



HAL
open science

Déterminants de la prescription de benzodiazépines dans le sevrage en alcool : enquête chez les médecins généralistes des Pays de la Loire

Amélie Julien

► **To cite this version:**

Amélie Julien. Déterminants de la prescription de benzodiazépines dans le sevrage en alcool : enquête chez les médecins généralistes des Pays de la Loire. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-03593077

HAL Id: dumas-03593077

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03593077>

Submitted on 23 Mar 2022

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.

IMPORTANT : OBLIGATIONS DE LA PERSONNE CONSULTANT CE DOCUMENT

Conformément au *Code de la propriété intellectuelle*, nous rappelons que le document est destiné à un **usage strictement personnel**. Les "analyses et les courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information" sont autorisées sous réserve de mentionner les noms de l'auteur et de la source (article L. 122-4 du *Code de la propriété intellectuelle*). Toute autre représentation ou reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit, est illicite.

De ce fait, nous vous rappelons notamment que, **sauf accord explicite** de l'auteur de la thèse ou du mémoire, **vous n'êtes pas autorisé** à rediffuser ce document sous quelque forme que ce soit (impression papier, transfert par voie électronique, ou autre). Tout contrevenant s'expose aux peines prévues par la loi.

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2021

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES de MEDECINE GENERALE

par

Amélie JULIEN

Présentée et soutenue publiquement le 11 janvier 2022

**Déterminants de la prescription de benzodiazépines dans le sevrage en alcool :
enquête chez les médecins généralistes des Pays de la Loire**

Présidente du jury : Madame la Professeure Marie GRALL-BRONNEC

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Thomas DI MARIA

Remerciements

À Madame la Professeure Marie Grall-Bronnec,
Merci d'avoir accepté de présider ce jury, merci pour votre réactivité. Je suis honorée que vous ayez accepté de juger mon travail.

À Madame la Professeure Caroline Victorri-Vigneau,
Merci d'avoir accepté de faire partie du jury. Je suis honorée de votre présence.

À Monsieur le Docteur Jean-Pascal Fournier,
Merci pour ton aide et ta réactivité tout au long de la réalisation de ce travail. Tu as su répondre à mes nombreuses interrogations et tes conseils ont toujours été précieux et avisés. Je suis honorée de ta présence dans ce jury.

À Madame le Docteur Pascale Chauvin-Grelier,
Merci d'avoir accepté de juger mon travail, merci pour ta bienveillance. Je suis honorée d'avoir pu assister à tes cours, qui restent une base dans ma pratique quotidienne.

À Monsieur le Docteur Jérôme Michenaud,
Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury, c'est auprès de ta pratique que mon attrait pour l'addictologie s'est confirmé. Merci d'avoir partagé ta vision de la médecine générale avec moi, c'est une expérience que je n'oublierai pas.

À Monsieur le Docteur Thomas Di Maria,
Merci d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse et d'avoir proposé cette idée de travail. Tu t'es lancé dans l'aventure avec moi, n'ayant jamais dirigé de thèse auparavant, ce qui demandait du courage ! Merci pour ta confiance.

Liste des abréviations	5
Liste des tableaux et figures	6
INTRODUCTION	7
A. Alcool et Consommation d'alcool	7
1. Définitions	7
2. Données épidémiologiques en France	7
3. Etat des lieux en Pays de la Loire	9
4. Données épidémiologiques dans le monde	10
5. Classification des usages en France	10
6. Le syndrome de sevrage en alcool	12
B. Benzodiazépines et consommation de benzodiazépines	14
1. Définitions	14
2. Données épidémiologiques	16
3. Dépendance et mésusage des benzodiazépines, un enjeu de santé publique	16
4. Double addiction benzodiazépine et alcool	17
5. Caractéristiques de l'OXAZEPAM et du DIAZEPAM	19
C. Le médecin généraliste et la prise en charge du TUA	21
1. Médecin généraliste, pivot de la prise en charge	21
2. Formation à l'addictologie et DES de médecine générale	22
D. Justificatif de l'étude	23
MATERIEL ET METHODE	24
A. Type d'étude	24
B. Population cible	24
C. Questionnaire	24
D. Recueil des données	26
E. Analyse statistique	26
RESULTATS	30
A. Caractéristiques de l'échantillon comparée à celles de la population cible	30

B. Réponses de la vignette clinique	33
C. Questions isolées	36
D. Questions de sondage a modalité de réponse ordinale	39
E. Questions à modalité de réponse variable (Echelle de Likert)	40
F. Fréquence et motif de renouvellement d'une Benzodiazépine	41
G. Ressenti des MG vis-à-vis de leurs pratiques	42
H. Analyse statistique pour les questions à modalité de réponse ordinales	44
I. Analyse statistique pour les questions à modalité de réponses variables	49
DISCUSSION	51
A. Résumé des résultats	51
B. Forces de l'étude	53
C. Limites de l'étude	55
D. Comparaison des résultats avec la littérature	57
CONCLUSION	65
BIBLIOGRAPHIE	66
ANNEXES	73

Liste des abréviations

ANDPC	Agence Nationale du Développement Professionnel Continu
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
AUDIT	<i>Alcohol Use Disorder Identification Test</i>
AUDIT-C	<i>Alcohol Use Disorder Identification Test - Court</i>
BZD	Benzodiazepine
CDA	Consommation Déclarée d'Alcool
CEIP	Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance
CIWA - Ar	<i>Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol,- revised</i>
CSAPA	Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie
DALYs	<i>Disability-Adjusted Life Year (DALY)</i> : Esperance de vie corrigée de l'incapacité : à l'espérance de vie est soustrait le nombre d'années « perdues » à cause de la maladie, du handicap ou d'une mort précoce.
DDJ	Dose Définies Journalières
DPC	Développement Professionnel Continu
DREES	Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques
DSM-5	Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux - 5e édition (<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>)
FACE	Formule pour Approcher la Consommation d'alcool par Entretien
HAS	Haute autorité de santé
INCa	Institut National du Cancer
MG	Médecin Généraliste
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NNS	Nombre Nécessaire de Sujets
OFDT	Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies
OH	Alcool
OMG	Observatoire de Médecine Générale
OMS	Organisation Mondiale de la Santé (<i>WHO - World Health Organisation</i>)
ONDAM	Objectif National des Dépenses d'Assurance Maladie
OPEMA	Programme d'Observation des Pharmacodépendances En Médecine Ambulatoire
OPEPS	Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé
OPPIDUM	Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse
OSIAP	Ordonnances Suspectes Indicateurs d'Abus Possible
SFA	Société Française d'Alcoologie
SFMG	Société Française de Médecine Générale
SNC	Système Nerveux Central
SPA	Substance Psycho-Active
TP	Taux de Prothrombine
TUA	Trouble de l'Usage d'Alcool

Liste des tableaux et figures

Tableau 1 - Caractéristiques de l'échantillon (N = 102) comparé à la population cible	32
Tableau 2 – effectifs des sous-groupes (N = 102).....	32
Tableau 3 – Analyse statistique pour la totalité des répondants (N = 102).....	45
Tableau 4 - Analyse statistique comparant la distribution de réponse	48
Tableau 5 - Analyse statistique (Khi ²) sur les modalités de réponses variables	50
Figure 1 Pyramide des âges : Répartition par tranche d'âge et par sexe (Pays de la Loire)30	
Figure 2 Pyramide des âges de l'échantillon (N = 102).....	31
Figure 3 Question "En plus de la vitaminothérapie, quelle molécule prescrivez-vous ? " (N = 102). 33	
Figure 4 Raisons de prescription pour DIAZEPAM (N = 37) question à choix multiples.....	34
Figure 5 Raisons de prescription pour OXAZEPAM (N = 58) question à choix multiple.	34
Figure 6 Raisons de prescription pour OXAZEPAM Catégorisation des répondants	35
Figure 7 Durée de prescription des BZD - (N = 95)	35
Figure 8 Contre -indications de l'OXAZEPAM Totalité des répondants N = 102.....	36
Figure 9 - Contre -indications du DIAZEPAM Totalité des répondants N = 102	36
Figure 10 Question - Prise en charge médicamenteuse initiale (N = 102).....	37
Figure 11 Quelle prise en charge face à un mésusage d'OXAZEPAM ? (N = 102)	38
Figure 12 Catégorisation de la population ayant proposé une demi-vie longue	38
Figure 13 Raisons les plus pertinentes pour prescrire DIAZEPAM contexte de sevrage (N = 102)..	39
Figure 14 Raisons les plus pertinentes pour prescrire OXAZEPAM contexte de sevrage (N = 102).	39
Figure 15 Question de sondage échelle de Likert (N = 102).....	40
Figure 16 Fréquence de renouvellement d'ordonnance contenant une BZD (N = 102)	41
Figure 17 Question à choix unique : Principale raison justifiant le renouvellement (N = 102)	42
Figure 18 Question de sondage "Vous sentez-vous à l'aise dans la PEC du sevrage en alcool ? ".....	42
Figure 19 Question de sondage "Estimez-vous avoir besoin de formation complémentaire ? "	43
Figure 20 Rassemblement des réponses en deux modalités pour l'analyse comparative (N = 102) ...	44
Figure 21 Rassemblement des réponses en deux modalités pour l'analyse comparative (N = 102) ...	44
Figure 22 Rassemblement des distributions de réponses pour l'analyse comparative (N = 102).....	49

INTRODUCTION

A. Alcool et Consommation d'alcool

En France, la consommation de boissons alcoolisées est intégrée aux pratiques culturelles, mais elle est aussi à l'origine de risques sanitaires et sociaux majeurs (1).

1. *Définitions*

L'alcool est une substance psychoactive, c'est-à-dire qu'elle altère, lorsqu'elle est ingérée, les processus mentaux, comme les fonctions cognitives, ou l'affect (2).

Elle a des conséquences néfastes sur de nombreux organes : toxicité cérébrale, carence vitaminique, insuffisance hépatique, cardiomyopathie, dépression immunitaire ainsi que des troubles induits (traumatismes crâniens, accidents)

C'est une substance pouvant être génératrice de dépendance. Certains modes d'usage d'alcool peuvent être à l'origine de dommages sociaux et médicaux, aussi bien psychiatriques que non psychiatriques (3).

2. *Données épidémiologiques en France*

a) Consommation régulière

En France, l'alcool est la substance psychoactive la plus consommée en population générale adulte et la plus consommée à l'âge de 17 ans (4).

Les usagers réguliers d'alcool en 2014 sont au nombre de **8,7 millions**. (4)

Même si la quantité moyenne d'alcool consommée en France a été divisée par deux en 50 ans (11,8 litres d'alcool pur par habitant et par an en 2012, contre 27,4 litres en 1960), cette consommation reste importante : elle est supérieure de 20% par rapport à la moyenne de l'Union Européenne (5).

Les modes de consommation évoluent, notamment chez les jeunes, et les alcoolisations ponctuelles importantes augmentent :

En 2014, ces alcoolisations massives concernent 7 jeunes sur 10 de 18 à 25 ans. (6)

b) Trouble de l'usage d'alcool

L'avis d'expert publié en 2017 par l'institut National du Cancer (INCa) conjointement avec l'agence de Santé Publique France montre qu'environ $\frac{1}{4}$ de la population adulte française, soit **10 millions** de personnes, ont une consommation supérieure aux seuils définis par la Société Française d'Alcoologie (SFA) (7).

- Environ 4 à 4,5 millions des adultes ont un usage nocif d'alcool (10% de la population adulte)
- Environ 1,5 million des adultes présentent une dépendance à l'alcool, ce qui représente environ 3,5 à 4 % de la population adulte française (8,9).

c) Conséquences liées à la consommation d'alcool

En France, la consommation d'alcool est la deuxième cause de mortalité évitable, après le tabac. Elle est responsable d'une surmortalité d'environ 49 000 personnes par an, que ce soit de manière directe ou indirecte (6,10).

Chez les sujets présentant une dépendance à l'alcool, l'espérance de vie est réduite en moyenne de 20 ans (1).

Au total, 13 % des décès masculins et 5 % des décès féminins sont attribuables à l'alcool, et celui-ci représente la première cause d'hospitalisation en France (10,11).

Un rapport issu de l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT) datant de 2015 (12), a pu estimer le coût des séjours hospitaliers liés à l'alcool, qui s'élevait en 2012 à un total de 2,64 milliards d'euros : cela représente environ 3,6% de l'ONDAM (Objectif National de Dépenses d'Assurance Maladie) hospitalier total.

Aux hospitalisations peuvent s'ajouter les coûts de la précarisation, du traitement juridictionnel des affaires, des conséquences pour les victimes d'accident routier et autres répercussions en lien direct avec une consommation d'alcool sur la voie publique.

En 2014, le « coût social » de l'alcool est de 120 milliards d'euros. Mais l'alcool représente également des recettes importantes pour l'état français, grâce aux taxations.

Le même rapport de l'OFDT estime à 3,2 milliards d'euros par an, le montant des droits indirects perçus sur l'alcool, hors taxe sur la valeur ajoutée.

3. *Etat des lieux en Pays de la Loire*

Il existe un contraste entre les prévalences quotidiennes et hebdomadaires de consommation d'alcool chez les 18-75 ans.

a) Consommation quotidienne : une prévalence moins élevée

- La région Pays de la Loire présente une prévalence de consommation à 8,1%, qui est significativement moins élevée que celle des autres régions métropolitaines qui s'élève en moyenne à 10,0 % (13).

b) Consommation hebdomadaire : une prévalence parmi les plus élevées

Cependant, les prévalences hebdomadaires de consommation figuraient parmi les plus élevées de France : 28 % chez les femmes, 60 % chez les hommes.

- Parmi les jeunes adultes (18-30 ans), les prévalences hebdomadaires s'élevaient à 41% contre 36% en moyenne dans les autres régions de France.

- Un jeune adulte sur 10 en Pays de la Loire déclarait un épisode d'alcoolisation importante (> 5 verres) au moins une fois par semaine.

c) Indicateur de morbi-mortalité

Pour les pathologies en lien avec l'alcool, d'après les indicateurs de morbi-mortalité, la région se situe au 3e rang des 13 régions françaises, avec :

- 30 passages aux urgences chaque jour (71 % d'intoxications éthyliques aiguës),

- Une sur-incidence et surmortalité chez l'homme des cancers des lèvres, bouche, pharynx et œsophage, comme dans les autres régions du Nord-Ouest du pays (13).

4. *Données épidémiologiques dans le monde*

L'OMS a sorti en 2018 un rapport sur l'état de la consommation d'alcool dans le monde (14) :

- La consommation individuelle de la population mondiale (âgée de 15 ans et plus) se stabilise à 6,4 L d'alcool pur par habitant depuis 2010 (contre 5,5 L en 2005)
- Les pays d'Europe possèdent les niveaux les plus élevés de consommation d'alcool pur par habitant, (9,8 L d'alcool pur par habitant en 2016)
- 3,5% de la population mondiale présente un trouble de l'usage d'alcool (TUA), soit environ 237 millions d'hommes, et 46 millions de femmes.

En France, malgré une relative tendance globale à la baisse concernant les alcoolisations ponctuelles importantes (ou "*Binge drinking*") et la mortalité relative à l'usage d'alcool depuis 2010, il n'y a pas de réel progrès concernant la consommation individuelle annuelle d'alcool pur dans le monde, et la part attribuable des décès dus à l'alcool est toujours élevée et ne peut s'avérer acceptable (14).

Le rapport détaillé de l'OMS est disponible en ANNEXE 1.

En raison de ces chiffres importants, la consommation problématique d'alcool en France reste toujours un enjeu de santé publique.

5. *Classification des usages en France :*

Plusieurs classifications internationales existent pour classer les usages et différencier le trouble de l'usage de l'abus et dépendance. Elles ont évolué depuis les années 1990, mais la terminologie des usages reste encore hétérogène sur le plan international en 2020.

La SFA propose de classer les pratiques de consommation d'alcool par niveau de risque croissant :

a) Usage simple (usage non dommageable)

L'usage simple est défini comme un usage asymptotique, inférieur aux seuils de risques recommandés en France, n'entraînant pas de risque sur le plan social ou médical. L'unité de mesure servant à définir ces seuils de risques est le « verre-standard », correspondant à 10 grammes d'alcool pur (15).

Sur la base de données internationales, la SFA a retenu des seuils de risque. Ces seuils sont définis par :

- ≤ 4 verres-standard par occasion lors d'un usage ponctuel
- ≤ 21 verres-standard par semaine pour un homme (3 verres par jour en moyenne)
- ≤ 14 verres-standard par semaine pour une femme (2 verres par jour en moyenne)
- Avec la notion d'un jour d'abstinence par semaine.

b) Mésusage

- Parmi le mésusage, on distingue : l'usage à risque, l'usage nocif et le trouble de l'usage.

- Usage à risque

Il définit l'usager ayant des niveaux de consommation supérieurs aux seuils donnés ci-dessus, mais restant asymptomatique.

Néanmoins, ces niveaux de consommation exposent le sujet et son entourage à des conséquences négatives, secondaire à la consommation aigue (accident de la route, violences en état d'ébriété) ou à la consommation chronique (complications somatiques, psychologiques, sociales)

- Usage nocif

L'usager a des niveaux de consommation supérieurs aux seuils, avec des conséquences et dommages médicaux et/ou sociaux pour le sujet lui-même ou son entourage.

La consommation est répétée, mais l'usager n'atteint pas les critères de trouble de l'usage.

Cet usage présente un caractère pathologique dans le sens où il est défini par la répétition de la consommation et le constat des dommages induits.

- Trouble de l'usage d'alcool

Le trouble de l'usage d'alcool (TUA) est un nouveau terme introduit par la 5^e édition du Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux, (DSM-V) et remplace le terme ancien de dépendance.

Il est défini par une prise répétée d'alcool malgré les conséquences néfastes liées à cette consommation, qu'elles soient physiques, psychiques ou sociales.

Le TUA englobe la notion de dépendance physique et psychique :

- La dépendance physique se caractérise par l'apparition de troubles physiques (syndrome) lors du sevrage du médicament ou lors de l'administration d'un antagoniste du médicament (16,17).
- La dépendance psychique correspond à l'apparition d'un état compulsif poussant à prendre le médicament pour avoir des sensations de plaisir, ou pour soulager les effets désagréables de sa suppression (16,17).

Le TUA est associé à la notion de vulnérabilité individuelle (psychique, environnementale, génétique...) qui fait que chaque sujet ne va pas forcément devenir dépendant (18).

Le DSM-V propose un diagnostic de TUA à 11 critères (voir Annexe 2)

Il décrit trois niveaux de sévérité :

- faible (au moins 2 critères présents)
- modéré (au moins 4)
- sévère (au moins 6)

6. *Le syndrome de sevrage en alcool*

a) Définition et manifestations cliniques

Le sevrage se définit comme l'arrêt de la consommation d'alcool, qu'il soit accidentel ou qu'il s'inscrive dans une perspective thérapeutique chez la personne ayant un TUA (15).

Il recouvre toutes les manifestations cliniques survenant dans les suites immédiates ou différées, jusqu'au dixième jour suivant l'arrêt d'alcool.

Ces manifestations traduisent un état de manque psychique, comportemental, et physique.

Sur le plan clinique, ce sevrage se traduit par plusieurs symptômes associés de manière variable :

- Troubles psychiques : anxiété, agitation, irritabilité, insomnie, cauchemars.
- Troubles neurovégétatifs : sueurs, tremblements, tachycardie, hypertension artérielle, anorexie, nausées, vomissements.

Dans les heures qui suivent, ce tableau peut s'aggraver ou se compliquer, on parle alors de sevrage sévère :

- Trouble de la concentration, de la mémoire, du jugement
- Hyperthermie
- Hallucinations,
- Convulsions,
- *Delirium tremens*

Le syndrome de sevrage est le plus souvent résolutif spontanément ou sous traitement en deux à cinq jours.

Le traitement préventif des manifestations cliniques et psychiques des signes de sevrages repose sur les benzodiazépines (BZD) (15).

La mortalité liée au syndrome de sevrage alcoolique pouvait aller jusqu'à 35% pour les sevrages sévères, en l'absence de traitement adapté (19).

La mise en place de traitement par BZD accompagné de soins de supports (hydratation, vitaminothérapie, sédation) a permis de diminuer ce taux à 5%. Cette mortalité est le plus souvent une mortalité indirecte, du fait de complications liées aux convulsions, aux troubles du rythme cardiaque, à des infections, ou à des comorbidités préexistantes (15).

b) L'évaluation et la prise en charge des signes de sevrage

Il existe des échelles d'évaluation validées sur le plan international, comme la *Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol, revised* (CIWA-Ar) permettant d'apprécier objectivement la sévérité d'un syndrome de sevrage en alcool (20).

En France, le score de Cushman, (voir ANNEXE 3), est le plus souvent utilisé en ambulatoire ou en hospitalier. Il permet d'apprécier la gravité d'un syndrome de sevrage en alcool grâce à une évaluation clinique, ainsi que l'efficacité des traitements du sevrage. (18)

Ce mode d'approche centrée sur l'apparition et l'intensité des symptômes permet de diminuer la posologie de BZD utilisée ainsi que la durée du traitement, contrairement à un protocole standardisé (21).

Un score en dessous de 7 points signe un état clinique contrôlé, un score au-dessus de 7 points un état clinique non contrôlé, avec nécessité d'augmenter les doses de BZD.

Un score au-dessus de 14 points signe un sevrage sévère.

B. Benzodiazépines et consommation de benzodiazépines

1. Définitions

Les benzodiazépines (BZD) sont une famille de molécules pharmacologiquement actives, agissant sur le système nerveux central (SNC). Elles ont des propriétés anxiolytiques, sédatives, myorelaxantes et anticonvulsivantes (22,23).

Ce sont les molécules les plus largement prescrites dans le groupe des hypnotiques, sédatifs et anxiolytiques.

Ces médicaments sont commercialisés depuis les années 1960, et font partie des médicaments psychotropes. Ils ont peu à peu remplacé les barbituriques, d'utilisation plus dangereuse et risquée (16,18,23).

Les conformations varient d'une molécule à l'autre ce qui leur confère leur activité spécifique et des paramètres pharmacocinétiques différents. Elles sont métabolisées au niveau hépatique, donnant des métabolites actifs ou inactifs. Leur élimination est principalement par voie rénale (24).

Prises à forte dose ou de manière régulière pendant une durée trop longue période, elles entraînent une dépendance, et leur arrêt brutal peut exposer à un syndrome de sevrage (20).

a) Indication de prescription

Les BZD ont de nombreuses indications, utilisées comme anxiolytiques, sédatifs, hypnotiques, et également dans le sevrage de l'alcool (17,25).

Les BZD sont également utilisées comme médication adjuvante, notamment en association avec des antidépresseurs dans les syndromes dépressifs caractérisés (26).

b) Contre-indications

Les pathologies respiratoires (insuffisance respiratoire, apnée du sommeil non appareillée) ainsi que les pathologies musculaires comme la myasthénie, contre indiquent l'usage de ces molécules, car elles ont une action dépresseur et myorelaxante sur les muscles respiratoires.

L'insuffisance hépatique aiguë, sévère et chronique : pour les BZD à demi-vie longue, la diminution de la fonction métabolisante du foie majore les effets des BZD par accumulation des métabolites actifs, et le risque de survenue le cas échéant d'une encéphalopathie hépatique.

Des précautions d'emploi sont de rigueur chez les populations fragiles (âges extrêmes : nourrissons, personnes âgées, et les patients présentant une polyaddiction) pour lesquelles les conséquences cliniques seront plus fréquentes, et plus importantes (27).

c) Mécanisme de la pharmacodépendance aux BZD

Tout comme l'alcool, les BZD entraînent une dépendance psychique et physique, ainsi qu'une tolérance pharmacologique. Cette tolérance survient lors d'une consommation chronique, entraînant une désensibilisation des récepteurs sur lesquels se fixent les BZD, avec pour conséquence de devoir augmenter la dose du médicament afin d'en ressentir les effets antérieurs (8,20,21).

d) Syndrome de sevrage aux BZD :

Comme avec l'alcool, un arrêt brutal des BZD dans un contexte de consommation chronique supérieur à 6 semaines, peut entraîner des symptômes de sevrage. Les symptômes sont en miroir des effets des BZD (16,25) :

- Troubles du sommeil, insomnie,
- Agitation, anxiété, irritabilité,
- Anorexie,
- Tremblement et sueurs
- Douleurs musculaires
- Crise d'épilepsie
- *Delirium Tremens*

2. *Données épidémiologiques*

Les benzodiazépines font l'objet d'une attention particulière des autorités sanitaires, du fait de l'importance de leur consommation en France, de leur profil de sécurité d'emploi et de certains usages problématiques ou détournés.

En date du 1^{er} janvier 2015, 20 molécules sont commercialisées en France.

De nombreuses mesures ont été déjà prises pour améliorer le bon usage, maîtriser la consommation et éviter l'usage détourné de ces molécules. (26),(28).

Ainsi les rapports de l'Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé (OPEPS) de 2006 (28), complété par le rapport de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) sorti en 2012 (29) constatent sur les 10 dernières années une banalisation du recours aux médicaments psychotropes :

- Un français sur cinq en consommerait chaque année,
- Avec une durée d'exposition plus longue que recommandé pour un grand nombre de patients. (Un peu plus de 22% des sujets interrogés ayant une durée de prescription supérieure à 6 mois)

Le rapport de l'ANSM réactualisé en 2017 utilise les données provenant de l'assurance maladie : le nombre d'utilisateurs reste encore très élevé (26) :

- En 2015, environ 13,4 % de la population française a consommé au moins une fois une benzodiazépine quelle que soit l'indication.
- 90% des prescriptions de BZD sont effectuées par des médecins libéraux.
-

Parmi ces médecins libéraux, 90% sont des généralistes (26).

3. *Dépendance et mésusage des benzodiazépines, un enjeu de santé publique*

a) Abus et pharmacodépendance

Généralement bien tolérée, l'addiction aux BZD peut prendre des allures très diverses, n'est pas forcément dose-dépendante et peut déjà survenir aux doses thérapeutiques, comme souligné par plusieurs études (29,30).

b) Sevrage aux BZD

Le sevrage aux BZD peut apparaître dès le premier mois d'utilisation de BZD, et augmente pour être à son risque maximal à 6 mois d'utilisation. Le sevrage survient notamment lors d'une décroissance trop rapide.

Environ 1/3 des utilisateurs chroniques de BZD pourront développer un syndrome de sevrage à un moment donné (25).

c) Enquêtes de pharmacovigilance

En France, plusieurs enquêtes ont été réalisées sous l'initiative de la pharmacovigilance et de l'addictovigilance afin de suivre l'évolution du potentiel de mésusage de plusieurs molécules, notamment les BZD :

Celles-ci sont régulièrement citées parmi les 10 premières substances retrouvées :

- Dans les enquêtes OPPIDUM de 2014 et 2015 (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) (31) avec notamment en 2012 l'OXAZEPAM qui était la 2^e BZD à être détournée de son usage médicamenteux, derrière le FLUNITRAZEPAM (32).
- Dans l'enquête OSIAP de 2013 (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible) (33).

4. *Double addiction benzodiazépine et alcool*

a) Une proportion qui augmente

La consommation concomitante d'alcool et de BZD est fréquente : l'étude OPPIDUM a recueilli la prise conjointe de plusieurs produits psychotropes entre 2003 et 2004 : sur 2399 sujets et 6894 substances psychoactives, il est retrouvé une prise d'alcool associée aux BZD dans 30 à 35% des cas (31).

Une des explications réside dans la similitude d'action des 2 molécules :

Les BZD activent des cibles pharmacologiques et agissent sur des réseaux neuronaux identiques de ceux activés par la molécule de l'alcool (16).

De fait, les patients peuvent développer une tolérance croisée pour ces 2 types de substances (30).

b) Populations exposées : Les personnes ayant une addiction au préalable

En population générale, une association entre diagnostic de mésusage de médicaments prescrits (tranquillisants, stimulants, antalgiques) et diagnostic d'abus et de dépendance à l'alcool dans la vie entière est fréquemment retrouvée.

Le sens de cette association serait bidirectionnel, soulignant la vulnérabilité des patients ayant un TUA à développer une dépendance médicamenteuse et inversement (28).

Plusieurs études ont récemment été réalisées en France, ayant pour objectif l'évaluation de la prévalence d'une addiction aux BZD dans une population spécifique comme celle présentant un TUA. Ces études ont pu rapporter que la consommation de BZD est beaucoup plus fréquente chez les personnes présentant un TUA que dans la population générale (15,34) :

- Une étude exploratoire réalisée en France dans la région Nantaise en 2016 (35), a évalué la prévalence de mésusage de BZD chez les patients présentant un TUA :
L'étude montre que sur 1005 patients présentant un TUA et intégrant un soin spécialisé en addictologie (ambulatoire ou résidentiel), 413 d'entre eux utilisaient des BZD.
Parmi eux, 217 étaient dépendant à au moins une substance (soit 52,5% des usagers de BZD)
- Une étude prospective monocentrique réalisée dans le service d'addictologie de Montpellier en 2018 a retrouvé un mésusage de BZD important chez les patients initialement hospitalisés pour sevrage d'alcool (36).

Ce profil de patient doublement dépendant devient de plus en plus fréquent en médecine générale, et nécessite une prise en charge en milieu spécialisé, vu la complexité des sevrages face au contexte de poly-addictions avec notamment le risque de complications (37).

La morbidité associée des BZD et de l'alcool dans cette double consommation en fait un enjeu de santé publique important.

5. *Caractéristiques de l'OXAZEPAM et du DIAZEPAM*

Il semble alors pertinent d'explorer ce phénomène de double consommation, et notamment à travers les 2 BZD les plus fréquemment utilisées dans le cadre du sevrage en alcool : l'OXAZEPAM et le DIAZEPAM (15,17)

Malgré leur appartenance à une même famille, elles peuvent avoir des effets cliniques distinctifs, du fait de leurs caractéristiques pharmacologiques :

a) Concept de demi-vie et potentiel de dépendance

OXAZEPAM est une BZD ayant une demi-vie d'environ 8h dite "demi-vie courte". Sa métabolisation ne génère pas de métabolites actifs, donc présente peu de risque d'accumulation, et est classiquement indiquée chez certaines populations : personnes âgées, insuffisants hépatiques (27).

DIAZEPAM est une BZD ayant une demi-vie d'environ 32-47h, dite "demi-vie longue". Sa métabolisation génère des métabolites actifs, dont certains de demi-vie pouvant atteindre jusqu'à 150 heures, avec un risque d'accumulation dans l'organisme en cas de défaut d'élimination (personnes âgées, insuffisance hépatique) (27).

(La transformation du DIAZEPAM en ses métabolites actifs est décrite plus en détail en ANNEXE 5, **figure 23**).

Ces différences pharmacologiques peuvent avoir des conséquences dans la prise en charge des patients souffrant d'un TUA :

Plusieurs études internationales, les premières publiées dans les années 1990, les plus récentes datant de 2018, constatent notamment :

- Que le potentiel de dépendance aux BZD est plus important avec des BZD de demi-vie courte par rapport à des BZD de demi-vie longue (38–41).

- Que le rebond d'anxiété à l'arrêt d'une BZD de demi-vie courte est plus probable et plus intense, et que la demi-vie courte favorise la survenue d'un syndrome de sevrage aux BZD (40–42).

b) Recommandations internationales et françaises pour la prise en charge du sevrage en alcool

Ces travaux scientifiques ont permis aux organisations internationales de mettre à jour leurs recommandations :

- Depuis les années 1990, les institutions sanitaires américaines et canadiennes recommandent de privilégier une demi-vie longue pour le sevrage en alcool, et que les BZD de demi vie courte ont un plus fort potentiel d'abus et de dépendance (43–45).

- L'Institut National de la santé britannique (NICE) préconise également d'administrer une BZD de demi-vie longue pour prendre en charge le risque de sevrage en alcool dans le protocole clinique standard (25,46).

Ainsi en France, les recommandations de la SFA mises à jour fin 2014 (15) et reprises par la HAS soulignent l'utilisation en première intention, d'une BZD de demi-vie longue, de type DIAZEPAM, en l'absence de contre-indication, avec une décroissance à débiter dès le premier jour de prescription, pour une durée d'environ 7 à 10 jours.

Il persiste cependant une hétérogénéité des pratiques en France, en ambulatoire ou dans les Centres Hospitaliers.

Une étude réalisée en 2018 à Caen, visant à analyser les pratiques professionnelles dans un établissement public de santé mentale de Caen, montrait qu'en 2018, 96,2% des praticiens de l'établissement prescrivaient OXAZEPAM face à un sevrage en alcool, contre 1,2% DIAZEPAM, et 2,6% d'autres BZD (47).

C. Le médecin généraliste et la prise en charge du TUA

1. *Médecin généraliste, pivot de la prise en charge*

Le médecin généraliste a une place particulière dans le réseau de soins : Il est le soignant de première ligne pour de nombreuses prises en charges, notamment les addictions.

Une enquête réalisée en 2000 par la Direction de la Recherche, des Etudes et de l'Evaluation Statistiques (DRESS) a montré qu'au cours de leur vie, 96% des patients souffrant d'un TUA auraient reçu des soins en lien avec ce motif en médecine générale (48).

L'étude Baromètre Santé réalisée par l'observatoire de la Médecine Générale recueille les données de pratique des MG de 1993 à 2009. Sur cette période, parmi les médecins généralistes interrogés (49,50) :

- 52% déclarent avoir vu au moins un patient pour sevrage alcoolique lors des 7 derniers jours,
- 76,7 % déclarent prendre en charge eux-mêmes leurs patients pour un problème lié à l'alcool.

Les données de l'Observatoire de la Médecine Générale, dont la dernière enquête remonte à 2009, montrent qu'un médecin généraliste français prend en charge sur une année une vingtaine de patients en relation ayant pour motif « un problème lié à l'alcool » ; Ces derniers consultent en moyenne trois fois dans l'année.

Ainsi, sur une semaine de consultation, on estime à environ 54000 le nombre de patients vus par l'ensemble des médecins généralistes pour le motif « consommation d'alcool » (51).

De fait, le médecin généraliste est un acteur privilégié dans la prise en charge du TUA et des addictions en général.

Allant dans ce sens, la conférence de consensus HAS de 2001 et les recommandations de la SFA de 2014 ont défini le médecin généraliste comme le pivot de la prise en charge sur les modalités d'accompagnement du sujet ayant un TUA : c'est le médecin le plus facilement consulté dans l'année, ce qui laisse le plus d'opportunité pour le dépistage (15).

2. *Formation à l'addictologie et DES de médecine générale*

a) Formation en 2^e cycle :

La formation initiale des médecins en addictologie est récente puisqu'elle date des années 2000, avec l'introduction au socle commun du deuxième cycle des études médicales d'un item « Addictions et conduites dopantes : épidémiologie, prévention, dépistage ».

Actuellement, le thème de l'addictologie est traité sous la forme de 5 items inclus dans l'UE3 « Maturation – vulnérabilité – santé mentale » sous le titre « conduite addictives, items 73 à 77 ». Ces 5 items portent sur les addictions aux substances classiquement rencontrées à savoir alcool, tabac, BZD, cannabis, et addictions comportementales (52).

b) Formation en 3^e cycle :

Le thème « addiction » est inscrit dans 9 des 11 familles de situations qui constituent le référentiel national validé par le Collège National des Généralistes Enseignants (CNGE) (53).

Mais sa mise en application reste hétérogène selon les facultés :

Une étude réalisée en 2019 par l'équipe de la faculté de médecine générale de Poitiers et Toulouse, montrait que sur les 34 départements de médecine générale en France, 24 organisaient des formations spécifiques (14 optionnels, 10 obligatoires), et 10 n'organisaient rien de spécifique, laissant l'initiative de cette formation aux étudiants, aux maîtres de stage ou aux groupes d'échanges de pratique (23).

L'intérêt d'une formation à l'addictologie en 3^e cycle a d'autant plus de sens que les MG seront confrontés à ces problématiques comme vu précédemment. Ces formations théoriques sont par la suite le support sur lequel les habitudes de pratique des MG peuvent se construire.

D. Justificatif de l'étude

La prise en charge du trouble de l'usage d'alcool est un enjeu important en santé publique et en médecine générale.

En raison de la fragilité de certains patients, et par les similitudes d'actions de l'alcool et des BZD, un phénomène de double dépendance alcool – BZD peut apparaître et devenir une problématique à part entière, car elle compromet les chances de sortir d'un schéma de dépendance, et nécessite une prise en charge spécialisée.

Les nouvelles recommandations de la SFA datant de 2014 recommandent, lorsqu'une BZD est indiquée, de prescrire une demi-vie longue en l'absence de contre-indications. Cette prescription doit être d'une durée la plus courte possible, en suivant un schéma de décroissance progressive adaptée aux symptômes du patient.

Étant donné le rôle majeur du MG dans la prise en charge ambulatoire du sevrage en alcool, il a semblé intéressant d'apprécier quels étaient leurs déterminants de prescription concernant les traitements pour le sevrage en alcool, à travers leurs habitudes de pratique, et au vu des nouvelles recommandations.

Ainsi, l'objectif principal de cette étude est d'identifier chez les MG des Pays de la Loire, les déterminants impliqués dans le choix de prescription de benzodiazépines (DIAZEPAM ou OXAZEPAM), dans le cadre du sevrage en alcool.

L'objectif secondaire de cette étude est de recueillir le vécu professionnel du MG par rapport à l'utilisation de ces molécules dans le cadre du sevrage en alcool.

MATERIEL ET METHODE

A. Type d'étude

Il s'agit d'une étude descriptive de type enquête sous forme d'un questionnaire, à destination des médecins généralistes.

B. Population cible

La population cible est celle des Médecins généralistes des Pays de la Loire. Les critères d'inclusions étant les médecins ayant fini leurs cursus de DES de médecine générale (thésés ou non) et encore en activité au moment de remplir le questionnaire.

C. Questionnaire

1. *Entretiens exploratoires*

Dans un premier temps, des entretiens exploratoires ont été réalisés auprès de 4 médecins généralistes, dont 2 ayant une compétence en addictologie, afin d'affiner les déterminants de la problématique : préciser et confirmer les éléments pouvant influencer sur le choix de prescription des benzodiazépines (54).

2. *Elaboration du questionnaire :*

Le questionnaire a pour but de recueillir les habitudes de prescription des médecins généralistes dans le cadre du sevrage en alcool. Il est constitué d'une vignette clinique, de 4 questions isolées, et de 10 questions de sondages.

a) Vignette clinique

La vignette clinique relate des situations clés fréquemment rencontrées dans la pratique ambulatoire, et qui représentent la problématique de cette étude (55).

Il a été choisi de présenter un patient sans comorbidités, n'ayant jamais consommé de BZD, souhaitant un sevrage en alcool (1^e tentative). Le patient a un score de l'AUDIT (*Alcohol Use*

Disorder Identification Test) élevé à 15, donc relevant d'une alcoolodépendance avérée, afin de ne pas générer de doute pour les répondants quant à la classification de la consommation du patient.

La réalisation de la vignette clinique s'est inspirée de cas cliniques du site CUNEA du Collège d'addictologie (56).

Afin de minimiser certains biais relatifs aux questionnaires auto-déclaratifs, comme les biais de halo, ou de contamination, les questions cibles ont été diluées parmi des questions de remplissage et d'identification pour pouvoir caractériser l'échantillon de répondants.

b) Branchement conditionnel

Un branchement conditionnel a été réalisé au début de la vignette clinique afin d'identifier les raisons de prescription pour l'OXAZEPAM ou pour le DIAZEPAM selon la molécule choisie par les répondants lors de la question précédente :

- Ainsi, ceux ayant prescrit OXAZEPAM à la question précédente de prise en charge du sevrage auront par la suite la question suivante : Pour quelles raisons avez-vous choisi l'OXAZEPAM ?
- Ceux ayant prescrit le DIAZEPAM à la question précédente de prise en charge du sevrage auront par la suite la question suivante : Pour quelles raisons avez-vous choisi le DIAZEPAM ?

c) Questions de sondage

Le questionnaire comprend 10 questions de sondage. Elles ont pour but d'identifier les déterminants ayant un impact dans le choix de prescription des molécules de BZD pour les médecins généralistes, ainsi que la position de ces derniers vis-à-vis de l'usage de ces molécules, à travers leur expérience professionnelle.

Pour obtenir des données au plus proche de la réalité des pratiques, des questions à modalités de réponses variables type Likert ont été utilisées (57).

Afin que les médecins généralistes puissent également prendre une position et ne pas se placer en "neutre" sur l'échelle de Likert, la liste de modalité de réponse a été volontairement une liste paire (57,58) :

1/ D'accord, 2/ Plutôt d'accord, 3/ Plutôt désaccord, 4/ Désaccord

1/ Pas d'impact, 2/ Impact faible, 3/ Impact moyen, 4 / Impact fort.

L'intégralité du questionnaire est disponible en ANNEXE 6.

D. Recueil des données

1. Mise en ligne du questionnaire

Le questionnaire a été mis en ligne sur les sites départementaux du conseil de l'ordre des médecins (CDOM) des Pays de la Loire : Le CDOM de la Loire-Atlantique, le CDOM de la Vendée.

Un élargissement de la diffusion du questionnaire a été réalisé auprès d'un groupe fermé sur Facebook recensant un grand nombre de médecins généraliste des Pays de la Loire : « Remplacement en médecine générale dans les Pays de la Loire » ainsi qu'auprès des mailing listes des maisons médicales de garde des secteurs de Nantes, Saint Herblain, Nozay, et Guérande.

2. Période de recueil

Le questionnaire a été mis en ligne le 2 septembre 2020, pour une période de 3 mois. Le recueil a été clôturé le 12 décembre 2020.

E. Analyse statistique

Pour exploiter au mieux les résultats de cette étude, une première analyse descriptive des résultats a été réalisée, suivie d'un test statistique permettant de comparer les distributions de réponse basées sur les 10 questions de sondage.

1. Analyse descriptive et constitution des sous-groupes

Le recueil des données brutes a été réalisé via le logiciel Excel.

Les données ont été croisées avec les catégories socio-démographiques jugées déterminantes pour cette étude, à savoir :

- L'âge (moins de 50 ans || plus de 50 ans)
- La présence d'une formation antérieure en alcoologie (Oui || Non)
- Le fait d'être Maître de Stage Universitaire (MSU) (Oui || Non)

Deux sous-groupes sont constitués selon leur choix de réponse à la 2^e question de la vignette clinique « Quelle molécule prescrivez-vous et à quelle dose ? »

- Un groupe ayant choisi de prescrire DIAZEPAM
- Un groupe ayant choisi de prescrire OXAZEPAM

Le choix de ces deux sous-groupes a été fait dans l'hypothèse que leur profil de réponses sera distinct tout au long du questionnaire, et afin de voir s'il y a une congruence dans leur profil de réponse, notamment lors du choix des déterminants de prescription et du vécu professionnel vis-à-vis de ces deux molécules.

2. *Analyse comparative*

La comparaison des distributions de réponses a été réalisée avec l'aide du test du χ^2 .

a) Objectif principal

Une première analyse comparative a été réalisée sur les distributions de réponses pour les questions de sondages suivantes :

Question interrogeant sur le DIAZEPAM et question interrogeant sur l'OXAZEPAM :

« Quelles seraient, selon vous, les raisons les plus pertinentes qui vous amèneraient à prescrire du DIAZEPAM (Valium®) plutôt que de l'OXAZEPAM (Seresta®) dans un contexte de sevrage ? »

Les propositions sont les suivantes :

- Choix du patient
- Moins de risque de sevrage grâce à sa demi-vie
- Habitudes de prescriptions
- Meilleure tolérance clinique

- Privilégier une demi-vie longue face aux risques addictifs
- Sécurité d'utilisation grâce à sa demi-vie

« Quelles seraient, selon vous, les raisons les plus pertinentes qui vous amèneraient à prescrire de l'OXAZEPAM (Seresta®) plutôt que du DIAZEPAM (Valium®) dans un contexte de sevrage ? »

Les propositions sont identiques :

- Choix du patient
- Moins de risque de sevrage grâce à sa demi-vie
- Habitudes de prescriptions
- Meilleure tolérance clinique
- Privilégier une demi-vie courte face aux risques addictifs
- Sécurité d'utilisation grâce à sa demi-vie

Pour réaliser l'analyse comparative, les variables ont été rassemblées en 2 groupes :

- Le groupe **Impact** (rassemblant Impact Moyen et Impact Fort)
- Le groupe **Pas d'impact** (rassemblant Impact faible et Absence d'impact)

L'hypothèse H0 était la suivante, pour les 6 déterminants :

- H0 : La distribution des deux variables (Impact/Pas d'impact) est statistiquement identique pour les réponses aux deux questions : (OXAZEPAM et DIAZEPAM)

Le seuil de significativité a été retenu avec un risque d'erreur de première espèce alpha de 5 %, soit une *p-value* < à 0.05.

b) Objectif secondaire

Une deuxième analyse comparative a été réalisée concernant les questions à modalité de réponses variables recueillant le ressenti des MG face à l'utilisation en pratique clinique de ces deux molécules (DIAZEPAM et OXAZEPAM).

Les 4 modalités de réponses sont les suivantes :

- D'accord, plutôt d'accord, plutôt désaccord, désaccord.

Les 4 questions concernant le ressenti des MG sont les suivantes :

- Je préfère prescrire OXAZEPAM plutôt que DIAZEPAM dans le cadre d'un sevrage en alcool :
- A travers ma pratique, j'ai pu constater que le DIAZEPAM est mieux toléré que l'OXAZEPAM :
- Je préfère par précaution prescrire OXAZEPAM, si je ne connais pas le profil biologique hépatique du patient :
- L'arrêt des benzodiazépines est plus facile avec DIAZEPAM qu'avec OXAZEPAM :

Pour permettre l'analyse comparative, les variables ont été rassemblées en 2 groupes :

- Groupe avis Favorable (rassemblant le groupe D'accord / Plutôt d'accord)
- Groupe avis Défavorable (rassemblant le groupe Désaccord / Plutôt désaccord)

L'Hypothèse H0 était la suivante, pour les 4 questions :

- H0 : La distribution des 2 variables (D'accord / Pas d'accord) est statistiquement identique dans les deux groupes (OXAZEPAM et DIAZEPAM)

Le seuil de significativité a été retenu avec un risque d'erreur de première espèce alpha de 5 %, soit une *p-value* < à 0.05.

3. *Analyse complémentaire*

Une analyse complémentaire a également été réalisée pour voir s'il y avait une différence significative entre l'impact moyen et l'impact fort pour les questions de sondage à réponse ordinales : appréciant ainsi de manière plus précise l'impact des déterminants dans le choix de prescription.

Pour se faire, nous avons réalisé le test du χ^2 concernant les déterminants pour lesquels il y avait déjà une significativité en faveur de l'impact : Le χ^2 a été appliqué sur la distribution plus précise des 2 modalités « Impact moyen » et « Impact Fort », afin de vérifier si l'impact fort prédominait de manière significative par rapport au moyen pour certains déterminants de prescription.

RESULTATS

A. Caractéristiques de l'échantillon comparées à celles de la population cible

1. *Caractéristiques de la population cible*

Les données de la population cible sont issues du rapport de l'Observatoire Régional de la Santé en Pays de la Loire en 2017 (59).

Parmi les 3363 Médecins généralistes libéraux en Pays de La Loire :

- 43% des praticiens sont des femmes (39% en France), cette proportion atteint les 72% parmi les praticiens âgés de moins de 35 ans.

La moyenne d'âge est de 50,1 ans en 2017 (52,1 en France).

La figure 1 résume la répartition par tranche d'âge et par sexe de cette population :

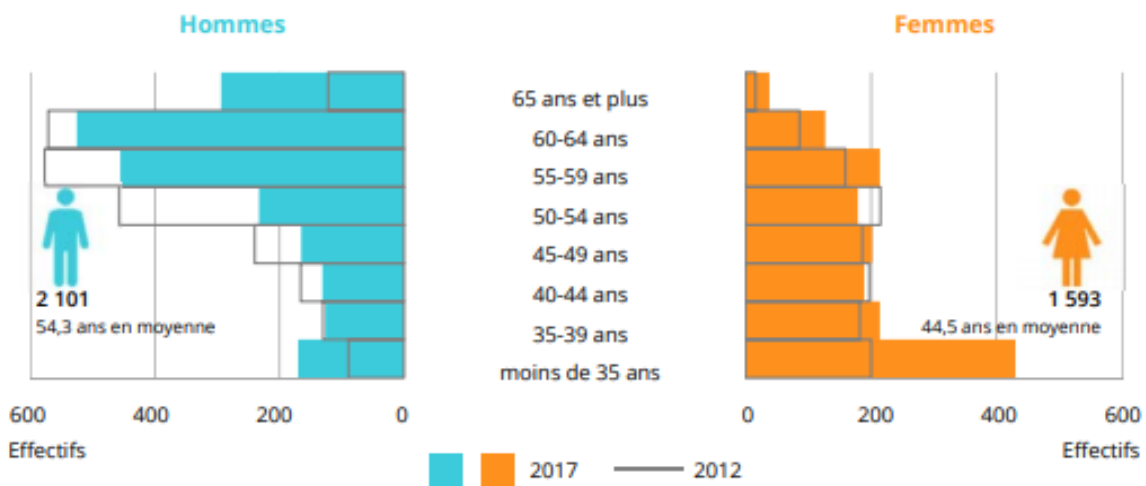


Figure 1 | Pyramide des âges : Répartition des médecins généralistes libéraux par tranche d'âge et par sexe (Pays de la Loire 01/01/2017)

2. Caractéristiques de l'échantillon

102 médecins généralistes ont répondu au questionnaire.

Parmi ces 102 répondants :

- 61,7% des praticiens sont des femmes, cette proportion atteint les 77 % parmi les praticiens âgés de moins de 35 ans.
- La moyenne d'âge est de 41,6 ans.

La figure 2 résume la répartition par tranche d'âge et par sexe de l'échantillon de répondants :

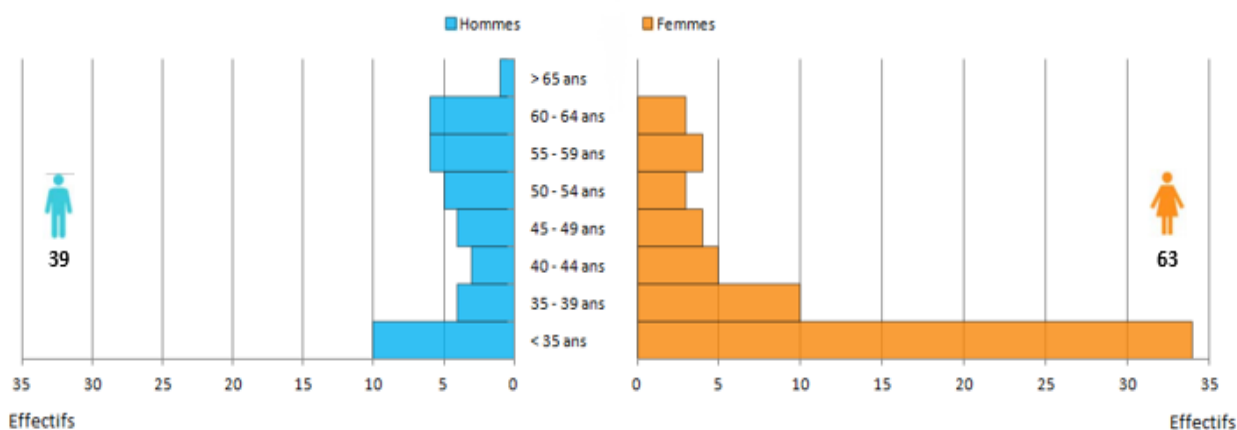


Figure 2 | Pyramide des âges de l'échantillon (N = 102) | Bleu : Hommes (N = 39) | Orange : Femmes (N = 63)

La moyenne d'âge chez les hommes est de 46,6 ans ($\pm 10,3$ années) et chez les femmes de 38,5 ans ($\pm 12,5$ années).

Parmi les moins de 35 ans, qui représentent 43,1% des répondants, 77,2% sont des femmes, et 22,8% sont des hommes.

L'ensemble des caractéristiques des répondants comparé à la population cible est représenté dans le tableau 1 :

Données socio-démographiques	Echantillon (N=102)	Population cible : Médecins Généralistes PdL (N=3363)
Moyenne d'âge (années)	41.6	50.1
Moyenne d'âge chez les hommes (années)	46.7	54.3
<i>Ecart-type chez les hommes (années)</i>	± 10.3	ND
Moyenne d'âge chez les femmes (années)	38.5	44.5
<i>Ecart-type chez les femmes (années)</i>	± 12.5	ND
Proportion de femmes (%)	61.7	43
Agés <35 ans (%)	43.1	16
Agés > 60 ans (%)	10.2	27
Pourcentage de femmes chez les < 35 ans (%)	77.2	72
Exercice en cabinet de groupe/MSP (%)	90.2	65
Médecins remplaçants (%)	25.5	13
Effectif total	102	3363

Tableau 1 - Caractéristiques de l'échantillon (N = 102) comparé à la population cible (N = 3363) || MSP : Maison de Santé Pluriprofessionnelle || PdL : Pays de la Loire || ND : Non disponible

3. *Effectif des sous-groupes*

Comme expliqué dans le chapitre Matériel et Méthode, les données brutes générées par les 102 répondants ont été croisées avec les catégories socio-démographiques jugées déterminantes pour cette étude, et avec le choix de prescription de BZD représenté par les 2 sous-groupes DIAZEPAM et OXAZEPAM.

L'intitulé et l'effectif des 8 sous-groupes sont résumés dans le tableau 2 :

Sous-groupes	Effectif des sous-groupes	Sous-groupes	Effectif des sous-groupes
Les moins de 50 ans	74	Ceux ayant eu une formation antérieure en alcoologie	22
Les plus de 50 ans	28	Ceux n'ayant pas eu de formation antérieure en alcoologie	80
Les MSU	46	Les personnes ayant choisi OXAZEPAM à la question 2	58
Les non MSU	56	Les personnes ayant choisi DIAZEPAM à la question 2	37

Tableau 2 – effectifs des sous-groupes (N = 102)

B. Réponses de la vignette clinique

Pour un souci de lisibilité, les questions de remplissage ne sont pas reprises dans le chapitre résultat mais uniquement les questions d'intérêt :

1. *QUESTION 2 - Quelle molécule prescrivez-vous ?*

La vignette clinique exposait un patient, naïf de BZD, sans comorbidités, souhaitant un sevrage en alcool (1^{ere} tentative).

Une majorité a choisi de prescrire OXAZEPAM (N = 58), 37 répondants ont choisi de prescrire DIAZEPAM, et 7 répondants n'ont pas prescrit de BZD (cf Figure 3)

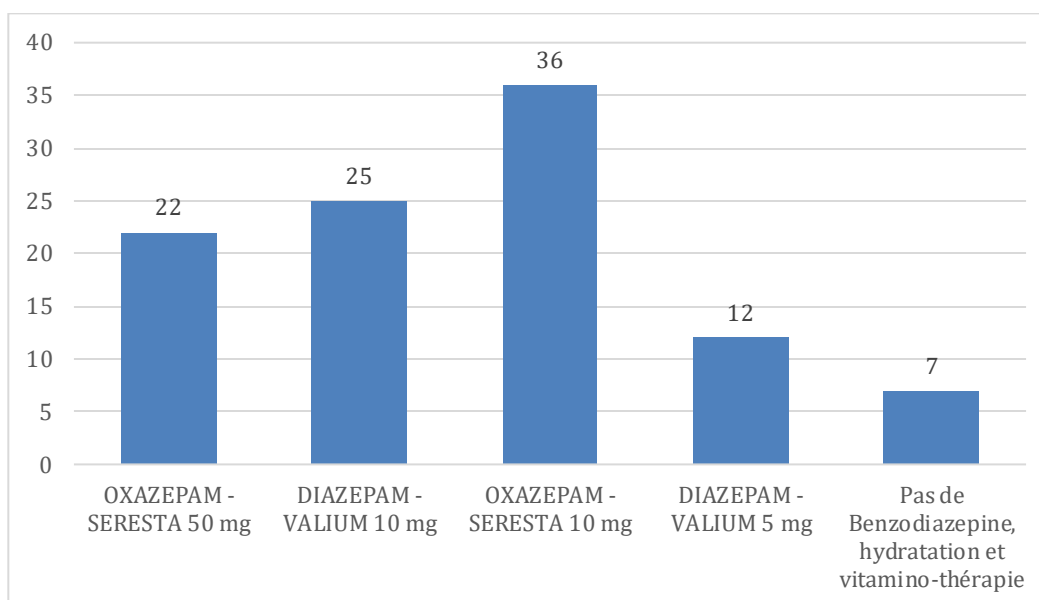


Figure 3 | Question "En plus de la vitaminothérapie, quelle molécule prescrivez-vous ?" (N = 102)

2. QUESTION 3 et 3 bis - Raisons pour lesquelles vous avez choisi de prescrire OXAZEPAM/DIAZEPAM

La question 3 et 3 bis sont des questions conditionnelles. Le répondant a été dirigé vers l'une ou l'autre en fonction de sa réponse à la question précédente, à savoir s'il avait choisi DIAZEPAM ou OXAZEPAM pour le sevrage.

Pour ceux ayant répondu DIAZEPAM à la question 2, la raison « recommandations » a été choisie par 27 d'entre eux soit 65% du sous-groupe, et la raison « meilleure efficacité du sevrage en alcool par rapport à une demi-vie courte » a été choisie par 20 d'entre eux, soit 43% du sous-groupe (cf. figure 4)

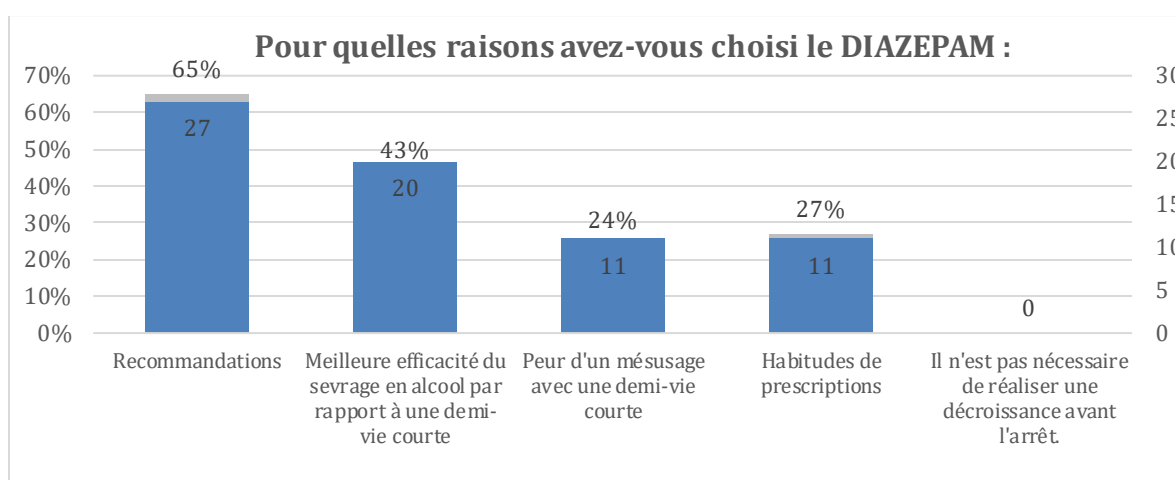


Figure 4 | Raisons de prescription pour DIAZEPAM (N = 37) question à choix multiple.

Pour ceux ayant répondu OXAZEPAM à la question 2, la raison « recommandations » a été choisie par 52 d'entre eux soit 90 % du sous-groupe, et la raison « moins de risque d'accumulation » a été choisie par 27 d'entre eux, soit 47% du sous-groupe (cf. figure 5)

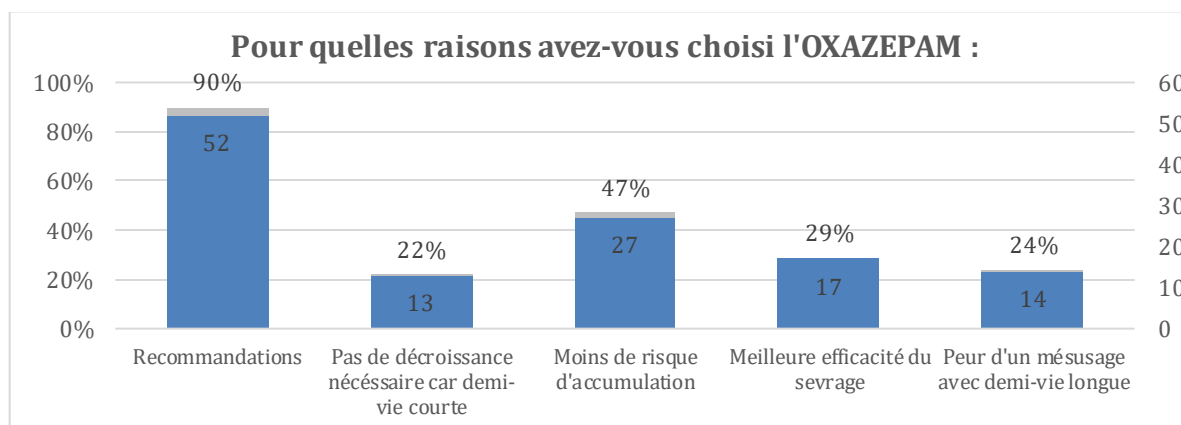


Figure 5 | Raisons de prescription pour OXAZEPAM (N = 58) question à choix multiple.

90% des répondants OXAZEPAM (N=58) ont donc choisi les recommandations comme raison de prescription. Pour mieux catégoriser cette population, un histogramme a été réalisé (cf. figure 6)

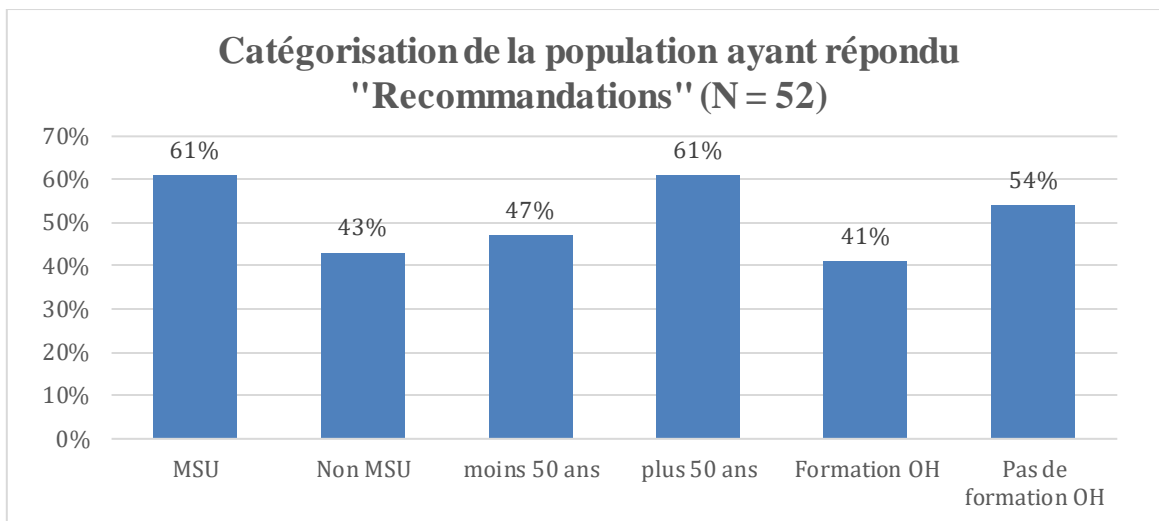


Figure 6 | Raisons de prescription pour OXAZEPAM || Catégorisation des répondants ayant répondu "Recommandations" (N = 52)

3. QUESTION 4 - Durée de prescription de BZD

- 45 répondants ont choisi une prescription de BZD pendant 7 jours pour prendre en charge les signes de sevrage, suivi d'une décroissance progressive.
- 25 ont choisi au décours de ces 7 jours un renouvellement à visée substitutive.
- 11 répondants ont choisi une décroissance dès le premier jour, pour une durée totale de 7 à 10 jours (cf figure 7).

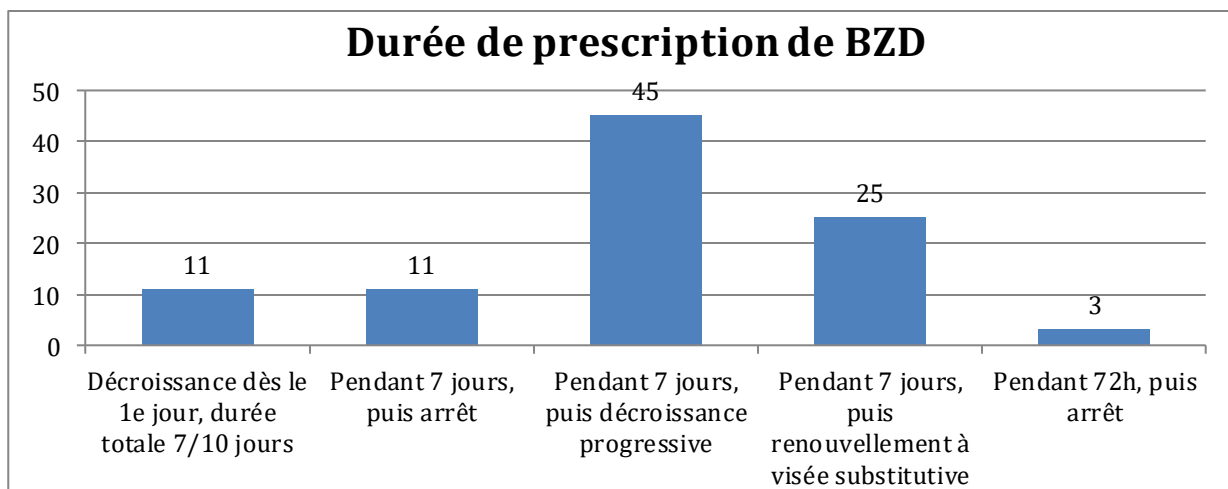


Figure 7 | Durée de prescription des BZD - (N = 95)

C. Questions isolées

1. *Questions 1 et 2*

Les contre-indications pour l'OXAZEPAM ainsi que le DIAZEPAM retenues par les répondants sont illustrées dans les deux histogrammes ci-après :

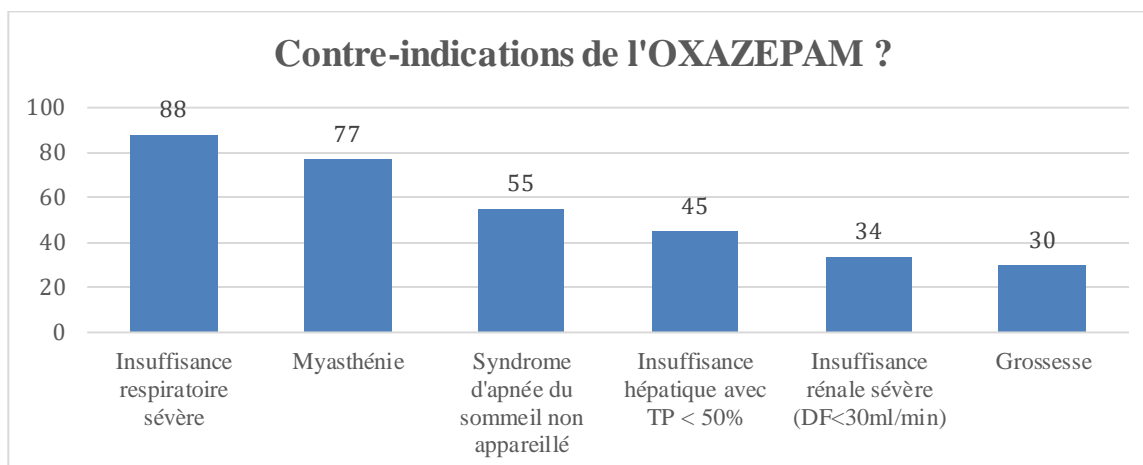


Figure 8 | Contre -indications de l'OXAZEPAM || Totalité des répondants N = 102

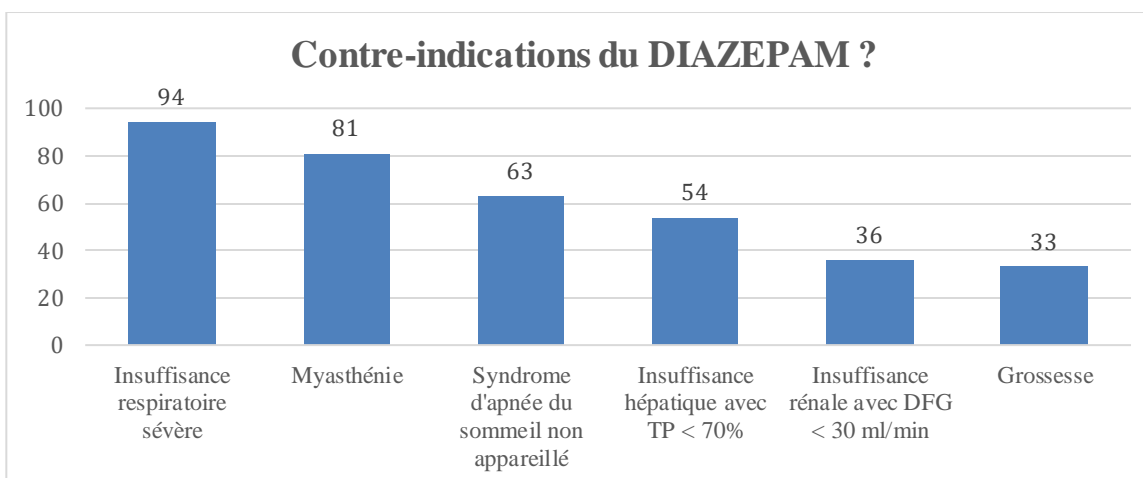


Figure 9 - Contre -indications du DIAZEPAM || Totalité des répondants N = 102

A noter que 54 répondants ont choisi l'insuffisance hépatique avec un TP < 70% comme contre-indication formelle du DIAZEPAM.

2. Question 3

La 3^e question isolée présentait un patient avec une consommation déclarée à plus de 300g/j, ayant un bilan biologique altéré, avec un TP diminué à 68%. Une majorité des répondants (52%) ont adressé le patient à un spécialiste, et 18 répondants ont choisi de prescrire une BZD à visée substitutive, au vu de la CDA importante, et d'envisager une décroissance plus tard, soit 17 % des répondants (cf figure 10).

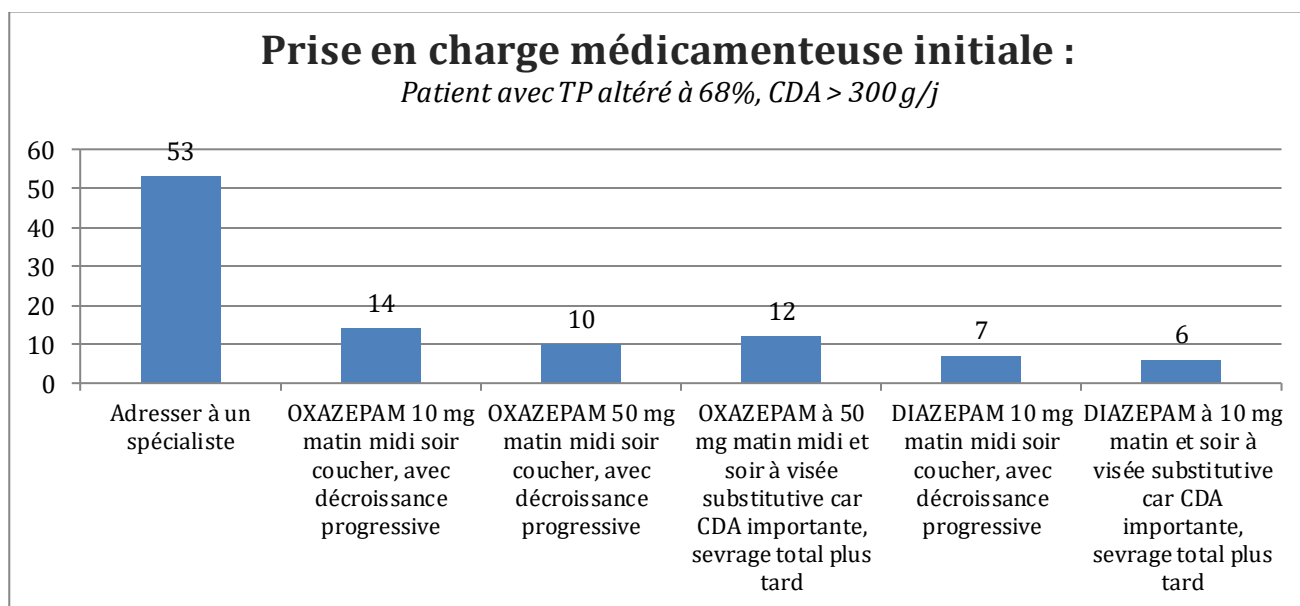


Figure 10 | Question 3 - Prise en charge médicamenteuse initiale, question à choix multiples (N = 102)

3. Question 4

La 4^e question isolée présentait un patient pour lequel un mésusage d'OXAZEPAM était suspecté, en plus d'un trouble de l'usage d'alcool.

La majorité des répondants a redirigé le patient vers une prise en charge spécialisée (N = 84, soit 82%), 50 d'entre eux (49%) ont proposé de renouveler l'OXAZEPAM et de décider d'un sevrage programmé plus tard, et 23 d'entre eux (22%) ont proposé d'introduire une demi-vie longue pour prendre en charge le sevrage en OXAZEPAM (cf figure 11).

A noter que 8 répondants ont évoqué la possibilité d'introduire des molécules d'aide au contrôle de la consommation d'alcool de type NALEMFENE ou BACLOFENE.

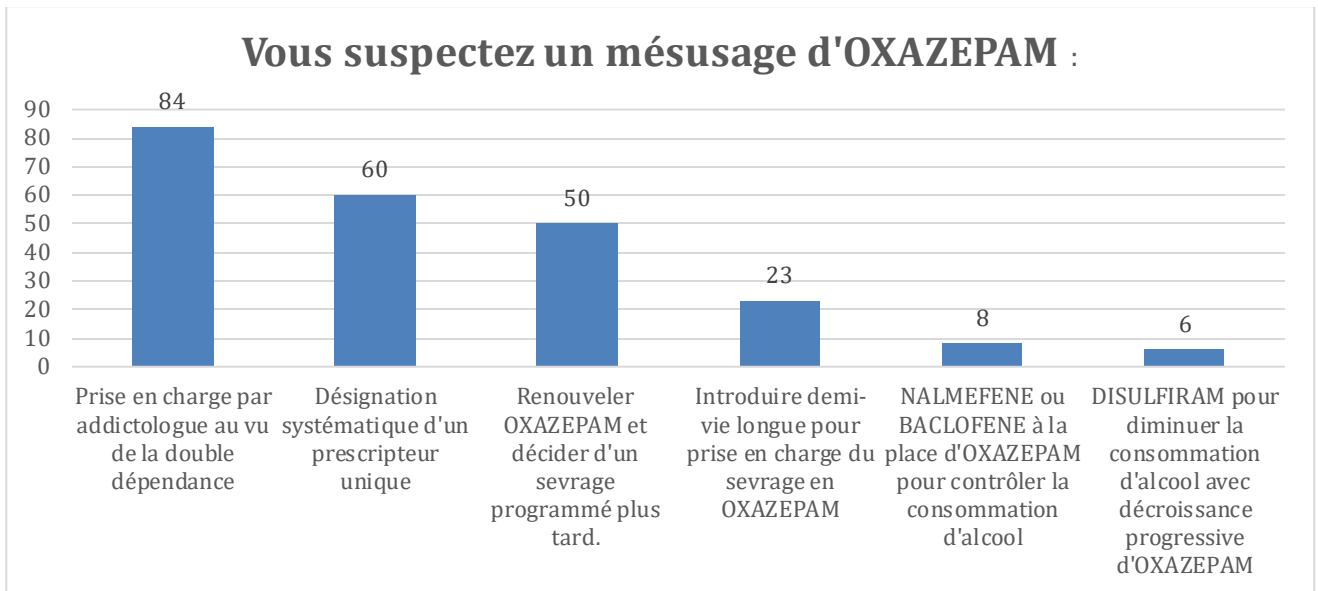


Figure 11 | Quelle prise en charge face à un mésusage d'OXAZEPAM ? (N = 102)

Concernant les 23 répondants qui ont choisi en accord avec les recommandations d'introduire une demi-vie longue pour le sevrage en OXAZEPAM, la figure 12 montre le pourcentage qu'ils représentent dans chaque sous-groupe :

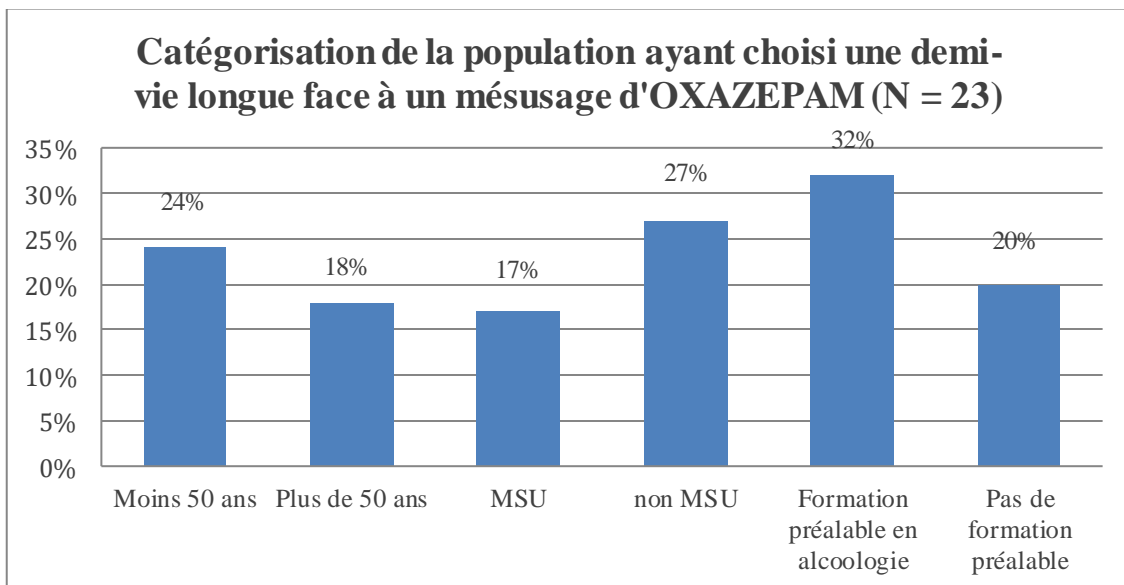


Figure 12 | Catégorisation de la population ayant proposé une demi-vie longue pour le sevrage de l'OXAZEPAM (N = 23)

D. Questions de sondage a modalité de réponse ordinale

Il s'agissait d'identifier chez les répondants, les déterminants pouvant influencer le choix de prescription en faveur de l'une des deux molécules.

Les figures 13 et 14 résument pour la totalité des répondants leurs réponses pour les deux situations suivantes : Les raisons qui les amèneraient à prescrire DIAZEPAM plutôt qu'OXAZEPAM, et celles qui les amèneraient à prescrire OXAZEPAM plutôt que DIAZEPAM dans un contexte de sevrage :

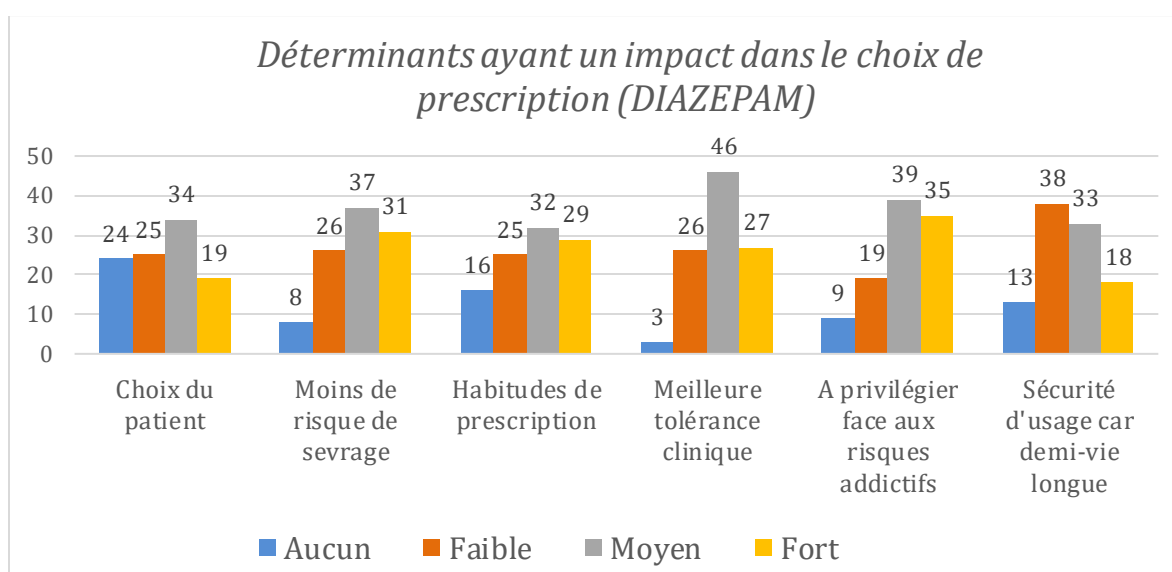


Figure 13 | Quelles seraient les raisons les plus pertinentes qui vous amèneraient à prescrire du DIAZEPAM plutôt que de l'OXAZEPAM dans un contexte de sevrage ? (N = 102)

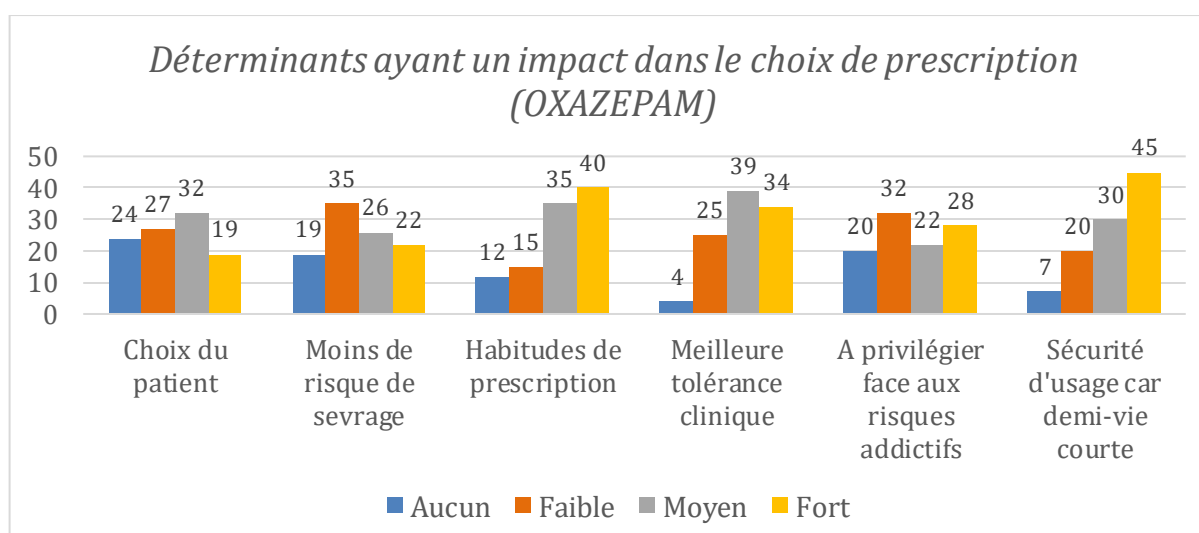


Figure 14 | Quelles seraient les raisons les plus pertinentes qui vous amèneraient à prescrire de l'OXAZEPAM plutôt que du DIAZEPAM dans un contexte de sevrage ? (N = 102)

E. Questions à modalité de réponse variable (Echelle de Likert)

Il s'agissait de connaître la position et le ressenti des répondants par rapport à l'usage en pratique clinique des deux molécules de BZD, en se basant sur leur expérience professionnelle.

Les répondants ont pu donner leur avis concernant 4 propositions de pratique, impliquant soit le DIAZEPAM, soit l'OXAZEPAM (cf figure 15). Les 4 propositions sont résumées dans la légende de la figure :

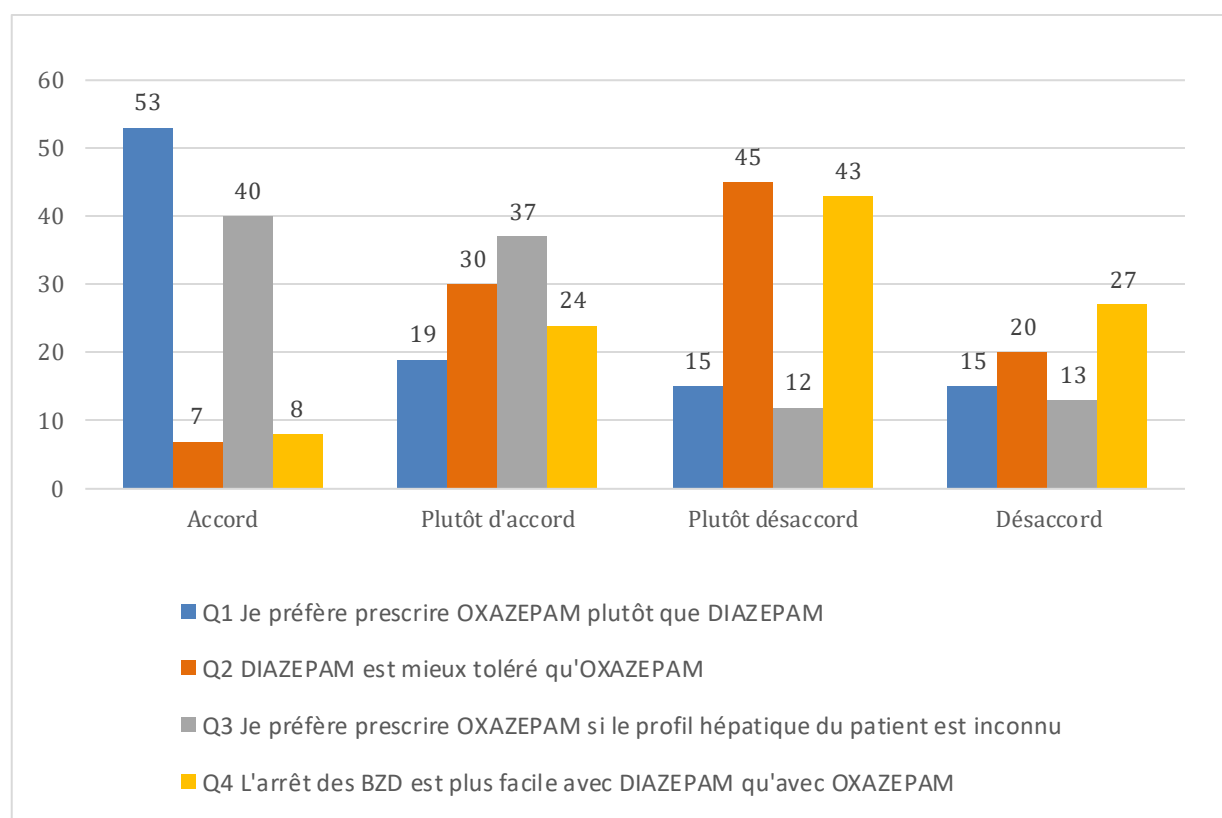


Figure 15 | Question de sondage échelle de Likert (N = 102)

F. Fréquence et motif de renouvellement d'une Benzodiazépine

33 répondants déclarent renouveler une ordonnance contenant une BZD initialement introduite pour un sevrage en OH environ 1 fois tous les 1 à 2 mois, ce qui correspond à environ 6 à 12 ordonnances par an (cf figure 16)

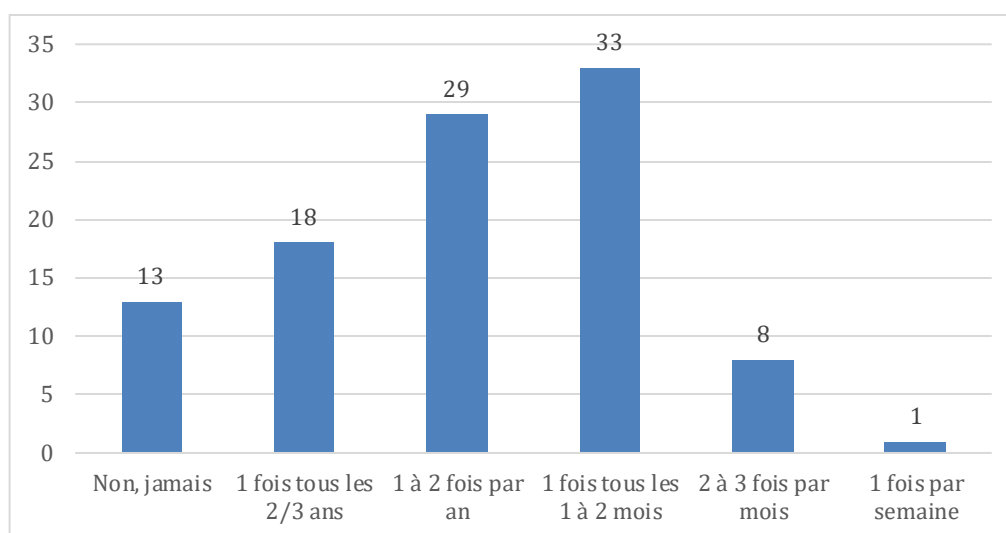


Figure 16 | Fréquence de renouvellement d'ordonnance contenant une BZD (N = 102)

Les 3 principales raisons choisies par les répondants pour justifier le renouvellement sont (cf figure 17) :

- Une reprise de la consommation OH lors de la décroissance (choisie par 25 répondants)
- Une période compliquée pour le patient, ne permettant pas un sevrage immédiat (choisie par 25 répondants)
- Une diminution des troubles anxieux avec les BZD (choisie par 24 répondants)

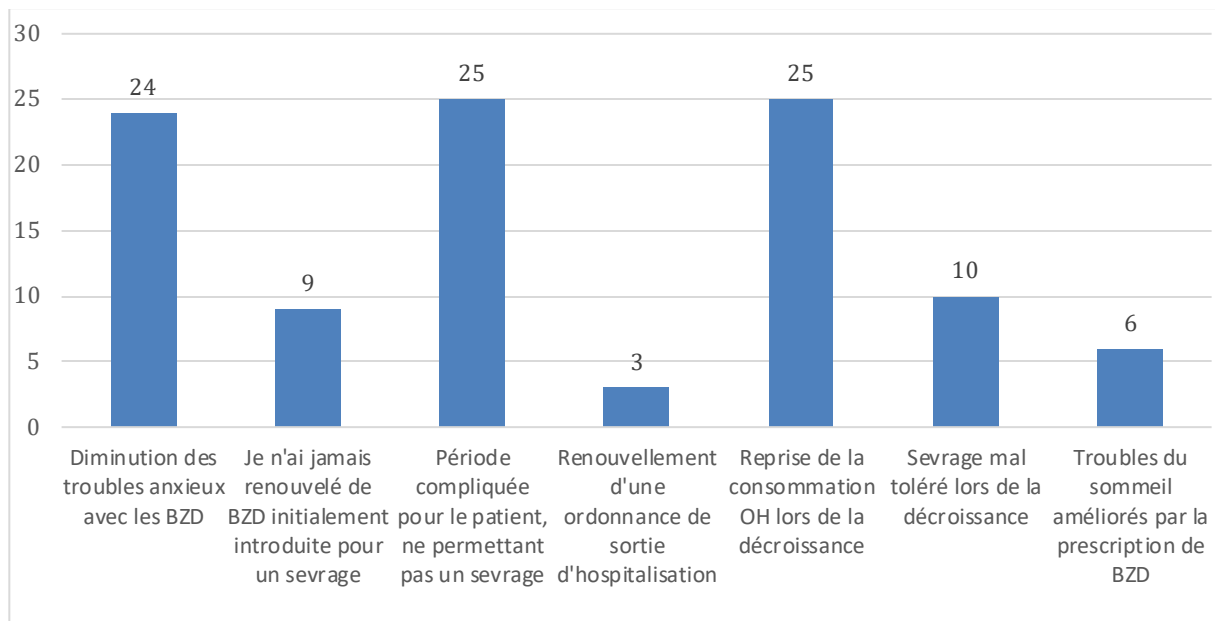


Figure 17 | Question à choix unique : Principale raison justifiant le renouvellement (N = 102)

G. Ressenti des MG vis-à-vis de leurs pratiques

1. Question 1 : Vous sentez-vous à l'aise dans la prise en charge ambulatoire du sevrage en alcool ?

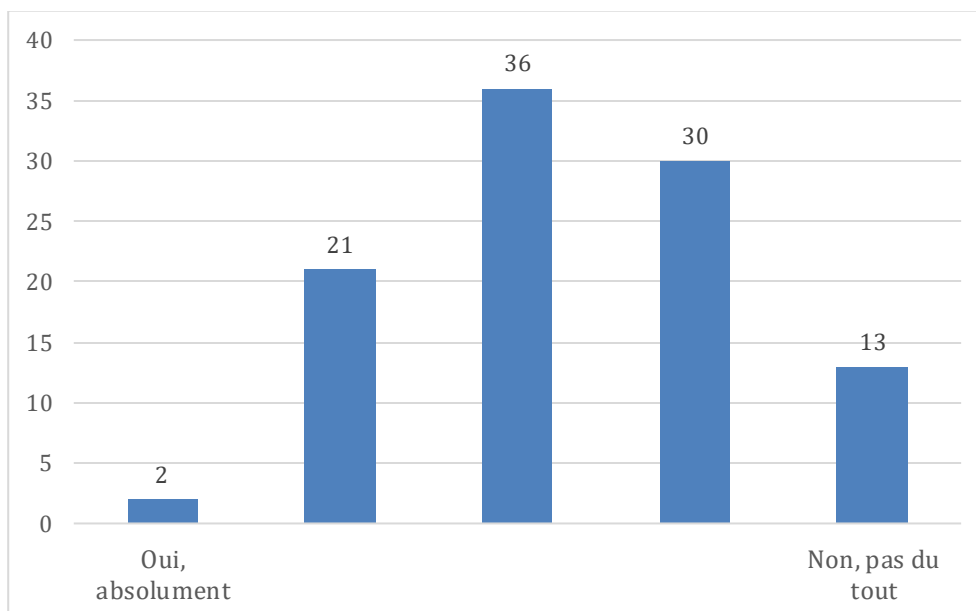


Figure 18 | Question de sondage "Vous sentez-vous à l'aise dans la prise en charge du sevrage en alcool ?" (N = 102)

2. *Question 2 : Estimez-vous avoir besoin de formation complémentaire dans ce domaine ?*

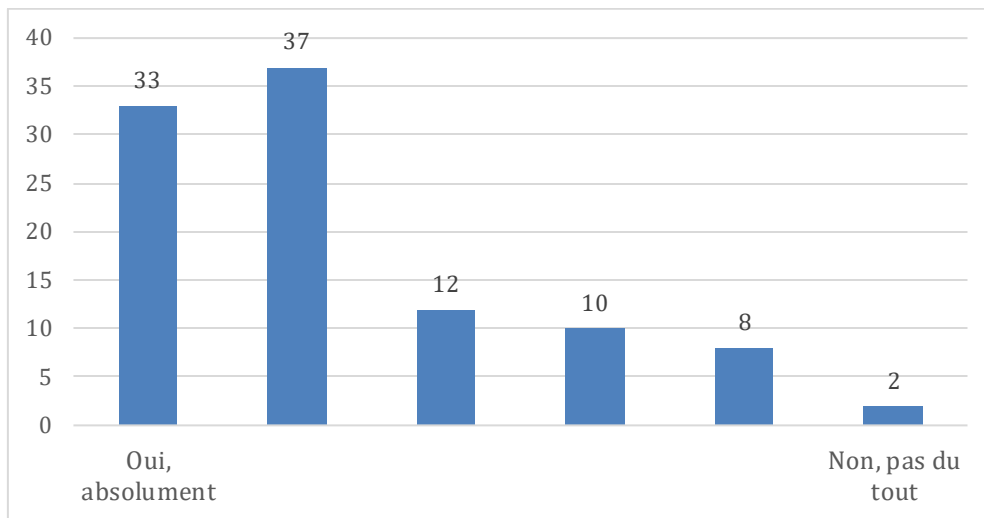


Figure 19 | Question de sondage "Estimez-vous avoir besoin de formation complémentaire dans ce domaine ? " (N = 102)

H. Analyse statistique pour les questions à modalité de réponse ordinales

1. *Analyse pour la totalité des répondants :*

Il s'agissait de comparer la répartition de réponses entre impact / pas d'impact pour chaque déterminant concernant l'OXAZEPAM ou le DIAZEPAM.

Les figures 20 et 21 résument les distributions de réponses rassemblées en deux modalités « Impact/Pas d'Impact » pour l'analyse comparative :

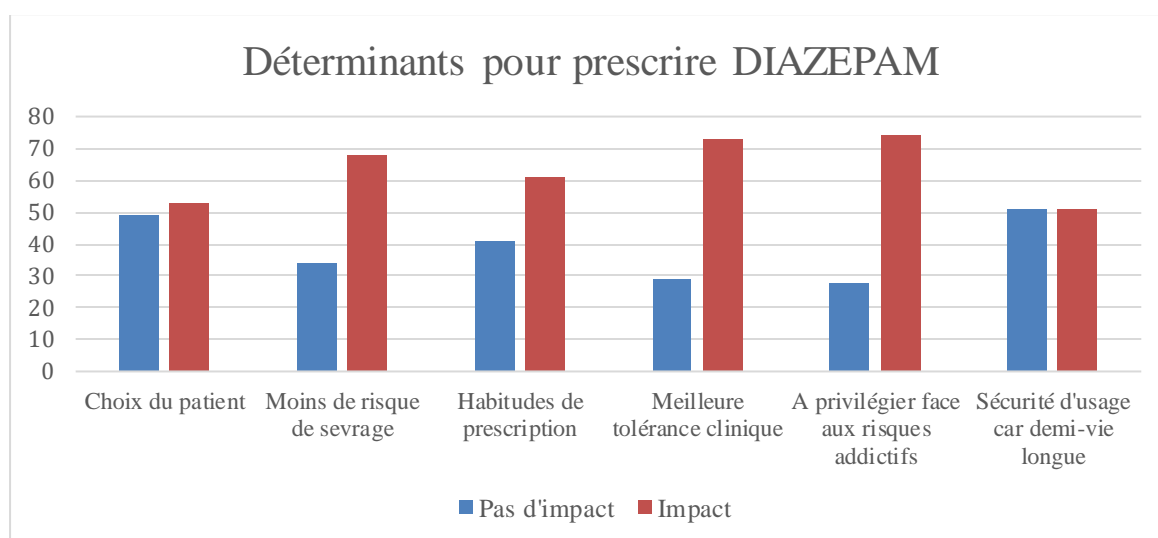


Figure 20 | Rassemblement des réponses en deux modalités pour l'analyse comparative (N = 102)

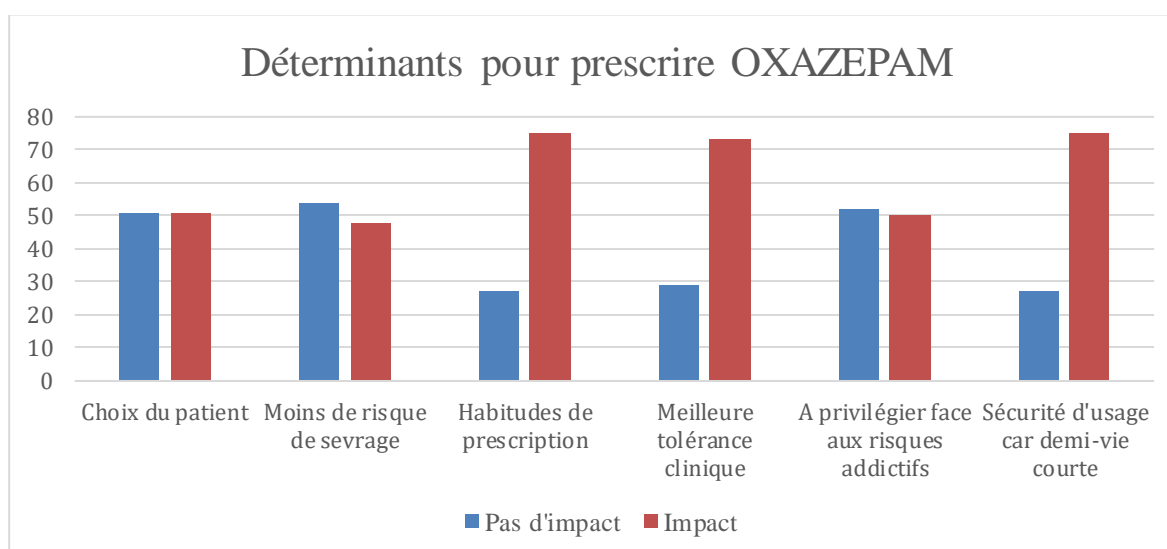


Figure 21 | Rassemblement des réponses en deux modalités pour l'analyse comparative (N = 102)

L'analyse a retrouvé une différence statistiquement significative en faveur d'une prescription pour le DIAZEPAM pour les déterminants suivants :

- **Moins de risque de sevrage (*p-value* < 0.001)**
- **Privilégier face aux addictions du fait de la demi-vie longue (*p-value* < 0.001)**

En faveur d'une prescription pour l'OXAZEPAM pour les déterminants suivants :

- **Habitudes de prescription (*p-value* = 0.037)**
- **Sécurité d'usage du fait de la demi-vie courte (*p-value* < 0.001)**

L'analyse secondaire a également retrouvé une différence statistiquement significative sur la distribution de réponses entre l'impact fort et l'impact moyen pour le déterminant « **Sécurité d'usage** » en faveur de l'OXAZEPAM : L'impact fort a été choisi de manière statistiquement significative pour ce déterminant, suggérant que ce déterminant pourrait avoir un poids conséquent dans le choix de prescription.

L'ensemble des résultats pour la totalité des répondants est résumé dans le tableau 3 :

Déterminants	Comparaison impact / Pas d'impact (risque d'erreur alpha à 5%)	<u>Analyse secondaire : Comparaison entre impact moyen et impact fort</u>
Choix du patient	p = 0.779	p = 0.881
Moins de risque de sevrage	p < 0,001 **	p = 0.979
Habitudes de prescriptions	p = 0.037 *	p = 0.501
Meilleure tolérance clinique	p = 1	p = 0.240
Privilégier face aux addictions	p < 0.001 **	p = 0.341
Sécurité d'usage	p < 0.001 *	p < 0.001 *

Tableau 3 – Analyse statistique pour la totalité des répondants (N = 102)

* analyse statistiquement significative (*p-value* < 0.05) dans le sens de prescription OXAZEPAM

** analyse statistiquement significative dans le sens de prescription DIAZEPAM

2. *Analyse pour les sous-groupes :*

Les 4 déterminants identifiés comme ayant un impact significatif lors de l'analyse de la totalité de l'échantillon ne sont pas tous retrouvés lors de l'analyse des sous-groupes, et à l'inverse, certains déterminants ont un impact significatif en faveur d'une molécule dans certains sous-groupes, qui n'est pas retrouvé lors de l'analyse de la totalité de l'échantillon.

a) En faveur d'une prescription pour DIAZEPAM :

Ainsi, en faveur de DIAZEPAM est retrouvé de manière significative le déterminant « Moins de risque de sevrage » dans la moitié des sous-groupes :

- Le sous-groupe < 50 ans (N = 74)
- Le sous-groupe non MSU (N = 56)
- Le sous-groupe ayant eu de formation antérieure en alcoologie (N = 22)
- Le sous-groupe ayant choisi de prescrire DIAZEPAM à la Q2 (N = 37)

Est retrouvé de manière significative le déterminant « A privilégier face aux addictions » dans la plupart des sous-groupes :

- Le sous-groupe < 50 ans (N = 74)
- Le sous-groupe non MSU (N = 56)
- Le sous-groupe ayant choisi de prescrire le DIAZEPAM à la Q2 (N = 37)
- Le sous-groupe ayant eu une formation antérieure en alcoologie (N = 22)
- Le sous-groupe n'ayant pas eu de formation antérieure en alcoologie (N = 80)

Parmi les déterminants retrouvés uniquement dans l'analyse en sous-groupes :

Le déterminant « sécurité d'usage » a un impact significatif en faveur de DIAZEPAM pour le sous-groupe ayant choisi le DIAZEPAM à la Q2 (N = 37), contrairement aux autres sous-groupes pour lesquels ce déterminant de « sécurité d'usage » est plutôt analysé comme en faveur d'un impact significatif dans le choix de prescription pour l'OXAZEPAM.

b) En faveur d'une prescription pour OXAZEPAM :

En faveur d'OXAZEPAM est retrouvé de manière significative le déterminant « habitude de prescription » dans la moitié des sous-groupes :

- Le sous-groupe > 50 ans (N = 28)
- Le sous-groupe n'ayant pas eu de formation antérieure en alcoologie (N = 80)
- Le sous-groupe MSU (N = 46)
- Le sous-groupe ayant choisi de prescrire OXAZEPAM à la Q2 (N = 58)

Est retrouvé de manière significative le déterminant « sécurité d'usage car demi-vie courte » chez la plupart des sous-groupes, sauf :

- Le sous-groupe ayant eu une formation antérieure en alcoologie (N = 22)
- Le sous-groupe non MSU (N = 56)
- Le sous-groupe ayant choisi de prescrire DIAZEPAM à la Q2 (N = 37)

Parmi les déterminants retrouvés uniquement dans l'analyse en sous-groupes :

- Les déterminants « choix du patient » et « moins de risque de sevrage car demi-vie courte » ont eu un impact significatif concernant la prescription d'OXAZEPAM par rapport au DIAZEPAM pour le sous-groupe ayant choisi de prescrire OXAZEPAM à la Q2 (N = 58)

Un résumé des résultats des sous-groupes sous forme de figures est disponible en ANNEXE 7.

L'ensemble des résultats pour les sous-groupes est résumé dans le tableau 4 :

Déterminants	Choix du patient	Moins de risque de sevrage	Habitudes de prescriptions	Meilleure tolérance clinique	A privilégier face aux addictions	Sécurité d'usage
> 50 ans (N = 28)	p = 0.788	p = 0.592	p = 0.014°	p = 1	p = 1	p = 0.057°
< 50 ans (N = 74)	p = 0.621	p < 0.001*	p = 0.371	p = 1	p < 0.001*	p < 0.003°
Formation OH (N = 22)	p = 0.546	p = 0.015*	p = 1	p = 0.361	p = 0.034*	p = 0.762
Pas de formation OH (N = 80)	p = 0.526	p = 0.054	p = 0.019°	p = 0.580	p < 0.001*	p < 0.001°
MSU (N = 46)	p = 1	p = 0.829	p = 0.003°	p = 0.270	p = 0.514	p < 0.001°
Non MSU (N = 56)	p = 0.702	p < 0.001*	p = 0.842	p = 0.269	p < 0.001*	p = 0.438
Groupe DIAZEPAM (N = 37)	p = 0.631	p = 0.046*	p = 0.099	p = 0.308	p < 0.001*	p < 0.001*
Groupe OXAZEPAM (N = 58)	p < 0.001°	p = 0.005°	p < 0.001°	p = 1	p = 0.156	p = 0.008°

Tableau 4 - Analyse statistique comparant la distribution de réponse [Impact / Pas d'impact] chez les sous-groupes : *

impact significatif pour la prescription de DIAZEPAM (p -value < 0.05)

impact significatif pour la prescription d'OXAZEPAM (p -value < 0.05)

I. Analyse statistique pour les questions à modalité de réponse variable

Les questions à modalité de réponse variable ont permis de recueillir le vécu des MG face à l'utilisation de ces deux molécules. L'analyse statistique a permis de comparer la répartition de réponses « Accord / Désaccord » concernant 4 propositions portant sur l'utilisation des deux molécules en pratique clinique.

La figure 22 résume les distributions de réponses rassemblées en deux modalités « Accord/Désaccord » pour l'analyse comparative :

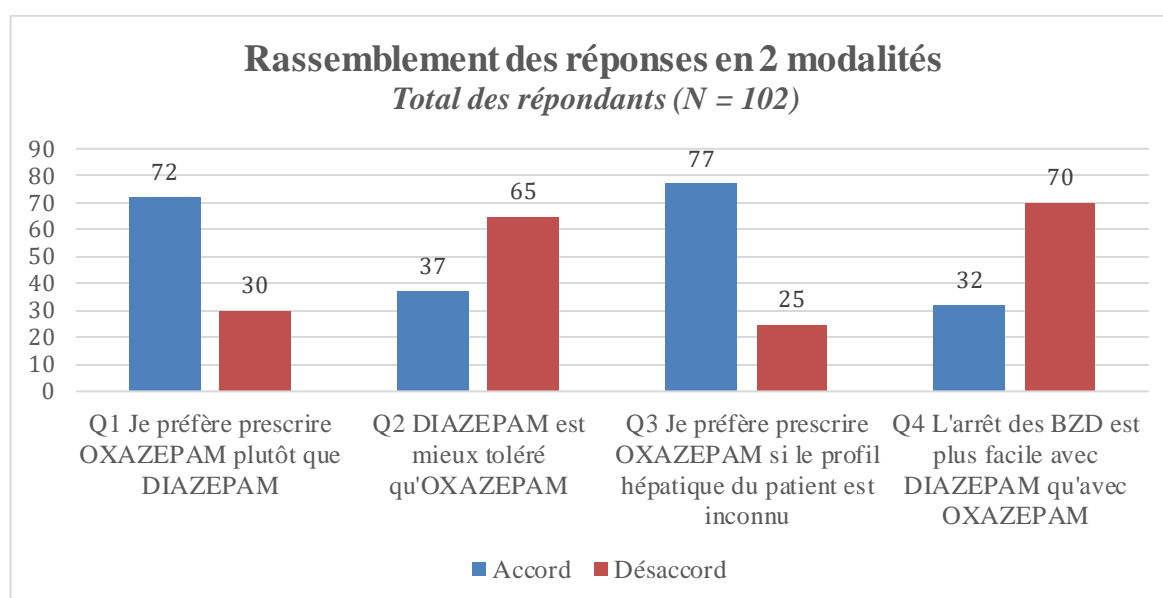


Figure 22 | Rassemblement des distributions de réponses en deux modalités pour l'analyse comparative (N = 102)

Il est constaté une homogénéité du profil de réponse concernant ces 4 questions :

A la question « Je préfère prescrire OXAZEPAM plutôt que DIAZEPAM » la proposition Accord est majoritaire de manière statistiquement significative, excepté pour le sous-groupe ayant choisi le DIAZEPAM à la Q2 (N = 37) ainsi que celui ayant eu une formation antérieure en alcoologie (N = 22), pour lequel il n'y a pas de significativité en faveur d'un Accord ou d'un Désaccord.

Dans sa globalité, les répondants préfèrent également prescrire OXAZEPAM lorsque le profil hépatique du patient n'est pas connu.

Ils sont en désaccord avec les propositions qui déclarent que le DIAZEPAM était mieux toléré que l'OXAZEPAM, et que l'arrêt des BZD était plus facile avec DIAZEPAM qu'avec OXAZEPAM

L'ensemble des résultats est résumé dans le tableau 5 :

	<i>Je préfère prescrire OXAZEPAM plutôt que DIAZEPAM</i>	DIAZEPAM est mieux toléré qu'OXAZEPAM	Préférer OXAZEPAM si le profil hépatique est inconnu	Arrêt plus facile avec DIAZEPAM qu'avec OXAZEPAM
Total N = 102	A	D	A	D
> de 50 ans N = 28	A	NS	A	D
< De 50 ans N = 74	A	D	A	D
MSU N = 46	A	D	A	D
Non MSU N = 56	A	NS	A	D
Formation OH N = 22	NS	NS	NS	NS
Pas de formation OH N = 80	A	D	A	D
Groupe OXAZEPAM N = 58	A	D	A	D
Groupe DIAZEPAM N = 37	D	NS	NS	NS

Tableau 5 - Analyse statistique (Khi ²) sur les modalités de réponses variables - A = accord majoritaire de manière significative (*p-value* < 0.05) ; D = Désaccord majoritaire de manière significative (*p-value* < 0.05) ; NS = Non significatif (*p-value* > 0.05)

Un tableau contenant les *p-value* détaillées se trouve en ANNEXE 8.

DISCUSSION

A. Résumé des résultats

Les résultats du questionnaire ont montré qu'une majorité des répondants préfère prescrire OXAZEPAM dans la plupart des situations cliniques.

Des éléments de réponses sont apportés en partie par les réponses de sondage : Une majorité des répondants craint l'insuffisance hépatique et les éventuels effets indésirables que peuvent entraîner une BZD de demi-vie longue.

Ainsi il pourrait être conclu que chez ces répondants, la prescription est faite par « excès de prudence » ; en effet, plus de la moitié des répondants ont déclaré que pour un TP inférieur à 70%, le DIAZEPAM était contre-indiqué, alors qu'en réalité, son usage est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère, (avec un TP inférieur à 50%) chronique, ou aiguë, ce qui n'était pas le cas dans l'intitulé du questionnaire.

La durée de prescription d'une BZD en contexte de sevrage a été en moyenne d'une semaine suivie d'une période de décroissance.

Les recommandations actuelles conseillent de réaliser une décroissance dès le premier jour, pour une durée totale de 7 à 10 jours.

Encore un fois, des éléments de réponses sont apportés dans les réponses aux questions de sondages qui rapportent de manière homogène la problématique de difficulté de sevrage aux BZD, du fait soit d'une reprise de la consommation OH, ou de recrudescence de troubles anxieux.

Une très faible proportion de répondants (7,8%) s'est servie des traitements d'aide au contrôle de la consommation d'OH (NALMEFENE, BACLOFENE) lorsque la situation pouvait le permettre.

1. Les résultats concernant l'objectif principal

Les déterminants ayant un poids significatif dans le choix de prescription pour DIAZEPAM sont « **le moindre risque de sevrage à l'arrêt du fait de la demi-vie longue** » et « **privilégier une demi-vie longue face au risque addictif** », ce qui est en adéquation avec les recommandations actuelles.

Les déterminants ayant un poids significatif dans le choix de prescription pour OXAZEPAM sont « **la sécurité d'utilisation du fait de la demi-vie courte** », ainsi que « **les habitudes de prescriptions** ».

2. Les résultats concernant l'objectif secondaire

Le recueil du vécu professionnel des répondants face à l'utilisation de ces deux molécules en pratique clinique a permis de mettre en lumière les tendances suivantes :

- En général, les MG ayant répondu au questionnaire préfèrent prescrire OXAZEPAM plutôt que DIAZEPAM.
- Ils préfèrent également prescrire OXAZEPAM lorsque le profil hépatique du patient n'est pas connu.
- Ils sont en désaccord avec les items proposant que le DIAZEPAM est mieux toléré que l'OXAZEPAM, et que l'arrêt des BZD est plus facile avec DIAZEPAM qu'avec OXAZEPAM

3. L'analyse des sous-groupes

Le résultat de l'analyse des sous-groupes a montré que deux sous-groupes se distinguent de manière persistante par leur profil de réponses, qui diffèrent des 6 autres sous-groupes : Le sous-groupe ayant eu une formation antérieure en alcoologie, ainsi que ceux ayant choisi de prescrire DIAZEPAM à la Q2. Leur profil de réponse favorise le DIAZEPAM lorsque la situation clinique le permet, ce qui est en adéquation avec les recommandations en vigueur.

Il convient également de distinguer le sous-groupe des médecins généralistes âgés de plus de 50 ans, pour lequel le choix de prescription d'OXAZEPAM était motivé par les recommandations, ainsi que le déterminant « privilégier des demi-vies courtes face à des problématiques addictives ».

4. Commentaire des résultats

Malgré les recommandations nationales et internationales récentes, les pratiques ambulatoires des 102 MG répondants dans le cadre de cette étude sont hétérogènes :

Il a été possible d'identifier des déterminants pouvant avoir un impact dans le choix de prescription des BZD : Effectivement, parmi ces 4 déterminants, certains d'entre eux ne correspondent pas aux recommandations de premières intentions, mais représentent cependant une ligne de conduite pour une majorité des MG ayant répondu au questionnaire.

B. Forces de l'étude

Les études portant sur les habitudes de pratique des MG concernant le sevrage du patient alcoolodépendant en médecine générale sont relativement rares.

A notre connaissance, aucune étude portant sur les déterminants impliqués dans le choix de prescription des MG concernant les BZD dans le cadre du sevrage en alcool n'avait été réalisée jusqu'alors.

Ce travail tente donc d'apporter des éléments de réponses à un champ insuffisamment exploré en médecine générale.

1. *Le questionnaire en ligne*

Ce mode de recueil de données a été choisi pour plusieurs raisons (60) ;

- Il est simple à mettre en place et généralement peu coûteux, surtout depuis la démocratisation du questionnaire en ligne
- Les résultats sont faciles à obtenir et à mesurer, notamment grâce à l'utilisation d'un logiciel qui simplifie la saisie des réponses
- Il peut être soumis de manière collective pour être représentatif et obtenir des données chiffrées utilisables.

Le contenu du questionnaire est également très riche d'informations, et a permis de rassembler un grand nombre de données. Il a été possible de croiser ces données avec les caractéristiques socio-démographiques des répondants.

Comme évoqué dans la partie méthodologie, des questions de remplissage ont été intégrées au questionnaire, afin de diluer les questions d'intérêt, et permettant de diminuer les biais de contamination ou de halo.

2. *La vignette clinique*

Plusieurs articles du début des années 2000, portant sur la méthodologie des recherches clinique en soins premiers aux Etats Unis, rapportent que la vignette clinique est reconnue comme un outil valide pour mesurer la qualité d'une pratique clinique (61,62).

La vignette clinique peut être utilisée selon plusieurs paramètres et a un faible coût de réalisation et de mise en place.

Ce mode interrogatoire est aussi un moyen de prendre en compte les biais de désirabilité sociale et d'artéfact du raisonnement, car elle en minimise les effets. En ce sens, elle est particulièrement adaptée à la comparaison de la qualité des pratiques (60,63)

3. *Avantage des échelles de satisfaction type Likert*

Les échelles de satisfaction de type Likert permettent de recueillir des réponses plus nuancées que des questions fermées. Ainsi le niveau de nuance est plus élevé et l'avis des répondants s'approche plus de la réalité.

Ce mode de recueil est apprécié par les répondants, car il évite les questions trop vagues pour lesquelles les répondants pourraient ressentir une certaine frustration : ils auraient alors tendance à vouloir répondre trop vite ce qui peut altérer la qualité des données (57).

4. *Le nombre de répondants au questionnaire*

La période du recueil, ayant duré un peu plus de 3 mois, a permis de recueillir 102 réponses.

Cela correspond à une quantité de données exploitables conséquente. D'autant plus si on considère que les répondants étaient pour la grande majorité des praticiens libéraux, habituellement très occupés par leur activité, mais également déjà sollicités par ce mode de recueil très répandu.

Une adresse mail dédiée à ce travail de thèse a également été mise à disposition en fin de questionnaire pour répondre à d'éventuels questions que pourraient avoir les répondants, ou bien pour nous signaler vouloir être informés des résultats : 17 participants ont demandé à être tenus informés des résultats, ce qui signe un intérêt pour cette étude.

C. Limites de l'étude

Il est nécessaire de préciser que les résultats de notre étude ne peuvent s'extrapoler à la population cible des Pays de la Loire, notamment pour les raisons suivantes :

1. *Limite dans le calcul du nombre nécessaire de sujets (NNS)*

Dans le cadre de cette étude, le calcul du NNS nécessitait une estimation du pourcentage de prescription de BZD dans le cadre du sevrage OH par les MG, afin de pouvoir appliquer ce pourcentage à la population cible.

Malgré des recherches approfondies, il n'a pas été possible de trouver ce pourcentage.

Cette impossibilité réside en partie dans le fait que les données actuelles de la littérature concernant le pourcentage de prescription des BZD par les MG prennent également en compte sans distinction les prescriptions à visée de sevrage OH mais également celles à visée anxiolytique ou hypnotique.

2. *Limites en lien avec l'échantillon*

Du fait de l'impossibilité de calcul du NNS, cette enquête descriptive a été une étude exploratoire. Afin de limiter les biais qui en découlent, il était nécessaire que l'échantillon de répondants représente au mieux la population cible des MG des Pays de la Loire.

Or, malgré un nombre de répondants conséquent, les données socio-démographiques de la population ayant répondu au questionnaire diffèrent de celles de la population cible des Médecins Généralistes des Pays de La Loire.

L'échantillon est en majorité jeune et composé de femmes, alors que la population cible des MG des Pays de la Loire est plus vieillissante, avec un ratio hommes/femmes en faveur des hommes. Les caractéristiques des répondants comparées à la population cible ont été résumées dans le tableau 1 présenté au début du chapitre Résultats.

Du fait de cette différence, les résultats sont à manier avec prudence.

3. *Limites en lien avec la méthodologie*

a) Le mode de sélection

L'échantillon de répondant a été réalisé sur la base du volontariat, avec un questionnaire disponible sur internet : le médecin recevait un mail descriptif avec le lien vers le questionnaire. Ce mode de sélection représente une limite pour la représentativité des répondants, car il n'a pas permis de recueillir les pratiques des médecins « non intéressés » par ce sujet.

Les MG plus âgés ne représentent qu'une très faible proportion de nos répondants, contrairement au profil de MG des Pays de la Loire.

Ceci peut être expliqué par le mode de recueil des données sur internet : Les 102 répondants sont composés en majorité par des praticiens âgés de moins de 35 ans, catégorie démographique plus habituée à ce mode de recueil.

Concernant la répartition régionale des répondants, les questionnaires ont été diffusés majoritairement dans les départements de Loire Atlantique et Vendée, avec l'aide des sites du conseil départemental de l'Ordre 44 et 85.

Il n'a pas été possible de diffuser le questionnaire sur les sites du conseil départemental de l'Ordre du Maine et Loire, de la Mayenne, ou de la Sarthe, faute de réponse de leur part.

b) Biais en lien avec le mode de recueil

Le questionnaire présente des limites : les réponses auto-déclaratives des MG peuvent s'écarter des pratiques réelles, et ce malgré l'honnêteté des répondants.

Les réponses de certaines questions peuvent être également influencées par les réponses des questions précédentes, par souci de cohérence de la part des répondants.

Cela correspond aux biais de halo, de désirabilité sociale, et aussi aux biais issus des artefacts du questionnement. Ceux-ci sont régulièrement abordés dans la littérature (58,60–62,64,65).

Comme vu précédemment, ces biais peuvent être en partie anticipés par la présence de questions de remplissage ou la réalisation d'un mode interrogatoire de type vignette clinique. Cependant, ces vignettes cliniques ont des limites :

Leurs critères d'évaluation doivent régulièrement être mis à jour (61), et doivent être validés par un comité d'expert. Or, il faut noter que dans le cadre de cette étude, la vignette clinique du questionnaire n'a pas été validée par un comité d'expert.

D. Comparaison des résultats avec la littérature

Comme dit précédemment, les études portant sur les déterminants impliqués dans le choix de prescription des MG concernant les BZD dans le cadre du sevrage en alcool en médecine générale sont rares.

Il a cependant été possible d'identifier des études récentes portant non sur les déterminants de prescription, mais sur les pratiques globales des MG dans le repérage et la prise en charge du TUA, en ambulatoire ou en hospitalier.

- Une thèse réalisée à Lille en 2015 portant sur l'évaluation des pratiques professionnelles des MG Lillois concernant le repérage, la prise en charge, et l'adressage du patient alcoolodépendant montrait que sur le panel de 98 MG ayant répondu à leur questionnaire de 10 question fermées, 87% d'entre eux prescrivaient une vitaminothérapie, et 86% des BZD (66).

- Une autre thèse plus récente datant d'avril 2021, recueillant les pratiques des MG dans le repérage et la prise en charge du mésusage d'OH dans le Var et les Bouches-du-Rhône montrait que dans le cadre d'un sevrage, l'usage des BZD était systématique pour seulement 17% des interrogés, et que 8% ne les utilisaient jamais (67).

- Sur le plan international, un article de la revue américaine *Pharmacy and Therapeutics* décrit les résultats d'une étude réalisée en 2018, sur les actuelles pratiques de gestion du sevrage en alcool, dans différents centres hospitaliers du Nord Est des Etats Unis.

Les résultats montrent que deux tiers (66%) des centres utilisent les recommandations à leur disposition, mais rapporte également une hétérogénéité importante concernant les différents types de BZD utilisées (68).

Concernant la prescription des médicaments d'aide au contrôle de la consommation et au maintien du sevrage, sa fréquence d'utilisation semble également très hétérogène selon les territoires :

- Dans les départements Var et Bouches-du-Rhône chez 96 MG interrogés en avril 2021, la prescription de médicaments d'aide au maintien du sevrage ou du contrôle de la consommation, n'était jamais réalisé ou évoqué par la grande majorité des répondants, faute de connaissance à ce sujet (67).

- Au contraire, lors d'une thèse réalisée en 2016 portant sur les pratiques des MG concernant le mésusage d'alcool dans le Limousin, (365 médecins interrogés) dans le cas où un sevrage ambulatoire était réalisé, un réducteur de l'appétence type ACAMPROSATE était utilisé dans 58% des cas dès le début du sevrage (69).

Dans notre étude, 7,8% des répondants ont proposé des molécules d'aide au contrôle de la consommation d'alcool, de type NALMEFENE, ou BACLOFENE.

Concernant les déterminants ayant un impact dans le choix de prescription d'une BZD par rapport à une autre, dans le cadre du sevrage en alcool, il n'a pas été possible de trouver à ce jour de travaux abordant cette problématique.

Cependant, deux études récentes portant sur les déterminants entrant en compte dans la prescription de BZD au long cours par les MG, et leur difficulté à réaliser une décroissance, montrent des résultats intéressants :

- D'une part cette étude réalisée conjointement par les équipes du DMG d'Aix Marseille et de Toulouse en 2020, qui a réalisé une revue narrative de la littérature identifiant les déterminants pouvant rentrer en compte dans la prescription de BZD au long cours par les médecins généralistes (70).
- D'autre part une étude transversale portugaise de 2019 qui relate les difficultés des praticiens en médecine ambulatoire à réaliser une décroissance en BZD, malgré la sensibilisation de ces derniers face aux risques d'un usage régulier et chronique de BZD (71).

Bien que ces études identifient des déterminants qui rentrent dans le cadre plus général de prescription de BZD, on y retrouve les mêmes problématiques ayant justifié dans le questionnaire pour cette étude le renouvellement d'ordonnance contenant une BZD :

- Situation sociale compliquée pour le patient, et antécédents de sevrage difficiles.

Mais également refus des mesures non médicamenteuses (72,73), manque d'alternatives thérapeutiques, concept du « médicament miracle », contrainte de temps (74,75).

1. Variations des recommandations selon l'époque

Comme énoncé plus haut, les résultats de cette enquête descriptive permettent de constater que les habitudes de prescription pour les 102 répondants ne semblent pas être en adéquation avec les recommandations actuelles.

Chez les médecins généralistes âgés de plus de 50 ans ayant répondu à cette étude, les recommandations jouaient un rôle dans le choix de prescription pour OXAZEPAM, ainsi que la notion de privilégier des demi-vies courtes face à des problématiques addictives.

Cette contradiction entre la pratique des MG âgés de plus de 50 ans et les recommandations actuelles peut s'expliquer par les recommandations de l'époque, qui étaient différentes : Les connaissances concernant les propriétés pharmacologiques des BZD et leurs conséquences sur le patient ont évolué à travers les décennies :

- Ainsi, dans les années 80 : la communauté scientifique recommandait de préférer des BZD de demi-vie courte face à un patient présentant un risque de mésusage (76–79).
- Depuis les années 90 et 2000, est constaté un changement progressif dans les conclusions des études scientifiques, confirmé par des méta-analyses : les études confirment la différence de potentiel d'abus entre les BZD de demi-vie courte et celles de demi-vie longue, ce qui nous a amené aux recommandations homogénéisées d'aujourd'hui (15,38–40)

Il est tout à fait possible, que le sous-groupe de plus de 50 ans ayant répondu majoritairement que le déterminant « recommandations » avait un impact dans leur choix de prescription en faveur d'OXAZEPAM, l'a fait en se souvenant des recommandations de l'époque, alors qu'ils étaient étudiants en médecine, ou jeunes médecins généralistes.

Une étude de 2008 portant sur les variabilités de prescription en fonction des caractéristiques des praticiens a pu montrer que l'âge du praticien figurait parmi les 3 éléments qui pouvaient influencer sur les habitudes de prescriptions (80).

Cette hypothèse est également évoquée dans le rapport d'évaluation des politiques de santé mené par le gouvernement : La pratique professionnelle des "anciens" médecins généralistes étant sous l'influence d'apprentissages différents (28).

2. Les caractéristiques pharmacologiques des molécules et l'activité professionnelle

L'objectif secondaire de cette étude a permis de recueillir le ressenti des MG vis-à-vis de l'usage des 2 molécules OXAZEPAM et DIAZEPAM. Les répondants semblent préférer l'OXAZEPAM pour la pratique ambulatoire, car elle serait mieux tolérée par le patient.

De par ses caractéristiques pharmacologiques, l'OXAZEPAM posséderait un profil plus « compatible » avec une vie active que le DIAZEPAM :

La durée pour atteindre la concentration plasmatique maximale est de 2 à 3 heures, et provoque ainsi un ressenti des premiers effets moins intenses que pour le DIAZEPAM, qui lui a une concentration plasmatique maximale atteinte en 30 min à 1h30. Son effet s'atténue également plus vite que le DIAZEPAM grâce à sa demi-vie courte, et son effet sédatif est moins marqué (81).

A dose égale (10 mg de DIAZEPAM correspond environ à 20 mg d'OXAZEPAM) la conduite n'est pas déconseillée pour l'OXAZEPAM, le Vidal signale juste la nécessité de prévenir « les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines du risque possible de somnolence »

Alors que pour le DIAZEPAM, « la conduite de véhicules est formellement déconseillée compte tenu du risque possible de somnolence » (27)

Aussi, certains patients ayant déjà pu expérimenter différentes molécules de BZD vont préférer initier leur sevrage en étant sous OXAZEPAM, car la conduite et la poursuite des activités professionnelles ne sont pas ou peu impactées dans la plupart des cas.

De plus, l'absence de sédation marquée sous OXAZEPAM ne stigmatise pas le patient vis-à-vis de ses collègues ou amis, alors qu'un sevrage sous DIAZEPAM peut provoquer une sédation conséquente, nécessitant une mise à distance temporaire des activités sociales et professionnelles.

C'est dans ces situations que le praticien a tout intérêt à avoir des connaissances actualisées et renforcées concernant la prise en charge du sevrage en alcool, car il pourra expliquer au mieux les différences entre chaque molécule, et s'il n'y a pas de contre-indication, conseiller au patient de préférer l'usage de DIAZEPAM plutôt qu'OXAZEPAM comme précisé par les recommandations.

Le but étant toujours de permettre une durée d'exposition aux BZD la plus courte possible, avec une décroissance la mieux tolérée possible, sans risque de sevrage amenant à une prolongation de prescription.

3. *Les recommandations en situation réelle*

L'écart entre les recommandations et les pratiques objectivé dans cette enquête descriptive s'explique également par d'autres critères externes :

Dans leur ouvrage « alcool et médecine générale », Huas et Rueff démontrent bien la problématique de recommandations de prévention centrées sur une spécialité d'organe. Si ces recommandations de prévention étaient appliquées par les médecins généralistes, 85 % de leur temps de travail serait consacré à leur seule mise en application (82).

Les médecins généralistes appliquent donc ces recommandations d'après la marge de manœuvre temporelle dont ils disposent, et selon leur sensibilité.

Souvent, les recommandations sont établies pour des patients n'ayant qu'une pathologie, celle d'intérêt. Elles ne sont donc pas toujours adaptées aux « patients de la vraie vie », souffrant de polyopathologies, avec plusieurs traitements pour lesquels le médecin généraliste doit apprécier les interactions éventuelles, les contre-indications.

De plus, les recommandations sont en constante évolution.

La nécessité d'une réactualisation permanente en médecine générale peut amener le MG à ne pas se sentir à l'aise dans la prise en charge de certaines pathologies, notamment celle du trouble de l'usage pour une substance.

Le choix du patient vis-à-vis de sa propre prise en charge entre également en compte : Sa décision n'est pas toujours en adéquation avec ce que les recommandations préconisent.

Le rapport de l'OPEPS souligne que pour comprendre les pratiques de prescription, on ne peut s'arrêter au seul critère des recommandations ; il faut tenir compte du fait que toute pratique médicale est une pratique sociale (28).

Le médecin généraliste se voit donc dans l'obligation de faire un compromis entre le choix du patient et les synthèses de plusieurs recommandations concernant de multiples pathologies.

4. *Place de la formation en addictologie dans le DES de médecine générale*

a) Problème de légitimité et manque de formation

Dans cette étude, les questions d'auto appréciation concernant l'assurance dans la prise en charge du TUA ont montré que la majorité des répondants ne se sentaient pas ou peu à l'aise.

La grande majorité était demandeuse de formations complémentaires. A noter que 80 répondants (soit 78%) déclaraient ne pas avoir eu de formation antérieure en alcoologie avant de réaliser le questionnaire.

Une étude réalisée en 2002, auprès d'un panel de 200 généralistes tirés au sort (83) corrobore cette tendance constatée chez les 102 répondants de l'étude, réalisée quasiment 20 ans après : Elle retrouvait que majoritairement, les généralistes déclaraient un manque de formation, de savoir-faire, et de soutien dans la prise en charge du TUA. Une majorité (60% des répondants) se jugeait incompétente pour intervenir auprès des patients alcoolodépendants.

Ce ressenti est confirmé par des études plus récentes (67,84,85).

Pourtant, la prise en charge en ambulatoire par le MG, pour peu qu'elle soit formalisée, donnerait des résultats non négligeables :

Une thèse réalisée en 2011 montrait que 50 % des patients ayant bénéficié d'une cure ambulatoire étaient abstinents à 6 mois et un tiers à un an. Ils étaient 65 % à se déclarer « bien » psychologiquement. Ce résultat est voisin de ceux généralement présentés par les établissements en CSAPA (86).

b) Intérêt d'une formation obligatoire ?

Les formations spécifiques ne sont pas réalisées de manière systématique au sein des 34 départements de médecine générale en France, certains départements laissant l'initiative aux étudiants de se former en autonomie, ou via les maîtres de stage ou les groupes d'échange de pratique (23).

Cette tendance était soulignée par le rapport de l'OPEPS : Les formations des internes en médecine générale sont très Faculté-dépendante (28) et elle est confirmée dans le cadre de l'addictologie par l'étude BASIS, datant de 2015, ayant interrogé la pratique des MG dans plusieurs pays d'Europe concernant la prise en charge des problèmes d'alcool : les MG ayant participé à l'étude (N=2468) déclarent que l'enseignement addictologique portant sur l'alcool et son mésusage n'aurait quasiment pas été enseigné, ou bien très peu dans leurs universités (87).

Des propositions d'enseignement sont mises en place cependant : Il existe depuis 2017 des Formations Spécialisées Transversales (FST) qui ont été intégrées dans le 3e cycle des études médicales, pouvant venir compléter le cursus de l'interne en phase d'approfondissement s'il le souhaite (88).

Ces FST permettent d'acquérir des compétences en supplément de la spécialité de DES, et correspondent à 2 semestres supplémentaires dans le cursus. Il existe une FST « addictologie » comportant 11 modules. Mais les FST ne sont pas incluses dans la maquette du DES de médecine générale et ne sont pas obligatoires.

Pourtant, les formations obligatoires lors du parcours universitaire réalisent une assise sur laquelle le praticien décidera plus tard ou non, de se réactualiser ou de se perfectionner. L'intérêt de ces formations obligatoires vise notamment les étudiants pas ou peu intéressés par le thème : ceux « qui ne savent pas qu'ils ne savent pas » (85).

Pour objectiver les répercussions positives en pratique ambulatoire d'une formation obligatoire, une récente étude menée en 2019 par l'équipe du DMG des facultés de médecine de Toulouse et de Poitiers a pu montrer que la formation spécifique en addictologie modifiait les influences, les pratiques de prescriptions, et les représentations de l'étudiant/du praticien vis-à-vis de la pathologie addictive.

Elle permettait également d'augmenter l'efficacité du MG concernant la diminution des consommations dès la fin de sa formation initiale (85).

Rendre de telles formations obligatoires dans le cursus du 3^e cycle permettrait d'uniformiser la qualité de l'enseignement des différentes universités, permettant ainsi une homogénéisation des pratiques pour les praticiens récemment diplômés.

c) La mise en place des formations continues

Le dispositif de formation continue représenté par le « Développement professionnel continu » (DPC) est un des autres piliers sur lequel repose l'actualisation des pratiques (89).

Instauré initialement en juillet 2009, réformé en profondeur par la loi de modernisation du système de santé en janvier 2016, le DPC a pour objectif l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins. Chaque professionnel de santé a une obligation « triennale » de suivre un parcours de formation DPC sur 3 ans.

Ce dispositif est piloté par l'Agence Nationale du Développement Professionnel Continu (ANDPC) et vise à proposer des formations adaptées aux besoins des médecins, et comporte également une évaluation de l'impact de ces formations sur les pratiques professionnelles (90). Ces formations sont indemnisées : en 2019, 21 heures de formation sont prises en charge (91).

Ce sont ainsi plusieurs formations comprenant notamment les thèmes de l'addiction qui sont proposées par divers organismes et structures étiquetées « DPC » par l'ANDPC chaque année.

La mise en place du dispositif a rapidement été adoptée : depuis 2018, entre 80 000 et 100 000 médecins s'inscrivent chaque année, et environ 37 000 actions de DPC ont été menées depuis 2018 (92).

CONCLUSION

Cette étude a pu apporter des éléments de réponses concernant l'identification, chez les MG des Pays de la Loire, des déterminants de prescription pour le DIAZEPAM ou pour l'OXAZEPAM dans la prise en charge du sevrage en alcool.

L'OXAZEPAM est globalement préféré par l'échantillon de MG ayant répondu au questionnaire sur le sentiment d'une meilleure tolérance pour le patient ainsi que d'une meilleure sécurité d'usage, sous-tendant que la peur des répercussions respiratoires et hépatiques d'une benzodiazépine de demi-vie longue est bien présente dans l'esprit des médecins généralistes.

Même s'il existe un cadre général de recommandations faisant consensus sur la prise en charge du sevrage en alcool, il est constaté sur le terrain des pratiques rentrant dans un cadre plus large, comme constaté dans cette étude, permettant au médecin généraliste de s'adapter à la variété des situations addictologiques rencontrées.

Le profil de réponse du sous-groupe ayant eu une formation antérieure en alcoologie semble plus en adéquation avec les recommandations actuelles, confirmant le constat de certaines études portant sur l'impact positif et objectivable d'une formation spécifique en addictologie sur les pratiques de prescriptions, et les représentations du praticien vis-à-vis de la pathologie addictive. La nécessité d'une réactualisation permanente pour la pratique clinique en médecine générale peut amener le médecin généraliste à ne pas se sentir à l'aise ou légitime dans la prise en charge du trouble d'usage d'alcool.

La formation spécifique en addictologie au 3^e cycle peut varier selon les facultés, avec pour conséquence une disparité des compétences en sortie de faculté.

Ces formations initiales, ainsi que la mise en place depuis quelques années du dispositif de formation continue qui vise à proposer des formations adaptées aux besoins des médecins généralistes installés sont des initiatives primordiales pour assurer au médecin un socle solide de connaissances réactualisées.

BIBLIOGRAPHIE

1. Collège national universitaire de psychiatrie. Item 74 - Addiction à l'alcool. In: Référentiel de psychiatrie et addictologie. Presse universitaire François Rabelais. 2017. p. 405.
2. Organisation Mondiale de la Santé. Abus de substances psychoactives [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 30 août 2020]. Disponible sur: http://www.who.int/topics/substance_abuse/fr/
3. Collège des Enseignants de neurologie. Addiction à l'alcool – Complications neurologiques de l'alcoolisme [Internet]. Collège des Enseignants de Neurologie. 2016 [cité 15 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/deuxieme-cycle/addiction-lalcool-complications-neurologiques-lalcoolisme>
4. Observatoire français des drogues et des toxicomanies. Alcool - Synthèse des connaissances. 2018 mai.
5. Organisation de coopération et de développement économiques. State of health in France - Profil de santé par pays 2019. 2019.
6. Collège national des universitaires en Psychiatrie, Collège universitaire national des enseignants en addictologie. Référentiel de psychiatrie et d'addictologie 2017. In: Presse universitaire François Rabelais. 2017.
7. Santé publique France, Institut National du Cancer. Nouveau repère de consommation d'alcool et usage : Résultat du Baromètre de Santé publique France 2017. 2017;
8. Paille PF. Le mésusage d'alcool : problématiques socio-économiques, cliniques et diagnostiques. 2019.
9. Cohidon C. Prévalence des troubles de santé mentale et conséquences sur l'activité professionnelle en France dans l'enquête "Santé mentale en population générale : images et réalités". Inst Veille Sanit. Août 2007;
10. Guérin S, Laplanche A, Dunant A, Hill C. Alcohol-attributable mortality in France. Eur J Public Health. août 2013;23(4):588-93.
11. Souvré S. Dépistage des troubles liés à l'alcool, prise en charge et adressage vers une structure spécialisée : Quelle place pour le médecin généraliste ? Paris 7; 2017.
12. Kopp P. Le coût social des drogues en France. Obs Fr Drogue Toxicom. sept 2015;10.
13. Santé Publique France. Bulletin de santé publique - Pays de la Loire. 2020 janv.
14. World Health Organization. Global status report on alcohol and health 2018. 2018.

15. Société Française d'Alcoologie. Mésusage de l'alcool dépistage, diagnostic et traitement. Recommandation de bonne pratique. 2015.
16. Stahl SM. Psychopharmacologie essentielle. Bases neuroscientifiques et applications pratiques. Lavoisier Médecine. 2015. 608 p.
17. Collège national universitaire de psychiatrie. Item 75 - Addictions aux médicaments psychotropes. In: Référentiel de psychiatrie et addictologie. Presse Universitaire François Rabelais. 2017. p. 424.
18. Collège national de pharmacologie médicale. Chapitre 14 -Repérer, diagnostiquer et évaluer le retentissement d'une dépendance médicamenteuse. In: Le bon usage du médicament et des thérapeutiques non médicamenteuse. 4e édition. Medline;
19. Société Française de Médecine d'Urgence. Syndrome de sevrage alcoolique et délirium trémens. 2015;9.
20. Sullivan JT, Sykora K, Schneiderman J, Naranjo CA, Sellers EM. Assessment of Alcohol Withdrawal: the revised clinical institute withdrawal assessment for alcohol scale (CIWA-Ar). Addiction. nov 1989;84(11):1353-7.
21. Daepfen J-B, Gache P, Landry U, Sekera E, Schweizer V, Gloor S, et al. Symptom-Triggered vs Fixed-Schedule Doses of Benzodiazepine for Alcohol Withdrawal: A Randomized Treatment Trial. Arch Intern Med. 27 mai 2002;162(10):1117.
22. Benyamina A, Blecha L. 108. Addiction aux Benzodiazépines. In: Traité d'addictologie. Lavoisier. 2016.
23. Collège National de Pharmacologie médicale. Hypnotiques : Benzodiazépines et apparentés [Internet]. [cité 14 avr 2020]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/hypnotiques-benzodiazepines-et-apparentes>
24. Résumé des caractéristiques du produit - VALIUM 10 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 17 févr 2020]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60290800&typedoc=R>
25. Ashton H. Benzodiazepines : How they work and how to withdraw. Newcastle University; 2002.
26. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Etat des lieux de la consommation des Benzodiazépines en France. 2017 avr.
27. Vidal France. Dictionnaire Vidal 2017. 93e édition.
28. Briot M. Rapport sur le bon usage des médicaments psychotropes. Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé; 2006 juin.

29. De las Cuevas C, Sanz E, de la Fuente J. Benzodiazepines: more « behavioural » addiction than dependence. *Psychopharmacology (Berl)*. mai 2003;167(3):297-303.
30. INSERM. Médicaments psychotropes : Synthèse et recommandations.
31. Centre d'addictovigilance. Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuses. 2015.
32. Centre d'Addictovigilance PACA-Corse. Programme d'Observation des Pharmacodépendance En Médecine Ambulatoire - 2012. 2012.
33. Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance. Ordonnances Suspectes Indicateurs d'Abus Possible - OSIAP : Résultats de l'enquête. 2017.
34. Ross HE. Benzodiazepine use and anxiolytic abuse and dependence in treated alcoholics. *Addiction*. févr 1993;88(2):209-18.
35. Morel A, Grall-Bronnec M, Bulteau S, Chauvin-Grelier P, Gailledrat L, Pinot ML, et al. Benzodiazepine dependence in subjects with alcohol use disorders: what prevalence? *Expert Opin Drug Saf*. 2 oct 2016;15(10):1313-9.
36. Lopez E, Peyrière H, Jeanne G, Lefort L-H, Jaubert L, Donnadiou-Rigole H. Évaluation du mésusage en benzodiazépines et des comorbidités associées chez les malades d'alcool. *Therapies*. déc 2018;73(6):574-5.
37. Frauger E, Hédoire S, Giocanti A, Zami M, Spadari M, Ribaute A, et al. Modalités de prise en charge de sevrage aux benzodiazépines : intérêt du prazépam. *Therapies*. déc 2018;73(6):575.
38. Schweizer E, Rickels K. Benzodiazepine dependence and withdrawal: a review of the syndrome and its clinical management. *Acta Psychiatr Scand*. déc 1998;98(s393):95-101.
39. Lejoyeux M, Solomon J, Ades J. Benzodiazepine treatment for alcohol-dependent patients. *Alcohol Alcohol*. 1 nov 1998;33(6):563-75.
40. Hallfors DD, Saxe L. The dependence potential of short half-life benzodiazepines: a meta-analysis. *Am J Public Health*. sept 1993;83(9):1300-4.
41. Vorspan F, Barré T, Pariente A, Montastruc F, Tournier M. Faut-il limiter la durée des traitements par benzodiazépines ? *Presse Médicale*. oct 2018;47(10):892-8.
42. Brett J, Murnion B. Management of benzodiazepine misuse and dependence. *Aust Prescr*. 1 oct 2015;38(5):152-5.
43. Mayo-Smith MF. Pharmacological Management of Alcohol Withdrawal: A Meta-analysis and Evidence-Based Practice Guideline. *JAMA*. 9 juill 1997;278(2):144.

44. Nelson J, Chouinard G. Guidelines for the clinical use of benzodiazepines: pharmacokinetics, dependency, rebound and withdrawal. [Internet]. Europepmc.org. 2020 [cité 6 janv 2020]. Disponible sur: <https://europepmc.org/article/MED/10519733>
45. Mayo-Smith MF, Beecher LH, Fischer TL, Gorelick DA, Guillaume JL, Hill A, et al. Management of alcohol withdrawal delirium. An evidence-based practice guideline. Arch Intern Med. 12 juill 2004;164(13):1405-12.
46. The British Psychological Society and The Royal College of, Psychiatrists. 1 Guidance | Alcohol-use disorders: diagnosis, assessment and management of harmful drinking (high-risk drinking) and alcohol dependence | Guidance | NICE [Internet]. 2011 [cité 22 déc 2019]. Report No.: National Clinical Practice Guideline 115. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg115/chapter/1-Guidance>
47. Hubert E. Analyse des pratiques professionnelles du sevrage d'alcool à l'EPSM de Caen. CAEN; 2018.
48. Mouquet V. Enquête Alcool auprès des usagers du système de soins - novembre 2000. :105.
49. Gautier A, Berra N. Baromètre santé médecins généralistes 2009. INPES 2009. 2011;44.
50. Guignard R, Obradovic I, Beck F. Prise en charge des addictions par les médecins généralistes. Baromètre Santé Médecins Généralistes. janv 2011;2009.
51. Observatoire de la Médecine Générale. Observatoire de la Médecine Générale, données des enquêtes de 1994 à 2009 [Internet]. [cité 20 févr 2021]. Disponible sur: <http://omg.sfm.org/content/donnees/donnees.php>
52. UE3 : Maturation - Vulnérabilité - Santé mentale - Conduites addictives [Internet]. Remede.org. [cité 22 mai 2021]. Disponible sur: <http://www.remede.org/documents/ue3-maturation-vulnerabilite-sante.html>
53. Attali C, Huez J-F, Valette T, Lehr-Drylewicz A-M. Les grandes familles de situations cliniques. 24:5.
54. Salès-Wuillemin E. Méthodologie de l'enquête. Psychol Soc 1. 2006;45-77.
55. Haute Autorité de santé. Guide méthodologique : Méthodes quantitatives pour évaluer les interventions visant à améliorer les pratiques. 2007.
56. Collège national universitaire des enseignants d'addictologie. Cas cliniques du Collège national universitaire des enseignants d'addictologie. [Internet]. CUNEA - Collège National Universitaire des Enseignants d'Addictologie. [cité 6 janv 2020]. Disponible sur: <http://www.cunea.fr/cas-clinique>
57. De Singly F. Le questionnaire. Paris : Armand Colin , DL 2016. 2016. 126 p.

58. Lugen M. Petit guide de méthodologie de l'enquête. Université Libre de Bruxelles;
59. Observatoire régional de la santé. Démographie des médecins généralistes en Pays de la Loire en 2018. Pays de la Loire; 2019 mars.
60. Maisonneuve H, Fournier J-P. Construire une enquête et un questionnaire. :7.
61. Peabody JW, Luck J, Glassman P, Jain S, Hansen J. Measuring the quality of physician practice by using clinical vignettes: a prospective validation study. - PubMed - NCBI. *Ann Intern Med.* nov 2004;
62. Peabody JW, Luck J, Glassman P, Dresselhaus TR. Comparison of vignettes, standardized patients, and chart abstraction: a prospective validation study of 3 methods for measuring quality. *JAMA.* avr 2000;
63. Converse L, Barrett K, Rich E, Reschovsky J. Methods of Observing Variations in Physicians' Decisions: The Opportunities of Clinical Vignettes. *JG Intern Med.* juin 2015;30(suppl 3).
64. Herbert M. Que se passe-t-il lorsque les répondants à un questionnaire tentent de deviner l'objectif de recherche ? Le biais du répondant : conceptualisation, mesure et étude d'impact. 2007;26.
65. Crowne DP, Marlowe D. A new scale of social desirability independent of psychopathology. *J Consult Psychol.* 1960;24(4):349-54.
66. Ledroit M. Prise en charge du patient alcool-dépendant en médecine de ville : évaluation des pratiques professionnelles des médecins généralistes Lillois. Lille; 2015.
67. Denais J. Prise en charge du trouble de l'usage de l'alcool: pratiques et travail en réseau des médecins généralistes du Var et des Bouches du Rhône. 2021.
68. Mo Y, Thomas MC, Laskey CS, Shcherbakova N, Bankert ML, Halloran RH. Current Practice Patterns in the Management Of Alcohol Withdrawal Syndrome. *Pharm Ther.* mars 2018;43(3):158-62.
69. Gayaudon F, Sazertat P, Pm P. Mésusage d'alcool. Enquête sur les pratiques des médecins généralistes du Limousin. *Alcoologie Addictologie.* 15 mars 2016;38(1):27-35.
70. Gentile G, Lapeyre-Mestre M, Micallef J. Combatting the misuse of benzodiazepines and related Z drugs in French general practice: a clinical review. *BJGP Open.* 4(1):bjgpopen20X101014.
71. Neves IT, Oliveira JSS, Fernandes MCC, Santos OR, Maria VAJ. Physicians' beliefs and attitudes about Benzodiazepines: a cross-sectional study. *BMC Fam Pract.* déc 2019;20(1):71.
72. Zaknoun N. Arrêt des prescriptions chroniques des benzodiazépines et apparentes : Difficultés en médecine générale. Bourgogne; 2017.

73. Kouakoua M. Represcription benzodiazépines et apparentés en médecine générale dans la région lilloise. Lille; 2017.
74. Duboy A. surconsommation des benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques en France : Perspectives d'amélioration de la prescription et du sevrage en médecine générale. Bordeaux; 2015.
75. Faurie A. Les déterminants du renouvellement des benzodiazépines et apparentés au-delà de trois mois. Poitiers; 2014.
76. Bliding År. The abuse potential of benzodiazepines with special reference to oxazepam. *Acta Psychiatr Scand.* oct 1978;58(S274):111-6.
77. Roland A, Novowieski P. Comparison of Diazepam and Oxazepam : Preference, Liking and Extent of Abuse. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* févr 1984;
78. Lader MH. The clinical pharmacology of oxazepam. *Acta Psychiatr Scand.* oct 1978;58(S274):89-93.
79. Griffiths RR, McLeod DR, Bigelow GE, Liebson IA, Roache JD. Relative abuse liability of diazepam and oxazepam: Behavioral and subjective dose effects. *Psychopharmacology (Berl).* oct 1984;84(2):147-54.
80. Tamblyn RM, Laprise R, Schnarch B, Monette J, McLeod PJ. Caractéristiques des médecins prescrivant des psychotropes davantage aux femmes qu'aux hommes. *Santé Ment Au Qué.* 12 juin 2008;22(1):239-62.
81. Collège National Universitaire des Enseignants d'Addictologie. Tableau d'équivalence Benzodiazépines. cunea.fr.
82. Huas D, Rueff B. *Alcool & Médecine générale.* GMSanté. Neuilly sur Seine; 2010.
83. Bouix JC, Gache P, Rueff B, Huas D. Parler d'alcool reste un sujet tabou. *Connaissances, opinions et attitudes pratiques de médecins généralistes français concernant l'alcool.* 2002. 1488-1492 p.
84. Malichier E. Rôle et place du MG dans l'accompagnement / La prise en charge du problème alcool. *Etude qualitative par entretiens semi-dirigés.* Paris Diderot; 2017.
85. Binder P, Dupouy J, Laporte C, Brabant Y, Baque M, Ingrand P. Influence des choix pédagogiques et des représentations sur les connaissances et raisonnements en addictologie chez les étudiants en fin de DES de Médecine Générale. *EXERCER.* mai 2019;(153).
86. Mangeot I, Kandel O. Evaluation du sevrage ambulatoire chez les patients dépendants à l'alcool : étude quantitative et qualitative d'un échantillon de 83 patients pris en charge en médecine générale. Poitiers; 2011.

87. Duhot D. Étude Basis Quelles sont les pratiques des médecins généralistes dans 5 pays européens concernant la prise en charge des problèmes d'alcool ? 2015;13.
88. Arrêté du 12 avril 2017 portant organisation du troisième cycle des études de médecine.
89. LOI n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires (1). 2009-879 juill 21, 2009.
90. L' Agence Nationale du Développement Professionnel Continu [Internet]. [cité 9 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.agencedpc.fr>
91. Forfait Médecin 2020 - Agence nationale du développement professionnel continu.
92. Dossier De Presse - Chiffres clés année 2020. 2021 févr.
93. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R. Psychotropic drug utilization in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD). *Acta Psychiatr Scand*. 2004;
94. ANSM - Répertoire des spécialités pharmaceutiques [Internet]. ANSM- Répertoire des spécialités pharmaceutiques. [cité 17 févr 2020]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php>

ANNEXES

A. Consommation d'alcool

ANNEXE 1 - Données épidémiologiques dans le monde

L'OMS a sorti en 2018 un rapport sur l'état de la consommation d'alcool dans le monde :

- **Généralités :**

En 2016 dans le monde, les consommateurs d'alcool (toute fréquence confondue) sont environ **2,3 milliards**.

- Dans la plupart des régions du monde, il est constaté depuis les années 2000 une tendance à la diminution du pourcentage de consommateurs d'alcool (excepté dans les régions du Pacifique Ouest)

- La consommation individuelle de la population mondiale (âgée 15 ans et plus) se stabilise à 6,4 L d'alcool pur par habitant depuis 2010 (vs 5,5 L en 2005)

- Les régions d'Europe possèdent les niveaux les plus élevés de consommation d'alcool pur par habitant, même si ces valeurs sont également en diminution (9,8L d'alcool pur par habitant en 2016 vs 12,3 L en 2005)

- **Ratio homme/femme :**

- Dans toutes les régions du monde, il est constaté une moindre consommation d'alcool chez les femmes que chez les hommes.

- Parmi les consommatrices d'alcool, la quantité consommée est moindre que chez les hommes.

- Néanmoins, le nombre absolu de femmes consommatrice d'alcool a augmenté dans le monde. (Augmentation de la prévalence dans les régions d'Asie du Sud-Est et les régions du Pacifique Ouest)

- **Répercussions sur la santé :**

- En 2016, l'usage nocif d'alcool a eu pour conséquence dans le monde environ **3 millions de décès** (5,3% du total des décès) et environ **132 millions de DALYs** (Disability-adjusted life years) ou "années de vie ajustées sur l'incapacité "

La mortalité liée à la consommation d'alcool s'élève donc au-dessus des autres causes de mortalité, liées à des pathologies comme la tuberculose, le VIH, et le diabète.

- **Trouble de l'usage, et dépendance, données épidémiologiques :**

- En 2016, environ 237 millions d'hommes et 46 millions de femmes dans le monde présentent un TUA (Trouble de l'usage d'alcool) **ce qui représente environ 3,5 % de la population mondiale.**

- Le rapport souligne que les régions d'Europe ainsi que les pays développés ont une prévalence plus élevée.

- En 2016, environ 193 millions de personnes présentent une dépendance à l'alcool, **ce qui correspond à environ 2,5% de la population mondiale.**

ANNEXE 2 - Classification des usages en France :

Définition du trouble de l'usage d'après le DSM-V :

LE DSM-V propose un diagnostic du trouble de l'usage d'alcool (TUA) à 11 critères avec trois niveaux de sévérité : faible (au moins 2 critères présents sur 11, modéré (au moins 4) et sévère (au moins 6)

Ces 11 critères sont rassemblés dans le tableau 1 :

Trouble de l'usage d'une substance (DSM-V)

- 1. Usage récurrent d'alcool avec pour conséquence des difficultés à accomplir ses obligations professionnelles ou familiales (par exemple absences répétées, diminution des performances au travail, négligence parentale ou négligence de l'entretien du domicile)**
- 2. Usage récurrent d'alcool avec pour conséquence une mise en danger physique du sujet (conduite automobile, utilisation de machines, etc...)**
- 3. Persistance de l'usage d'alcool en dépit de problèmes sociaux ou interpersonnels récurrents ou continus causés ou exacerbés par les effets de l'alcool**
- 4. Tolérance, définie par l'un des deux critères suivants : un besoin manifeste d'augmenter les quantités d'alcool pour atteindre un état d'intoxication ou l'effet désiré une diminution manifeste de l'effet produit en cas d'usage continu de la même quantité d'alcool**
- 5. Signes de sevrage, définis par l'un des deux critères suivants : présence de signes de sevrage concernant l'alcool lors de l'arrêt ou forte diminution ; l'alcool est parfois consommé pour éviter ou stopper des signes de sevrages**
- 6. L'alcool est consommé en plus grande quantité, ou sur une période de temps plus longue que ce qui était envisagé.**
- 7. Il existe un désir persistant ou bien des efforts infructueux du sujet pour arrêter ou contrôler sa consommation d'alcool.**
- 8. Un temps important est consacré par le sujet à des activités visant à se procurer de l'alcool, à le consommer, ou à récupérer des effets de la consommation.**
- 9. Des activités importantes sur le plan professionnel, personnel, ou bien récréatif sont abandonnées au profit de la consommation d'alcool.**
- 10. L'usage d'alcool reste identique en dépit de la prise de conscience de l'existence de répercussions continues ou récurrentes des consommations, sur le plan physique ou psychologique.**
- 11. Constat de la présence régulière d'un craving, ou envie importante ou compulsive de consommer de l'alcool.**

Annexe – Tableau 1 || Définition du trouble de l'usage (DSM-V)

ANNEXE 3 - Syndrome de sevrage en alcool

Score de Cushman :

Calcul des points	0	1	2	3
Fréquence cardiaque	<80	80 à 100	100 à 120	>120
PA systolique (PAS)	-	-	-	-
PAS 18-30 ans	<125	126 à 135	136 à 145	>145
PAS 31-50 ans	<135	136 à 145	146 à 155	>155
PAS >50 ans	<145	146 à 155	156 à 165	>165
Fréquence respiratoire	<16	16 à 25	25 à 35	>35
Tremblements	Aucun	Mains en extension	Membre supérieur	Généralisés
Sueurs	Aucune	Paumes	Paumes et front	Généralisées
Agitation	Aucune	Discrète	Généralisée mais contrôlable	Généralisée non contrôlable
Troubles sensoriels	Aucun	Phonophobie, Photophobie, Prurit	Hallucinations critiquées	Hallucinations non critiquées

Annexe – Tableau 2 || Score de Cushman (Score < 7 points : Etat clinique contrôlé ; Score > 7 points : Etat clinique non contrôlé ; Score > 14 points : Sevrage sévère)

B. Consommation de BZD

ANNEXE 4 - Données épidémiologiques de consommation de BZD

a) La France par rapport à l'Europe :

D'après une étude menée en 2003 (93), la fréquence d'utilisation des psychotropes dans les 12 derniers mois est, quelle que soit la classe, quasiment deux fois supérieure en France par rapport à la moyenne des 6 pays européens interrogés (Allemagne, Belgique, Espagne, Italie, Pays-Bas, France)

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

1. Antidépresseurs, anxiolytiques (catégorie incluant également les hypnotiques benzodiazépines ou apparentés), antipsychotiques et stabilisateurs de l'humeur.

2. 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.

Annexe - Tableau 3 || Prévalence annuelle d'usage de médicaments psychotropes dans 6 pays européens (Etude ESEMeD 2001 – 2003)

	France n = 2 894				Six pays n = 21 425			
	N	(%) ¹	Nombre de jours de traitement		n	(%) ¹	Nombre de jours de traitement	
			Moyenne (écart-type)	Médiane			Moyenne (écart-type)	Médiane
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
Tous psychotropes	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
Tous psychotropes	399	(14,1)	155 (190)	70	2 120	(8,7)	178 (194)	120

1. Pondéré pour prendre en compte l'écart entre les caractéristiques socio-démographiques de l'échantillon national et de la population nationale.

Annexe – Tableau 4 || Prévalence de la consommation de psychotropes en France et dans l'ensemble des six pays participant à ESEMeD

ANNEXE 5 - Caractéristiques pharmacologiques de l'OXAZEPAM et du DIAZEPAM

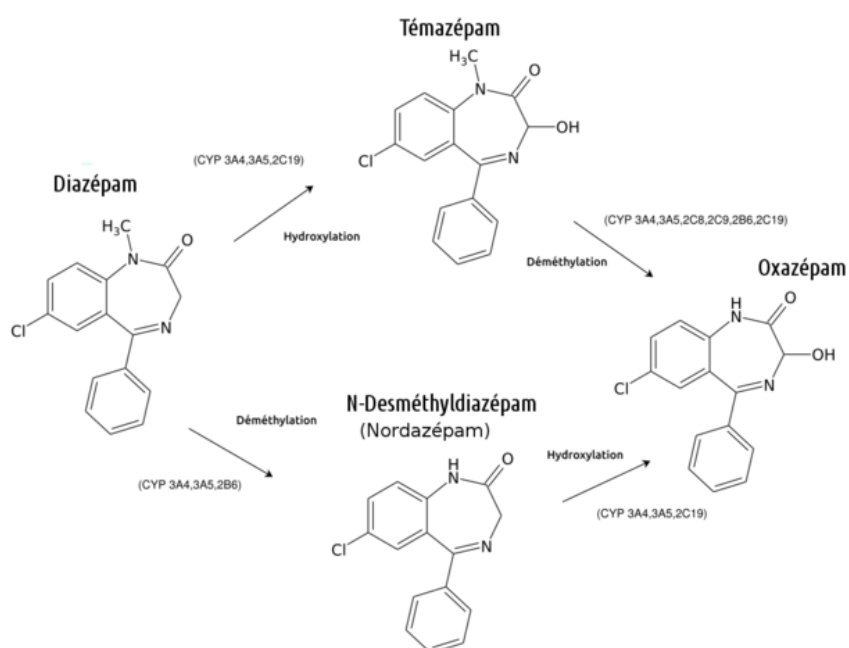


Figure 23 - Métabolisme du DIAZEPAM

Le métabolite principal du diazépam est le desméthyldiazépam, également actif, dont la demi-vie est plus longue que celle du diazépam (entre 30 et 150 heures). L'hydroxylation de cette molécule donne naissance à un autre métabolite actif, l'oxazépam, dont la demi-vie est d'environ 8 heures. L'hydroxylation du diazépam donne naissance également au témazépam, de demi-vie d'environ 4 à 8h. L'inactivation se fait ensuite par glucuroconjugaison, aboutissant à des substances hydrosolubles éliminées dans les urines (94).

C. Matériel et méthode

ANNEXE 6 - Intégralité du questionnaire

|| - Vignette clinique :

Mr R., 53 ans, se présente à votre consultation car il a le sentiment que sa consommation d'alcool augmente depuis quelques temps. Il vous explique qu'il est cadre commercial, et que sa consommation d'alcool quotidienne moyenne est constituée de 4 apéritifs dans la journée, avec une demi-bouteille de vin midi et soir. Vous faites un rapide calcul, pour évaluer sa consommation déclarée d'alcool (CDA) qui est d'environ 120 g d'alcool par jour. Mr R s'inquiète alors de savoir s'il est dépendant.

1. De manière générale, parmi les items ci-dessous, quels sont ceux qui évoquent une dépendance ?

- Syndrome de sevrage physique
- Désir puissant de prendre de l'alcool (craving)
- Tendance à consommer des alcools forts
- Début précoce de la consommation dans l'adolescence
- Poursuite de la consommation malgré des conséquences nocives

Le score à l'AUDIT est à 15, suggérant une alcoolodépendance probable. Vous en informez le patient, qui est préoccupé par ces résultats. Il souhaite un arrêt complet de sa consommation. Il n'a pas d'antécédent de sevrage. Vous décidez de le suivre régulièrement.

2. En plus de la vitaminothérapie, quelle molécule prescririez vous, et à quelle dose initiale ?

- Benzodiazépine demi-vie longue (type DIAZEPAM - VALIUM) 5 mg
- Benzodiazépine demie vie courte (type OXAZEPAM - SERESTA) 10 mg
- Pas de Benzodiazépine, seulement hydratation et vitamino-thérapie
- Benzodiazépine demi vie longue (type DIAZEPAM - VALIUM) 10 mg
- Benzodiazépine de demi-vie courte (type OXAZEPAM - SERESTA) 50 mg

3. Vous avez choisi le DIAZEPAM : pour quelle(s) raison(s) ? *

- C'est une Benzodiazépine de demi-vie longue, molécule de première intention lorsqu'une aide médicamenteuse est nécessaire.
- Une Benzodiazépine de demi-vie longue est plus efficace qu'une Benzodiazépine de demi-vie courte pour un sevrage en alcool ;
- Peur d'un mésusage avec la prescription d'une benzodiazépine de demi-vie courte.
- Par habitude de prescription ;
- Facilité d'utilisation : Il n'est pas nécessaire de réaliser une décroissance avant l'arrêt.

3. Vous avez choisi l'OXAZEPAM : Pour quelle(s) raison(s) ? *

- C'est une Benzodiazépine de demi-vie courte, molécule de première intention lorsqu'une aide médicamenteuse est nécessaire.
- Peur d'un mésusage de la molécule par le patient avec une BZD de demi-vie longue
- Facilité d'utilisation : Il n'est pas nécessaire de réaliser une décroissance avant l'arrêt, du fait de la demi-vie courte.
- Fonction hépatique du patient inconnue : moins de risque d'accumulation avec OXAZEPAM.
- Meilleure efficacité du sevrage avec cette molécule.

4. Dans le cas où vous avez choisi une Benzodiazepine, quelle serait la durée de prescription ? *

- Pendant 7 jours pour pallier aux signes de sevrage, puis arrêt.
- Pendant 7 jours pour pallier aux signes de sevrage, puis décroissance progressive sur une dizaine de jours.
- Décroissance progressive dès le premier jour d'instauration, pour une durée totale de 7 à 10 jours.
- Prescription initiale sur 7 jours, puis renouvellement à visée substitutive, pour pallier au risque de rechute.
- Prescription sur 72 heures pour pallier aux signes de sevrage, puis arrêt.

|| - Questions isolées :

1. Quelles sont les contre-indications formelles de l'OXAZEPAM ?

- Insuffisance rénale sévère avec DFG < 30 ml/min
- Myasthénie
- Insuffisance respiratoire sévère
- Insuffisance hépatique avec un TP < 50 %
- Grossesse
- Syndrome d'apnée du sommeil non appareillé

2. Quelles sont les contre-indications formelles du DIAZEPAM ?

- Insuffisance hépatique avec un TP < 70%
- Syndrome d'apnée du sommeil non appareillé
- Insuffisance rénale sévère avec DFG < 30 ml/min
- Insuffisance respiratoire sévère
- Grossesse
- Myasthénie

3. Vous voyez en consultation Mr V, dans un contexte d'initiation d'un sevrage en alcool à sa demande. Sa consommation déclarée s'élève à environ 310 g d'alcool pur par jour. Son score AUDIT est à 18, soit une alcoolodépendance probable. Le bilan biologique retrouve un TP à 68%, une anémie à 11,8 g/dL macrocytaire avec VGM à 104 fL, plaquettes à 112 G/L, une élévation modérée des ASAT-ALAT à 4,5N, et une élévation des GGT à 6N, sans autre anomalies.

Par rapport au souhait de sevrage complet du patient, et concernant la prise en charge médicamenteuse initiale du sevrage, que prescrivez vous ? *

- J'introduis de l'OXAZEPAM 10 mg matin midi soir coucher, du fait de l'altération de la fonction hépatique du patient, avec décroissance progressive.
- J'introduis du DIAZEPAM 10 mg matin, midi, soir, coucher, avec décroissance progressive.
- J'introduis de l'OXAZEPAM 50 mg matin midi soir coucher, du fait de l'altération de la fonction hépatique du patient, avec décroissance progressive.
- J'introduis de l'OXAZEPAM à 50 mg matin midi et soir pour permettre une diminution progressive de sa consommation d'alcool : vu sa CDA importante, le sevrage total sera envisagé dans un second temps.
- J'introduis du DIAZEPAM à 10 mg matin et soir pour permettre une diminution progressive de sa consommation d'alcool : vu la CDA importante, le sevrage total sera envisagé dans un second temps.
- Je propose au patient de l'adresser à un spécialiste en addictologie, ou de l'adresser pour un sevrage en institution.

4. Mr P, âgé de 45 ans, est un patient que vous aviez perdu de vue. Son principal antécédent est un alcoolisme chronique.

Il revient vous voir annonçant fièrement avoir pu contrôler sa consommation quotidienne d'alcool (désormais à 3 bières de 11° par jour), grâce à un traitement qu'un confrère lui a prescrit : OXAZEPAM. Ce médecin étant parti à la retraite, il vous demande de renouveler son ordonnance.

Il avoue avoir été dépanné à plusieurs reprises par la pharmacie ainsi que par d'autres médecins parce qu'il avait tendance depuis peu à prendre un peu plus que la posologie indiquée sur l'ordonnance.

Vous suspectez un mésusage de l'OXAZEPAM. Quelle(s) proposition(s) vous semblent exactes ? *

- Face au nomadisme médical de ce patient, je propose systématiquement un protocole de soin avec désignation d'un prescripteur unique.
- Je prescris du NALMEFENE (Selincro®) ou BACLOFENE (Lioresal ®) à la place d'OXAZEPAM comme traitement de contrôle de la consommation d'alcool
- Je represcris de l'OXAZEPAM, vu la bonne tolérance, pour éviter un sevrage en BZD, mais pour une durée limitée dont la date d'arrêt est décidée avec le patient.
- L'arrêt de l'OXAZEPAM peut se faire en instaurant de manière transitoire une benzodiazépine de demi-vie longue type DIAZEPAM.
- Je prescris du DISULFIRAM (Esperal®) comme traitement d'aide à la diminution de la consommation d'alcool, tout en entamant une décroissance posologique progressive de l'OXAZEPAM.
- La double dépendance alcool / benzodiazépine implique de proposer une prise en charge spécialisée du sevrage, auprès d'un addictologue

|| - Questions de sondage :

Je préfère prescrire OXAZEPAM plutôt que DIAZEPAM dans le cadre d'un sevrage en alcool :

	1	2	3	4	
Accord	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Désaccord

A travers ma pratique, j'ai pu constater que le DIAZEPAM est mieux toléré que l'OXAZEPAM :

	1	2	3	4	
Accord	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Désaccord

Je préfère par précaution prescrire OXAZEPAM, si je ne connais pas le profil biologique hépatique du patient :

	1	2	3	4	
Accord	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Désaccord

L'arrêt des benzodiazépines est plus facile avec DIAZEPAM qu'avec OXAZEPAM

	1	2	3	4	
Accord	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Désaccord

Quelles seraient, selon vous, les raisons les plus pertinentes qui vous amèneraient à prescrire du DIAZEPAM (Valium®) plutôt que de l'OXAZEPAM (Seresta®) dans un contexte de sevrage ?

Attention : il ne s'agit pas de dire si ces affirmations vous semblent vraies ou fausses, mais plutôt d'apprécier le poids qu'elles pourraient avoir dans votre prise de décision :

	Aucun impact	Impact faible	Impact moyen	Fort impact
Habitudes de prescriptions	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Meilleure tolérance clinique	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Privilégier une demi-vie longue face aux problématiques addictives	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sécurité d'utilisation car demi-vie longue	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Moins de risque de sevrage du fait de la demi-vie longue	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Choix du patient	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Quelles seraient, selon vous, les raisons les plus pertinentes qui vous amèneraient à prescrire de l'OXAZEPAM (Seresta®) plutôt que du DIAZEPAM (Valium®) dans un contexte de sevrage ?

Attention : il ne s'agit pas de dire si ces affirmations vous semblent vraies ou fausses, mais plutôt d'apprécier le poids qu'elles pourraient avoir dans votre prise de décision :

	Aucun impact	Impact faible	Impact moyen	Fort impact
Sécurité d'utilisation car demi-vie courte	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Privilégier une demi-vie courte face aux problématiques addictives	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Habitudes de prescription	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Meilleure tolérance clinique	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Choix du patient	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Moins de risque de sevrage du fait de la demi-vie courte	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Vous est-il arrivé lors de votre pratique professionnelle d'avoir à renouveler un traitement contenant une Benzodiazépine (DIAZEPAM ou OXAZEPAM) initialement introduite pour un sevrage, au delà de sa période initiale de prescription ? (Ex Mr G. 51 ans, qui ne consomme plus que 3 verres par jour de boisson alcoolisée à 45° depuis qu'il est sous SERESTA 50 mg, un comprimé matin midi et soir)

- Oui, environ 1 fois par semaine
- Oui, environ 2 à 3 fois par mois
- Oui, environ 1 fois tous les 1 à 2 mois
- Oui, environ 1 à 2 fois par an
- Oui, environ 1 fois tous les 2/3 ans
- Non, jamais.

Quelle est, la plupart du temps, la principale indication justifiant le renouvellement ?

- Je n'ai jamais eu à renouveler un traitement contenant une benzodiazépine initialement introduite pour un sevrage.
- Essai de décroissance de benzodiazépine compliquée pour le patient, avec reprise de la consommation problématique d'alcool au décours
- Diminution des troubles anxieux depuis l'introduction de Benzodiazépine, permettant un maintien des activités sociales et professionnelles.
- Décroissance de benzodiazépine compliquée pour le patient, avec syndrome de sevrage mal toléré.
- Période actuelle compliquée pour le patient, avec une décroissance qui sera programmée ultérieurement (date choisie par le patient à l'avance)
- Troubles du sommeil améliorés par la prescription de Benzodiazépine
- Renouvellement d'une ordonnance de sortie d'hospitalisation

De manière générale, est ce que vous vous sentez à l'aise dans la prise en charge ambulatoire du ^{*} sevrage en alcool ?

	1	2	3	4	5	
Oui, absolument	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Non, pas du tout

Estimez vous que vous auriez besoin de formations complémentaires dans ce domaine ?

	1	2	3	4	5	6	
Oui absolument	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Non, pas du tout

|| - Questions de sondage socio-démographiques

Etes-vous :

- Un homme
- Une femme

Dans quelle tranche d'âge vous situez vous ?

1. < 35 ans
2. 35 - 39 ans
3. 40 - 44 ans
4. 45 - 49 ans
5. 50 - 54 ans
6. 55 - 59 ans
7. 60 - 64 ans
8. > 65 ans

Etes-vous :

- Médecin remplaçant
- Médecin installé
- Médecin salarié
- Autre...

Etes-vous MSU (Maître de stage universitaire) ?

- Oui
- Non

Dans quelle structure exercez-vous ?

- Cabinet seul
- Cabinet de groupe
- Maison de Santé Pluriprofessionnelle (MSP)
- Salariat / Autre

Avez vous déjà eu une formation spécifique dans le domaine de l'alcoologie?

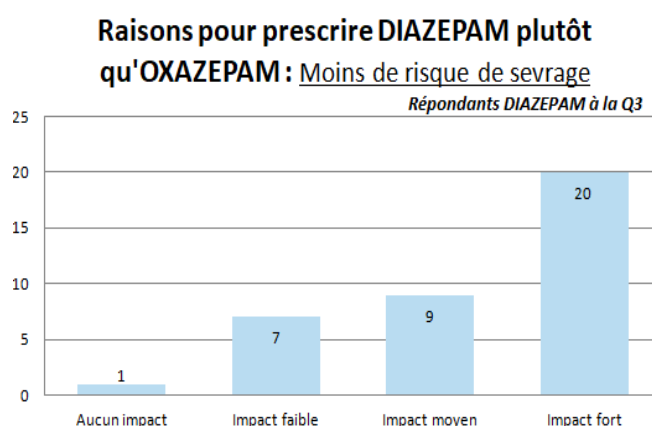
- Oui
- Non

D. Résultats

ANNEXE 7 - Questions de sondage à modalité de réponses ordinales – Sous-groupes

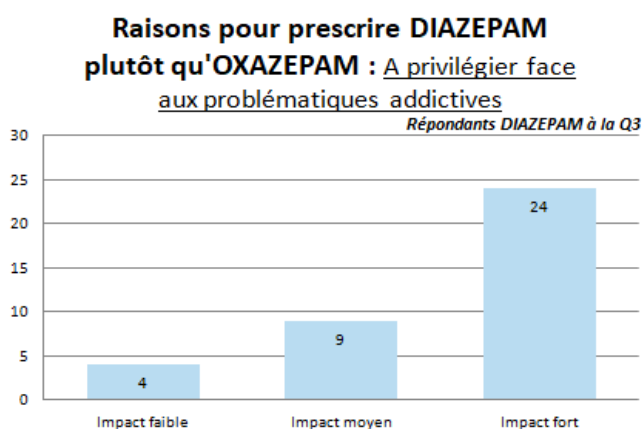
a) Pour le DIAZEPAM

- « **Le moindre risque de sevrage à l'arrêt de la BZD** » a bénéficié d'un impact fort dans la prescription chez :
 - Ceux ayant prescrit du DIAZEPAM à la Q2 (N = 37)



Annexe - Figure 1 et 2 || Question de Sondage : Impact du déterminant « Moins de risque de sevrage » chez les répondants DIAZEPAM à la Q2 (N = 37)

- « **Privilégier une demi-vie longue face à des problématiques addictives** » a bénéficié d'un impact fort dans le choix prescription chez :
 - Ceux ayant prescrit du DIAZEPAM à la Q2 (N = 37)

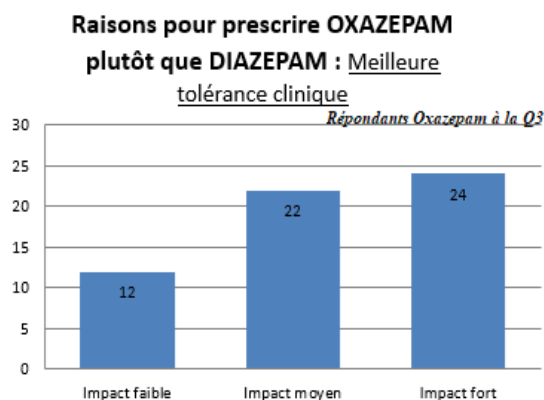


Annexe - Figure 3 || Question de Sondage : impact du déterminant « Problématiques addictives » chez les répondants DIAZEPAM à la Q2 (N = 37) :

b) Pour l'OXAZEPAM

- **"Une meilleure tolérance clinique"** a reçu un impact Fort dans le choix de prescription chez :

- Ceux ayant prescrit de l'OXAZEPAM à la Q2 (N = 58)

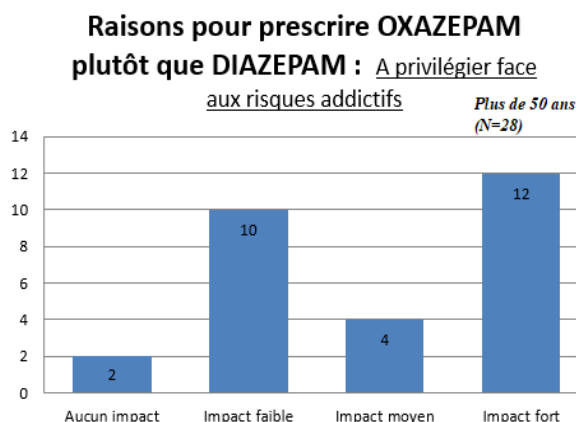
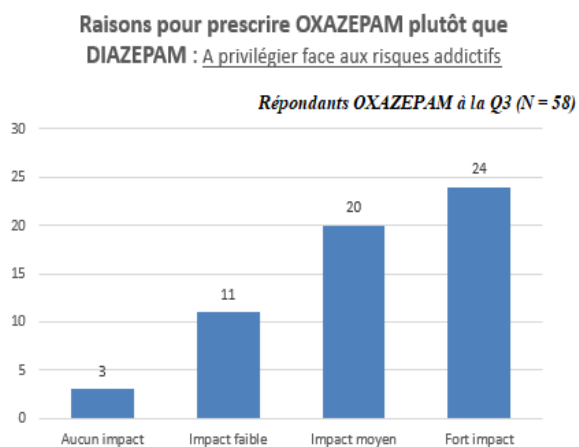


Annexe Figure 4 et 5 || Question de sondage : impact du déterminant « meilleure tolérance clinique » chez ceux ayant prescrit de l'OXAZEPAM à la Q2 (N = 58)

- **"Privilégier une demi-vie courte face à des problématiques addictives"** a reçu un impact Fort dans le choix de prescription chez :

- Ceux ayant prescrit de l'OXAZEPAM à la Q2 (N = 58)

- Ceux ayant plus de 50 ans (N = 28)



Annexe - Figure 6 et 7 || Impact du déterminant "problématiques addictives" chez les répondants OXAZEPAM à la Q2 (N = 58) et chez les plus de 50 ans (N = 28)

ANNEXE 8 - Analyse statistique pour les questions à modalité de réponse variables

	Total N = 102	> de 50 ans N = 28	< de 50 ans N = 74	MSU N = 46	Non MSU N = 56	Formation OH N = 22	Pas de formation OH N = 80	Gpe OXA N = 58	Gpe DIAZ N = 37
Je préfère prescrire OXAZEPAM plutôt que DIAZEPAM	A <u>< 0.001</u>	A <u>< 0.001</u>	A <u>< 0.001</u>	A <u>< 0.001</u>	A <u>0.023</u>	NS <u>0.546</u>	A <u>< 0.001</u>	A <u>< 0.001</u>	D <u>< 0.001</u>
DIAZEPAM mieux toléré qu'OXAZEPAM	D <u>< 0.001</u>	NS <u>0.285</u>	D <u>< 0.001</u>	D <u>< 0.001</u>	NS <u>0.058</u>	NS <u>0.546</u>	D <u>< 0.001</u>	D <u>< 0.001</u>	NS <u>0.485</u>
Préférer OXAZEPAM si profil hépatique inconnu	A <u>< 0.001</u>	A <u>< 0.001</u>	A <u>< 0.001</u>	A <u>< 0.001</u>	A <u>< 0.001</u>	NS <u>0.0704</u>	A <u>< 0.001</u>	A <u>< 0.001</u>	NS <u>0.103</u>
Arrêt plus facile avec DIAZEPAM qu'avec OXAZEPAM	D <u>< 0.001</u>	D <u>< 0.001</u>	D <u>< 0.001</u>	D <u>< 0.001</u>	D <u>0.023</u>	NS <u>0.227</u>	D <u>< 0.001</u>	D <u>< 0.001</u>	NS <u>0.245</u>

Annexe - Tableau 7 || Analyse statistique (Khi ²) sur les modalités de réponses variables - A = accord majoritaire de manière significative ; D = Désaccord majoritaire de manière significative ; NS = Non significatif ; les chiffres soulignés correspondent aux *p-value*.

SERMENT MEDICAL

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

Vu, le Président du jury,

Vu, le Directeur de Thèse,

Vu, le Doyen de la Faculté,

Titre de thèse : Déterminants de la prescription de benzodiazépines dans le sevrage en alcool : enquête chez les médecins généralistes des Pays de la Loire.

RESUME :

La consommation problématique d'alcool est un enjeu de santé publique majeur, responsable de nombreuses morts évitables et surcoûts pour la société. Des benzodiazépines sont prescrites lors de l'arrêt de la consommation pour éviter la survenue d'un sevrage et ses complications.

Les sociétés savantes recommandent de prescrire une benzodiazépine de demi-vie longue, pour une durée la plus courte possible afin d'éviter une dépendance, survenant plus facilement avec une benzodiazépine de demi-vie courte. Le médecin généraliste a une place centrale dans ces prises en charge addictologiques, souvent en première ligne face au trouble d'usage du patient.

Cette étude a voulu identifier chez les médecins généralistes exerçant en Pays de la Loire, les déterminants pouvant avoir un impact entre la prescription de DIAZEPAM (demi-vie longue) ou d'OXAZEPAM (demi-vie courte) dans le cadre du sevrage en alcool.

L'enquête a été réalisée à l'aide d'un questionnaire en ligne, comprenant une vignette clinique et plusieurs questions de sondage. Une analyse statistique comparative a été réalisée pour identifier les déterminants ayant un impact significatif en faveur de DIAZEPAM ou d'OXAZEPAM. Les résultats ont montré une tendance quasiment unanime à prescrire de l'OXAZEPAM plutôt que du DIAZEPAM dans la plupart des situations cliniques, avec une durée de prescription qui a été d'en moyenne une semaine à dose continue, suivie d'une période de décroissance. 90% des praticiens ayant prescrit l'OXAZEPAM l'ont fait en pensant suivre les recommandations.

Les déterminants ayant eu un poids dans le choix de prescription pour le DIAZEPAM étaient le moindre risque de sevrage à l'arrêt du fait de la demi-vie longue, et le fait de privilégier une demi-vie longue face au risque addictif. Pour l'OXAZEPAM, les déterminants étaient la sécurité d'usage du fait de la demi-vie courte, ainsi que les habitudes de prescription.

Même si ces derniers déterminants n'entrent pas dans les recommandations de premières intentions, ils représentent une ligne de conduite pour les répondants, la peur des répercussions respiratoires et hépatiques d'une benzodiazépine de demi-vie longue reste bien présente dans l'esprit des médecins généralistes. Le profil de réponse du sous-groupe « formation antérieure en alcoologie » semble plus en adéquation avec les recommandations, confirmant l'impact positif et objectivable d'une formation spécifique sur les pratiques de prescription.

MOTS-CLÉS : Alcool – Benzodiazépines – Dépendance – Sevrage – Syndrome de sevrage - Enquête et questionnaire – Médecine générale – Formation médicale