GABA, elles augmentent l'affinité du GABA et permettent une ouverture du canal chlore plus fréquente que quand le GABA agit seul. Elles renforcent ainsi ses effets.

Contrairement aux barbituriques et à l'alcool qui peuvent activer directement la conductance au chlore en se fixant sur d'autres sites du récepteur $GABA_A$, les BZD nécessitent la présence de GABA sur ses sites agonistes pour agir. Elles n'ont donc pas d'activité propre (48).

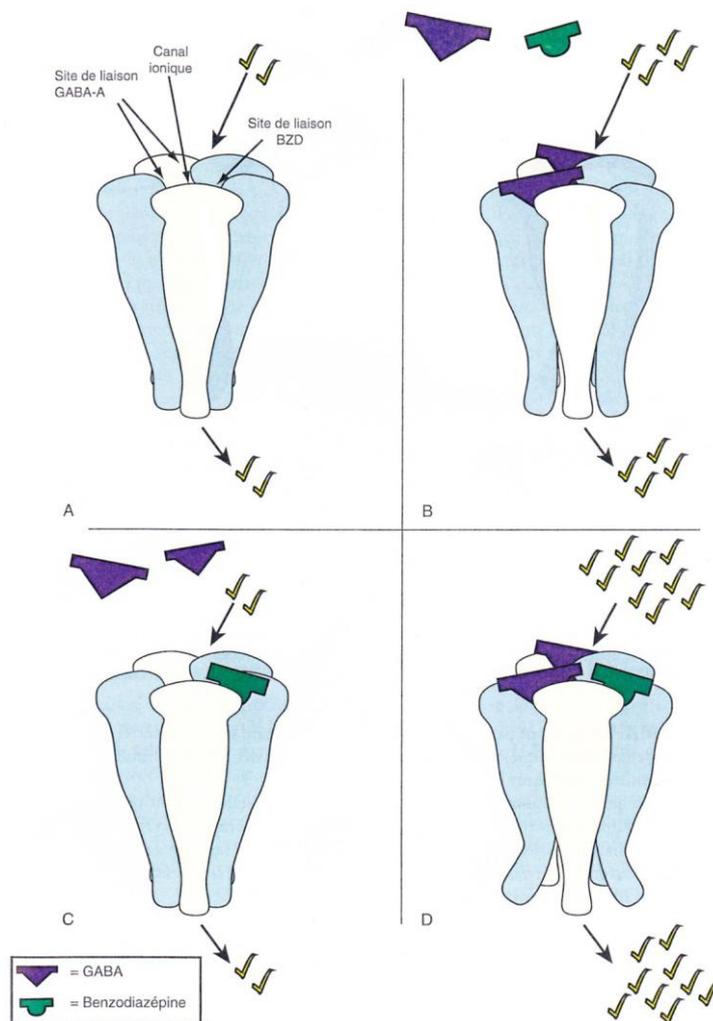


Figure 5 : Modulation allostérique positive des récepteurs $GABA_A$ (85)

La répartition topographique des récepteurs aux BZD est importante car elle permet d'expliquer à la fois leurs indications et leurs effets indésirables. Ces récepteurs sont localisés dans différentes parties du :

- cortex : notamment préfrontal, siège de fonctions cognitives dites supérieures (langage, mémoire de travail, raisonnement et plus généralement fonctions exécutives), et la boucle CSTC (cortico-striato-thalamo-corticale), boucle d'inquiétude et d'obsessions», également impliquée dans la régulation du sommeil (85).
- système limbique : au niveau de l'hippocampe, qui joue un rôle dans la mémoire, et surtout de l'amygdale, responsable des réactions émotionnelles et des comportements appropriés à des stimuli, qu'ils soient interprétés comme positifs ou potentiellement menaçants. L'hyperactivation des circuits de l'amygdale est notamment responsable des sentiments de peur et d'anxiété (28).
- tronc cérébral : centre de régulation de fonctions vitales comme la respiration et le rythme cardiaque.
- cervelet : principalement impliqué dans la coordination des mouvements.

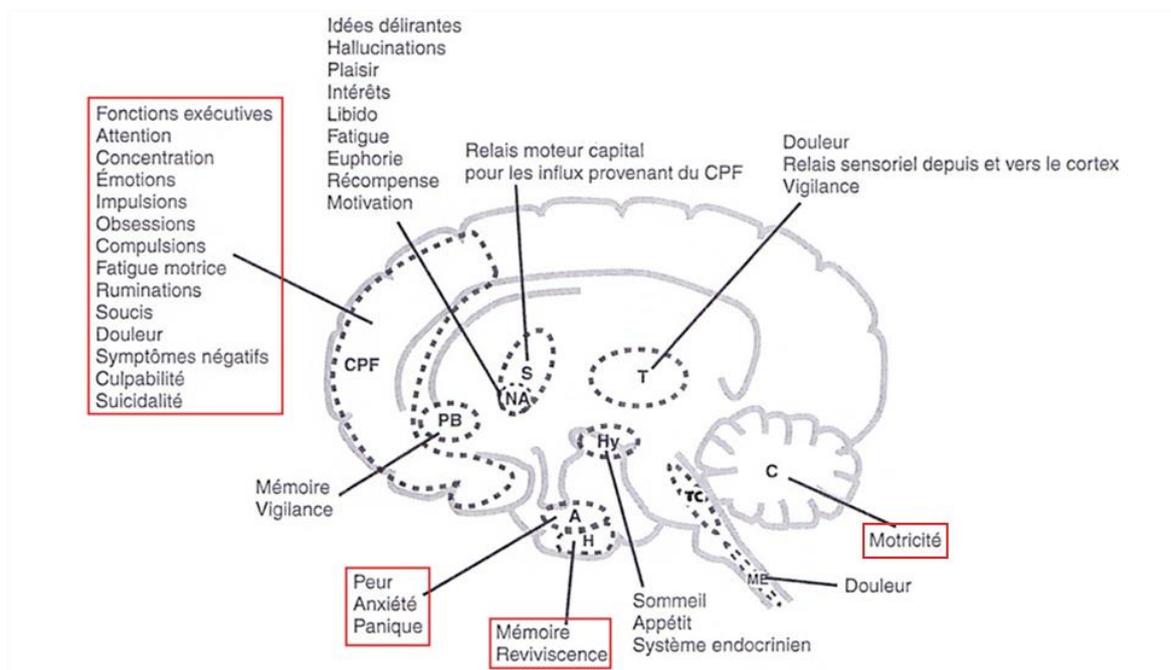


Figure 6 : Comportements liés à des régions essentielles du cerveau (85)

(CPF: cortex préfrontal, PB: proscéphale basal, S: striatum, NA: nucleus accumbens, T: thalamus, Hy: hypothalamus, A: amygdale, H: hippocampe, TC: tronc cérébral, ME: moelle épinière, C: cervelet)

Les BZD vont renforcer l'action inhibitrice du GABA, notamment au niveau de neurones monoaminergiques, dans ces différentes structures du SNC. Certaines sont impliquées dans les réactions d'alerte et d'inhibition comportementale induites par la peur ou un stimulus aversif, d'autres dans la régulation du sommeil.

Ce mécanisme leur confère une action anxiolytique et hypnotique, recherchées dans les indications qui nous intéressent. L'action des BZD sur d'autres régions du SNC sera à l'inverse responsable d'effets indésirables (7).

2.5. Effets pharmacologiques

En agissant sur les mêmes récepteurs, les BZD présentent des propriétés pharmacologiques qualitativement similaires. Elles favorisent l'inhibition de l'excitabilité neuronale, ce qui leur confère une activité : anxiolytique, hypno-sédative, myorelaxante et anticonvulsivante.

Néanmoins, selon la molécule et ses propriétés pharmacocinétiques, l'effet clinique sera différent et certaines indications seront favorisées.

L'**activité anxiolytique** est réelle et puissante, mais son maintien dans le temps est controversé. Elle a pour effet principal l'aide à la résolution de situations conflictuelles. Cela se traduit par une diminution de manifestations :

- psychiques : sensation de crainte irraisonnée, inquiétude, tension, état d'alerte...
- comportementales : pouvant aller d'une inhibition majeure à de l'agitation
- somatiques : palpitations, tachycardie, dyspnée, vertiges, céphalées, troubles gastro-intestinaux...

L'**activité sédative** se manifeste dès les posologies efficaces les plus faibles, mais contrairement à l'activité anxiolytique, elle est soumise à une tolérance rapide qui apparaît en quelques jours. L'activité sédative entraîne une réduction de la capacité de réponse face à une même stimulation, avec diminution de l'activité spontanée et de l'idéation.

L'**activité hypnotique** est en fait secondaire à la sédation. A fortes doses, les BZD diminuent le délai d'endormissement et le nombre de réveils nocturnes. Elles augmentent la durée totale du sommeil mais modifie sa structure : réduction du sommeil profond (stade 3 et 4) et paradoxal, mais augmentation du sommeil léger (stade 2) (72)(64).

2.6. Indications

Les BZD sont la principale famille de médicaments utilisée dans le traitement des troubles anxieux et de l'insomnie. Selon ses propriétés, chaque molécule va avoir une ou plusieurs indications préférentielles. Leur effet sur les symptômes est rapide, mais en aucun cas elles ne traitent la cause de ces troubles. La pharmacothérapie de ces états doit donc être complétée par un accompagnement psychothérapeutique, chaque fois que cela est possible.

2.6.1. Traitement des troubles anxieux

Les BZD sont indiquées dans le traitement des **manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes**. Selon les classifications américaine (DSM-IV) et internationale (CIM-10), elles peuvent être :

- **Aigües** : dans l'**attaque de panique** (ou **trouble panique** si récurrence des crises) : état anxieux fulgurant, paroxystique, souvent sous forme d'angoisse somatisée, qui disparaît spontanément au bout de quelques heures.
- **Chroniques** : dans l'**anxiété généralisée** ou **trouble anxieux généralisé (TAG)** : état anxieux survenant en dehors de tout objet ou situation anxiogène, sous forme d'anticipations ou de ruminations sur des faits de la vie quotidienne.
- **Phobiques** (agoraphobie, phobie sociale, phobies simples/spécifiques) : anxiété très intense en présence d'un objet ou situation phobogène précis et dénué de dangerosité objective, survenant sous forme de réaction démesurée, voire d'anticipation anxieuse de la confrontation.
- **Post-traumatiques** : notamment le **syndrome de stress post-traumatique (SSPT)** : il peut survenir après avoir été victime, acteur ou témoin d'un évènement traumatisant, ayant suscité une réaction émotionnelle intense (peur, impuissance, horreur, sentiment de mort imminente...).
- **Compulsives**: dans les **troubles obsessionnels compulsifs (TOC)** : état anxieux se manifestant par des idées obsédantes, involontaires, souvent à caractère absurde, éventuellement accompagnées d'actes stéréotypés et répétitifs que le sujet ne peut s'empêcher de réaliser (compulsions). (16) (41) (2)

D'après les études cliniques en la matière, la World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) ne recommande jamais les BZD en traitement de première intention dans ces différents troubles anxieux (sauf dans l'attaque de panique), au profit dans tous les cas des antidépresseurs ISRS (Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine). Elles n'ont par ailleurs aucune efficacité prouvée dans le traitement du SSPT et des TOC (9).

2.6.2. Traitement des insomnies

Les BZD sont également indiquées dans les troubles sévères du sommeil, pour soulager les **insomnies occasionnelles** ou **transitoires**.

Selon la classification internationale des troubles du sommeil (ICSD), l'insomnie se définit par au moins l'un des symptômes suivants :

- difficulté à initier et/ou maintenir le sommeil
- réveil matinal précoce
- sommeil perçu comme non réparateur ou de mauvaise qualité

Ces difficultés surviennent en dépit des opportunités et de circonstances adéquates pour dormir et entraînent une ou plusieurs répercussions diurnes: fatigue, somnolence, altération de la concentration ou de la mémoire, trouble de l'humeur, manifestation somatique (ex : céphalée de tension)...

Dans la classification DSM-IV, il n'y a pas de notion de réveil matinal précoce et l'insomnie est considérée comme chronique au-delà d'un mois (contre 3 mois dans l'ICSD). Il y a par ailleurs une prise en compte de la souffrance du patient et du retentissement social, professionnel ou autre de l'insomnie (17)(2).

Il existe deux types d'insomnies:

- occasionnelle (2 à 5 jours) ou transitoire (2 à 3 semaines)
- chronique (plusieurs mois)

Les insomnies occasionnelles et transitoires ont une cause qui peut être rapidement identifiée. L'insomnie occasionnelle est très fréquente et ne dure que quelques jours. Elle est causée par un décalage horaire, un déménagement, une veille d'examen...

L'insomnie transitoire est un phénomène normal, secondaire à des circonstances particulières (stress physique ou psychique, prise aiguë de toxique, mauvaise hygiène de sommeil). Ces causes sont ponctuelles et les conséquences, en général, réversibles lorsque l'élément déclencheur disparaît.

Il faudra en premier lieu traiter la cause de l'insomnie et, si le retentissement pour le patient est trop grand, un traitement hypnotique par BZD sur une courte durée est envisageable en complément.

Le choix de la molécule se fera selon les difficultés ressenties. Par exemple :

- si le problème se situe à l'endormissement, on privilégiera une $\frac{1}{2}$ vie courte, pour éviter une somnolence diurne.
- pour maintenir le sommeil ou éviter un réveil précoce, on utilisera plutôt une molécule à $\frac{1}{2}$ vie intermédiaire.
- si l'insomnie est liée à un état anxieux dans la journée, on pourra choisir une BZD d'élimination lente (effet prolongé le jour) (31).

Cependant, le problème survient lorsqu'une insomnie persiste ou récidive, même après la disparition de la situation qui a pu la causer, et devient chronique. Il n'y a en théorie plus d'indication à la prise de BZD (sauf en dernier recours), mais plutôt à une prise en charge personnalisée, selon une investigation étiologique et une approche cognitivo-comportementale (2)(31).

2.6.3. Anxiété ou insomnie liée à une autre pathologie

L'anxiété, comme l'insomnie, peuvent être des symptômes d'autres pathologies psychiatriques, notamment les états dépressifs et psychotiques.

De même, elles doivent être différenciées d'erreurs hygiéno-diététiques, comme la prise de substances excitantes (café, alcool, stupéfiants), ou d'une pathologie somatique, comme l'hyperthyroïdie ou certains troubles cardio-vasculaires (ex : infarctus du myocarde).

Il convient donc d'écarter, ou du moins d'identifier, toute autre cause éventuelle de ces symptômes, avant d'envisager un traitement médicamenteux par BZD (22)(41)(31).

2.6.4. Autres indications

Il existe d'autres indications aux BZD qui sont :

- la prévention et le traitement des manifestations du sevrage alcoolique, notamment le delirium tremens
- certaines formes d'épilepsie (clonazépam, clobazam) et les crises convulsives de l'enfant (midazolam)
- la prévention des convulsions fébriles de l'enfant (diazépam)
- les contractures musculaires douloureuses (tétrazépam, retiré du marché en 2013)
- la prémédication à certaines explorations fonctionnelles (clorazépate dipotassique, diazépam) ou l'induction et la potentialisation de l'anesthésie (midazolam, diazépam). Ces indications sont particulières car l'effet clinique amnésiant des BZD est ici recherché.
- le tétanos (clorazépate dipotassique, diazépam) (95)

Les principales indications des BZD sont résumées dans un tableau en annexe 4.

2.7. Effets indésirables

La prise de BZD est susceptible d'entraîner certains effets indésirables. Leur apparition est fonction de la molécule utilisée, de la posologie et de la sensibilité individuelle.

On rencontre principalement:

- une **sédation excessive** et des **troubles de la vigilance** : troubles de la coordination motrice, sensations vertigineuses ou ébrieuses, troubles visuels, altérations des capacités cognitives et psychomotrices, voire état confusionnel. A noter que ces effets ne sont pas sans rappeler les effets de l'alcool.
- une **altération des fonctions cognitives** : déficit de l'attention et de la concentration, pouvant mener à une amnésie antérograde (par absence de fixation des événements

consécutifs à la prise du médicament). Il y a atteinte de la mémoire dite « épisodique » qui permet de créer les souvenirs dans leur contexte (date, lieu, état émotionnel).

- des **réactions paradoxales** : par un effet désinhibiteur, la prise de BZD peut avoir un effet inverse de celui attendu. On retrouve différents symptômes : anxiété accrue, insomnie, cauchemars, irritabilité, agitation, idées délirantes, hallucinations, état confuso-onirique, symptômes de type psychotique, libération comportementale pouvant aller, dans de rares cas, jusqu'à des actes violents ou délictuels (agressions, homicides).
- un phénomène de **tolérance** en cas d'utilisation prolongée, ainsi qu'une **dépendance physique et psychique**, avec **syndrome de sevrage ou phénomène rebond** à l'arrêt du traitement.
- en cas de surdosage, une somnolence et un état comparable à la stupeur (suspension de toute activité physique ou psychique) pouvant aller jusqu'au coma, une dépression respiratoire et une hypotension plus ou moins prononcées. Le surdosage présente peu de risque vital, sauf en cas de polyintoxication avec d'autres déprimeurs du SNC (médicaments psychotropes et surtout alcool). On pourra administrer, comme « antidote », un antagoniste des récepteurs aux BZD : le flumazénil (Anexate®) (30)(72).

2.8. Contre-indications, précautions d'emploi et interactions médicamenteuses

Les principales contre-indications des BZD sont liées à leur pharmacocinétique (métabolisation) et leurs effets indésirables. On retrouve :

- Insuffisance respiratoire
- Syndrome d'apnée du sommeil
- Insuffisance hépatique sévère
- Myasthénie
- Toxicomanie (sauf sevrage)
- Hypersensibilité aux BZD (très rare)

Des précautions d'emploi sont à respecter afin de limiter les risques liés à la prise de BZD. Une utilisation avec prudence est recommandée chez certains patients :

- les personnes âgées, les insuffisants rénaux ou hépatiques (adaptation posologique)
- les conducteurs ou utilisateurs de machines (risque de somnolence et d'accidents)
- les insuffisants respiratoires (risque de dépression respiratoire)
- les personnes alcooliques, toxicomanes ou ayant des antécédents de pharmacodépendance (risque d'interactions et de dépendance)

D'autres précautions sont recommandées dans le maniement des BZD :

- prescription à la plus faible posologie efficace et pour la durée la plus courte possible
- arrêt progressif du traitement sur au moins deux semaines, en cas d'utilisation prolongée et/ou à forte posologie
- prévenir des risques de dépendance, d'interaction avec l'alcool et autres substances sédatives

Les interactions médicamenteuses des BZD sont de deux types :

- **pharmacodynamiques** (effet sédatif augmenté et/ou risque de dépression respiratoire)
 - avec les dépresseurs du SNC : **alcool**, dérivés morphiniques et opiacés, anticonvulsivants, anxiolytiques et hypnotiques non BZD
 - avec d'autres psychotropes : neuroleptiques (clozapine), antidépresseurs à effet sédatif marqué : amitriptyline, mirtazapine, certains ISRS (paroxétine)
- **pharmacocinétiques** (modification des concentrations plasmatiques en BZD)
 - inhibiteurs enzymatiques : érythromycine, kétoconazole, fluoxétine, jus de pamplemousse
 - inducteurs enzymatiques : antirétroviraux, antiépileptiques (carmabazépine, phénobarbital, phénytoïne), rifampicine, aprépitant, millepertuis (30)

2.9. Molécules apparentées

Les molécules apparentées aux BZD sont des substances non benzodiazépines qui, bien que ne partageant pas la même structure chimique que les BZD, se lient au même site et induisent des effets similaires (72). Il s'agit principalement du zolpidem (imidazopyridine) et de la zopiclone (cyclopyrrolone).

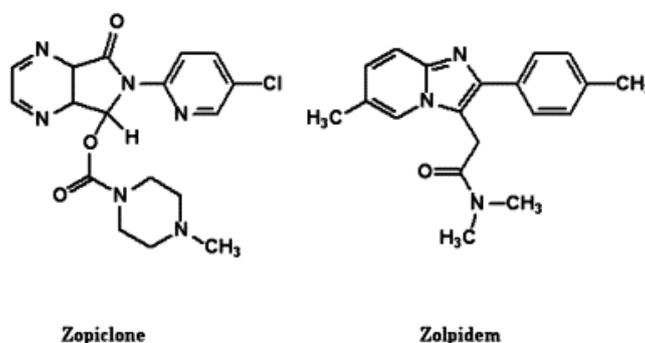


Figure 7 : Structure des molécules apparentées aux BZD

Ces molécules à demi-vie courte sont utilisées pour leur activité hypnotique. Leurs indications sont limitées aux troubles sévères du sommeil, pour soulager les insomnies occasionnelles ou transitoires (30). Dans les insomnies d'endormissement, on utilisera plutôt le zolpidem ($\frac{1}{2}$ vie = 2 à 4 h), alors que pour maintenir le sommeil, la zopiclone ($\frac{1}{2}$ vie = 5 à 6 h) sera préférable.

Apparues tardivement dans les années 1980, elles ont une meilleure sélectivité pour les récepteurs à α_1 , « sédatifs ». Elles présentaient moins d'effets indésirables et peu de risque de dépendance par rapport aux BZD hypnotiques utilisées jusque-là. Désormais, elles leur sont souvent préférées dans le traitement de première intention des insomnies (37)(1).

Afin de simplifier la terminologie dans la suite de notre travail, le mot « BZD » sera utilisé pour désigner à la fois les BZD et les molécules apparentées aux BZD.

3. Enjeux posés par la surconsommation de benzodiazépines

3.1. Enjeux d'économie de la santé

Avec **131 millions de boîtes vendues** en 2012, les BZD représentaient 4 % des ventes de médicaments en France. Cela correspond à un chiffre d'affaires de **172 millions d'euros**, soit environ 0,6 % des ventes totales de médicaments aux officines. L'écart entre la part en quantités et la part en valeur s'explique par le fait que les BZD sont des médicaments peu onéreux et pour la plupart génériques. Les BZD anxiolytiques et hypnotiques sont en grande majorité remboursées à 65 % par la Sécurité Sociale, et la part des génériques est importante, avec respectivement 53 et 68 % de substitution en 2012.

Ces chiffres de vente n'en restent pas moins élevés pour une seule classe de médicament, d'autant plus si l'on tient compte du fait que les BZD sont soumises à prescription médicale obligatoire et sont destinées à une utilisation de courte durée (4).

3.2. Enjeux éthiques de santé publique

3.2.1. Pertinence clinique de la prescription

L'anxiété est avant tout une réponse émotionnelle naturelle et normale à des menaces ou stress potentiels. Elle est liée à l'anticipation d'une action ou d'un événement et se manifeste lorsque la personne est dans l'incertitude quant à son issue. C'est un phénomène adaptatif nécessaire pour nous rendre plus attentif au danger et permettre de mieux réagir face à lui. Mais l'anxiété peut être associée à divers troubles psychologiques lorsqu'elle devient excessive (3)(19).

La difficulté est donc de savoir dans quels cas traiter une anxiété manifeste et dans quels cas s'abstenir, autrement dit distinguer le normal du pathologique.

L'anxiété peut être considérée comme pathologique lorsqu'elle :

- provoque une souffrance trop importante ou disproportionnée (ex : paralysie)
- dure trop longtemps (selon le contexte)
- affecte le fonctionnement social, relationnel et/ou physiologique (84)

L'anxiété présente également des symptômes communs avec la dépression. Ces deux états peuvent être étroitement intriqués (co-morbidité) ou une anxiété qui deviendrait chronique peut, dans de nombreux cas, mener à la dépression. Il est donc difficile de distinguer ces deux pathologies (35). Ceci expliquerait pourquoi certaines études ont rapporté des **inadéquations entre la prescription de certains médicaments psychotropes et le diagnostic.**

En effet, l'étude ESEMeD (citée plus haut) sur l'échantillon français a estimé que plus des deux tiers des usagers d'anxiolytiques/hypnotiques et plus de la moitié des usagers d'antidépresseurs ne présentaient aucun trouble identifié par le DSM-IV, au cours des 12 derniers mois (40).

Ces résultats vont dans le même sens que ceux d'une autre étude (Grolleau et al.) qui révèle qu'un peu moins de la moitié des sujets rapportant un usage d'anxiolytiques ou d'antidépresseurs n'ont aucun trouble identifié au MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview) (45).

A l'inverse, dans l'étude ESEMeD, la moitié des sujets présentant un trouble anxieux ou dépressif n'ont pris aucun médicament psychotrope, au cours des 12 derniers mois.

L'étude Grolleau et al. va à nouveau dans le même sens, en montrant que moins d'un quart des sujets présentant un trouble anxieux et moins d'un tiers des sujets présentant un trouble de l'humeur ont fait usage au cours de leur vie d'un traitement antidépresseur, et la **fréquence d'usage des anxiolytiques est plus élevée que celle des antidépresseurs** dans ces deux types de troubles. Ce résultat est tout de même pondéré par le fait qu'il peut y avoir eu une prise en charge non médicamenteuse de la pathologie.

La faible congruence diagnostic-traitement existe donc dans les deux sens : « usage en l'absence de trouble avéré » et « absence d'usage en présence d'un trouble avéré ». Chacun d'entre eux pose problème. En effet, la prescription en l'absence de trouble, hormis son coût pour l'Assurance maladie, expose de manière injustifiée le patient aux risques liés à l'usage de ces produits. De même, l'absence de prescription en présence d'un trouble avéré a des répercussions délétères à l'échelon individuel et collectif (rupture du cursus scolaire, perte d'emploi, altération du réseau familial et social, développement de conduites addictives, suicide...). Aucune étude n'a encore été assez complète (durée de prescription, doses...) pour préciser le coût de ces prescriptions dans la population française (45).

Comme nous le verrons, une des grandes difficultés pour les médecins généralistes est donc de poser le bon diagnostic, afin d'adapter la prise en charge à chaque situation et éviter d'initier des prescriptions inutiles et/ou à risque.

3.2.2. Entretien d'une pharmacodépendance

Il est avéré que les BZD ont une action rapide, mais elles ont également une efficacité insuffisante à long terme, sur la plupart des pathologies anxieuses chroniques.

Une étude de Pélioso et al. a évalué 4 425 patients anxieux et dépressifs consultant un médecin généraliste et consommant une BZD anxiolytique régulièrement, depuis au moins six mois. Les résultats montrent que seuls 2,2 % de ces patients ne présentent aucune symptomatologie anxieuse ou dépressive (échelle HAD).

Par ailleurs, 70 % des sujets présentent un ou plusieurs diagnostics DSM-IV de trouble anxieux actuel (61 % d'anxiété généralisée, 23 % de trouble panique) et 60 % les critères d'un épisode dépressif majeur. Une co-morbidité associant troubles anxieux et dépressifs est retrouvée chez 42 % des patients. Les niveaux de sévérité et de retentissement dans le fonctionnement quotidien sont élevés : 34 à 45 % des patients connaissent des perturbations sévères ou très sévères (échelle Sheehan Disability Scale) (70).

En cause, chez la plupart des patients, un phénomène de **tolérance** qui se manifeste par une diminution de l'activité hypno-sédative des BZD, en quelques jours (activité hypnotique) à quelques semaines (activité anxiolytique). Elle est caractérisée par une diminution progressive de l'effet thérapeutique pour une même dose administrée pendant plusieurs

semaines. La tolérance peut conduire à une augmentation des doses pour obtenir l'effet recherché. Il semblerait néanmoins que, dans le cas des BZD, il n'y ait pas d'augmentation des doses prescrites chez les usagers chroniques (plus de 6 mois) (89).

Tout traitement par BZD et apparentés, notamment en cas d'usage régulier et prolongé, peut également entraîner une **pharmacodépendance physique et psychique**. Dans la majorité des cas, elle semble être le fait d'un usage par « habitude », à doses thérapeutiques, par des consommateurs chroniques, plutôt que celui d'un usage détourné, toxicomane et à doses non thérapeutiques (57).

La pharmacodépendance aux BZD peut donc survenir en usage thérapeutique et/ou chez des patients sans facteur de risque particulier. Mais divers paramètres semblent favoriser sa survenue : durée de traitement prolongée, dose élevée et antécédents d'autres dépendances médicamenteuses ou non, y compris alcoolique (72)(36).

Les traitements chroniques par BZD peuvent être la conséquence d'une pathologie chronique mais surtout d'échecs dans les tentatives d'arrêt du traitement. En effet, il peut très souvent survenir un **syndrome de sevrage**, d'autant plus important que l'arrêt est brutal et la demi-vie de la molécule courte. Comme les BZD ont une activité anxiolytique, les symptômes de sevrage vont être proches de ceux que l'on retrouve dans la pathologie anxieuse : irritabilité, anxiété accrue, troubles de la concentration et du sommeil, céphalées, douleurs, fatigue, vertiges, tension musculaire, tremblements... (8)

Il est alors difficile de distinguer :

- un syndrome de sevrage : apparition de symptômes différents des symptômes initiaux. Il est transitoire et survient parfois plusieurs jours, voire semaines après l'arrêt (selon la demi-vie).
- un rebond : apparition rapide et transitoire de symptômes identiques en plus intenses.
- une récurrence : réapparition tardive et sur une longue période de symptômes identiques et de même intensité.

Les patients, comme les médecins, seront alors tentés de remettre en place le traitement, afin de faire disparaître ces manifestations, souvent synonymes de désagréments.

Ce phénomène est bien résumé par une formule de P. Lemoine : « Ce n'est pas parce que l'on continue que l'on ne peut pas s'arrêter, mais c'est parce que l'on ne peut pas s'arrêter que l'on continue » (55).

Selon les recommandations officielles, aucune pathologie chronique ne justifie une prescription de BZD pour plus de 3 mois (1 mois pour les hypnotiques), ce qui devrait orienter vers d'autres thérapeutiques. Mais comme nous l'avons vu, dans la moitié des cas, elles ne sont pas suivies et l'on retrouve des prescriptions de BZD hors AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) sur le plan de la durée. Ce sont surtout les sujets les plus âgés qui ont une consommation de BZD anxiolytique et hypnotique supérieure à 3 mois (80 % des patients de plus de 50 ans).

On retrouve également une utilisation hors AMM pour :

- 20 % des patients qui ont une posologie journalière supérieure aux recommandations.
- 30 % des patients qui ont deux BZD anxiolytiques et/ou hypnotiques associées, ce qui est contraire aux RMO (Références Médicales Opposables).

L'association de plusieurs BZD risque, quelle qu'en soit l'indication, d'accroître le risque de pharmacodépendance (4).

En résumé, ces différents facteurs soulignent l'importance de la réévaluation attentive et systématique de toutes les prescriptions durables de BZD. Celles-ci sont en effet associées à une fréquence élevée de troubles persistants, relevant potentiellement d'autres stratégies thérapeutiques qu'elles soient médicamenteuses ou psychothérapeutiques, ainsi qu'à une pharmacodépendance exposant aux risques liés à l'usage des BZD.

3.3. Enjeux de santé individuelle

3.3.1. Des enjeux liés aux effets indésirables

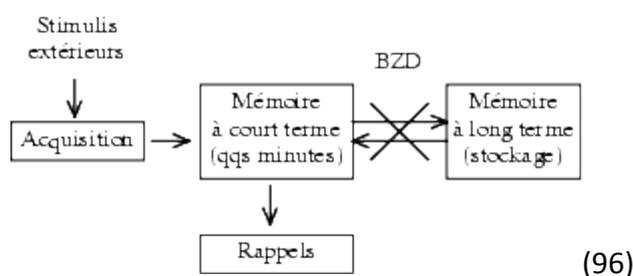
L'usage des BZD, d'autant plus s'il est prolongé, expose les patients à l'ensemble des effets indésirables figurant dans le RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) émis avec l'AMM de chaque molécule.

Parmi eux, on peut citer l'effet dépresseur respiratoire, majoré par la prise conjointe d'analgésiques centraux. S'il ne déclenche pas les pathologies, il les favorise et permet parfois de les mettre à jour chez des personnes prédisposées. C'est le cas de l'apnée du sommeil, parfois ignorée des patients, et qui s'accroît sous BZD en **syndrome d'apnée du sommeil (SAS)** visible cliniquement. Ces apnées sous-jacentes entraînent d'ailleurs souvent les plaintes initiales de mauvais sommeil chez ces patients. Lemoine recommande donc de poser systématiquement la question du ronflement au patient et son entourage, en particulier s'il est à risque (obèse, somnolent, asthénique, alcoolique, hypertendu, angineux), avant de prescrire une BZD le soir, surtout à demi-vie longue (55).

Les **réactions paradoxales** se manifestent sous la forme d'un syndrome associant, à des degrés divers, des troubles du comportement et de la mémoire et une altération de l'état de conscience (cf. effets indésirables). Il peut s'accompagner de troubles potentiellement dangereux pour autrui et pour lui-même, tel qu'un comportement inhabituel pour le patient, violent, notamment si l'entourage tente d'entraver l'activité du patient, et souvent dans un état proche du sommeil. La revue de la littérature montre que ces réactions, rares mais non moins sévères, sont connues depuis la commercialisation des premières BZD, qu'elles sont favorisées par l'utilisation concomitante d'autres substances psychoactives, notamment l'alcool, les co-morbidités psychiatriques et certains traits de personnalité, telle qu'une impulsivité importante (1)(55)(50).

3.3.2. Risque d'atteinte des fonctions cognitives

Nous avons vu que l'amnésie antérograde fait partie des effets indésirables figurant aux RCP des BZD. Son mécanisme est schématisé ci-dessous :



C'est cet effet amnésiant à **court terme** qui est recherché dans les cas de **soumission chimique**. Les BZD sont les substances les plus détournées à des fins criminelles (vol, abus sexuel, violences). La substance est alors administrée à l'insu du sujet ou sous la menace.

C'était le cas du flunitrazépam (Rohypnol®), molécule hypnotique possédant des propriétés amnésiantes fortes, qui souvent associée à l'alcool, était aussi connue sous le nom de « drogue du viol ». Il a fait l'objet de réglementations importantes et n'était plus disponible que sous la forme 1 mg, avec ajout d'un colorant dans sa galénique, et selon une délivrance obéissant à la réglementation des stupéfiants. Mais le laboratoire Roche a finalement annoncé l'arrêt de la commercialisation de sa spécialité à compter du 30 septembre 2013. A cette occasion, une lettre, rédigée en accord avec l'ANSM, a été adressée aux professionnels de santé concernés, afin de les informer et de leur apporter des informations importantes concernant les modalités de sevrage de cette BZD (5).

Dans les résultats de l'enquête AFSSAPS de 2011, le clonazépam, le zolpidem et le bromazépam sont les molécules les plus souvent retrouvées dans les cas de soumission chimique. Cependant, cette amnésie peut survenir même dans le cadre d'une utilisation réglementée (1).

Les effets à **long terme** des BZD sur les performances cognitives sont actuellement au centre des débats de santé publique. C'est une préoccupation particulière pour les autorités de santé en France car la prévalence d'utilisation de ces substances est forte chez les personnes âgées et sa durée excède souvent celle des AMM ou des recommandations. Elle s'inscrit également dans le contexte d'une succession de plans Alzheimer, devenus priorité de santé publique (1).

Plusieurs études ont cherché à évaluer un éventuel lien de causalité entre exposition aux BZD et risque d'altération des fonctions cognitives, voire de démence dont la maladie d'Alzheimer.

Parmi elles, onze études publiées depuis une quinzaine d'années, ont montré des résultats très divergents, révélant la difficulté de tirer des conclusions définitives à ce sujet.

En effet, ces études sont souvent limitées par de nombreux biais, liés à la pathologie en elle-même. Il est par exemple difficile de prouver l'inexistence de premiers symptômes de démence avant la mise sous traitement, ceux-ci ayant même pu entraîner anxiété, dépression ou insomnie à l'origine de la prescription. Il est aussi difficile de recueillir des informations fiables et exhaustives sur l'exposition réelle aux BZD (durée, posologie...) du fait de facteurs de confusion. Certains patients sont donc exclus des études dont l'échantillon pourrait ne plus être représentatif de la population. On ne peut pas non plus exclure l'influence de l'âge lui-même sur l'apparition de démence ou de maladie d'Alzheimer.

Sur ces onze études, six retrouvent une association entre exposition aux BZD et démence, quatre n'en retrouvent pas et une étude parle même d'un effet protecteur des BZD (4)(12).

Parmi ces études, une étude INSERM bordelaise publiée fin 2012 a récemment connue une médiatisation importante lors de son annonce, et sera l'objet d'une analyse de la part des autorités de santé (12).

Cette étude a été réalisée à partir de la cohorte Paquid (citée plus haut), sur 1063 patients âgés en moyenne de 78 ans, qui ne présentait pas de démence et qui n'ont pas commencé à prendre de BZD, au moins jusqu'à la 3^e année de suivi. L'étude se base principalement sur une mesure de la démence incidente, confirmée par un neurologue.

Les résultats après 15 ans de suivi montrent que l'utilisation de BZD est associée avec une **augmentation d'environ 50 % du risque de démence**, comparé aux patients qui n'en ont jamais utilisé. L'étude cas-témoins révèle que la force de cette association augmente avec la durée d'exposition. Les résultats sont similaires chez les utilisateurs anciens et récents, mais ils ne sont significatifs que chez les anciens utilisateurs.

Même si cette étude pourrait comporter certains biais, elle semble présenter plusieurs points forts comparée aux études précédentes : la durée importante du suivi permet de repérer des effets retardés de l'exposition aux BZD ; la démence était définie par des critères validés (DSM-III-R) et constatés en aveugle par des neurologues confirmés ; les médicaments des patients ont été inspectés visuellement par des intervieweurs formés pour le recueil des données d'exposition ; la condition d'inclusion des nouveaux utilisateurs au moins 3 à 5 ans

après le début du suivi permet d'ajuster les résultats aux problèmes qui sont posés par le démarrage ; la largeur de l'échantillon permet également des ajustements pour éviter les biais.

Pour les raisons précitées, il n'est pour l'instant pas possible de conclure de manière définitive sur ce risque. Mais compte tenu de l'étendue des prescriptions de BZD et du nombre de leurs effets indésirables potentiels dans la population générale, les divers auteurs recommandent des mises en garde contre une utilisation généralisée et sans discernement de ces substances.

Il y a par ailleurs très peu de données disponibles sur une éventuelle persistance des déficits cognitifs post-sevrage.

3.3.3. Risque de chute chez la personne âgée

La consommation de BZD expose les sujets âgés à des risques spécifiques en raison des modifications physiologiques liées à l'âge. Ces modifications favorisent une accumulation des métabolites actifs des BZD (notamment à demi-vie longue) et accroissent ainsi le risque de surdosage et d'effets indésirables. Ces effets indésirables sont essentiellement psychomoteurs et cognitifs (sommolence, myorelaxation, confusion), avec augmentation des risques de chutes et de fractures (1).

Une revue des études épidémiologiques suggère que l'utilisation des BZD par les personnes âgées augmente le risque de fracture de la hanche d'environ 50 %. On attribue donc 10 % des fractures de la hanche dans cette population à la consommation de BZD (27).

3.3.4. Risque accru d'accidents de la route

La sédation excessive, les troubles de la vigilance et l'altération des fonctions cognitives pouvant être provoqués par la prise de BZD suggèrent que ces médicaments présentent un risque pour la conduite et l'utilisation de machines.

Une récente revue de la littérature réalisée par Smink et al. a montré qu'il existe de plus en plus de preuves de l'existence d'un lien entre la consommation de BZD et la survenue d'accidents de la route. Ce lien a été largement investigué lors de diverses études épidémiologiques internationales, mais il est difficile de les comparer en raison de facteurs méthodologiques très variés. Une harmonisation de ces études permettrait une meilleure comparaison des résultats.

D'une manière générale, la littérature indique que le plus grand risque d'accident est associé avec la prise de BZD à demi-vie longue, un dosage croissant et les premières semaines d'utilisation (83).

En France, un pictogramme indiquant le niveau de risque (classification à trois niveaux) est apposé sur le conditionnement externe des médicaments susceptibles « d'altérer les capacités à conduire un véhicule ». Tous les médicaments de la famille des BZD relèvent des niveaux de risque les plus élevés (niveaux 2 et 3) (1).

3.3.5. Problème de l'épanouissement individuel

Cette problématique est directement liée à la pertinence de la prescription et du renouvellement d'un traitement anxiolytique par BZD chez les patients présentant des symptômes d'anxiété. Il est question ici de se demander quelles en sont les conséquences sur la construction et l'évolution psychologique de la personne sous anxiolyse chimique.

Dans une thèse proposant une approche intéressante, centrée sur la psychologie de femmes utilisatrices de BZD au long cours, une interne de médecine générale d'Angers introduit son travail comme ceci :

« Dans l'Encyclopédie Médicale Chirurgicale, sont décrits les modèles animaux qui ont permis de déterminer les caractères pharmacologiques des benzodiazépines. Parmi ces modèles, plusieurs expériences mettent en exergue la faculté des benzodiazépines à rendre tolérable, ce qui ne devrait pas l'être. Ainsi lors d'un test de punition, les animaux cessent d'appuyer sur le levier qui leur procure une récompense alimentaire, dès que celle-ci est couplée avec une punition. Alors que les anxiolytiques de type benzodiazépine entraînent une atténuation du blocage comportemental pendant les périodes punies. Les animaux ainsi traités, persistent à actionner le levier malgré la punition. Cet exemple est grossier. Cependant il illustre l'une de nos interrogations : Quelle est la finalité de nos prescriptions

par benzodiazépine, sommes-nous des « extincteurs » d'un feu pourtant utile à la vie de nos patientes ? » (48)

Cette observation suggère que l'anxiété peut s'avérer être une force motrice utile, voire indispensable à la vie et à l'épanouissement de chacun. Une menace ou des événements stressants, même s'ils créent un malaise ou une souffrance chez le sujet qui les vit, l'incitent également à la vigilance, à la création, à puiser dans des ressources cachées, à découvrir ses priorités, ses limites ainsi que le soutien dont il dispose. C'est ainsi en adaptant son comportement que chacun peut se transcender et finalement surmonter les difficultés.

La question est : « Où plaçons-nous la frontière entre anxiété normale et pathologique ? ».

En résumé, malgré une diminution de la consommation de BZD durant les années 2000, la tendance est à la hausse depuis 2010. La France reste en outre un des plus gros consommateurs de BZD en Europe. Cette consommation est deux fois plus importante chez les femmes que chez les hommes, et elle augmente avec l'âge, avec un pic vers la soixantaine.

Les prescriptions de BZD sont en grande majorité réalisées par des médecins généralistes, et nous avons vu que dans bien des cas, elles ne sont pas appropriées, ni sur le plan clinique, ni sur le plan réglementaire. Ces éléments sont en faveur d'une surconsommation liée à une surprescription des BZD, impliquant des enjeux pour l'ensemble de la population.

Dans une deuxième partie, nous allons donc voir, au niveau des différents acteurs impliqués, quels sont les déterminants de cette (sur)prescription en médecine générale.

Deuxième partie :
**Les déterminants de la prescription
en médecine générale**

1. Contexte de la prescription

Pour comprendre ce qui détermine la prescription et donc la consommation de BZD en France, il est d'abord nécessaire de la remettre dans son contexte. En effet, celui-ci est différent dans chaque pays, on peut donc penser qu'il est susceptible d'influencer les différents acteurs impliqués dans cette prescription, à savoir le médecin généraliste et le patient. Il jouerait ainsi un rôle à part entière, à la fois dans les chiffres de consommation importants et dans les différents enjeux relevés dans la première partie.

Nous allons donc étudier ce contexte à différents niveaux : culturel, organisationnel et socio-économique.

1.1. Culturel

1.1.1. Une vision ontologique de la médecine

La médecine moderne est forgée sur un modèle ontologique. Elle se base sur des faits scientifiques et démontrés, notamment grâce au développement de l'anatomie, de la microbiologie avec Pasteur et de l'anatomopathologie. Cette approche fondamentalement biologique caractérise de nos jours le savoir occidental. Elle doit être rigoureuse et laisse peu de place à la dimension socio-culturelle et à la prise en compte psychologique du patient. Dans ce modèle, la maladie est considérée comme une chose, un « non soi » qui a une existence et doit être débusquée.

C'est sur le même type de raisonnement qu'en France l'anxiété est généralement considérée comme une présence exogène indésirable dans l'organisme, résultant d'une agression ou de facteurs extérieurs (sociogénèse) : mode de vie, travail, relations sociales... La thérapeutique par anxiolyse chimique grâce aux BZD rentre dans ce modèle ontologique, en permettant aux médicaments d'éliminer ce surplus afin de retrouver un état de quiétude.

Aux Pays-Bas par exemple, l'anxiété est plutôt un état de déséquilibre fonctionnel endogène, qui ne relève pas de causes extérieures. Pour y remédier, un travail sur soi est préférable à l'« extraction » par des médicaments (53)(81).

On voit donc ici deux conceptions différentes qui vont orienter la démarche de prescription.

1.1.2. Le rapport au médecin et à l'ordonnance

Le modèle ontologique de la médecine moderne, et notamment l'héritage pasteurien, a mené à une vision mécanique, asystémique de la maladie, auprès du monde médical mais aussi du public. On peut la résumer par le paradigme : « une cause – un effet – un traitement » qui influence encore de nos jours notre rapport au médecin et à l'ordonnance (32).

Comme le fait remarquer Patrick Lemoine, en Occident pour consulter il faut être malade, présenter des symptômes pour pouvoir bénéficier d'une prise en charge, comme le symptôme: « anxiété ». En opposition, si on étudie la culture chinoise, on constate que la population consulte aussi quand elle va bien afin d'obtenir des conseils de longévité de leur santé : c'est une médecine préventive qui s'adapte au fonctionnement de chacun. L'absence de réflexion sur la bonne santé en Occident est une des pistes d'explication de l'échec de la prévention et de l'importance du développement des pathologies psychosomatiques (56).

Loin de dénigrer la médecine scientifique qui a permis une évolution fulgurante, notamment dans le traitement de pathologies dites incurables, cette médecine a aussi pour conséquence négative la recherche consciente ou inconsciente de la solution « miracle ». Efficace et rapide, elle correspond bien aux caractéristiques socioculturelles et économiques de nos sociétés, permettant à la fois d'asseoir la renommée de celui qui la procure et de satisfaire le patient.

En outre, l'ordonnance a une valeur symbolique forte : elle atteste de la réalité de l'état pathologique. Dupuy et Karsenty notaient en 1974 que « l'ordonnance, et plus précisément sa longueur, sa valeur en francs, le nom compliqué des produits, leur nouveauté pour le malade, etc ... signifient pour ce dernier qu'il a bien fait de venir chez le médecin, que son état relève bien de la pratique médicale et qu'il n'aurait pas pu se tirer d'affaire tout seul ». Toute une symbolique y est attachée, elle revêt même un « pouvoir magique » et son caractère parfois illisible renforce cette idée (33).

De nos jours, cette symbolique peut sembler dépassée et relève plus de l'inconscient collectif. Mais au vu de l'attitude prescriptive qui reste particulièrement importante en France, on peut se poser la question de son influence.

En effet, près de 80 % des consultations de médecins généralistes donnent lieu à la prescription d'au moins un médicament (contre 70 % en Allemagne et 45 % aux Pays-Bas). On constate donc que la prescription est un acte réalisé de manière quasi-systématique à la fin d'une consultation. La France reste ainsi un des pays les plus consommateurs et prescripteurs de médicaments, même si ces chiffres restent discutables si on les met en relief avec l'organisation du système de santé de chaque pays (prévention, accès au renouvellement et au remboursement des médicaments...) (47).

Enfin, les recherches pour l'Inserm de S. Fainzang, anthropologue spécialisée dans le domaine de la santé, ont mis en évidence l'influence de la culture religieuse d'origine sur les différences d'attitudes des individus face à la maladie, au médecin et à l'ordonnance. En effet, même si les patients n'ont pas nécessairement de conviction religieuse, ni même d'influence apparente de leur origine religieuse sur leur vie, Fainzang a recherché les « résidus » culturels d'une tradition sur les façons d'être et d'agir. Ainsi, elle a constaté que, dans des pays à dominante religieuse catholique, le malade a tendance à se déposséder de son corps et met son sort entre les mains du médecin. Au contraire, le malade protestant des pays nordiques a un souci de disposer de son corps et revendique de manière plus prononcée son libre arbitre.

De même, le rapport à l'écrit, comme l'ordonnance, est différent : elle est l'objet d'une attention critique chez les protestants et d'une certaine convoitise chez le catholique.

Si l'influence de la religion n'est chez certains qu'à l'état d'empreinte, Fainzang fait néanmoins apparaître des cohérences entre certaines pratiques sociales et des fonds culturels enfouis (34).

1.1.3. Banalisation des benzodiazépines

Au départ les BZD ont été perçues comme des molécules « miraculeuses » car elles offraient les mêmes propriétés que les substances utilisées jusque-là (notamment les barbituriques), mais avec des effets indésirables bien moindres en comparaison. Elles ont donc rencontré un succès commercial auprès des prescripteurs et des consommateurs, qui reste inégalé pour une famille de médicaments et qui a mené à la banalisation d'une utilisation de masse (51).

Dans les années 1980, les BZD ont connu leurs premières controverses, notamment sur la question de la dépendance à ces substances et le syndrome de sevrage à l'arrêt de leur

consommation. Au fil des années et des études en la matière, les modifications réglementaires et les recommandations se sont multipliées, notamment concernant leur durée maximale de prescription. Leur prescription s'est stabilisée puis a diminué dans la plupart des pays occidentaux, mais dans bien des cas cela n'empêche pas leur consommation sur plusieurs mois, voire plusieurs années, malgré une perte d'efficacité (22).

Comme le citait E. Zarifian en 1996 : « Pour être médicale, la psychiatrie avait besoin de médicaments ». L'avènement des psychotropes, notamment les BZD, a permis de faire entrer la santé mentale dans la logique d'une discipline médicale à part entière, d'où une banalisation de leur consommation à l'instar des autres classes de médicaments.

1.2. Organisation des soins

L'organisation du système de santé est différente dans chaque pays. On peut donc naturellement se demander quels sont les paramètres pouvant influencer en France la prescription et par conséquent la consommation de médicaments.

1.2.1. Pratique de la médecine générale

Les principaux prescripteurs de BZD étant les médecins généralistes, il est intéressant de voir ce qui dans l'organisation des soins est susceptible d'agir sur leur prise en charge et leur attitude prescriptive vis-à-vis des patients.

1.2.1.1. Organisation du réseau de soins

1.2.1.1.1. Le médecin généraliste au cœur du système

En France, presque un praticien sur trois est un médecin généraliste qui exerce en « ambulatoire » ou plus communément en médecine de ville. Ces médecins généralistes

représentent la part la plus importante de l'offre de soins globale et ont en grande majorité une activité libérale (exclusive ou non) (97). Contrairement à la plupart des systèmes de santé européens, leur exercice est encore principalement payé à l'acte sans tiers-payant pour le patient (sauf cas particuliers), selon un système conventionné en accord avec les caisses d'assurance maladie et largement encadré par l'Etat.

Ce système est voué à garantir une certaine liberté des différents acteurs ainsi que la qualité des soins dispensés. Au sein de cette médecine de ville libérale, les médecins généralistes français bénéficient d'une grande indépendance, notamment par leur liberté d'installation et de prescription (même si cette dernière est de plus en plus encadrée). Les patients sont quant à eux libres de choisir leur médecin traitant et même s'ils leur restent en général fidèles, le paiement à l'acte leur permet de consulter un autre médecin si la prestation médicale est jugée inadaptée ou peu satisfaisante.

Le médecin généraliste est d'autant plus au cœur du système de soins que le remboursement intégral des consultations, prescriptions et autres actes remboursables, est subordonné au respect du parcours de soins coordonné. Pour en bénéficier, le patient doit choisir un médecin référent et le consulter en premier recours avant d'être par exemple orienté vers un spécialiste (98). Dans ce système de santé, les médecins généralistes sont donc d'un accès relativement facile et potentiellement très sollicités par les patients, ce qui aura tendance à augmenter leur charge de travail. A cela s'ajoutent des contraintes liées à l'exercice libéral, comme la « paperasse » administrative ou le fait de ne pas être indemnisé par le régime social des indépendants en cas d'arrêt maladie.

Selon une étude qualitative de S. Rosman de 2009 menée pour comparer la pratique de prescription des médecins en France et aux Pays-Bas, on observe une augmentation des prescriptions avec la charge de travail du médecin (notamment à la veille du week-end). C'est une constante retrouvée pour les deux pays. Le recours au médicament permet de ne pas perdre de temps (à écouter, négocier, expliquer) mais aussi de gérer la fatigue du médecin et des consultations difficiles et usantes (retour de patient, suivi problématique, période d'épidémie...) (79).

Une étude ancienne de Cohen et Karsenty mettait déjà en évidence en 1997 que les prescripteurs de BZD établissaient une relation directe entre cette médication et leur charge de travail. La prescription était notée comme plus importante en cas d'état de fatigue importante ou d'épuisement professionnel et lorsque la salle d'attente était pleine. La rédaction d'une ordonnance était donc un moyen de clôturer plus rapidement une

consultation et de fidéliser sa patientèle. A défaut d'un repérage bien balisé du trouble, elle permettait de temporiser et de reporter à plus tard l'identification du problème lors d'une seconde entrevue (23).

1.2.1.1.2. Une segmentation de l'offre de soins

Un autre aspect du système de soins français, relevé par l'étude de S. Rosman, est que les médecins français et les acteurs de santé en général travaillent peu ensemble (même au sein d'un même cabinet), souvent par manque de temps mais aussi pour diverses raisons que nous développerons par la suite. Cette étude souligne un paradoxe français : les médecins généralistes sont chargés de la coordination des soins et des traitements, mais ils ont des échanges restreints avec les autres professionnels de santé.

En France, il existe encore peu de structures de ville dans lesquelles les professionnels de santé se regroupent pour travailler en collaboration, échanger et mettre en commun leurs compétences comme cela se fait dans de nombreux pays européens. Les ordonnances des généralistes ne sont donc pas « contrôlées » par des pairs. Ce faisant, les praticiens ne se donnent pas la possibilité de formaliser et de faire reconnaître des savoirs généralistes (79).

Selon Le Moigne, il existe bien une segmentation de l'offre de soins en France, une « déconnexion de la médecine générale à l'égard des autres agents dispensateurs de soins », favorisant l'« isolement » professionnel des praticiens (62).

1.2.1.2. Système de rémunération

La grande particularité du système de soins français est le paiement à l'acte comme mode de rémunération majoritaire des médecins généralistes libéraux. La majorité y est historiquement favorable, ainsi qu'à la liberté des honoraires, même si la plupart ont accepté une convention en secteur 1 fixant les tarifs des consultations et des actes médicaux.

Selon S. Rosman, en comparaison aux Pays-Bas où la rémunération est mixte, les médecins libéraux français moins nombreux par habitant sont également moins payés. Par ce système de rémunération à l'acte, les médecins généralistes français ne peuvent augmenter leurs revenus qu'en augmentant leur nombre de consultations par jour (en moyenne 30), ayant

pour conséquences mécaniques de raccourcir la durée de celles-ci et/ou d'augmenter leurs amplitudes horaires. Ils sont donc souvent conduits à travailler beaucoup et sont davantage pressés par le temps (parfois en dépit des « bonnes pratiques » comme certains le reconnaissent) avec peu de répit entre chaque patient. L'étude montre que les situations de fatigues accumulées conduisant à l'épuisement professionnel ou « burn-out » (peu reconnu pour cette profession) sont plus courantes chez les médecins français. Aux Pays-Bas où la prescription concerne moins de 50 % des consultations, les praticiens les plus prescripteurs sont justement ceux qui se trouvent dans ces situations de fatigue.

Dans ce pays, l'absence de paiement à l'acte semble également simplifier la relation au patient. Le médecin se sent moins redevable, il n'a pas ce sentiment de « remerciement » qu'il effectuerait grâce à la prescription de médicaments (79).

En conclusion, il existerait donc bien une influence du système de rémunération et de l'organisation des soins en général, sur l'attitude prescriptive des praticiens.

1.2.2. Influence des agences de santé

En France, le système de santé reste largement piloté par les pouvoirs publics. Même si différents organismes et administrations participent à sa gestion, en particulier l'Assurance maladie, l'Etat intervient dans les mécanismes de prise en charge et de redistribution.

Au niveau central, le Parlement vote chaque année la loi de financement de la Sécurité Sociale qui définit l'objectif national de dépenses d'assurance maladie (ONDAM) pour l'ensemble des régimes obligatoires. Le Ministère de la santé est compétent en matière de financement et de régulation des prestations de santé, et s'associe au Ministère du budget dans un souci de maîtrise des coûts du système de santé.

Au niveau local, ce sont les Agences Régionales de Santé (ARS) qui sont responsables du pilotage du système de santé. Elles sont maintenant reconnues comme le niveau de référence pour la gestion de la politique de santé publique et veillent notamment à l'utilisation cohérente des ressources au niveau des régions.

1.2.2.1. Politique de maîtrise des dépenses

En 2011, la France consacrait 12 % de son PIB aux dépenses de santé (contre 9,3 % en moyenne dans les pays de l'OCDE), ce qui la classait au 2^e rang mondial derrière les Etats-Unis (18 %). Ces dépenses sont financées à la fois par des sources publiques et privées.

En 2012, 75,5 % de la consommation de soins et de biens médicaux (dont la médecine de ville et les médicaments) étaient pris en charge par la sécurité sociale. Le reste était réparti entre les organismes complémentaires (13,7 %) et les patients (9,6 %) (99).

En France, la part et le coût des dépenses pharmaceutiques dans les dépenses publiques est également bien supérieure à celle de ses voisins du Royaume-Uni et de l'Allemagne. Paradoxalement, le coût des dépenses de pharmacie prises en charge par l'utilisateur est également plus élevé. Avec un panier de molécules remboursées comparable, la France dépense par exemple 2,2 fois plus que l'Allemagne pour les BZD (68).

Il s'est donc mis en place depuis plusieurs années une politique de maîtrise des dépenses de santé visant à redresser le déficit de l'Assurance maladie, notamment en réduisant la part financée par la sécurité sociale et en augmentant la part des complémentaires et des ménages qui seraient ainsi plus responsabilisés.

Le zolpidem et la zopiclone sont par exemple devenus des médicaments à service médical rendu (SMR) faible (ancienne vignette orange) et leur taux de remboursement par la sécurité sociale est passé en décembre 2014 de 65 à 15 % (100). Cette mesure vise à réduire les dépenses liées à ces médicaments tout en espérant diminuer leur consommation, notamment chez ceux dont l'assurance complémentaire ne prend pas en charge les médicaments à SMR faible. Les médecins seraient alors amenés à sevrer leurs patients de ces hypnotiques dont on sait que l'efficacité au-delà d'un mois n'est pas démontrée. Néanmoins, compte tenu de leur prix peu onéreux (1,78 €, pour le zolpidem et 2,02 € pour la zopiclone, en boîte de 14 comprimés) ainsi que de la participation de 0,50 € par boîte retenue par la sécurité sociale, les patients dont la part mutuelle ne sera pas prise en charge auront même intérêt à payer entièrement leur boîte. Les pharmaciens risquent alors d'être confrontés à la difficulté de gérer des patients qui penseront que parce qu'ils le paient, ils n'ont plus besoin de prescription pour se voir délivrer ce médicament. On peut donc se poser la question de l'impact réel qu'aura cette incitation par le remboursement sur la consommation de ces BZD.

Parmi les mesures qui ont été prises, celles qui affectent directement les médecins généralistes concernent notamment l'efficacité de leurs soins et la maîtrise des dépenses liées à leurs prescriptions médicamenteuses. Depuis 2007, les visites des délégués de l'Assurance maladie (DAM) ont pris un tournant plus « médicalisé ». Ils informent le médecin sur les recommandations de bonnes pratiques (validées par les agences sanitaires), concernant des thèmes ou pathologies prédéfinis. Sur les médicaments, les messages portent sur leur bon usage (respect des indications, stratégie thérapeutique) et sur l'efficacité de la prescription (prescrire moins cher à efficacité équivalente, notamment via les génériques) avec sensibilisation au coût des médicaments. Sur ce point, les prescriptions des médecins sont analysées et leurs « résultats » sont confrontés à la moyenne régionale de leurs confrères (101). Des incitations financières, comme la rémunération sur objectifs de santé publique (ROSP), ont également vu le jour en faveur d'une organisation de cabinet performante et d'une pratique médicale de qualité. Elle concerne tous les médecins généralistes et portent sur le suivi de 29 indicateurs en fonction desquels son montant est calculé (102).

D'après une étude qualitative réalisée par entretiens auprès de médecins généralistes de Moselle, ces mesures incitatives sont parfois vivement critiquées et synonyme de « pression » de la part de l'Assurance maladie, mais il semblerait qu'elles aient un impact sur les prescriptions. Selon les médecins interrogés, c'est surtout le fait de pouvoir prendre conscience de sa propre pratique comparée à celle de ses pairs, qui a une réelle influence. Le fait de se savoir en dehors de la pratique habituelle marque les esprits et peut modifier l'attitude prescriptive de ces médecins. A l'inverse, les médecins ayant déclaré ne pas être influencés par ces données sont logiquement ceux qui se sont présentés comme petits prescripteurs et qui sont très en dessous de la moyenne régionale (81).

1.2.2.2. Réglementations et recommandations

Les autorités de santé peuvent influencer la consommation de BZD et les dépenses qui y sont associées, par l'élaboration de réglementations et de recommandations relatives à leur prescription et à leur bon usage.

En ce qui concerne les BZD, les réglementations visent principalement leurs modalités de prescription. La plus importante encore en vigueur aujourd'hui, est celle qui a fixé en 1991

leur durée maximale de prescription à 12 semaines pour les BZD anxiolytiques et à 4 semaines pour les BZD hypnotiques et apparentées. A cela on peut ajouter des restrictions pour certaines BZD quant à la qualité du prescripteur et de l'ordonnance, avec l'exemple du Rivotril® dont la prescription initiale annuelle, réservée depuis 2012 aux médecins spécialistes en neurologie et pédiatrie, ainsi que les renouvellements, doivent se faire sur ordonnance sécurisée (103). Dans ce cas, la réglementation visait surtout la forte proportion de prescriptions hors-AMM mais aussi le trafic par falsification d'ordonnances dont cette BZD faisait l'objet.

Ces mesures sont par nature respectées et leur impact sur la prescription des molécules concernées est réel dès qu'elles sont mises en place. Néanmoins, au vu des chiffres de consommation importants que nous avons évoqués en première partie, notamment sur l'utilisation au long court des BZD anxiolytiques et hypnotiques, il est évident que le recours aux réglementations est loin d'être suffisant pour espérer modifier les pratiques.

C'est dans ce but que des recommandations sont élaborées et adressées aux professionnels. On peut citer les références médicales opposables (RMO) établies depuis 1993 selon un consensus professionnel. Elles ne sont plus opposables aujourd'hui mais sont toujours appliquées ou reprises dans la majorité des recommandations en vigueur.

Pour les BZD, elles concernent les prescriptions jugées médicalement inutiles ou dangereuses en termes d'association de molécules, de durée de prescription ou encore de posologie (annexe 5) (104). Dans l'étude qualitative réalisée en Moselle, les médecins généralistes reconnaissent que les RMO ont peu d'impact car souvent jugées inapplicables en pratique. En effet, les études confirment que les durées de prescription sont difficilement respectées. Les RMO auraient donc peu d'impact sur les prescriptions de BZD, sauf peut-être dans la phase aiguë des traitements où les médecins commencent par un traitement de courte durée avec une dégression progressive envisagée dès la première prescription. Au niveau des prescriptions chroniques, l'impact est quasi-nul.

Par ailleurs, l'étude montre la difficulté des médecins à prendre connaissance de toutes les recommandations auxquelles ils devraient s'astreindre, mettant en avant leur surcharge de travail. En 2007, bien que très utiles, les recommandations et les outils publiés par la HAS concernant les modalités d'arrêt des BZD et apparentés chez le patient âgé (annexe 6) n'avaient été réellement lus que par la moitié d'entre eux. Leur impact reste donc assez limité (81). Dans ce domaine, les visites des DAM semblent être un bon moyen de véhiculer ces informations, de même qu'Internet qui offre une plus grande facilité d'accès.

Plus généralement, selon Rosman en France les recommandations et les guides de « bonne pratique » sont plutôt mis en pratique lorsque les médecins généralistes suivent des formations permanentes et échangent avec leurs confrères ; à défaut ils dépendent souvent des représentants des laboratoires (78). Par ailleurs, ils participent encore peu à l'élaboration de ces recommandations, contrairement à ce qui se fait aux Pays-Bas où il existe des groupes de réflexion incluant des pharmaciens d'officine. Elles y sont d'autant plus suivies qu'elles sont élaborées par des collègues médecins généralistes et adaptées à la médecine de ville avec notamment des précisions utiles par rapport à des demandes des patients. Elles sont donc considérées de manière positive par les médecins, en tant que « garde fous » contre les limites de leurs connaissances et l'incertitude (79).

Au contraire, les recommandations sont vécues plutôt négativement par les médecins généralistes français. La plupart des enquêtés revendiquent un idéal d'autonomie et valorisent les pratiques différenciées et indépendantes. Ici les limites des connaissances médicales (peu reconnues) et l'incertitude dans les soins sont toutes deux palliées par le recours aux médicaments. Les consignes de bonne pratique étant surtout le fait de médecins spécialistes, elles sont souvent critiquées et restent globalement peu adaptées à la médecine de ville. Elles peuvent également revêtir un aspect « suspect » à l'égard de manipulations liées à des logiques d'économie de la santé, mais aussi d'influences dans l'intérêt de médecins spécialistes et de laboratoires pharmaceutiques, et par le biais d'experts peu indépendants.

Autrement dit, les recommandations des agences sanitaires seraient orientées par des enjeux qui ne sont pas uniquement « scientifiques » (105).

1.3. Contexte socio-économique

1.3.1. Crise économique et sociale

Depuis 2008, la crise économique dans laquelle sont entrés la plupart des pays industrialisés du monde dont la France, est considérée comme la pire depuis la Grande Dépression de 1929, avec pour conséquences sociales une baisse des revenus des personnes les plus modestes et une hausse importante du chômage.

D'après les données Eurostat, le taux de chômage a fortement augmenté depuis 2008, passant de 7,3 % à 10,5 % de la population active entre avril 2008 et 2015. Selon l'Insee, il y a

eu dans le même temps une hausse encore plus importante du nombre de chômeurs de longue durée (> 1 an). Ce sont les actifs les plus fragiles qui en ont particulièrement souffert: les ouvriers, les immigrés, les habitants des zones urbaines sensibles et les personnes sans diplôme (106).

Or nous avons vu dans la première partie que la consommation de BZD anxiolytiques et hypnotiques était plus importante dans certaines catégories socio-professionnelles (ouvriers, employés et professions intermédiaires) et chez les chômeurs de longue durée. Nous avons vu également que la consommation totale de BZD et apparentés a globalement diminué en France de 2000 à 2012, avec une **tendance à la reprise depuis 2010**. On peut donc imaginer que dans un contexte évoluant depuis plusieurs années, la crise économique et sociale a eu un retentissement sur la consommation de BZD.

1.3.2. Facteur démographique

Le vieillissement inéluctable de la population est le principal facteur démographique pouvant influencer la consommation totale de BZD. Il touche notamment les pays du Nord grâce à une baisse importante de la mortalité, liée à l'augmentation de l'espérance de vie et dans le même temps une baisse de la fécondité. D'après les projections de l'Insee, le nombre des plus de 75 ans et celui des plus de 85 ans auront tous les deux doublé entre 2000 et 2030. Si on se place à l'horizon 2050, l'augmentation est encore plus spectaculaire avec des chiffres respectivement multipliés par trois et par quatre (annexe 7) (107).

Le nombre croissant des plus de 65 ans peut être lié à la consommation importante de BZD anxiolytiques et hypnotiques car c'est une population qui a souvent une consommation ancienne de BZD, débutée au cœur d'une période de forte prescription.

Les personnes âgées sont aussi marquées par l'isolement, la perte de leur rôle social et des difficultés liées au vieillissement en soi, dont souvent l'accumulation de pathologies chroniques difficiles à vivre. Autant de facteurs susceptibles de faire de cette population vieillissante, des usagers potentiels de BZD au long cours si les médecins généralistes n'adaptent pas mieux la prise en charge de la souffrance psychique chez ces patients. En effet, certains médecins avouent compenser un sentiment d'impuissance à régler des problèmes qui ne sont pas de leur fait par la prescription, faute selon eux d'autre arme à leur disposition (81).

Un autre problème lié à la démographie médicale est susceptible d'influencer la pratique de la médecine générale. La diminution de la densité de médecins par habitants, notamment dans certaines régions devenues peu attractives pour l'installation des jeunes diplômés, est devenue une réelle préoccupation des pouvoirs publics depuis plusieurs années. En effet, le départ progressif en retraite de la génération dite du « baby boom » a tardé à être compensé par l'augmentation du *numerus clausus* ouvrant l'accès aux études médicales, sachant qu'il faut largement plus d'une décennie pour en voir les effets. Ceux-ci commencent à peine à se faire ressentir sur le nombre de jeunes médecins entrant en activité. Mais la population augmentant plus vite que le nombre de médecins, la densité de médecins diminue toujours. Ce phénomène risque notamment d'augmenter la charge de travail des médecins généralistes qui seront de plus en plus sollicités, et comme vu précédemment, d'augmenter leurs prescriptions (108).

1.3.3. Effet nocebo des médias

L'effet nocebo est défini dans le Larousse comme l'apparition d'effets indésirables bénins d'origine psychologique, après administration d'un médicament inactif ou qui ne peut lui-même produire ces effets. On peut le qualifier d'alter ego néfaste de l'effet placebo. Bien que son existence ait bien été démontrée par plusieurs études, l'effet nocebo reste largement moins connu et étudié que son opposé pour des raisons éthiques évidentes.

Néanmoins, une étude néo-zélandaise parue en 2015 a fourni des résultats très intéressants concernant l'effet nocebo des médias. Partant du principe qu'Internet avait élargi le champ de la désinformation concernant les menaces pour la santé que posent les aspects de la vie moderne comme les nouvelles technologies, cette étude a voulu déterminer quelle incidence la délivrance d'informations positives ou négatives avait sur les symptômes ressentis au contact de cette « menace ». Pour cela 64 personnes ont été exposées, à travers deux sessions d'exposition, au son d'une éolienne comprenant des composantes audibles et des infrasons (sub-audibles). Avant la première exposition, un groupe recevait au hasard des informations positives et l'autre des informations négatives concernant les effets sur la santé des infrasons. Avant la seconde exposition, la nature des informations reçues était inversée pour chaque groupe. Les résultats ont montré que les sujets étaient moins symptomatiques s'ils avaient reçus les informations positives en premier. Les sujets qui avaient reçus les informations négatives avant les positives présentaient quant à eux une réponse placebo en deuxième exposition, inversant la réponse nocebo qui était relevée lors de la première

cession d'exposition. Cela suggère donc que l'accès à une information de santé formulée de façon positive peut inverser ou diluer la conviction négative, créée par l'exposition à l'alarmisme des médias sur les risques sanitaires liés aux nouvelles technologies (26).

En extrapolant à l'information sur les diverses menaces potentielles pour la santé largement relayée par les médias et facilement accessible sur Internet, on comprend la difficulté des médecins à gérer des patients exposés à des informations de santé souvent fausses ou noyées dans une masses de données qu'ils ne comprennent pas.

D'une manière générale, on peut penser que le flot d'informations négatives que nous recevons sur tout type de sujet et surtout dans le contexte socio-économique actuel peut avoir un effet négatif, voire anxiogène, chez certaines personnes. Celles-ci pourraient alors être amenées à se voir prescrire des BZD afin de les « apaiser ».

En résumé, on peut dire que par bien des aspects le contexte de la prescription de BZD en médecine générale joue un rôle dans la consommation de ces molécules en France. Ce contexte a une influence aussi bien sur le médecin qui fait l'ordonnance de BZD, que sur le patient qui la reçoit. On peut notamment citer leur vision respective de cet acte, ainsi que l'aspect plus pragmatique qu'imposent l'organisation du système de santé et le contexte de crise actuel.

2. Acteurs de la prescription

Il existe de nombreux autres facteurs qui déterminent la prescription de BZD anxiolytiques et hypnotiques au sein du contexte que nous avons décrit. Pour mieux les repérer et les comprendre, nous allons nous placer du côté de chaque acteur de cette prescription, à savoir le médecin généraliste et le patient, ainsi que de leur influence mutuelle au sein de la relation médecin-patient.

2.1. Le prescripteur

Le médecin généraliste est influencé dans la prescription de BZD par le contexte, notamment organisationnel, dans lequel il évolue. Néanmoins, il existe des éléments plus personnels pouvant jouer un rôle dans son attitude prescriptive vis-à-vis de ces molécules.

2.1.1. Facteurs généraux

2.1.1.1. Profil du prescripteur

On pourrait penser que les médecins les plus âgés sont aussi les plus prescripteurs pour plusieurs raisons :

- adhésion plus forte à la chimiothérapie due à une formation plus ancienne
- patientèle plus âgée, donc présentant souvent des pathologies chroniques complexes
- plus grande fatigue au travail
- recul plus important sur les spécificités des produits et habitudes de prescription plus ancrées
- plus de facilité avec la prescription hors AMM

Cet effet d'âge avait effectivement été relevé par Le Moigne (63). Il reste néanmoins à le mettre en balance avec d'autres facteurs influençant la jeune génération.

En effet d'après une étude qualitative de A. Vega réalisée par entretiens et observations de médecins généralistes français aux profils variés, les jeunes médecins ne sont pas forcément d'emblée des « petits prescripteurs ». Ils ont une charge de travail semblable voire supérieure à leurs aînés (développement de patientèle, remboursement de crédits...). Au sortir des études, ils ont également un sentiment de « ne rien savoir » et une notion du risque plus importante (peur du procès), d'où un recours fréquent au médicament. Enfin, il y a un facteur plus variable dans leur attitude prescriptive qui est l'influence de leur prédécesseur à travers son réseau de professionnels, le profil de sa patientèle et ses propres habitudes de prescription. Selon tous les médecins enquêtés, cette influence perdure au moins durant les premières années d'exercice (105).

De la même manière, on pourrait penser que les femmes sont de plus petites prescriptrices que les hommes. En effet, il a été démontré qu'elles pratiquent plus souvent ce qu'on peut appeler une médecine « lente », synonyme d'écoute et de moindre prescription. Mais comme on l'a vu, cette médecine n'est pas favorisée par le système de paiement à l'acte. En outre, les médecins femmes essuieraient différents stress liés : aux « pressions » et plaintes de leurs associés (hommes) plus soucieux des cadences de travail et de l'aspect financier, au retard dans leur planning et à la gestion de la sphère familiale. Elles finissent également souvent par accueillir et prendre en charge des patients jugés difficiles auxquels elles ont plus de mal à dire non.

Elles se retrouvent donc souvent fatiguées et interrompues dans leur travail, ce qui favoriserait finalement les surprescriptions. Evidemment, il s'agit là de tendances difficiles à quantifier et qu'on ne peut pas généraliser. Dans l'étude de A. Vega, parmi les enquêtés se trouvent également des hommes petits prescripteurs et qui pratique une médecine « lente » ou sociale (105).

Pour les raisons que nous venons d'évoquer, il ne se dégage donc pas dans la littérature d'influence réellement significative de l'âge ou du sexe du médecin sur la prescription de BZD.

2.1.1.2. Pratique individuelle de la médecine générale

Le choix du lieu d'installation peut indirectement influencer la prescription de BZD du fait de la charge de travail et du type de patientèle qu'il offre.

J. Peneff a noté qu'en France la carte des régions surmédicalisées et peu médicalisées était superposable à celle de la richesse moyenne par habitant (71). Cela traduit une tendance des professionnels de santé, notamment médecins généralistes, à orienter leur installation vers des lieux synonymes de qualité de vie si possible rentables (voire lucratif) et rassurants, au détriment de zones jugées moins attractives où la charge de travail est *a fortiori* plus importante pour les médecins. Ainsi, l'étude de Wilson et al. sur l'influence des caractéristiques de l'exercice sur la prescription de BZD, montre que les médecins qui choisissent d'exercer dans des zones où la population est plus favorisée sont amenés à prescrire moins de BZD que les autres (90).

Le choix du rythme de travail qui caractérise l'exercice libéral a aussi une influence sur la prescription des médecins généralistes. Comme nous l'avons vu précédemment, pour des raisons liées au paiement à l'acte, le médecin généraliste exerçant en libéral peut faire le choix personnel d'augmenter le rythme et le nombre de ses consultations afin d'augmenter ses revenus.

Mais le surinvestissement au travail qui peut entraîner des états de fatigues accumulées chez les médecins généralistes, n'est pas seulement lié à un intérêt d'ordre financier. Il résulte également d'autres facteurs souvent sous-estimés, retrouvés chez la plupart des médecins enquêtés par A. Vega. Parmi eux, on peut citer une certaine endurance professionnelle acquise lors de l'internat et reproduite au sortir des études.

Les médecins ont également une tendance encore taboue à ne pas envisager de rupture de santé les concernant ; ils évitent ou retardent les soins et, dans un devoir inconscient de rester « exemplaires », ils ne se donnent généralement pas le droit d'être malade. Cette tendance rejoint une autre notion déjà étudiée : celle du sens du sacrifice et du « don de soi » retrouvée dans les métiers de la santé et du social en général (109).

Par ailleurs, il peut y avoir un certain « effet drogue » à se réaliser dans un métier, certes prenant, mais gratifiant et enrichissant. Ils sont ainsi nombreux à « tirer sur la corde » et à

s'automédiquer pour tenir, allant même parfois jusqu'à développer des addictions, notamment aux psychotropes.

Enfin, même ceux qui ont pu se préserver de ces processus dominants peuvent malgré tout se retrouver avec une surcharge de travail imprévue, provenant justement de leurs confrères contraints de cesser d'exercer suite à ces situations d'épuisement (105).

Il s'agit là d'autant de facteurs favorisant les surprescriptions médicamenteuses.

2.1.1.3. Formation et sources d'information

Les médecins généralistes, comme tout médecin en France, sont essentiellement formés à l'hôpital, principalement par des médecins spécialistes dont le savoir est ainsi synonyme d'expertise et fait figure de modèle professionnel. Au cours de leurs études, les jeunes médecins sont plutôt habitués à échanger et à partager leurs décisions entre médecins et moins à collaborer avec d'autres professionnels. Ils intériorisent ainsi une hiérarchisation importante des soins et des soignants (38).

Lors de leur exercice, il leur est ensuite difficile de remettre en cause les prescriptions de spécialistes ou d'autres confrères, d'autant plus qu'ils n'en connaissent pas forcément les indications premières, préférant ajouter leur propre traitement à celle-ci plutôt que d'en supprimer des médicaments. Certains patients, notamment les personnes âgées, se retrouvent ainsi avec des prescriptions où les médicaments s'accumulent, avec comme logique : un médicament par pathologie ou par symptôme, mais sans réelle réflexion globale.

Par ailleurs, on peut dire qu'en France la médecine générale avec son savoir propre n'est pas vraiment enseignée, en particulier en ce qui concerne l'approche relationnelle et psychologique du patient, d'où certaines difficultés de prise en charge que nous verrons plus loin. Cette référence du savoir spécialiste entraîne donc dans certains cas un sentiment d'incertitude chez les médecins généralistes qui ont parfois l'impression de faire de l'approximatif, hors des bonnes pratiques et de ce qui est scientifique. Ils ont alors tendance à s'en remettre au savoir spécialiste, mais paradoxalement à restreindre leurs échanges avec eux car ils se sous-estiment par rapport à eux, ce qui entraîne des surprescriptions.

A l'inverse, ce processus de hiérarchisation tend à exclure des décisions médicales les acteurs non médicaux, peu considérés comme de véritables partenaires de travail. Cette

constatation est révélatrice de la façon dont la formation des médecins, telle qu'elle est organisée en France, contribue au manque de concertation entre les professionnels de santé et donc à des prescriptions importantes de médicaments. En effet, dans les pays où cela se fait (ex : Belgique, Pays-Bas), les collaborations avec d'autres professionnels tendent à faire diminuer les coûts des ordonnances. Par leur vision beaucoup plus critique des médicaments allopathiques, les infirmières concourent par exemple à faire baisser les posologies, tandis que le pharmacien dont le savoir pharmacologique est plus important que celui du médecin, a un rôle central de « contrôleur » des ordonnances. Mais en France, ces professionnels sont souvent jugés comme peu utiles et plutôt appréhendés comme de simples exécutants qui au mieux favorisent la bonne observance du traitement et responsabilisent le patient (105).

Dans l'étude « polychrome » de l'Inserm qui portait sur les déterminants des prescriptions dans les maladies chroniques (notamment les poly-médicamentations), il a été démontré qu'un travail de collaboration entre généralistes et spécialistes a permis de réduire de façon notable les surprescriptions. En effet, les interconnaissances entre médecins sont les meilleurs gages de disponibilité et d'accès à l'information. Mais les « groupes de pairs » restent encore peu développés en France et le surinvestissement des médecins dans leur consultations (tout autre temps étant considéré comme chronophage) ainsi que leur manque de conviction sur l'utilité de ces échanges, laissent à penser que ceux-ci resteront difficiles (93).

L'étude de Wilson et al. a également démontré que la prescription de BZD était moins importante chez les médecins les mieux formés et qui ont une pratique multi-partenariale (90). On peut donc citer le rôle de la formation médicale continue (FMC) qui maintenant est incluse dans le développement professionnel continu (DPC) et dont il a été constaté qu'elle permettait de réduire les prescriptions de médicaments chez les médecins qui la suivent régulièrement (105). Outre le fait d'être une obligation du code de Déontologie, elle permet au praticien de perfectionner et d'évaluer ses connaissances, mais aussi de rester à jour des données scientifiques. Elle peut se faire sous différentes formes : Internet (via des sites médicaux agréés), enseignements post-universitaires, congrès, séminaires, diplôme universitaire (DU)...

2.1.2. Le médecin face à la souffrance psychique

2.1.2.1. Déterminants intrinsèques de la prise en charge

En France, les médecins ont plutôt une vision positive des médicaments qui sont considérés comme efficaces et bénéfiques. Cette représentation inclut les effets secondaires qui sont souvent sous-estimés (« ça peut arriver », « c'est normal »), voire même un gage de réussite (« c'est qu'il agit »), car ils n'entraînent pas de risque vital engageant la responsabilité du médecin. L'écoute des plaintes des patients sur les effets négatifs de leurs traitements est plutôt vécue comme une contrainte nécessaire à l'exercice médical que comme quelque chose à prendre à tout prix au sérieux. Ils conseillent souvent au patient d'attendre encore, convaincus que ces effets vont finir par disparaître.

L'absence de traitement est quant à elle associée au risque, le principe d'action étant préférable au fait de « ne rien faire ». Plus la perception de ce risque est importante chez le médecin (ex : peur d'une tentative de suicide du patient, mauvaise expérience avec un autre patient), plus il sera prescripteur de BZD. Cette notion est d'autant plus importante que le médecin est jeune et qu'il manque d'expérience et d'assurance dans son exercice.

On retrouve cette vision positiviste du médicament pour les BZD, notamment chez les prescripteurs ayant connu l'avènement de ces molécules. Après leur revue de la littérature sur les traitements des troubles anxieux en 2014, De Mesmaeker et al. concluent que la divergence entre les recommandations et la pratique confirme le caractère irremplaçable des BZD toujours à l'heure actuelle (60).

En ce qui concerne la prise en charge des patients en souffrance psychique, l'étude de A. Vega a permis de distinguer deux visions opposées du patient, entre les « gros prescripteurs » de BZD et les « petits et moyens prescripteurs ».

Les « gros prescripteurs » vont avoir une vision négative de ces patients. De part des valeurs et normes sociales différentes, ces médecins ont des a priori et un rapport problématique avec ce qu'ils jugent comme une anomalie sociale. Ils avouent avoir des capacités d'écoute et une empathie limitées, voire des difficultés relationnelles, qui existaient déjà avant leur entrée en faculté de médecine. A l'époque, leurs aspirations soignantes étaient quasi-nulles et leurs motivations plutôt floues (recherche de confort, d'élévation sociale...). Ils ont

toujours maintenu une distance avec les patients qu'ils considèrent comme des profanes et ont tendance à plus médicaliser les problèmes sociaux grâce à des traitements, permettant également d'écourter leur contact avec eux.

A l'inverse, les « petits et moyens prescripteurs » ont une vision compatissante des patients en souffrance psychique. Leur expérience professionnelle les a amenés très vite à se confronter à des patients « difficiles » (urgences, psychiatrie, pays étranger...) et à relativiser la suprématie du savoir médical, au profit de l'écoute et de la prise en compte des problèmes socio-culturels des patients. Ils ont pris la mesure des limites du recours systématique et/ou exclusif aux médicaments allopathiques, et modèrent leurs prescriptions de psychotropes en travaillant plus avec les professionnels du « psyché ». Ils prennent le temps d'informer leurs patients sur leur traitement (notamment les effets négatifs) et ont développé des alternatives thérapeutiques. Ils ont également cherché à combler les lacunes de leur formation initiale, en favorisant les formations complémentaires. Ces médecins avaient au départ des motivations soignantes et des idéaux plus marqués (vocations) souvent liés à des trajectoires familiales différentes.

Le dernier aspect pouvant influencer la prescription de BZD par les médecins généralistes est beaucoup plus personnel.

D'une part, leur perception des risques à prescrire ou ne pas prescrire peut être modifiée par leurs propres projections sur le patient de leur vécu personnel par rapport à la maladie. Un changement de leur état de santé ou de ceux de leurs proches induit des changements de pratique.

D'autre part, comme nous l'avons évoqué précédemment, les situations de stress et d'épuisement professionnel amèneraient les médecins à consommer eux-mêmes des psychotropes, en particulier des BZD anxiolytiques. Ceci est à mettre au conditionnel pour des raisons évidentes de non-dit des médecins sur leurs pratiques d'autoconsommation qui rendent les études difficiles. Néanmoins, après une revue bibliographique Le Moigne notait en 2009 que les prescriptions de psychotropes sont multipliées par 1,4 lorsque le médecin prend lui-même ces produits (62).

2.1.2.2. Compétences et difficultés de prise en charge

En médecine générale, l'incertitude diagnostique est une dimension centrale du travail. Mais en ce qui concerne certains patients que nous regrouperons sous la formule patients en « souffrance psychique », les médecins généralistes se retrouvent particulièrement déstabilisés.

C'est ce que tente d'aborder une étude menée sur des médecins généralistes en Bretagne. Elle explique que la notion de souffrance psychique est pour la plupart difficile à appréhender car elle ne correspond à rien de ce qu'ils ont appris du discours officiel sur la clinique. En effet, le médecin cherche à aborder la souffrance psychique mais reste calqué sur une approche somatique.

Dans les deux cas, l'écoute est prônée comme indispensable et représente la base de la démarche soignante du médecin généraliste, mais on l'a vu celle-ci reste pour certains plutôt une contrainte. Néanmoins, elle est nécessaire au recueil clinique visant à poser un diagnostic. Le problème qui se pose alors au médecin face à un patient en souffrance psychique est de savoir quoi faire des mots qu'il entend. Devant les diverses interprétations du langage du patient (termes « stress », « craquer », « péter les plombs » pour exprimer la dépression, l'angoisse ou l'anxiété), le médecin se sent souvent insuffisant formé à l'écoute, cherchant plutôt à rester dans une démarche pragmatique de la recherche d'un diagnostic menant à un traitement. On voit d'ailleurs souvent sur les prescriptions, des traitements somatiques (anti-hypertenseurs, antalgiques...) associés aux médicaments psychotropes.

De nombreux médecins n'ignorent pourtant pas la dimension « psy » de leur métier, mais face à la souffrance psychique, ils se retrouvent dépourvus d'un savoir sur lequel fonder leur action. A la frontière entre pathologie médicale et problème social, le médecin se retrouve partagé entre la volonté de bien faire et une réponse inadaptée à la situation, faute de mieux. En effet, bien que conscient de l'impossibilité de résoudre tous les problèmes avec des médicaments et du risque de tomber dans une prescription excessive, il y aura quand même recours puisqu'« il faut bien faire quelque chose » (110).

En 1996, Zarifian dénonçait déjà le système et la surprescription de psychotropes en cette critique acerbe : « la dimension psychologique individuelle et subjective du patient est totalement exclue du champ de la science et du discours officiel sur la clinique, puisqu'elle

ne saurait être qu'un artefact générateur de perte de temps, déconcertant le médecin et mettant possiblement en question l'automatisme de la prescription » (92).

En 2007, une étude auprès de médecins généralistes belges, arrive à la même conclusion. Les médecins déclarent se sentir dépassés par les problèmes psychosociaux de leurs patients et faire preuve d'empathie en prescrivant. Faute d'autres solutions et par manque de temps, ils voient dans les BZD un moindre mal. Ils estiment rester prudents lors de l'initialisation de BZD et dans ce cas ne perçoivent pas leur caractère addictif comme un problème. Selon eux, aucune demande des patients n'intervient dans cette décision (6).

Par ailleurs, les médecins généralistes se sentent démunis quant aux alternatives à la prescription de BZD. En effet, il existe souvent des difficultés d'accès à des prises en charge non médicamenteuses efficaces, comme la relaxation ou les thérapies comportementales et cognitives (cf. partie 3), pour plusieurs raisons dont la plupart ont été évoquées précédemment : manque de collaboration entre professionnels, zones rurales ou peu médicalisées, pas de prise en charge de ces thérapeutiques par l'Assurance maladie. Ce manque d'alternatives et le temps de latence avant d'en ressentir les effets, reviennent souvent comme étant le principal argument justifiant la prescription de BZD par les médecins généralistes (18).

En conclusion, en prescrivant des BZD, la préoccupation du médecin est d'aider le patient. Néanmoins les auteurs de l'étude belge rappellent que les médecins devraient rester conscients du caractère addictif des BZD même à faible dose, et toujours envisager une solution non pharmacologique comme une meilleure première approche. S'ils décident de prescrire, ils devraient alors expliquer au patient qu'il s'agit d'une solution temporaire et dès lors établir un accord clair concernant son futur sevrage.

2.2. Le patient

Dans la plupart des études déjà réalisées sur le sujet notamment directement auprès des médecins généralistes, il a souvent été mis en avant l'implication du patient dans la décision de prescrire des BZD. Nous allons donc voir quel est réellement le rôle du patient dans cette prescription.

2.2.1. Profil du patient

Contrairement au médecin prescripteur, il existe des profils de patients plus susceptibles de recevoir une prescription de BZD que les autres. Les chiffres exposés en première partie ont montré que les femmes sont les plus consommatrices avec une plus forte proportion lorsqu'on avance dans l'âge, notamment après 65 ans. Cela a été expliqué par les sociologues par le fait qu'elle serait plus sensible à la souffrance psychique que les hommes, et que dans le même temps ceux là auront plutôt recours à l'alcool pour la soulager.

Les personnes âgées, notamment celles en ALD, sont également une population très consommatrice car elles souffrent souvent de pathologies chroniques difficiles à vivre, mais également d'une perte de rôle dans la société et d'un isolement.

Enfin, le statut socioprofessionnel est un déterminant de la consommation de BZD. Celle-ci concernera plutôt les travailleurs les moins qualifiés et les chômeurs de longue durée, pour des raisons liées directement au travail mais aussi au manque de ressources financières et au sentiment de perte du rôle social dus au chômage.

2.2.2. Vécu de la maladie et de son traitement

Loin des croyances populaires qui voient en la psychiatrie une discipline inquiétante qui concerne les fous, et les psychiatres comme des gens à même de juger fous ceux qui ne le sont pas, les BZD sont au contraire considérées de manière différente lorsqu'elles sont prescrites par les médecins généralistes. Cela leur confère une grande ambivalence. Leur consommation s'est considérablement banalisée mais de nombreux patients rechignent à admettre qu'ils prennent des médicaments relevant du domaine psychique. Ils sont

volontiers considérés comme une simple aide, un coup de pouce à la manière d'une vitamine, et non comme un véritable médicament. Les personnes parlent souvent de leur consommation au passé et plutôt en termes de tranquillisants ou de somnifères, pour minimiser la qualité de stupéfiants de ces médicaments (92).

Malgré une consommation au long cours de BZD, cette attitude de nombreux patients est révélatrice d'un certain attachement psychologique (habitudes) et d'une dépendance physique à ces substances, plutôt que d'une réelle adhésion au traitement qui n'est pas assumé ou est minimisé.

L'étude de Baumann et al. a fait ressortir deux grandes idées concernant l'attitude des consommateurs envers les médicaments psychotropes et la dépendance :

La première évoque une soumission des patients au psychotrope qu'ils voient comme une aide à mieux vivre dont ils reconnaissent vouloir se passer, mais dont l'usage reste continu dans un cas sur deux. Cela soulève une incertitude sur le statut du mal, car ils ne voient pas forcément le psychotrope comme la réponse à une pathologie mais comme la réponse à un besoin.

La seconde replace paradoxalement le rôle du médecin et du médicament dans une relation avant tout thérapeutique, car il faut son accord pour modifier les doses.

Certains gèrent leur traitement de manière autonome, dans une sorte d'automédication sous contrôle médical.

On peut donc distinguer deux types de consommateurs au long cours : continus ou occasionnels. Les consommateurs occasionnels ont conscience des effets négatifs de ces médicaments mais nient la dépendance ou estiment que la maîtrise de leur consommation les protège de ce risque. Les consommateurs continus croient quant à eux en l'efficacité médicale des psychotropes, tout en relativisant les impacts positifs qu'ils peuvent avoir sur leur qualité de vie. Ils se sentent obligés de prendre ces médicaments et admettent que cette consommation entraîne une dépendance (11).

2.2.3. Evolution et information de la population en souffrance psychique

Il est notoire que le médicament va apporter au patient un profond soulagement, une détente. C'est d'ailleurs sa fonction mais dans un cadre particulier : celui de la pathologie. Il ne devrait pas être utilisé sans dialogue sur ce qui déclenche la souffrance du patient.

Celui-ci a souvent tendance à déplacer ses difficultés vers des causes extérieures (travail, problème familial, financier) qui *a priori* ne lui appartiennent pas, mais n'a pas de réelle réflexion sur lui-même (estime de soi, frustration) et le travail qu'il pourrait faire afin de surmonter ces obstacles et de se sentir mieux. Le but du traitement par BZD est dans ce cas de permettre le soulagement rapide d'une souffrance importante, afin que le patient soit disponible à un éventuel réaménagement de sa vie.

Encore faut-il qu'il y soit ouvert et que le médecin généraliste soit apte à l'écouter et à le guider dans cette démarche, tant en termes de temps à consacrer exclusivement à cette expression du mal être, que de compétences en la matière. En ce sens, il est justifié pour le médecin de recourir à l'aide d'autres professionnels (psychologue, psychiatre, sophrologue) et de faire en sorte que le cabinet médical ne soit pas le seul lieu d'écoute (réseau de soutien familial, amical, professionnel).

Par ailleurs, il est nécessaire que le patient soit informé de manière objective sur le traitement par BZD, notamment sur ses effets indésirables.

Selon différentes études, 5 à 45 % des consommateurs prenant des BZD depuis plus de 4 semaines vont développer une dépendance suffisante pour être incapables d'arrêter le traitement au terme de la durée prévue. Il est donc important de préciser que plus de la moitié des usagers prenant des BZD ne développerait pas de syndrome de sevrage à l'arrêt.

Selon Marriott et Tyler, le tapage médiatique sur la dépendance aux tranquillisants serait à l'origine d'une perception négative des BZD et même d'un effet nocebo. Celui-ci a bien été démontré par des études en double-aveugle, montrant un syndrome de sevrage chez des patients pensant être sevrés alors qu'ils ne l'étaient pas (59).

Autrement dit, cette étude montre qu'une (sur)information mal nuancée de la part des médias sur la dépendance aux BZD amène certains patients à tellement appréhender l'arrêt de leur consommation, qu'ils sont capables de développer les symptômes d'un syndrome de sevrage alors même qu'ils ne sont pas sevrés. Cet effet des médias, loin d'inciter les patients

à arrêter leur traitement, tend au contraire à en favoriser la poursuite par peur du syndrome de sevrage ; ce qui paradoxalement les expose à un risque de dépendance, et donc de syndrome de sevrage, de plus en plus important. Ce cercle vicieux est nous l'avons vu l'un des principaux éléments expliquant les consommations chroniques de BZD.

Sur ce point, le médecin généraliste a son rôle à jouer afin d'apporter au patient une information pertinente et délivrée à bon escient sur le traitement par BZD, à travers une relation médecin-patient de qualité.

2.3. La relation médecin-patient

La relation médecin-patient, de l'annonce du diagnostic à l'observance thérapeutique, est souvent décrite comme le cœur de l'acte médical. Elle est inévitable dès lors qu'il s'agit de soigner. En médecine générale, cette relation est particulière dans la mesure où elle fait intervenir à des degrés variables des éléments aussi divers que : les données biomédicales techniques, les paramètres psychologiques, l'environnement familial et social, et parfois un suivi durant toute une vie. L'exercice de la médecine générale présente donc des particularités dans la sphère relationnelle qui le distinguent des spécialités.

2.3.1. Vision du patient-consommateur par le médecin

Les progrès de la médecine ont tendance à réduire l'homme à son animalité biologique et à transformer la santé en marchandise. Ainsi, le malade devient un « consommateur de soins » et le médecin un « technicien producteur de soin ».

D'après une étude IPSOS pour la CNAM réalisée sur un échantillon représentatif de patients et de médecins dans 4 pays européens, 46 % des médecins français déclarent faire l'objet d'une pression de la part de leurs patients (contre 36 % pour l'Allemagne et l'Espagne, et 20 % pour les Pays-Bas). Ils disent ressentir une attente, voire une demande, de médicaments à l'issue de la consultation qui les amène à adapter leur comportement. Cela se traduit par des prescriptions que les médecins français admettent effectuer contre leur

gré dans 10 % des cas, et qui alimentent la surconsommation de médicaments. Ce sentiment de pression réduit également la capacité à rompre avec les habitudes, notamment en cas de consommation chronique de médicaments, et rend l'idée de non-prescription très difficile à envisager (47).

Dans l'enquête de A. Vega, une majorité de médecins généralistes interprète cette attente en proposant « des médicaments du symptôme » dans des prescriptions qui vont alors de soi. La plupart des médecins observés ont également tendance à anticiper et à supposer l'existence de gênes et de douleurs chez des patients : ils prescrivent des produits sans que les patients en aient exprimé le besoin. Ainsi, les produits psychotropes sont le plus souvent proposés par les médecins, comme le souligne P. Le Moigne qui cite des études anglo-saxonnes démontrant par exemple que les expressions féminines de plaintes psychiques sont largement anticipées par les prescripteurs eux-mêmes.

Selon l'étude européenne IPSOS, 92 % des médecins sollicités disent ressentir une attente de prescription de psychotrope(s) de la part du patient. Or, seulement 25 % des patients interrogés déclarent vouloir un médicament, préférant être « écoutés et conseillés » (47).

On peut expliquer ce décalage entre attente réelle du patient et interprétation du médecin, par le fait que les relations soignants-soignés sont peu enseignées en France (contrairement à ce qui se fait dans les pays anglo-saxons). Ainsi, le manque d'enseignement en santé publique ou en sciences humaines fait que les médecins ont peu de références sur les dimensions sociales de la santé et ont tendance à juger leurs patients à travers leur propre cadre socio-culturel de référence. Cela les mène à des interprétations sociales, voire des stigmatisations de certains patients, d'autant plus marquées que l'écart socio-culturel entre eux est important. Par exemple, les médecins enquêtés proposent souvent des arrêts de travail aux patients, lesquels les refusent la plupart de temps. Comme le souligne P. Le Moigne, une partie importante des patients qui s'adressent aux médecins généralistes est confrontée « à des problèmes, qui de près ou de loin, pourraient être du ressort des politiques sociales, de la famille ou de l'emploi », problèmes auxquels les médecins ne sont pas préparés.

Ce phénomène semble très répandu en France, ce qui en fait un autre facteur déterminant des surprescriptions de BZD qui sont ainsi adressées aux femmes, aux personnes âgées et à des populations moins riches et moins éduquées, afin de pallier des difficultés sociales perçues par les médecins (105).

Par ailleurs, dans l'étude de Cohen et Karsenty la plupart des médecins ne se jugent pas responsables d'effets de dépendance induits par le renouvellement de prescriptions de psychotropes. Ils semblent « oublier » qu'ils en sont souvent les initiateurs et reportent après coup leur responsabilité sur les patients-consommateurs au long cours. Ainsi, ils constatent simplement que « certains patients ne peuvent plus s'en passer » et renouvellent leurs prescriptions de psychotropes car ils ne souhaitent pas « se battre » contre les habitudes des patients. La plupart des médecins enquêtés expliquent avec des euphémismes que la dépendance est « une conséquence de l'effet du produit » ou « la rançon de l'efficacité du produit », mais jamais un effet de leur prescription. Une fois les renouvellements devenus routiniers, il existe donc des attitudes fatalistes et impuissantes face aux patients dépendants (23).

2.3.2. Attentes du patient vis-à-vis du médecin

La revue de la littérature montre qu'il existe de nombreuses études concernant les attentes des patients qui consultent leur médecin généraliste. Les conclusions de ces études sont ambivalentes.

D'un côté, certaines rapportent que les patients déclarant avoir des attentes en matière de prescription médicamenteuse ont plus de chance de se voir prescrire un traitement que ceux qui déclarent ne pas en avoir. Ce résultat va donc dans le sens de la pression ressentie par les médecins qui les inciterait à la prescription de médicaments (21)(13).

D'un autre côté, d'autres études soulignent qu'il est possible que les médecins surestiment les attentes réelles des patients. En effet, il apparaît que la perception qu'ont les médecins des attentes des patients détermine plus significativement la décision de prescription que les attentes réelles exprimées par les patients. Ces études confirment donc la possibilité d'un malentendu entre les médecins et les patients (52)(58).

En effet, d'après l'enquête IPSOS dans différents pays européens, la population française imagine sans peine des pratiques de consommation médicale différentes. Malgré un attachement à l'ordonnance supérieur en France, l'absence d'ordonnance n'apparaît en aucun cas comme un motif de détérioration de la relation médecin-patient. 80 % des patients interrogés sont favorables à l'idée selon laquelle une consultation ne doit pas

forcément se terminer par la rédaction d'une ordonnance. Ils auraient alors confiance en un médecin sachant remplacer certains médicaments par des conseils utiles, déclarant même que des attitudes de ce type valoriseraient l'image qu'ils ont de leur médecin.

De leur côté, malgré la pression de la prescription ressentie, les médecins interrogés sentent également leurs patients sensibles à un discours médical éclairé, au bon usage thérapeutique ou aux évolutions comportementales. Ainsi, 85 % des médecins jugent leurs patients réceptifs aux mesures hygiéno-diététiques, quand ils jugent utile de différer une prescription en proposant d'abord un changement de comportement (47).

Ces données rejoignent celles d'une autre étude qui suggère que le pouvoir du médecin ne serait pas utilisé à son plein potentiel dans la prévention de l'utilisation au long cours de BZD. Les résultats montrent qu'au moins 50 % des personnes âgées sous BZD aimeraient cesser d'en utiliser et que les patients ont besoin d'informations et de conseils sur la façon d'arrêter ces médicaments (10).

2.3.3. Rôle de la communication

En France, les attitudes des patients ne semblent *a priori* pas les disposer à une plus forte consommation médicamenteuse qui demeure pourtant une réalité. Il existe donc une forme de décalage entre des pratiques fondées sur l'habitude (consultation = ordonnance), des attentes parfois réelles et des attitudes finalement relativement souples et ouvertes.

A ce titre, l'échange entre médecin et patient fondé sur l'écoute, l'explication du diagnostic, l'information, la réassurance ou les conseils, apparaît comme une priorité exprimée de chaque côté. La communication semble donc être une clé de la relation médecin-malade, sans même préjuger de sa qualité.

Mais dans nos cultures, la relation soignante place le médecin comme celui qui sait, face au patient qui ne sait pas (et qui saura de moins en moins, la médecine technique devenant de plus en plus complexe). C'est donc une relation asymétrique dans laquelle le médecin domine le patient par son savoir. En outre, la notion de communication telle qu'elle est abordée en médecine, est souvent centrée sur le médecin afin que le patient comprenne bien ce qu'on lui communique et devienne plus conciliant. Le médecin acquiert des outils essentiels (mots/expressions à utiliser ou non, attitudes à adopter ou non) afin de partager

ses connaissances, que ce soit ce dont il est sûr, mais également des doutes et des questions sans réponse du moment que cela reste utile au patient.

Néanmoins, du fait que le rôle du patient soit en général moins développé comme s'il était secondaire, ce concept de communication est presque confondu avec la simple notion d'information. Si celle-ci se fait en sens unique, la communication doit s'effectuer dans les deux sens (médecin-malade et malade-médecin) afin d'aboutir à une relation (25).

C'est cette communication dans le sens malade-médecin qui, bien que reconnue comme primordiale à l'unanimité des médecins, est souvent négligée ou source de difficultés, notamment lorsqu'il s'agit d'aborder des problèmes d'ordre psycho-sociologique et d'identifier les attentes des patients. Ces difficultés ne sont pas uniquement le fait de médecins qui on l'a vu ne sont pas suffisamment formés à ces situations, mais également de patients qui ne souhaitent pas forcément entrer dans ce type de dialogue au-delà des troubles fonctionnels qui les affectent. Par ailleurs, l'aspect chronophage que revêtirait l'établissement d'une communication de qualité entre un patient en souffrance psychique et son médecin, représente un obstacle supplémentaire à une prise en charge non médicamenteuse de ces troubles.

En résumé, il existe de nombreux facteurs contextuels, probablement non spécifiques, pouvant contribuer à des taux élevés de consommation de BZD en France. Les plus pertinents semblent être les caractéristiques socioculturelles du recours aux médicaments et les conditions facilitées d'accès aux soins et à la prescription en médecine de ville.

Certains éléments propres aux BZD et à leurs indications peuvent également intervenir. On peut citer par exemple une prévalence importante des troubles anxieux dans la population, notamment dans un climat socio-économique difficile, dont la plupart sont susceptibles de devenir chroniques. La diffusion de l'information dans le public sur l'intérêt des soins influence également le recours aux soins, et ce même pour des maux bénins.

Enfin, la pratique de la médecine générale en elle-même, en particulier les conditions des consultations qu'elles soient matérielles (temps limité), médicales (polyopathologies) et psychologiques (complexité pour les patients et les médecins d'aborder des questions non somatiques), ne favorise pas un repérage précis des troubles anxieux spécifiques et surtout la mise en place des stratégies les plus adéquates.

En outre, les difficultés d'accès à des prises en charge non médicamenteuses efficaces, comme la relaxation ou les thérapies comportementales et cognitives, ainsi que les problèmes de dépendance survenant chez environ un patient sur deux après plusieurs mois de consommation, représentent les plus gros obstacles à une baisse de la consommation de BZD en France.

Ce repérage des principaux déterminants de la prescription de BZD en médecine générale nous a ainsi permis de mettre à jour des leviers sur lesquels des solutions à cette situation pourraient s'appuyer. En effet, la dépendance étant à la fois une cause et une conséquence de la consommation au long cours (hors-AMM) des BZD, nous allons voir dans une dernière partie comment lutter contre celle-ci afin de diminuer les chiffres de consommation.

Troisième partie :
**Perspectives de diminution de la prescription
et de lutte contre la dépendance**

1. Evolution du contexte

Tous les déterminants de la prescription de BZD en médecine générale étant étroitement en lien, l'évolution de son contexte semble être le premier paramètre susceptible de la diminuer et de favoriser la lutte contre la dépendance. Cette évolution du contexte de prescription peut se faire à différents niveaux.

1.1. Evolution active

1.1.1. Via les pouvoirs publics

1.1.1.1. Actions à court ou moyen terme

Pour diminuer la prescription de BZD en France, certaines actions peuvent être mises en œuvre à court ou moyen terme.

Par exemple, les messages et recommandations ciblés sur une prescription efficace des BZD doivent être plus ajustés à la pratique et continuer à être véhiculés auprès des médecins généralistes. Il convient également de favoriser et de valoriser l'information sur les thérapies non médicamenteuses et leur prescription. Le but serait notamment d'améliorer les connaissances des médecins sur :

- les différentes catégories de thérapies non médicamenteuses
- les recommandations concernant les thérapies non médicamenteuses
- les compétences des professionnels de santé spécialisés dans le suivi de ces thérapies
- les techniques de communication permettant d'améliorer l'efficacité des prescriptions (ex : formation aux techniques de l'entretien motivationnel) (111)

Pour une formation et une information efficaces sur ces sujets, il serait judicieux de privilégier les voies qui semblent avoir le plus d'impact sur les médecins généralistes, à savoir la formation initiale, la formation médicale continue (FMC) et les délégués de

l'assurance maladie (DAM). Comme le montre une étude réalisée en Suède, des visites pédagogiques de sensibilisation peuvent être efficaces pour modifier les habitudes de prescription des médecins généralistes et sont même souvent appréciées par eux (61).

Enfin, la politique de maîtrise des dépenses pourrait être plus cohérente concernant les BZD. Les pouvoirs publics sont bien conscients des enjeux économiques et de santé publique posés par la surconsommation et la dépendance à ces molécules, mais leur politique de remboursement persiste à ne pas favoriser les prises en charge non médicamenteuses dont on sait qu'elles sont plus efficaces à long terme. Parmi elles, nous verrons plus loin que les thérapies comportementales et cognitives (TCC) ont fait leurs preuves, à la fois dans le sevrage des BZD et dans le traitement de l'anxiété et de l'insomnie elles-mêmes.

En effet, les TCC et les psychothérapies en général peuvent être dispensées par différents thérapeutes et dans différentes structures plus ou moins accessibles, ce qui conditionne leur remboursement. Les psychothérapies dispensées par :

- des **psychologues** ou des **psychothérapeutes non médecins en cabinet privé** ne sont pas remboursées (certaines assurances complémentaires proposent le remboursement, au moins partiel, d'un certain nombre de séances) mais sont les plus faciles d'accès. Le tarif de la séance est libre, mais il est en général compris entre 40 et 60 €.
- des **psychiatres en cabinet privé** sont remboursées à 70 % par l'Assurance Maladie Obligatoire (si respect du parcours de soin) mais un dépassement d'honoraire est possible (secteur 2).
- des **psychiatres** ou des **psychologues, dans les établissements du secteur public psychiatrique** (centre médico-psychologique, hôpitaux de jour...) sont remboursées mais sont les plus difficiles d'accès.

Cette variabilité de prise en charge et d'accès aux psychothérapies constitue un frein majeur à leur recours, d'autant plus pour la population concernée qui n'a souvent pas les moyens financiers et logistiques nécessaires. Il serait donc bon pour les institutions publiques de réévaluer la « rentabilité » de conditions d'accès facilitées à ces thérapies.

1.1.1.2. Actions à long terme

De nombreux freins au développement de thérapeutiques non médicamenteuses dans la prise en charge de l'anxiété et de l'insomnie sont liés à la structure du système de santé en lui-même. Cela représente une difficulté car il s'agit d'envisager une évolution profonde de ce système. Les premiers leviers d'action à considérer semblent être ceux qui pourraient concourir à lever la contrainte du temps, ressentie par de nombreux médecins comme un frein à une bonne prise en charge de ces troubles. Le but est ici de favoriser une médecine « lente », on l'a vu synonyme d'écoute et de moindre prescription.

Il est donc question d'envisager un **mode de rémunération** différent du paiement à l'acte quasi-exclusif en France, pour se rapprocher des modes de rémunération mixtes qui se font dans la plupart des pays industrialisés.

Un paiement à la performance, parallèle au paiement à l'acte, a déjà été mis en place en janvier 2012 pour inciter les médecins généralistes à diminuer la proportion de patients poursuivant leur traitement par BZD au-delà de 12 semaines après initiation, ainsi que celle de patients de plus de 65 ans recevant une BZD à ½ vie longue. Une étude analysant l'impact de cette mesure a montré que celle-ci n'avait eu aucune influence sur les prescriptions de BZD, démontrant que c'est bien un changement du mode de rémunération global qu'il faut opérer (76).

Chaque mode de rémunération (paiement à l'acte, capitation, salariat, forfait...) comporte des avantages et des inconvénients, aussi bien pour le financeur que pour les médecins et les patients (annexe 8). La tendance actuelle vise à favoriser la mixité des formes de paiement, en espérant y associer les avantages de chacune et limiter la part de leurs défauts. Le choix des modes de rémunération par le financeur doit être fait au regard des évolutions et aspirations sociétales, afin de répondre aux besoins de santé de la population (80).

Une évolution du mode de rémunération rejoindrait également le besoin de **collaboration entre les différents professionnels de santé** à laquelle aspirent notamment les soignants les plus jeunes. En effet, cela favoriserait leur regroupement au sein de structures pluri-professionnelles, comme cela est déjà envisagé par le gouvernement depuis quelques années, en particulier dans les zones dites sous-médicalisées.

Dans ce but, des Expérimentations sur les Nouveaux Modes de Rémunération (ENMR) ont été initiées en 2009 par le Ministère de la Santé et pilotées par les ARS. Ces expérimentations concernent 150 structures (maisons, centres et pôles de santé) réparties sur l'ensemble du territoire, et comprennent différents modules à évaluer sur 5 ans, dont on peut citer le forfait pour les « missions coordonnées » (versé à la structure) ou la coopération entre professionnels de santé (rémunération des professionnels engagés). Ces ENMR, dont le terme était fixé au 31 décembre 2014, ont été étendues en 2014 à 147 structures supplémentaires (soit presque 300 au total).

Les résultats définitifs de leur évaluation ne sont pas connus à ce jour et il faudra encore en passer par des négociations conventionnelles interprofessionnelles spécifiques, avant de voir la généralisation et l'installation de manière pérenne d'un nouveau modèle de rémunération et de coopération des professionnels de santé en France (112).

Un autre point sur lequel les pouvoirs publics auraient leur rôle à jouer est la **formation initiale** des médecins généralistes. Il serait à envisager un enseignement de la médecine générale comme une spécialité à part entière, ce qui la valoriserait aux yeux de l'ensemble des praticiens, généralistes et spécialistes. A cet égard, il paraît nécessaire de consacrer une part plus grande de leur formation à la santé publique et aux sciences humaines, comme la psychologie (ce qui est différent de la psychiatrie déjà enseignée). Cela permettrait aux futurs médecins généralistes de pouvoir s'affranchir du carcan de la médecine purement clinico-biologique, pour mieux repérer et prendre en charge les patients en proie à des souffrances relevant des affaires sociales, du travail ou de la psychologie, et non d'une pathologie avérée.

Il est essentiel d'envisager ces voies d'amélioration si l'on veut diminuer la consommation de BZD en France, mais celles-ci vont s'inscrire dans un horizon temporel de long terme.

1.1.2. Via les médias

De nos jours, l'impact des médias est important sur la population. On l'a vu, cet impact provoque une surinformation, voire une certaine désinformation du public, pouvant aller jusqu'à produire un effet nocebo chez certaines personnes vis-à-vis de leur perception des risques sanitaires en général, et de ceux des BZD en particulier.

Il n'est pas possible de faire disparaître ces informations néfastes pour le public. Néanmoins, on pourrait tout à fait imaginer profiter de cet impact pour faire passer des messages objectifs et éclairés sur les troubles anxieux et du sommeil, ainsi que sur les mesures et les thérapies appropriées (médicamenteuses ou non) qui peuvent être mises en œuvre pour les traiter. Des campagnes d'information grand public seraient un bon moyen de diminuer la prévalence de ces troubles et le recours au médicament à tout prix, à l'instar de celle qui avait été faite pour les antibiotiques (« *les antibiotiques, c'est pas automatique !* »).

1.2. Evolution passive

L'évolution du contexte socio-économique a de l'influence sur la consommation des BZD. Malheureusement, ce n'est pas un déterminant sur lequel on peut agir de manière ciblée.

Il est à espérer qu'une sortie de crise intervienne dans les mois voire années à venir, afin de voir diminuer la souffrance psychique dans la population et donc la prescription des traitements par BZD qui risquent de devenir chroniques pour de plus en plus de patients.

Par ailleurs, l'isolement des personnes âgées est un déterminant également susceptible d'évoluer, grâce aux campagnes et actions de lutte qui ont été menées depuis plusieurs années maintenant.

Enfin, le départ en retraite des médecins ayant connu l'avènement des BZD ainsi que la disparition progressive des utilisateurs chroniques de BZD de cette génération, représentent une évolution démographique pouvant faire baisser mécaniquement la consommation de BZD dans les années à venir.

2. Evolution de la pratique

En dehors de la notion de contexte, c'est la pratique globale de prise en charge des troubles anxieux et du sommeil qui doit évoluer en médecine générale. Celle-ci se joue à différents niveaux : la prescription médicamenteuse, à travers la relation médecin-patient, et la mise en œuvre d'autres types de prises en charge.

2.1. Via la prescription

Au niveau de la prescription, la prévention de la surconsommation de BZD peut être primaire chez les nouveaux utilisateurs (cas incidents) ou secondaire chez les patients déjà usagers (cas prévalents).

2.1.1. Lors de la primo-prescription

En prévention primaire, on pourrait d'abord chercher à **diminuer l'incidence des pathologies anxieuses** en agissant sur leurs différentes étiologies. Le problème est qu'il n'y a pas d'étiologie spécifique et prouvée sur laquelle on peut avoir une influence. En effet, le médecin généraliste ne peut pas agir directement sur les éléments potentiellement anxiogènes pour ses patients (contexte familial, professionnel, financier...) mais il peut repérer les personnes dites « fragiles » et les accompagner en leur proposant un cadre d'écoute et de conseils, voire les orienter vers un professionnel spécialisé. Il mettrait ainsi un frein à une évolution vers l'anxiété.

La prévention primaire cherche également à **éviter la primo-prescription de BZD** en présence de symptômes anxieux. Lors de la première expression du mal être ou si l'anxiété est légère, il paraît important de ne pas répondre immédiatement par la prescription médicamenteuse, d'autant plus si ce n'était pas le motif de consultation initial (ex : mère qui vient pour ses enfants, personne âgée qui vient pour son renouvellement de traitement chronique). Dans ce cas-là, il est préférable pour le médecin de demander à la personne de

revenir pour une consultation spécifique à ces troubles, afin d'avoir suffisamment de temps à consacrer à l'écoute et à la prise de conscience du mal-être.

Quel que soit le contexte (sauf cas sévères), le médecin doit essayer de renvoyer son patient à ses propres capacités, non seulement de se donner du temps mais aussi de vivre avec certaines émotions désagréables, et proposer de refaire le point lors d'une deuxième consultation. A ce stade, le médecin peut déjà proposer une autre prise en charge thérapeutique en fonction des troubles du patient (cf. 2.2 Via d'autres types de prise en charge).

Dans l'idéal, le médecin devrait également contester la demande d'une prescription qui ne s'accompagnerait pas d'un dialogue. En effet, un patient peut « jeter » à la face du généraliste la souffrance dont il se sent victime et les troubles qu'il ressent au niveau corporel pour repartir avec une ordonnance, mais refuser un échange et un engagement réciproque. Le médecin peut alors exprimer son mécontentement et son désaccord, tout en maintenant le lien pour une prochaine consultation.

Si malgré tout on ne peut l'éviter, le cadre de prescription doit être strict et défini de manière très précise. En raison du risque de développer une dépendance aux BZD, le prescripteur devrait pouvoir répondre à trois questions avant de débiter un traitement :

- le diagnostic correspond-il aux indications de ces médicaments ?
- les symptômes sont-ils continus ou ponctuels ?
- y a-t-il d'autres médicaments associés ? (82)

Certains facteurs sont à prendre en compte car ils favorisent un usage au long cours : avoir une pathologie psychiatrique avérée selon le DSM-IV ou une co-morbidité psychiatrique, être plus âgé, seul ou moins éduqué, et avoir l'évitement comme mode d'adaptation (91).

De plus, plusieurs études ont démontré que le risque de dépendance peut affecter les utilisateurs de BZD au long cours indépendamment du dosage, de la pathologie et des caractéristiques de la personnalité (88). Les facteurs prédictifs de dépendance étant donc limités, il est nécessaire de mettre en place une **stratégie thérapeutique (initiation, suivi, arrêt)** très tôt dans le traitement par BZD, afin d'éviter l'installation d'une utilisation à long

terme et de se heurter à la réticence de ces usagers pour l'arrêter (en particulier les personnes âgées) (24).

Dans ce but, lors d'une première prescription de BZD, le médecin devrait procéder à une sorte d'alliance thérapeutique avec son patient. Il s'engage à lui donner la molécule la plus adaptée pour traiter au mieux ses symptômes, tout en lui exposant clairement les bénéfices et les risques potentiels de ce traitement sur le long terme. Si le patient l'accepte, il doit également être responsable de son traitement, en comprenant qu'il s'agit bien d'un traitement symptomatique et en s'engageant à bannir l'automédication.

La durée du traitement initial est très importante. Des études ont montré que commencer par une prescription de courte durée (souvent 2 semaines) avec un suivi très proche en début de traitement, permettrait de réduire l'usage au long cours des BZD.

Si au bout de 2 semaines, le traitement est efficace, c'est que le diagnostic est correct. Le médecin est alors invité à évaluer s'il est opportun de le prolonger également pour une courte durée (< 1 mois), suivi d'un arrêt par diminution des posologies qui doit d'ores et déjà être décidé avec le patient.

Si par contre les effets après 2 semaines ne sont pas satisfaisants, c'est que le diagnostic est incorrect et qu'il convient de stopper la BZD, pour réfléchir à des alternatives thérapeutiques mieux ciblées.

Pour finir, la primoprescription pourrait être systématiquement accompagnée de la distribution d'une brochure informative destinée au patient, rappelant l'essentiel des bénéfices et des risques, ainsi que du bon usage de son traitement (annexe 9).

Il existe donc un usage « non dangereux » ou du moins non problématique des BZD, avec un encadrement médical strict et sur une durée courte. L'information du patient et la durée du traitement sont des axes essentiels à leur bon usage. Evidemment, un focus sur différents changements de mode de vie (règles hygiéno-diététiques, changement de rythme...) et sur des alternatives thérapeutiques au traitement par BZD, peut être fait à tous les stades de celui-ci.

2.1.2. Lors du renouvellement

Tout renouvellement de traitement par BZD devrait faire l'objet d'une réévaluation systématique des symptômes ainsi que de sa tolérance, surtout si l'on considère qu'il n'est plus efficace au-delà de quelques semaines. En effet, l'arrêt du traitement devrait être discuté avec tous les patients qui utilisent des BZD depuis plus de 3 mois. Néanmoins, c'est loin d'être ce qu'il se fait en pratique (69).

Là encore le médecin généraliste est confronté à certaines appréhensions et réticences de la part des patients, notamment vis-vis de l'apparition éventuelle d'un syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement. Si cela n'avait pas été fait lors de la primoprescription, il est alors bon de rappeler que, dans près de la moitié des cas, il n'y a pas de syndrome de sevrage. Le médecin se doit également de prévenir son patient de la nature des symptômes pouvant survenir et de le rassurer sur leur caractère transitoire. Dans tous les cas, le but est de prévenir ou du moins de limiter ce syndrome de sevrage, par un suivi médical rigoureux de l'arrêt du traitement, éventuellement accompagné d'une TCC. L'« autosevrage » n'est pas recommandé (86).

Il convient également de motiver et de rassurer les patients, en leur signalant que l'arrêt du traitement par BZD permet une amélioration clinique globale de leurs troubles psychiques pouvant être expliquée par le retour à un mode d'adaptation actif, et qu'il ne donne pas lieu à des perturbations significatives du sommeil, notamment chez les personnes âgées (66)(39). En effet, le bon déroulement et la réussite du sevrage ne pourront avoir lieu sans le volontariat du patient. Si la volonté d'arrêter n'est pas présente, le sevrage ne sera pas concluant.

Il est difficile de prévoir les réactions de sevrage, néanmoins l'utilisation d'outils simples tel que l'Echelle Cognitive d'Attachement aux BZD (ECAB) (annexe 6), permet d'estimer la propension du patient à la dépendance et donc à un sevrage plus ou moins compliqué. Avant toute chose, il faut aussi évaluer l'existence de troubles anxieux et dépressifs passés ou toujours présents, afin de les prendre en compte voire de les traiter, sans quoi le sevrage serait voué à l'échec. Ensuite, le protocole de sevrage devra être bien établi sur une période délimitée, mais sans être trop rigide pour le confort du patient.

Le protocole le plus efficace comprend une **substitution de la BZD par une BZD à ½ vie longue** (diazépam), suivie d'une **diminution progressive des posologies** par paliers de 25 %, environ toutes les 2 semaines (68).

En effet, l'apparition des symptômes de sevrage pouvant être tardive (plusieurs semaines après le sevrage), l'utilisation d'une BZD à ½ vie longue est possible pour permettre d'en atténuer l'intensité. La réussite du sevrage sera ainsi plus importante qu'avec une BZD à ½ vie courte (alprazolam, bromazépam). On choisira une forme buvable pour faciliter le fractionnement des doses.

La diminution progressive des doses est essentielle pour atténuer au maximum la symptomatologie du syndrome de sevrage. Elle se fait en 2 étapes, le passage de l'une à l'autre pouvant prendre plusieurs mois :

- diminution de 50 % des doses en 2 à 4 semaines (avec des pauses plus longues en cas de troubles sévères et durables)
- diminution encore plus progressive, car le risque de survenue du syndrome de sevrage est plus important à ce moment-là

Ce protocole de sevrage est valable pour n'importe quelle BZD, à n'importe quelle posologie. Il peut se faire en ambulatoire, mais il est indispensable que le médecin et le patient se voient une fois par semaine ou au moins toutes les 2 semaines, pour évaluer la situation et adapter les posologies si nécessaire. Au total, un sevrage complet, fait dans de bonnes conditions, doit s'envisager sur environ 2 mois et demi.

Une surveillance et un **suivi post-sevrage d'au moins 6 mois** sont aussi très importants :

- pour repérer la réapparition d'une pathologie sous-jacente qui n'aurait pas été traitée en parallèle du traitement symptomatique par BZD
- pour limiter le risque de rechute, et donc l'échec du sevrage

2.2. Via d'autres types de prise en charge

Dans le traitement de l'anxiété et de l'insomnie, il existe différentes alternatives à l'utilisation de BZD qui devraient toujours être mises en œuvre en première intention. Le traitement médicamenteux par BZD ne serait envisagé qu'en cas d'échec de ces méthodes.

2.2.1. Règles hygiéno-diététiques

Des règles hygiéno-diététiques sont applicables, notamment dans le cas d'une insomnie isolée, non consécutive à une pathologie somatique ou psychiatrique. Certaines sont aussi valables dans les symptomatologies anxieuses.

Voici quelques règles que le médecin devrait donner systématiquement devant ce genre de troubles :

- régularité des heures de coucher et de réveil
- pas de siestes dans la journée
- environnement sombre et calme pour dormir
- pas d'horloge près du lit (vérification trop fréquente de l'heure)
- éviter la consommation d'excitants (caféine, tabac) dans les 4 à 6 h précédant le coucher, mais aussi d'alcool (facilite l'endormissement mais provoque des réveils nocturnes)
- pas de bain chaud ou de repas trop copieux le soir (augmentation de la température corporelle qui défavorise le sommeil)
- pratiquer des activités relaxantes (marche à pied, sophrologie, yoga, musique, peinture...), faire du sport en fin d'après-midi (3 à 4 h avant le coucher) et éviter les activités physiques 1 à 2 h avant le coucher
- éviter les activités intellectuelles ou stimulantes (télé, musique, écrans...) au moins 30 minutes avant le coucher

2.2.2. Alternatives médicamenteuses

2.2.2.1. Non allopathiques

L'**homéopathie** est surtout utilisée dans le traitement de l'anxiété, souvent comme adjuvant à un traitement par psychotrope. Il n'existe pas d'étude permettant d'affirmer leur efficacité sur les symptômes psychiques, ni les comparant aux médicaments psychotropes. Néanmoins, du fait qu'elle n'implique pas d'effets indésirables, ni de contre-indications, elle peut se montrer utile et rassurante pour accompagner les patients souffrant de ces troubles. Les principales souches homéopathiques utilisées dans l'anxiété sont : Ignatia amara, Gelsemium sempervirens, Chamomilla vulgaris et Pulsatilla, et la principale spécialité est le Sédatif PC®.

La **phytothérapie** peut également être utilisée, à la fois dans les formes légères d'anxiété et dans les troubles du sommeil. Il existe peu d'études sur leurs effets et leurs risques potentiels, et celles-ci n'ont pas toujours montré une efficacité significative par rapport au groupe placebo, ce qui a valu à certaines spécialités d'être déremboursées (Euphytose®, Spasmine®). Parmi les plantes pouvant être utilisées, on peut citer :

- la valériane : elle a montré une efficacité non significative mais légèrement supérieure au placebo, dans les troubles du sommeil. Son effet est proche d'une BZD à faible dose et l'usage de ses racines ne présente pas d'effets indésirables.
- la passiflore et l'aubépine : il n'y a pas de preuves probantes de leur efficacité mais leur innocuité a bien été mise en évidence.

2.2.2.2. Allopathiques

La principale alternative médicamenteuse allopathique à l'utilisation des BZD dans l'insomnie sont les **anti-histaminiques**. Il n'y a pas d'études à long terme en ce qui concerne l'utilisation de ces médicaments dans l'insomnie, mais leur avantage est qu'ils ne provoquent pas de pharmacodépendance. Il existe néanmoins des risques importants de somnolence diurne et ils sont contre-indiqués en cas d'antécédents de glaucome par

fermeture d'angle et de troubles prostatiques. Parmi cette classe de médicaments, on peut citer la doxylamine (Donormyl[®]) qui est accessible sans ordonnance.

2.2.3. Alternatives non médicamenteuses

Les psychothérapies sont des alternatives très intéressantes à l'utilisation de BZD dans le traitement des troubles anxieux et du sommeil. Elles peuvent également être utilisées dans le sevrage de ces molécules. Ces thérapies font uniquement appel à des moyens psychologiques afin de traiter les troubles psychiques ou somatiques.

Parmi elles, les **thérapies comportementales et cognitives (TCC)** ont montré de bons résultats lorsqu'elles sont bien menées. Elles ne sont basées ni sur l'histoire du patient, ni sur l'identification des causes ayant entraîné le patient dans cette anxiété, mais s'appuient plutôt sur la relation médecin-patient en cherchant des solutions pour faire disparaître cette anxiété. Pour cela, le but n'est pas d'essayer d'éliminer toutes les sources d'inquiétudes, trop nombreuses, mais bien d'amener le patient à mieux les percevoir et à accepter l'existence de situations incertaines afin d'y faire face.

Au départ, ces thérapies se déroulaient selon 3 axes principaux : l'exposition, le travail sur la restructuration cognitive et la gestion psychologique de l'anxiété.

Durant ces séances étaient donc mises en place :

- des techniques d'exposition à des situations anxiogènes.
- des thérapies cognitives qui mettent en évidence les spécificités dans les réactions du patient anxieux (défaut d'évaluation du danger, sous-estimation des capacités à y faire face, hypersensibilisation à la menace).
- des techniques de relaxation pour permettre au patient d'avoir une perception plus réaliste de la situation et des ressources dont il dispose pour l'affronter. Certaines sont facilement applicables dans la vie quotidienne, comme la respiration abdominale.

Aujourd'hui, ces thérapies ont été améliorées pour palier les anxiétés rebelles et autres symptômes encore présents malgré ce traitement, par la mise en place de séances visant l'accroissement du sentiment de bien-être (44).

Les TCC sont des compléments très utiles aux protocoles de sevrage, notamment lorsque l'anxiété du patient est très importante et l'anticipation des troubles la plus intense (anxiété généralisée, trouble panique ou phobique). L'objectif principal est de permettre au patient de retrouver ses capacités d'adaptation et de gestion du stress, souvent émoussées après une longue période de consommation d'anxiolytiques. Le fait de démarrer une psychothérapie structurée permet la mise en condition du patient et une initiation du sevrage plus en confiance. Il est donc plus efficace de démarrer un sevrage aux BZD avec une prise en charge par TCC plutôt que de démarrer un sevrage, même très progressif, seul (68)(42)(67).

En effet, deux études ont montré l'efficacité des TCC dans le sevrage :

- L'une a été menée sur 65 personnes âgées de plus de 50 ans, souffrant d'insomnie en moyenne depuis plus de 21 ans et dont la consommation de BZD était en moyenne de 12 ans. Le critère principal de jugement était l'arrêt de la BZD et l'évaluation de cet arrêt au bout d'un an. Un premier groupe a été sevré de $\frac{1}{4}$ de dose toutes les 1 à 2 semaines et un autre groupe a bénéficié du même sevrage avec l'ajout de séances de TCC (90 minutes par semaine pendant 8 semaines).

Au final, 77 % des patients du groupe TCC ont totalement arrêté les BZD contre 38 % des patients du groupe sevrage seul. Ce résultat s'est maintenu à 12 mois : 70 % du groupe TCC contre 24 % du groupe sevrage seul.

- L'autre étude concernait 76 patients âgés en moyenne de 62,5 ans, consommant des BZD depuis au moins 3 mois et se plaignant d'insomnie chronique. Les sujets ont été répartis en 3 groupes : le premier a bénéficié d'un sevrage progressif aux BZD, le deuxième a été traité par TCC et le dernier suivait un sevrage progressif associé à une TCC.

Avec les mêmes méthodes d'évaluation que dans la première étude, il a été observé une réduction significative de la consommation de BZD dans chacun des trois groupes. A 3 mois, le sevrage est maintenu à 70 % dans le groupe sevrage + TCC, contre 52 % dans le groupe sevrage seul et 50 % dans le groupe TCC seule. A 12 mois, la part la plus importante de patients ayant arrêté les BZD est toujours dans le groupe sevrage + TCC (87).

Le niveau de preuve de l'efficacité des TCC est également élevé dans un grand nombre de troubles psychiatriques. Certaines études montrent une efficacité des TCC similaire voire supérieure à celle des BZD, notamment dans le traitement de la pathologie anxieuse. Par ailleurs, il a été prouvé qu'elles ont un effet plus durable si elles sont pratiquées individuellement plutôt qu'en groupe. Dans ce cas, les TCC se déroulent en une vingtaine de séances se déroulant sur environ 4 mois, et l'effet thérapeutique est maintenu au moins 6 mois après la fin de la thérapie.

Parmi ces études, on peut citer :

- la méta analyse de Gould et al. qui montre qu'à court terme, il n'y a pas de différence d'efficacité entre un traitement par TCC et un traitement par BZD, mais que sur le long terme (plus de 6 mois de traitement) le maintien d'efficacité est significatif pour les TCC seulement (43).
- une étude de Power et al. qui a mis en évidence une supériorité de la TCC *versus* diazépam et placebo, après un suivi de 12 mois en post-traitement (73).

Néanmoins, le trouble anxieux généralisé étant une pathologie chronique, nous n'avons pas de données sur l'efficacité des TCC sur du très long terme (années). Nous avons également peu d'informations sur les critères des thérapies à effectuer, ainsi que sur les facteurs prédictifs de réponse.

Trois facteurs peuvent malgré tout être dégagés :

- l'association ou non d'un trouble de la personnalité (on s'orientera alors plutôt vers une psychothérapie analytique)
- la relation entre le patient et son thérapeute
- les attentes et croyances vis-à-vis de la thérapie

La réussite de la thérapie dépendrait avant tout de la motivation et de l'engagement du sujet. L'alliance thérapeutique qui s'établit entre le patient et son thérapeute serait beaucoup plus déterminante pour prédire l'issue du traitement, que la technique particulière utilisée par l'intervenant.

3. Evolution intra-individuelle

Quelles que soient les méthodes mises en œuvre par le médecin généraliste pour prendre en charge les troubles anxieux et l'insomnie, elles seront d'autant plus efficaces que celui-ci s'investit dans l'établissement d'une bonne relation avec son patient.

Pour démedicaliser certains problèmes, le médecin doit avoir une approche centrée sur le patient. Il doit d'abord bien identifier les attentes de ce dernier, favoriser son autonomie et gérer sa propre incertitude, pour parvenir à une décision médicale partagée qui soit transmise d'une manière adaptée et intelligible.

Une approche par étape dans laquelle le patient participe activement aux décisions et à sa propre prise en charge doit être privilégiée, à la fois pour réduire ses souffrances, mais aussi pour éviter que ce dernier ne prenne des initiatives sans en discuter avec son médecin.

A travers sa capacité d'écoute et de conseils ainsi que ses compétences, le praticien doit créer une relation de confiance avec son patient et investir « l'effet médecin » pour devenir lui-même l'instrument thérapeutique. Cela demande une forte implication intellectuelle, humaine et temporelle de sa part, pour parvenir à dépasser les représentations selon lesquelles la consultation doit forcément se terminer par une prescription de médicament (113).

En ce qui concerne l'utilisation des BZD, deux méta-analyses rapportent que de nombreuses études ont largement prouvé que des interventions minimales auprès d'usagers au long cours, sont des stratégies efficaces et efficientes pour leur faire diminuer voire stopper leur traitement, sans avoir de conséquences négatives. Ces interventions passent essentiellement par le médecin généraliste (parfois par le pharmacien), sous la forme d'une lettre destinée à informer et à faire s'interroger le patient sur son usage chronique de BZD. Le but est de l'inciter à contacter son médecin pour envisager un arrêt de son traitement. Ces interventions peuvent également prendre la forme d'une brochure ou tout simplement d'une consultation. Quoi qu'il en soit, toutes les études montrent qu'il s'agit là d'une solution simple, peu onéreuse et très efficace pour réduire l'utilisation de BZD à long terme.

Il s'agit d'un nouvel aspect de la relation médecin-patient qu'il serait intéressant de développer pour faire évoluer la consommation de ces molécules en France (65)(74).

CONCLUSION

Le problème de la surconsommation des BZD en France n'est pas nouveau, comme le montrent encore les derniers chiffres disponibles. Ce problème peut se résumer en quelques points essentiels :

- Utilisation chez 1/3 des personnes âgées de plus de 65 ans
- Prolongation de 50 % des prescriptions au-delà de 3 mois (hors AMM)
- Développement rapide de phénomènes de dépendance
- Augmentation possible du risque de démence à long terme
- Difficulté d'accès à des prises en charges non médicamenteuses (TCC)
- Manque d'information du public

Partant de ce constat, il est évident que l'utilisation des BZD pose des enjeux de santé publique importants chez les personnes âgées, mais pas seulement. L'apparition d'effets indésirables, même minimes, peut également être dommageable étant donné l'importance de la population exposée.

Tout d'abord, la pertinence clinique des prescriptions de BZD est un problème majeur. Parmi les facteurs pouvant expliquer l'utilisation inadéquate de ces molécules, nous avons pu constater tout le poids du passé sur les attitudes et les représentations du couple médecin/patient au cours d'une consultation en médecine générale. En dehors de toute considération égocentrée (manque de temps, facilité), un certain sentiment d'impuissance du praticien face aux souffrances d'une société en mutation, en proie à des difficultés socio-économiques de plus en plus oppressantes, peut le mener à des prescriptions « empathiques » de BZD.

Il est nécessaire d'en mesurer l'impact, sachant que ces substances modifient les capacités adaptatives et relationnelles des usagers. Cela nous mène donc à une réflexion sur l'intérêt même de ces molécules, par l'évaluation d'une balance bénéfique/risque pas toujours favorable.

Ensuite, il est du rôle des autorités de santé de trouver et de mettre en œuvre les outils adéquats pour réduire ou du moins contrôler, la consommation de BZD sur le long terme.

Une des difficultés majeures des professionnels de santé dans ce domaine n'est pas en réalité le manque d'alternatives existantes, mais le manque de ressources et d'aides financières permettant d'informer le public et de mettre en œuvre ces alternatives. Les TCC, peu développées en France, doivent notamment être rendues accessibles à une plus grande partie des patients. Les patients n'étant quant à eux pas correctement informés, leur demande se penche naturellement vers l'obtention d'un médicament permettant une « anxiolyse » rapide et facile : les BZD.

Enfin, on constate que la réponse aux manifestations d'anxiété et d'insomnie, qu'elle soit médicamenteuse ou non, naît d'une réelle implication du médecin généraliste qui considère cette prise en charge comme faisant partie de son rôle. A cet égard, certaines évolutions dans la relation médecin-patient sont à envisager.

Côté médecin, le sentiment de pression, la tendance à surestimer les attentes des patients, mais aussi certainement le poids des habitudes, constituent un terreau de la prescription sur lequel agir pour redessiner un nouveau schéma. A ce titre, les médecins doivent se révéler très attentifs à l'évolution de leurs patients en termes d'attente d'informations et de conseils, et aspirer à mieux valoriser leur expertise et leur conseil auprès d'eux.

Côté patient, si l'attachement au médicament est réel, il semble compensable par une réassurance sur son état de santé. Le couple patient/médicament marqué jusqu'alors par une relation irrationnelle issue de « l'ère du miracle », n'est plus une évidence. Les patients, par leur forte attente d'écoute et de conseils, signalent l'opportunité de valoriser le dialogue avec le médecin au-delà de l'enjeu de l'ordonnance. Ils se montrent ouverts au moins sur le principe, à la mise en œuvre d'alternatives au tout-médicament.

En conclusion, construire une nouvelle équation de la consultation médicale avec certainement moins de médicaments prescrits et sans doute une place plus valorisée du conseil médical, paraît possible à force d'explications et d'efforts pour rompre avec le système actuel.

BIBLIOGRAPHIE

1. **AFSSAPS**
Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. *Rapport d'expertise de Janvier 2012*, 2012.
2. **American Psychiatric Association**
DSM-IV-TR : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. - 4^e édition. Masson, 2004.
3. **André C.**
Anxiété-dépression : concept homogène ou troubles différenciés. *L'Encéphale*, 2007, vol. 33, n° 4 Part 3, pp. 684-685.
4. **ANSM**
Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. *Rapport d'expertise de Décembre 2013*, 2013.
5. **ANSM**
Arrêt de commercialisation du Rohypnol 1 mg - Lettre aux professionnels de santé.
Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Rohypnol-flunitrazepam-1-mg-Arret-de-commercialisation-Point-d-information>
6. **Anthierens S., Habraken H., Petrovic M. et al.**
The lesser evil ? Initiating a benzodiazepine prescription in general practice: a qualitative study on GPs' perspectives. *Scandinavian journal of primary health care*, 2007, vol. 25, n° 4, pp. 214-219.
7. **Ashton H.**
Anything for a quiet life ? Disponible sur : www.benzo.org.uk/afaql2.htm
8. **Ashton H.**
Benzodiazepines : how they work and how to withdraw.
Disponible sur : www.benzo.org.uk/manual/index.htm
9. **Bandelow B., Zohar J., Hollander E. et al.**
World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Pharmacological Treatment of Anxiety, Obsessive-Compulsive and Post-Traumatic Stress Disorders - First Revision. *World Journal of Biological Psychiatry*, 2008, vol. 9, n° 4, pp. 248-312.
10. **Barter G. et Cormack M.**
The long-term use of benzodiazepines : patients' views, accounts and experiences. *Family Practice*, 1996, vol. 13, n° 6, pp. 491-497.
11. **Baumann M., Alla F., Bonnetain F. et al.**
Consommateurs continus et occasionnels. *Psychotropes*, 2001, vol. 7, n° 2, pp. 33-47.
12. **Billioti de Gage S., Bégaud B., Bazin F. et al.**
Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 2012, vol. 345: e6231.
13. **Bjørner T. et Lærum E.**
Factors associated with high prescribing of benzodiazepines and minor opiates. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*, 2003, vol.21, n° 2, pp. 115-120.
14. **Bourin M.**
Les benzodiazépines : de la pharmacocinétique à la dépendance. - 2^e édition. Marketing, 1989.

15. **Burt D.**
Reducing GABA receptors. *Life sciences*, 2003, vol. 73, n° 14, pp. 1741-1758.
16. **Capdevielle D. et Boulenger J-P.**
Sémiologie des troubles anxieux et phobiques. *EMC - Psychiatrie*, 2007, vol. 4, n° 2, pp. 1-6.
17. **Chan-Chee C., Bayon V., Bloch J. et al.**
Épidémiologie de l'insomnie en France : état des lieux. *Revue d'épidémiologie et de santé publique*, 2011, vol. 59, n° 6, pp. 409-422.
18. **Chaussée N.**
Quelles sont les motivations de prescription de benzodiazépines devant la plainte anxieuse d'une personne âgée ? Réflexion à partir d'une étude réalisée auprès de médecins généralistes de Haute-Garonne et d'internes de médecine générale en Midi-Pyrénées. Th. d'exercice : Médecine : Toulouse : 2013 ; n° 1011.
19. **Clement Y. et Chapouthier G.**
Biological bases of anxiety. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 1998, vol.22, n° 5, pp. 623-633.
20. **CNAM-TS**
Les bénéficiaires d'affection de longue durée au 31 décembre 2006.
Disponible sur : http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/pt_repere_9.pdf
21. **Cockburn J. et Pit S.**
Prescribing behaviour in clinical practice: patients' expectations and doctors' perceptions of patients' expectations - a questionnaire study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 1997, vol. 315 : 7107, pp. 520-523.
22. **Cohen D.**
Guide critique des médicaments de l'âme : antidépresseurs, lithium et régulateurs de l'humeur, neuroleptiques, stimulants, tranquillisants, somnifères, sevrage. Ed. de l'Homme, 1995.
23. **Cohen D. et Karsenty S.**
Les représentations sociales des effets secondaires des anxiolytiques, une étude comparative Québec-France. *Rapport de recherche du programme « médicaments et santé mentale » de la MIRE, GRASP/INSERM*, 1997.
24. **Cook J.M., Biyanova T., Masci C. et al.**
Older Patient Perspectives on Long-Term Anxiolytic Benzodiazepine Use and Discontinuation: A Qualitative Study. *Journal of General Internal Medicine*, 2007, vol. 22, n° 8, pp. 1094-1100.
25. **Cosserat J. et Grimaldi A.**
La relation médecin-malade. Elsevier, 2004.
26. **Crichton F. et Petrie K.**
Accentuate the positive: Counteracting psychogenic responses to media health messages in the age of the Internet. *Journal of Psychosomatic Research*, 2015, vol. 79, n° 3, pp. 185-189.
27. **Cumming R. et Le Couteur D.**
Benzodiazepines and Risk of Hip Fractures in Older People. *CNS Drugs*, 2003, vol. 17, n° 11, pp. 825-837.
28. **Davidson R.**
Anxiety and affective style: role of prefrontal cortex and amygdala. *Biological psychiatry*, 2002, vol. 51, n° 1, pp. 68-80.

29. **Debauche M.**
Conférence - débat: Marché des médicaments psychotropes: construction historique d'une dérive. *Pilule d'Or Prescrire*, 2008.
30. **Dorosz P.**
Guide pratique des médicaments. - 32^e édition. Maloine, 2013.
31. **Doucet J. et Kerkhofs M.**
Exploration du sommeil chez l'adulte et l'adolescent. *EMC - Psychiatrie*, 2004, vol. 1, n° 3, pp. 176-187.
32. **Dujardin B.**
Politiques de santé et attentes des patients. Vers un nouveau dialogue. Charles Léopold Mayer, 2003.
33. **Dupuy J-P. et Karsenty S.**
L'invasion pharmaceutique. Seuil, 1974.
34. **Fainzang S.**
Médicaments et société. PUF. Paris, 2001.
35. **Ferreri F., Agbokou C., Nuss P. et al.**
Clinique des états dépressifs. *EMC - Psychiatrie*, 2006, vol. 3, n° 2, pp. 1-19.
36. **France Mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie**
Médicaments psychotropes : consommations et pharmacodépendances. INSERM, Instituts thématiques, 2012.
37. **Freedom T.**
Pharmacologic treatment of insomnia. *Disease-a-month: DM*, 2011, vol. 57, n° 7, pp. 345-352.
38. **Froment A.**
Pour une rencontre soignante. Ed. des archives contemporaines. Paris, 2001.
39. **Furukawa T.**
Withdrawal of benzodiazepines in elderly long term users does not produce significant adverse effects in the short term. *Evidence Based Mental Health*, 2004, vol. 7, n° 2, p. 46.
40. **Gasquet I., Nègre-Pagès L., Fourrier A. et al.**
Usage des psychotropes et troubles psychiatriques en France : résultats de l'étude épidémiologique ESEMeD/MHEDEA 2000/ (ESEMeD) en population générale. *L'Encéphale*, 2005, vol. 31, n° 2, pp. 195-206.
41. **Godfryd M.**
Les maladies mentales de l'adulte. Que sais-je? Presses universitaires de France, 2011.
42. **Gosselin P., Ladouceur R., Morin CM et al.**
Sevrage des benzodiazépines chez des patients souffrant du Trouble d'anxiété généralisée : efficacité d'une intervention comportementale et cognitive. *Santé mentale au Québec*, 2003, vol. 28, n° 2, pp. 59-86.
43. **Gould R., Otto M., Pollack M. et al.**
Cognitive behavioral and pharmacological treatment of generalized anxiety disorder: A preliminary meta-analysis. *Behavior Therapy*, 1997, vol. 28, n° 2, pp. 285-305.

44. **Graziani P.**
Soigner les addictions par les TCC. Elsevier Masson, 2013.
45. **Grolleau A., Cougnard A., Bégaud B. et al.**
Usage et congruence diagnostique des traitements à visée psychotrope : résultats de l'enquête santé mentale en population générale en France métropolitaine. *L'Encéphale*, 2008, vol. 34, n° 4, pp. 352-359.
46. **Hautemulle A.**
L'utilisation abusive des benzodiazepines en France : causes et conséquences. Th. D : Pharmacie: Bordeaux: 2005 ; n° 18.
47. **Hooft R.**
Les Européens, les médicaments et le rapport à l'ordonnance : synthèse générale. *Ipsos Santé pour la Caisse Nationale d'Assurance Maladie*, 2005.
48. **D'Hulst C., Atack J. et Kooy F.**
The complexity of the GABAA receptor shapes unique pharmacological profiles. *Drug discovery today*, 2009, vol. 14, n° 17-18, pp. 866-875.
49. **Institut national de prévention et d'éducation pour la santé**
Baromètre santé 2005 : attitudes et comportements de santé. Ed. INPES. Saint-Denis, 2007.
50. **Jones K., Nielsen S., Bruno R. et al.**
Benzodiazepines - Their role in aggression and why GPs should prescribe with caution. *Australian family physician*, 2011, vol. 40, n° 11, pp. 862-865.
51. **De Kervasdoué J. et Lepoutre R.**
La santé mentale des Français. Odile Jacob, 2002.
52. **Lado E., Vacariza M., Fernández-González C. et al.**
Influence exerted on drug prescribing by patients' attitudes and expectations and by doctors' perception of such expectations: a cohort and nested case-control study. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, 2008, vol. 14, n° 3, pp. 453-459.
53. **Laplantine F.**
Anthropologie de la maladie : Etude ethnologique des systèmes de représentations étiologiques et thérapeutiques dans la société occidentale contemporaine. Payot, 1992.
54. **Lechevallier-Michel N., Berr C. et Fourier-Réglat A.**
Incidence and characteristics of benzodiazepine use in an elderly cohort: the EVA study. *Thérapie*, 2005, vol. 60, n° 6, pp. 561-566.
55. **Lemoine P.**
Tranquillisants, hypnotiques, vivre avec ou sans ? : risques et bénéfices de la sérénité chimique. Flammarion médecine-sciences, 1999.
56. **Lemoine P et Lupu F.**
Quiproquos sur ordonnance. Armand Colin, 2006.
57. **Linden M., Bär T. et Geiselmann B.**
Patient treatment insistence and medication craving in long-term low-dosage benzodiazepine prescriptions. *Psychological medicine*, 1998, vol. 28, n° 3, pp. 721-729.

58. **Little P., Dorward M., Warner G. et al.**
Importance of patient pressure and perceived pressure and perceived medical need for investigations, referral, and prescribing in primary care: nested observational study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 2004, vol. 328 : 7437, p. 444.
59. **Marriott S. et Tyrer P.**
Benzodiazepine dependence. Avoidance and withdrawal. *Drug Safety*, 1993, vol. 9, n° 2, pp. 93-103.
60. **De Mesmaeker S., Zdanowicz N., Reynaert C. et al.**
Role of benzodiazepines in the treatment of anxiety disorders in 2014. *Psychiatria Danubina*, 2014, vol. 26, n° 1, pp. 23-26.
61. **Midlöv P., Bondesson Å., Eriksson T. et al.**
Effects of educational outreach visits on prescribing of benzodiazepines and antipsychotic drugs to elderly patients in primary health care in southern Sweden. *Family Practice*, 2006, vol.23, n° 1, pp. 60-64.
62. **Le Moigne P.**
Entre maladie et mal être : la prescription des médicament psychotropes en médecine générale. *Revue sociologie santé*, 2009, n° spécial 30, pp. 243-265.
63. **Le Moigne P. et Colin I.**
Lieux et milieux de désarroi: observation territorialisée des prescripteurs et consommateurs de psychotropes. LERS Institut du développement social, 1997.
64. **Moulin M.**
Pharmacologie. Abrégés Masson, 2002.
65. **Mugunthan K., McGuire T. et Glasziou P.**
Minimal interventions to decrease long-term use of benzodiazepines in primary care: a systematic review and meta-analysis. *The British Journal of General Practice*, 2011, vol. 61, n° 590, pp. 573-578.
66. **Nyström C.**
Effects of long-term benzodiazepine medication. A prospective cohort study: Methodological and clinical aspects. *Nordic Journal of Psychiatry*, 2005, vol.59, n° 6, pp. 492-497.
67. **O'Connor K., Marchand A., Brousseau L. et al.**
Évaluation d'un programme d'aide au succès de sevrage des benzodiazépines. *Santé mentale au Québec*, 2003, vol. 28, n° 2, p. 121-148.
68. **OPEPS**
Rapport sur le bon usage des médicaments psychotropes, par Maryvonne Briot, Députée. 2006.
69. **Parr J., Kavanagh D., Young R. et al.**
Views of general practitioners and benzodiazepine users on benzodiazepines: a qualitative analysis. *Social science & medicine*, 2006, vol. 62, n° 5, pp. 1237-1249.
70. **Pélissolo A., Maniere F., Boutges B. et al.**
Troubles anxieux et dépressifs chez 4 425 patients consommateurs de benzodiazépines au long cours en médecine générale. *L'Encéphale*, 2007, vol. 33, n° 1, pp. 32-38.
71. **Peneff J.**
La France malade de ses médecins. Empêcheurs de penser en rond. Paris, 2005.

72. **Petit P.**
Précis de psychopharmacologie médicale. Sauramps médical, 2011.
73. **Power K.**
A controlled comparison of cognitive-behavior therapy, diazepam and placebo in the management of generalized anxiety. *Behavior psychotherapy*, 1989, vol. 17, n° 1, pp. 1-14.
74. **Primack B.**
Review: Minimal interventions (e.g., a letter) reduce long-term benzodiazepine use in primary care. *Annals of internal medicine*, 2012, vol. 156, n° 4, JC2-J08.
75. **Ramchandani D.**
The librium story. Disponible sur : www.benzo.org.uk/librium.htm
76. **Rat C., Penhouet G., Gaultier A. et al.**
Did the new French pay-for-performance system modify benzodiazepine prescribing practices? *BMC health services research*, 2014, vol. 14, n° 1, p. 301.
77. **Roche (épouse Le Geay) M-C.**
Prescription prolongée de benzodiazépine en médecine générale: entretien auprès de dix femmes. Th. D: Médecine : Angers : 2005.
78. **Rosman S.**
Les pratiques de prescription des antibiotiques en médecine générale en France et aux Pays-Bas. *Revue sociologie santé*, 2009, n° spécial 30, pp. 81-99.
79. **Rosman S.** Les pratiques de prescription des médecins généralistes. Une étude sociologique comparative entre la France et les Pays-Bas. *Singuliers généralistes. Sociologie de la médecine générale*, Presses de l'EHESP. 2010, p. 117-32.
80. **Samson A-L.**
Faut-il remettre en cause le paiement à l'acte des médecins ? *Regards croisés sur l'économie*, 2009, vol.5, n° 1, pp. 144-158.
81. **Schouler Bourjal A-C.**
Les déterminants de la prescription des benzodiazépines. Une étude qualitative réalisée auprès de seize médecins généralistes en Moselle. Th. D : Médecine : Nancy : 2009 ; n° 155.
82. **Sim M., Khong E. et Wain T.**
The prescribing dilemma of benzodiazepines. *Australian family physician*, 2007, vol. 36, n° 11, pp. 923-926.
83. **Smink B., Egberts A., Lusthof K. et al.**
The Relationship between Benzodiazepine Use and Traffic Accidents. *CNS Drugs*, 2010, vol. 24, n° 8, pp. 639-653.
84. **SPF Santé Publique, Sécurité de la Chaîne Alimentaire et Environnement**
Manuel d'aide aux médecins généralistes. *Campagne fédérale pour l'usage rationnel des benzodiazépines*, 2005. Disponible sur: www.health.fgov.be/benzo
85. **Stahl S.**
Psychopharmacologie essentielle : bases neuroscientifiques et applications pratiques. Médecine sciences publications, 2010.

86. **Vicens C., Fiol F., Llobera J. et al.**
Withdrawal from long-term benzodiazepine use: randomised trial in family practice. *The British Journal of General Practice*, 2006, vol. 56, n° 533, pp. 958-963.
87. **Voshaar R., Couvée J., Van Balkom A. et al.**
Strategies for discontinuing long-term benzodiazepine use Meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, 2006, vol. 189, n° 3, pp. 213-220.
88. **Voshaar R., Gorgels W., Mol A. et al.**
Predictors of long-term benzodiazepine abstinence in participants of a randomized controlled benzodiazepine withdrawal program. *Canadian journal of psychiatry*, 2006, vol. 51, n° 7, pp. 445-452.
89. **Willems I., Gorgels W., Voshaar R. et al.**
Tolerance to benzodiazepines among long-term users in primary care. *Family practice*, 2013, vol. 30, n° 4, pp. 404-410.
90. **Wilson R., Hatcher J., Barton S. et al.**
The influence of practice characteristics on the prescribing of benzodiazepines and appetite suppressant drugs. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 1998, vol. 7, n° 4, pp. 243-251.
91. **Zandstra S.**
Long-term benzodiazepine users in family practice: differences from short-term users in mental health, coping behaviour and psychological characteristics. *Family Practice*, 2004, vol. 21, n° 3, pp. 266-269.
92. **Zarifian E.**
Le prix du bien-être : Psychotropes et société. Odile Jacob, 1996.
93. Etude Polychrome. Rapport final Inserm, 2009. Disponible sur :
http://www.sfm.org/data/generateur/generateur_fiche/626/fichier_fichier_fichier_etude_polychrome_rapport_final_insermbfbe13853fd9e86.pdf
94. <http://neurobranches.chez-alice.fr/hypnotiques/structure.html>.
95. <http:// Vidal.fr>.
96. http://pharmacorama.com/Rubriques/Output/images/Acides_amines12.gif.
97. RPPS Médecins - Synthèse des effectifs au 1er janvier 2015. Disponible sur :
http://www.drees.sante.gouv.fr/IMG/pdf/rpps_medecins_-_synthese_des_effectifs_au_1er_jan2015.pdf
98. Le système de santé en France. Disponible sur :
http://www.gipspsi.org/content/download/10084/236296/file/Livre_gipspsi_Livre_sante_2013_web.pdf
99. Panorama de la santé 2013: Les indicateurs de l'OCDE. Disponible sur :
<http://www.oecd.org/fr/els/systemes-sante/Panorama-de-la-sante-2013.pdf>
100. Fac-similé JO du 14/11/2014, texte 107. Disponible sur :
http://www.legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20141114&numTexte=107&pageDebut=19211&pageFin=19213
101. CNAMTS : Information des professionnels de santé sur les produits de santé. Disponible sur :
http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Michele_Carzon_-_CNAMTS_-_Information_des_professionnels_de_sante_sur_les_produits_de_sante-2.pdf

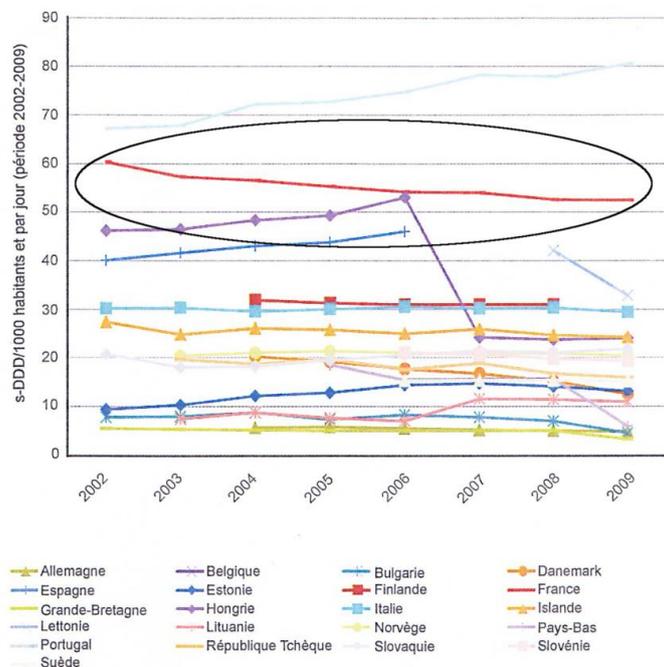
102. RO SP Médecins traitants. Disponible sur : http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/medecins/votre-convention/remuneration-sur-objectifs-de-sante-publique/rosp-medecins-traitants/les-indicateurs-d-organisation-du-cabinet_loire-atlantique.php
103. ANSM : Rivotril. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-stupefiants-et-des-psychotropes/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/RIVOTRIL>
104. Références Médicales Opposables : Prescription des hypnotiques et anxiolytiques. Disponible sur : <http://mach02.chez.com/refs/rmo04.htm>
105. CERMES : Le partage des responsabilités en médecine. Une approche socio-anthropologique des pratiques soignantes. Disponible sur : http://www.formindep.org/IMG/pdf/rapport_final3.pdf
106. Le bilan social officiel de la crise économique. Le Huffington Post. Disponible sur : http://www.huffingtonpost.fr/2014/11/18/consequences-sociales-crise-economique-insee-portrait-social-france_n_6178952.html
107. Projections démographiques pour la France, ses régions et ses départements à l'horizon 2030. Disponible sur : http://www.insee.fr/fr/ffc/docs_ffc/DS081fr.pdf
108. Atlas de la démographie médicale en France : situation au 1er janvier 2015. Disponible sur : http://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/atlas_national_de_la_demographie_medicale_2015.pdf
109. L'épuisement professionnel des médecins libéraux franciliens : témoignages, analyses et perspectives. Disponible sur : http://www.urml-idf.org/upload/presse/DP_070621.pdf
110. Représentations de la santé mentale et de la souffrance psychique par les médecins généralistes (Bretagne Occidentale). Disponible sur : <http://cesames.org/spip/IMG/pdf/Haxairesyntheserapport2005.pdf>
111. Développement de la prescription de thérapeutiques non médicamenteuses. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-06/developpement_de_la_prescription_de_therapeutiques_non_medicamenteuses_rapport.pdf
112. Nouveaux modes de rémunération des professionnels de santé. Disponible sur : <http://www.ars.sante.fr/Nouveaux-modes-de-remuneration.101542.0.html>
113. La non-prescription d'une ordonnance : représentations des médecins généralistes et des patients. Disponible sur : http://www.prescrire.org/Docu/PostersRencontres2014/Poster_FARGEthierry.pdf

ANNEXES

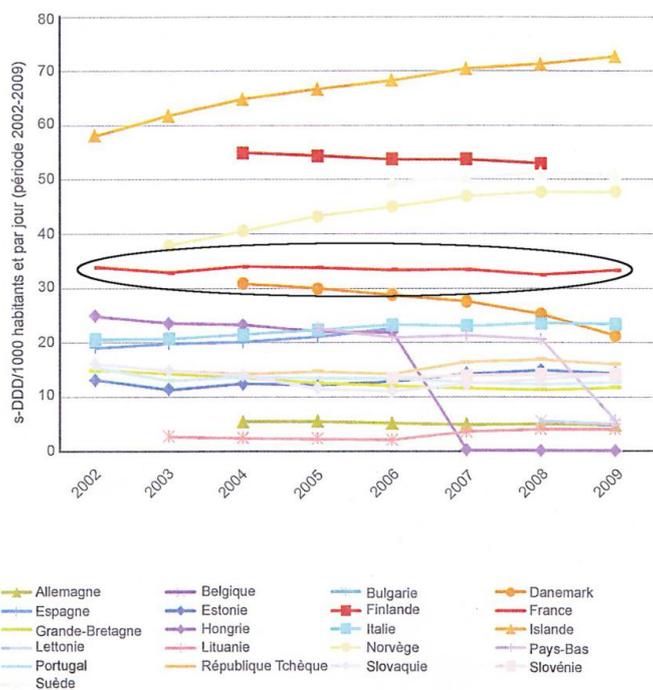
ANNEXE 1

Evolution des niveaux d'utilisation d'anxiolytiques (classe ATC : N05B) et d'hypnotiques (classe ATC : N05C) dans différents pays d'Europe entre 2002 et 2009 (36)

A) Anxiolytiques



B) Hypnotiques



ANNEXE 2

Tableau 1.II : Prévalence annuelle d'usage des médicaments psychotropes^a dans 6 pays européens d'après l'étude ESEMeD 2001-2003 (d'après Opeps, 2006)

	Prévalence annuelle (%)	OR [IC 95 %]
France	21,4	3,0 [2,4-3,8]
Espagne	15,5	2,3 [1,9-2,9]
Italie	13,7	2,0 [1,6-2,5]
Belgique	13,2	1,9 [1,4-2,6]
Pays-Bas	7,4	1,0 [référence] ^b
Allemagne	5,9	0,8 [0,6-1,0]

^a Antidépresseurs, anxiolytiques (catégorie incluant également les hypnotiques benzodiazépiniques ou apparentés), antipsychotiques et stabilisateurs de l'humeur. ^b *Odds Ratio* ajusté sur le sexe, évaluant la probabilité relative d'usage de psychotrope par rapport au pays de référence, qui est ici les Pays-Bas.

Tableau 1.III : Prévalence d'usage des différentes catégories de psychotropes au cours des 12 derniers mois et des 30 derniers jours en France, en comparaison avec l'ensemble des 6 pays participant à l'étude ESEMeD (d'après Gasquet et coll., 2005)

	France (n=2 894)				Six pays (n=21 425)			
	Nombre de jours de traitement				Nombre de jours de traitement			
	n	% ^a	Moyenne (écart-type) ^a	Médiane ^a	n	% ^a	Moyenne (écart-type) ^a	Médiane ^a
Au moins une prise dans les 12 derniers mois								
Anxiolytique ou hypnotique	511	18,6	105 (175)	30	2 329	10,2	127 (187)	30
Antidépresseur	180	6,0	182 (167)	126	856	3,5	202 (168)	180
Antipsychotique	36	0,8	198 (150)	180	269	1,0	171 (171)	90
Thymorégulateur	9	0,4	239 (200)	365	30	0,2	281 (169)	365
Tout psychotrope	590	21,4	111 (174)	30	2 853	12,4	134 (191)	42
Au moins une prise dans les 30 derniers jours								
Anxiolytique ou hypnotique	320	11,3	158 (196)	60	1 697	7,0	175 (191)	100
Antidépresseur	138	4,9	211 (176)	210	661	2,7	241 (162)	362
Antipsychotique	28	0,8	215 (163)	365	186	0,7	213 (170)	280
Thymorégulateur	8	0,4	238 (213)	365	28	0,2	281 (172)	365
Tout psychotrope	399	14,1	155 (190)	70	2 120	8,7	178 (194)	120

^a Statistiques pondérées

ANNEXE 3

Tableau 1.IV : Prévalence sur douze mois des troubles psychiatriques en France et dans les six pays européens (Allemagne, Belgique, Espagne, France, Italie, Pays-Bas) (d'après Lépine et coll., 2005)

	Prévalence sur 12 mois en France % [IC 95 %]	Prévalence sur 12 mois dans les six pays européens % [IC 95 %]
Troubles dépressifs	6,7 [5,8-7,6]	4,2 [3,8-4,6]
Troubles anxieux	9,8 [8,7-10,9]	6,4 [6,0-6,8]
Troubles liés à l'alcool	0,8 [0,4-1,1]	1,0 [0,8-1,2]

ANNEXE 4

Benzodiazépines et apparentées commercialisées en France en 2013

Substance active	Nom des spécialités commercialisées	Année de première AMM	Classe	Posologie (mg/j)
Anxiolytiques				
Alprazolam	Xanax et génériques	1982	Anxiolytique	0,5-4
Bromazépam	Lexomil et génériques	1974	Anxiolytique	3-12
Clobazam	Urbanyl	1974	Anxiolytique	5-40
Clorazépate dipotassique	Tranxene	1974	Anxiolytique	10-50
Clotiazépam	Veratran	1982	Anxiolytique	5-30
Diazépam	Valium	1973	Anxiolytique	5-20
Ethyl loflazépate	Victan	1980	Anxiolytique	1-3
Lorazépam	Temesta et génériques	1977	Anxiolytique	1-7,5
Nitrazépam	Nordaz	1984	Anxiolytique	7,5-15
Oxazépam	Seresta et génériques	1968	Anxiolytique	10-50
Prazépam	Lysanxia et génériques	1975	Anxiolytique	10-40
Hypnotiques				
Estazolam	Nuctalon	1977	Hypnotique	1-2
Flunitrazépam *	Rohypnol Narcozep	1984 1973	Hypnotique	0,5-1 1
Loprazolam	Havlane	1981	Hypnotique	0,5-1
Lormétazépam	Noctamide	1987	Hypnotique	0,5-2
Nitrazépam	Mogadon	1965	Hypnotique	2,5-10
Témazépam	Normison	1981	Hypnotique	10-20
Apparentés aux benzodiazépines				
Zolpidem	Stilnox et génériques	1987	Hypnotique	10
Zopiclone	Imovane et génériques	1984	Hypnotique	7,5
Myorelaxant				
Tétrazépam **	Myolastan et génériques	1974	Myorelaxant	25-100
Anticonvulsivants				
Clonazépam ***	Rivotril	1973	Antiépileptique	0,1 mg/kg
Midazolam	Buccolam	2011	Antiépileptique	2,5-10

* Retiré du marché en septembre 2013

** Retiré du marché en juillet 2013

*** Restriction des conditions d'accès en 2011-2012

ANNEXE 5

Références Médicales Opposables

Arrêté du 28 Mars 1997

- Il n'y a pas lieu, dans le traitement de l'anxiété, d'associer deux anxiolytiques (benzodiazépine ou autre).
- Il n'y a pas lieu d'associer deux hypnotiques.
- Il n'y a pas lieu de prescrire des anxiolytiques et/ou des hypnotiques sans tenir compte des durées de prescription maximales réglementaires (incluant la période de sevrage) et de les reconduire sans réévaluation régulière. Les durées de prescription doivent être courtes et ne pas excéder :
 - 4 à 12 semaines pour les anxiolytiques
 - 2 à 4 semaines pour les hypnotiques
- Il n'y a pas lieu de prescrire un anxiolytique ou un hypnotique sans débiter par la posologie la plus faible, sans rechercher la posologie minimale efficace pour chaque patient, ni dépasser les posologies minimales recommandées.

ANNEXE 6

Modalités d'arrêt des BZD



Courrier d'information de la part du médecin traitant

Ville, date

Madame, Monsieur,

Parmi vos médicaments, vous recevez (*nom de la BZD*) à la dose de (*mg*). Ce médicament fait partie du groupe des benzodiazépines et médicaments apparentés.

L'analyse de votre dossier médical montre que désormais ce médicament pourrait vous être arrêté sans altérer votre santé ni votre bien-être. En effet, il est connu aujourd'hui que l'efficacité des benzodiazépines prescrites dans votre cas diminue fortement au fur et à mesure de leur utilisation.

De plus, ces médicaments peuvent produire des effets néfastes, en particulier chez la personne âgée : ils peuvent provoquer des chutes et des troubles de la mémoire, et ils favoriseraient la survenue d'accidents de la route chez les conducteurs prenant ce traitement.

Aussi, je vous propose qu'ensemble nous diminuions petit à petit ce médicament pour l'arrêter si tout se passe bien dans quelques semaines. Pour éviter tout problème, il est très important que cet arrêt se fasse progressivement dans le cadre d'un suivi médical. Pour vous aider, je vous remettrai un calendrier d'arrêt que nous remplirons ensemble lors d'une prochaine consultation si vous le voulez bien.

Bien entendu je me tiens à votre disposition pour répondre à toutes vos questions, et vous prie de croire, Madame, Monsieur, à l'expression de mes salutations dévouées.

Dr

Échelle ECAB

Échelle ECAB		
Échelle cognitive d'attachement aux benzodiazépines (attribuer 1 point en cas de réponse « vrai », sauf question 10 = 1 point en cas de réponse « faux »)		
Les questions ci-dessous concernent certaines idées que vous pouvez avoir sur les médicaments tranquillisants et/ou somnifères que vous prenez.		
Si une proposition correspond à ce que vous pensez, cochez la case « vrai » ; cochez la case « faux » dans le cas contraire.		
Il est indispensable de répondre à toutes les propositions avec une seule réponse « vrai » ou « faux », même si vous n'êtes pas très sûr(e) de votre réponse.		
Nom du médicament concerné :		
	Vrai	Faux
1. Où que j'aille, j'ai besoin d'avoir ce médicament avec moi.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
2. Ce médicament est pour moi comme une drogue	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
3. Je pense souvent que je ne pourrai jamais arrêter ce médicament..	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
4. J'évite de dire à mes proches que je prends ce médicament.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
5. J'ai l'impression de prendre beaucoup trop de ce médicament.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
6. J'ai parfois peur à l'idée de manquer de ce médicament.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
7. Lorsque j'arrête ce médicament, je me sens très malade.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
8. Je prends ce médicament parce que je ne peux plus m'en passer.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
9. Je prends ce médicament parce que je vais mal quand j'arrête.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
10. Je ne prends ce médicament que lorsque j'en ressens le besoin.....	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1

Le questionnaire ECAB est constitué de 10 items cotés 1 ou 0. Le score total au questionnaire est obtenu par la somme des points aux différents items. Un score ≥ 6 permet de différencier les patients dépendants des patients non dépendants avec une sensibilité de 94 % et une spécificité de 81 %.

Octobre 2007

Calendrier de suivi de l'arrêt

Données indispensables au suivi de votre diminution de dose de benzodiazépine

Renseignement sur le traitement
(à remplir par le médecin)

Nom de la benzodiazépine :

Posologie initiale :

Pour plus d'informations sur le médicament qui vous a été prescrit, vous pouvez de vous reporter à la notice contenue dans sa boîte.

Date de début de la période d'arrêt du médicament :

Durée prévisible de la période d'arrêt du médicament :

Votre objectif de la semaine est de :
Il peut varier de : à :

CALENDRIER D'ARRÊT

Date	Constitution médicamenteuse	Dose à prendre	Dose réellement prise	Remarques/observations*
Lundi				
Mardi				
Mercredi				
Jeudi				
Vendredi				
Samedi				
Dimanche				

* Cette case est à votre disposition pour noter un signe inhabituel pendant la période de réduction de dose. Elle peut aussi être utilisée par votre médecin pour signaler un traitement ponctuel par un autre médicament, ou tout autre événement.

Ce calendrier d'arrêt est destiné à :

- mieux vous faire comprendre les modalités d'arrêt des benzodiazépines ;
- noter les données indispensables au suivi de protocole (notamment les symptômes inhabituels) ;
- mieux informer votre médecin sur votre démarche d'arrêt des benzodiazépines.

Pour plus d'informations sur les modalités d'arrêt, n'hésitez pas à questionner votre médecin.

Nom : Prénom :

Adresse :

.....

Tél. :

Agenda sommeil – éveil

Nom et prénom du patient : **Nom du médecin :** **Dates :** période du *J.J.* au *J.J.*

Jours (*)	Hypnotique (cocher)																	Qualité du sommeil	Qualité de l'éveil	Remarques
		19 h	21 h	23 h	1 h	3 h	5 h	7 h	9 h	11 h	13 h	15 h	17 h	19 h						
Lun																				
Mar																				
Mer																				
Jeu																				
Ven																				
Sam																				
Dim																				
Lun																				
Mar																				
Mer																				
Jeu																				
Ven																				
Sam																				
Dim																				
Lun																				
Mar																				
Mer																				
Jeu																				
Ven																				
Sam																				
Dim																				

Mode d'utilisation

- | | | | | | |
|------|--|---|---------------------|---|-----------------|
| ↓ | Heure d'extinction de la lumière | ○ | Fatigue | Qualité du sommeil : noter de 1 à 10 dans la case | Exemple : [8] |
| //// | Périodes de sommeil (griser) | + | Envie de dormir | Qualité de l'éveil : noter de 1 à 10 dans la case | Exemple : [5] |
| □ | Périodes d'éveil nocturne (laisser en blanc) | ● | Sieste involontaire | (état dans la journée : en forme ou non) | |
| ↑ | Heure du lever | ■ | Sieste volontaire | Traitement : en cas de prise d'hypnotique, cocher la case : [X] | |

(*) Le nombre de jours peut aller jusqu'à 28 ou même 31, seul le format de la page nous limite ici.

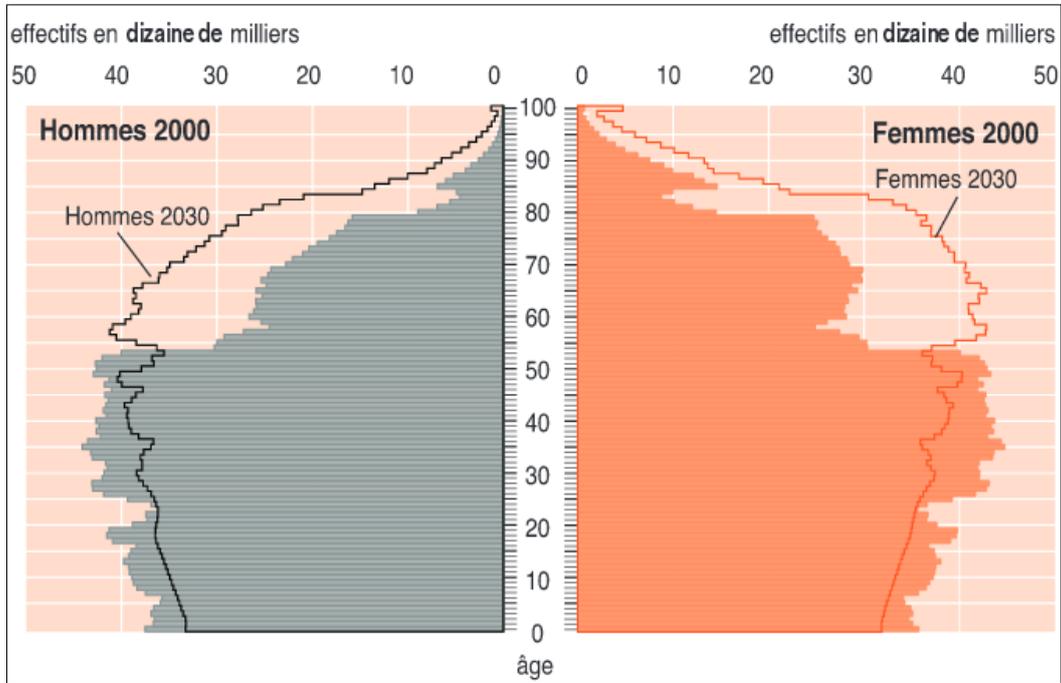
Consignes au patient :

- Remplir l'agenda :
 - chaque matin, en fonction des souvenirs de la nuit (inutile de regarder sa montre pendant la nuit, ce qui perturberait davantage le sommeil ; l'agenda n'est pas un outil de précision) ;
 - chaque soir, pour relater l'état du patient pendant la journée.
- Tenir l'agenda sur l'ensemble de la période d'observation, de façon à obtenir un aperçu des variations de sommeil au fil du temps.

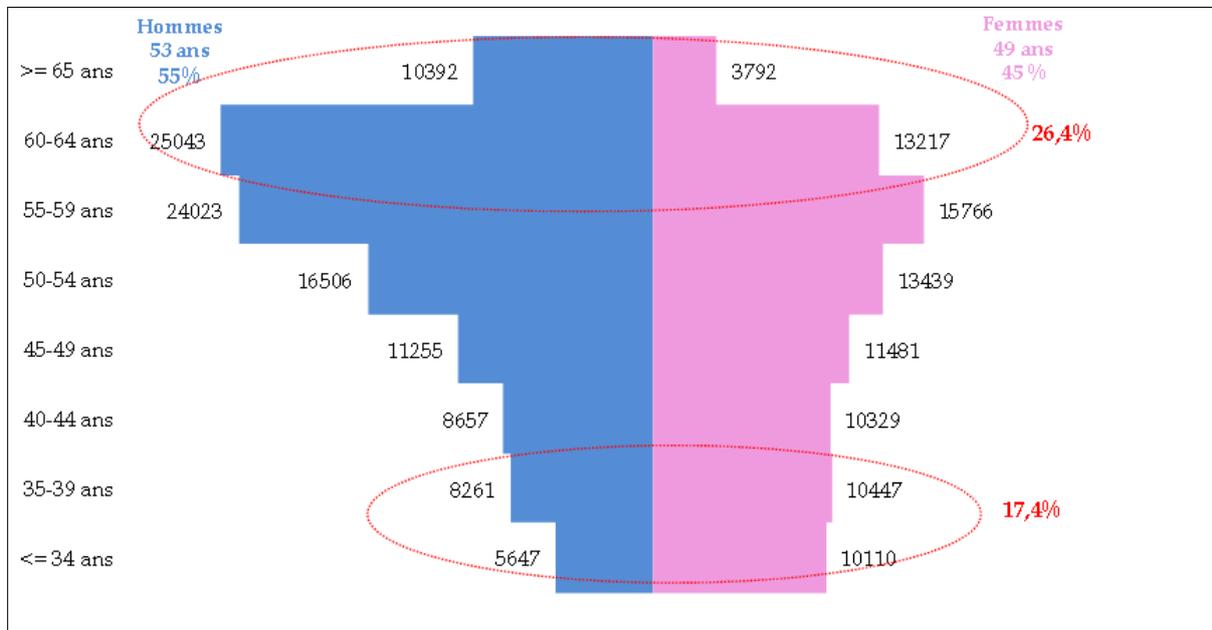
ANNEXE 7

*Pyramide des âges de la population en 2000 et 2030**

* Selon le scénario central (champ : France métropolitaine)



Pyramide des âges des médecins en activité régulière en 2015 – France entière



ANNEXE 8

Comparaison de différents modes de rémunération des médecins

	Paiement à l'acte	Capitation	Salariat
Définition du mode de rémunération	Les revenus dépendent du nombre d'actes effectués, de la composition des actes (plus ou moins rémunérateurs) et du prix des actes (tarifs fixés en France pour les médecins du secteur 1 ; tarifs libres en France pour les médecins du secteur 2 ou aux États-Unis).	Une somme forfaitaire annuelle par patient inscrit auprès du médecin ; son montant peut varier selon les caractéristiques du patient (âge, sexe, maladie chronique, milieu socio-économique...). Elle est indépendante de la fréquence des consultations et du volume de soins prodigués. Le nombre total de patients peut être plafonné.	Un salaire mensuel fixe, basé sur une durée de travail fixée, et indépendant de l'intensité de l'activité pendant ce temps de travail.
Exemples de pays concernés (1)	France (MG + la moitié des MS), Canada, Allemagne, États-Unis	Royaume-Uni (pour les MG)	Finlande (pour les MS), France (pour la moitié des MS), Danemark (pour les MS), Royaume-Uni (pour les MS)
Pour augmenter ses revenus, le médecin doit	Augmenter le nombre d'actes effectués (si les tarifs sont fixés), en augmentant le temps de travail ou en raccourcissant la durée accordée à chaque consultation.	Augmenter le nombre de patients inscrits sur sa liste (si le nombre maximum de patients n'est pas fixé). À nombre de patients fixé, pas de lien entre nombre d'actes et revenu.	Augmenter le nombre d'heures travaillées (heures supplémentaires). À nombre de patients fixé, pas de lien entre nombre d'actes et revenu.
Effets sur les dépenses de santé	<ul style="list-style-type: none"> - Risque de surproduction de soins : incitation à la multiplication des actes pour augmenter les revenus ; - Incitation à la demande induite (quand la densité est élevée ou quand les tarifs des actes diminuent) ; - Sans « gate-keeper », les patients ont la possibilité de consulter plusieurs médecins pour une même maladie ; - Niveau de dépense connu <i>ex-post</i>. 	<ul style="list-style-type: none"> - Aucune incitation à la multiplication des actes et à la demande induite ; - Maltrise du niveau de dépense <i>ex-ante</i> ; - Systèmes de paiement moins coûteux que le paiement à l'acte. 	
Effets sur la qualité des soins	<ul style="list-style-type: none"> - Incitation à répondre à la demande et à satisfaire les besoins des patients ; - Soins de qualité ; - Incitation à la productivité (effet néfaste si la durée de la consultation est positivement corrélée à la qualité des soins) ; - Aucune incitation à la prévention : actes curatifs plus que préventifs. 	<ul style="list-style-type: none"> - Incitation à satisfaire les besoins des patients ; - Faible incitation à la qualité : risque de trop réduire le volume de soins prescrits, le nombre et la durée des consultations si le médecin est responsable d'un budget global (qui inclut aussi les prescriptions) ou de reporter les patients vers d'autres structures (spécialistes, hôpital) si ce n'est pas le cas ; - Aucune incitation à la productivité - Incitation à la prévention et à la prise en charge globale du patient (susceptible de limiter leur production d'actes et donc leur effort). 	<ul style="list-style-type: none"> - Faible incitation à répondre à la demande et à satisfaire les besoins des patients ; - Faible incitation à la qualité : risque de réduire le temps des consultations et le volume de soins prescrits ; - Incitation à minimiser le nombre de consultations (création de files d'attente) ; - Aucune incitation à la productivité (salaire fixe).
Effets sur l'accès aux soins	<ul style="list-style-type: none"> - Les dépassements et, plus généralement, la multitude des tarifs des actes médicaux peuvent creuser les inégalités d'accès aux soins. 	<ul style="list-style-type: none"> - Incitation à la sélection des patients les moins « à risque » (d'autant plus lorsque le forfait inclut aussi les médicaments et soins prescrits par le médecin). 	<ul style="list-style-type: none"> - Incitation à la sélection des patients les moins « à risque ».

Notes de lecture :

(1) Il s'agit ici du mode de paiement dominant pour les médecins de chacun des pays. Ainsi, aux États-Unis, la majorité des médecins généralistes et spécialistes sont payés à l'acte, mais certains sont payés à la capitation ou sont salariés.

(2) MG = médecin généraliste ; MS = médecin spécialiste.

ANNEXE 9

Brochures d'information élaborées par le centre hospitalier spécialisé de Saint-Egrève en collaboration avec la Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles

Ce qu'il faut savoir ...

- Si vous prenez des anxiolytiques,
- Ne consommez pas d'alcool
 - Soyez prudente dans vos activités
 - Soyez très prudent.
- Ne conduisez pas sans l'avis de votre médecin.



N'interrompez jamais votre traitement brusquement, même si vous vous sentez mieux.

Parlez en à votre médecin qui vous guidera pour l'arrêter progressivement en toute sécurité.

Vous êtes seul(e) à pouvoir expliquer ce que vous ressentez, et seul votre médecin sait comment manier les médicaments. **Coopérer est essentiel.**

Vous pouvez noter ici, vos réflexions sur votre traitement et votre maladie, afin de les aborder avec votre médecin lors de votre prochaine consultation.

.....

.....

.....

.....

Votre anxiolytique est :



Brochure destinée aux patients

L'INDISPENSABLE A CONNAITRE SUR LES ANXIOLYTIQUES



Vous souffrez d'anxiété

Vous ressentez des angoisses, une inquiétude exagérée, persistante et incontrôlable. Cela peut s'accompagner de différentes sensations désagréables : gorge serrée, étouffement, palpitations, tensions musculaires, tremblements, transpiration...

Les bénéfices des anxiolytiques

Les anxiolytiques permettent de diminuer ou d'éliminer vos manifestations d'anxiété ; ils ne guérissent pas l'anxiété ; ils ne font que soulager les manifestations de façon temporaire.

Leur action se manifeste environ 30 minutes après la prise du médicament.

Les effets secondaires des anxiolytiques

Vous pouvez ressentir des effets indésirables gênants, mais sans gravité. Vous devez apprendre à les connaître pour en informer votre médecin.

- **des effets bénins mais assez fréquents**
 - somnolence en journée ou baisse de la vigilance
 - confusion, vertiges
 - sensation de faiblesse ou fatigue musculaire
 - difficultés de concentration
- **des effets plus rares**
 - maux de tête
 - nausées, vomissements
 - irritabilité, agressivité
 - éruption cutanée ...

L'utilisation prolongée des anxiolytiques peut favoriser la survenue de dépendance et de troubles de mémoire. Leur durée d'utilisation doit donc être limitée.

Leur arrêt se fait sous contrôle médical. Un arrêt brutal risque d'entraîner un phénomène de rebond : réapparition de l'anxiété, agitation et tremblements.

Conseils pour diminuer votre anxiété

Veillez à une hygiène de vie adaptée



- Evitez la consommation d'excitants : café, thé, boissons ou cola, drogues ...
- Evitez les situations de stress

Pratiquez des activités relaxantes

- Activités sportives, marche à pied
- Sophrologie, relaxation, yoga ...
- Activités artistiques : musique, peinture, écriture ...



Une utilisation prolongée des somnifères peut vous en rendre **dépendant** et peut entraîner la survenue de **pertes de mémoire**. Leur utilisation doit par conséquent être limitée.



Vous êtes seul(e) à pouvoir expliquer ce que vous ressentez, et seul votre médecin sait comment manier les médicaments. **Coopérer est essentiel**

Vous pouvez noter ici, vos réflexions sur votre traitement et votre maladie, afin de les aborder avec votre médecin lors de votre prochaine consultation.

.....

.....

.....

.....

Votre somnifère est :



Brochure destinée aux patients

L'INDISPENSABLE A CONNAITRE SUR LES SOMNIFERES



Vous souffrez de troubles du sommeil

Le sommeil est indispensable à notre équilibre. Il n'existe pas de durée « normale » de sommeil. Chacun a son rythme, qu'il faut respecter, tout en sachant que la durée de sommeil diminue progressivement avec l'âge, de façon naturelle.

Vous avez des difficultés à vous endormir, la durée de votre sommeil s'est beaucoup raccourcie, la qualité de votre sommeil s'est détériorée : vous souffrez de troubles du sommeil.

CE 09 100 - 1001 SART BREVET Code - Standard Brochure Patients 01-10-2010 CSD012 ENFO 02A.fr

Conseils pour un bon sommeil

- > couchez-vous tous les jours à la même heure et réveillez-vous aussi à la même heure
- > profitez d'une activité physique pendant la journée (1/2 heure à 1 heure de marche)
- > dormez dans une chambre fraîche

-
- > évitez la consommation d'excitants : café, thé, boissons au cola ...
 - > évitez de faire plusieurs siestes dans la journée
 - > ne regardez pas la télévision trop tard, car elle stimule votre éveil

Les bénéfices des somnifères



Les **somnifères**, aussi appelés **hypnotiques**, induisent la venue du sommeil et permettent de régulariser sa durée. Ces médicaments agissent vite, 15 à 30 minutes après la prise.

Ce n'est qu'au moment où vous vous couchez que vous devez prendre votre médicament.

Si le comprimé que vous avez avalé ne vous a pas paru efficace, **vous ne devez pas en reprendre d'autres**. **Contactez votre médecin : il saura adapter votre traitement.**

Les effets secondaires des somnifères

Vous pouvez ressentir des effets indésirables gênants, mais sans gravité. Vous devrez apprendre à les connaître pour en informer votre médecin.



- **des effets bénins mais assez fréquents**
 - > somnolence en journée ou baisse de la vigilance
 - > difficultés de concentration
 - > sensation de faiblesse ou fatigue musculaire
 - > confusion, vertiges
- **des effets plus rares**
 - > maux de tête
 - > goût métallique
 - > nausées, vomissements ...

En cas d'éruption cutanée, de démangeaison, d'irritabilité ou d'agressivité **Contactez votre médecin**

Si vous prenez des somnifères, **Attention !**



- > Ne consommez pas d'alcool
- > Soyez prudent dans vos activités



> La conduite de véhicules est fortement **déconseillée**. Pour la reprise de la conduite, demandez l'avis d'un médecin.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

RESUME

Depuis les années 1960, les benzodiazépines sont des molécules médicamenteuses largement utilisées dans les pays industrialisés, en particulier en France. Elles sont principalement prescrites par les médecins généralistes dans le traitement des troubles anxieux et de l'insomnie. Si leur efficacité à court terme est largement reconnue, leur utilisation sur le long terme est plus discutable. En effet, au fil des années leur consommation est devenue problématique de part le manque de pertinence clinique de certaines prescriptions et le phénomène de dépendance qu'elles peuvent impliquer. Cela a mené à une surconsommation de ces molécules dont les enjeux pour la santé publique sont considérables. Ce travail propose donc de faire un état des lieux de la consommation des benzodiazépines en France et de ses enjeux, puis de mettre en évidence les déterminants de leur prescription en médecine générale, afin de dégager des perspectives d'amélioration de cette prescription et de lutte contre la dépendance.

DISCIPLINE

Pharmacie

MOTS – CLES

Benzodiazépine, anxiolytique, hypnotique, prescription, médecine générale, dépendance, sevrage, consommation

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Site Carreire – 146 rue Léo Saignat

33076 BORDEAUX