



BU bibliothèque Lyon 1

<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

Année 2014

n°26-2014

MEMOIRE
DU DIPLÔME D'ETUDES SPECIALISEES DE
PHARMACIE HOSPITALIERE – PRATIQUE ET RECHERCHE

Soutenu devant le jury interrégional le 08 octobre 2014

par **Mathieu COLLOMB**

Né le 11 octobre 1985 à Annecy (74)

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 4 octobre 1988, tient lieu de

THESE POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

EXPOSITION DES PATIENTS HEMODIALYSES AUX
BENZODIAZEPINES : UNE ETUDE DESCRIPTIVE DANS UN CENTRE DE
DIALYSE DES HOSPICES CIVILS DE LYON

JURY

Président : Madame Catherine RIOUFOL, Maître de Conférence des Universités –Praticien Hospitalier

Directeur : Madame Carole PAILLET, Praticien Hospitalier

Membres : Monsieur Laurent JUILLARD, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Monsieur Philippe FAGNONI, Maître de Conférence des Universités – Praticien Hospitalier

Madame Delphine RAGONNET, Praticien Hospitalier

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1

- Président de l'Université M. François-Noël GILLY
- Vice-Président du Conseil d'Administration M. Hamda BEN HADID
- Vice-Président du Conseil Scientifique M. Germain GILLET
- Vice-Président du Conseil des Études et de la Vie Universitaire M. Philippe LALLE

Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

SANTE

- UFR de Médecine Lyon Est Directeur : M. Jérôme ETIENNE
- UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux Directeur : Mme Carole BURILLON
- Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques Directrice : Mme Christine VINCIGUERRA
- UFR d'Odontologie Directeur : M. Denis BOURGEOIS
- Institut des Techniques de Réadaptation Directeur : M. Yves MATILLON
- Département de formation et centre de recherche en Biologie Humaine Directeur : Anne-Marie SCHOTT

SCIENCES ET TECHNOLOGIES

- Faculté des Sciences et Technologies Directeur : M. Fabien DE MARCHI
- UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS) Directeur : M. Yannick VANPOULLE
- École Polytechnique Universitaire de Lyon (ex ISTIL) Directeur : M. Pascal FOURNIER
- I.U.T. LYON 1 Directeur : M. Christophe VITON
- Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA) Directeur : M. Nicolas LEBOISNE
- ESPE Directeur : M. Alain MOUGNIOTTE

Mars 2014

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1
ISPB -Faculté de Pharmacie Lyon
Directrice : Madame la Professeure Christine VINCIGUERRA
Directeurs Adjoints : Madame S. BRIANCON, Monsieur P. LAWTON, Monsieur P. NEBOIS
Madame S. SENTIS, Monsieur M. TOD

Directrice Administrative : Madame P. GABRIELE

LISTE DES DÉPARTEMENTS PÉDAGOGIQUES

DÉPARTEMENT PÉDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE GALÉNIQUE

- **CHIMIE ANALYTIQUE, GÉNÉRALE, PHYSIQUE ET MINÉRALE**

Monsieur Raphaël TERREUX (Pr)

Monsieur Pierre TOULHOAT (Pr - PAST)

Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)

Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU)

Madame Christelle MACHON (AHU)

- **PHARMACIE GALÉNIQUE -COSMÉTOLOGIE**

Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)

Madame Françoise FALSON (Pr)

Monsieur Hatem FESSI (Pr)

Madame Joëlle BARDON (MCU - HDR)

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (MCU - HDR)

Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)

Madame Ghania HAMDI-DEGOBERT (MCU - HDR)

Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)

Monsieur Fabrice PIROT (MCU - PH - HDR)

Monsieur Patrice SEBERT (MCU - HDR)

- **BIOPHYSIQUE**

Monsieur Richard COHEN (PU – PH)

Madame Laurence HEINRICH (MCU)

Monsieur David KRYZA (MCU – PH)

Madame Sophie LANCELOT (MCU - PH)

Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (MCU - HDR)

DÉPARTEMENT PÉDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

- **DROIT DE LA SANTE**

Monsieur François LOCHER (PU – PH)

Madame Valérie SIRANYAN (MCU - HDR)

Janvier 2014

- **ÉCONOMIE DE LA SANTÉ**

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU - HDR)

Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)

Madame Carole SIANI (MCU – HDR)

- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)

- **HYGIÈNE, NUTRITION, HYDROLOGIE ET ENVIRONNEMENT**

Madame Joëlle GOUDABLE (PU – PH)

- **INGÉNIERIE APPLIQUÉE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MÉDICAUX**

Monsieur Gilles AULAGNER (PU – PH)

Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)

- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITÉ**

Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBAULT (MCU)

Monsieur François COMET (MCU)

Monsieur Vincent GROS (MCU PAST)

Madame Pascale PREYNAT (MCU PAST)

- **MATHÉMATIQUES – STATISTIQUES**

Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU)

Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)

Madame Marie-Paule PAULTRE (MCU - HDR)

DÉPARTEMENT PÉDAGOGIQUE SCIENCES DU MÉDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**

Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)

Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)

Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU - HDR)

Madame Christelle MARMINON (MCU)

Madame Sylvie RADIX (MCU -HDR)

Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU - HDR)

- **CHIMIE THÉRAPEUTIQUE**

Monsieur Roland BARRET (Pr)

Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)

Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU - HDR)

Monsieur Thierry LOMBERGET (MCU - HDR)

Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)

Janvier 2014

- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**

Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)

Madame Isabelle KERZAON (MCU)

Monsieur Serge MICHALET (MCU)

- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINÉTIQUE ET ÉVALUATION DU MÉDICAMENT**

Madame Roselyne BOULIEU (PU – PH)

Madame Magali BOLON-LARGER (MCU - PH)

Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)

Madame Catherine RIOUFOL (MCU - PH - HDR)

DÉPARTEMENT PÉDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**

Monsieur Jérôme GUITTON (PU – PH)

Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)

Monsieur Sylvain GOUTELLE (MCU-PH)

Madame Léa PAYEN (MCU -HDR)

- **PHYSIOLOGIE**

Monsieur Christian BARRES (Pr)

Monsieur Daniel BENZONI (Pr)

Madame Kiao Ling LIU (MCU)

Monsieur Ming LO (MCU - HDR)

- **PHARMACOLOGIE**

Monsieur Bernard RENAUD (Pr)

Monsieur Michel TOD (PU – PH)

Monsieur Luc ZIMMER (PU – PH)

Madame Bernadette ASTIER (MCU - HDR)

Monsieur Roger BESANCON (MCU)

Madame Evelyne CHANUT (MCU)

Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)

Monsieur Olivier CATALA (Pr PAST)

Monsieur Pascal THOLLOT (MCU PAST)

Madame Corinne FEUTRIER (MCU-PAST)

DÉPARTEMENT PÉDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMÉDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**

Monsieur Jacques BIENVENU (PU – PH)

Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)

Madame Cécile BALTER-VEYSSEYRE (MCU - HDR)

Monsieur Sébastien VIEL (AHU)

Janvier 2014

- **HÉMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**

Madame Christine TROUILLOT-VINCIGUERRA (PU - PH)

Madame Brigitte DURAND (MCU - PH)

Monsieur Olivier ROUALDES (AHU)

- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUÉE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**

Monsieur Patrick BOIRON (Pr)

Monsieur Jean FRENEY (PU – PH)

Madame Florence MORFIN (PU – PH)

Monsieur Didier BLAHA (MCU)

Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU)

Madame Émilie FROBERT (MCU - PH)

Madame Véronica RODRIGUEZ-NAVA (MCU)

Madame Ghislaine DESCOURS (AHU)

- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MÉDICALE**

Monsieur Philippe LAWTON (Pr)

Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)

Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU - HDR)

DÉPARTEMENT PÉDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMÉDICALES B

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLÉCULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (Pr)

Monsieur Alain PUISIEUX (PU - PH)

Monsieur Karim CHIKH (MCU - PH)

Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU - PH)

Madame Caroline MOYRET-LALLE (MCU – HDR)

Madame Angélique MULARONI (MCU)

Madame Stéphanie SENTIS (MCU)

Monsieur Olivier MEURETTE (MCU)

Monsieur Benoît DUMONT (AHU)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)

Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU - HDR)

- **INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON**

Monsieur Philippe LAWTON (Pr - HDR)

Madame Angélique MULARONI (MCU)

Monsieur Patrice SEBERT (MCU – HDR)

Madame Valérie VOIRON (MCU - PAST)

Janvier 2014

- **Assistants hospitalo-universitaires sur plusieurs départements pédagogiques**

Madame Émilie BLOND

Madame Christelle MOUCHOUX

Madame Florence RANCHON

- **Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)**

Monsieur Eyad AL MOUAZEN 85^{ème} section

Monsieur Boyan GRIGOROV 87^{ème} section

Madame Mylène HONORAT 85^{ème} section

Monsieur Abdalah LAOUINI 85^{ème} section

Madame Marine CROZE 86^{ème} section

Pr : Professeur

PU-PH : Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

MCU : Maître de Conférences des Universités

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier

HDR : Habilitation à Diriger des Recherches

AHU : Assistant Hospitalier Universitaire

PAST : Personnel Associé Temps Partiel

Janvier 2014

Remerciements

À Madame le Docteur Catherine Rioufol,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse et de juger ce travail, je vous en remercie très sincèrement. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

À Madame le Docteur Carole Paillet,

Je te remercie sincèrement de m'avoir proposé ce projet et de m'avoir encadré tout au long de cette année. L'année a été riche et j'ai beaucoup appris à tes côtés. Merci de ta rigueur, de ton expertise et de ton dynamisme. Trouve ici le témoignage de ma gratitude et de mon respect le plus sincère.

À Monsieur le Professeur Laurent Juillard,

Je te remercie pour l'accueil que toi et ton équipe m'avez fait dans le service de dialyse, pour la confiance qui m'a été accordé et pour ton aide et ton soutien durant cette année pleine de « rebondissements ». Que cette thèse soit le témoignage de ma reconnaissance et de mon amitié sincère.

À Monsieur le Docteur Philippe Fagnoni,

Je vous remercie profondément d'avoir accepté de juger ce travail. Je vous exprime mon entière reconnaissance et mon profond respect.

À Madame le Docteur Delphine Ragonnet,

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce jury et pour l'intérêt que vous avez porté à ce projet. Que cette thèse soit le témoignage de ma sincère reconnaissance.

Aux différents pharmaciens avec qui j'ai eu l'occasion de travailler durant l'internat, et qui ont participé à ma formation. Ces années d'internat ont confirmé mon intérêt et la beauté de ce métier.

Aux équipes des pharmacies de l'Hôpital Saint Joseph – Saint Luc, du Centre Hospitalier Alpes-Isère, du Groupement Hospitalier Édouard Herriot et du CHU de Grenoble avec qui j'ai pris plaisir à travailler.

À mes parents,

Sans qui rien de tout cela ne serait possible. Merci pour les valeurs que vous m'avez transmis, pour le soutien que vous m'avez apporté durant toutes ces années et pour votre amour inconditionnel. Ce travail vous est dédié. Il est le gage de ma reconnaissance et de tout l'amour que je vous porte.

À mes grands-parents,

Ici et partis, pour votre amour et votre bienveillance.

À ma sœur,

Les mots ne sont pas notre fort, un regard suffit. Merci pour ta bonne humeur, ta joie de vivre, ton brin de folie et ton soutien sans faille. Je ne te le dis que trop rarement : je t'aime ma sœur.

À Gaëlle, Greg et Théo,

Ma cousine, merci pour tout ce que tu fais pour moi. Les épreuves de la vie tout comme les instants de bonheur que nous avons traversés ensemble ont fait de notre relation quelque chose de particulier, d'indéfinissable. Merci pour ton soutien et tes conseils avisés. Greg, ton témoin est maintenant près pour organiser un bel EVG « Save the bubbles ».

À ma famille, mes oncles et tantes, mes cousins et cousines...

Merci pour vos conseils et tous ces bons moments passés en votre compagnie. Pas merci pour les bouteilles piégées au pied du canapé ...

A Ro, per tutto quello che fai per me. Grazie per la tua presenza, la tua pazienza e il tuo sostegno e amore. Mi rendi felice. Tocca a me prendere cura di te. Ti amo.

À mes amis,

À Flora. Voilà plus de 10 ans que tu es entrée dans ma vie. Avant de te connaître, je ne pensais pas qu'une amitié puisse être aussi belle et aussi forte. Merci pour tous ces moments partagés, les plus heureux comme les moins faciles. Mais sincèrement... quelle idée d'aller vivre au pays des Tabernacles ?!

À Camille. Ma Cam, tu sais à quel point j'aime ta folie et tes cartes postales que je n'ose pas afficher sur mon frigo. Merci d'être la personne entière, sincère et généreuse que tu es.

À Audrey, Flavie, Anne-Claire, David, Anne-So. Merci pour toutes ces années de bonheur passées à vos côtés les amis. Ces moments resteront gravés à jamais et je sais que beaucoup de chapitres restent à écrire, j'ai hâte...

À Nelly, Jordan, Ines, Sophie, Caro, Djé, Pierre-Alex, Pierre. BFMLCE ! Merci pour tous ces fou-rires, ces folles soirées et ce grand n'importe quoi qui nous caractérise. Grâce à vous, les années fac ont été du pur plaisir.

À Laura, Sevag, Anne-Laure, Mélanie, Sylvain, Prudence, Marion, Sophie, Fiona, Fanny, Julie, Véronique et Damien. Autant de belles rencontres que l'internat m'a permis de faire. De beaux moments passés ensemble et encore pleins de week-end à programmer...

À Juliette, Justine, Marjo et Seb. Pour tous ces bons moments et ces apéros où nous avons refait le monde...

À Constance, Teddy, Juliette, Émeline et Mylène. Les copains de galère du master, cette année n'aurait pas été la même sans vous.

À Christophe et Rémi. Des chemins différents empruntés et une amitié toujours intacte.

À tous mes colocs (Aurél, Cindy, Fouf et Nico). Merci pour ces instants de vie partagés ensemble et toutes ces anecdotes...

Cette année a parfois été à l'origine de troubles anxieux et de troubles du sommeil... qu'on se rassure je n'ai pas eu besoin d'utiliser des benzodiazépines !

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	1
PARTIE 1 : ÉTAT DES CONNAISSANCES	3
1 QUALITE DE VIE EN DIALYSE	3
1.1 Profils des patients hémodialysés	3
1.1.1 Incidence et prévalence de l'IRCT.....	4
1.1.2 Incidence et prévalence de l'IRCT traitée par dialyse.....	6
1.1.3 Sexe et âge.....	6
1.1.4 Activité à l'initiation de la dialyse	8
1.1.5 Maladies rénales initiales	8
1.1.6 Comorbidités et facteurs de risque cardiovasculaire	10
1.1.6.1 Hypertension artérielle	11
1.1.6.2 Diabète.....	11
1.1.6.3 Comorbidités cardiovasculaires	11
1.1.6.4 Autres comorbidités	12
1.1.6.5 Tabagisme	12
1.1.6.6 Obésité.....	12
1.1.7 Handicaps	13
1.1.8 État nutritionnel	13
1.1.9 Hémoglobininémie et anémie	14
1.1.10 Ancienneté de la dialyse.....	14
1.1.11 Modalité de traitement par dialyse.....	15
1.1.12 Périodicité et durée de l'hémodialyse.....	18
1.1.13 Accès à la liste d'attente et à la greffe rénale	18
1.1.14 Hospitalisation hors séance de dialyse.....	18
1.1.15 Survie et Mortalité.....	19
1.2 Qualité de vie en dialyse	20
1.2.1 Instruments de mesure de la qualité de vie des patients dialysés.....	20
1.2.2 Qualité de vie des patients dialysés	23
1.3 Les troubles anxieux et les troubles du sommeil chez les patients dialysés	28
1.3.1 Les troubles anxieux	28

1.3.1.1	Définition et épidémiologie en population générale.....	28
1.3.1.2	Troubles anxieux chez les patients dialysés.....	28
1.3.2	Troubles du sommeil.....	34
1.3.2.1	Définition et épidémiologie en population générale.....	34
1.3.2.2	Troubles du sommeil chez les patients dialysés.....	34
2 RISQUES LIÉS A L'UTILISATION AU LONG COURS DES BENZODIAZEPINES ET DES MEDICAMENTS APPARENTES.....		39
2.1 Généralités sur les benzodiazépines.....		39
2.1.1	Définition.....	39
2.1.2	Indications.....	41
2.1.3	Contre-indications.....	45
2.1.4	Effets indésirables, mises en garde et précautions d'emploi.....	45
2.1.5	Dépendance aux benzodiazépines.....	47
2.2 État des lieux de la consommation de benzodiazépines.....		48
2.3 Risques liés à la consommation au long cours des benzodiazépines.....		55
2.3.1	Données d'efficacité relatives à l'utilisation au long cours des benzodiazépines.....	55
2.3.2	Risques associés à une utilisation au long cours des benzodiazépines.....	56
2.3.2.1	Chutes et de fractures.....	57
2.3.2.2	Accidents de la voie publique.....	59
2.3.2.3	Altération des fonctions cognitives.....	60
3 LES FACTEURS ASSOCIÉS A LA PRISE AU LONG COURS DE BENZODIAZEPINES ET A LA REUSSITE DU SEVRAGE.....		64
3.1 Les facteurs associés à la prise au long cours de benzodiazépines.....		64
3.1.1	Facteurs relatifs au patient.....	64
3.1.2	Facteurs relatifs aux benzodiazépines.....	67
3.1.3	Facteurs relatifs au prescripteur et à la prise en charge du patient.....	68
3.1.4	Facteurs retrouvés chez les patients dialysés.....	71
3.2 Les facteurs associés au succès du sevrage des benzodiazépines.....		72
3.2.1	Facteurs liés à la benzodiazépine.....	72
3.2.2	Facteurs liés au patient.....	73
3.2.3	Facteurs liés au protocole.....	74

PARTIE 2 : PRESENTATION DE L'ARTICLE	77
1 INTRODUCTION.....	80
2 METHODES	82
2.1 Schéma de l'étude	82
2.2 Recueil des données	82
2.3 Définition de l'utilisation au long cours des benzodiazépines.....	83
2.4 Entretiens avec les patients	84
2.5 Analyses statistiques.....	84
3 RESULTATS	85
3.1 Description de la population	85
3.2 Consommation de benzodiazépines	87
3.3 Facteurs associés à la consommation de benzodiazépines	87
3.4 Facteurs associés à la consommation au long cours de benzodiazépines	88
3.5 Démarche d'arrêt de la consommation de benzodiazépines.....	89
4 DISCUSSION.....	90
4.1 Consommation de benzodiazépines	91
4.2 Consommation au long cours de benzodiazépines.....	91
4.3 Facteurs associés à la consommation de benzodiazépines	92
4.4 Démarche d'arrêt de la consommation de benzodiazépines.....	94
4.5 Limites de l'étude	95
5 CONCLUSION.....	97

CONCLUSION GÉNÉRALE	98
ANNEXES.....	100
BIBLIOGRAPHIE	102

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

Tableau 1 : Études relatives à la prévalence de l’anxiété chez les patients dialysés.	33
Tableau 2 : Principaux facteurs associés aux troubles du sommeil chez les patients dialysés.	37
Tableau 3 : Benzodiazépines et médicaments apparentés commercialisés en France au 1er janvier 2013, par indication, d’après «État des lieux de la consommation des benzodiazépines en France », rapport décembre 2013, ANSM.....	40
Tableau 4 : Benzodiazépines anxiolytiques, classées par demi-vie.....	42
Tableau 5 : Benzodiazépines hypnotiques, classées par demi-vie.....	43
Tableau 6 : Apparentés aux benzodiazépines, classés par demi-vie.....	43
Tableau 7 : Résumé des caractéristiques du produit commun aux benzodiazépines et médicaments apparentés, d’après Modalités d’arrêts des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé, recommandations professionnelles, octobre 2007, HAS.....	44
Tableau 8 : Durée d’exposition aux benzodiazépines et apparentés au cours du suivi de 2007 à 2012 par indication, d’après «État des lieux de la consommation des benzodiazépines en France », rapport décembre 2013, ANSM.	53
Tableau 9 : Principales études sur l’association entre benzodiazépines et démence, d’après «État des lieux de la consommation des benzodiazépines en France », rapport décembre 2013, ANSM.	62
Tableau 10 : Les caractéristiques sociodémographiques et cliniques des patients selon la consommation en benzodiazépine.....	86
Tableau 11 : Les facteurs associés à la prise de benzodiazépines : comparaison des patients sans benzodiazépines avec les patients consommateurs de benzodiazépines (total et au long cours).....	88
Figure 1 : Incidence annuelle comparée de l’insuffisance rénale terminale requérant le traitement de suppléance en France, en Belgique, en Allemagne, au Japon et aux États-Unis en 2006, exprimée en nombre de nouveaux cas par million de population (pmp), d’après N.K. Man, L’hémodialyse de suppléance, 2 ^{ème} édition, Flammarion.....	4
Figure 2 : Traitement de suppléance pour une insuffisance rénale chronique terminale en 2012 en France, d’après le rapport annuel REIN 2012.....	5

Figure 3 : Prévalence de l'insuffisance rénale terminale traitée par dialyse au 31/12/2012 par âge et par sexe, pour l'ensemble des 26 régions incluses dans le registre REIN 2012 (par million d'habitants), d'après le registre annuel REIN 2012.....	7
Figure 4 : Proportion des maladies rénales initiales chez les patients prévalents atteints d'insuffisance rénale chronique terminale traités par dialyse au 31/12/12, pour l'ensemble des 26 régions incluses dans le registre REIN 2012, d'après le registre annuel REIN 2012.	9
Figure 5 : Nombre de comorbidités selon l'âge chez les patients présents en dialyse au 31/12/2012, pour l'ensemble des 26 régions incluses dans le registre REIN 2012, d'après le registre annuel REIN 2012.	10
Figure 6 : Distribution de l'ancienneté du premier traitement de suppléance (années) chez les patients prévalents en dialyse au 31/12/2012, pour l'ensemble des 26 régions incluses dans le registre REIN 2012, d'après le registre annuel REIN 2012.	15
Figure 7 : Le cathéter tunnelisé, d'après http://www.kidneynorfolk.co.uk	17
Figure 8 : La fistule artério-veineuse, d'après http://www.nephro-liege-chr.be	17
Figure 9 : Taux de mortalité en dialyse par âge, 2012, d'après le registre REIN 2012.	19
Figure 10 : Principaux effets indésirables graves rapportés pour les benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques, d'après «État des lieux de la consommation des benzodiazépines en France », rapport décembre 2013, ANSM.	47
Figure 11 : Évolution des niveaux de consommation des anxiolytiques (N05B) dans certains pays européens, en DDJ/1000hab/J, 2005-2009, d'après «Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France », rapport décembre 2013, ANSM.....	49
Figure 12 : Évolution des niveaux de consommation des hypnotiques (N05C) dans certains pays européens, en DDJ/1000hab/J, 2005-2009, d'après «État des lieux de la consommation des benzodiazépines en France », rapport décembre 2013, ANSM.....	50
Figure 13 : Nombre d'utilisateurs de benzodiazépines, par DCI, estimé en France en 2011 et 2012, d'après «État des lieux de la consommation des benzodiazépines en France », rapport décembre 2013, ANSM.....	51
Figure 14 : Évolution de la prévalence des utilisateurs réguliers de 2007 à 2012, d'après «État des lieux de la consommation des benzodiazépines en France », rapport décembre 2013, ANSM.	52

ABRÉVIATIONS

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ASE : Agent Stimulant de l'Erythropoïèse

ATC : Anatomique, Thérapeutique et Clinique

BAI : Beck Anxiety Inventory

BDI : Beck Depression Inventory

BMJ : British Medical Journal

BNPV : Base Nationale de Pharmacovigilance

BZD : Benzodiazépines

CHEQ : Choice Health Experience Questionnaire

CIM 10 : Classification Statistique Internationale des Maladies et des Problèmes de Santé

CRP : Protein C reactive

CT : Commission de Transparence

DCI : Dénomination Commune Internationale

DDJ : Dose Définie Journalière

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

DSM-IV : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Fourth Edition

ECAB : Échelle Cognitive d'Attachement aux Benzodiazépines

EIG : Effet Indésirable Grave

EQ-5D : Euroqol

ERA-EDTA : European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association

ESPT : État de Stress Post-Traumatique

ET : Écart-type

FDA : Food and Drug Administration

GHQ 30 : General Health Questionnaire

HADS : Hospital Anxiety and Depression Scale

HAS : Haute Autorité de Santé

HRQOL : Health Related Questionnaire of Quality Of Life Questionnaire

IC : Intervalle de Confiance

IMC : Indice de Masse Corporelle

INSEE : Institut National de la Statistique et des Études Économiques

INVS : Institut de Veille Sanitaire

IRCT : Insuffisance Rénale Chronique Terminale

KDIGO : Kidney Disease Improving Global Outcomes

KDQ : Kidney Disease Questionnaire

KDQOL : Kidney Disease Quality Of Life Instrument

MRC : Maladie Rénale Chronique

NPH : Nottingham Health Profil

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odd Ratio

PSQI : Pittsburgh Sleep Quality Index

QDV : Qualité de vie

RCP : Résumé Caractéristique du Produit

REIN : Réseau Epidémiologie Information en Néphrologie

SAS : Syndrome d'Apnée du Sommeil

SCID : Structured Clinical Interview for DSM IV Axis I Diagnosis

SF-36 : Short Form 36

SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Acquise

SIP : Sickness Impact Profile

TAG : Troubles Anxieux Généralisés

TCC : Thérapie Cognitivo-Comportementale

TOC : Troubles Obsessionnels Compulsifs

UDM : Unité de Dialyse Médicalisée

VHB : Virus de l'Hépatite B

VHC : Virus de l'Hépatite C

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VSL : Véhicule Sanitaire Léger

INTRODUCTION

En 2012, 11,5 millions de français ont consommé au moins une fois une benzodiazépine !

Cette exposition élevée aux benzodiazépines est décrite dans de nombreuses études et bien que les Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) de ces médicaments préconisent des durées d'utilisation courtes ne dépassant pas 3 mois, il est fréquent de constater qu'en pratique, ces recommandations sont rarement respectées et que les patients sont exposés à ces molécules durant plusieurs mois, voire plusieurs années.

Les risques d'une consommation au long cours de benzodiazépines sont désormais bien connus. En effet, de nombreuses études font état, lors d'une utilisation prolongée, de l'apparition de troubles cognitifs, de troubles du sommeil, d'une augmentation du risque d'accidents de la route et du risque de chutes associées à des fractures notamment chez la personne âgée.

Dans notre groupement hospitalier, les médecins néphrologues se sont interrogés sur leur pratique quant à la prescription et le renouvellement des médicaments anxiolytiques et hypnotiques chez les patients dialysés dans leur service de dialyse. Une réflexion a été engagée en collaboration avec l'équipe pharmaceutique et il a été décidé, dans un premier temps, de mesurer l'exposition aux benzodiazépines des patients hémodialysés dans le service de dialyse et de rechercher les facteurs associés à cette exposition. Cette étape est un préalable à la mise en place d'un éventuel plan d'action visant à rationaliser l'utilisation de ces médicaments chez les patients dialysés, et éventuellement de manière plus globale au sein de notre groupement hospitalier.

Malheureusement peu d'études sont réalisées pour évaluer la prévalence d'utilisation des benzodiazépines chez les patients dialysés. Or ces patients sont particulièrement à risque de développer des troubles anxieux et / ou des troubles du sommeil du fait de l'impact psychologique lié à leur pathologie chronique, aux comorbidités qui lui sont associées ainsi qu'à la diminution de la qualité de vie observée chez ces patients.

Mon travail de thèse s'inscrit dans ce contexte et a pour objectif d'apporter des premières données concernant l'exposition des patients dialysés aux benzodiazépines. Ce travail a

également permis d'apporter une information aux patients dialysés consommateurs au long cours de benzodiazépines concernant les risques d'une telle utilisation. L'évaluation de leur désir d'arrêt suite à cette information ainsi que les motivations ayant justifié leur prise de décision ont également été récoltées.

Dans une première partie, nous exposerons les données relatives aux patients dialysés (profils des patients, qualité de vie, troubles anxieux et troubles du sommeil). Ensuite, nous présenterons les données relatives à l'utilisation des benzodiazépines (consommation, risque de l'utilisation au long cours, facteurs associés à cette utilisation).

Dans la seconde partie, nous exposerons l'étude qui a été réalisée en collaboration avec les médecins néphrologues du service de dialyse. Cette partie sera présentée sous la forme d'un article scientifique.

PARTIE 1 : État des connaissances

1 Qualité de vie en dialyse

La maladie rénale chronique (MRC) est définie indépendamment de sa cause, par la présence, pendant plus de trois mois, de marqueurs d'atteinte rénale ou d'une baisse du débit de filtration glomérulaire estimé (DFG estimé) au-dessous de 60 ml/min/1.73m². Il s'agit d'une affection, souvent progressive, entraînant une perte des fonctions d'épuration et des fonctions métaboliques du rein. Le nombre de personnes atteints d'une maladie rénale chronique en France peut être estimé à près de trois millions. Le risque d'évolution vers le stade terminal nécessitant la dialyse ou une greffe rénale est faible dans l'absolu, la prévalence de l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) étant de l'ordre de 1 pour 1000. Chaque année en France, environ 9500 personnes débutent un traitement de suppléance. Au 31 décembre 2009, près de 70 000 personnes étaient traitées, 54% par dialyse et 46% par greffe rénale. Ce nombre augmente de 4% par an. L'hypertension et le diabète sont responsables à eux seuls de près d'un cas sur deux (1). Le retentissement d'une maladie chronique, comme l'IRCT, sur la vie quotidienne d'une personne est considérable. L'amélioration de la qualité de vie du patient est donc une priorité selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). La loi de santé publique du 09 août 2004 a pris en compte cette nécessité et a prévu la mise en place d'un plan d'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de maladies chroniques (2). Ce chapitre vise à décrire la population des patients dialysés en exposant les données relatives à leur qualité de vie.

1.1 Profils des patients hémodialysés

Les données épidémiologiques ainsi que les caractéristiques relatives aux patients hémodialysés sont décrites dans ce chapitre. Nous verrons par la suite qu'elles sont fréquemment associées à la qualité de vie des patients hémodialysés.

1.1.1 Incidence et prévalence de l'IRCT

L'incidence de l'IRCT est variable selon les continents et selon les pays. En 2006, c'est dans les pays asiatiques, notamment au Japon, et aux États-Unis qu'elle est la plus élevée, dépassant les 300 par million d'habitant (pmh). Cette incidence est plus faible au Canada, en Amérique du Sud et en Europe. Il existe cependant de grandes variations entre les différents pays européens, allant de 100-150 pmh pour des pays comme l'Italie, l'Angleterre, l'Espagne et la France à 200 pmh pour des pays tels que l'Allemagne, le Luxembourg et la Belgique (3). (Figure 1).

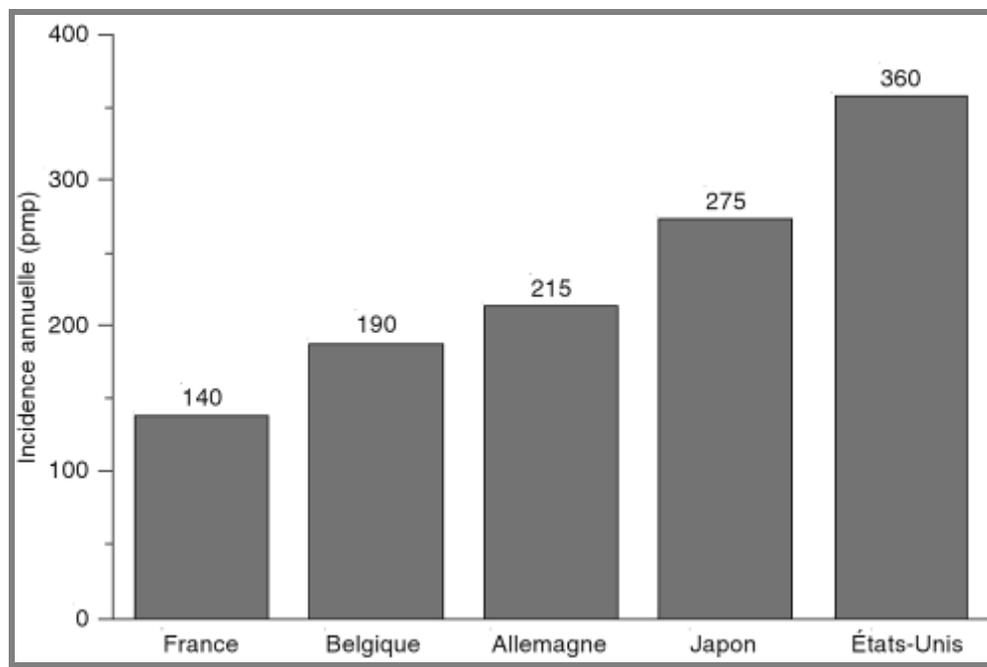


Figure 1 : Incidence annuelle comparée de l'insuffisance rénale terminale requérant le traitement de suppléance en France, en Belgique, en Allemagne, au Japon et aux États-Unis en 2006, exprimée en nombre de nouveaux cas par million de population (pmp), d'après N.K. Man, *L'hémodialyse de suppléance*, 2^{ème} édition, Flammarion

En France, le réseau épidémiologique REIN (Réseau Épidémiologie et Information en Néphrologie) est mis en place depuis 2003. Il s'agit d'un registre qui contribue à l'élaboration et à l'évaluation des stratégies sanitaires visant à améliorer la prévention et la prise en charge

de l'insuffisance rénale chronique terminale et à favoriser la recherche clinique et épidémiologique dans ce domaine (4)(5). Il repose sur un réseau d'épidémiologistes, de néphrologues et de représentants des patients et des tutelles qui, chaque année, rédigent un rapport présentant l'épidémiologie de l'IRCT en France (totalité de la France métropolitaine et des territoires d'outre-mer). Il permet la description des caractéristiques sociodémographiques et médicales des patients. Le rapport annuel REIN 2012 est le dernier rapport publié (6).

D'après les données de ce registre, l'incidence de l'IRCT tend à se stabiliser. Elle est de 139 pmh en 2007 (3), de 147 pmh en 2008 (7), et atteint 154 pmh en 2012 (6). En moyenne l'incidence de l'IRCT augmente de +0,5% par an en France (Figure 2). Cette augmentation est en partie due au vieillissement de la population.

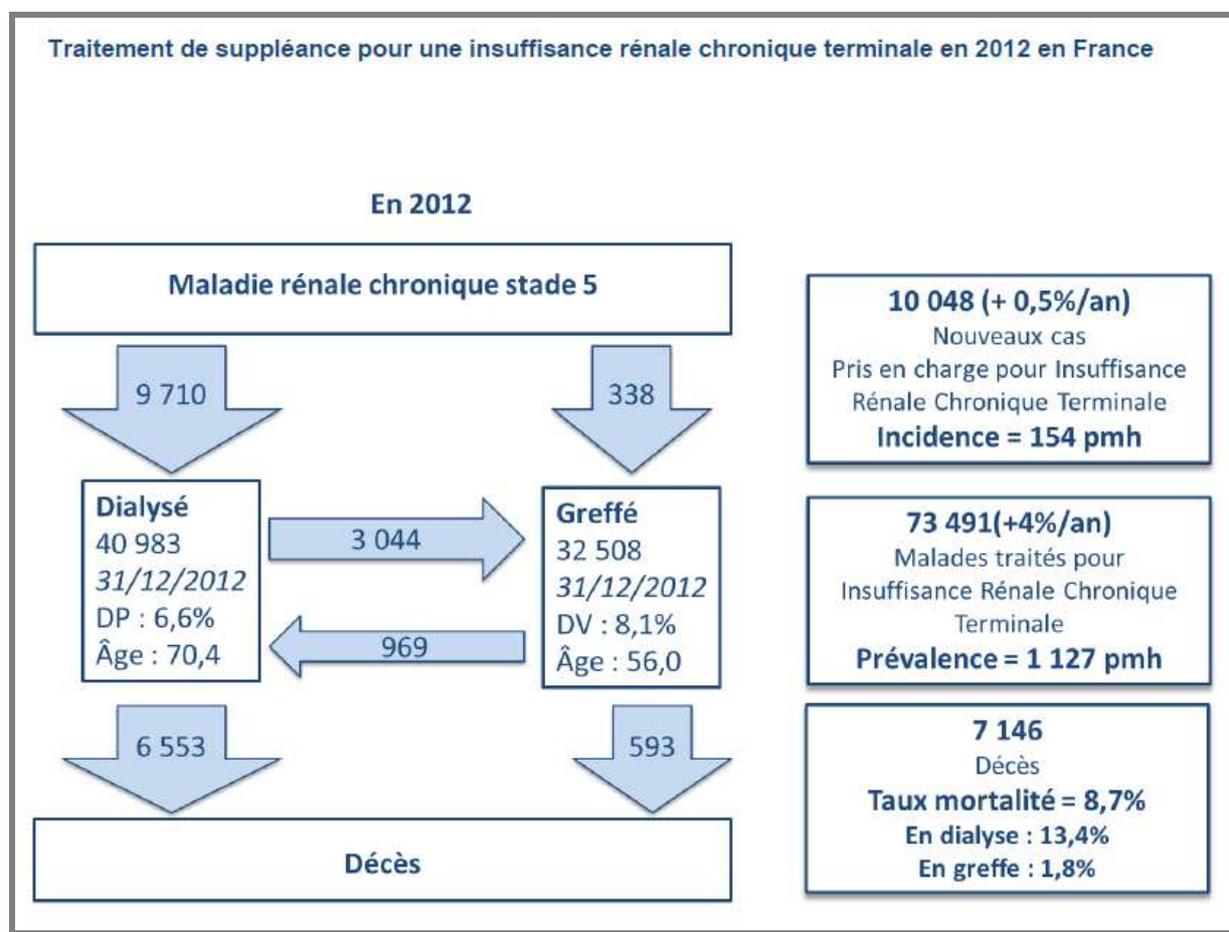


Figure 2 : Traitement de suppléance pour une insuffisance rénale chronique terminale en 2012 en France, d'après le rapport annuel REIN 2012.

D'après les résultats du registre REIN, on estime à 68 000 le nombre de personnes atteintes d'IRCT recevant un traitement de suppléance en France, en 2009 (soit environ 1075 pmh) (7). Ce nombre est estimé à environ 73 500 personnes en 2012 (soit environ 1127 pmh) (6). La prévalence de l'IRCT traitée augmente en moyenne de +4% par an en France (Figure n°2).

1.1.2 Incidence et prévalence de l'IRCT traitée par dialyse

Le premier traitement de l'IRCT peut être la dialyse ou la greffe rénale «d'emblée», appelée greffe préemptive. Pour près de 97 % des cas incidents, la dialyse est mise en place. Ainsi, en 2012, l'incidence de l'IRCT traitée par dialyse est de 149 pmh, représentant 9710 personnes. La prévalence de la dialyse, quant à elle, est de 629 pmh en France au 31 décembre 2012, représentant 40 983 personnes (figure n°2). La répartition en fonction du type de dialyse est la suivante : 587 pmh pour l'hémodialyse et 42 pmh pour la dialyse péritonéale (6). Il existe une variabilité entre les pays concernant le chiffre de prévalence de la dialyse. Elle est en partie expliquée par la différence de pratique, notamment en terme de transplantation rénale (7).

1.1.3 Sexe et âge

Les résultats du dernier rapport REIN (2012) indiquent que le taux de prévalence de la dialyse est 1,6 fois plus élevé chez les hommes que chez les femmes (6). Ces résultats sont en cohérence avec le fait que l'IRCT est plus fréquente chez les hommes. En effet le sex-ratio de l'incidence de l'IRCT est, en France, de 1,8 hommes pour 1 femme en 2007 (3). Un sex-ratio identique est retrouvé en 2012 (6).

L'âge est également un facteur déterminant dans l'apparition de l'IRCT et dans la mise en place de la dialyse. La prévalence de la dialyse augmente avec l'âge. L'âge médian des patients dialysés est de 70,4 ans en 2012 (Figure n°2). Cet âge varie en fonction des régions de résidence et de la maladie rénale initiale (6). L'IRCT touche toutes les tranches

d'âge. Cependant, les personnes âgées de plus de 65 ans constituent 61 % des patients dialysés.

Chez les hommes, la prévalence de la dialyse augmente de manière exponentielle avec l'âge jusqu'à 85 ans puis devient stable. Chez les femmes, on constate également une augmentation de la prévalence de la dialyse jusqu'à 85 ans. Cette augmentation est moins marquée que chez les hommes et, au-delà de 85 ans, la prévalence de la dialyse diminue. Il existe un écart de prévalence entre sexe à partir de l'âge de 20 ans. Cette écart augmente avec l'âge (6)(7)(8). (Figure 3).

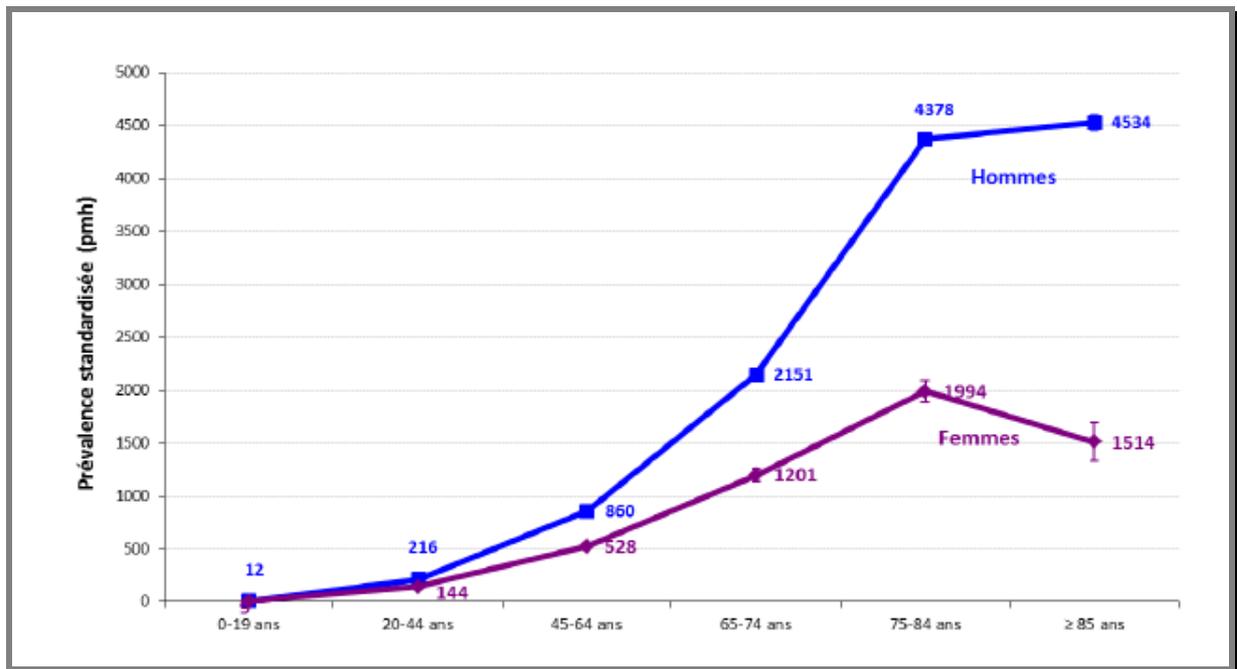


Figure 3 : Prévalence de l'insuffisance rénale terminale traitée par dialyse au 31/12/2012 par âge et par sexe, pour l'ensemble des 26 régions incluses dans le registre REIN 2012 (par million d'habitants), d'après le registre annuel REIN 2012.

Finalement, on constate une tendance à la hausse de la prévalence chez les personnes âgées de plus de 75 ans (6). Cette tendance peut notamment s'expliquer par plusieurs raisons : l'augmentation globale de la population âgée, le meilleur accès à la dialyse pour cette population (rendu possible par l'amélioration des techniques de dialyse) et la diminution de l'accès à la transplantation avec l'âge.

1.1.4 Activité à l'initiation de la dialyse

D'après le rapport REIN 2012, 70 % des patients sont retraités à l'initiation de la dialyse. Ce pourcentage élevé s'explique par l'âge avancé des patients au moment de l'instauration de la dialyse. 41 % des hommes et 32 % des femmes parmi les patients dialysés de 15 à 64 ans sont actifs selon les critères de l'INSEE. Ces chiffres sont nettement inférieurs à ceux de la population générale française métropolitaine : 75 % des hommes et 67 % des femmes (6).

1.1.5 Maladies rénales initiales

Il existe une grande variation dans les maladies rénales conduisant à l'IRCT. Elles peuvent être classées en fonction de leur caractère primitif ou secondaire. Les maladies primitives touchent uniquement le rein par comparaison avec celles secondaires à une maladie affectant l'ensemble de l'organisme, telle que le diabète (3). Les maladies rénales initiales peuvent être séparées en huit catégories, tel que le registre de l'ERA-EDTA (European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association) le préconise et tel que le recueil dans le registre REIN est réalisé. Ainsi, on distingue :

- les néphropathies glomérulaires primitives (ou glomérulonéphrites primitives),
- les pyélonéphrites,
- les polykystoses rénales,
- l'hypertension (néphropathies hypertensives),
- les maladies rénales vasculaires (néphropathies vasculaires),
- le diabète (néphropathies diabétiques),
- les autres,
- les causes inconnues.

Les néphropathies hypertensives ou vasculaires représentent 24 % des patients prévalents en dialyse. Celles liées au diabète représentent 21 %. Ces deux étiologies sont responsables de près de la moitié des cas prévalents en dialyse. Les glomérulonéphrites primitives représentent 14 % des patients prévalents en dialyse. La proportion des maladies rénales initiales chez les patients prévalents atteints d'IRCT traités par dialyse en France au 31 décembre 2012 est représentée par la **Figure 4**. Les données sont extraites du rapport REIN 2012 (6).

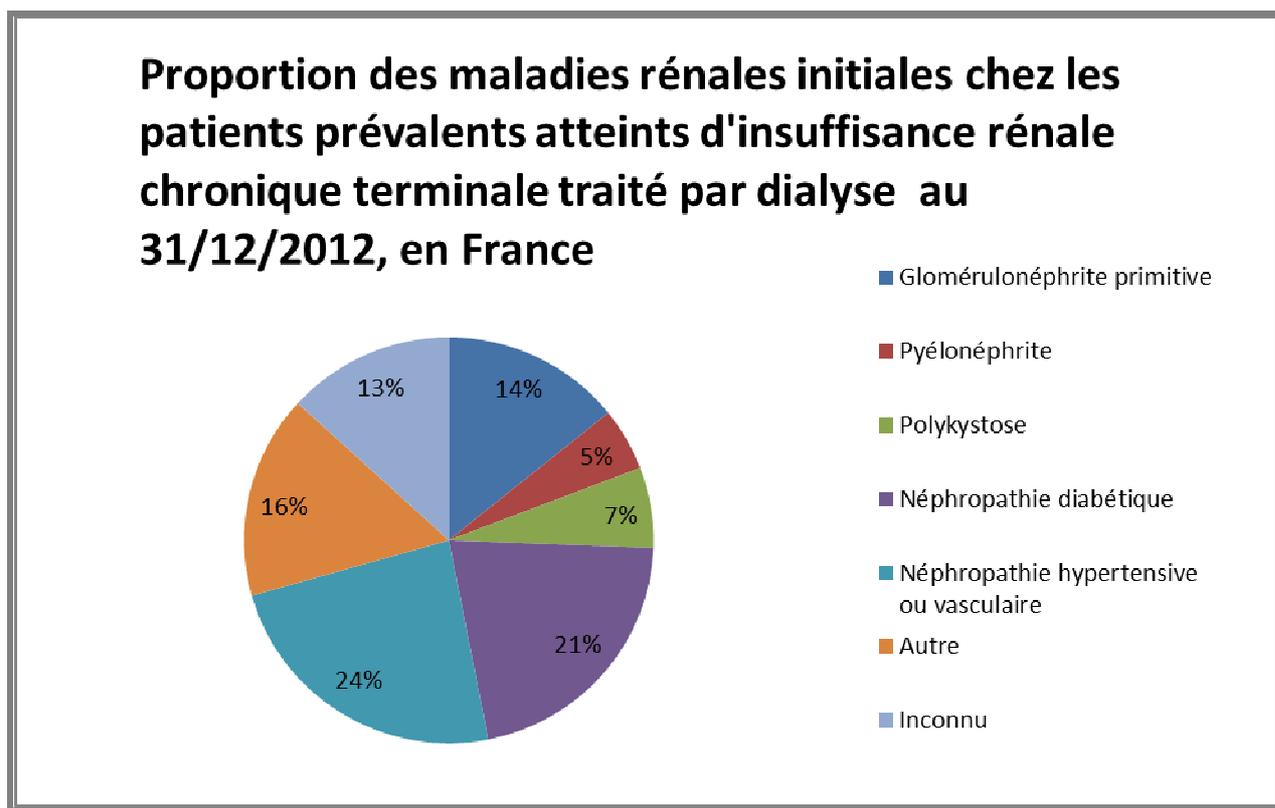


Figure 4 : Proportion des maladies rénales initiales chez les patients prévalents atteints d'insuffisance rénale chronique terminale traités par dialyse au 31/12/12, pour l'ensemble des 26 régions incluses dans le registre REIN 2012, d'après le registre annuel REIN 2012.

Le patient dialysé est fréquemment atteint d'autres pathologies, telles que le diabète. Nous verrons, dans un chapitre dédié, que ces autres pathologies, qu'elles soient la source de la pathologie rénale ou des comorbidités, peuvent influencer la qualité de vie du patient.

1.1.6 Comorbidités et facteurs de risque cardiovasculaire

Les comorbidités observées chez les patients dialysés sont relativement nombreuses et variées. Parmi elles, on retrouve notamment le diabète, l'insuffisance cardiaque, la coronaropathie, les troubles du rythme, l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, l'accident vasculaire cérébral – accident ischémique transitoire, les cancers, l'insuffisance respiratoire chronique, la cirrhose hépatique, l'infection par VHB, VHC ou VIH, la cécité et les troubles du comportement. Le nombre total de comorbidités augmente avec l'âge. Le nombre de malades ayant au moins une comorbidité est de 35 % pour les 20-44 ans, de 68 % pour les 45-65 ans. Au-delà de 65 ans, environ 85 % des malades ont au moins une comorbidité et plus de 60 % en ont au moins deux, alors que 65 % des 20-44 ans n'ont aucune comorbidité (6) (**Figure 5**).

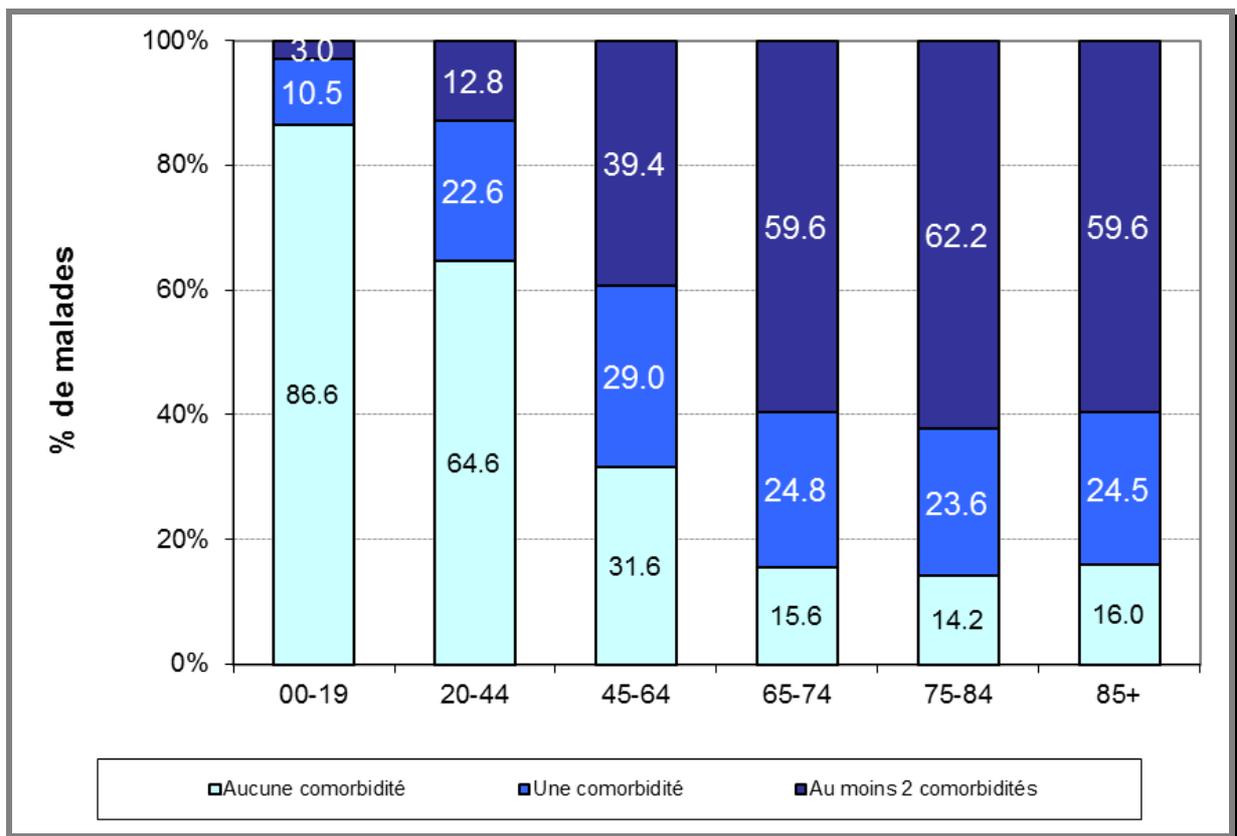


Figure 5 : Nombre de comorbidités selon l'âge chez les patients présents en dialyse au 31/12/2012, pour l'ensemble des 26 régions incluses dans le registre REIN 2012, d'après le registre annuel REIN 2012.

Des facteurs de risques cardiovasculaires tels que le tabagisme et l'obésité sont également à prendre en compte. L'hypertension artérielle est considérée « à part » dans la plupart des études portant sur les patients dialysés et notamment dans le registre REIN. L'antécédent d'hypertension est considéré comme un facteur de risque cardiovasculaire.

1.1.6.1 Hypertension artérielle

Parmi les nouveaux patients dialysés, 82 % présentent des antécédents d'hypertension artérielle. L'hypertension est plus fréquente parmi les patients diabétiques et chez les hommes (6). La prévalence de l'hypertension artérielle est relativement élevée. Elle varie de 55 % à 85 % selon l'âge moyen de la population étudiée (9).

1.1.6.2 Diabète

A l'initiation de la dialyse, le diabète est la comorbidité la plus fréquente puisqu'elle touche 40 % des nouveaux patients en 2010. Dans 91 % des cas, il s'agit du diabète de type 2 (7). En 2012, ce pourcentage a légèrement augmenté puisque près de 4 000 nouveaux malades ont un diabète à l'initiation du traitement de suppléance (soit 42 % des nouveaux malades), dont 94 % d'entre eux avec un diabète de type 2 (6).

Parmi les 38 000 patients dialysés prévalents (au 31 décembre 2012), 38 % sont diabétiques (6).

1.1.6.3 Comorbidités cardiovasculaires

Les comorbidités cardiovasculaires sont définies par la pathologie coronarienne, l'insuffisance cardiaque, les troubles du rythme, l'artérite des membres inférieurs et/ou les antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire. A l'initiation de la dialyse, plus d'un malade sur deux a au moins une comorbidité cardiovasculaire. L'insuffisance cardiaque et la pathologie coronarienne concernent chacune 26 % des malades. Il s'agit des deux comorbidités cardiovasculaires les plus fréquemment observées. Elles sont

suivies par les troubles du rythme et l'artérite des membres inférieurs, avec respectivement 23 % et 20 % des malades incidents.

Parmi les 38 000 patients dialysés prévalents (au 31 décembre 2012), 60 % ont au moins une comorbidité cardiovasculaire. La probabilité d'avoir au moins une pathologie cardiovasculaire augmente avec l'âge. Elle est plus élevée en présence d'un diabète. Elle est également plus fréquente chez l'homme que chez la femme (6).

1.1.6.4 Autres comorbidités

A l'initiation de la dialyse et par ordre de fréquence, les autres comorbidités sont (6) :

- l'insuffisance respiratoire chronique, présente chez 14 % des malades,
- un cancer ou une hémopathie évolutive, chez 12 % des malades,
- une cirrhose hépatique, chez 2,4 % des malades,
- une hépatite virale, VHC chez 1,2 % et VHB chez 0,8 % des malades,
- le VIH, dont 0,8 % des malades sont porteurs (0,3 % des malades au stade SIDA).

1.1.6.5 Tabagisme

Le tabagisme est un facteur de risque cardiovasculaire majeur (10)(11). Parmi les patients dialysés, 14 % des hommes et 8 % des femmes sont des fumeurs actifs et 41 % sont réputés tabagiques (anciens fumeurs ou fumeurs actifs) (6).

1.1.6.6 Obésité

L'obésité est considérée comme un facteur de risque cardiovasculaire prédisposant (10)(11). Parmi les patients dialysés, 20 % des hommes et 28 % des femmes sont obèses (c'est-à-dire avec un IMC > 30 kg/m²) (6).

1.1.7 Handicaps

La présence d'un handicap sévère est relativement faible puisqu'elle représente moins de 4 % des patients à l'initiation de la dialyse. Une incapacité à la marche est retrouvée chez près de 19 % des patients incidents. Très peu de données sont disponibles concernant les patients prévalents. La présence d'une amputation et de troubles sévères de la vue sont préférentiellement présents chez les malades dialysés diabétiques (6).

1.1.8 État nutritionnel

Le registre REIN prévoit un enregistrement de deux indicateurs de l'état nutritionnel du patient dialysé : l'indice de masse corporelle (IMC) et l'albuminémie (6).

Au 31 décembre 2012, l'IMC des patients dialysés est en moyenne de $25,9 \pm 5,7$ kg/m². Parmi les malades, 21 % ont un IMC supérieur à 30 kg/m² et 33 % un IMC inférieur à 23 kg/m² (dont 6% inférieur à 18,5 kg/m²). Le seuil recommandé chez les patients hémodialysés est de 23 kg/m² selon l'HAS (12).

À cette même date, l'albuminémie est en moyenne de $35,8 \pm 5,3$ g/l. 12 % ont une albuminémie inférieure à 30 g/l et 23 % une albuminémie supérieure à 40 g/l. Une albuminémie inférieure à 35 g/l (ou 38 g/l selon la technique de dosage) est un critère définissant, avec l'IMC, la notion de patient à risque sur le plan nutritionnel selon l'HAS. Si les résultats sont en dehors des cibles définies, les recommandations de l'HAS préconisent d'orienter ces patients à risques vers une consultation diététicienne dans les 3 mois suivant les résultats (12).

1.1.9 Hémoglobémie et anémie

À l'initiation de la dialyse, le taux d'hémoglobine est en moyenne de $10,1 \pm 1,7$ g/dl. Le pourcentage de patients ayant un taux d'hémoglobine inférieur au seuil recommandé par l'HAS (10 g/dl) s'élève à 44 %. Le pourcentage de patients traités par un agent stimulant de l'érythropoïèse (ASE) est de 46 %.

Au 31 décembre 2012, le taux d'hémoglobine est en moyenne de $11,3 \pm 1,4$ g/dl. Le pourcentage de patients ayant un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dl est de 16 %. Le pourcentage de patients traités par ASE est de 85 %.

Ces chiffres traduisent une meilleure prise en charge de l'anémie au cours de la dialyse. Ils sont cependant à mettre en perspective des nouvelles recommandations KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) définissant notamment les nouvelles valeurs cibles de l'hémoglobémie chez les patients dialysés (13). En effet, pour les patients dialysés traités par ASE, les valeurs cibles de l'hémoglobémie sont passées de 10-12 g/dl à 9-13 g/dl.

1.1.10 Ancienneté de la dialyse

La durée médiane de dialyse de l'instauration au 31 décembre 2012 est de 3 ans. 36 % des patients prévalents à cette date ont une durée totale de traitement strictement inférieure à 2 ans. La distribution de l'ancienneté du premier traitement par dialyse chez les patients prévalents au 31 décembre 2012 est représentée par la **Figure 6**. Cette distribution est non seulement le reflet des patients traités par dialyse, mais également celui du flux de patients entrants (retour de greffe) et sortants (greffe, décès) (6).

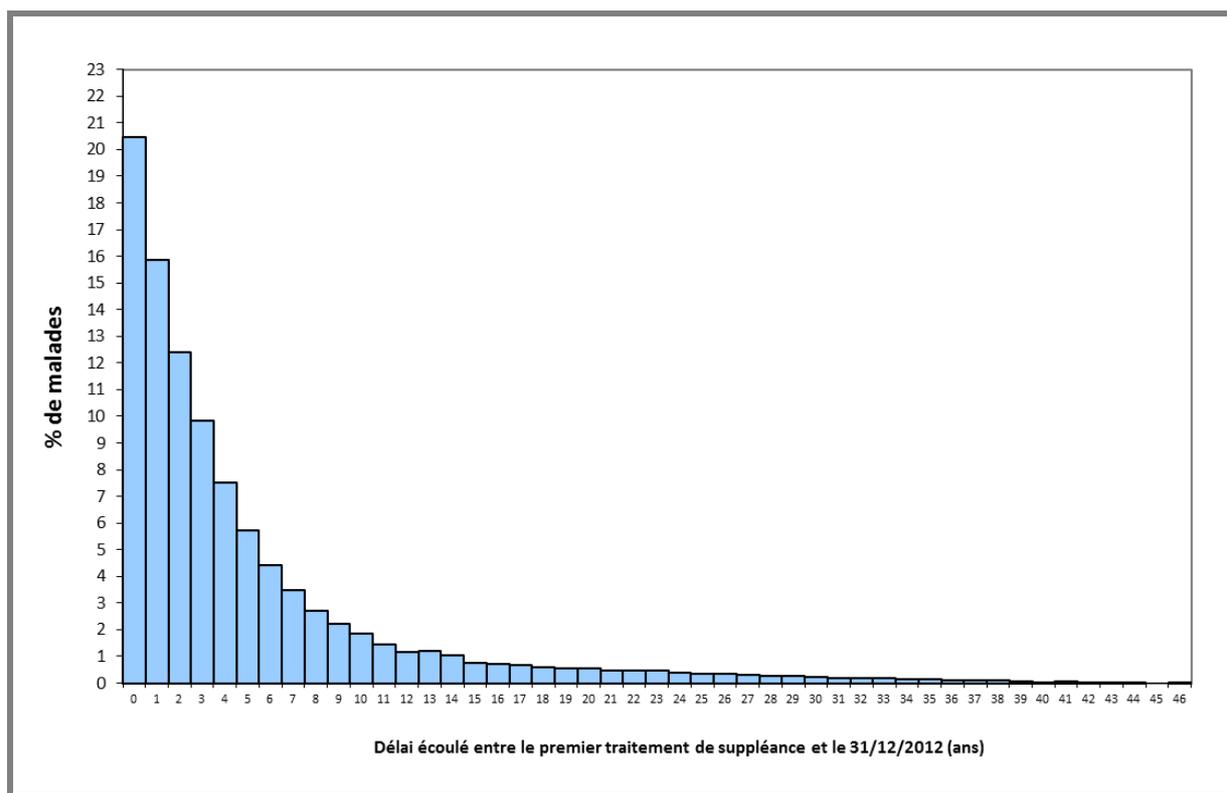


Figure 6 : Distribution de l'ancienneté du premier traitement de suppléance (années) chez les patients prévalents en dialyse au 31/12/2012, pour l'ensemble des 26 régions incluses dans le registre REIN 2012, d'après le registre annuel REIN 2012.

1.1.11 Modalité de traitement par dialyse

Il existe actuellement deux techniques de dialyse : la dialyse péritonéale et l'hémodialyse. Cette dernière peut être divisée en plusieurs groupes : l'hémodialyse en centre, l'hémodialyse en unité de dialyse médicalisée (UDM), l'hémodialyse autonome, encore appelée autodialyse et l'hémodialyse à domicile. Peu de patient démarrent directement en UDM, en autodialyse ou à domicile. Ces modalités sont généralement mises en place suite à l'hémodialyse en centre après les 6 premiers mois. Elles sont fréquemment réservées aux patients les plus autonomes bien qu'il existe des disparités d'une région à l'autre selon les pratiques et la présence de centres appropriés. L'hémodialyse à domicile est peu fréquente compte tenu de la difficulté de

mise en œuvre de cette technique au domicile et du niveau toujours plus élevé des contraintes réglementaires, en particulier en ce qui concerne la qualité de l'eau pour hémodialyse.

Concernant la technique de dialyse à l'initiation, près de 11 % des patients sont traités par dialyse péritonéale et 89 % par hémodialyse. La répartition des patients en hémodialyse à l'initiation est la suivante : 83 % en centre, 2 % en UDM, 1 % en autodialyse et 3 % en centre d'entraînement. L'hémodialyse en centre d'entraînement représente l'étape préalable à l'autodialyse et à l'hémodialyse à domicile (6). La modalité de dialyse la plus répandue à l'initiation est l'hémodialyse en centre.

La répartition des patients hémodialisés au 31 décembre 2012 est la suivante : 61 % en centre, 17 % en UDM, 20 % en autodialyse, 1 % à domicile et 1 % en hémodialyse d'entraînement (6). La différence existante entre les patients incidents et prévalents peut s'expliquer par le fait que l'hémodialyse en UDM, l'autodialyse et l'hémodialyse à domicile nécessitent une formation et ne peuvent pas être mises en place directement à l'initiation. La modalité de dialyse la plus répandue reste l'hémodialyse en centre. Le pourcentage de patients hémodialisés en centre dit « lourds » augmente avec les comorbidités et l'âge.

Concernant les voies d'abord utilisées pour l'hémodialyse, la fistule artério-veineuse est utilisée chez 78 % des patients (Figure 7), le pontage chez 3 % et un cathéter tunnélisé chez 17 % des patients (Figure 8). Chez 2 % des patients une autre voie d'abord est utilisée (6).

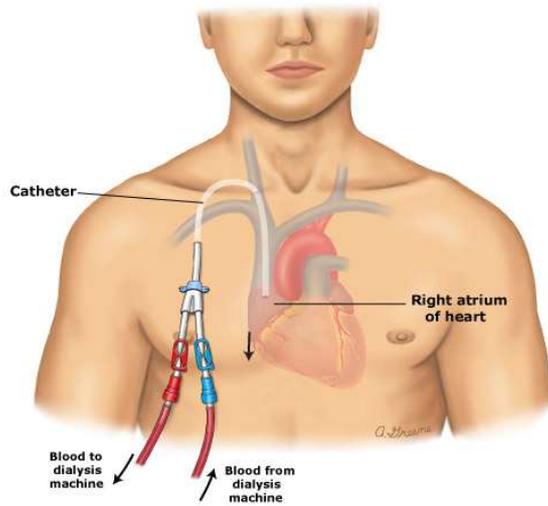


Figure 7 : Le cathéter tunnelisé, d'après <http://www.kidneynorfolk.co.uk>

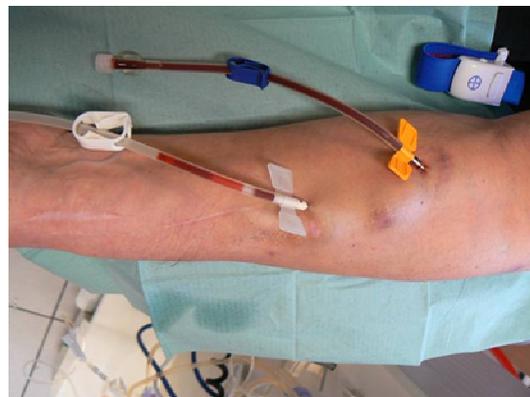
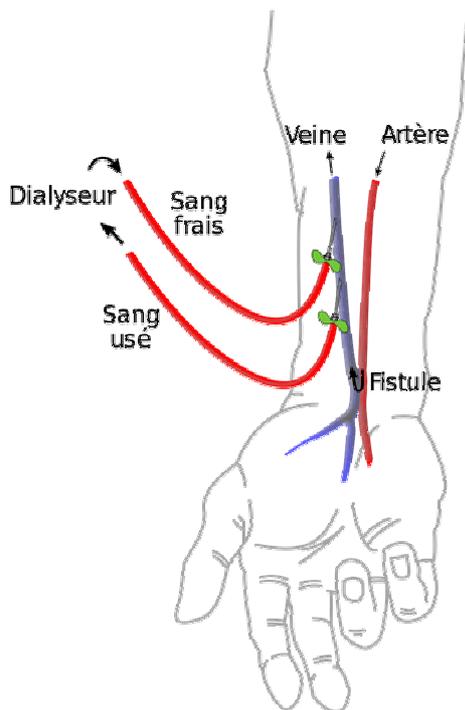


Figure 8 : La fistule artério-veineuse, d'après <http://www.nephro-liege-chr.be>

1.1.12 Périodicité et durée de l'hémodialyse

La plupart des patients (94%) ont trois séances d'hémodialyse par semaine. Les autres ont soit une dialyse quotidienne, soit deux séances par semaine. En moyenne une séance de dialyse dure 4 heures (6).

1.1.13 Accès à la liste d'attente et à la greffe rénale

Le délai d'accès à la liste nationale d'attente de greffe rénale est d'au moins 7 mois. L'accès à cette liste est encore limité pour certains malades. En effet, la probabilité d'être inscrit est fortement liée à l'âge, à la présence d'un diabète et à la région. Les patients de plus de 60 ans et les patients diabétiques ont un accès très limité à la liste. La disparité qui existe entre les régions s'explique par les différences d'habitudes de prise en charge et d'offre de soins. Une fois inscrit sur la liste d'attente, le délai pour que la moitié des patients inscrits soient greffés est de 18 à 21 mois. Au total la probabilité d'être greffé est de 5 % à 12 mois, 15 % à 36 mois et 21 % à 72 mois (6).

La transplantation rénale est associée à une meilleure qualité de vie (14)(15)(16). De meilleurs résultats sont décrits avec la greffe rénale concernant la durée de vie (17)(18). L'accès à la liste d'attente et l'accès à la greffe rénale sont deux étapes importantes et sensibles dans le parcours de soins des patients dialysés.

1.1.14 Hospitalisation hors séance de dialyse

D'après le rapport REIN 2012, depuis le dernier suivi, 29 % des malades n'ont pas été hospitalisés, 33 % ont été hospitalisés une fois, 17 % deux fois et 21 % plus de deux fois. Pour un patient, la durée médiane d'hospitalisation sur une année est de 10 jours (6).

1.1.15 Survie et Mortalité

L'âge, le diabète et le nombre de comorbidités cardiovasculaires sont des facteurs fortement liés à la probabilité de survie des patients atteints d'IRCT. La probabilité de survie à 5 ans est de 77 % chez les moins de 65 ans contre 34 % chez les plus de 65 ans. L'espérance de vie du patient dialysé est réduite par rapport à celle de la population générale. De même les taux de mortalité des patients dialysés sont plus élevés qu'en population générale. Cet effet est augmenté avec l'âge. Figure n°7

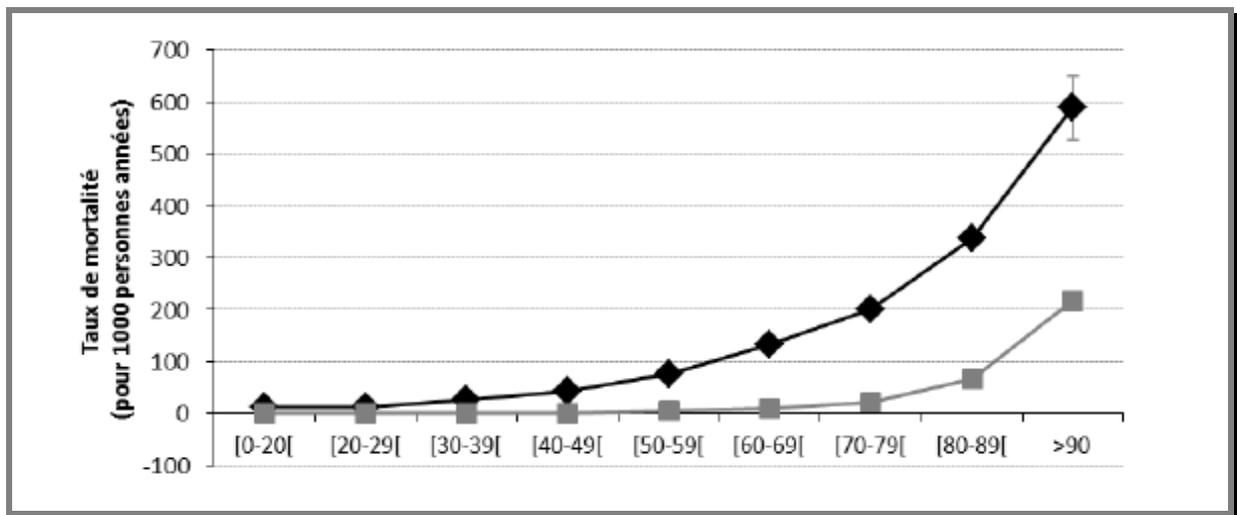


Figure 9 : Taux de mortalité en dialyse par âge, 2012, d'après le registre REIN 2012.

Les caractéristiques relatives aux patients dialysés ont été décrites. Nous allons voir dans une deuxième partie qu'elles peuvent être directement liées à la qualité de vie du patient.

1.2 Qualité de vie en dialyse

La qualité de vie des patients dialysés est, en moyenne, inférieure à celle de la population générale. Les instruments de mesure ainsi que les études relatives à la qualité de vie des patients hémodialysés sont exposés dans ce chapitre.

1.2.1 Instruments de mesure de la qualité de vie des patients dialysés

La qualité de vie du patient est une notion importante dans le système de santé actuel. Il s'agit, en effet, d'un enjeu majeur dans la décision médicale et économique. L'ensemble des études évaluatives en santé prend progressivement en compte l'évaluation de la qualité de vie. En intégrant cette notion, la perception que porte le patient sur son état de santé est prise en considération. Les indicateurs de qualité de vie permettent ainsi une évaluation plus globale de l'efficacité d'une thérapeutique. La prise en charge d'une maladie chronique telle que l'insuffisance rénale chronique au stade terminal (IRCT) se prête parfaitement à ce type d'approche. Les options thérapeutiques disponibles pour le patient atteint d'IRCT sont multiples : dialyse péritonéale, hémodialyse à domicile ou en centre, transplantation rénale. Outre les aspects purement médicaux, la prise en considération de la qualité de vie du patient IRCT constitue un élément essentiel de sa prise en charge thérapeutique (16,19).

La qualité de vie peut être évaluée de plusieurs manières différentes. Les études médico-économiques de type coût-utilité utilisent volontiers des méthodes estimant globalement l'utilité des différents choix thérapeutiques. On peut citer l'exemple de la méthode de l'arbitrage temporel (ou Time Trade Off) utilisée dans certaines études (20)(21). Cette méthode conduit le patient à exprimer le nombre d'années de survie dans un état de santé donné (par exemple, en IRCT), qu'il serait prêt à échanger contre un certain nombre d'années de vie en parfaite santé. Ainsi, les patients hémodialysés, préféreraient a priori vivre seulement 5,4 années en parfaite santé puis mourir, plutôt que de vivre dix ans sous hémodialyse (22) . Une autre approche pour évaluer la qualité de vie est l'utilisation de questionnaires dont les questions peuvent être regroupées en dimensions (classiquement : dimensions physique, psychologique, sociale). Parmi ces questionnaires, on distingue les questionnaires « génériques » utilisés en population générale, et les questionnaires

« spécifiques » ciblant par exemple une tranche d'âge ou une pathologie donnée. Dans une étude publiée en 2003, S.Gentile fait le point sur les différents questionnaires existants pour évaluer la qualité de vie des patients IRCT (23). D'après les résultats de cette étude il n'existe pas de publications françaises relatives au développement et à la validation d'un questionnaire de qualité de vie, la majorité des études sont réalisées aux États-Unis, au Canada et au Japon. La revue de la littérature effectuée a permis d'identifier quatre questionnaires génériques et quatre questionnaires spécifiques aux patients dialysés dont un ciblant les patients en IRCT qu'ils soient dialysés ou greffés. Les questionnaires génériques sont :

- le « Sickness Impact Profile » (SIP),
- le « Short Form 36 » (SF-36),
- le « Nottingham Health Profil » (NPH),
- le « EuroQol » (EQ-5D).

Il s'agit d'auto-questionnaires dont les versions françaises ont été validées. Le SF36 est le questionnaire qui a été le plus souvent utilisé pour des patients dialysés. Il a déjà fait ses preuves en termes de fiabilité et de validité, comme en témoigne son utilisation dans de nombreuses études. Les questionnaires spécifiques aux patients en IRCT sont :

- le « Kidney Disease Quality of Life Instrument » (KDQOL),
- le « Kidney Disease Questionnaire » (KDQ),
- le « Choice Health Experience Questionnaire » (CHEQ),
- le « Health Related Questionnaire of Quality of Life Questionnaire » (HRQOL).

Chacun de ces questionnaires présente des avantages et des inconvénients qu'il convient d'arbitrer en fonction des objectifs recherchés par les praticiens. Seul le KDQOL est validé en français (24). Pour que la qualité de vie des patients hémodialysés soit évaluée par un questionnaire spécifique, il y a nécessité de le valider transculturellement ou d'en développer un en français.

Globalement, la qualité de vie du patient est relativement difficile à mesurer, et ce, malgré l'utilisation des outils cités précédemment. Le questionnaire SF36 est en pratique le plus

souvent utilisé. La version française est validée. Il existe un manuel d'aide à son utilisation et à l'interprétation de ses scores (25)(26). Ce questionnaire est constitué de 36 items. Il permet d'explorer plusieurs dimensions différentes : le fonctionnement physique les douleurs physiques, les limitations dues à l'état physique, la santé mentale, les limitations dues à la santé mentale, la vie/relation avec les autres, la vitalité, la santé générale et l'évolution de la santé.

Le questionnaire permet également le calcul d'un score résumé physique et d'un score résumé mental, dont la moyenne attendue est de 50 et l'écart-type est de 10. Ces scores résumés sont calculés par combinaison linéaire des précédentes dimensions. Les dimensions fonctionnement physique, limitations dues à l'état physique, douleurs physiques et santé générale sont généralement définies comme dimensions à composante physique du SF-36. Les dimensions santé mentale, limitations dues à l'état mental, vitalité et vie et relation avec les autres sont généralement définies comme dimensions à composante mentale du SF-36.

Le questionnaire KDQOL est également validé et largement utilisé. Il est constitué de 43 items, destinés à mesurer les répercussions de la maladie rénale et de son traitement sur la vie quotidienne des patients. Il évalue également leur degré de satisfaction.

Les questionnaires SF-36 et KDQOL sont les deux questionnaires les plus utilisés dans les études qui vont être exposées ci-après.

1.2.2 Qualité de vie des patients dialysés

L'insuffisance rénale chronique terminale a un retentissement sévère sur la vie des patients : limitations d'activités, restrictions de participation sociale, contraintes induites par la nécessité d'un traitement de substitution avec recours plurihebdomadaires au système de soins. De plus, compte tenu du fait que le nombre de personnes âgées augmente et qu'il devient possible de proposer le traitement de suppléance à des personnes de plus en plus âgées, le nombre de personnes ayant recours à la dialyse ne cesse de croître. La chronicité et l'irréversibilité de cette pathologie font que l'étude de la qualité de vie des patients atteints d'IRCT revêt une importance capitale dans leur prise en charge (16,19). De fait, de nombreux auteurs s'intéressent à la qualité de vie des insuffisants rénaux chroniques terminaux. Globalement les études relatives à ce domaine montrent que la qualité de vie des insuffisants rénaux est altérée en comparaison avec celle retrouvée en population générale (16)(27)(28)(29)(30)(31). Cette altération est particulièrement marquée dans la composante physique et générale de la qualité de vie ; elle l'est moins pour la composante mentale (32)(33)(34)(35)(36).

La France a actuellement un système de surveillance de l'insuffisance rénale chronique terminale grâce au système REIN piloté par l'Agence de la biomédecine avec une implantation multirégionale. En cohérence avec les objectifs affichés de la loi de santé publique et l'élaboration d'un plan d'amélioration de la qualité de vie dans les maladies chroniques, l'une des missions du système REIN consiste à mettre en place un système de surveillance de la qualité de vie. Cette mission est assurée par le groupe « qualité de vie REIN » en lien avec l'institut de veille sanitaire (InVS) depuis 2003. La description de la qualité de vie des patients atteints d'IRCT traités par une méthode de dialyse et l'étude de ses principaux déterminants font partie des objectifs de ce groupe de travail. Ainsi une enquête transversale est menée auprès d'un échantillon représentatif des insuffisants rénaux chroniques terminaux inclus dans huit régions participant au système REIN (16). Concernant la méthodologie de cette étude, la mesure de la qualité de vie est réalisée par auto-questionnaires adaptés et validés en français : SF36 et KDQOL. Pour chaque dimension du SF36, la valeur seuil qui définit une qualité de vie très altérée est calculée à partir des données observées en population générale (source : enquête santé et soins médicaux 2002-03 de

l'INSEE). Les dimensions de qualité de vie ont été séparées en trois groupes : les dimensions à composante physique du SF36, les dimensions à composante mentale du SF36 et les dimensions spécifiques du KDQOL. D'autres données déjà recueillies dans le cadre de REIN sont nécessaires pour répondre aux objectifs : données sociodémographiques, données cliniques, biologiques disponibles grâce aux mises à jour annuelles prévues dans REIN. Les résultats de cette étude peuvent être séparés en deux parties : les résultats relatifs au niveau moyen de qualité de vie des patients dialysés et les résultats relatifs aux déterminants de leur qualité de vie.

Concernant le niveau moyen de qualité de vie, les scores du SF36 et les scores du KDQOL sont pris en compte. La comparaison des scores du SF36 avec les données issues de l'enquête décennale Santé et soins médicaux de l'Insee montre que les insuffisants rénaux chroniques traités par dialyse ont une moins bonne qualité de vie que la population générale française et notamment dans les dimensions à composante physique. Parmi elles, la dimension douleur physique est très altérée. La différence de qualité de vie entre la population générale et l'échantillon de l'étude est de 15 et 7 points pour le score à composante physique et le score à composante mentale, respectivement. La proportion de sujets ayant une qualité de vie altérée varie de 20 à 50% dans les dimensions à composante physique, de 12 à 47% pour les dimensions à composante mentale. Plus de 75% des dialysés ont au moins un des scores inférieur au seuil qui définit une qualité de vie altérée. Concernant les résultats obtenus avec la partie spécifique du KDQOL, les scores moyens varient entre 38,5 points (fardeau de la maladie) et 68,6 points (symptômes/problèmes). Ces résultats sont comparables à ceux observés dans un échantillon d'insuffisants rénaux chroniques terminaux âgés de 66 ans en moyenne et malades depuis 4 ans environ (24). Cette dimension aborde les difficultés liées à la maladie rénale, à savoir : vie trop compliquée, lourdeur du traitement, sentiment d'être un poids pour la famille. L'ensemble des résultats de cette étude sont en cohérence avec les résultats d'études publiées dans d'autres pays (27)(28)(29)(30)(31).

L'enregistrement des données sociodémographiques et médicales à l'inclusion et au cours du suivi des patients dans REIN permet l'étude des déterminants de la qualité de vie. Ainsi il est mis en évidence dans l'étude plusieurs facteurs associés aux différentes dimensions de qualité de vie :

- le sexe : les femmes ont une moins bonne qualité de vie que les hommes (16). Cette corrélation négative est également mise en évidence dans une étude visant à identifier l'impact des comorbidités et des données sociodémographiques sur la qualité de vie des patients hémodialysés (37).
- l'âge : la qualité de vie diminue avec l'âge (16). Cette association entre la qualité de vie et l'âge est retrouvée significativement négative dans d'autres études (14)(31)(37).
- l'ancienneté de la dialyse : dans le rapport qualité de vie REIN, les résultats indiquent que les patients malades depuis plus de 6 ans ont une moins bonne qualité de vie que les patients malades depuis au moins 1,3 an (16). Une corrélation négative entre l'ancienneté de la dialyse et la qualité de vie est également retrouvée dans l'étude de M. Bayoumi (30). On peut cependant déplorer l'absence dans cette étude de données chiffrées définissant la durée moyenne de dialyse pour laquelle une détérioration de la qualité de vie est observée.
- la présence et le nombre de comorbidités associées à la pathologie rénale : la présence d'au moins une maladie cardio-vasculaire, de diabète, d'autres comorbidités, d'un handicap est associée à une moins bonne qualité de vie. Les patients ayant quatre comorbidités ou plus ont une moins bonne qualité de vie que les patients n'ayant pas de comorbidités (16)(29). Ces résultats sont également retrouvés dans la publication de M. Mandoorah (37) visant à étudier l'impact des comorbidités sur les patients hémodialysés. Dans cette étude, les maladies vasculaires périphériques sont associées à la plus grande dégradation de la qualité de vie, suivies par les dyslipidémies et le diabète. L'hypertension est la comorbidité qui est associée à la moins grande dégradation de la qualité de vie (37). La présence d'un cancer n'a pas été identifiée dans REIN comme un facteur influençant. Or, ce facteur est connu pour être responsable d'une diminution de la qualité de vie des dialysés (38). Les auteurs expliquent ce résultat par le nombre trop faible de patients atteints de cancer dans l'échantillon étudié pour montrer un résultat significatif.
- l'albuminémie : plus l'albuminémie est élevée, meilleure est la qualité de vie. Cette association est particulièrement significative dans la dimension « limitations dues à l'état physique ». En effet, une différence des scores au SF36 d'environ 12 points est constatée

pour cette dimension entre les patients ayant une albuminémie supérieure à 35g/l par rapport à ceux ayant une albuminémie inférieure à ce seuil (16). L'albuminémie reflète l'état nutritionnel du patient.

- l'inscription sur la liste d'attente de greffe : il est retrouvé une meilleure qualité de vie chez les patients inscrits sur la liste d'attente de greffe par rapport à ceux qui ne sont pas inscrits sur cette liste (16).
- la méthode de dialyse : les patients en hémodialyse ont une moins bonne qualité de vie que les patients en dialyse péritonéale (16). D'autres études mettent également en évidence ce résultat (29)(39). Il ressort également que la dialyse en centre est associée à une moins bonne qualité de vie que la dialyse à domicile (27)(39).

D'autres facteurs, non étudiés dans le cadre de REIN, sont connus pour faire varier le niveau de qualité de vie des patients dialysés. Il s'agit notamment de :

- l'hémoglobine/ l'anémie : une augmentation du taux d'hémoglobine est corrélée à une meilleure qualité de vie chez les patients dialysés (40)(41). Le traitement de l'anémie par une érythropoïétine entraîne une augmentation de la qualité de vie (42)(43).
- Certains facteurs socio-économiques : le chômage, un faible niveau d'étude et de faibles revenus sont associés négativement avec le niveau de qualité de vie des patients dialysés (40)(42)(44).

Les différents déterminants de la qualité de vie des patients hémodialysés ont été exposés et il a été montré que la qualité de vie des patients insuffisants rénaux traités par dialyse est moins bonne que celle de la population générale. Il convient finalement de comparer la qualité de vie des patients insuffisants rénaux traités par dialyse à ceux ayant bénéficié d'une transplantation rénale. De nombreux auteurs se sont intéressés à cette comparaison. Les études publiées à ce sujet indiquent que les patients transplantés rénaux ont une meilleure qualité de vie que les patients traités par dialyse, tout type de dialyse confondu (27)(39)(40)(45).

D'une façon générale, il semble également intéressant de se demander si la qualité de vie a un impact sur la fréquence des hospitalisations et sur la mortalité. Plusieurs études à ce sujet ont été identifiées. Elles montrent une corrélation entre la qualité de vie et la mortalité (46)(47).

Le risque d'hospitalisation et la mortalité augmentent lorsque la qualité de vie est diminuée (40).

En conclusion, la qualité de vie des patients dialysés est altérée comparativement à celle décrite en population générale. De nombreux facteurs spécifiques à la maladie rénale et au retentissement de cette pathologie chronique sur la vie des patients dialysés sont responsables de cette diminution de la qualité de vie. Les troubles anxieux et les troubles du sommeil, fréquemment développés par les patients dialysés, ont un impact négatif sur leur qualité de vie. Les études relatives à ces troubles psychologiques mineurs chez les patients dialysés seront exposées dans le chapitre suivant.

1.3 Les troubles anxieux et les troubles du sommeil chez les patients dialysés

1.3.1 Les troubles anxieux

1.3.1.1 Définition et épidémiologie en population générale

Les troubles anxieux, comme les troubles dépressifs, font partie des affections psychiatriques de longue durée (affection longue durée 23). Les troubles anxieux regroupent six entités cliniques : le trouble anxieux généralisé (TAG), le trouble panique avec ou sans agoraphobie, le trouble anxiété sociale, la phobie spécifique, le trouble obsessionnel compulsif (TOC) et l'état de stress posttraumatique (ESPT). Il existe deux classifications internationales définissant ces troubles : le DSM IV et le CIM 10. Dans la population générale âgée de 18 à 65 ans, l'ensemble des troubles anxieux a une prévalence sur 12 mois d'environ 15% et une prévalence sur la vie entière d'environ 21%. En France, dans la population générale, chaque trouble individuellement a une prévalence sur un an et sur la vie entière respectivement, pour le TAG : 2,1% et 6%, pour le trouble panique : 1,2% et 3%, pour l'agoraphobie : 0,6 et 1,8%, pour la phobie sociale : 1,7% et 4,7%, pour la phobie spécifique : 4,7% et 11,6%, pour l'ESPT : 2,2% et 3,9%. Globalement, la fréquence est deux fois plus élevée chez la femme que chez l'homme.

1.3.1.2 Troubles anxieux chez les patients dialysés

De manière générale, ces troubles psychiatriques mineurs sont plus fréquemment rencontrés chez les patients souffrants de pathologies chroniques que chez ceux souffrant d'une pathologie passagère (48). Ce type de troubles possède un impact négatif sur la qualité de vie des patients (49)(50). La prévalence élevée des troubles dépressifs chez les patients dialysés est largement décrite dans la littérature (51)(52)(53). Celle des troubles anxieux l'est un peu

moins. Cependant les auteurs qui se sont intéressés aux troubles anxieux confirment leur prévalence élevée chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique terminale traités par dialyse.

Dans son étude, U. Feroze (54) évalue l'état anxieux et dépressif de 170 patients dialysés depuis au moins six mois (155 hémodialysés et 15 en dialyse péritonéale). Pour cela il utilise deux questionnaires validés (55) : le Beck Anxiety Inventory (BAI) et le Beck Depression Inventory (BDI). Les patients participant à l'étude dialysent, en moyenne, depuis quatre ans et demi. Les résultats confirment qu'il existe une prévalence élevée des troubles anxieux comme des troubles dépressifs chez les patients participant à l'étude. Le simple fait de se rendre aux séances de dialyse, la réalisation du branchement par une personne inconnue ou les bruits des appareils de dialyse sont identifiés comme des facteurs responsables de l'apparition de troubles anxieux.

H-J. Ng (56) s'intéresse à la prévalence, à l'évolution des troubles anxieux et dépressifs et à leur association avec la qualité de vie chez les patients hémodialysés. Deux mesures sont réalisées à un an d'intervalle pour chaque patient. Pour mesurer l'anxiété et la dépression le questionnaire Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) est utilisé. Il s'agit d'un questionnaire validé pour la mesure de l'anxiété chez les patients hospitalisés (55). Son utilisation en langue française est également validée (57). Pour mesurer la qualité de vie, Ng utilise le questionnaire KDQOL. Les résultats montrent que la prévalence reste inchangée à un an d'intervalle (environ 45 %). Cette prévalence est globalement plus élevée que celle retrouvée chez la population globale de patients hospitalisés (19,5 %) (49). Concernant l'évolution des symptômes de l'anxiété, pour la plupart des patients ils restent inchangés. Pour 18 % d'entre eux, les symptômes évoluent (apparition ou diminution des symptômes). Concernant la qualité de vie, les patients anxieux (avec des nouveaux symptômes ou avec des symptômes persistants) ont des scores de qualité de vie inférieurs aux patients non-anxieux ou avec une anxiété mineure.

D. Cukor (58) réalise également une étude pour évaluer la prévalence des troubles anxieux chez les patients hémodialysés et pour mesurer son association avec leur qualité de vie. L'étude réalisée est monocentrique et concerne 70 patients. Pour évaluer l'anxiété, deux méthodes sont utilisées : le « Structured Clinical Interview for Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition (DSM-IV) Axis I Diagnosis » (SCID-I) et le

questionnaire HADS. La prévalence des troubles anxieux retrouvée par les auteurs est de 45,7 %, prévalence similaire à celle retrouvée par Ng. Environ 16 % des patients présentent une association de troubles anxieux et dépressifs. Enfin, l'auteur montre également que la présence de troubles anxieux est associée à une diminution de la qualité de vie chez les patients hémodialysés.

V. Preljevic (59) étudie également les troubles anxieux et dépressifs chez les patients dialysés. Il retrouve une prévalence plus faible (17 %) pour les troubles anxieux. Les résultats indiquent une diminution de la qualité de vie chez les patients dialysés atteints de troubles dépressifs, en comparaison avec les patients dialysés ne présentant pas ce type de trouble. Cette diminution est encore plus marquée en cas d'association de troubles anxieux aux troubles dépressifs. Dans une autre étude, Preljevic (60) identifie une corrélation entre les troubles anxieux et des marqueurs de l'état nutritionnel et de l'inflammation. Les troubles anxieux, comme les troubles dépressifs sont plus fréquents chez les patients dialysés ayant une CRP ≥ 6 mmol/l et un IMC ≤ 21 kg/m².

M. Zhang (61) constate également que la prévalence des troubles anxieux chez les patients hémodialysés est plus élevée que chez les sujets sains (43 % versus 2,5 %). Il met également en évidence une corrélation entre l'anxiété et les capacités physiques des patients hémodialysés.

Dans leurs études, H. Taskapan (62) et C. Rocha Augusto (63) retrouvent respectivement une prévalence de 30 % et 24,2 % pour les troubles anxieux chez les patients hémodialysés. DD. Maiga (64), lui, observe une prévalence de 22 %. Il met en évidence une corrélation entre la durée de vie en hémodialyse et les scores d'anxiété : les troubles anxieux sont préférentiellement notés au début de la vie en hémodialyse.

L'étude de DG. Oyekçin (65) montre que les troubles anxieux sont plus souvent retrouvés chez les patients hémodialysés que chez les patients en dialyse péritonéale. Les patients du groupe témoin dit « sain » (sans pathologie rénale) présentent moins de troubles anxieux que les patients dialysés, tout type de dialyse confondu.

FE. Murtagh (66) réalise une revue de la littérature concernant de manière générale les symptômes présents chez les patients insuffisants rénaux terminaux. Cinquante cinq études sont incluses dans cette revue de la littérature. Parmi les symptômes présents chez les patients

en IRCT, l'anxiété est identifiée. Les auteurs de cette revue trouvent que 38 % (12 % à 52 %) des patients en IRCT sont atteints de troubles anxieux. Ce pourcentage est plus élevé que celui retrouvé en population générale (18 %) (67).

Deux revues, réalisées par U. Feroze (68) et D. Cukor (69), font une synthèse des données concernant les troubles anxieux chez les patients dialysés. Ils expliquent que les variations de prévalence observées dans les différentes études peuvent être dues aux différentes méthodes d'évaluation de l'anxiété, aux différentes populations étudiées et à l'évolution naturelle de l'anxiété chez les patients. L'anxiété est fréquemment associée à la dépression et presque systématiquement associée à une diminution de la qualité de vie des patients dialysés. Les deux auteurs s'accordent à dire que la prévalence de l'anxiété dans cette population spécifique est très probablement sous-estimée compte tenu d'un manque de diagnostic de ces troubles par les médecins néphrologues. U. Feroze propose un diagnostic systématique dans les unités de dialyse au moyen d'un instrument standardisé, tel que l'HAD. Il permettra de mettre en évidence les patients potentiellement atteints de troubles anxieux. Ces patients pourront bénéficier d'un entretien personnalisé pour déterminer l'ampleur de l'anxiété et adapter sa prise en charge optimale. L'auteur ne précise cependant pas quelle professionnel de santé pourrait réaliser ce questionnaire.

Enfin les auteurs émettent des hypothèses concernant les étiologies des troubles anxieux chez les patients dialysés : sentiment général de mal être, symptômes spécifiques de l'IRCT ou de son traitement, perturbation majeure du mode de vie, nécessité de suivre un régime alimentaire et une restriction hydrique, hospitalisations fréquentes, peur du handicap et de la mort et diminution de l'espérance de vie. Ces hypothèses sont en cohérence avec l'étude réalisée par N. Devémy (70). N. Devémy s'intéresse aux différents stressors subjectifs communs aux maladies chroniques somatiques dont l'IRCT fait partie. Les analyses qualitatives puis quantitatives effectuées sur les 66 patients de l'étude mettent en évidence quatre domaines de stress perçus dans la maladie : les répercussions physiques, les conséquences sociales et relationnelles, la diminution des ressources biopsychosociales et enfin la peur et l'anxiété. Les facteurs « répercussions physiques » et « peur et anxiété » sont préférentiellement associés à une diminution de la qualité de vie.

Dans une étude transversale effectuée auprès de 109 patients insuffisants rénaux pris en charge en hémodialyse, M. Njah (71) cherche à évaluer l'ampleur de la morbidité anxio-

dépressive des patients hémodialysés et les facteurs qui leur sont associés. La morbidité psychiatrique associée à l'anxiété est retrouvée chez 38,4 % des patients de l'étude. L'analyse des facteurs associés permet de noter qu'il n'existe pas de différences significatives selon le sexe et le statut matrimonial. Cependant, l'âge est retrouvé significativement associé à la morbidité anxio-dépressive : les patients âgés de plus de 40 ans ont deux fois plus de risques de développer une symptomatologie anxio-dépressive. La durée de la maladie, l'ancienneté de la dialyse et la présence de complications ne modifient pas les niveaux symptomatiques de morbidité psychiatrique. En revanche, le maintien d'une activité professionnelle joue un rôle protecteur vis-à-vis de cette symptomatologie.

Les troubles anxieux peuvent apparaître ou s'intensifier à différents instants de la prise en charge du patient hémodialysé. D. Cukor propose des temps privilégiés pour évaluer cette anxiété : à l'instauration de la dialyse, lors d'un entretien annuel pour évaluer la santé mentale du patient, lorsque des symptômes de dépression sont observés, lors d'un changement majeur du mode de vie, lors d'un changement de statut de l'état de santé, lorsqu'une non-adhérence du patient aux traitements ou aux conseils diététiques est observée, lorsque la sévérité de la pathologie évolue, en cas de comportement anormal et/ou perturbateur du patient durant les séances de dialyse. La période pré-instauration de la dialyse semble être un instant privilégié pour accompagner psychologiquement le patient : de nombreux chercheurs ayant travaillé sur la psychologie des patients hémodialysés admettent que « la mise sous traitement constitue un traumatisme venant perturber leur homéostasie somatopsychique » (72).

Le *Tableau 1* fait la synthèse des différentes études citées relatives à la prévalence de l'anxiété chez les patients dialysés.

Auteur	Nombre de patients (n)	Mesure de l'anxiété	Prévalence de l'anxiété	Informations supplémentaires identifiées dans l'étude
CuKor et al (57)	70	SCID HADS	45,7%	- Anxiété associée à une diminution de la QDV - Anxiété associée à la dépression
Preljevic et al (58)(59)	109	SCID HADS BDI	17%	- Association anxiété/dépression associée à une diminution de la QDV - Anxiété associée aux marqueurs de l'état nutritionnel et inflammatoire
Ng et al (55)	159	HADS	44,7%	- Prévalence de l'anxiété peu modifiée à 1 an - Anxiété associée à une diminution de la QDV
Maiga et al (63)	Non-renseigné	HADS	22%	- Anxiété préférentiellement observée en début de vie en dialyse
Zhang et al (60)	111	BDI HADS	43%	- Anxiété associée à une diminution des capacités physiques
Taskapan et al (61)	40	HARS PRIME-MD	30%	/
Rocha Augusto et al (62)	133	HAD	24,2%	- Intérêt des interventions psychologiques en dialyse
Njah et al (70)	109	SCID	38,4%	- Facteurs associés à la morbidité anxio-dépressive : âge, maintien d'une activité professionnelle - Facteurs non-associés : sexe, durée de la maladie, ancienneté de la dialyse, présence de complication, diurèse
Murtagh et al (65)	/	/	38%	- Revue de la littérature

Tableau 1 : Études relatives à la prévalence de l'anxiété chez les patients dialysés.

1.3.2 Troubles du sommeil

1.3.2.1 Définition et épidémiologie en population générale

Les troubles du sommeil, ou insomnies, sont définis comme le ressenti d'une insuffisance de l'installation ou du maintien du sommeil, ou d'une mauvaise qualité restauratrice, associé à des retentissements diurnes à l'état de veille : fatigue, perte de concentration, manque de mémoire, morosité ou irritabilité, erreurs dans la réalisation de tâches. Les troubles du sommeil constituent un important problème de santé, tant par leur fréquence que par leurs répercussions humaines, sociales et économiques. Les études de prévalence en population générale témoignent de la difficulté à cerner l'importance réelle de l'insomnie. Les données varient selon les critères diagnostic choisis : insatisfaction liée au sommeil, symptômes d'insomnie ou troubles en référence à une classification reconnue. Ainsi, en population générale, si environ un tiers de la population générale manifeste l'un ou l'autre des symptômes d'insomnie, seules entre 9 et 13% des personnes interrogées déclarent des troubles du sommeil avec des séquelles diurnes. Toutefois, seules 5,6% de la population adulte française répond aux critères diagnostiques les plus stricts de l'insomnie, en tant que diagnostic principal. Cela étant, de nombreux insomniaques n'abordent pas cette question avec leur médecin. En pratique généraliste, selon les rares études disponibles, l'insomnie toucherait globalement la moitié des consultants en médecine générale et se répartirait en 15 à 17% d'insomnies légères, 12 à 17% d'insomnies modérées et 19 à 23% d'insomnies sévères.

1.3.2.2 Troubles du sommeil chez les patients dialysés

Les études décrivant la prévalence des troubles du sommeil chez les patients dialysés sont peu nombreuses. Les méthodes utilisées dans ces études pour diagnostiquer les troubles du sommeil sont variées et peuvent en partie expliquer l'hétérogénéité des résultats. La polysomnographie, l'utilisation de questionnaires, de l'International Classification of Sleep Disorders et la réalisation d'entretiens font parties des méthodes qui ont été employées. Parmi les questionnaires, on peut citer : le Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI, évaluant la qualité

du sommeil de manière générale), l'Epworth Sleepiness Scale (évaluant la somnolence diurne), le Berlin Questionnaire (évaluant les troubles du sommeil liés au syndrome d'apnée du sommeil), l'International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale (évaluant les troubles du sommeil liés au syndrome des jambes sans repos) et l'Hatoum's Sleep Questionnaire (évaluant les troubles du sommeil liés au somnambulisme et aux cauchemars). De manière globale et quelle que soit la méthode de diagnostic utilisée, la prévalence des troubles du sommeil est retrouvée plus élevée chez les patients dialysés qu'en population générale.

Les troubles du sommeil peuvent se caractériser par différents symptômes :

- L'insomnie : chez les patients dialysés, une prévalence de 65,9 % et 69,1 % est retrouvée respectivement dans les études d'AA. Sabry (73) et de G. Merlino (74). Pour définir l'insomnie, les auteurs utilisent les critères du DMS-IV (75). L'étude réalisée en multicentrique sur une cohorte de 700 patients Taiwanais dialysés montre une prévalence similaire de 66,6 % (76).
- Le syndrome des jambes sans repos : plusieurs auteurs ont évalué la prévalence de ce symptôme. Il est retrouvé chez 42 % des patients dialysés selon AA. Sabry (73), 18,4 % selon G. Merlino (74), 39,7 % selon B. Jurado-Gamez (77). D'autres études montrent que le syndrome des jambes sans repos affecte 50 à 70 % des patients traités par dialyse (78)(79)(80).
- Le syndrome d'apnée du sommeil (SAS) : sa prévalence est également élevée chez les patients dialysés. En utilisant la polysomnographie pour diagnostiquer le SAS chez les patients dialysés participant à son étude, B. Jurado-Gamez trouve une prévalence de 44 %. L'utilisation d'un groupe contrôle permet à l'auteur de mettre en évidence une meilleure qualité de sommeil chez les patients sains que chez les patients dialysés : moins de chute de la saturation en oxygène, meilleur index apnée-hypopnée, moins de mouvement oculaire rapide notamment (77). D'autres études décrivent une prévalence du SAS de 31,8 % (73), 23,6 % (74), 20 % (76). La revue de J. Perl (81) indique que la prévalence du SAS est plus élevée chez les patients dialysés qu'en population générale. En effet, ce syndrome affecte entre 2 et 4 % de la population générale (82).

- La somnolence diurne excessive : l'Epworth Sleepiness Scale a permis d'évaluer la somnolence diurne dans différentes études. Ainsi, ce symptôme est constaté chez 27,3 % des patients dialysés dans l'étude d'AA. Sabry (73), 11,8 % dans l'étude de G. Merlino (74), et 16,8 % dans l'étude de WC. Chen (76).
- La narcolepsie : elle est identifiée chez 1,4 % à 15,9 % selon les études (73)(74).
- Le somnambulisme : il est retrouvé chez 2,1 % à 3,4 % des patients dialysés (73)(74).
- D'autres symptômes tels que des ronflements (73), des cauchemars (74) et des mouvements anormaux (74)(77).

Au total, il est décrit qu'environ 80 % des patients dialysés présentent au moins un de ces symptômes définissant les troubles du sommeil (66)(73)(74)(83)(84)(85). Ces troubles du sommeil sont corrélés à une moins bonne qualité de vie (81)(86), particulièrement dans la composante mentale de celle-ci (84).

Une étude est réalisée par MY. Wang (87) pour évaluer s'il existe une corrélation entre le moment de la dialyse (matin versus après-midi ou nuit) et les troubles du sommeil. Les résultats indiquent que le fait de dialyser le matin est associé de manière significative à une meilleure qualité de sommeil. Ces résultats sont également constatés dans l'étude de G. Merlino (74).

De nombreux auteurs s'intéressent aux facteurs associés aux troubles du sommeil chez les patients dialysés (73)(76)(81)(83)(85)(88)(89)(90)(91). Ainsi, trois types de facteurs sont identifiés : les facteurs physiopathologiques, les facteurs psychologiques et les facteurs liés au style de vie du patient. Les principaux facteurs identifiés sont décrits dans le **Tableau 2** ci-dessous.

Facteurs physiopathologiques	Facteurs psychologiques	Facteurs sociodémographiques et liés au style de vie
- Trouble du métabolisme acido-basique	- Anxiété	- Sédentarité
- Carence en fer	- Dépression	- Alcool
- Perturbations hydro-électrolytiques	- Troubles sexuels	- Tabac
- Taux élevé de toxines urémiques	- Facteurs psychosociaux	- Attente prolongée avant
- Anémie	(isolement, problèmes financiers,...)	le branchement les jours
- Neuropathie périphérique rénale	- Autres facteurs	- Population noire
- Hypervolémie	psychologiques (dépendance	- Prescription de
- Médicament (β -bloquants, anti-parkinsonien, stéroïdes, ...)	à la machine de dialyse et aux	benzodiazépines
- Altération du métabolisme de la mélatonine	équipes soignantes, attente de greffe,...)	
- Hypoalbuminémie		
- Diabète		
- Douleur		
- Troubles nutritionnelles et/ou inflammatoires		

Tableau 2 : Principaux facteurs associés aux troubles du sommeil chez les patients dialysés.

En conclusion, les troubles anxieux et les troubles du sommeil sont fréquents chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique terminale traités par dialyse. Ils sont associés à une diminution de la qualité de vie de ces patients. L'impact psychologique lié à la pathologie rénale et à son traitement permet d'expliquer l'apparition de ce type de troubles. Les benzodiazépines et médicaments apparentés (zopiclone, zolpidem) constituent le traitement le plus fréquemment utilisé pour traiter ces pathologies psychologiques. Dans le chapitre suivant, les données relatives à l'utilisation de ces molécules seront exposées. Nous verrons également que la consommation au long cours de ces médicaments est relativement fréquente et qu'elle expose les patients à un certain nombre de risques désormais bien connus.

2 Risques liés à l'utilisation au long cours des benzodiazépines et des médicaments apparentés

2.1 Généralités sur les benzodiazépines

2.1.1 Définition

Les benzodiazépines sont des molécules qui agissent sur le système nerveux central. Ce sont des agonistes du récepteur GABA A (récepteur canal chlore) présent sur 40% des neurones. Leur fixation à la sous unité α du récepteur favorise l'ouverture du canal chlore par l'augmentation de l'affinité du GABA pour son récepteur. L'ouverture du canal chlore entraîne une hyperpolarisation cellulaire responsable d'une diminution de l'excitabilité du neurone. Ce mécanisme d'action confère aux benzodiazépines des propriétés hypnotiques, anxiolytiques, myorelaxantes et anti-convulsivantes.

Elles appartiennent à la classe des psychotropes. Ce sont des substances qui modifient le psychisme et le comportement humain. Les psychotropes sont classés en plusieurs catégories selon la classification de Delay et Deniker (1956). Cette classification est celle actuellement utilisée dans la classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique (ATC) :

- Les psycholeptiques : ils diminuent l'activité mentale. Ils comprennent les hypnotiques, les anxiolytiques, les antipsychotiques (neuroleptiques) et les anesthésiques généraux. Les benzodiazépines appartiennent à cette catégorie.
- Les psychoanaleptiques : ils augmentent l'activité mentale. Ils comprennent les antidépresseurs, les psychostimulants et les noo-analeptiques.
- Les psychodysleptiques : ils perturbent l'activité mentale. Ils comprennent les substances hallucinogènes et toxicomanogènes.
- Les Normothymiques ou thymorégulateurs : ils régulent l'humeur. Le lithium est le représentant de cette catégorie.

Une classification peut également être proposée selon leur demi-vie d'élimination qui peut varier entre 3 et 70 heures selon les benzodiazépines. On distingue ainsi les benzodiazépines à demi-vie courte, intermédiaire et longue (**Tableau 3**).

Substance active	Nom des spécialités commercialisées	Année de première AMM	Classe	Demi-vie (h)
Anxiolytiques				
Alprazolam	Xanax et génériques	1982	Anxiolytique	6-18
Bromazépam	Lexomil et génériques	1974	Anxiolytique	8-20
Clobazam	Urbanyl	1974	Anxiolytique	10-31
Clorazépate potassique	Tranxene	1974	Anxiolytique	2
Clotiazépam	Veratran	1982	Anxiolytique	4
Diazépam	Valium	1973	Anxiolytique	15-60
Ethyl loflazépate	Victan	1980	Anxiolytique	73-119
Lorazépam	Temesta et génériques	1977	Anxiolytique	9-20
Nitrazépam	Nordaz	1984	Anxiolytique	17-48
Oxazépam	Seresta et génériques	1968	Anxiolytique	4-11
Prazépam	Lysanxia et génériques	1975	Anxiolytique	1,3
Hypnotiques				
Estazolam	Nuctalon	1977	Hypnotique	10-31
Flunitrazépam	Rohypnol, Narcozep	1984 1973	Hypnotique	9-31
Loprazolam	Havlane	1981	Hypnotique	3,3-14,8
Lormétazépam	Noctamide	1987	Hypnotique	10
Midazolam	Hypnovel Versed	1986 1988	Hypnotique	1-4
Nitrazépam	Mogadon	1965	Hypnotique	17-48
Témazépam	Normison	1981	Hypnotique	3-13
Apparentées aux benzodiazépines				
Zolpidem	Stilnox et génériques	1987	Hypnotique	0,7-3
Zopiclone	Imovane et génériques	1984	Hypnotique	5
Myorelaxant				
Tétrazépam	Myolastan et génériques	1974	Myorelaxant	10-25
Anticonvulsivant				
Clonazépam	Rivotril	1973	Antiépileptique	19-60
Midazolam	Buccolam	2011	Antiépileptique	1-4
demi-vie courte < 10 h : midazolam, témazépam, clotiazépam demi-vie intermédiaire 10-24 h : alprazolam, bromazépam, clobazam, estazolam, loprazolam, lorazépam, lormétazépam, nitrazépam, oxazépam, tétrazépam demi-vie longue > 24 h : clonazépam, diazépam, éthyl loflazépate				

Tableau 3 : Benzodiazépines et médicaments apparentés commercialisés en France au 1er janvier 2013, par indication, d'après «État des lieux de la consommation des benzodiazépines en France », rapport décembre 2013, ANSM.

La demi-vie conditionne le plus souvent l'indication de la benzodiazépine. Les demi-vies courtes sont préférentiellement utilisées comme hypnotiques. Elles permettent d'agir sur les difficultés d'endormissement ou les réveils précoces et évitent la somnolence résiduelle le lendemain matin. Les demi-vies longues sont préférentiellement utilisées comme anxiolytiques, afin d'obtenir l'action régulière souhaitée pour le traitement des troubles anxieux.

Deux molécules hypnotiques sont également rapprochées de la classe des benzodiazépines : le zolpidem et la zopiclone. Elles n'ont pas la même structure chimique mais possèdent un mécanisme d'action et des effets proches des benzodiazépines. Elles sont dites « apparentées aux benzodiazépines ».

En 2013, vingt-deux benzodiazépines ou médicaments apparentés étaient commercialisés en France. Parmi elles, trois benzodiazépines ont fait l'objet de mesures particulières en 2012 et 2013 : le clonazépam (restriction d'utilisation), le tétrazépam (retrait du marché en juillet 2013) et le flunitrazépam (retrait du marché en septembre 2013). Un tableau des benzodiazépines et apparentés commercialisés en France au 1^{er} janvier 2013 est présenté ci-dessous (*Tableau 3*).

2.1.2 Indications

Les principales indications des benzodiazépines sont :

- **Le traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes.**

Les benzodiazépines sont recommandées quelle que soit leur demi-vie. Elles possèdent un effet anxiolytique rapide sur les signes somatiques de l'anxiété (grade B). La durée globale du traitement ne devrait pas excéder 8 à 12 semaines pour la majorité des patients, y compris la période de réduction de la posologie (*Tableau 7*). Les principales benzodiazépines anxiolytiques, classées selon leur demi-vie, sont exposées dans le *Tableau 4*.

	DCI	Spécialité commercialisée en	
		France	½ vie (h)
Benzodiazépines à ½ vie courte ou intermédiaire (< 24h)	Clorazépate potassique	Tranxène	2
	Clotiazépam	Veratran	4
	Oxazépam	Seresta	4-11
	Alprazolam	Xanax	6-18
	Bromazépam	Lexomil	8-20
	Lorazépam	Temesta	9-20
Benzodiazépines à ½ vie longue (> 24h)	Clobazam	Urbanyl	10-31
	Nitrazépam	Nordaz	17-48
	Diazépam	Valium	15-60
	Prazépam	Lysanxia	30-150
	Ethyl loflazépate	Victan	73-119

Tableau 4 : Benzodiazépines anxiolytiques, classées par demi-vie.

- **Le traitement des troubles sévères du sommeil (insomnie transitoire et insomnie occasionnelle).**

Les benzodiazépines hypnotiques de longue durée d'action (> 24 h) sont utilisées dans les insomnies rebelles avec un syndrome anxieux associé. Les benzodiazépines hypnotiques à durée d'action intermédiaire (10 à 24 h) sont plus efficaces sur les réveils nocturnes. Les médicaments apparentés aux benzodiazépines (zopiclone, zolpidem) possèdent une courte durée d'action (2 à 5 h). Ils sont plus utilisés pour les insomnies d'endormissement. Ce sont eux qui respectent le mieux le cycle du sommeil. La durée globale du traitement varie de

quelques jours à 4 semaines, y compris la période de réduction de posologie (*Tableau 7*). Les principales benzodiazépines hypnotiques, classées selon leur demi-vie, sont exposées dans le *Tableau 5*. Les apparentés aux benzodiazépines sont exposés dans le *Tableau 6*.

	Spécialité commercialisée		
	DCI	en France	½ vie (h)
Benzodiazépines à ½ vie courte ou intermédiaire (< 24h)	Midazolam	Hypnovel	1-4
	Temazépam	Normison	3-13
	Loprazolam	Havlane	3.3-14.8
	Lormetazépam	Noctamide	10
	Flunitrazépam	Rohypnol	9-31
	Estazolam	Nuctalon	10-31
Benzodiazépines à ½ vie longue (> 24h)	Nitrazépam	Mogadon	17-48

Tableau 5 : Benzodiazépines hypnotiques, classées par demi-vie.

	Spécialité commercialisée		
	DCI	en France	½ vie (h)
Apparentés aux benzodiazépines	Zolpidem	Stilnox	0.7-3
	Zopiclone	Imovane	5

Tableau 6 : Apparentés aux benzodiazépines, classés par demi-vie.

- **Le traitement de l'épilepsie.**

Les crises épileptiques peuvent être traitées par le diazépam ou le clonazépam. Le clobazam quant à lui peut être utilisé comme traitement adjuvant de l'épilepsie.

- **La prévention et le traitement du *délirium tremens* et des autres manifestations de sevrage alcoolique.**

Le diazépam et le clorazépate dipotassique sont les benzodiazépines les plus souvent utilisées.

- **L'anesthésie.**

Le diazépam et le midazolam sont utilisés en prémédication de l'anesthésie pour leurs effets hypnotiques et sédatifs.

Indications et durées du traitement par BZD et apparentés pour anxiété et insomnie			
Indications		Durées ⁶	
BZD possédant une indication Troubles du sommeil	Les BZD sont limitées aux troubles sévères du sommeil dans les cas suivants : insomnie occasionnelle, insomnie transitoire.	Quelques jours à 4 semaines , y compris la période de réduction de posologie.	Insomnie occasionnelle : par exemple lors d'un voyage, durée = 2 à 5 jours. Insomnie transitoire : par exemple lors de la survenue d'un événement grave, durée = 2 à 3 semaines.
	Traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes.	La durée globale du traitement ne devrait pas excéder 8 à 12 semaines pour la majorité des patients, y compris la période de réduction de la posologie.	
BZD possédant une indication Anxiété	Prévention et traitement du <i>délirium tremens</i> et des autres manifestations du sevrage alcoolique.	Traitement bref de l'ordre de 8 à 10 jours.	

⁶ Traitement aussi bref que possible. Dans certains cas, il pourra être nécessaire de prolonger le traitement au-delà des périodes préconisées. Cela suppose des évaluations précises et répétées de l'état du patient.

Tableau 7 : Résumé des caractéristiques du produit commun aux benzodiazépines et médicaments apparentés, d'après *Modalités d'arrêts des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé, recommandations professionnelles, octobre 2007, HAS*

2.1.3 Contre-indications

Les contre-indications absolues communes des benzodiazépines sont :

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des autres constituants.
- Insuffisance respiratoire sévère.
- Syndrome d'apnée du sommeil.
- Insuffisance hépatique sévère, aiguë ou chronique (risque de survenue d'une encéphalopathie).
- Myasthénie

2.1.4 Effets indésirables, mises en garde et précautions d'emploi

Les effets indésirables des benzodiazépines et médicaments apparentés sont inscrits dans le résumé des caractéristiques du produit pour chaque benzodiazépine. Ces effets indésirables sont, pour la plupart, communs à l'ensemble des molécules de cette classe. Ils sont principalement de type neuropsychiatrique. La dose ingérée et la sensibilité individuelle du patient sont des paramètres influant la survenue et la sévérité de ces effets indésirables. Parmi eux, on peut citer :

- une altération des fonctions psychomotrices.
- une amnésie antérograde, définie par une perte de mémoire des faits récents.
- des troubles du comportement, définis par des troubles de la mémoire ainsi qu'une altération de l'état de conscience. Ces troubles peuvent se caractériser par une désinhibition (avec euphorie, irritabilité, amnésie antérograde...), des troubles du sommeil (aggravation de l'insomnie, cauchemars...), une agitation, une nervosité, des idées délirantes, des hallucinations et des symptômes de type psychotique.

- une tolérance. La tolérance se caractérise par une diminution progressive de l'effet thérapeutique lors de la prise d'une même dose sur un temps prolongé, entraînant une augmentation des doses pour obtenir l'effet recherché.
- une dépendance. La dépendance aux benzodiazépines sera définie dans un chapitre qui lui est dédié.
- un syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement. Ce phénomène peut apparaître lors de l'utilisation d'une benzodiazépine à posologie normale. Parmi les symptômes du sevrage on peut citer : insomnie, anxiété importante, céphalée, irritabilité, myalgies, tension musculaire, état confusionnel, hallucinations. Ces symptômes peuvent se déclarer dans les jours suivant l'arrêt de la benzodiazépine. Le délai d'apparition est conditionné par la demi-vie de la benzodiazépine.
- un risque d'accumulation chez la personne âgée, ou en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.
- des effets indésirables généraux : asthénie, hypotonie musculaire.
- des effets indésirables cutanés : éruptions cutanées prurigineuses.
- des effets indésirables oculaires : diplopie.

Les données de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) indiquent que les effets indésirables graves (EIG) rapportés avec les benzodiazépines sont majoritairement des affections du système nerveux (20 à 24 % des EIG), des affections psychiatriques (14 à 16 % des EIG) et des chutes (environ 10 % des EIG). La **Figure 10** fait état des principaux EIG rapportés pour les benzodiazépines.

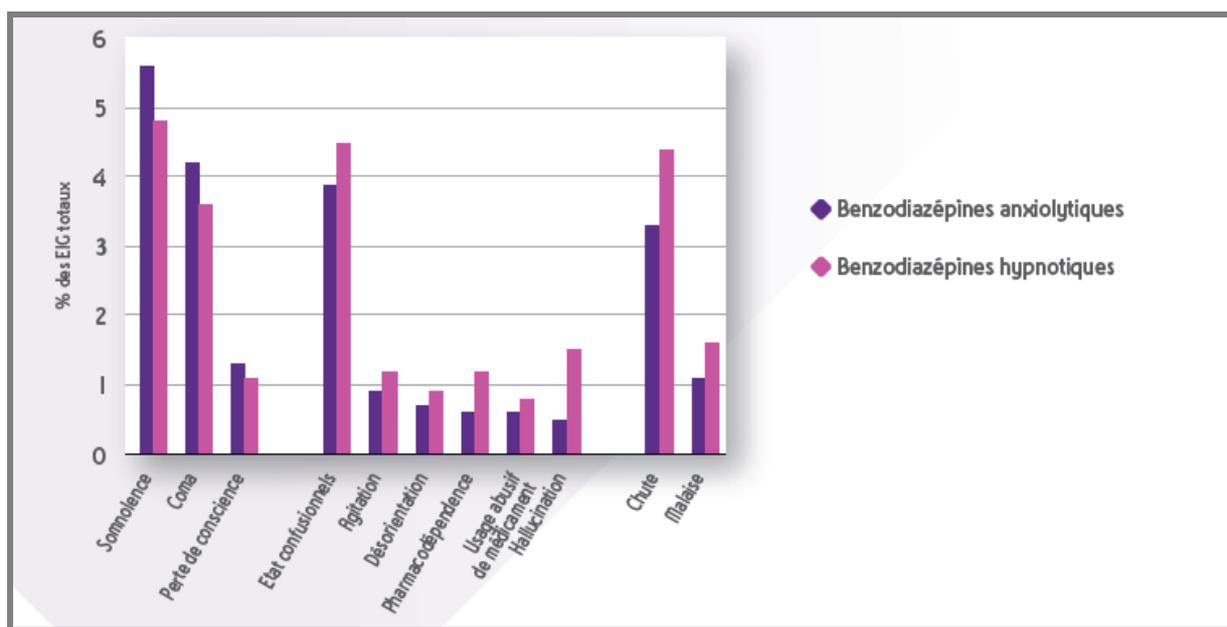


Figure 10 : Principaux effets indésirables graves rapportés pour les benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques, d'après «État des lieux de la consommation des benzodiazépines en France », rapport décembre 2013, ANSM.

2.1.5 Dépendance aux benzodiazépines

Le diagnostic de dépendance est défini d'après le DMSIV (92). La dépendance est caractérisée si, pendant une période continue de 12 mois, une personne a utilisé de manière inadaptée une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou une souffrance, cliniquement significative, caractérisée par la présence à un moment quelconque, d'au moins 3 critères de dépendance parmi ceux exposés ci-dessous :

- Tolérance (besoin de quantités plus importantes pour obtenir l'effet désiré ou effet diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité)
- Sevrage (syndrome de sevrage ou utilisation de la même substance pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage)
- La substance est prise en quantité plus importante ou en quantité plus longue que prévu

- Désir persistant de diminuer ou contrôler l'utilisation de la substance
- Beaucoup de temps passé à des activités nécessaires pour obtenir la substance
- Abandon d'activités sociales, professionnelles ou de loisir à cause de la substance
- Utilisation de la substance poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique dû à la substance.

On parle de dépendance physique en cas de présence d'une tolérance ou d'un sevrage.

Cette définition générale de la dépendance peut s'appliquer à la dépendance aux benzodiazépines. Cependant, dans la littérature, plusieurs définitions sont identifiées. La dépendance aux benzodiazépines est souvent définie par la notion de tolérance. Pour les benzodiazépines, ce phénomène de tolérance est bien documenté dans la littérature (93)(94)(95). La plupart des auteurs définissent la durée de prise comme seul indicateur de dépendance en raison de la force de l'association existant entre la durée de prise et la survenue de dépendance (96). Enfin certains auteurs définissent la dépendance comme la survenue d'un syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement (97).

Une échelle validée par l'HAS permet d'évaluer rapidement et simplement l'attachement du patient aux benzodiazépines. Il s'agit de l'échelle ECAB (Echelle Cognitive d'Attachement aux Benzodiazépines). C'est un auto-questionnaire composé de 10 items (annexe 1). Sa spécificité est de 81 % et sa sensibilité de 94 %. L'HAS précise que cette échelle peut être utilisée en ambulatoire pour évaluer le degré d'attachement des patients aux benzodiazépines (98).

2.2 État des lieux de la consommation de benzodiazépines

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) établit chaque année depuis 2012 un rapport faisant l'état des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. Le dernier rapport date de décembre 2013 (99). Il fait état d'une reprise de la consommation de benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques en lien avec une prescription importante de ces molécules et pour une durée souvent trop longue. Ce rapport

possède une visée épidémiologique. Il constitue également un support pertinent pour l'élaboration du nouveau plan d'action de l'ANSM, prévu courant 2014, dans le but de prévenir la banalisation du recours aux benzodiazépines. Il s'agira notamment de mieux encadrer la prescription des benzodiazépines et de mieux indormer les professionnels de santé et les patients sur les risques des benzodiazépines.

Au niveau européen, en 2009, la France est le deuxième pays consommateurs d'anxiolytiques (après le Portugal) et d'hypnotiques (après la Suède). La consommation d'anxiolytiques est relativement stable en France, en Suède et en Allemagne alors qu'elle diminue au Danemark, aux Pays-Bas et au Royaume-Uni et qu'elle augmente au Portugal et en Espagne. La consommation d'hypnotiques est relativement stable dans la plupart des pays européens à l'exception des Pays-Bas et du Danemark. Les *Figure 11* et *Figure 12* montrent l'évolution des consommations des benzodiazépines de certains pays européens. Les données de consommations sont rapportées au nombre de doses définies journalières (DDJ) pour 1000 habitants par jour, soit le nombre de patients pour 1000 habitants et par jour.

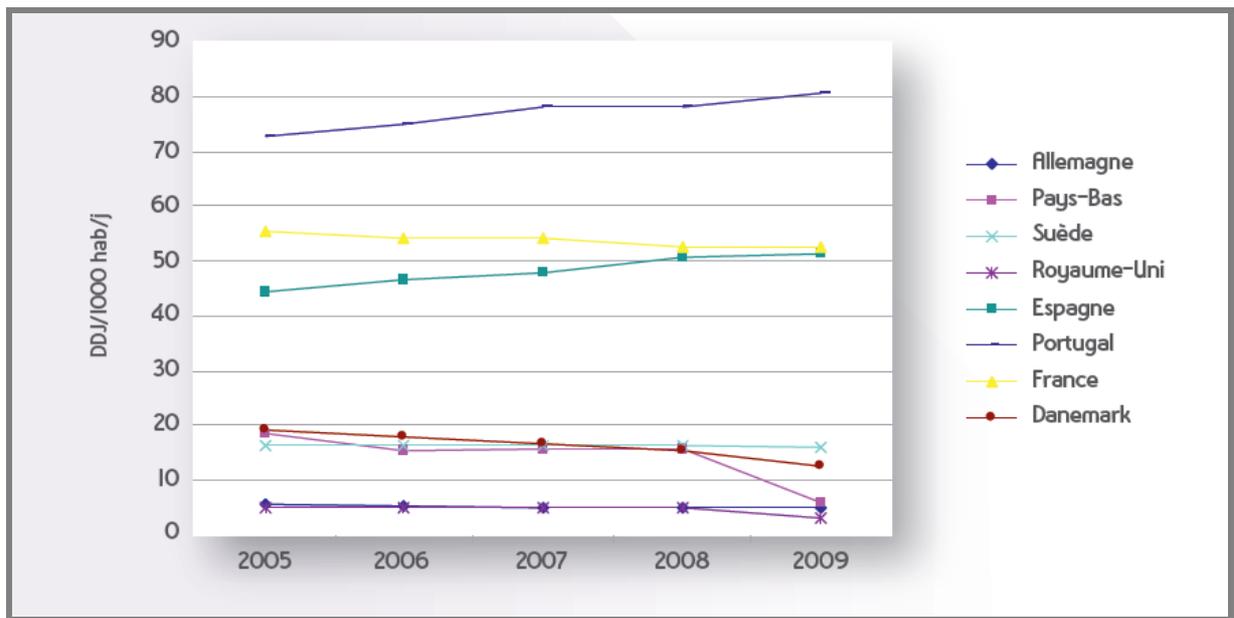


Figure 11 : Évolution des niveaux de consommation des anxiolytiques (N05B) dans certains pays européens, en DDJ/1000hab/J, 2005-2009, d'après «Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France », rapport décembre 2013, ANSM.

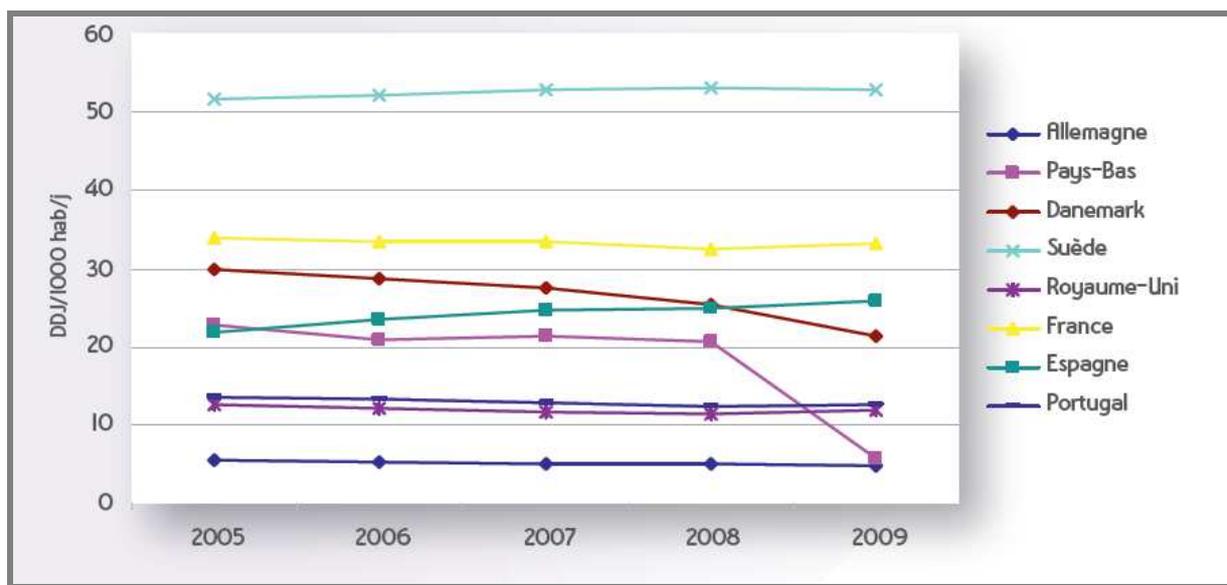


Figure 12 : Évolution des niveaux de consommation des hypnotiques (N05C) dans certains pays européens, en DDJ/1000hab/J, 2005-2009, d'après «État des lieux de la consommation des benzodiazépines en France », rapport décembre 2013, ANSM.

En France, l'évolution des consommations de benzodiazépines est marquée par une diminution depuis l'année 2000. Cependant, depuis 2008, cette tendance à la baisse semble s'interrompre et on note, en 2010 comme en 2012, une reprise de la consommation. Malgré la diminution importante de la consommation du clonazépam et l'arrêt de la commercialisation du tétrazépam, la consommation globale de benzodiazépines augmente, traduisant une progression de la consommation d'anxiolytiques et d'hypnotiques.

Les benzodiazépines anxiolytiques sont les plus vendues, représentant 53,2 % des ventes de benzodiazépines en 2012. En deuxième position on retrouve les benzodiazépines hypnotiques, représentant 40,5 % des ventes. En cohérence avec la diminution de leur usage, la part des benzodiazépines antiépileptiques est plus faible. Au total, les benzodiazépines représentent 4 % de la consommation totale des médicaments en 2012 (131 millions de boîtes).

Cette même année, on estime que 11,5 millions de français ont consommé au moins une fois une benzodiazépine. La répartition est la suivante : 7 millions pour les benzodiazépines anxiolytiques, 4,2 millions pour les hypnotiques et 0,3 millions pour le clonazépam. De plus,

22 % des consommateurs ont recours à 2 benzodiazépines simultanément. L'âge médian des consommateurs est de 56 ans et 64,2 % des consommateurs sont des femmes.

La **Figure 13** représente la consommation des benzodiazépines par DCI (Dénomination Commune Internationale) en 2011 et 2012. L'alprazolam devient la benzodiazépine la plus consommée, devant le bromazépam et le zolpidem. Le tétrazépam était, avant son retrait du marché, la benzodiazépine la plus utilisée.

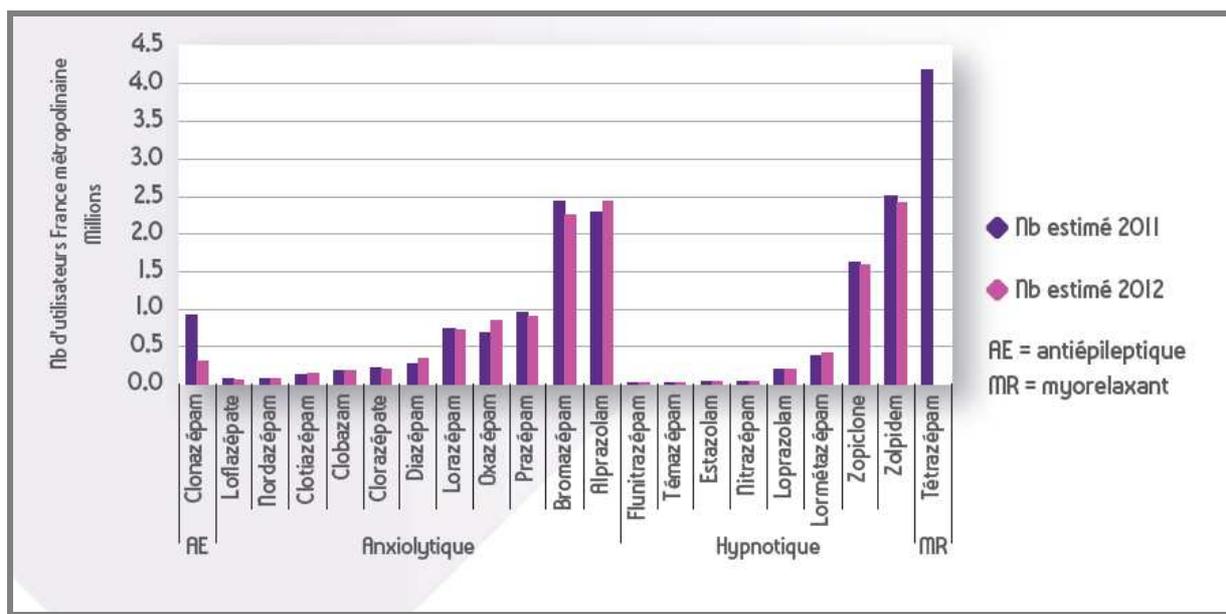


Figure 13 : Nombre d'utilisateurs de benzodiazépines, par DCI, estimé en France en 2011 et 2012, d'après «État des lieux de la consommation des benzodiazépines en France », rapport décembre 2013, ANSM.

Selon le rapport de l'ANSM, les utilisateurs dits « réguliers » sont définis comme ceux bénéficiant d'au moins 3 délivrances consécutives au cours de l'année, qu'ils bénéficient ou non par la suite de nouvelles délivrances de benzodiazépines. De 2007 à 2012, la prévalence des utilisateurs réguliers est relativement stable pour les benzodiazépines anxiolytiques. Elle augmente de 4,8 % pour les benzodiazépines hypnotiques et diminue de 74,5 % pour le clonazépam. Cette diminution est principalement observée de 2010 à 2011. Elle reflète l'impact des mesures mises en place par l'ANSM sur son utilisation : prescription sur ordonnances sécurisées rendue obligatoire le 7 septembre 2011 et prescription initiale

hospitalière aux neurologues et pédiatres rendue obligatoire le 15 mars 2012. La **Figure 14** décrit l'évolution de la prévalence des utilisateurs réguliers de 2007 à 2012.

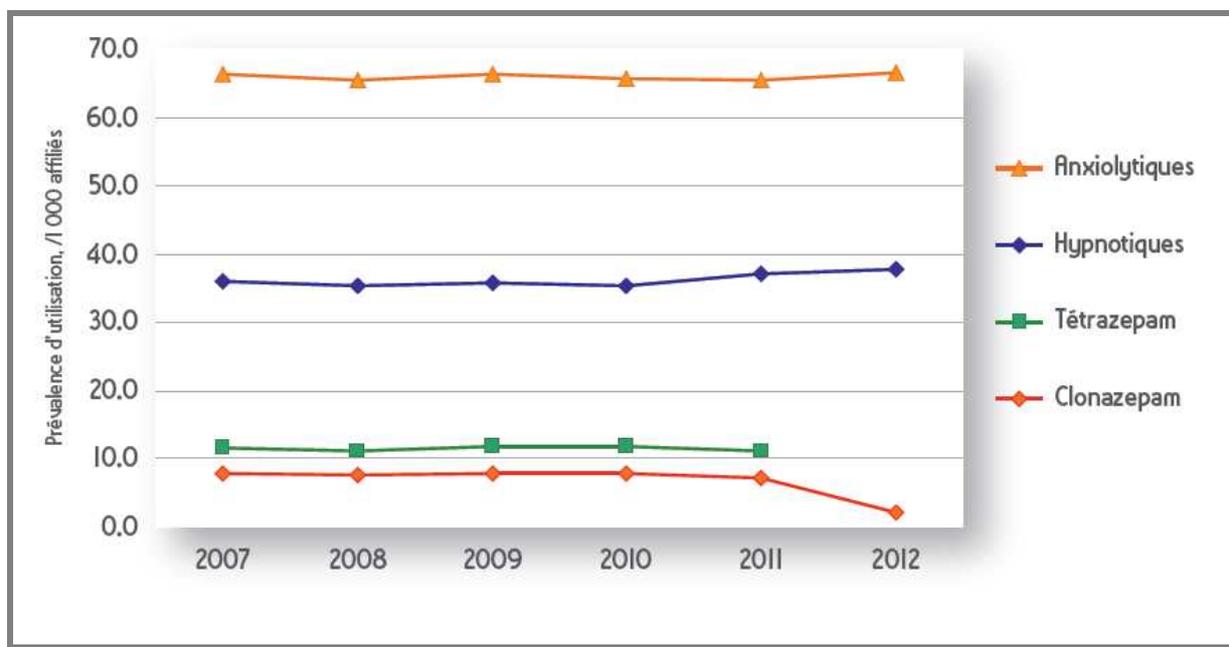


Figure 14: Évolution de la prévalence des utilisateurs réguliers de 2007 à 2012, d'après «*État des lieux de la consommation des benzodiazépines en France*», rapport décembre 2013, ANSM.

L'évolution du temps d'exposition annuel à une benzodiazépine pour les consommateurs réguliers est calculée dans le rapport de l'ANSM. Environ 60 % des sujets consomment une benzodiazépine anxiolytique plus de 3 mois consécutifs. Le temps d'utilisation par an est proche de 5 mois. Concernant les benzodiazépines hypnotiques, environ 55 % les consomment plus de 3 mois consécutifs, avec un temps d'utilisation proche de 4 mois par an. Le temps d'exposition est plus élevé chez les plus de 65 ans, et ce quelle que soit la benzodiazépine.

Le rapport fait également état du nombre de patients qui se procurent leur traitement en continu et de la durée d'exposition aux benzodiazépines de 2007 à 2012. Ainsi, 16,3 % des consommateurs de benzodiazépines anxiolytiques se procurent leur traitement en continu et la moitié d'entre eux l'utilisent en continu pendant 5,9 ans (temps médian d'utilisation). Parmi les consommateurs de benzodiazépines hypnotiques, 17,4 % se le procurent en continu et la

moitié d'entre eux le consomment pendant 5,0 ans en continu (temps médian d'utilisation). A contrario, au cours de toutes ces années, plus de 50 % des utilisateurs de benzodiazépines ont une délivrance unique. Le **Tableau 8** résume les informations relatives à la durée d'exposition aux benzodiazépines.

	Anxiolytiques	Hypnotiques	Clonazépam	Tétrazépam*
Nombre d'utilisateurs, (n)	149 074	93 795	25 138	119 026
Utilisateurs ayant une seule délivrance, % (n)	51,6 (72 103)	50,0 (46 928)	58,4 (14 683)	55,8 (66 435)
Sujets traités sans interruption, % (n)	16,3 (24 342)	17,4 (16 343)	17,0 (4 269)	7,4 (8 852)
Nombre de patients-années**	40 202	23 396	2 907	2 145
Nombre moyen de délivrances (SD)	21,7 (29,3)	19,1 (28,3)	9,3 (16,8)	4,0 (7,9)
Médiane (IQR)	6 (2-28)	5 (2-24)	3 (2-7)	2 (2-3)
Temps médian d'utilisation, année (IQR)	5,86 (5,84-5,88)	4,93 (4,54-5,29)	5,93 (5,91-5,94)	3,56 (2,39-4,12)
Proportion de sujets poursuivant le traitement, %				
- à 1 an	85,2	83,3	98,5	67,7
- à 2 ans	72,2	69,8	94,5	60,0
- à 3 ans	63,6	58,0	91,7	52,2
- à 4 ans	58,8	52,6	89,1	46,2
- à 5 ans	56,7	49,7	85,4	-
<i>Suivi jusqu'à fin 2011.</i>				
<i>* Patients années = somme des durées d'observation de tous les sujets participant à l'étude.</i>				

Tableau 8 : Durée d'exposition aux benzodiazépines et apparentés au cours du suivi de 2007 à 2012 par indication, d'après «État des lieux de la consommation des benzodiazépines en France », rapport décembre 2013, ANSM.

De nombreux auteurs se sont également intéressés à la prévalence de l'exposition aux benzodiazépines. Les résultats retrouvés sont relativement variables, témoignant de la difficulté d'évaluer cette exposition. Les différences de définition de l'exposition et de la période d'exposition peuvent expliquer ces variations. R. Lagnaoui (100) retrouve une prévalence d'utilisation des benzodiazépines de 7,5 % dans un échantillon représentatif de la population française. F. Alonso (101) fait état d'une prévalence d'environ 9 % dans une population de 1200 espagnols. RC. Kessler (67), lui retrouve une prévalence de 18 %.

Concernant l'utilisation au long cours, des prévalences de 4 à 15 % sont retrouvées selon les études (102)(103)(104).

Enfin, peu d'études se sont intéressées à la prévalence de l'utilisation des benzodiazépines chez les patients dialysés, qu'il s'agisse d'une utilisation en accord avec les recommandations ou une utilisation au long cours. A. Wyne (105) réalise une revue de la littérature concernant l'utilisation des opioïdes et des benzodiazépines chez les patients dialysés, retrouvant une prévalence de 8 à 26 % pour l'utilisation des benzodiazépines. Aucune étude n'évalue la consommation au long cours chez les patients dialysés.

2.3 Risques liés à la consommation au long cours des benzodiazépines

L'utilisation des benzodiazépines est actuellement largement discutée du fait du ratio efficacité / tolérance non satisfaisant, et ce particulièrement chez le sujet âgé. Ces dernières années, l'utilisation de cette classe de médicament a été particulièrement étudiée. Depuis 2012 les autorités nationales telles que l'HAS et l'ANSM ont entamé une politique de lutte contre la consommation chronique des benzodiazépines. Des actions dans ce sens ont été menées, telles que la limitation de la durée de la prescription des hypnotiques à 4 semaines, l'arrêt de commercialisation du tétrazépam ou la diffusion d'outils d'information à destination des professionnels et des usagers. Plus récemment l'HAS a publié un communiqué de presse préconisant une baisse du remboursement des benzodiazépines hypnotiques. Les données relatives à l'efficacité et à la tolérance au long cours des benzodiazépines sont exposées ci-après.

2.3.1 Données d'efficacité relatives à l'utilisation au long cours des benzodiazépines

A. Pelissolo (106) s'intéresse à l'efficacité au long cours des benzodiazépines dans une population de 4425 patients représentatifs de la population française. Parmi les patients consommateurs au long cours (benzodiazépines depuis au moins 6 mois sans autre traitement psychotrope), il cherche à identifier la proportion de patients gardant leur symptomatologie anxieuse / dépressive (ou une symptomatologie insuffisamment contrôlée). Les molécules étudiées sont le bromazépam, le diazépam, le lorazépam, le clorazépate dipotassique, l'alprazolam, l'oxazépam, le clobazam et le prazépam. Il s'agit de benzodiazépines anxiolytiques. D'après les résultats de l'étude, le bromazépam est la benzodiazépine la plus prescrite avec 44,4 % des prescriptions, suivi de l'alprazolam (30.8 %) et du prazépam (11%). L'anxiété et la dépression sont évaluées au moyen de plusieurs questionnaires et échelles. L'auteur met en évidence que plus de 90 % des patients atteints de troubles anxieux et/ou dépressifs sont encore symptomatiques malgré l'utilisation au long cours de benzodiazépines.

Dans l'étude réalisée par A. Kales (107), l'efficacité à court terme et à long terme des benzodiazépines sur les troubles du sommeil est évaluée. Les résultats de l'étude indiquent que les benzodiazépines perdent leur efficacité après 2 à 4 semaines d'utilisation continue.

Le 24 juillet dernier, l'HAS émet un communiqué de presse intitulé « Benzodiazépines hypnotiques au long cours : un intérêt limité » (108). Face à la faible efficacité des benzodiazépines hypnotiques sur la durée du sommeil, leurs effets délétères et face au mésusage constaté avec ces molécules, la Commission de Transparence (CT) conclut à un intérêt limité de ces médicaments. Ainsi, la CT positionne les benzodiazépines hypnotiques et médicaments apparentés au plus bas niveau d'intérêt et revoit à la baisse le service médical rendu de ces médicaments dans la prise en charge sévère des troubles du sommeil. Les benzodiazépines et apparentés concernés sont : estazolam, loprazolam, lormétazépam, nitrazépam, témazépam, zolpidem et zopiclone. Le communiqué de presse indique que le taux de remboursement de ces médicaments devrait diminuer à 15 %, contre 65 % auparavant. De plus, la commission recommande une prescription à la plus faible dose et pour la durée la plus courte possible, en seconde intention après échec des thérapies cognitivo-comportementales.

2.3.2 Risques associés à une utilisation au long cours des benzodiazépines

Plusieurs types de risques sont associés à la consommation au long cours des benzodiazépines et médicaments apparentés. Ils sont soit directement reliés aux effets indésirables de ces molécules, soit indépendants. La plupart concernent les sujets âgés qui sont particulièrement à risque du fait des modifications physiologiques liées à leur âge et de la prévalence élevée de la consommation des benzodiazépines dans cette population. Les risques liés à une utilisation au long cours des benzodiazépines sont exposés ci-après.

2.3.2.1 Chutes et de fractures

Le risque de chute et de fracture sous benzodiazépines est largement documenté dans la littérature. Ce risque est particulièrement présent chez le sujet âgé. Globalement les personnes âgées sont plus exposées du fait de nombreux facteurs de risque présents dans cette population : modifications physiologiques liées à l'âge (contrôle postural réduit, diminution des capacités de marche, des capacités auditives et visuelles), comorbidités (diabète, démence, maladies cardiovasculaires), polymédication, modification de la biodisponibilité et du métabolisme des médicaments.

Plusieurs auteurs cherchent à évaluer l'association qui existe entre la consommation de benzodiazépines et le risque de chute et/ou de fracture. Qu'il s'agisse d'études de cohorte ou d'études cas-témoins, une augmentation du risque de chutes chez les patients consommateurs de benzodiazépines par rapport aux patients non consommateurs est retrouvée (109–117). En fonction des études, le risque de chute est 2 à 4 fois plus important chez les consommateurs de benzodiazépines que chez les non-consommateurs.

Ce risque semble également plus important chez les patients sous benzodiazépines hypnotiques que chez les patients sous benzodiazépines anxiolytiques (110,111,115). La durée d'exposition aux benzodiazépines impacte également sur le risque de chute. Bien que le risque soit environ 2 fois plus élevé chez les utilisateurs réguliers que chez les non-consommateurs, la plupart des études indiquent qu'il est encore plus élevé lors d'un usage récent (dans les 7 jours précédent la chute) (109,112,113). Les données relatives à l'impact de la demi-vie de la benzodiazépine sur le risque de chute sont hétérogènes : certaines études retrouvent que ce risque est augmenté avec des benzodiazépines à demi-vie courte (111,114), d'autres avec des benzodiazépines à demi-vie longue (115,117).

Le sexe ne semble pas être un élément majeur concernant le risque de chute puisque la plupart des études ne montrent pas de différences entre les hommes et les femmes à ce sujet. Seule une étude montre que les hommes ont un risque majoré comparativement aux femmes (111). L'âge est en revanche un facteur influençant le risque de chute chez les patients sous benzodiazépines. En effet, plus les patients sont âgés, plus le risque de chute est important (116).

Une méta-analyse ayant évalué l'association entre le risque de chute chez les personnes âgées et l'utilisation de benzodiazépines est identifiée (118). Au total, elle inclut 5 653 patients et montre une augmentation de 48 % du risque de chute chez les patients consommateurs de benzodiazépines par rapport aux patients non-consommateurs (OR = 1,48 ; IC95 % 1,23-1,77).

De manière générale, le risque de chute est corrélé au risque de fracture, et ce particulièrement chez les personnes âgées. L'association entre le risque de fracture et la consommation de benzodiazépines est moins évidente qu'avec le risque de chute. En effet, les données de la littérature parfois contradictoires ne permettent pas d'établir clairement cette association. Certains auteurs ne retrouvent pas d'association significative entre les deux paramètres étudiés (119–121) alors que d'autres décrivent une augmentation du risque de fracture chez les patients consommateurs de benzodiazépines (122–127). Enfin, une étude évalue le bénéfice de l'arrêt des benzodiazépines sur le risque de fracture (128). Les résultats de cette étude ne mettent en évidence aucun effet de l'arrêt des benzodiazépines sur le risque de fracture.

Concernant l'utilisation inappropriée des benzodiazépines, incluant l'utilisation au long cours, CS. Van der Hooft (129) retrouve que des doses journalières élevées et des traitements prolongés sont plus à risque de fracture chez les patients âgés.

Une méta-analyse ayant évalué l'association entre le risque de fracture et l'utilisation de psychotropes est identifiée (130). Elle inclut 23 études et montre une augmentation de 34 % du risque de fracture chez les patients consommateurs de benzodiazépines par rapport aux patients non-consommateurs (OR = 1,34 ; IC95 % 1,24-1,45).

2.3.2.2 Accidents de la voie publique

L'association entre le risque d'accident de la route et la consommation de benzodiazépines est désormais bien établie (131–135). Plusieurs études montrent une augmentation du risque d'accident en cas de prise de benzodiazépines par le conducteur. Selon les résultats de l'étude de B. Hemmelgarn (136) le risque d'accident est augmenté de 28 % en cas de prise d'une benzodiazépine à demi-vie longue. Les études de F. Barbone (137) et de RE. Thomas (138) retrouvent une association significative entre la prise de benzodiazépines et le risque d'accident, la mortalité ou la fréquentation d'un service d'urgence après un accident.

Cette association est démontrée aussi bien chez le sujet âgé que chez les conducteurs jeunes. Une dose élevée de benzodiazépines (supérieure à 20 équivalent diazépam) semble également doubler le risque d'accident de voiture (139,140). Il convient également de noter que l'alcoolisation associée à la prise de benzodiazépines est un facteur de risque important dans la survenue d'accidents de la route.

L'ANSM a mis en place depuis 2005 une classification à trois niveaux de risque concernant les médicaments susceptibles d'altérer les capacités à conduire un véhicule. Cette information se situe sur le conditionnement externe des médicaments sous la forme de pictogrammes. Toutes les benzodiazépines relèvent du niveau de risque le plus élevé de cette classification. Le 10 janvier 2013, la Food and Drug Administration (FDA) a émis un communiqué présentant les résultats d'études de conduite automobile sur simulateurs avec dosages sanguins démontrant un effet rémanent du zolpidem sur la vigilance, pouvant ainsi entraîner une altération de la conduite et provoquer des accidents de la route.

2.3.2.3 Altération des fonctions cognitives

Les données de la littérature indiquent qu'il existe des altérations des fonctions cognitives chez les patients traités par benzodiazépines comparés à ceux qui ne sont pas traités par benzodiazépines (141–143).

Deux méta-analyses sont identifiées à ce sujet. Celle de MJ. Barker (141) inclut 13 études. Ces études explorent les fonctions cognitives de patients âgés en moyenne de 47,6 ans consommateurs au long cours de benzodiazépines. Les résultats indiquent qu'il existe une altération des 12 dimensions cognitives associée à la prise de benzodiazépines. Les dimensions les plus marquées sont la mémoire non verbale, la rapidité des processus sensoriels et psychomoteurs, les activités visuospatiales et la résolution de problèmes. Dans l'étude où la consommation est supérieure à 8 ans, l'effet des benzodiazépines sur la mémoire verbale est la plus importante. Ce constat permet de faire l'hypothèse que l'effet délétère des benzodiazépines augmente avec la durée d'exposition.

La méta-analyse de J. Glass (142) inclut 10 études qui évaluent l'impact des benzodiazépines hypnotiques sur l'altération des troubles cognitifs. Les résultats montrent une altération des fonctions cognitives plus importante avec les hypnotiques qu'avec le placebo. Les médicaments apparentés semblent être particulièrement responsables de pertes de mémoire. Une des limites de cette étude réside dans la définition et la mesure des troubles cognitifs (uniquement par des effets secondaires non quantifiés par des tests : confusion, troubles de la mémoire, désorientation).

Une revue de la littérature réalisée par H. Verdoux (143) rapporte les résultats de 6 études épidémiologiques qui se sont intéressées à l'association entre les troubles cognitifs et la prise de benzodiazépines. Trois études montrent une association positive, une étude montre une association nulle et 2 études ne retrouvent pas d'association entre troubles cognitifs et prise de benzodiazépines.

Une étude de T. Murat (144) suit une population de 969 patients sous benzodiazépines au long cours et 4226 patients non traités par benzodiazépines sur une période de 7 ans. Les résultats indiquent que l'utilisation chronique de benzodiazépines est associée à de moins bonnes performances cognitives.

Plusieurs études ont cherché à évaluer le bénéfice de l'arrêt des benzodiazépines sur les fonctions cognitives (94,145–147). Elles montrent toutes une amélioration de ces fonctions et des performances psychomotrices après l'arrêt des benzodiazépines. HV. Curran (145) retrouve cette amélioration à 6 mois et à 24 mois post-arrêt. MJ. Barker (146) évalue les troubles cognitifs de 20 patients ayant stoppé leur consommation de benzodiazépines depuis 6 mois. Deux groupes témoins non consommateurs de benzodiazépines, appariés sur l'âge et le niveau socio-éducatif, sont également analysés, l'un anxieux et l'autre non-anxieux. Les résultats indiquent que les patients sevrés sont plus performants que leurs témoins, notamment sur la mémoire verbale et les performances motrices.

L'altération des troubles cognitifs fait partie des signes permettant de définir la démence. Certains auteurs cherchent à évaluer l'association entre le risque de démence et la prise de benzodiazépines. Les résultats des différentes études relatives à ce sujet sont parfois contradictoires. Des études supplémentaires méritent d'être réalisées pour établir une association entre l'utilisation de benzodiazépines et l'apparition de démence.

Les auteurs du rapport 2013 de l'ANSM faisant l'état des lieux de la consommation de benzodiazépines en France ont réalisé une revue de la littérature à ce sujet (99). Six études observationnelles montrent une association positive entre le risque de démence et l'exposition aux benzodiazépines. Selon les études, ce risque est multiplié par 1,2 à 4,7 chez les patients exposés. Il convient cependant de souligner que le biais protopathique n'est pas maîtrisé dans toutes les études et qu'il peut modérer les résultats. Le biais protopathique signifie que l'on ne connaît pas la chronologie d'apparition des symptômes : est-ce que ce sont les benzodiazépines qui entraînent l'entrée dans la maladie d'Alzheimer ou est-ce que la démence est déjà présente et les benzodiazépines sont introduites pour traiter les insomnies et la dépression associée ?

Parmi les autres études identifiées, 4 études ne retrouvent pas d'association entre les deux facteurs étudiés et 1 étude décrit une association protectrice de la prise de benzodiazépines sur l'apparition de démence. Les principales études sont listées dans le **Tableau 9**.

Auteur	Journal	Date
Association positive		
Billoti de Gage <i>et al.</i> (France)	BMJ	2012
Gallacher <i>et al.</i> (UK) [a voir]	J Epidemiol Community Health	2012
Wu <i>et al.</i> (Taiwan) [13]	Am J of Geriatric Psychiatry	2010
Wu <i>et al.</i> (Taiwan) [14]	Am J of Geriatric Psychiatry	2009
Lagnaoui <i>et al.</i> (France) [15]	J of Clin Epidem	2002
Paterniti <i>et al.</i> (France) [16]	J of Clin Psychopharm	2002
Pas d'association ou études ne permettant pas de conclure à une association		
Lagnaoui <i>et al.</i> (France) [17]	Age and ageing	2009
Allard <i>et al.</i> (France) [18]	Intern J of Geriatric Psy	2003
Hanlon <i>et al.</i> (USA) [19]	Clin Pharmacol and Therap	1998
Dealberto <i>et al.</i> (USA) [20]	Intern J of Geriatric Psy	1997
Association protectrice		
Fastbom <i>et al.</i> (Suède) [21]	Alzheimer disease and associated disorders	1998

Tableau 9 : Principales études sur l'association entre benzodiazépines et démence, d'après «État des lieux de la consommation des benzodiazépines en France », rapport décembre 2013, ANSM.

L'étude de S. Billoti de Gage (148) est incluse dans la revue de la littérature de l'ANSM. La population étudiée appartient à la cohorte PAQUID. Il s'agit d'une cohorte de 3 777 sujets de plus de 65 ans non-institutionnalisés suivis depuis plus de 20 ans afin d'étudier le vieillissement cérébral normal et pathologique. L'étude inclut 1063 sujets initialement non déments de cette cohorte : 968 non consommateurs de benzodiazépines et 95 initiant un traitement par benzodiazépines. Les résultats de l'étude prennent en compte des facteurs d'ajustement (âge, sexe, niveau d'étude...) et un éventuel biais protopathique. Ainsi, le risque de démence est retrouvé plus important chez les sujets nouveaux consommateurs de benzodiazépines durant le suivi. Cette étude est publiée dans le British Medical Journal (BMJ) en septembre 2012. Un mois plus tard, le neurologue I. Coyle-Gilchrist (149) publie une lettre dans le même journal pour mettre en garde les prescripteurs de benzodiazépines sur les résultats de l'étude de S. Billoti de Gage. En effet, le neurologue considère que les biais protopathiques n'ont pas été suffisamment contrôlés. Il affirme que l'apparition d'insomnie justifiant l'utilisation de benzodiazépines peut être un prodrome de la démence. Les patients initiant donc un traitement par benzodiazépines dans ce contexte ne sont pas encore

diagnostiqués comme étant déments. À l'apparition de la maladie neuro-dégénérative, la prise de benzodiazépines est alors considérée à tort comme favorisant l'apparition de la pathologie, surestimant ainsi l'effet délétère des benzodiazépines. L'auteur considère donc que cette étude montre une association entre l'exposition aux benzodiazépines et la démence mais qu'elle ne permet pas d'affirmer un lien de causalité.

L'ensemble des données montre une association entre l'exposition aux benzodiazépines et le diagnostic de démence mais il paraît difficile d'un point de vue méthodologique d'affirmer le lien de causalité. D'autres études sont nécessaires pour explorer cette éventuelle causalité. De plus, il serait intéressant d'obtenir des informations sur une population plus jeune.

En conclusion, la prise de benzodiazépines au long cours expose les patients à de nombreux risques. Malgré cela, les recommandations concernant les durées d'utilisation de ces molécules sont rarement respectées et l'exposition au long cours reste relativement fréquente. Afin de mieux comprendre cette utilisation, nous allons exposer dans le chapitre qui suit les études relatives aux facteurs associés à l'utilisation au long cours des benzodiazépines.

3 Les facteurs associés à la prise au long cours de benzodiazépines et à la réussite du sevrage

3.1 Les facteurs associés à la prise au long cours de benzodiazépines en population générale

Comme nous l'avons vu précédemment la consommation de benzodiazépines concerne de nombreux patients. L'utilisation au long cours de ces médicaments reste fréquente. Il convient de s'intéresser aux facteurs permettant de prédire un tel usage. Les données de la littérature permettent d'identifier les principaux facteurs associés à la prise de benzodiazépines au long cours. Ils sont relativement variés et ne concernent pas uniquement le patient. En effet, des facteurs relatifs au prescripteur et à sa relation avec le patient peuvent expliquer la prévalence élevée de cette consommation. Il convient également de savoir que, de manière générale, la consommation de benzodiazépines est un facteur de risque de continuer la prise. Les principaux déterminants identifiés dans la littérature sont exposés ci-dessous.

3.1.1 Facteurs relatifs au patient

L'**âge** est le facteur le plus souvent identifié dans les études évaluant la consommation chronique de benzodiazépines (150)(151)(100)(152)(102). D. Isacson (150) étudie l'utilisation des benzodiazépines dans une population de 20 000 suisses. Parmi elle, 591 personnes consomment des benzodiazépines au début de l'étude. Un suivi sur 13 ans est réalisé pour identifier l'utilisation au long cours de ces médicaments ainsi que les facteurs associés à cette consommation. Les résultats indiquent que 65 % des patients poursuivent les benzodiazépines à 1 an, 55 % à 2 ans et que près d'un quart des patients consomment des benzodiazépines durant les 13 années de l'étude. L'âge est l'un des principaux facteurs associés à cette consommation au long cours. Dans son étude, R. Lagnaoui (100) retrouve

également une corrélation significative entre l'âge et l'utilisation chronique des benzodiazépines : la durée de la consommation de benzodiazépines augmente avec l'âge.

Le **sexe** est également identifié comme un facteur déterminant. La prise au long cours de benzodiazépines est plus fréquente chez les femmes (150)(100). CS. Ribeiro (102) montre que 85,4 % des consommateurs chroniques sont des femmes. Ces résultats sont confirmés par d'autres études établissant une corrélation significative entre le sexe féminin et la consommation au long cours de benzodiazépines (150)(153). Cette association n'est pas uniquement constatée chez les utilisateurs chroniques. Elle est globalement valable chez l'ensemble des patients traités par benzodiazépines (154)(155).

L'utilisation au long cours des benzodiazépines est également conditionnée par **la sévérité de l'anxiété et/ou de l'insomnie**. CM. Morin (151) compare deux groupes de patients présentant des troubles du sommeil, l'un bénéficiant d'un traitement par benzodiazépines depuis, en moyenne, 4 ans (groupe utilisateur), et l'autre ne bénéficiant pas d'un tel traitement (groupe non-utilisateur). Les résultats indiquent que la sévérité de l'insomnie perçue par les patients du groupe utilisateur est significativement plus élevée que celle perçue par le groupe non-utilisateur. R. Lagnaoui (100) fait état de constatations similaires concernant l'état anxieux des patients : les patients traités au long cours par benzodiazépines présentent un état anxieux plus important que ceux qui ne sont pas traités par benzodiazépines. **L'âge auquel l'insomnie ou l'anxiété apparaissent** semble être également un déterminant de l'utilisation chronique des benzodiazépines (151).

La présence d'un syndrome dépressif associé semble également constituer un facteur déterminant dans l'utilisation chronique des benzodiazépines. J. Bourgeois (156) cherche à explorer les facteurs de risque d'une utilisation chronique de benzodiazépines dans une population de patients résidents en maison de retraite. Parmi les 1730 patients inclus dans l'étude, la moitié est considérée comme utilisateur chronique. Une association positive est identifiée entre la présence d'un syndrome dépressif et l'utilisation au long cours de benzodiazépines. Cette même association est décrite dans d'autres études (151)(152).

Plus généralement, **la présence d'une pathologie chronique** (telle que le diabète, l'hypertension artérielle, l'asthme, la broncho-pneumopathie chronique obstructive ou une pathologie chronique de la peau) est plus souvent retrouvée chez les patients utilisateurs chroniques de benzodiazépines (153)(157). Ces résultats proviennent le plus souvent d'études

comparant des patients utilisateurs au long cours de benzodiazépines à des patients non-utilisateurs. SM. Zandstra (152), lui, s'intéresse à la comparaison des patients consommateurs de benzodiazépines, selon qu'ils les utilisent au long cours ou sur une courte période. Ses résultats indiquent que les utilisateurs au long cours sont significativement plus fréquemment atteints d'une ou plusieurs pathologies chroniques que les patients utilisant des benzodiazépines sur une courte période.

La prise au long cours de benzodiazépines est associée à **la présence d'antécédents psychiatriques** (152)(158) et, de fait, à **la prise d'antipsychotique** (152). HH. Yeh (158) cherche à décrire les facteurs de risque du passage à la chronicité d'utilisation des benzodiazépines chez 2000 adolescents. Pour se faire il effectue un suivi sur 5 ans de ces patients débutant un traitement par benzodiazépine. Un antécédent de trouble psychiatrique est mis en évidence comme facteur de risque parmi ceux décelés dans son étude.

La **polymédication** est fréquemment rencontrée chez les patients utilisateurs au long cours de benzodiazépines. 90,2 % des patients inclus dans l'étude de CS. Ribeiro (102) ont d'autres médicaments prescrits en plus de leur benzodiazépine (médicaments antihypertenseurs, antidépresseurs, ...). J. Bourgeois (156) retrouve une association positive entre l'utilisation de benzodiazépines et la présence d'autres médicaments sur la prescription habituelle du patient.

Ce même auteur met en évidence une association positive entre la consommation au long cours de benzodiazépines et **la présence d'une douleur chronique** (156). HJ. Luijendijk (159) suit une cohorte de 5300 patients âgés de plus de 57 ans dans le but d'identifier les facteurs prédictifs d'une utilisation chronique de benzodiazépines. La présence de douleurs chroniques est un des facteurs mis en évidence dans son étude.

J. Bourgeois (156) montre que les patients âgés déments sont moins à risque d'être des utilisateurs au long cours de benzodiazépines que les patients non-déments.

Les patients consommateurs au long cours de benzodiazépines ont **une moins bonne perception de leur état de santé** que les patients consommateurs sur une courte période (152). Pour mesurer la perception des patients relative à leur état de santé, les auteurs utilisent des questionnaires validés tels que le General Health Questionnaire (GHQ30). HJ. Luijendijk (159) fait état du même constat, et ce, particulièrement pour la dimension physique de l'état de santé du patient.

D'après SM. Zandstra (152), les patients utilisateurs chroniques ont une **fréquence de consultation et d'hospitalisation** plus importante que les patients utilisateurs sur une courte période.

La consommation de tabac et/ou d'alcool est associée à l'utilisation de benzodiazépines au long cours (160). Cette association est notamment mise en évidence dans l'étude de T. Nordfjaen (161). L'auteur étudie les facteurs socio-démographiques ainsi que les facteurs liés au style de vie d'une cohorte de patients consommateurs de benzodiazépines. Il sépare les patients inclus selon qu'ils utilisent les benzodiazépines sur une période unique, de manière intermittente ou au long cours. La consommation de tabac est corrélée à la consommation de benzodiazépines dans les trois groupes de patients. La consommation d'alcool, elle, est associée à l'utilisation de benzodiazépines dans deux groupes de patients : les consommateurs dits intermittent et les consommateurs au long cours.

Enfin, de nombreux auteurs montrent que des facteurs socio-économiques relatifs aux patients peuvent impacter sur l'utilisation chronique des benzodiazépines (151)(100)(102)(154). Ainsi un **bas niveau de classe sociale**, un **bas niveau d'éducation**, de **faible revenu**, le **chômage** et le fait de **vivre seul, d'être séparé ou veuf** est associé à une augmentation de la prévalence de l'utilisation chronique de benzodiazépines.

3.1.2 Facteurs relatifs aux benzodiazépines

La prise au long cours de benzodiazépines n'est pas uniquement liée aux caractéristiques des patients. Certains auteurs montrent que cette utilisation peut être influencée par les propriétés pharmacologiques des benzodiazépines. Ainsi dans son étude, HH. Yeh (158) montre que **la demi-vie de la benzodiazépine, la dose à l'initiation et le type de benzodiazépine** sont des facteurs associés à une consommation chronique. Concernant la demi-vie, l'auteur indique que les patients consommateurs de benzodiazépines à demi-vie longue ont deux, voire trois fois, plus de risque de devenir des consommateurs au long cours. Les données concernant l'association entre la demi-vie et l'utilisation au long cours des benzodiazépines sont cependant contradictoires selon les études. En effet, certains auteurs décrivent que les patients utilisateurs chroniques consomment préférentiellement des benzodiazépines à demi-vie courte

(162)(163). Ces résultats discordants montrent la nécessité d'effectuer une recherche plus poussée pour mesurer l'impact des caractéristiques pharmacologiques de ces molécules sur leur utilisation au long cours. Certains auteurs (150)(158) montrent que plus la dose de benzodiazépine utilisée est importante, plus le risque de devenir un consommateur chronique est grand. **L'indication justifiant la prescription de benzodiazépines** semble également être un déterminant de l'utilisation au long cours. Les indications principales sont le traitement des troubles anxieux, le traitement des troubles du sommeil, le traitement des troubles dits « mixtes » (anxiété et troubles du sommeil). HH. Yeh (158) retrouve une prévalence d'utilisateurs chroniques plus importante chez les patients traités pour des troubles « mixtes ».

Enfin, **la fréquence de prise des benzodiazépines** est un déterminant majeur de l'utilisation au long cours. Une utilisation quotidienne est un facteur de risque plus important qu'une utilisation intermittente, non quotidienne, sur de longues périodes (150)(151).

3.1.3 Facteurs relatifs au prescripteur et à la prise en charge du patient

La prescription de benzodiazépines peut être réalisée par différents médecins, et ce quelles que soient leurs spécialités. CS. Ribeiro (102) retrouve dans son étude que la prescription de benzodiazépines est effectuée à 44,4 % par des médecins généralistes, à 41,7 % par des psychiatres, à 5,6 % par des cardiologues, à 5,6 % par des neurologues et à 2,8 % par des gynécologues. Les résultats de l'étude indiquent que 22,5 % des patients sous benzodiazépines ont reçu des recommandations concernant leur traitement mais qu'ils ne les ont pas comprises et que 55 % des patients n'ont reçu aucune information concernant leur traitement. Seulement 15 % des patients se souviennent des recommandations reçues. **La prescription par des médecins de spécialités différentes et le manque d'informations données aux patients** sont des éléments pouvant expliquer une utilisation au long cours de ces médicaments. Ces résultats sont confirmés par l'étude de HH. Yeh (158) : une plus grande proportion d'utilisateurs au long cours est retrouvée chez les patients suivis par plusieurs médecins de spécialités différentes. L'étude de D. Isacson (150) indique que la prescription de benzodiazépines par un praticien hospitalier est associée à un risque plus élevé d'utilisation au long cours que la prescription par un médecin généraliste. L'auteur nous indique que cette

constation est probablement due au fait que les patients pris en charge à l'hôpital présentent plus de comorbidités psychiatriques.

L'âge du prescripteur constitue également un facteur déterminant de la prise au long cours de benzodiazépines. J. Monette (164) analyse les caractéristiques des médecins responsables d'environ 5000 prescriptions au Québec. La probabilité que les patients consomment des benzodiazépines au long cours est d'autant plus élevée que le prescripteur est âgé.

La décision du médecin de prescrire une benzodiazépine est relativement complexe. Elle s'appuie sur les recommandations relatives à la prise en charge de l'anxiété et des troubles du sommeil mais également, et le plus souvent, sur une demande du patient qui se trouve dans un état de détresse psychologique. Le **ressenti du médecin, sa relation avec le patient** sont des éléments qui vont influencer sa prise de décision d'introduire, de poursuivre ou d'arrêter une benzodiazépine (165). Une méta-analyse basée sur une revue de la littérature est menée par C. Sirdifield (165) pour explorer les expériences et les perceptions des médecins généralistes concernant la prescription de benzodiazépines. Elle inclut huit études qualitatives provenant de sept pays différents entre 1993 et 2010. Les résultats de la méta-analyse indiquent que les motivations justifiant la prescription de benzodiazépines varient en fonction des médecins. Cela traduit un **manque d'harmonisation de la prise en charge du patient**. De plus, les médecins sont parfois contradictoires dans leur attitude à l'égard de la prescription de benzodiazépines et n'appliquent pas toujours la même approche concernant la prise en charge du patient. On se rend ainsi compte que cette prise en charge varie à la fois en fonction des médecins mais également dans l'approche individuelle de chaque médecin. L'analyse a permis d'identifier différents facteurs permettant d'expliquer ce manque d'harmonisation. Ces facteurs peuvent également expliquer l'utilisation au long cours des benzodiazépines puisqu'ils concernent non seulement l'initiation du traitement mais également sa poursuite. Les principaux facteurs identifiés sont exposés ci-dessous.

- **L'augmentation de la prévalence des patients atteints de troubles anxieux ou du sommeil** : les médecins ont globalement plus de patients à traiter, incluant ceux atteints de troubles anxieux ou de troubles du sommeil.
- **Le manque d'options alternatives pour le traitement de l'anxiété et des troubles du sommeil** : les alternatives thérapeutiques telles que le traitement cognitivo-comportemental pour la prise en charge de l'anxiété sont encore peu utilisées en pratique.

Leur utilisation est largement dépendante des attitudes des médecins et de la collaboration entre les différents spécialistes.

- **L'attente du patient et la relation patient-médecin** : La prescription du médecin est influencée par la perception que le médecin se fait des attentes du patient. Le médecin doit le plus souvent faire face à un dilemme entre le fait de minimiser la prescription de benzodiazépines (notamment chez le sujet âgé) et le fait de vouloir aider le patient en lui prescrivant de telles molécules. Il s'agit d'une alliance entre le médecin et le patient pour trouver le traitement optimal selon les capacités du médecin à proposer d'autres alternatives et les capacités du patient à accepter ces alternatives.

On note cependant que certains facteurs peuvent limiter cette utilisation au long cours :

- **L'évolution du contexte de prescription** : Au fur et à mesure des années les médecins perçoivent une évolution des pratiques, des recommandations et des preuves scientifiques concernant l'utilisation des benzodiazépines. Le cadre juridique et réglementaire et l'attitude sociale concernant la prise en charge de l'anxiété et de l'insomnie évoluent également. L'ensemble de ces facteurs impacte la prise en charge des patients.
- **L'évolution du rôle et de la responsabilité du médecin** : Contrairement aux anciennes pratiques de prescription, les médecins ont désormais un plus grand sens des responsabilités concernant l'utilisation des benzodiazépines.
- **L'évolution de l'attitude du médecin par rapport aux benzodiazépines** : Une meilleure connaissance des risques liés à l'utilisation au long cours rend possible un changement dans la décision du médecin de prescrire ou de poursuivre un traitement par benzodiazépine. Historiquement et culturellement, la prescription de ces molécules était fréquente. L'optimisme lié au bénéfice qu'apportaient les benzodiazépines disparaît progressivement à la lumière des informations relatives à leurs effets indésirables.

3.1.4 Facteurs retrouvés chez les patients dialysés

Peu d'études ont été réalisées pour évaluer les déterminants de la prise de benzodiazépines chez les patients dialysés. Une revue de la littérature est réalisée par A. Wyne (105) pour évaluer la prévalence de l'utilisation des opiacés et des benzodiazépines chez les patients atteints d'IRCT, les motifs de leur utilisation ainsi que l'efficacité et la tolérance de ces thérapeutiques. Les résultats de la méta-analyse permettent d'identifier des facteurs déterminants de la prise de benzodiazépines précédemment cités : sexe féminin, présence de comorbidités (dépression et pathologie pulmonaire). Concernant les facteurs spécifiques de la dialyse, une corrélation est retrouvée significative entre l'utilisation de benzodiazépine et **le nombre d'années en dialyse**. Aucun autre facteur déterminant n'est identifié dans cette population spécifique. Le manque d'études relatives à cette recherche peut expliquer cette constatation.

En conclusion, de nombreux facteurs sont identifiés comme étant associés à la prise de benzodiazépines au long cours. Ces facteurs peuvent à la fois concerner les caractéristiques des benzodiazépines utilisées, celles du patient lui-même mais également celles du prescripteur ou plus généralement celles de la prise en charge du patient. Les données relatives à la population des patients dialysés sont rares. L'étude que nous avons réalisée et qui sera présentée dans la deuxième partie a pour objectif de rechercher les facteurs spécifiques aux patients dialysés afin d'adapter au mieux la prise en charge des troubles psychologiques mineurs de ces patients.

Dans le but de réaliser un sevrage aux benzodiazépines, il semble intéressant de rechercher les facteurs associés au succès de ce sevrage. Le chapitre qui suit décrit les études relatives à ces facteurs.

3.2 Les facteurs associés au succès du sevrage aux benzodiazépines

Lorsqu'une démarche d'arrêt des benzodiazépines est envisagée par le médecin et par le patient, il est recommandé de diminuer progressivement les doses afin d'éviter la survenue d'un syndrome de sevrage. Avant d'envisager un protocole de sevrage, il est nécessaire de déterminer les facteurs prédictifs de son succès ou de son échec. Ces facteurs peuvent être à la fois liés au produit consommé mais également à la clinique et à la psychologie du patient ou au protocole de sevrage lui-même. Plusieurs auteurs se sont attachés à identifier ces facteurs. Ils sont présentés ci-dessous.

3.2.1 Facteurs liés à la benzodiazépine

Une **faible dose de benzodiazépine consommée** constitue un facteur pronostic important de succès d'une stratégie d'arrêt des benzodiazépines. La plupart des études définissent la dose faible comme une dose inférieure à 5 mg en équivalent diazépam. Il s'agit d'un facteur identifié dans de nombreuses études. K. Bashir (166) évalue l'efficacité d'une intervention brève du médecin traitant sur la réduction de la consommation de benzodiazépine chez des patients utilisateurs au long cours. L'intervention consistait à donner aux patients des informations concernant l'utilisation des benzodiazépines lors d'une consultation et de lui remettre une plaquette d'information récapitulative. Pour évaluer l'efficacité de cette intervention, l'auteur réalise un essai clinique randomisé sans insu incluant une centaine de patients de moyenne d'âge 62 ans. Afin d'évaluer la réduction de consommation, l'auteur analyse les données de prescriptions ainsi que les déclarations des patients à 6 mois post-intervention. Les données de prescription indiquent que 11,4 % des patients diminuent leur consommation à 6 mois. Plus de 30 % des patients déclarent une réduction de consommation. La consommation de benzodiazépines à une faible posologie est associée à cette réduction d'après le modèle de régression logistique utilisé. Une telle association significative est également identifiée dans d'autres études dont celles réalisées par K. Rickels (167), KP. O'Connor (168), WJ. Gorgels (169) et CC. Kan (170). Il s'agit d'un facteur robuste de succès qui est mis en évidence à la fois dans les études avec réduction progressive des doses

(167,168) mais également dans les études évaluant l'efficacité d'une intervention brève (166,169,171).

La **durée de consommation** conditionne également le succès du sevrage aux benzodiazépines. L'étude de WJ. Gorgels (169) évalue l'impact d'une lettre d'information envoyée par le médecin généraliste sur le taux d'arrêt des benzodiazépines chez des consommateurs au long cours. Les résultats indiquent qu'une durée d'utilisation supérieure à 2 ans réduit fortement le taux de succès de cette intervention. L'étude de K. Rickels (167) évalue l'efficacité de l'ajout de la buspirone ou de l'imipramine à un protocole de sevrage aux benzodiazépines. Le modèle de régression logistique utilisé dans l'analyse statistique montre qu'une consommation récente, non chronique, favorise l'arrêt des benzodiazépines. Des résultats similaires sont identifiés dans l'étude de JD. Morgan (172) évaluant l'efficacité et l'impact économique d'une lettre d'information du médecin traitant sur la consommation de benzodiazépines chez des patients consommateurs chroniques.

Enfin, le taux de succès du sevrage des benzodiazépines est plus important chez les patients consommant des **molécules à demi-vie inférieure à 24 heures** (166,169) et chez les patients consommant **une seule benzodiazépine** par rapport aux patients en consommant plusieurs (169).

3.2.2 Facteurs liés au patient

Le degré de **sévérité de l'anxiété et/ou de l'insomnie** du patient constitue un facteur prédictif du succès du sevrage. CM. Morin (173) établit un suivi sur 2 ans de patients ayant arrêté leur consommation de benzodiazépines. Il constate un taux de rechute de 42 %. Parmi les facteurs statistiquement associés à la rechute, la sévérité de l'insomnie est retrouvée. KP. O'Connor (174) montre que l'arrêt de la consommation de benzodiazépines est plus aisé chez les patients présentant un faible niveau de stress psychologique et des troubles anxieux légers.

La présence d'une dépression est fréquemment associée à l'anxiété (175). La **dépression** est identifiée comme étant à un risque d'échec de l'arrêt des benzodiazépines. K. Rickels (167) met en évidence une association entre l'échec du sevrage et la présence d'un score élevé à

l'échelle de dépression d'Hamilton. En revanche, il est montré que la **prise d'un antidépresseur** pour traiter la dépression est associée à une diminution de la consommation de benzodiazépines (166). Ces constatations soulignent la difficulté du diagnostic de dépression qui peut être assimilé à des troubles anxieux par les médecins non spécialisés en psychiatrie. Il peut en résulter une prescription inappropriée de benzodiazépines.

L'étude de GB. Ten Wolde (176) s'intéresse aux facteurs psycho-sociaux des patients. L'auteur identifie **l'intention d'arrêt** exprimée par le patient comme étant le facteur prédictif de succès le plus robuste. De plus, il montre que cette intention est plus importante lorsque le patient perçoit plus de conséquences positives que de conséquences négatives à l'arrêt. Cette notion est étroitement liée à **l'adhésion du patient au protocole de sevrage**. Les patients non-adhérents sont à risque d'échec (174,177). De même, le taux de succès du sevrage aux benzodiazépines est plus important chez les patients possédant une bonne **perception de leur état de santé** (178).

3.2.3 Facteurs liés au protocole

Différentes stratégies d'arrêt des benzodiazépines sont identifiées dans la littérature. Quelle que soit la stratégie utilisée, la **diminution progressive des doses** est une condition nécessaire. Oude Voshaar (178) réalise un essai clinique contrôlé randomisé afin de comparer différentes stratégies d'arrêt chez des patients consommateurs de benzodiazépines depuis au moins 3 mois. Les résultats indiquent que le taux d'abstinence est plus élevé chez les patients ayant bénéficié d'un arrêt progressif des doses comparativement aux patients n'ayant bénéficié d'aucune intervention. La proportion de patients abstinents suite à un arrêt progressif des doses varie de 50 % à plus de 60 % selon les études (178,179).

L'apport d'une **information écrite ou d'une consultation** associée à la réduction progressive des doses est également étudié. Il s'agit d'une intervention brève caractérisée dans la plupart des études par une lettre du médecin traitant visant à expliquer le protocole d'arrêt progressif des doses. Plusieurs études évaluent cette intervention (166,180–184). Elles mettent en évidence un impact positif sur la réduction des doses de benzodiazépines, avec près d'un tiers des patients ayant diminué leur consommation journalière au sixième mois post-intervention.

Certains auteurs évaluent l'impact d'un **arrêt progressif associé à la prescription d'un autre psychotrope**. L'ajout de la paroxétine, un antidépresseur, pendant l'arrêt progressif des doses de benzodiazépines est évalué, versus placebo, chez des patients atteints de troubles dépressifs majeurs (185) et chez des patients non-atteints par ce type de troubles (186). Les résultats indiquent qu'il n'existe aucune différence significative entre le groupe placebo et le groupe sous paroxétine chez les patients présentant des troubles dépressifs majeurs. En revanche, chez les patients non-atteints par ce type de troubles, les sujets sous paroxétine ont six fois plus de chance d'être abstinents aux benzodiazépines à 8 semaines que les sujets n'en prenant pas. Ces résultats contradictoires ne permettent pas d'envisager l'ajout de paroxétine comme traitement substitutif lors de l'arrêt des benzodiazépines. Une étude évalue l'efficacité de l'ajout de buspirone et d'imipramine dans le sevrage aux benzodiazépines (167). Cette intervention semble efficace cependant le fort taux d'effets indésirables rapportés dans cette étude ne permet pas d'envisager l'utilisation d'antidépresseur tricyclique dans le sevrage aux benzodiazépines.

L'ajout d'une **thérapie cognitivo-comportementale (TCC)** à la réduction progressive des doses est étudié par quelques auteurs. Cette intervention semble être efficace sur l'arrêt des benzodiazépines, et ce particulièrement chez les patients atteints de troubles du sommeil (178,187,188). Dans son étude, L. Baillargeon (188) montre que les patients bénéficiant d'un arrêt progressif des doses associé à une TCC sont environ 7 fois plus souvent abstinents que les patients ne bénéficiant que du sevrage progressif. Bien que cette technique soit efficace, elle reste en pratique peu accessible du fait du manque de formation des soignants et des médecins.

RC. Voshaar (189) réalise une méta-analyse dans le but d'évaluer les différentes stratégies d'arrêt des benzodiazépines. Deux types de stratégies sont identifiés dans la méta-analyse : les interventions dites « minimales » définies par l'apport d'une information au patient (sous la forme d'une lettre ou d'un entretien par exemple) et les interventions avec un programme défini et suivi par un médecin (TCC ou l'utilisation d'autres médicaments par exemple). Les résultats indiquent que ces deux types d'intervention sont plus efficaces que l'arrêt progressif des benzodiazépines seul sans interventions associées.

Pour conclure, les facteurs relatifs au succès du sevrage aux benzodiazépines sont relativement variés. Ils dépendent à la fois de la consommation initiale de benzodiazépines (doses utilisées, durée de consommation) mais également, et particulièrement, de l'adhésion du patient à cette démarche. Le protocole de sevrage utilisé conditionne également sa réussite. Afin d'optimiser les chances de réussite du sevrage, ces facteurs sont à prendre en compte.

Nous avons exposé les principales données relatives à la qualité de vie des patients dialysés et à la prévalence des troubles anxieux et / ou du sommeil dans cette population. Nous avons vu que l'impact psychologique associé à la pathologie rénale chronique et à sa prise en charge font des patients dialysés une population particulièrement à risque de développer des troubles anxieux et des troubles du sommeil. Face aux peu de données concernant l'exposition aux benzodiazépines de ces patients, et au vue de l'utilisation le plus souvent hors-recommandation décrite en population générale, nous avons décidé d'évaluer l'exposition aux benzodiazépines chez ces patients. L'étude réalisée au sein du service de dialyse de notre groupement hospitalier est présentée, sous la forme d'un article scientifique, dans la partie 2 de ce mémoire.

PARTIE 2 : Présentation de l'article

Prise de benzodiazépines au long cours chez les patients dialysés : une étude descriptive.

Long-term benzodiazepine use among dialysis patient: a descriptive study.

Résumé

Contexte. Les troubles anxieux et les troubles du sommeil sont fréquents chez les patients dialysés et justifient l'utilisation d'un traitement par benzodiazépines. Bien que la durée de traitement ne doive pas excéder 3 mois, une proportion non négligeable de patients dialysés utilise ces molécules au long cours. Les effets indésirables d'une telle consommation sont maintenant bien connus (dépendance, risque d'accidents de la route, chutes, troubles cognitifs). Les néphrologues doivent fréquemment initier ou poursuivre des traitements par benzodiazépines chez les patients dialysés. Cette prescription est complexe et les études relatives aux facteurs associés à leur prise chez cette population particulière sont pauvres.

Objectifs. Déterminer la prévalence et les facteurs associés à une utilisation au long cours des benzodiazépines chez les patients dialysés. Déterminer la prévalence et les motivations des patients désirant entamer une démarche d'arrêt parmi les patients consommateurs au long cours ayant bénéficié d'une information sur les risques d'une telle consommation.

Méthodes. 91 patients dialysés chroniques suivis dans le centre de dialyse de notre groupement hospitalier sont inclus dans l'étude. Les caractéristiques des patients sont recueillies à partir du dossier médical informatisé et au moyen d'entretiens avec les patients.

Résultats. L'âge moyen des patients est de 65,8 ans. 50,5 % des patients consomment une benzodiazépine. Plus de 97 % des prescriptions sont réalisées par un néphrologue. Parmi les consommateurs de benzodiazépines, la prévalence d'utilisation au long cours est de 78.3 %. Les patients utilisateurs au long cours sont (a) plus âgés, (b) moins actifs, (c) plus fréquemment atteints de diabète, (d) de dépression, (e) plus fréquemment en incapacité de

marche, (f) moins souvent inscrits sur la liste d'attente de greffe rénale, et (g) ont moins souvent bénéficié d'une greffe rénale préalable. Les doses de benzodiazépines des patients consommateurs au long cours étaient plus élevées que celles des consommateurs sur une courte période. 60 % des patients consommateurs chroniques ayant bénéficié de l'information désirent entreprendre une démarche d'arrêt. La constatation d'effets indésirables, l'impression d'inefficacité et la peur de la dépendance constituent les motivations les plus souvent identifiées pour justifier le désir d'arrêt.

Conclusions. La prévalence de la consommation chronique de benzodiazépines chez les patients dialysés est élevée. L'apport d'une information au patient concernant l'utilisation de ces molécules semble avoir un impact positif sur la démarche d'arrêt.

Mots clés. Benzodiazépines / Patients dialysés / Utilisation au long cours

Abstract

Background. Dialysis patients frequently have anxiety and sleeping disorders and that explains a benzodiazepine treatment. A significant proportion of dialysis patients are long-term users even though it is not recommended to take benzodiazepine more than 3 months. Side effects of such a use are well identified (addiction, risk of road accidents, risk of falls, cognitive disorders). Nephrologists frequently have to prescribe benzodiazepines. This prescription is complex and there are few studies regarding the factors of benzodiazepine use among this population.

Objectives. To determine the prevalence and the factors related to a long-term benzodiazepine use by dialysis patients. To determine the prevalence and the motivation of patients to stop taking medication among the long-term users who got information about the risk of such a use.

Method. The study includes 91 dialysis chronic patients. Their characteristics were collected from medical records and interviews with the patients.

Results. The average age of patients is 65,8. 50,5% take benzodiazepines. Nephrologists make 97% of the prescription. Among benzodiazepine users, the prevalence of long-term use

is 78,3%. Long-term benzodiazepine users (a) are older, (b) less active, (c) frequently diabetic, (d) depressive, (e) unable to walk, (f) less often registered on the kidney transplant waiting list, and (g) had less kidney transplant previously. Benzodiazepine doses of long-term users were higher than the doses of short-term users. 60% of patients who are chronic users want to take action and stop the treatment. Observation of side effects, impression of ineffectiveness and fear of addiction are the most identified motivation to stop treatment.

Conclusion. The prevalence of benzodiazepine chronic use by dialysis patients is high. Giving information to the patient about the use of these molecules seems to have a positive impact on the decision to stop.

Keywords. *Benzodiazepine / Dialysis patients / Long-term use*

1 Introduction

Les troubles anxieux et les troubles du sommeil sont fréquents chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) traités par dialyse (58,59,73,74,76). L'impact psychologique associé à la pathologie rénale et à son traitement permet d'expliquer l'apparition de ce type de trouble (58,68,70). Leur prévalence chez les patients atteints d'IRCT est plus élevée qu'en population générale (49,67) et se situe aux alentours de 40 % (66). Les benzodiazépines (BZD) et médicaments apparentés (zopiclone, zolpidem) constituent le traitement le plus fréquemment utilisé dans les troubles psychologiques mineurs. Les recommandations préconisent d'utiliser ces molécules sur une courte période, n'excédant pas trois mois, y compris la période de réduction des doses (98). Cependant, en pratique, l'utilisation au long cours (durée supérieure à 3 mois) reste fréquente. La rationalisation de l'utilisation des BZD est un enjeu important de Santé Publique d'autant plus que les risques associés à leurs consommations sont désormais bien connus : chutes (118), fractures (130), troubles cognitifs (141), accidents de la route (137) et troubles du sommeil (107).

Chaque année l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament établit un rapport décrivant l'état des lieux de la consommation des BZD en France (99). Le dernier rapport indique que le nombre de consommateurs est stable depuis 2007, avec une prévalence d'environ 15 % en 2012. De plus, parmi les utilisateurs de BZD, environ 60 % consomment une BZD plus de 3 mois consécutifs. Près de 17 % se procurent leur traitement en continue et la moitié d'entre eux le consomment pendant environ 5 ans (temps médian d'utilisation). L'utilisation des BZD sur de plus longues périodes que celles recommandées est relativement fréquente en population générale (99,150). Malheureusement peu d'études sont réalisées pour évaluer la prévalence d'utilisation des BZD chez les patients dialysés, population pourtant plus à risque de développer des troubles anxieux ou des troubles du sommeil (58,68,70), et, de fait plus susceptibles de consommer des benzodiazépines. Seuls Wyne *et al.* rapportent une prévalence de 8 à 26 % pour l'utilisation des BZD chez les patients dialysés incluses dans sa revue de la littérature (105). Aucune étude n'évalue la consommation au long cours chez les patients dialysés. Aussi l'objectif principal de notre étude consiste à déterminer la prévalence de patients dialysés utilisateurs au long cours de BZD.

Différents facteurs relatifs aux patients (par exemple l'âge, le sexe, l'antécédent de dépression), aux prescripteurs (par exemple la spécialité du prescripteur) ou aux BZD elles-mêmes (par exemple le type de BZD, la dose utilisée) sont identifiés dans la littérature comme étant associés à une utilisation au long cours (100,102,150–154,156–161,165). L'ensemble de ces facteurs sont identifiés en population générale. Concernant les patients dialysés, une étude de Wyne *et al.* permet d'identifier une association entre l'ancienneté de la dialyse et la prise au long cours de benzodiazépines (105). Cependant les données relatives aux patients dialysés sont peu nombreuses. Il est possible que certains facteurs spécifiques aux patients dialysés soient associés à une consommation au long cours de BZD. L'un des objectifs de notre étude consiste donc à comparer les caractéristiques des patients dialysés consommant au long cours des BZD avec celles des patients dialysés non-consommateurs et celles des patients consommateurs sur une courte période, afin d'identifier d'éventuels facteurs associés à la consommation au long cours dans cette population spécifique.

Enfin, le manque d'informations données au patient est identifié comme un facteur de risque de consommation au long cours des BZD (102). En population générale, l'utilisation d'une lettre d'information, remise au patient, concernant les risques d'une telle consommation est une intervention efficace sur la réduction de l'utilisation des BZD (166,184,189). Cette intervention est simple, facilement réalisable et peu coûteuse (172). Elle peut constituer une démarche intéressante dans la politique de rationalisation de l'utilisation des BZD. Le dernier objectif de cette étude est de déterminer, parmi les patients consommateurs au long cours, le pourcentage de patient envisageant une démarche d'arrêt suite à l'apport d'une information relative aux risques d'une telle consommation. Les motivations des patients justifiant leurs décisions sont également récoltées.

2 Méthodes

2.1 Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude descriptive incluant l'ensemble des patients atteints d'insuffisance rénale chronique terminale traités par hémodialyse au 1^{er} mars 2014 et suivis dans le service de dialyse de notre groupement hospitalier.

2.2 Recueil des données

Nous avons déterminé les caractéristiques sociodémographiques des patients : l'âge, le sexe, le lieu de vie, l'entourage, l'activité du patient, la consommation de tabac, la consommation d'alcool, l'ancienneté de l'épuration extra-rénale et la maîtrise de la langue française. Ces données ont été recueillies à partir du dossier patient informatisé (logiciel Cristalnet®), principalement à partir du compte-rendu semestriel établi par le médecin néphrologue.

Le lieu de vie et l'entourage ont été rassemblés en un même critère divisé en 3 parties selon que le patient vive seul à domicile, non-seul à domicile ou en institution. L'activité du patient est définie selon 2 états : retraité ou actif (avec emploi ou sans emploi). La consommation de tabac est définie par un tabagisme actif à l'instauration de l'étude. La consommation d'alcool est considérée si le patient est diagnostiqué comme alcoolique chronique et non-sevré à l'instauration de l'étude. L'ancienneté de l'épuration extra-rénale correspond au nombre d'années durant lesquelles le patient a bénéficié d'un traitement de suppléance par dialyse (tout type) ou par greffe rénale préemptive. Pour que la maîtrise de la langue française soit considérée, le patient doit pouvoir parler, comprendre et écrire français.

Nous avons également déterminé des caractéristiques cliniques et thérapeutiques des patients. L'incapacité à la marche est définie selon le type de bon de transport dont le patient bénéficie : véhicule sanitaire léger (VSL), ambulance, taxi ou transport personnel. Les patients se rendant au centre de dialyse en VSL ou en ambulance sont considérés dans le groupe « incapacité à la marche ». Les comorbidités suivantes sont comptabilisées si elles apparaissent dans les antécédents du patient ou sur le compte-rendu semestriel du néphrologue (Cristalnet®) : diabète, hypertension artérielle, coronaropathie, insuffisance cardiaque, troubles neurologiques (épilepsie, maladie d'Alzheimer, accident vasculaire

cérébrale, sclérose en plaque, maladie de parkinson), dépression, autres pathologies psychiatriques (troubles bipolaires, schizophrénie), cancer évolutif. La présence d'un antidépresseur, d'un antipsychotique et d'une benzodiazépine ou médicament apparenté est comptabilisée si elle apparaît dans la prescription en cours du patient à l'instauration de l'étude. La douleur est considérée lorsqu'il est mis en évidence dans le compte rendu semestriel une douleur chronique ; aucun questionnaire ou échelle n'étant prévu en routine dans le service. L'antécédent de transplantation rénale et l'inscription sur la liste d'attente de greffe sont comptabilisés s'ils apparaissent dans le compte-rendu semestriel du néphrologue (Cristalnet®).

Pour les patients traités par benzodiazépines, sont recueillis : la dénomination commune internationale (DCI) de la benzodiazépine, sa demi-vie, la dose utilisée, l'ancienneté de la prise (inférieure ou supérieure à 3 mois ; inférieure ou supérieure à 1 an), la spécialité du médecin ayant instauré ou renouvelé la benzodiazépine (néphrologue du service ou autres) et l'indication de la benzodiazépine (troubles anxieux, troubles du sommeil, autres ou non documentée). La demi-vie de la benzodiazépine est codée selon qu'elle soit inférieure à 24 heures (demi-vie courte et intermédiaire) ou supérieure à 24 heures (demi-vie longue). La dose utilisée est calculée en équivalent diazépam. La conversion en équivalent diazépam est réalisée selon le tableau d'équivalence des benzodiazépines du Pr. Ashton (190).

2.3 Définition de l'utilisation au long cours des benzodiazépines

L'utilisation au long cours de benzodiazépines est définie par une durée de prise supérieure à 3 mois. Pour l'évaluer, une analyse rétrospective des prescriptions est réalisée. Afin de limiter le risque d'erreur de classement des patients, l'analyse des prescriptions est confrontée avec les déclarations des médecins néphrologues du service ainsi qu'avec les déclarations des patients lors d'un entretien. L'entretien avec le patient a également permis de déceler une éventuelle utilisation de benzodiazépines provenant d'autres prescriptions non connues du service de dialyse. L'utilisation sur une courte période correspond à une durée de prescription inférieure à 3 mois, comme définie selon les recommandations d'utilisation des benzodiazépines. Les patients dont la prescription avait été initiée dans les 3 mois précédents le début de l'étude ont été inclus dans le groupe « consommateur sur une courte période ».

2.4 Entretiens avec les patients

Trois entretiens ont été réalisés pour chaque patient consommateur au long cours de benzodiazépines. Le premier entretien a permis d'évaluer leur état de dépendance aux benzodiazépines au moyen d'un questionnaire validé par la Haute Autorité de Santé (HAS) : l'Echelle Cognitive d'Attachement aux Benzodiazépines (ECAB). Lors d'un deuxième entretien, une information est donnée au patient. Cette information concerne l'utilisation au long cours des benzodiazépines (risque de dépendance, de diminution d'efficacité et d'effets indésirables) et les modalités d'arrêt de ce traitement. Elle se caractérise par une lettre remise et expliquée au patient (annexe 2). Enfin, le désir d'arrêt, ainsi que les motivations du patient justifiant sa décision, sont récoltés lors d'un troisième entretien. Pour l'évaluer, la question : « Êtes-vous prêt à diminuer ou arrêter votre consommation de BZD ? » est posée au patient. Les *verbatim* des patients relatifs à leur décision d'arrêter ou non leur consommation de benzodiazépines sont recueillis lors de cet entretien.

2.5 Analyses statistiques

Concernant l'analyse statistique, les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne et en écart-type (ET). Le test de Student a été utilisé pour comparer les caractéristiques des variables quantitatives. Lorsque le test de Student ne pouvait être utilisé car les variances n'étaient pas homogènes, le test de Mann-Whitney a été appliqué. Les variables qualitatives ont été exprimées en effectif et pourcentage et leur comparaison a été réalisée par le test du χ^2 . Lorsque le test du χ^2 n'était pas valide car les effectifs étaient inférieurs à cinq, le test de Fischer exact a été utilisé. Les variables ont été dichotomisées quand elles pouvaient l'être pour faciliter les comparaisons. Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme significative. Une analyse multivariée par régression logistique a été effectuée pour tester le lien entre les variables retrouvées significatives en univariée. Les résultats ont été exprimés sous forme d'Odds Ratio et de leurs intervalles de confiance à 95%. Les données ont été saisies et analysées à l'aide du logiciel SPSS 19.0 (Chicago, Inc).

3 Résultats

3.1 Description de la population

Le nombre total de patients était de 91 avec un âge moyen de 65,8 ans \pm 15,3 ans et des extrêmes allant de 23 à 90 ans (âge médian : 68 ans). Le sex-ratio homme/femme était de 1,8. Les patients ont une durée médiane de traitement par épuration extra-rénale de 4 ans. Les caractéristiques sociodémographiques et cliniques des patients sont décrites dans le Tableau 10.

Variable	Total (n=91)	Sans BZD (n=45)	Avec BZD (n=46)		
			> 3 mois (n=36)	< 3 mois (n=10)	
Âge (ans) ^a	65,8 ± 15,3	60,9 ± 16,1	70,5 ± 13,0	70,0 ± 13,3	72,4 ± 12,5
Sexe Masculin	63,7	66,7	60,9	63,9	50,0
Lieu de vie/entourage					
Seul au domicile	17,6	13,3	65,2	69,4	50,0
Non-seul au domicile	71,4	77,8	21,7	22,2	20,0
Institution	11,0	8,9	13,0	8,3	30,0
Activité					
Retraité	60,4	44,4	76,1	75,0	80,0
Actif	39,6	55,6	23,9	25,0	20,0
Avec emploi	11,0	20,0	2,2	2,8	0
Sans emploi	28,6	35,6	21,7	22,2	20,0
Maîtrise de la langue française	78	82,2	73,9	72,2	80,0
Ancienneté de l'EER (ans) ^a	7,2 ± 8,2	8,3 ± 9,5	6,1 ± 6,6	6,8 ± 7,2	3,7 ± 3,2
Antécédent de transplantation rénale	14,3	22,2	6,5	5,6	10,0
Inscription sur la liste d'attente de greffe rénale	22,0	33,3	10,9	11,1	10,0
Incapacité à la marche	46,2	31,1	60,9	63,9	50,0
Douleur	56,0	51,1	60,9	66,7	40,0
Tabac	11,0	15,6	6,5	8,3	0
Alcool	2,2	2,2	2,2	2,8	0
Diabète	44,0	26,7	60,9	52,8	90,0
HTA	69,2	64,4	73,9	69,4	90,0
Coronaropathies	28,6	26,7	30,4	27,8	40,0
Insuffisance cardiaque	39,6	35,6	43,5	36,1	70,0
Troubles neurologiques	6,6	4,4	8,7	5,6	20,0
Dépression	23,1	13,3	32,6	36,1	20,0
Présence d'un antidépresseur	16,5	11,1	21,7	25,0	10,0
Autres pathologies psychiatriques	4,4	2,2	6,5	5,6	10,0
Présence d'un antipsychotique	4,4	2,2	6,5	5,6	10,0
Cancer évolutif	7,7	6,7	8,7	11,1	0

BZD : benzodiazépines
EER : épuration extra-rénale
HTA : hypertension artérielle

^a Exprimé en moyenne ± écart-type (ET)
* ou d'un médicament apparenté

Tableau 10 : Les caractéristiques sociodémographiques et cliniques des patients selon la consommation en benzodiazépine.

3.2 Consommation de benzodiazépines

Quarante-six patients (50,5 %) consommaient au moins une benzodiazépine. Concernant ces molécules, une utilisation au long cours (supérieure à 3 mois) a été notée chez 36 patients, représentant 78,3 % des patients consommateurs de benzodiazépines. De plus, 71,8 % des patients les consommaient sur plus d'un an (n = 33). La prévalence de la consommation chronique de benzodiazépines chez l'ensemble des patients de notre étude est de 39,5 %. Le Tableau 10 décrit les caractéristiques sociodémographiques et cliniques des patients selon leur consommation en benzodiazépines.

Les benzodiazépines les plus consommées étaient le zopiclone (Imovane®), le zolpidem (Stilnox®), le bromazépam (Lexomil®) et l'alprazolam (Xanax®), représentant respectivement 45,7 %, 17,4 %, 15,2 % et 10,9 % de la consommation.

Concernant les caractéristiques relatives aux benzodiazépines et à leur utilisation chez les patients dialysés, 93,5 % des benzodiazépines utilisées ont une demi-vie inférieure à 24 heures (60,9 % pour les demi-vies courtes et 32,6 % pour les demi-vies intermédiaires) et 6,5 % une demi-vie supérieure à 24 heures. La dose moyenne consommée quotidiennement est de $13,3 \pm 17,0$ équivalents diazépam avec des extrêmes allant de 0,5 à 90 équivalents diazépam par jour. L'indication de la benzodiazépine n'est documentée dans le dossier patient que dans 21,7 % des cas. La répartition est la suivante : 15,2 % pour le traitement des troubles anxieux et 6,5 % pour le traitement des troubles du sommeil. Le renouvellement de la prescription de benzodiazépines est presque toujours effectué par le néphrologue (97,8 %). Il est réalisé par un autre médecin (psychiatre) uniquement pour un patient.

3.3 Facteurs associés à la consommation de benzodiazépines

Afin de déterminer les facteurs associés à la consommation de benzodiazépines, nous avons comparé les groupes avec et sans benzodiazépines. En analyse univariée, la consommation de benzodiazépines était favorisée par l'âge avancé, la retraite, le diabète, la dépression, l'incapacité à la marche et le fait de ne pas être inscrit sur la liste d'attente de greffe rénale. La consommation de benzodiazépines était moins fréquente chez les patients ayant déjà subi une transplantation rénale (Tableau 11). Seuls l'âge (OR = 1,044 ; IC [1,008–1,081] ; $p = 0,017$)

et le diabète (OR = 3,320 IC [1,278–8,621] ; $p = 0,014$) représentent les facteurs liés à la consommation de benzodiazépines en analyse multivariée.

Variable	Sans BZD	Avec BZD	Analyse univariée p	Avec BZD au long cours	
	n=45 (49,5 %)	n=46 (50,5 %)		n=36 (44,4 %)	Analyse univariée p
Age ^a (ans)	60,9 ± 16,1	70,5 ± 13,0	0,003	70,0 ± 13,3	0,008
Retraite (%)	44,4	76,1	0,002	75,0	0,005
Diabète (%)	26,7	60,9	< 0,001	52,8	0,016
Dépression (%)	13,3	32,6	0,029	36,1	0,016
Antécédent de transplantation rénale (%)	22,2	6,5	0,032	5,6	0,036
Inscription sur la liste d'attente de greffe rénale (%)	33,3	10,9	0,009	11,1	0,019
Incapacité à la marche (%)	31,1	60,9	0,004	63,9	0,003

BZD : benzodiazépine

^a Exprimé en moyenne ± écart-type (ET)

Tableau 11 : Les facteurs associés à la prise de benzodiazépines : comparaison des patients sans benzodiazépines avec les patients consommateurs de benzodiazépines (total et au long cours).

3.4 Facteurs associés à la consommation au long cours de benzodiazépines

Afin de déterminer les facteurs associés à une utilisation chronique de benzodiazépines, nous avons comparé le groupe de patients consommateurs au long cours avec d'une part, les patients non-consommateurs, et d'autre part, les patients consommateurs sur une courte période (respect des recommandations). Concernant la comparaison avec les patients non-consommateurs, en analyse univariée, la consommation au long cours de benzodiazépines était favorisée par l'âge avancé, la retraite, le diabète, la dépression, l'incapacité à la marche, le fait de ne pas être inscrit sur la liste d'attente de greffe rénale et le fait de ne pas avoir déjà été transplanté rénal (Tableau 11). Concernant la comparaison avec les patients consommateurs sur une courte période, en analyse univariée, la consommation au long cours de benzodiazépines était favorisée par une dose élevée de benzodiazépines ($p < 0,001$).

3.5 Démarche d'arrêt de la consommation de benzodiazépines

Vingt patients consommateurs au long cours (43,5 %) ont accepté de réaliser les entretiens. Sept patients (35 %) sont retrouvés dépendants d'après l'échelle cognitive d'attachement aux benzodiazépines. Au terme de l'étude, 12 patients (60 %) désiraient entreprendre une démarche d'arrêt des benzodiazépines, 6 patients (30 %) n'étaient pas prêts à entreprendre une telle démarche et 2 patients (10 %) n'arrivaient pas à prendre de décision. Plus de 80 % des patients désirant entreprendre une démarche d'arrêt ont déclaré avoir pris leur décision suite à l'information qu'ils ont reçue. Parmi les motivations des patients à vouloir arrêter les benzodiazépines, ont été identifiés par ordre de fréquence : la constatation d'effets indésirables de type trouble de l'attention (n=9), l'impression d'inefficacité (n=6), la peur de devenir dépendant (n=4), le sentiment de prendre trop de médicament (n=4), le sentiment de ne pas avoir besoin de prendre ce traitement (n=2). Concernant les motivations des patients à ne pas vouloir arrêter leur traitement, ont été identifiées par ordre de fréquence : la peur de moins bien dormir (n=8), la peur d'être plus angoissé (n=2) et la peur de changer leurs habitudes (n=2).

4 Discussion

Cette étude montre que la prévalence de la consommation de BZD chez les patients dialysés de notre groupement hospitalier est plus élevée que celle retrouvée en population générale (67,99). Ces résultats peuvent notamment s'expliquer par la plus grande fréquence des troubles anxieux et des troubles du sommeil chez les patients dialysés qu'en population générale (49,67). Elle apporte également les premières données concernant la consommation au long cours de BZD chez les patients dialysés avec une prévalence de 78,3 % à 3 mois et 71,8 % à un an. L'utilisation au long cours des BZD chez les patients dialysés est donc relativement importante. Cette constatation ne diffère pas de la tendance observée en population générale où la consommation au long cours est fréquente également (99,100,150,156). Ces résultats confirment la nécessité de rationaliser l'utilisation des benzodiazépines en optimisant le suivi et la durée de prescription des BZD et en apportant une information au patient concernant les risques d'une consommation chronique (166,184,189).

Plusieurs facteurs associés à la consommation au long cours décrits dans la littérature sont également identifiés dans l'étude : l'âge (99,100,150), l'antécédent de diabète (152,153,157). Elle montre également que la consommation au long cours est favorisée par une dose élevée de benzodiazépine et la présence d'une dépression et d'une incapacité à la marche. Il s'agit de résultats décrits dans la littérature relative à la population générale (151,152,156). Cette étude nous apporte de nouvelles informations concernant l'utilisation au long cours des benzodiazépines chez les patients dialysés. En effet, la non-inscription sur la liste d'attente de greffe et le fait d'avoir déjà subi une transplantation rénale sont plus fréquemment retrouvés chez les patients consommateurs au long cours. Il s'agit de facteurs pouvant être responsable de l'apparition de troubles anxieux.

Enfin, cette étude permet de constater que 60 % des patients consommateurs au long cours désirent entreprendre une démarche d'arrêt suite à l'information donnée concernant les risques d'une utilisation au long cours.

4.1 Consommation de benzodiazépines

Les benzodiazépines constituent une classe de médicaments fréquemment utilisés. En 2012, un français sur cinq consommait une benzodiazépine ou un médicament apparenté (99). La prévalence de la consommation chez les patients dialysés inclus dans notre étude est de 50,5 %. Elle est environ 2,5 fois plus élevée que celle retrouvée en population générale. Selon les études, cette prévalence se situe entre 15 % (99) et 18 % (67). Cette différence peut notamment s'expliquer par la plus grande fréquence des troubles anxieux et des troubles du sommeil chez les patients dialysés qu'en population générale (49,67) ; pathologies dont les benzodiazépines constituent actuellement le traitement le plus utilisé. Peu d'études décrivent la prévalence de l'utilisation des benzodiazépines chez les patients dialysés. Wyne *et al.* réalisent une revue de la littérature relative à la consommation d'opioïdes et de benzodiazépines chez les patients dialysés (105). Les résultats indiquent une prévalence de consommation des benzodiazépines de 8 à 26 % ; chiffres inférieurs à ceux retrouvés dans notre étude.

4.2 Consommation au long cours de benzodiazépines

Une utilisation au long cours est observée chez 78,3 % des patients dialysés consommateurs de benzodiazépines participant à notre étude. Une durée de prescription supérieure à 3 mois définit la consommation au long cours. Dans la majorité des cas, la benzodiazépine est prescrite depuis plus d'un an. Il n'est pas identifié d'études relatives à la consommation chronique de benzodiazépines chez les patients dialysés. En revanche, elle est étudiée en population générale, et particulièrement chez le sujet âgé. Le dernier rapport de l'ANSM faisant l'état des lieux de la consommation de benzodiazépines en France indique que l'utilisation au long cours est fréquente, avec près de 60 % des patients consommant leur traitement plus de 3 mois consécutifs en 2012 (99). Bourgeois *et al.* décrivent une prévalence de 50 % parmi les 1730 patients institutionnalisés en maison de retraite participant à leur étude (156). Lagnaoui *et al.* indiquent que 75,9 % des patients consommant une benzodiazépine l'utilisent sur une durée supérieure à 6 mois (100). Les résultats de notre étude sont en cohérence avec les chiffres retrouvés dans ces études puisque plus de 70 % de nos patients sont des utilisateurs chroniques. Isacson *et al.* réalisent un suivi sur 13 ans de la

consommation de benzodiazépines par des patients suisses. Parmi eux, 65 % poursuivent les benzodiazépines à 1 an (150). Dans notre étude, une durée de traitement supérieure à 1 an est identifiée chez 71,8 % des patients consommateurs de benzodiazépines.

4.3 Facteurs associés à la consommation de benzodiazépines

La particularité de notre étude réside dans le fait que la quasi-totalité des médecins prescrivant ou renouvelant un traitement par benzodiazépines sont des néphrologues (97,8 %). La prescription par des médecins spécialistes autres que des psychiatres, le manque d'informations données aux patients qui est associé à cette prescription ainsi que le manque d'harmonisation des pratiques de prise en charge de ces troubles psychologiques mineurs sont des facteurs de risque d'une utilisation au long cours identifiés par certains auteurs (102,150,158,165).

Les quatre benzodiazépines ou médicaments apparentés les plus utilisés dans notre étude sont le zopiclone, le zolpidem, le bromazépam et l'alprazolam, représentant près de 90 % de la consommation totale. Ces molécules sont également identifiées comme étant les plus consommées selon le dernier rapport de l'ANSM faisant l'état des lieux de la consommation de benzodiazépines en France (99). Il s'agit de benzodiazépines à demi-vie courte. Actuellement, les études relatives à l'association entre la demi-vie des benzodiazépines et le risque d'utilisation au long cours sont contradictoires et ne permettent pas d'incriminer préférentiellement les benzodiazépines à demi-vie courte ou longue comme facteur favorisant l'utilisation au long cours (158,162,163). Notre étude ne met pas en évidence d'association significative entre la consommation au long cours de benzodiazépines et leur demi-vie. En revanche, la dose de benzodiazépines utilisée est retrouvée significativement plus importante chez les patients traités au long cours par rapport aux patients traités sur une courte période. Certains auteurs montrent que plus la dose de benzodiazépines utilisée est importante, notamment à l'initiation du traitement, plus le risque de devenir un consommateur chronique est important (150,158).

Outre la dose de benzodiazépines utilisée, il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les patients consommateurs au long cours et les patients consommateurs sur une courte durée. La comparaison des patients non consommateurs avec d'une part

l'ensemble des patients traités par benzodiazépines et d'autre part les patients consommateurs au long cours a permis de mettre en évidence plusieurs facteurs pouvant influencer l'utilisation des benzodiazépines : l'âge avancé, la retraite, le diabète, la dépression, l'incapacité à la marche, le fait de ne pas être inscrit sur la liste d'attente de greffe et le fait d'avoir déjà subi une transplantation rénale. Qu'il s'agisse d'une utilisation au long cours ou non, une corrélation entre l'âge et la consommation de benzodiazépines est décrite dans la littérature : la prévalence des utilisateurs de benzodiazépines augmentant avec l'âge (99,100,150). La présence d'une pathologie chronique telle que le diabète est plus souvent retrouvée chez les consommateurs au long cours de benzodiazépines (152,153,157). La présence d'un syndrome dépressif associé est également identifiée dans d'autres études comme un facteur de risque de l'utilisation chronique de benzodiazépines (151,152,156). D'autres déterminants de la prise au long cours de benzodiazépines identifiés dans la littérature n'ont pas été mis en évidence dans notre étude. Il s'agit notamment du sexe féminin (100,150,153), de la présence d'une douleur chronique (156,159) et de la consommation de tabac et d'alcool (160,161). Zandstra *et al.* montrent dans leur étude que les patients utilisateurs chroniques ont une fréquence d'hospitalisation ou de consultation plus importante que les utilisateurs sur une courte période (152). La plupart des patients dialysés se rendent à l'hôpital trois fois par semaine pour leur séance de dialyse. Ce nombre important de venues à l'hôpital peut également expliquer la prévalence élevée qui est retrouvée dans notre étude concernant l'utilisation au long cours des benzodiazépines. D'autres facteurs pouvant favoriser la consommation de benzodiazépines au long cours ont été identifiés dans notre étude : l'incapacité à la marche, la non-inscription sur la liste d'attente de greffe et l'antécédent de transplantation. Il s'agit de résultats intéressants puisqu'ils n'ont pas encore été décrits dans la littérature. L'incapacité à la marche est plus fréquente chez les patients consommateurs de benzodiazépines au long cours que chez les patients non-consommateurs. L'incapacité à la marche chez les patients dialysés dans notre centre est fréquemment associée à la présence d'un diabète et plus particulièrement à la présence de l'une de ces complications, la poly neuropathie diabétique (1). Elle peut être responsable du pied diabétique et nécessiter une ou plusieurs amputations. Cette complication est d'autant plus importante que notre service est un centre dit « lourd » accueillant de fait les patients les plus graves (toutes pathologies confondues). Il convient cependant d'être prudent pour interpréter le résultat concernant l'incapacité à la marche. Le diabète étant associé à la fois à l'incapacité à

la marche mais également à la consommation au long cours de benzodiazépines, il peut constituer un facteur de confusion. Concernant les facteurs de prise au long cours spécifiques aux patients dialysés, l'ancienneté de la dialyse n'a pas été mise en évidence dans notre étude. Wyne *et al.* retrouvent une corrélation significative entre le nombre d'années passées en dialyse et la consommation chronique de benzodiazépines (105). Dans notre étude, les patients qui ne sont pas inscrits sur la liste d'attente de greffe ainsi que les patients ayant déjà bénéficié d'une transplantation rénale sont plus fréquemment consommateurs au long cours de benzodiazépines. Il s'agit de facteurs spécifiques des patients dialysés qui n'ont jusqu'alors pas été mis en évidence dans la littérature.

4.4 Démarche d'arrêt de la consommation de benzodiazépines

Le manque d'informations données au patient concernant l'utilisation des benzodiazépines est identifié comme un facteur de risque de la consommation au long cours en population générale. Les résultats de l'étude de Ribeiro *et al.* indiquent que 55 % des patients traités par benzodiazépines n'ont reçu aucune information de la part de leur médecin concernant leur traitement. Parmi les patients ayant reçu des informations, 22,5 % ne les ont pas comprises et seulement 15 % se souviennent des recommandations reçues (102). En population générale, l'utilisation d'une lettre d'information remise au patient concernant les risques d'une consommation chronique est une intervention efficace sur la réduction de l'utilisation des benzodiazépines (166,184,189). Au vu de l'apparente efficacité et de la faisabilité de ce type d'intervention, nous avons choisi dans notre étude de fournir une telle information au patient dialysé sous la forme d'une lettre expliquée au patient lors d'un entretien. Suite à cette intervention, 60 % des patients ayant accepté de participer aux entretiens déclarent vouloir entreprendre une démarche d'arrêt des benzodiazépines. L'intention d'arrêt exprimée par le patient est identifiée par GB. Ten Wolde comme un facteur prédictif robuste du succès du sevrage (176). Le résultat retrouvé dans notre étude permet également d'émettre l'hypothèse que ce type d'intervention est efficace sur la réduction de la consommation de benzodiazépines chez les patients dialysés. Pour confirmer cette hypothèse, un essai clinique contrôlé randomisé devra être envisagé. Il s'agit d'une piste de recherche intéressante qui s'inscrit dans la politique nationale de rationalisation de l'utilisation des benzodiazépines (99).

Durant le dernier entretien avec les patients, les *verbatim* relatifs aux motivations des patients concernant leurs décisions d'envisager ou non une démarche d'arrêt sont récoltés. La constatation d'effets indésirables (troubles de l'attention) et l'impression d'inefficacité sont les deux principales raisons évoquées par les patients pour justifier leur décision d'arrêter leur consommation. L'inefficacité des benzodiazépines prises au long cours est décrite dans la littérature (107,163). Pelissolo *et al.* mettent en évidence que plus de 90 % des patients atteints de troubles anxieux et/ou dépressifs sont encore symptomatiques malgré l'utilisation au long cours de benzodiazépines. Ces résultats sont confirmés par un récent communiqué de presse de l'HAS indiquant que la Commission de Transparence positionne les benzodiazépines hypnotiques et médicaments apparentés au plus bas niveau d'intérêt et revoit à la baisse le service médical rendu de ces médicaments dans la prise en charge des troubles sévères du sommeil (108).

Les *verbatim* relatifs aux motivations des patients à ne pas vouloir arrêter leur consommation de benzodiazépines sont identifiés. Ils indiquent que les patients ont peur de ne pas bien dormir, d'être plus angoissés ou de changer leurs habitudes. L'ensemble de ces données constituent une piste intéressante pour adapter au mieux la prise en charge de l'arrêt des benzodiazépines chez les patients dialysés.

4.5 Limites de l'étude

Notre étude comporte un certain nombre de limites. Tout d'abord, la taille de notre échantillon est relativement faible, notamment pour le groupe des patients utilisateurs sur une courte période (n=10). Il peut entraîner un manque de puissance. Le risque est de ne pas démontrer de différence entre les caractéristiques des deux groupes alors qu'elle peut exister dans la réalité. Ce manque de puissance peut expliquer le fait que l'analyse multivariée ne nous ai pas permis d'identifier des facteurs liés à la consommation au long cours parmi ceux retrouvés en univariée.

Ensuite, il convient d'être prudent concernant la comparaison des données de prévalence de consommation des benzodiazépines avec les études identifiées dans la littérature. En effet, la définition de la consommation de benzodiazépines n'est pas identique dans toutes les études, selon que le recueil soit effectué à partir des données de prescription, de dispensation ou

encore de consommation réelle (prenant en compte l'observance). La plupart des études utilisent les données de prescription. Nous avons fait le choix dans notre étude de confronter les données de prescription avec les déclarations des patients et des médecins afin de nous approcher au mieux de la consommation réelle et ainsi de ne pas la surestimer.

D'autre part, la définition de l'utilisation chronique de benzodiazépines n'est pas identique dans toutes les études, variant le plus souvent de 3 mois à un an. Nous avons défini l'utilisation au long cours selon une durée de prescription des benzodiazépines supérieure à 3 mois, en accord avec les recommandations décrites dans le résumé caractéristique du produit (RCP). Nous avons également calculé la prévalence d'utilisation au long cours sur un an. Les résultats sont relativement proches : 78,3 % ont une consommation supérieure à 3 mois et 71,8 % supérieure à 1 an. La durée d'exposition choisie ne modifie pas nos conclusions. De plus, nous avons comptabilisé dans le groupe « patients consommateurs sur une courte période », les patients dont le traitement par benzodiazépines a été instauré dans les 3 mois précédents le début de l'étude. En théorie, ce classement peut avoir comme conséquence de sous-estimer la prévalence de l'utilisation au long cours puisque parmi ces patients se trouvent potentiellement des sujets qui ne vont pas stopper leur consommation à 3 mois. En pratique, cet effet n'est pas important : une instauration de benzodiazépines dans les 3 mois précédents le début de l'étude n'a été identifiée que pour un patient.

Un biais relatif aux non-réponses est identifié dans notre étude. En effet, seuls 43,5 % des patients consommateurs au long cours ont accepté de participer aux entretiens. Pour certains patients, la non-participation peut être liée à la volonté de ne pas entreprendre une démarche d'arrêt. Cet effet peut être responsable d'une surestimation de la proportion de patient désirant entreprendre une démarche d'arrêt.

Enfin, il est important de souligner que les patients de notre étude sont dialysés en centre dit « lourd ». Ces patients présentent de fait plus de comorbidités et sont particulièrement à risque de développer des troubles anxieux ou du sommeil comparativement aux patients dialysés en unité médicalisée, en auto dialyse ou à domicile.

5 Conclusion

Dans le service de dialyse de notre groupement hospitalier, plus de la moitié des patients consomment une benzodiazépine. Une utilisation au long cours est identifiée chez la majorité des patients dialysés consommateurs de benzodiazépines. Comme dans la population générale, elle est notamment associée à l'âge du patient, à la présence d'un diabète et se trouve plus fréquente chez les patients atteints d'un syndrome dépressif ou étant en incapacité de marche. Le fait de ne pas être inscrit sur la liste d'attente de greffe rénales ou d'avoir déjà subi une transplantation rénale est plus fréquemment retrouvé chez les patients consommateurs au long cours. L'apport d'une information aux patients concernant les risques d'une consommation au long cours semble avoir un impact positif sur la décision des patients d'entreprendre une démarche d'arrêt des benzodiazépines.

CONCLUSION GÉNÉRALE

En France comme dans de nombreux pays, la consommation de benzodiazépines est importante, avec près d'un français sur cinq qui consomme chaque année une benzodiazépine ou un médicament apparenté. Les Autorisations de Mise sur le Marché de ces molécules préconisent des durées de traitement inférieures à 3 mois, en comprenant la période de réduction des doses. En pratique, ces recommandations sont rarement respectées et les patients sont le plus souvent exposés à ces molécules durant plusieurs mois, voire plusieurs années.

Les données d'exposition aux benzodiazépines chez les patients dialysés sont rares. Or ces patients sont particulièrement à risque de développer des troubles anxieux et / ou des troubles du sommeil du fait de l'impact psychologique lié à leur pathologie chronique, aux comorbidités qui lui sont associées ainsi qu'à la diminution de la qualité de vie observée chez ces patients.

Face à ce constat, les médecins néphrologues du service de dialyse de notre groupement hospitalier nous ont interpellés. Une réflexion à ce sujet a été engagée. Dans un premier temps, afin de mieux définir l'exposition aux benzodiazépines des patients dialysés, une étude est mise en place en collaboration avec l'équipe médicale. De part l'analyse des dossiers médicaux et des entretiens avec les patients dialysés, la prévalence et les facteurs associés à une utilisation au long cours des benzodiazépines sont déterminés. De plus, nous avons apporté aux patients consommateurs chroniques de benzodiazépines une information concernant les risques d'une telle exposition. L'évaluation du désir d'arrêt suite à cette intervention est également réalisée.

Les résultats de cette étude indiquent que plus de 50 % des patients sont exposés aux benzodiazépines. Ce chiffre est largement supérieur à l'exposition retrouvée en population générale. Plus de 70 % des patients dialysés exposés aux benzodiazépines les consomment au long cours (78,3 % des patients sont exposés sur des durées supérieures à 3 mois et 71.8 % sur des durées supérieures à 1 an). Cette tendance est également observée en population générale.

Plusieurs facteurs associés à la consommation au long cours chez les patients dialysés de notre étude sont identifiés. Il s'agit de l'âge, de l'activité du patient, des antécédents de diabète et de dépression, de l'incapacité à la marche, de la dose de benzodiazépine utilisée, du fait de ne pas être inscrit sur la liste d'attente de greffe rénale et de l'antécédent de transplantation rénale. L'âge avancé, l'antécédent de diabète et de dépression, la dose élevée de benzodiazépines sont également identifiés en population générale. En revanche, l'antécédent de transplantation et la non-inscription sur la liste d'attente de

greffe rénale sont des facteurs qui n'ont jamais été identifiés, probablement du fait d'un manque d'études relatives à l'exposition aux benzodiazépines chez les patients dialysés.

Au niveau national, des mesures visant à rationaliser l'utilisation des médicaments anxiolytiques et hypnotiques sont en cours d'élaboration par les autorités sanitaires. En effet, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament souhaite mettre en place un nouveau plan d'actions qui sera accompagné d'une campagne de communication vers les professionnels de santé mais également vers le grand public. Le 24 juillet dernier, la Commission de Transparence de la Haute Autorité de Santé revoyait à la baisse le service médical rendu des benzodiazépines hypnotiques et des médicaments apparentés, et préconisait une baisse de remboursement de ces molécules. Selon la Haute Autorité de Santé, le recours aux thérapies cognitivo-comportementales devrait être favorisé en première intention et la prescription d'hypnotiques ne devrait être envisagée qu'en cas d'échec et pour une courte période.

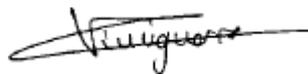
Finalement, les résultats de notre étude confirment la surexposition des patients aux benzodiazépines. Elle a permis d'engager une réflexion avec les médecins néphrologues du service de dialyse afin d'améliorer le bon usage des médicaments anxiolytiques et hypnotiques dans la prise en charge des troubles anxieux et des troubles du sommeil des patients dialysés. L'information donnée s'inscrit dans cette démarche et semble avoir un impact positif sur la décision du patient d'entreprendre une démarche d'arrêt des benzodiazépines. Une réévaluation des durées de traitement par benzodiazépine pourrait également être envisagée.

**Le Président du Jury,
(Nom et signature)**

Catherine Roubon


**VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Lyon, le**

**Vu, la directrice de l'ISPB – Faculté de Pharmacie de Lyon
Pour le Président de l'Université Claude Bernard**



Professeur Christine VINCIGUERRA



ANNEXES

Annexe 1. Echelle Cognitive d'Attachement aux Benzodiazépines (ECAB)

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

Annexe 2. Lettre d'information remise au patient

Courrier d'information de la part de l'équipe soignante

Lyon, le

Madame, Monsieur,

Parmi vos médicaments, une ou plusieurs benzodiazépines et/ou médicaments apparentés vous ont été prescrits: (*nom des BZD*).

L'analyse de votre dossier médical montre que nous pouvons réfléchir à une diminution ou un arrêt de ce médicament. Ces médicaments sont généralement prescrits pour vous aider dans une période, transitoire, difficile, mais leur prise au long cours ne présente aucun bénéfice. En effet, il est connu aujourd'hui que l'efficacité des benzodiazépines prescrites dans votre cas diminue fortement au fur et à mesure de leur utilisation. Il n'est d'ailleurs pas recommandé de prendre ces médicaments pendant une période supérieure à 12 semaines compte tenu de leurs effets indésirables.

Nous aimerions attirer votre attention sur ces effets indésirables. Ces médicaments peuvent rendre dépendant. Ils peuvent provoquer des chutes, une altération des fonctions cognitives (troubles de la mémoire, ralentissement...) et une diminution de l'attention et des réflexes. Enfin, des troubles du sommeil peuvent également être observés lors d'une utilisation au long cours des benzodiazépines.

Si vous le souhaitez nous pouvons envisager ensemble une diminution de posologie. Cette diminution se ferait alors progressivement dans le cadre d'un suivi médical, voire éventuellement dans le cadre d'un suivi spécialisé si vous le souhaitez.

Bien entendu nous nous tenons à votre disposition pour répondre à toutes vos questions, et vous prions de croire, Madame, Monsieur, à l'expression de nos sentiments dévoués.

Noms et signatures des médecins

BIBLIOGRAPHIE

1. HAS. Guide du parcours de soins. Maladie rénale chronique de l'adulte. Février 2012. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parcours_de_soins_mrc_web.pdf, consulté le 10 mai 2014
2. Ministère de la Santé, de la Jeunesse, des Sports et de la Vie Associative. Plan 2007 - 2011 pour l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques. 15 mesures. Avril 2007. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan2007_2011.pdf, consulté le 28 juin 2014
3. Man R TM, Jungers P. L'hémodialyse de suppléance. 2ème édition. Paris: Flammarion médecine-sciences; 2010. 229 p.
4. Jacquelinet C, Briançon S. Le Réseau épidémiologie et information en néphrologie (Rein) : un registre national des traitements de suppléance de l'insuffisance rénale chronique. Numéro thématique. L'insuffisance rénale chronique. 2005. 185-7 p. http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=2990, consulté le 28 juin 2014
5. Couchoud C, au nom du groupe de pilotage du Rein. Réseau épidémiologique et information en néphrologie. Objectifs et organisation du REIN. Nephrol Ther. juin 2009;5, Supplement 2:S145-53.
6. Agence de la Biomédecine. Réseau, Epidémiologie, Information, Néphrologie (REIN). Registre français des traitements de suppléance de l'insuffisance rénale chronique. Rapport annuel 2012. http://www.soc-nephrologie.org/PDF/enephro/registres/rapport_2012/rapport_2012.pdf, consulté le 14 juillet 2014
7. Laville M. Numéro thématique-L'insuffisance rénale chronique terminale en France. <http://fulltext.bdsp.ehesp.fr/Invs/BEH/2010/09-10/1.pdf>, consulté le 23 juin 2014
8. Macron-Nogues F, Vernay M, Ekong E, Thiard B, Salanave B, Fender P, et al. La prévalence de l'insuffisance rénale chronique terminale traitée par dialyse en France. Prat Organ Soins. 2007;38(2):103-9.
9. Simon P. Épidémiologie de l'HTA en dialyse. Nephrol Ther. oct 2007;3, Supplement 3:S143-9.
10. ANAES. Méthodes d'évaluation du risque cardio-vasculaire global. Juin 2004. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Risque_cardio_vasculaire_rap.pdf, consulté le 16 juillet 2014
11. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. Circulation. 28 sept 1999;100(13):1481-92.
12. HAS. Généralisation 2012 du recueil des indicateurs Qualité de la prise en charge des patients hémodialysés chroniques. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-05/ipaqs_3-consignes_dia.pdf, consulté le 16 juillet 2014

13. HAS. Les indicateurs pour l'amélioration de la qualité et sécurité des soins en hémodialyse. Mai 2014. http://www.sfdial.org/html/pdf/rapports/IPAQSS_suivi_anemie.pdf , consulté le 17 juillet 2014
14. Maglakelidze N, Pantsulaia T, Tchokhanelidze I, Managadze L, Chkhotua A. Assessment of health-related quality of life in renal transplant recipients and dialysis patients. *Transplant Proc.* févr 2011;43(1):376-9.
15. Franke GH, Reimer J, Philipp T, Heemann U. Aspects of quality of life through end-stage renal disease. *Qual Life Res.* mars 2003;12(2):103-15.
16. Boini S, Bloch J, Briançon S. Surveillance de la qualité de vie des sujets atteints d'insuffisance rénale chronique terminale: Rapport qualité de vie – REIN Volet dialyse 2005. *Nephrol Ther.* mai 2009;5, Supplement 3:S177-237.
17. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med.* 2 déc 1999;341(23):1725-30.
18. Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, Bello A, Browne S, Jadhav D, et al. Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *Am J Transpl.* oct 2011;11(10):2093-109.
19. Gentile S, Delarozière J-C, Fernandez C, Tardieu S, Devictor B, Dussol B, et al. Qualité de vie et insuffisance rénale chronique terminale: le point sur les différents questionnaires existants. *Néphrologie.* 2003;24(6):291-9.
20. Maor Y, King M, Olmer L, Mozes B. A comparison of three measures: the time trade-off technique, global health-related quality of life and the SF-36 in dialysis patients. *J Clin Epidemiol.* juin 2001;54(6):565-70.
21. Rettig RA, Sadler JH, Meyer KB, Wasson JH, Parkerson Jr GR, Kantz B, et al. Assessing health and quality of life outcomes in dialysis: A report on an institute of medicine workshop. *Am J Kidney Dis.* juill 1997;30(1):140-55.
22. Edgell ET, Coons SJ, Carter WB, Kallich JD, Mapes D, Damush TM, et al. A review of health-related quality-of-life measures used in end-stage renal disease. *Clin Ther.* sept 1996;18(5):887-938.
23. Gentile S, Delarozière JC, Fernandez C, Tardieu S, Devictor B, Dussol B, et al. Qualité de vie et insuffisance rénale chronique terminale : le point sur les différents questionnaires existants. *Nephrol.* 2003;24(6):291-299
24. Boini S, Lepage A, Loos Ayav C, Français P, Ecosse E, Briançon S. Mesure de la qualité de vie dans l'insuffisance rénale chronique terminale: Adaptation transculturelle et validation du questionnaire spécifique Kidney Disease Quality of Life. *Nephrol Ther.* oct 2007;3(6):372-83.
25. Lepage A, Mesbah M, Marquis P. Analyse préliminaire des propriétés psychométriques de la version française d'un questionnaire international de mesure de qualité de vie: le MOS SF-36 (versions 1.1). *Rev Epidemiol Sante.* 1995;43(4):371-9.

26. Leplège A, Ecosse E, Coste J, Pouchot J, Perneger T. Le questionnaire MOS SF-36: manuel de l'utilisateur et guide d'interprétation des scores. De Boeck Secundair; 2001. 166 p.
27. Evans RW, Manninen DL, Garrison LP, Hart LG, Blagg CR, Gutman RA, et al. The Quality of Life of Patients with End-Stage Renal Disease. *N Engl J Med.* 28 févr 1985;312(9):553-9.
28. Cleary J, Drennan J. Quality of life of patients on haemodialysis for end-stage renal disease. *J Adv Nurs.* 1 sept 2005;51(6):577-86.
29. Merkus MP, Jager KJ, Dekker FW, Boeschoten EW, Stevens P, Krediet RT. Quality of life in patients on chronic dialysis: Self-assessment 3 months after the start of treatment. *Am J Kidney Dis.* avr 1997;29(4):584-92.
30. Bayoumi M, Al Harbi A, Al Suwaida A, Al Ghonaim M, Al Wakeel J, Mishkiry A. Predictors of quality of life in hemodialysis patients. *Saudi J Kidney Transpl.* mars 2013;24(2):254-9.
31. Donciu M-D, Tasmoc A, Dumea R, Hogas S, Voroneanu L, Siriopol MD, et al. A cross-sectional study regarding the impact of end-stage renal disease on quality of life. *Rev Med Chir.* déc 2013;117(4):908-15.
32. Perneger TV, Leski M, Chopard-Stoermann C, Martin P-Y. Assessment of health status in chronic hemodialysis patients. *J Nephrol.* avr 2003;16(2):252-9.
33. Mingardi G, Cornalba L, Cortinovic E, Ruggiata R, Mosconi P, Apolone G. Health-related quality of life in dialysis patients. A report from an Italian study using the SF-36 Health Survey. DIA-QOL Group. *Nephrol Dial Transpl.* juin 1999;14(6):1503-10.
34. Unruh M, Benz R, Greene T, Yan G, Beddhu S, DeVita M, et al. Effects of hemodialysis dose and membrane flux on health-related quality of life in the HEMO Study. *Kidney Int.* juill 2004;66(1):355-66.
35. Blake C, Codd MB, Cassidy A, O'Meara YM. Physical function, employment and quality of life in end-stage renal disease. *J Nephrol.* avr 2000;13(2):142-9.
36. Lamping DL, Constantinovici N, Roderick P, Normand C, Henderson L, Harris S, et al. Clinical outcomes, quality of life, and costs in the North Thames Dialysis Study of elderly people on dialysis: a prospective cohort study. *Lancet.* 4 nov 2000;356(9241):1543-50.
37. Mandoorah QM, Shaheen FA, Mandoorah SM, Bawazir SA, Alshohaib SS. Impact of demographic and comorbid conditions on quality of life of hemodialysis patients: a cross-sectional study. *Saudi J Kidney Transpl.* mars 2014;25(2):432-7.
38. Wong G, Howard K, Chapman J, Pollock C, Chadban S, Salkeld G, et al. How do people with chronic kidney disease value cancer-related quality of life? *Nephrology.* janv 2012;17(1):32-41.
39. Cameron JJ, Whiteside C, Katz J, Devins GM. Differences in quality of life across renal replacement therapies: A meta-analytic comparison. *Am J Kidney Dis.* avr 2000;35(4):629-37.
40. Valderrábano F, Jofre R, López-Gómez JM. Quality of life in end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis.* sept 2001;38(3):443-64.

41. Moreno F, Sanz-Guajardo D, López-Gómez JM, Jofre R, Valderrábano F. Increasing the hematocrit has a beneficial effect on quality of life and is safe in selected hemodialysis patients. Spanish Cooperative Renal Patients Quality of Life Study Group of the Spanish Society of Nephrology. *J Am Soc Nephrol.* févr 2000;11(2):335-42.
42. Moreno F, López Gomez JM, Sanz-Guajardo D, Jofre R, Valderrábano F. Quality of life in dialysis patients. A spanish multicentre study. Spanish Cooperative Renal Patients Quality of Life Study Group. *Nephrol Dial Transpl.* 1996;11 Suppl 2:125-9.
43. Evans RW, Rader B, Manninen DL. The quality of life of hemodialysis recipients treated with recombinant human erythropoietin. Cooperative Multicenter EPO Clinical Trial Group. *J Am Med Assoc.* 9 févr 1990;263(6):825-30.
44. Harris LE, Luft FC, Rudy DW, Tierney WM. Clinical Correlates of Functional Status in Patients With Chronic Renal Insufficiency. *Am J Kidney Dis.* févr 1993;21(2):161-6.
45. Patte D. La qualité de vie des patients traités pour insuffisance rénale chronique terminale. *Presse Med.* 1998;27(29):1499-505.
46. McClellan WM, Anson C, Birkeli K, Tuttle E. Functional status and quality of life: predictors of early mortality among patients entering treatment for end stage renal disease. *J Clin Epidemiol.* 1991;44(1):83-9.
47. DeOreo PB. Hemodialysis patient-assessed functional health status predicts continued survival, hospitalization, and dialysis-attendance compliance. *Am J Kidney Dis.* août 1997;30(2):204-12.
48. Härter M, Woll S, Wunsch A, Bengel J, Reuter K. Screening for mental disorders in cancer, cardiovascular and musculoskeletal diseases. Comparison of HADS and GHQ-12. *Soc Psych Psych Epid.* janv 2006;41(1):56-62.
49. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW, Monahan PO, Löwe B. Anxiety disorders in primary care: prevalence, impairment, comorbidity, and detection. *Ann Intern Med.* 6 mars 2007;146(5):317-25.
50. Sareen J, Cox BJ, Clara I, Asmundson GJG. The relationship between anxiety disorders and physical disorders in the U.S. National Comorbidity Survey. *Depress Anxiety.* 2005;21(4):193-202.
51. Kimmel PL. Psychosocial factors in dialysis patients. *Kidney Int.* avr 2001;59(4):1599-613.
52. Watnick S, Kirwin P, Mahnensmith R, Concato J. The prevalence and treatment of depression among patients starting dialysis. *Am J Kidney Dis.* janv 2003;41(1):105-10.
53. Lopes AA, Bragg J, Young E, Goodkin D, Mapes D, Combe C, et al. Depression as a predictor of mortality and hospitalization among hemodialysis patients in the United States and Europe. *Kidney Int.* juill 2002;62(1):199-207.
54. Feroze U, Martin D, Kalantar-Zadeh K, Kim JC, Reina-Patton A, Kopple JD. Anxiety and depression in maintenance dialysis patients: preliminary data of a cross-sectional study and brief literature review. *J Ren Nutr.* janv 2012;22(1):207-10.

55. Preljevic VT, Osthus TBH, Sandvik L, Opjordsmoen S, Nordhus IH, Os I, et al. Screening for anxiety and depression in dialysis patients: comparison of the Hospital Anxiety and Depression Scale and the Beck Depression Inventory. *J Psychosom Res.* août 2012;73(2):139-44.
56. Ng HJ, Tan WJ, Mooppil N, Newman S, Griva K. Prevalence and patterns of depression and anxiety in hemodialysis patients: A 12-month prospective study on incident and prevalent populations. *Br J Health Psychol.* 1 mai 2014;n/a - n/a.
57. Untas A, Aguirrezabal M, Chauveau P, Leguen E, Combe C, Rascle N. Anxiety and depression in hemodialysis: validation of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). *Nephrol Ther.* juin 2009;5(3):193-200.
58. Cukor D, Coplan J, Brown C, Friedman S, Newville H, Safier M, et al. Anxiety Disorders in Adults Treated by Hemodialysis: A Single-Center Study. *Am J Kidney Dis.* juill 2008;52(1):128-36.
59. Preljevic VT, Osthus TBH, Os I, Sandvik L, Opjordsmoen S, Nordhus IH, et al. Anxiety and depressive disorders in dialysis patients: association to health-related quality of life and mortality. *Gen Hosp Psychiatry.* déc 2013;35(6):619-24.
60. Preljevic VT, Osthus TBH, Sandvik L, Bringager CB, Opjordsmoen S, Nordhus IH, et al. Psychiatric disorders, body mass index and C-reactive protein in dialysis patients. *Gen Hosp Psychiatry.* oct 2011;33(5):454-61.
61. Zhang M, Kim JC, Li Y, Shapiro BB, Porszasz J, Bross R, et al. Relation between anxiety, depression, and physical activity and performance in maintenance hemodialysis patients. *J Ren Nutr.* juill 2014;24(4):252-60.
62. Taskapan H, Ates F, Kaya B, Emul M, Kaya M, Taskapan C, et al. Psychiatric disorders and large interdialytic weight gain in patients on chronic haemodialysis. *Nephrol Carlton Vic.* févr 2005;10(1):15-20.
63. Rocha Augusto C, Krzesinski J-M, Warling X, Smelten N, Étienne A-M. Intérêt des interventions psychologiques en dialyse : étude exploratoire. *Nephrol Ther.* juill 2011;7(4):211-8.
64. Douma Maiga D, Ide A, Larabou H, Seyni H, Sidikou A. La dépression et de l'anxiété chez les patients en hémodialyse chronique à l'Hôpital national de Lamordé (Niger): Prévalence et moment de survenue au cours de la vie en hémodialyse. *Perspect Psy.* déc 2013;52(4):366-70.
65. Oyekçin DG, Gülpek D, Sahin EM, Mete L. Depression, anxiety, body image, sexual functioning, and dyadic adjustment associated with dialysis type in chronic renal failure. *Int J Psychiatry Med.* 2012;43(3):227-41.
66. Murtagh FEM, Addington-Hall J, Higginson IJ. The prevalence of symptoms in end-stage renal disease: a systematic review. *Adv Chronic Kidney Dis.* janv 2007;14(1):82-99.
67. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry.* juin 2005;62(6):617-27.

68. Feroze U, Martin D, Reina-Patton A, Kalantar-Zadeh K, Kopple JD. Mental health, depression, and anxiety in patients on maintenance dialysis. *Iran J Kidney Dis.* juill 2010;4(3):173-80.
69. Cukor D, Ver Halen N, Fruchter Y. Anxiety and Quality of Life in ESRD. *Semin Dial.* 1 mai 2013;26(3):265-8.
70. Devémy N, Antoine P, Grenier J-L, Beaune D. Étude exploratoire des stressseurs relatifs aux maladies somatiques chroniques : identification des dimensions et analyse des liens avec la qualité de vie. *Eur Rev App Psycho.* juin 2006;56(2):83-93.
71. Njah M, Nasr M, Dhia NB. Morbidité anxio-dépressive chez le patient hémodialysé. *Néphrologie.* 2001;22(7):353-7.
72. Roques M, Pourrat J. Dans l'entre deux de la création de la fistule et de la mise en dialyse : un moment propice pour l'accompagnement du patient ? *Nephrol Ther.* juill 2011;7(4):207-10.
73. Sabry AA, Abo-Zenah H, Wafa E, Mahmoud K, El-Dahshan K, Hassan A, et al. Sleep disorders in hemodialysis patients. *Saudi J Kidney Transpl.* mars 2010;21(2):300-5.
74. Merlino G, Piani A, Dolso P, Adorati M, Cancelli I, Valente M, et al. Sleep disorders in patients with end-stage renal disease undergoing dialysis therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 1 janv 2006;21(1):184-90.
75. Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev.* avr 2002;6(2):97-111.
76. Chen W-C, Lim P-S, Wu W-C, Chiu H-C, Chen C-H, Kuo H-Y, et al. Sleep behavior disorders in a large cohort of chinese (Taiwanese) patients maintained by long-term hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* août 2006;48(2):277-84.
77. Jurado-Gamez B, Martin-Malo A, Alvarez-Lara MA, Muñoz L, Cosano A, Aljama P. Sleep disorders are underdiagnosed in patients on maintenance hemodialysis. *Nephron Clin Pract.* 2007;105(1):c35-42.
78. Jung HH, Lee JH, Baek HJ, Kim SJ, Lee JJ. Nocturnal Hypoxemia and Periodic Limb Movement Predict Mortality in Patients on Maintenance Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* sept 2010;5(9):1607-13.
79. Hohl-Radke F, Aedtner F, Domröse U, Neumann KH, Staedt J. Restless legs syndrome in patients on dialysis for kidney insufficiency: effect of medication. *Dtsch Med Wochenschr.* janv 2008;133(3):71-5.
80. Rijsman RM, de Weerd AW, Stam CJ, Kerkhof GA, Rosman JB. Periodic limb movement disorder and restless legs syndrome in dialysis patients. *Nephrol Carlton Vic.* déc 2004;9(6):353-61.
81. Perl J, Unruh ML, Chan CT. Sleep disorders in end-stage renal disease: « Markers of inadequate dialysis »? *Kidney Int.* nov 2006;70(10):1687-93.
82. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 29 avr 1993;328(17):1230-5.

83. Novak M, Shapiro CM, Mendelssohn D, Mucsi I. Diagnosis and management of insomnia in dialysis patients. *Semin Dial.* févr 2006;19(1):25-31.
84. Edalat-Nejad M, Qlich-Khani M. Quality of life and sleep in hemodialysis patients. *Saudi J Kidney Transpl.* mai 2013;24(3):514-8.
85. Masoumi M, Naini AE, Aghaghazvini R, Amra B, Gholamrezaei A. Sleep quality in patients on maintenance hemodialysis and peritoneal dialysis. *Int J Prev Med.* févr 2013;4(2):165-72.
86. Theofilou P. Association of insomnia symptoms with kidney disease quality of life reported by patients on maintenance dialysis. *Psychol Health Med.* 2013;18(1):70-8.
87. Wang M-Y, Chan S-F, Chang L-I, Chen T-H, Tsai P-S. Better sleep quality in chronic haemodialyzed patients is associated with morning-shift dialysis: a cross-sectional observational study. *Int J Nurs Stud.* nov 2013;50(11):1468-73.
88. Koch BCP, Nagtegaal JE, Kerkhof GA, ter Wee PM. Circadian sleep-wake rhythm disturbances in end-stage renal disease. *Nat Rev Nephrol.* juill 2009;5(7):407-16.
89. Bilgic A, Akgul A, Sezer S, Arat Z, Ozdemir FN, Haberal M. Nutritional status and depression, sleep disorder, and quality of life in hemodialysis patients. *J Ren Nutr.* nov 2007;17(6):381-8.
90. Gusbeth-Tatomir P, Boisteanu D, Seica A, Buga C, Covic A. Sleep disorders: a systematic review of an emerging major clinical issue in renal patients. *Int Urol Nephrol.* 2007;39(4):1217-26.
91. Unruh ML, Buysse DJ, Dew MA, Evans IV, Wu AW, Fink NE, et al. Sleep quality and its correlates in the first year of dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* juill 2006;1(4):802-10.
92. Association AP. *DSM-IV-TR: manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux.* Elsevier Masson; 2004. 1146 p.
93. Michelini S, Cassano GB, Frare F, Perugi G. Long-term use of benzodiazepines: tolerance, dependence and clinical problems in anxiety and mood disorders. *Pharmacopsychiatry.* juill 1996;29(4):127-34.
94. Ashton H. The diagnosis and management of benzodiazepine dependence. *Curr Opin Psychiatr.* mai 2005;18(3):249-55.
95. Petrovic M, Mariman A, Warie H, Afschrift M, Pevernagie D. Is there a rationale for prescription of benzodiazepines in the elderly? Review of the literature. *Acta Clin Belg.* févr 2003;58(1):27-36.
96. Voyer P, McCubbin M, Cohen D, Lauzon S, Collin J, Boivin C. Unconventional indicators of drug dependence among elderly long-term users of benzodiazepines. *Issues Ment Health Nurs.* sept 2004;25(6):603-28.
97. Llorente MD, David D, Golden AG, Silverman MA. Defining patterns of benzodiazepine use in older adults. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2000;13(3):150-60.

98. HAS. Recommandations professionnelles. Modalité d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé. Octobre 2007. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/recommandations_bzd - version finale 2008.pdf consulté le 18 mars 2014
99. ANSM. Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. Décembre 2013 <http://www.west-info.eu/files/ANSM-état-des-lieux-de-la-consommation-des-benzodiazépines-en-France-20131.pdf>, consulté le 18 mars 2014
100. Lagnaoui R, Depont F, Fourrier A, Abouelfath A, Bégaud B, Verdoux H, et al. Patterns and correlates of benzodiazepine use in the French general population. *Eur J Clin Pharmacol.* sept 2004;60(7):523-9.
101. Alonso F, Esteban C, Montoro L, Tortosa F. Psychotropic drugs and driving: prevalence and types. *Ann Gen Psychiatry.* 2014;13:14.
102. Ribeiro CS, Azevedo RCS, Silva VF da, Botega NJ. Chronic use of diazepam in primary healthcare centers: user profile and usage pattern. *Sao Paulo Med J.* 6 sept 2007;125(5):270-4.
103. Neutel CI. The epidemiology of long-term benzodiazepine use. *Int Rev Psychiatry.* juin 2005;17(3):189-97.
104. Ciuna A, Andretta M, Corbari L, Levi D, Mirandola M, Sorio A, et al. Are we going to increase the use of antidepressants up to that of benzodiazepines? *Eur J Clin Pharmacol.* nov 2004;60(9):629-34.
105. Wyne A, Rai R, Cuerden M, Clark WF, Suri RS. Opioid and benzodiazepine use in end-stage renal disease: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol.* févr 2011;6(2):326-33.
106. Pélioso A, Maniere F, Boutges B, Allouche M, Richard-Berthe C, Corruble E. Troubles anxieux et dépressifs chez 4 425 patients consommateurs de benzodiazépines au long cours en médecine générale. *L'Encéphale.* févr 2007;33(1):32-8.
107. Kales A, Bixler EO, Soldatos CR, Vela-Bueno A, Jacoby J, Kales JD. Quazepam and flurazepam: long-term use and extended withdrawal. *Clin Pharmacol Ther.* déc 1982;32(6):781-8.
108. HAS - Benzodiazépines hypnotiques au long cours : un intérêt thérapeutique limité. Communiqué de presse du 24 juillet 2014. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1756665/fr/benzodiazepines-hypnotiques-au-long-cours-un-interet-therapeutique-limite , consulté le 11 août 2014
109. Gales BJ, Menard SM. Relationship between the administration of selected medications and falls in hospitalized elderly patients. *Ann Pharmacother.* avr 1995;29(4):354-8.
110. Maxwell CJ, Neutel CI, Hirdes JP. A prospective study of falls after benzodiazepine use: a comparison of new and repeat use. *Pharmacoepidem Drug Saf.* janv 1997;6(1):27-35.
111. Neutel CI, Hirdes JP, Maxwell CJ, Patten SB. New evidence on benzodiazepine use and falls: the time factor. *Age Ageing.* juill 1996;25(4):273-8.

112. Frels C, Williams P, Narayanan S, Gariballa SE. Iatrogenic causes of falls in hospitalised elderly patients: a case-control study. *Postgrad Med J.* août 2002;78(922):487-9.
113. Ryyänen OP, Kivelä SL, Honkanen R, Laippala P, Saano V. Medications and chronic diseases as risk factors for falling injuries in the elderly. *Scand J Soc Med.* déc 1993;21(4):264-71.
114. Passaro A, Volpato S, Romagnoni F, Manzoli N, Zuliani G, Fellin R. Benzodiazepines with different half-life and falling in a hospitalized population: The GIFA study. *J Clin Epidemiol.* déc 2000;53(12):1222-9.
115. Ray WA, Thapa PB, Gideon P. Benzodiazepines and the risk of falls in nursing home residents. *J Am Geriatr Soc.* juin 2000;48(6):682-5.
116. Pariente A, Dartigues J-F, Benichou J, Letenneur L, Moore N, Fourrier-Réglat A. Benzodiazepines and injurious falls in community dwelling elders. *Drugs Aging.* 2008;25(1):61-70.
117. Landi F, Onder G, Cesari M, Barillaro C, Russo A, Bernabei R, et al. Psychotropic medications and risk for falls among community-dwelling frail older people: an observational study. *J Gerontol Biol.* mai 2005;60(5):622-6.
118. Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME. Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis: I. Psychotropic drugs. *J Am Geriatr Soc.* janv 1999;47(1):30-9.
119. Pierfitte C, Macouillard G, Thicoïpe M, Chaslerie A, Pehourcq F, Aïssou M, et al. Benzodiazepines and hip fractures in elderly people: case-control study. *BMJ- Brit Med J.* 24 mars 2001;322(7288):704-8.
120. Sgadari A, Lapane KL, Mor V, Landi F, Bernabei R, Gambassi G. Oxidative and nonoxidative benzodiazepines and the risk of femur fracture. The Systematic Assessment of Geriatric Drug Use Via Epidemiology Study Group. *J Clin Psychopharmacol.* avr 2000;20(2):234-9.
121. Wysowski DK, Baum C, Ferguson WJ, Lundin F, Ng MJ, Hammerstrom T. Sedative-hypnotic drugs and the risk of hip fracture. *J Clin Epidemiol.* janv 1996;49(1):111-3.
122. Wang PS, Bohn RL, Glynn RJ, Mogun H, Avorn J. Zolpidem use and hip fractures in older people. *J Am Geriatr Soc.* déc 2001;49(12):1685-90.
123. Wagner AK, Zhang F, Soumerai SB, Walker AM, Gurwitz JH, Glynn RJ, et al. Benzodiazepine use and hip fractures in the elderly: who is at greatest risk? *Arch Intern Med.* 26 juill 2004;164(14):1567-72.
124. Herings RM, Stricker BH, de Boer A, Bakker A, Sturmans F. Benzodiazepines and the risk of falling leading to femur fractures. Dosage more important than elimination half-life. *Arch Intern Med.* 11 sept 1995;155(16):1801-7.
125. Wang PS, Bohn RL, Glynn RJ, Mogun H, Avorn J. Hazardous benzodiazepine regimens in the elderly: effects of half-life, dosage, and duration on risk of hip fracture. *Am J Psychiatry.* juin 2001;158(6):892-8.

126. Schneeweiss S, Wang PS. Claims data studies of sedative-hypnotics and hip fractures in older people: exploring residual confounding using survey information. *J Am Geriatr Soc.* juin 2005;53(6):948-54.
127. Tamblyn R, Abrahamowicz M, du Berger R, McLeod P, Bartlett G. A 5-year prospective assessment of the risk associated with individual benzodiazepines and doses in new elderly users. *J Am Geriatr Soc.* févr 2005;53(2):233-41.
128. Wagner AK, Ross-Degnan D, Gurwitz JH, Zhang F, Gilden DB, Cosler L, et al. Effect of New York State regulatory action on benzodiazepine prescribing and hip fracture rates. *Ann Intern Med.* 16 janv 2007;146(2):96-103.
129. Van der Hooft CS, Schoofs MW, Ziere G, Hofman A, Pols HAP, Sturkenboom MCJM, et al. Inappropriate benzodiazepine use in older adults and the risk of fracture. *Br J Clin Pharmacol.* août 2008;66(2):276-82.
130. Takkouche B, Montes-Martínez A, Gill SS, Etminan M. Psychotropic medications and the risk of fracture: a meta-analysis. *Drug Saf.* 2007;30(2):171-84.
131. McGwin G, Sims RV, Pulley L, Roseman JM. Relations among chronic medical conditions, medications, and automobile crashes in the elderly: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol.* 1 sept 2000;152(5):424-31.
132. Engeland A, Skurtveit S, Mørland J. Risk of road traffic accidents associated with the prescription of drugs: a registry-based cohort study. *Ann Epidemiol.* août 2007;17(8):597-602.
133. Gustavsen I, Bramness JG, Skurtveit S, Engeland A, Neutel I, Morland J. Road traffic accident risk related to prescriptions of the hypnotics zopiclone, zolpidem, flunitrazepam and nitrazepam. *Sleep Med.* déc 2008;9(8):818-22.
134. Longo MC, Hunter CE, Lokan RJ, White JM, White MA. The prevalence of alcohol, cannabinoids, benzodiazepines and stimulants amongst injured drivers and their role in driver culpability: part ii: the relationship between drug prevalence and drug concentration, and driver culpability. *Accid Anal Prev.* sept 2000;32(5):623-32.
135. Orriols L, Philip P, Moore N, Castot A, Gadegbeku B, Delorme B, et al. Benzodiazepine-like hypnotics and the associated risk of road traffic accidents. *Clin Pharmacol Ther.* avr 2011;89(4):595-601.
136. Hemmelgarn B, Suissa S, Huang A, Boivin JF, Pinard G. Benzodiazepine use and the risk of motor vehicle crash in the elderly. *JAMA J Am Med Assoc.* 2 juill 1997;278(1):27-31.
137. Barbone F, McMahon AD, Davey PG, Morris AD, Reid IC, McDevitt DG, et al. Association of road-traffic accidents with benzodiazepine use. *Lancet.* 24 oct 1998;352(9137):1331-6.
138. Thomas RE. Benzodiazepine use and motor vehicle accidents. Systematic review of reported association. *Can Fam Physician.* avr 1998;44:799-808.
139. Ray WA, Fought RL, Decker MD. Psychoactive drugs and the risk of injurious motor vehicle crashes in elderly drivers. *Am J Epidemiol.* 1 oct 1992;136(7):873-83.

140. Johansson K, Bryding G, Dahl ML, Holmgren P, Viitanen M. Traffic dangerous drugs are often found in fatally injured older male drivers. *J Am Geriatr Soc.* août 1997;45(8):1029-31.
141. Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M, Crowe SF. Cognitive effects of long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. *CNS Drugs.* 2004;18(1):37-48.
142. Glass J, Lanctôt KL, Herrmann N, Sproule BA, Busto UE. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ- Brit Med J.* 19 nov 2005;331(7526):1169.
143. Verdoux H, Lagnaoui R, Begaud B. Is benzodiazepine use a risk factor for cognitive decline and dementia? A literature review of epidemiological studies. *Psychol Med.* mars 2005;35(3):307-15.
144. Mura T, Proust-Lima C, Akbaraly T, Amieva H, Tzourio C, Chevassus H, et al. Chronic use of benzodiazepines and latent cognitive decline in the elderly: results from the Three-city study. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol.* mars 2013;23(3):212-23.
145. Curran HV, Collins R, Fletcher S, Kee SCY, Woods B, Iliffe S. Older adults and withdrawal from benzodiazepine hypnotics in general practice: effects on cognitive function, sleep, mood and quality of life. *Psychol Med.* oct 2003;33(7):1223-37.
146. Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M, Crowe SF. An evaluation of persisting cognitive effects after withdrawal from long-term benzodiazepine use. *J Int Neuropsychol Soc JINS.* mai 2005;11(3):281-9.
147. Tsunoda K, Uchida H, Suzuki T, Watanabe K, Yamashima T, Kashima H. Effects of discontinuing benzodiazepine-derivative hypnotics on postural sway and cognitive functions in the elderly. *Int J Geriatr Psychiatry.* déc 2010;25(12):1259-65.
148. Billioti de Gage S, Begaud B, Bazin F, Verdoux H, Dartigues J-F, Peres K, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ- Brit Med J.* 27 sept 2012;345(sep27 4):e6231-e6231.
149. Coyle-Gilchrist ITS, Peck LF, Rowe JB. Research paper does not show causal link between benzodiazepine use and diagnosis of dementia. *BMJ- Brit Med J.* 26 nov 2012;345(nov26 2):e7984-e7984.
150. Isacson D. Long-term benzodiazepine use: Factors of importance and the development of individual use patterns over time—A 13-year follow-up in a Swedish community. *Soc Sci Med.* juin 1997;44(12):1871-80.
151. Morin CM, Bélanger L, Bernier F. Correlates of benzodiazepine use in individuals with insomnia. *Sleep Med.* sept 2004;5(5):457-62.
152. Zandstra SM, Furer JW, van de Lisdonk EH, Bor JHJ, Zitman FG, van Weel C. Differences in health status between long-term and short-term benzodiazepine users. *Br J Gen Pr.* oct 2002;52(483):805-8.

153. Mellinger GD, Balter MB, Uhlenhuth EH. Prevalence and correlates of the long-term regular use of anxiolytics. *JAMA J Am Med Assoc.* 20 janv 1984;251(3):375-9.
154. Magrini N, Vaccheri A, Parma E, D'Alessandro R, Bottoni A, Occhionero M, et al. Use of benzodiazepines in the Italian general population: prevalence, pattern of use and risk factors for use. *Eur J Clin Pharmacol.* 1996;50(1-2):19-25.
155. Van Hulten R, Leufkens HG, Bakker A. Usage patterns of benzodiazepines in a Dutch community: a 10-year follow-up. *Pharm World Sci PWS.* avr 1998;20(2):78-82.
156. Bourgeois J, Elseviers MM, Azermai M, Van Bortel L, Petrovic M, Vander Stichele RR. Benzodiazepine use in Belgian nursing homes: a closer look into indications and dosages. *Eur J Clin Pharmacol.* mai 2012;68(5):833-44.
157. Lagro-Janssen AL, Liberton IJ. Profiles of regular consumers of benzodiazepines in a family practice. *Ned Tijdschr Geneesk.* 25 sept 1993;137(39):1969-73.
158. Yeh H-H, Chen C-Y, Fang S-Y, Chang I-S, Wu EC-H, Lin K-M. Five-year trajectories of long-term benzodiazepine use by adolescents: patient, provider, and medication factors. *Psychiatr Serv Wash DC.* août 2011;62(8):900-7.
159. Luijendijk HJ, Tiemeier H, Hofman A, Heeringa J, Stricker BHC. Determinants of chronic benzodiazepine use in the elderly: a longitudinal study. *Br J Clin Pharmacol.* avr 2008;65(4):593-9.
160. Stowell KR, Chang C-CH, Bilt J, Stoehr GP, Ganguli M. Sustained benzodiazepine use in a community sample of older adults. *J Am Geriatr Soc.* déc 2008;56(12):2285-91.
161. Nordfjærn T, Bjerkeset O, Bratberg G, Moylan S, Berk M, Gråwe R. Socio-demographic, lifestyle and psychological predictors of benzodiazepine and z-hypnotic use patterns. *Nord J Psychiatry.* févr 2014;68(2):107-16.
162. Kurihara T. More Rational Use of Benzodiazepines in the Outpatient Clinic. *Intern Med.* 2007;46(6):255-6.
163. Pelissolo A, Bisserbe JC. Dependence on benzodiazepines. Clinical and biological aspects. *L'Encéphale.* avr 1994;20(2):147-57.
164. Monette J, Tamblyn RM, McLeod PJ, Gayton DC. Characteristics of physicians who frequently prescribe long-acting benzodiazepines for the elderly. *Eval Health Prof.* juin 1997;20(2):115-30.
165. Sirdifield C, Anthierens S, Creupelandt H, Chipchase SY, Christiaens T, Siriwardena AN. General practitioners' experiences and perceptions of benzodiazepine prescribing: systematic review and meta-synthesis. *BMC Fam Pract.* 13 déc 2013;14:191.
166. Bashir K, King M, Ashworth M. Controlled evaluation of brief intervention by general practitioners to reduce chronic use of benzodiazepines. *Br J Gen Pr.* sept 1994;44(386):408-12.

167. Rickels K, DeMartinis N, García-España F, Greenblatt DJ, Mandos LA, Rynn M. Imipramine and buspirone in treatment of patients with generalized anxiety disorder who are discontinuing long-term benzodiazepine therapy. *Am J Psychiatry*. déc 2000;157(12):1973-9.
168. O'Connor K, Marchand A, Brousseau L, Aardema F, Mainguy N, Landry P, et al. Cognitive-behavioural, pharmacological and psychosocial predictors of outcome during tapered discontinuation of benzodiazepine. *Clin Psychol Psychother*. févr 2008;15(1):1-14.
169. Gorgels WJM, Oude Voshaar RC, Mol AJ, van de Lisdonk EH, van Balkom AJLM, Breteler MHM, et al. Predictors of discontinuation of benzodiazepine prescription after sending a letter to long-term benzodiazepine users in family practice. *Fam Pract*. févr 2006;23(1):65-72.
170. Kan CC, Mickers FC, Barnhoorn D. Short- and long-term results of a systematic benzodiazepine discontinuation programme for psychiatric patients. *Tijdschr Voor Psychiatr*. 2006;48(9):683-93.
171. Voshaar RCO, Gorgels WJ, Mol AJ, van Balkom AJ, Mulder J, van de Lisdonk EH, et al. Predictors of long-term benzodiazepine abstinence in participants of a randomized controlled benzodiazepine withdrawal program. *Can J Psychiatry*. juin 2006;51(7):445-52.
172. Morgan JD, Wright DJ, Chrystyn H. Pharmacoeconomic evaluation of a patient education letter aimed at reducing long-term prescribing of benzodiazepines. *Pharm World Sci PWS*. déc 2002;24(6):231-5.
173. Morin CM, Bélanger L, Bastien C, Vallières A. Long-term outcome after discontinuation of benzodiazepines for insomnia: a survival analysis of relapse. *Behav Res Ther*. janv 2005;43(1):1-14.
174. O'Connor KP, Marchand A, Bélanger L, Mainguy N, Landry P, Savard P, et al. Psychological distress and adaptational problems associated with benzodiazepine withdrawal and outcome: a replication. *Addict Behav*. mai 2004;29(3):583-93.
175. Couvée JE, Bakker A, Zitman FG. The relevance of psychiatric and somatic comorbidity in depressed chronic benzodiazepine users. *Psychother Psychosom*. oct 2002;71(5):263-8.
176. Ten Wolde GB, Dijkstra A, Van Empelen P, Neven AK, Zitman FG. Social-cognitive predictors of intended and actual benzodiazepine cessation among chronic benzodiazepine users. *Addict Behav*. sept 2008;33(9):1091-103.
177. Bélanger L, Morin CM, Bastien C, Ladouceur R. Self-efficacy and compliance with benzodiazepine taper in older adults with chronic insomnia. *Health Psychol*. mai 2005;24(3):281-7.
178. Voshaar RCO, Gorgels WJM, Mol AJ, van Balkom AJLM, van de Lisdonk EH, Breteler MHM, et al. Tapering off long-term benzodiazepine use with or without group cognitive-behavioural therapy: three-condition, randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*. juin 2003;182:498-504.
179. Schweizer E, Case WG, Rickels K. Benzodiazepine dependence and withdrawal in elderly patients. *Am J Psychiatry*. avr 1989;146(4):529-31.

180. Cormack MA, Owens RG, Dewey ME. The effect of minimal interventions by general practitioners on long-term benzodiazepine use. *J R Coll Gen Pract.* oct 1989;39(327):408-11.
181. Cormack MA, Sweeney KG, Hughes-Jones H, Foot GA. Evaluation of an easy, cost-effective strategy for cutting benzodiazepine use in general practice. *Br J Gen Pr.* janv 1994;44(378):5-8.
182. Gorgels WJMJ, Oude Voshaar RC, Mol AJJ, van de Lisdonk EH, van Balkom AJLM, van den Hoogen HJM, et al. Discontinuation of long-term benzodiazepine use by sending a letter to users in family practice: a prospective controlled intervention study. *Drug Alcohol Depend.* 4 avr 2005;78(1):49-56.
183. Heather N, Bowie A, Ashton H, McAvoy B, Spencer I, Brodie J, et al. Randomised controlled trial of two brief interventions against long-term benzodiazepine use: outcome of intervention. *Addict Res Theory.* 1 janv 2004;12(2):141-54.
184. Vicens C, Fiol F, Llobera J, Campoamor F, Mateu C, Alegret S, et al. Withdrawal from long-term benzodiazepine use: randomised trial in family practice. *Br J Gen Pr.* déc 2006;56(533):958-63.
185. Zitman FG, Couvée JE. Chronic benzodiazepine use in general practice patients with depression: an evaluation of controlled treatment and taper-off: report on behalf of the Dutch Chronic Benzodiazepine Working Group. *Br J Psychiatry.* avr 2001;178:317-24.
186. Nakao M, Takeuchi T, Nomura K, Teramoto T, Yano E. Clinical application of paroxetine for tapering benzodiazepine use in non-major-depressive outpatients visiting an internal medicine clinic. *Psychiatry Clin Neurosci.* oct 2006;60(5):605-10.
187. Morin CM, Bastien C, Guay B, Radouco-Thomas M, Leblanc J, Vallières A. Randomized clinical trial of supervised tapering and cognitive behavior therapy to facilitate benzodiazepine discontinuation in older adults with chronic insomnia. *Am J Psychiatry.* févr 2004;161(2):332-42.
188. Baillargeon L, Landreville P, Verreault R, Beauchemin J-P, Grégoire J-P, Morin CM. Discontinuation of benzodiazepines among older insomniac adults treated with cognitive-behavioural therapy combined with gradual tapering: a randomized trial. *CMAJ Can Med Assoc J.* 11 nov 2003;169(10):1015-20.
189. Voshaar RCO, Couvée JE, van Balkom AJLM, Mulder PGH, Zitman FG. Strategies for discontinuing long-term benzodiazepine use: meta-analysis. *Br J Psychiatry.* sept 2006;189:213-20.
190. Serra É, Caron N, Tincq R, Douay L. Table d'équivalence des benzodiazépines. À propos du clonazépam. *Douleurs Eval - Diagn - Trait.* sept 2012;13(4):181-4.

L'ISPB – Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon I n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses : ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

COLLOMB Mathieu

Exposition des patients hémodialysés aux benzodiazépines : une étude descriptive dans un centre de dialyse des Hospices Civils de Lyon.

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2014, 116 p.

RESUME

La consommation de médicaments anxiolytiques et hypnotiques est fréquente en France. Peu de données sont disponibles quant à l'exposition aux benzodiazépines chez les patients dialysés. Or ces patients sont particulièrement à risque de développer des troubles anxieux et / ou des troubles du sommeil du fait de l'impact psychologique lié à leur pathologie chronique ainsi qu'à la diminution de la qualité de vie observée chez ces patients. Face à ce constat, une réflexion avec les médecins néphrologues de notre groupement hospitalier a été engagée.

L'objectif de ce travail est de mieux définir l'exposition aux benzodiazépines des patients dialysés.

Dans un premier temps, nous avons déterminé la prévalence de patients dialysés consommateurs de benzodiazépines ainsi que la prévalence et les facteurs associés à une utilisation au long cours de ces molécules. Dans un second temps, nous avons apporté aux patients consommateurs chroniques une information concernant les risques d'une telle exposition. Nous avons également évalué le désir d'arrêt de ces patients suite à cette information.

Nous avons montré une surexposition des patients dialysés aux benzodiazépines. Ce travail a permis d'initier, en collaboration avec les médecins néphrologues, une démarche d'amélioration du bon usage des médicaments anxiolytiques et hypnotiques dans la prise en charge des troubles anxieux et des troubles du sommeil des patients dialysés. L'information donnée s'inscrit dans cette démarche et semble avoir un impact positif sur la décision du patient d'entreprendre une démarche d'arrêt des benzodiazépines. Une réévaluation des durées de traitement pourraient également être envisagée.

MOTS CLES

Benzodiazépine
Dialyse
Bon usage
Traitement au long cours

JURY

Mme RIOUFOL Catherine, Maître de Conférences – Praticien Hospitalier
Mme PAILLET Carole, Praticien Hospitalier
M. JUILLARD Laurent, Professeur – Praticien Hospitalier
M. FAGNONI Philippe, Maître de Conférences – Praticien Hospitalier
Mme RAGONNET Delphine, Praticien Hospitalier

DATE DE SOUTENANCE

Mercredi 8 octobre 2014

ADRESSE DE L'AUTEUR

38, Rue artaud – 69004 Lyon