

Université de Poitiers
Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2014

Thèse n°

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(**décret du 16 janvier 2004**)

présentée et soutenue publiquement

le 20 novembre 2014 à Poitiers

par **Paul TARGET**

**Typologie de personnalité des consommateurs chroniques de
benzodiazépines : revue systématique de la littérature**

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Nematollah JAAFARI

Membres : Madame le Professeur Marie-Christine PERAULT-POCHAT

Monsieur le Professeur José GOMES DA CUNHA

Directeur de thèse : Docteur Bernard FRECHE

Faculté de Médecine et de Pharmacie

Année universitaire
2014 - 2015

Le Doyen, LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

1. AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
2. ALLAL Joseph, thérapeutique
3. BATAILLE Benoît, neurochirurgie
4. BENSADOUN René-Jean, oncologie – radiothérapie
5. BRIDOUX Frank, néphrologie
6. BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
7. CARRETIER Michel, chirurgie générale
8. CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
9. CHRISTIAENS Luc, cardiologie
10. CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
11. DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
12. DEBIAIS Françoise, rhumatologie
13. DROUOT Xavier, physiologie
14. DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
15. EUGENE Michel, physiologie (surnombre jusqu'en 08/2016)
16. FAURE Jean-Pierre, anatomie
17. FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
18. GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique
19. GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
20. GILBERT Brigitte, génétique
21. GOMBERT Jean-Marc, immunologie
22. GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
23. GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion
24. GUILLET Gérard, dermatologie
25. GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
26. HADJADJ Samy, endocrinologie et maladies métaboliques
27. HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
28. HERPIN Daniel, cardiologie
29. HOUETO Jean-Luc, neurologie
30. INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
31. IRANI Jacques, urologie
32. JABER Mohamed, cytologie et histologie
33. JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
34. JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
35. KARAYAN-TAPON Lucie, oncologie
36. KEMOUN Gilles, médecine physique et réadaptation
73. WAGER Michel, neurochirurgie
37. KITZIS Alain, biologie cellulaire
38. KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
39. LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
40. LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
41. LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
42. LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
43. MACCHI Laurent, hématologie
44. MARECHAUD Richard, médecine interne
45. MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire
46. MEURICE Jean-Claude, pneumologie
47. MIGEOT Virginie, santé publique
48. MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
49. MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
50. MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
51. NEAU Jean-Philippe, neurologie
52. ORIOT Denis, pédiatrie
53. PACCALIN Marc, gériatrie
54. PAQUEREAU Joël, physiologie
55. PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
56. PERDRISOT Rémy, biophysique et médecin nucléaire
57. PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
58. POURRAT Olivier, médecine interne
59. PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et Traumatologique
60. RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
61. RICHER Jean-Pierre, anatomie
62. RIGOARD Philippe, neurochirurgie
63. ROBERT René, réanimation
64. ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
65. ROBLOT Pascal, médecine interne
66. RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
67. SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (surnombre jusqu'en 08/2017)
68. SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
69. SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
70. TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
71. TOUCHARD Guy, néphrologie
72. TOURANI Jean-Marc, oncologie

**Maîtres de Conférences des Universités-
Praticiens Hospitaliers**

1. ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
2. ARIES Jacques, anesthésiologie - réanimation
3. BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie - virologie
4. BEN-BRIK Eric, médecine du travail
5. BILAN Frédéric, génétique
6. BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
7. CASTEL Olivier, bactériologie - virologie - hygiène
8. CATEAU Estelle, parasitologie et mycologie
9. CREMNITER Julie, bactériologie - virologie
10. DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie - réanimation
11. DIAZ Véronique, physiologie
12. FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
13. FRASCA Denis, anesthésiologie - réanimation
14. HURET Jean-Loup, génétique
15. LAFAY Claire, pharmacologie clinique
16. SAPANET Michel, médecine légale
17. SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
18. THILLE Arnaud, réanimation
19. TOUGERON David, hépato-gastro-entérologie

Professeur des universités de médecine générale

GOMES DA CUNHA José

Professeurs associés de médecine générale

BINDER Philippe
VALETTE Thierry

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

BIRAULT François
BOUSSAGEON Rémy
FRECHE Bernard
GIRARDEAU Stéphane
GRANDCOLIN Stéphanie
PARTHENAY Pascal
VICTOR-CHAPLET Valérie

Enseignants d'Anglais

DEBAIL Didier, professeur certifié
PERKINS Marguerite, maître de langue étrangère

Professeurs émérites

1. DORE Bertrand, urologie (08/2016)
2. FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie – virologie (08/2015)
3. GIL Roger, neurologie (08/2017)
4. MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (08/2016)
5. MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (08/2017)
6. MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (08/2017)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

1. ALCALAY Michel, rhumatologie
2. BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
3. BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
4. BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
5. BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
6. BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
7. BEGON François, biophysique, Médecine nucléaire
8. BOINOT Catherine, hématologie - transfusion
9. BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
10. BURIN Pierre, histologie
11. CASTETS Monique, bactériologie - virologie – hygiène
12. CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
13. CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
14. CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
15. DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
16. DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
17. DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
18. DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
19. FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
20. GOMBERT Jacques, biochimie
21. GRIGNON Bernadette, bactériologie
22. GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
23. JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
24. KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
25. KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
26. LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
27. LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
28. MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
29. MARILLAUD Albert, physiologie
30. MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
31. POINTREAU Philippe, biochimie
32. REISS Daniel, biochimie
33. RIDEAU Yves, anatomie
34. SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
35. TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
36. TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
37. VANDERMARCQ Guy, radiologie et imagerie médicale

Remerciements :

A monsieur le Professeur Nematollah Jaafari, président du jury

Pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury, pour son expertise et son jugement sur un sujet commun à la médecine générale et à la psychiatrie.

A monsieur le Docteur Bernard Frèche, directeur de thèse

Pour toute l'aide qu'il m'a apporté, pour sa proposition de sujet, pour sa direction efficace et amicale qui a permis un travail agréable et constructif. Son expérience et sa volonté d'une médecine générale universitaire furent très enrichissantes.

A madame le Professeur Marie-Christine Pérault-Pochat, membre du jury

Pour son regard pharmacologique sur un sujet multidisciplinaire, pour sa présence représentative d'une médecine générale moderne travaillant main dans la main avec les autres professionnels de santé.

A monsieur le Professeur José Gomes Da Cunha, membre du jury

Pour sa présence dans l'évaluation de mon travail, pour son regard de médecin généraliste et de professeur universitaire.

A Florence et Patrick, mes parents,

Pour tout leur soutien, leurs encouragements et leur amour durant ces années d'études. Pour les valeurs qu'ils m'ont transmises.

A Lauriane, ma sœur,

Pour son rôle de grande sœur, qui malgré la distance, reste bien présente. Pour la passion du médical que dorénavant nous partageons.

A Perrine,

Pour sa précieuse relecture, pour toute son attention quotidienne et son amour, pour tous les moments passés et à venir...

A mes amis, Jérémy, David, Thomas, Sébastien, Raphaël,

Pour toutes ces années de soutien, ces moments de détente, ces souvenirs, qui au fil du temps ont bati une amitié sincère et durable, très précieuse à mes yeux.

Avant-propos :

Cette étude a été réalisée dans le cadre des travaux du Pôle recherche du département de Médecine Générale de la faculté de Médecine et de pharmacie de Poitiers dans sa thématique « Benzodiazépines ». J'ai agi comme chercheur principal de cette étude, mais la question de recherche et la méthode m'ont été proposées par le Dr Bernard FRECHE, maître de conférence associé coordinateur des études sur les « benzodiazépines ». Je vous présente en avant-propos l'article, issu de cette étude, que nous avons rédigé en vue d'une soumission pour publication.

Typologie de personnalité des consommateurs chroniques de benzodiazépines : une revue systématique de la littérature

Target P, Freche B, Boussageon R, Archambault P, Bonnet C, Brabant Y, Binder P

Résumé

Contexte : La consommation de benzodiazépines en France est importante, et les consommateurs chroniques nombreux. Ces molécules sont pourvoyeuses de nombreux effets secondaires actuellement bien connus. Certains troubles de personnalité semblent être des facteurs de risque de dépendance aux benzodiazépines. Il nous a semblé nécessaire de les isoler afin de maîtriser au mieux les prescriptions.

L'objectif de cette revue systématique de la littérature était d'identifier les troubles de la personnalité prédictifs d'une consommation chronique de benzodiazépines.

Méthode : Ce travail a été effectué à partir de l'interrogation de trois bases de données scientifiques : PubMed, Science Direct et Cochrane, de 1980 à juin 2014.

Les articles ont été sélectionnés en fonction de critères prédéfinis: sujets de plus de 18 ans sans comorbidité psychiatrique ni dépendance à d'autres substances, consommateurs chroniques de benzodiazépines. Les résultats des études retenues ont été analysés. Une évaluation de la qualité de chaque étude a été prise en considération lors de la synthèse des résultats.

Résultat : 1320 articles ont été isolés, quatre articles ont été inclus : une étude de cohorte de 65648 sujets, une étude cas-témoin de 118 sujets et deux avis d'experts. Deux troubles de la personnalité : borderline et dépendante, sont prédictifs d'une consommation chronique de benzodiazépines.

Discussion : Les médecins généralistes, principaux prescripteurs de benzodiazépines, possèdent un nouvel élément de réflexion lors de l'initiation ou du renouvellement d'un traitement par benzodiazépines. Il serait intéressant de poursuivre ce travail par la création d'un outil permettant, lors d'une consultation en Médecine Générale, de mettre en évidence un trouble de la personnalité borderline ou dépendante.

Introduction

Les troubles de personnalité sont répandus dans la population. Leur prévalence est estimée entre 2% et 15% [1]. Une méta-analyse, en 2001, de Svenn Torgersen et al. [2], rassemblant 10 études, a retrouvé une prévalence moyenne de 14.5% [5.9-22.5]. En France, la consommation de psychotropes est importante (ANSM 2013). Au niveau européen, la France est le deuxième consommateur d'anxiolytiques derrière le Portugal et le deuxième consommateur d'hypnotiques après la Suède (ANSM 2013). Dès 1960, une alerte sur les effets secondaires des benzodiazépines avait été émise par Glasgow, Ingram et Timbury dans la revue « The Lancet » [3]. Leur usage, notamment prolongé, peut entraîner des troubles mnésiques antérogrades, des troubles du comportement, un phénomène de tolérance pouvant conduire à augmenter les doses et une dépendance avec risque de syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement [4]. A ces risques s'ajoutent ceux survenant chez les sujets âgés. Ils peuvent être responsables de troubles liés au surdosage secondaire à des modifications physiologiques liées à l'âge, de troubles psychomoteurs responsables de chutes, et/ou de troubles cognitifs. Zint.K et al. dans son étude montre que les benzodiazépines sont associées à une majoration du risque de fracture de hanche chez le sujet âgé [5]. Mais aussi, suite à l'étude française CESIR-A il a été démontré que les risques d'altération des capacités cognitives lors de la conduite automobile sont responsables de presque 2% des accidents de la route [6]. De même, un mésusage et un usage détourné de ces molécules existent chez les toxicomanes. Enfin, les auteurs de l'enquête de l'AFSSAPS en 2003 signalaient qu'elles sont utilisées parfois dans un but de soumission chimique criminelle.

En 2009, la France se situait au 2^{ème} rang des pays consommateurs d'anxiolytiques après le Portugal selon le rapport de l'ANSN [7]. En 2012, les 22 benzodiazépines représentaient 131 millions de boîtes vendues soit environ 4% de la consommation totale de médicaments. Entre 2000 et 2012, la consommation globale de benzodiazépines et apparentées avait diminué. En 2013, 7 millions de Français avaient consommé au moins une fois une benzodiazépine anxiolytique et 4.2 millions une benzodiazépine hypnotique. On observe une reprise de la consommation d'anxiolytiques et d'hypnotiques depuis 2008, malgré la baisse importante de consommation du Tétrazépam et du Clonazépam. Les questions suivantes peuvent être soulevées : Qui sont ces consommateurs? Qui sont les prescripteurs? Concernant la France, le dernier rapport de l'ANSM répond en partie à ces questions. Les femmes sont majoritairement consommatrices (64.2%) avec un âge médian de 56 ans, données issues de l'Assurance Maladie. La prévalence augmente en fonction de l'âge, une femme sur trois de plus de 65 ans consomme une benzodiazépine anxiolytique et moins d'une sur cinq consomme une benzodiazépine hypnotique, contre respectivement 16% et 11% chez les hommes. Les auteurs du rapport de l'ANSM précisent que près de 90% des prescriptions sont réalisées par des médecins généralistes. Les auteurs ne différencient pas les primo prescriptions, des renouvellements des traitements prescrits par les spécialités de soins secondaires ou tertiaires.

La personnalité est définie chez un individu donné, comme le résultat de l'intégration dynamique de composantes cognitives, pulsionnelles et émotionnelles [8]. Ces facteurs constituent les traits de personnalité, à savoir les modalités relationnelles de l'individu, sa façon de percevoir le monde et de penser dans son environnement. La personnalité est à la fois stable dans le temps et unique. La personnalité devient pathologique lorsqu'elle se fige, entraînant une souffrance, une perturbation du fonctionnement social, des réponses inadaptées [1,8]. L'American Psychiatric

Association définit les troubles de la personnalité dans le Manuel Diagnostique et statistique des troubles mentaux, 5^{ème} édition, DSM-V, publiée en juin 2012 [9]. Cette récente classification est actuellement controversée. Il est actuellement fait référence au DSM-III et au DSM-IV, regroupant 10 typologies de personnalité : paranoïaque, schizoïde, schizotypique, antisociale, borderline, histrionique, narcissique, évitante, dépendante, obsessionnelle-compulsive. Les deux troubles suivants, personnalité sadique et personnalité masochiste, présents dans le DSM-III ont été retirés du DSM-IV car ils ne possédaient pas de critères de diagnostics concrets. Peu d'auteurs se sont intéressés au lien qui pourrait exister entre une consommation de benzodiazépines prolongée au-delà de 3 mois et un trouble potentiel de personnalité. La question était alors de trouver dans la littérature des pistes de réflexion sur la possibilité en médecine générale de repérer certains patients présentant un trouble de la personnalité chez qui le risque de dépendance aux benzodiazépines serait accru. L'objectif de cette revue systématique a été de déterminer quels troubles de la personnalité, selon la littérature, seraient prédictifs d'une consommation chronique de benzodiazépines.

Méthode

Il s'agit d'une revue systématique de la littérature. Elle a été réalisée à la demande d'un pôle de recherche d'un département de médecine générale français, axant ses recherches sur la problématique de la consommation chronique de benzodiazépines. La méthode a été discutée avec l'ensemble des membres du groupe et finalisée par deux chercheurs généralistes. Les recommandations internationales « *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses* » PRISMA ont été respectées [10].

La sélection des articles a été centrée sur des revues systématiques de la littérature, des études descriptives, des études de cohorte, des éditoriaux, et des recommandations de bonnes pratiques, publiés à partir de 1980, date correspondant à l'apparition de la classification des troubles de la personnalité dans le « Diagnostic and Statistical Manual : troisième révision », DSM-III-R [11]. Elle fut limitée aux publications en langue française ou anglaise. Elle fut orientée par la question définie au préalable et pour cela, n'a concerné que les publications en rapport avec une population consommant des benzodiazépines de manière prolongée : consommation supérieure à 12 semaines pour les benzodiazépines anxiolytiques et supérieure à 4 semaines pour les hypnotiques apparentés aux benzodiazépines et présentant des troubles de la personnalité. Ces durées de consommations correspondaient aux limites mentionnées par l'Agence National de Sécurité du Médicament, référence médicale opposable, inscrite au journal Officiel (arrêtés du 1^{er} février 2001 hypnotiques et 7 avril 2005 anxiolytiques). Le trouble de la personnalité n'étant définissable qu'à partir de l'âge adulte les articles dont la population étudiée était âgée de moins de 18 ans ont été exclus. De même, ont été exclus les articles se rapportant à des patients présentant des pathologies psychiatriques avérées autres qu'un trouble de la personnalité : psychose maniaco-dépressive, syndrome anxio-dépressif, syndrome dépressif, schizophrénie, et troubles du comportement alimentaire. Les articles dont la population présentait une dépendance aux opioïdes, à l'alcool, au cannabis, à la cocaïne ou recevant un traitement substitutif opiacé tel que la buprénorphine ou la méthadone, et les articles portant sur une

consommation de médicaments anxiolytiques ou hypnotiques hors benzodiazépines ou apparentés ont aussi été exclus.

Enfin les articles dans lesquels l'indication de la prescription de benzodiazépines ne concernaient ni l'anxiété ni les troubles du sommeil tels que le sevrage alcoolique, l'agitation aigüe, ou la maladie épileptique ont été exclus. Cette revue s'est déroulée du 2 au 4 juin 2014 puis une veille bibliographique a été mise en place jusqu'au 30 juin. Les trois bases de données suivantes : Pubmed, librairie Cochrane et Science Direct, ont été interrogées (Tableau 1).

Bases de données	Equation de recherche
PubMed: 329 articles	(benzodiazepine[Title/Abstract]) AND ((characteristics[Title/Abstract]) OR (personality[Title/Abstract]) OR (patient[Title/Abstract]) OR (population[Title/Abstract])) AND ((addict[Title/Abstract]) OR (later[Title/Abstract]) OR (dependent[Title/Abstract]) OR (dependence[Title/Abstract])) NOT ((alcohol[Title/Abstract]) OR (opiod[Title/Abstract]) OR (cocaine[Title/Abstract]) OR (buprenorphine[Title/Abstract]) OR (methadone[Title/Abstract]))
Science Direct: 958 articles	TITLE-ABSTR-KEY(benzodiazepine) and TITLE-ABSTR-KEY(personality OR addict OR dependent) and not TITLE-ABSTR-KEY(alcohol OR cocaine OR heroin OR buprenorphine OR opiate OR methadon OR opiod)
Cochrane: 33 articles	Benzodiazepine: title, abstract, keyword

Tableau 1 : *Equations de recherche des bases de données*

Le logiciel de gestion bibliographique Zotéro® a facilité le classement des articles tout au long des étapes de sélection ainsi que la gestion des références bibliographiques. La sélection des articles s'est déroulée en plusieurs étapes. La première étape a consisté en la lecture des titres des articles, puis la deuxième étape à la lecture des résumés des articles présélectionnés et enfin une troisième étape à la lecture intégrale des articles sélectionnés.

La qualité des études et leur niveau de preuve scientifique ont été évalués en se référant au guide de recommandations de la HAS de 2013 : « niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique » [12]. Compte-tenu de la disparité des types d'articles, l'évaluation du niveau de preuve des articles a permis d'intégrer la variable « fiabilité de l'article » lors de la synthèse des résultats. Les données extraites, recueillies sous forme d'une grille, ont été analysées comparativement.

Résultats

L'interrogation des trois bases de données a permis d'identifier 1320 articles, dont 1315 articles entre le 2 et 4 juin 2014 puis 5 articles suite à la veille bibliographique effectuée jusqu'au 30 juin 2014.

A la lecture des titres 1254 articles ont été éliminés. Sur les 66 articles restants, 13 articles après lecture des résumés ont été présélectionnés. De ces 13 articles, après lecture intégrale, 8 n'ont

pas été sélectionnés. Parmi les 5 restants, un doublon a été exclu. Au final, quatre articles ont été retenus. Ces différentes étapes sont illustrées par un diagramme de flux (figure 1) tel que le recommande le groupe PRISMA « Prisma 2009 Flow Diagram » [13].

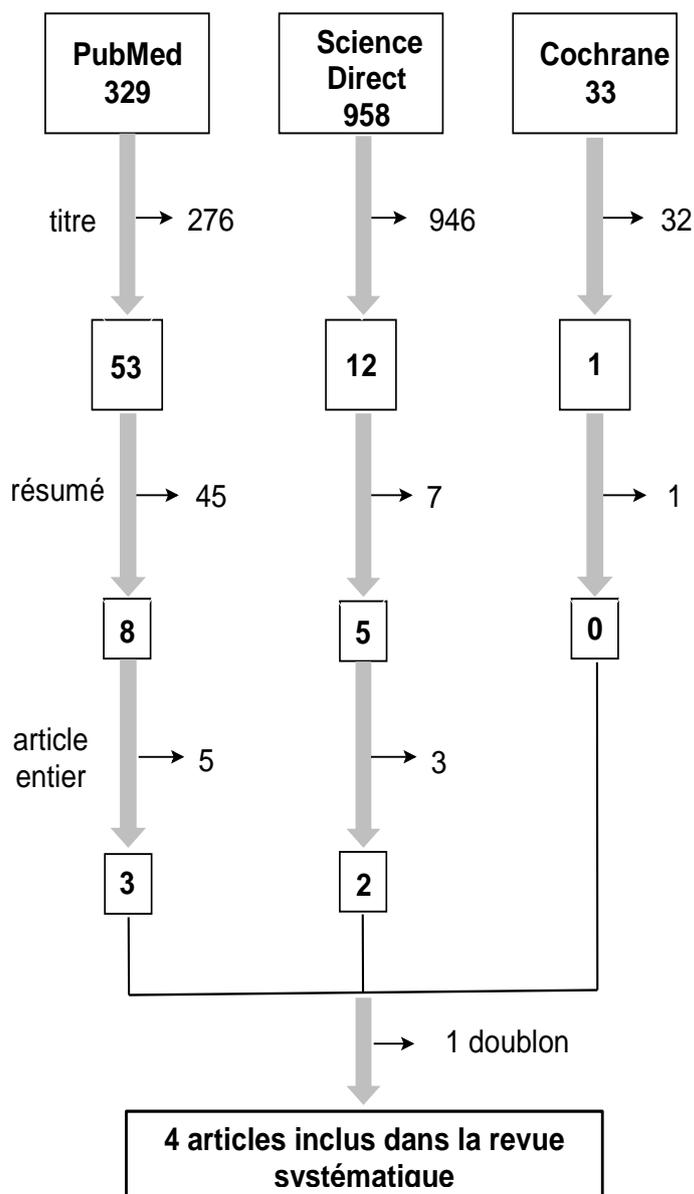


Figure 1 : diagramme de flux

Les caractéristiques des articles inclus dans cette revue systématique ont été listées et présentées sous forme de tableaux mentionnant le titre de l'article ainsi que le pays, les auteurs, la revue de publication, la méthodologie, la population étudiée, les principaux résultats et les notes (tableaux 2, 3, 4 et 5). Les quatre articles identifiés étaient hétérogènes. Il s'agissait d'une étude de cohorte, d'une étude cas-témoin et de deux avis d'expert. Ces articles ont été classés selon leur niveau de preuve scientifique, du plus au moins élevé.

Deux typologies de personnalité prédictives d'une consommation chronique de benzodiazépine ont été identifiées. La personnalité borderline a été retrouvée dans l'étude de cohorte

HUNT et dans les deux avis d'expert. La personnalité dépendante était ressortie de l'étude de cohorte HUNT, de l'étude cas-témoin et de l'avis d'expert de Peter Tyler. Une troisième typologie de personnalité, antisociale, était apparue en conclusion de l'avis d'expert de Nicholas L.S. Potts et K.Ranga R.Krishnan. Ce trouble de la personnalité devant le faible niveau de preuve n'a pas été retenu.

Date, auteurs, revue, pays	2013 - T.Nordjaern, O.Bjerkeset, S.Moylan, M.Berk, Rolf W.Grawe - Revue: Addictive Behaviors – Norvège
Méthodologie	Etude épidémiologique observationnelle analytique de type cohorte, de 1995 à 1997, auto-questionnaire traits de personnalité, anxiété et dépression. Ces données ont été mises en relation avec les prescriptions individuelles de benzodiazépines entre 2004 et 2008.
Population étudiée	92100 individus issus de la population générale, âgés de 20 ans et plus, 71% ont complété le questionnaire soit 65648 inclus.
Principaux résultats	<p>Groupe de consommateurs chroniques : recevant une prescription de benzodiazépine d'au moins 2 ans sans pause.</p> <p>La combinaison des traits de personnalité neurotique + extravertie, définissant le groupe contrôle, apparait à risque comparativement aux groupes faible neurotique + intro ou extraverti. Odds Ratio Adjusté aux variables démographiques, respectivement 0.31 IC [0.27-0.36] et 0.39 IC [0.34-0.45] $p < 0.001$.</p> <p>Il n'y a pas de différence de risque entre le groupe contrôle et le groupe neurotique + introverti, Odds Ratio Adjusté 0.89 IC [0.77-0.97] $p > 0.001$</p> <p>En conclusion, la combinaison des traits de personnalité extravertie et neurotique apparait comme un facteur de risque élevé de consommation chronique de benzodiazépines.</p> <p>Comme hypothèse, il apparait que la personnalité de type intraverti et neurotique apparait à risque de prescription chronique de benzodiazépines.</p>
Notes	Les 5 traits de personnalité mis en évidence par Goldberg en 1990 peuvent être corrélés aux critères du DSM-IV selon l'étude de Wilberg T. et al. [25] High neuroticisme - high extraversion correspondant à la personnalité Borderline et high neuroticisme - low extraversion correspondant à la personnalité Dépendante.

Tableau 2: Cluster of personality traits and psychological symptoms associated with later benzodiazepine prescriptions in general population: the HUNT cohort study

Date, auteurs, revue, pays	1992 - David Nicholas, Sean M.Hammond - Revue: Personality and individual differences – Angleterre
Méthodologie	Étude épidémiologique observationnelle analytique de type cas-témoin. Un groupe cas de consommateurs chroniques et un groupe témoin non consommateur. Evaluation des traits de personnalité par l'auto-questionnaire de personnalité d'Eysenck (1985).
Population étudiée	La majorité des individus a été contactée par le généraliste alors que 23% l'ont été par le biais de centres spécialisés en réhabilitation des benzodiazépines dépendances. 61.3% ont renvoyé le questionnaire puis ceux présentant une épilepsie-un trouble psychotique-des comorbidités majeures ont été exclus. Au final, l'analyse a porté sur 118 individus consommateurs chroniques de benzodiazépines, durée moyenne de consommation : 10.28 années. Groupe témoin 902 individus non consommateurs de benzodiazépines.
Principaux résultats	<p>Le groupe de consommateurs chroniques de benzodiazépines apparait significativement moins extraverti et plus neurotique que le groupe contrôle. Odds Ratio respectifs : -4.21 et 9.28, $p < 0.01$. Intervalle de confiance non mentionné.</p> <p>Les résultats de l'étude confirment le profil de personnalité introvertie et neurotique des consommateurs chroniques de benzodiazépines.</p>
Notes	Selon O'Boyle et Holzer, ces traits de personnalité évalués par le questionnaire d'Eysenck peuvent également être corrélés à la personnalité Borderline définie par le DSM-III-R [24].

Tableau 3: Personality characteristics of long-term benzodiazepine users

Date, auteurs, revue, pays	1992 - Nicholas L.S. Potts, K.Ranga R.Krishnan - Revue: Canadian Family Physician - Canada
Méthodologie	Avis d'expert
Population étudiée	Non spécifiée
Principaux résultats	Les troubles de la personnalité de type Borderline et Antisociale sont des facteurs de risque d'une consommation chronique de benzodiazépines.
Notes	Affirmations sans étude mentionnée

Tableau 4: Long-term use of benzodiazepine: implications and guidelines

Date, auteurs, revue, pays	1989 - Peter Tyrer - Revue: British Medical Journal - Angleterre
Méthodologie	Avis d'expert
Population étudiée	Non spécifiée
Principaux résultats	Les troubles de la personnalité de type Borderline et Dépendante présentent un risque de dépendance aux benzodiazépines et d'abus (doses importantes sur un courte période) en ce qui concerne la typologie de personnalité Borderline.
Notes	Affirmation sans étude mentionnée

Tableau 5: Risk of dependence on benzodiazepine drugs: the importance of patient selection

Discussion

Cette revue systématique de la littérature permet d'isoler deux troubles de la personnalité prédictifs d'une consommation chronique de benzodiazépines : la personnalité Borderline et la personnalité Dépendante. La référence aux recommandations internationales du groupe PRISMA [10] ainsi qu'au guide de Higgins et Green, « Cochrane handbook for systematic reviews of interventions » [14], a permis d'obtenir une revue systématique de la littérature avec une méthode de recherche rigoureuse. La collaboration d'une bibliothécaire universitaire a renforcé la robustesse et a diminué les biais grâce à l'obtention d'une base d'articles exhaustive. Le rôle essentiel du bibliothécaire médical a été démontré par Swinkels et al. en 2006 [15] et plus récemment par Rethlefsen et al. [16] en septembre dernier. Cette base exhaustive de 1320 articles a renforcé la validité interne de cette étude.

La disparité des 4 études analysées n'a pas permis l'utilisation de grilles standardisées pour comparer leur niveau de preuve scientifique. Par contre, un niveau de qualité a été attribué à chaque article selon le guide de l'HAS 2013 « niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique » [12] et pris en considération lors de l'interprétation des résultats et de la formulation des conclusions. Ces disparités de design, de niveau de preuve, de critères d'évaluation des 4 articles analysés n'ont pas permis de réaliser une méta-analyse. Cette synthèse fût avant tout narrative. Celle-ci a comparé les résultats des articles tout en prenant en compte leur niveau de preuve respectif. Cela n'exclut en aucun cas l'objectivité des conclusions de cette étude. Une seconde limite à cette revue concerne les biais de divulgation pouvant entraîner une surreprésentation des études obtenant des effets positifs, favorables ou statistiquement significatifs [14]. Cette étude ne minimise pas le biais de publication, défini par la publication ou non de résultats de recherche selon qu'ils soient

positifs ou négatifs. En effet, la littérature grise n'a pas été exploitée. Ceci aurait permis de repérer des études non publiées ou rapportées dans d'autres formats tels que les thèses, les mémoires ou les comptes rendus de conférences. Mais les chercheurs n'avaient souhaité sélectionner que des articles publiés issus notamment d'études quantitatives.

Le résultat principal de cette revue renforce les conclusions de Helena Vorma qui avait démontré en 2005 dans son étude chez les sujets présentant un trouble de la personnalité borderline une association avec une incapacité à arrêter d'une consommation de benzodiazépines [17]. Ces résultats peuvent-ils être généralisés à la population de patients de plus de 18 ans consultant un médecin généraliste en France ? La comparabilité des populations, de la prévalence des troubles de la personnalité et des critères diagnostiques de ces troubles renforcent la validité externe de cette étude. En ce qui concerne la comparabilité des populations, l'étude norvégienne « HUNT » présentait une cohorte, constituée de 1995 à 1997, de 65648 individus de plus de 20 ans. L'échantillon était composé de 46.9% d'hommes et 53.1% de femmes issus de la population générale, âgés en moyenne de 50.37 années (déviation standard 17.43). Ces sujets étaient répartis de la manière suivante : 31.2% célibataires, 52.3% mariés, 9.3% veufs, 5.9% divorcés et 1.3% séparés. Or, en France, selon l'INSEE en décembre 2013 [18], la population française était répartie de la manière suivante, en prenant en compte que l'étude statistique portait des plus de 15 ans : 39.1% étaient célibataires, 45.4% mariés, 8% veufs et 7.5% divorcés. Le genre féminin représentait 52.4% des plus de 20 ans. Les résultats de l'INSEE surestiment le pourcentage de célibataires du fait de l'intégration des individus de 15 à 20 ans. Les caractéristiques sociodémographiques de la population générale française sont donc comparables à ceux de la cohorte norvégienne. L'étude de l'équipe anglaise de D.Nicholas et Sean M.Hammond de type cas-témoin présentait un échantillon de 118 individus recrutés en majorité par leur généraliste mais 23% l'ont été à travers des centres spécialisés dans la dépendance aux benzodiazépines. Le genre féminin représentait 64.4% de l'échantillon avec un âge médian de 63 ans. Ces caractéristiques sont plus éloignées de la population ciblée. Les 2 autres études incluses dans cette revue ne portaient pas sur des populations. La population de l'étude de cohorte est comparable avec l'étude statistique de l'INSEE. A contrario, la population de l'étude cas-témoin diffère mais la taille de l'échantillon ne permet pas de donner suffisamment de représentativité. C'est un argument qui peut pondérer les résultats de cette revue.

En ce qui concerne la prévalence des troubles de la personnalité. A-H.Moncany et L.Schmitt avaient montré dans leur revue systématique de littérature de 2013 que la prévalence des troubles de personnalité diffère selon les pays et les critères diagnostiques utilisés [19]. Ils retrouvent 13.4% de troubles de personnalité en Norvège, 4.4% en Grande-Bretagne, 6.6% en Australie, et 7.6% aux Etats-Unis. Ils expliquent cette grande variabilité notamment par l'hétérogénéité des critères diagnostiques. Dans son article de 1998, J.Paris suggère que la culture d'un pays influe également sur les troubles de la personnalité [20]. Actuellement, il semble qu'aucune étude épidémiologique n'ait précisément évaluée la prévalence des troubles de la personnalité dans la population générale française. Celle-ci est estimée entre 6 et 11% sans référence littéraire. Les estimations semblent tout de même se rapprocher de la prévalence retrouvée en Norvège d'où est issue l'étude de cohorte de notre revue systématique. Il est donc possible, avec ces quelques réserves, de généraliser ces résultats à notre population cible française de plus de 18 ans consultant en médecine générale. Par ailleurs, il existe différents scores permettant un diagnostic de traits de personnalité sans faire référence au DSM. Les principaux scores utilisés sont : les critères diagnostiques du DSM, le

questionnaire de personnalité d'Eysenck [21], les critères du NEO-PI de P.Costa et R.Mc Crae [22], les 5 traits de personnalité de Goldberg [23]. Dans cette revue, les 4 études incluses n'utilisaient pas le même score. L'étude cas-témoin de D.Nicholas et Sean M.Hammond utilisait le questionnaire de personnalité d'Eysenck comme outil diagnostic. O'Boyle et Holzer ont démontré le lien entre le score dimensionnel d'Eysenck et la classification du DSM [24]. L'étude HUNT utilisait les traits de personnalité de Goldberg pour définir des personnalités à risque de consommation chronique de benzodiazépines. T. Wilberg et al. [25] ont démontré le lien entre les traits de personnalité de Goldberg et la classification du DSM. Les 2 avis d'expert se référençaient au DSM. Les études sélectionnées ne présentaient donc pas les mêmes critères diagnostiques de troubles de la personnalité. L'hétérogénéité des 4 articles a empêché d'obtenir des études directement comparables mais la transposition vers la classification du DSM a permis une comparabilité des résultats.

La consommation excessive et les méfaits des benzodiazépines sont maintenant bien connus [26]. Certains facteurs prédisposant à une consommation chronique de benzodiazépines sont déjà bien connus : la dépendance à d'autres substances médicamenteuses ou non (alcool, opiacés, psychotropes), la présence de troubles psychiatriques avérés (syndrome anxio-dépressif, troubles bipolaires, troubles anxieux). Ces individus à risques sont facilement identifiables avant l'instauration d'un traitement. Le problème concerne d'autres patients, à haut risque de dépendance, dont la reconnaissance avant traitement est parfois difficile. Cette revue systématique de la littérature démontre que les 2 typologies de personnalité borderline et dépendante peuvent être considérées comme des types de personnalité à risque d'une consommation chronique de benzodiazépines. Il existe des outils d'identification des traits de personnalité, mentionnés précédemment : Eysenck Personality Questionnaire, NEO-PI, traits de personnalité de Goldberg ou le score du DSM. Mais aucun outil n'est à l'heure actuelle adapté à un contexte de médecine générale. Ces troubles de la personnalité restent un diagnostic complexe en soins primaires malgré leur forte prévalence. Les résultats de cette revue ouvrent des pistes de réflexion à la création d'outils qui pourront permettre d'identifier ces patients, de manière simple et efficace lors d'une consultation.

Une seconde piste de réflexion concerne les alternatives thérapeutiques aux benzodiazépines. En cas de troubles anxieux ou de troubles du sommeil chez des patients présentant une typologie de personnalité à risque de dépendance, quelles options le médecin généraliste possède-t-il ? L'anxiété peut être traitée médicalement sans utilisation systématique de benzodiazépines. L'usage d'antidépresseurs, d'antipsychotiques, de bêtabloquants, d'antihistaminiques ou d'anticonvulsivants sont des alternatives ayant démontré une efficacité dans le contrôle de l'anxiété. En 2012, la World Federation of Biological Psychiatry a publié des recommandations développées par 30 experts internationaux sur la prise en charge pharmacologique des troubles anxieux [27]. S'agissant des troubles du sommeil, plusieurs alternatives ont fait preuve d'efficacité. L'étude contrôlée randomisée de Salter S. et Brownie S. a démontré l'efficacité de la phytothérapie par valériane [28]. La mélatonine est à mentionner malgré un service médicale rendu faible et une indication limitée au traitement à court terme des insomnies primaires chez les sujets de plus de 55 ans [29]. Reste à disposition les antidépresseurs, les antipsychotiques et les antihistaminiques pouvant être efficaces de par leurs effets anxiolytiques ou sédatifs. Les prises en charges non médicamenteuses peuvent également offrir des alternatives telles que l'acupuncture [30], l'hypnose [31], ou les thérapies comportementales [32].

Cette revue systématique de la littérature a permis de mettre en exergue deux troubles de la personnalité, borderline et dépendante, facteurs de risque d'une consommation chronique de benzodiazépines. Cette consommation en France reste très élevée et les risques qui en découlent sont maintenant bien connus. Les médecins généralistes, représentant 90% des prescriptions, peuvent désormais lors de l'initiation ou du renouvellement d'un traitement porter une attention particulière devant les patients atteints de troubles de la personnalité de type borderline ou dépendante. Outre les alternatives thérapeutiques aux benzodiazépines, il serait intéressant de poursuivre ce travail par la création d'un outil simple permettant lors d'une consultation de médecine générale d'établir un diagnostic de trouble de la personnalité.

Références

- [1] Féline A, Guelfi JD, Hardy P. Les troubles de la personnalité. Flammarion. 2002
- [2] Torgersen S, Kringlen E, Cramer V. The Prevalence of Personality Disorders in a Community Sample. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(6):590-596.
- [3] Ingram, Timbury. Side-effects of Librium [letter]. *The Lancet*. 1960 oct 1.
- [4] Authier et al., Benzodiazepine Dependence. *Ann Pharm Fr*. 2009 Nov;67(6):408-13.
- [5] Zint K, Haefeli WE, Glynn RJ, Mogun H, Avorn J, Stürmer T. Impact of drug interactions, dosage, and duration of therapy on the risk of hip fracture associated with benzodiazepine use in older adults. *Pharmacoepidem. Drug Safe*. 2010 ;19: 1248–1255.
- [6] Orriols L. Santé et Insécurité Routière : Influence de La Consommation de Médicaments (Étude CESIR-A) [thèse de doctorat d'université, science technologie santé]. Bordeaux : Université Victor Ségalen Bordeaux 2 ; 2010.
- [7] Etats des lieux de la consommation de benzodiazépines en France. ANSM ; 2013.
- [8] Gales O, Guelfi JD, Baylé F, Hardy P. Troubles de La Personnalité. Collège National Universitaire de Psychiatrie.
- [9] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th Ed.). Arlington, VA: 2013. American Psychiatric Publishing.
- [10] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J et al. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses. *BMJ*. 2009 Jul 21;339:b2535.
- [11] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (3th Ed., Revised.). Washington, DC: APA, 1987.
- [12] Niveaux de Preuves et Gradation Des Recommandations de Bonne Pratique. HAS ; 2013.
- [13] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med*. 2009;6(6): e1000097.
- [14] Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.0.2 [updated September 2009]. The Cochrane Collaboration, 2009. Available from www.cochrane-handbook.org.
- [15] Swinkels A, Briddon J, Hall J. Two physiotherapists, one librarian and a systematic literature review: collaboration in action. *Health Information & Libraries Journal*. 2006;23: 248–256.

- [16] Rethlefsen ML, Murad M, Livingston EH. Engaging Medical Librarians to Improve the Quality of Review Articles. *JAMA*. 2014;312(10):999-1000.
- [17] Vormaa H, Naukkarinen HH, Sarna SJ, Kuoppasalmi KI. Predictors of benzodiazepine discontinuation in Subjects Manifesting Complicated Dependence. *Subst Use Misuse*. 2005;40(4):499-510
- [18] État Matrimonial Légal des Personnes de 15 ans ou plus jusqu'en 2013. Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques.
- [19] Moncany AH, Schmitt L. Épidémiologie des Troubles de Personnalité. In : Féline A, Guelfi JD, Hardy P. Les troubles de la personnalité. Flammarion. 2002
- [20] Paris J. Personality Disorders in Sociocultural Perspective. *J Pers Disord*. 1998;12(4):289-301.
- [21] Eysenck HJ, Eysenck SBG. *Manual of the Eysenck Personality Questionnaire*. Hodder & Stoughton. London. 1995.
- [22] Costa PT, McCrae RR. Domains and Facets: Hierarchical Personality Assessment Using the Revised NEO Personality Inventory. *Journal of Personality Assessment*. 1995 feb, 64(1):21-50.
- [23] Goldberg LR. An Alternative : Description of Personality. *J Pers Soc Psychol*. 1990 Dec;59(6):1216-29.
- [24] O'Boyle M, Holzer C. DSM-III-R Personality Disorders and Eysenck's Personality Dimensions. *Personality and Individual Differences*. 1992 oct;13(10):1157-1159.
- [25] Wilberg T, Urnes O, Friis S et al. Borderline and Avoidant Personality Disorders and the Five-Factor Model of Personality. *J Pers Disord*. 1999 Fall;13(3):226-40.
- [26] Baldwin DS, Aitchison K, Bateson A et al. Benzodiazepines: Risks and benefits. A reconsideration. *J Psychopharmacol*. 2013 nov; 27(11):967-971.
- [27] Bandelow B, Sher L, Bunevicius R et al. Guidelines for the Pharmacological Treatment of Anxiety Disorders, Obsessive–compulsive Disorder and Post traumatic Stress Disorder in Primary Care. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*. 2012;16(2):77–84.
- [28] Salter S, Brownie S. Treating Primary Insomnia - the Efficacy of Valerian and Hops. *Aust Fam Physician*. 2010 Jun;39(6):433-7.
- [29] Quelle Place de La Mélatonine Pour Le Traitement de L'insomnie ?. HAS. 2009 nov.
- [30] Zhou XF, Li Y, Zhu H et al. Impacts of acupuncture at twelve meridians acupoints on brain waves of patients with general anxiety disorder. *Zhongguo Zhen Jiu*. 2013 May;33(5):395-8.
- [31] Smaga D, Cheseaux N, Forster A et al. Hypnosis and anxiety problems. *Rev Med Suisse*. 2010 Feb 17;6(236):330-3.
- [32] Royant-Parola Sylvie, Hartley S, Colas Des Francs C et al. Orienter et Prendre En Charge Les Troubles Du Sommeil: Expérience Du Réseau Morphée. Symposium HAS-BMJ. 2010 apr 19.

SOMMAIRE

Listes des figures et tableaux.....	3
1. Introduction.....	4
1.1. Benzodiazépines	4
1.1.a. Généralités.....	4
1.1.b. Risques.....	4
1.1.c. Etats des lieux en France.....	5
1.2. Troubles de la personnalité.....	6
1.2.a. Définitions.....	6
1.2.b. Epidémiologie.....	8
1.3. Revue systématique de la littérature, définition.....	8
2. Objectif	9
3. Méthode.....	10
3.1. Critères d'inclusion des études.....	10
3.2. Critères d'exclusion des études.....	11
3.3. Source d'information et stratégie de recherche.....	11
3.4. Sélection des articles.....	12
3.5. Processus de recueil des données.....	13
3.6. Evaluation de la qualité des études.....	13
3.7. Analyse des résultats.....	13
4. Résultats.....	13
4.1. Sélection des articles.....	13
4.2. Caractéristiques des articles sélectionnés et principaux résultats.....	16
4.3. Synthèse des résultats.....	21
5. Discussion.....	22
5.1. Synthèse des résultats.....	22
5.2. Forces et limites.....	22

5.3. Discussion des résultats.....	24
5.4. Réflexions et recherches à poursuivre.....	27
6. Conclusion.....	29
7. Bibliographie.....	30
8. Annexes.....	33
9. Résumé.....	37

Liste des figures et tableaux :

Figure 1 : Diagramme de flux des étapes de sélection des articles.....	14
Tableau 1 : Bases de données et équations de recherche.....	12
Tableau 2 : Nombre d'articles éliminés en fonction des critères d'inclusion et d'exclusion, après lecture des titres.....	15
Tableau 3 : Nombre d'articles éliminés en fonction des critères d'inclusion et d'exclusion, après lecture des résumés.....	15
Tableau 4 : Nombre d'articles éliminés en fonction des critères d'inclusion et d'exclusion, après lecture des articles entiers.....	15
Tableau 5 : Caractéristiques des articles sélectionnés et principaux résultats.....	17
Tableau 6 : Synthèse des résultats et niveau de preuve des études.....	20

1. INTRODUCTION

1.1. Benzodiazépines

1.1.a. Généralités

Apparue sur le marché en 1960, la première molécule fut le chlordiazépoxyde Librium®, qui n'est plus commercialisé aujourd'hui, rapidement suivi par le diazépam Valium®. On dénombre à ce jour 20 benzodiazépines et apparentées commercialisées en France. Elles ne possèdent pas les mêmes indications malgré leurs similitudes pharmacodynamiques. Onze benzodiazépines sont indiquées en tant qu'anxiolytiques comme traitement des manifestations anxieuses sévères ou en prévention / traitement des manifestations du sevrage alcoolique. Sept sont utilisées en tant qu'hypnotiques. Une, le clonazépam, fait partie des antiépileptiques. Sa prescription initiale est, depuis mars 2012, restreinte aux neurologues et pédiatres ⁽¹⁾. Concernant le tétrazépam, cette molécule à visée myorelaxante a été retirée du marché en juillet 2013 en raison d'un rapport bénéfice risque désormais défavorable ⁽²⁾. Deux molécules apparentées aux benzodiazépines à visée hypnotique, le zolpidem et le zopiclone, sont indiquées dans les troubles sévères du sommeil.

1.1.b. Risque

Dès 1960, l'alerte sur les effets secondaires de ces molécules avait été donnée par deux médecins originaires de Glasgow, Ingram & Timbury, publiant dans The Lancet des effets secondaires relevés sur leurs patients ⁽³⁾. Depuis ces différents risques liés à une consommation chronique ont été précisés. Les effets indésirables généraux sont mentionnés dans le résumé des caractéristiques de chaque benzodiazépine. Leur usage peut donc entraîner des troubles mnésiques antérogrades, des troubles du comportement, une tolérance pouvant conduire à augmenter les doses et une dépendance avec un risque de syndrome de sevrage lors de l'arrêt. A ces risques s'ajoutent ceux liés à des terrains particuliers notamment chez le sujet âgé : surdosage en raison des modifications physiologiques liées à l'âge, troubles psychomoteurs responsables de chutes, troubles cognitifs. De récentes études montreraient une relation entre la consommation de benzodiazépines et le risque de maladie d'Alzheimer, notamment mise en évidence par l'équipe canadienne de Billioti de Gage et al. en septembre dernier dans le British Medical Journal ⁽⁴⁾. Dans l'étude de Zint.K et al. , les benzodiazépines sont

associées à une majoration du risque de fracture de hanche chez le sujet âgé ⁽⁵⁾. L'étude française CESIR-A dénote également des risques lors de la conduite automobile, du fait de l'altération des capacités de conduite, responsable de presque 2% des accidents de la route ⁽⁶⁾. Dernier point, celui du mésusage : abus, dépendance et usage détourné par les consommateurs de drogues ; utilisation dans un but de soumission chimique criminelle comme le démontre une enquête de l'AFSSAPS en 2003 ⁽⁷⁾.

1.1.c. Etats des lieux en France

A partir des années 90, de nombreux travaux ont pointé du doigt la consommation excessive de benzodiazépines en France. Un rapport d'expertise de l'AFSSPAS en 2012, mise à jour en décembre 2013 par l'ANSM, a souligné la France comme mauvaise élève en sein d'un certain nombre de pays européens concernant la consommation de benzodiazépines. En 2009, la France se situait au 2^{ème} rang des pays consommateurs d'anxiolytiques après le Portugal ⁽⁸⁾.

En 2012, les 22 benzodiazépines représentaient 131 millions de boites soit environ 4% de la consommation totale de médicaments. Entre 2000 et 2012, la consommation globale de benzodiazépines et apparentées a diminué. Mais on observe une reprise depuis 2008 en raison de la progression de la consommation d'anxiolytiques et d'hypnotiques, malgré la baisse importante de consommation de tétrazépam et de clonazépam. Les chiffres statiques des consommations s'arrêtent avant l'arrêt de commercialisation du tétrazépam et du flunitrazépam. Depuis nous pouvons croire en une diminution de la consommation du fait que le tétrazépam à visée myorelaxante constituait, en 2010, 7.3% des benzodiazépines consommées.

En 2013, 7 millions de Français ont consommé au moins une fois une benzodiazépine anxiolytique et 4.2 millions une benzodiazépine hypnotique.

Qui sont ces consommateurs ?

- Majoritairement des femmes, 64.2%
- Age médian de 56 ans (hommes 55ans et femmes 57ans).
- La prévalence augmente en fonction de l'âge, 1 femme sur 3 de plus de 65 ans consomme une benzodiazépine anxiolytique et 18% consomme une

benzodiazépine hypnotique, contre respectivement 16% et 11% chez les hommes.

Qui sont les prescripteurs ?

- Près de 90% des prescriptions sont réalisées par des médecins généralistes.

1.2. Troubles de la personnalité

1.2.a. Définition

La personnalité est définie chez un individu donné, comme le résultat de l'intégration dynamique de composantes cognitives, pulsionnelles et émotionnelles. Ces facteurs constituent les traits de personnalité, à savoir les modalités relationnelles de l'individu, sa façon de percevoir le monde et de penser dans son environnement. La personnalité est à la fois stable dans le temps et unique ⁽⁹⁾.

La personnalité devient pathologique lorsqu'elle se fige, entraînant une souffrance, une perturbation du fonctionnement social et des réponses inadaptées. La Classification Internationale des Maladies « CIM-10 » propose la définition suivante : « Modalités de comportement profondément enracinées et durables consistant en des réactions inflexibles à des situations personnelles et sociales de nature très variée. Les troubles de personnalité représentent des déviations extrêmes ou significatives des perceptions, des pensées, des sensations et particulièrement des relations avec autrui par rapport à celles d'un individu moyen d'une culture donnée ». Cette définition catégorielle s'inscrit dans la tradition nosologique médicale.

L'American Psychiatric Association définit les troubles de la personnalité dans le Manuel Diagnostique et statistique des troubles mentaux, version numéro 5 (DSM-5) publiée en juin 2012 ⁽¹⁰⁾. Cette définition s'oppose à la CIM-10 car elle envisage une combinaison de traits à l'intérieur des catégories. Elle limite le nombre de troubles de la personnalité à six : antisocial, évitant, borderline, narcissique, obsessionnel-compulsif, schizotypique. Les personnalités de type schizoïde, paranoïaque, histrionique et dépendant ont disparu. Le DSM-5 tend vers

une classification dimensionnelle et non plus catégorielle. Auparavant, on rangeait les patients dans une dizaine de cases, dorénavant on prend en compte l'altération du fonctionnement de soi et du fonctionnement interpersonnel ainsi que la présence de traits pathologiques et leur degré de sévérité d'altération.

Comment établir le diagnostic ? Le DSM-5 propose l'addition des critères suivants pour pouvoir caractériser un trouble de la personnalité :

A	altération du soi (identité et direction de soi) et altération du fonctionnement interpersonnel (empathie ou intimité). Degré de sévérité.
B	un trait pathologique ou plus sur les 5 traits proposés (émotions négatives, détachement, antagonisme, désinhibition/compulsivité, psychoticisme), ou bien des facettes correspondant à chaque trait. Degré de sévérité.
C	L'altération de la personnalité et l'expression des traits sont relativement stables dans le temps et constants à travers les situations.
D	L'altération de la personnalité et l'expression des traits ne sont pas mieux compris comme normaux en considérant le stade du développement ou le contexte socioculturel.
E	L'altération de la personnalité et l'expression des traits ne sont pas seulement dus à l'effet direct d'une substance ou à un état qui relève de la médecine générale.

Cette récente classification, controversée, n'est pour l'instant pas utilisée dans les études mais il paraît important de la préciser.

La très grande majorité des publications fait référence au DSM-III et DSM-IV, regroupant 10 typologies de personnalité. A noter que les 2 troubles suivants, personnalité sadique et personnalité masochiste, présents dans le DSM III ont été retirés du DSM IV car ils ne possédaient pas de critères de diagnostics concrets.

La revue systématique s'intéresse donc aux 10 troubles de personnalités suivants : paranoïaque, schizoïde, schizotypique, antisocial, borderline, histrionique, narcissique, évitant, dépendant, obsessionnel-compulsif, dont leur caractérisation est reportée en annexe.

1.2.b. Epidémiologie

Selon les différentes études épidémiologiques, la prévalence des troubles de personnalité est estimée entre 2% et 15%. Ces chiffres varient également en fonction des critères utilisés. La méta-analyse de Svenn Torgersen et al. ⁽¹¹⁾, rassemblant 10 études, a retrouvé une prévalence moyenne de 14.5% [5.9-22.5].

1.3. Revue systématique de la littérature

Une revue systématique est une revue exhaustive de la littérature traitant une question clairement définie en utilisant une méthodologie explicite et systématique afin d'aboutir à une évaluation critique de toutes les études pertinentes. Afin d'obtenir une méthodologie la plus rigoureuse, nous avons étudié préalablement celle utilisée par la collection Cochrane : « Cochrane handbook for a systematic review » ⁽¹²⁾ ainsi que les critères édités par les recommandations internationales « Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses » PRISMA ⁽¹³⁾.

La consommation chronique de benzodiazépines est une problématique majeure de santé publique. L'état des lieux de 2012 actualisé en 2013 de la consommation de benzodiazépines en France, réalisé par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament, confirme la reprise de consommation en lien avec une prescription importante et une durée souvent trop longue.

Ces molécules présentent un profil d'effets secondaires importants largement documenté. Leur balance bénéfique/risque, lors de prescriptions prolongées, est défavorable. Les autorités sanitaires vont cette année proposer un nouveau plan d'action afin d'encadrer ces prescriptions et mieux informer professionnels de santé et patients sur leurs risques afin de prévenir la banalisation de leur recours.

Ce travail de revue systématique entre dans le cadre du pôle de recherche du département de médecine générale de la faculté de Poitiers. Ce groupe de recherche traite de la problématique de la consommation chronique de benzodiazépines. Une des voies de recherche concerne la typographie de personnalité des consommateurs chroniques de benzodiazépines. De nombreux travaux existent dans la littérature mais aucun n'a pour le moment fait une synthèse. Le but étant d'aboutir, aux vues de cette revue systématique, à la réalisation d'une

étude quali-quantitative épidémiologique des typologies de personnalités des consommateurs chroniques de benzodiazépines. Peut-on pointer du doigt en médecine générale certains types de personnalités chez qui le risque de dépendance aux benzodiazépines serait accru ?

2. OBJECTIF

L'objectif est de déterminer quels troubles de la personnalité sont prédictifs d'une consommation chronique de benzodiazépines, grâce à une revue systématique de la littérature.

3. METHODE

Cette revue systématique de la littérature a été réalisée selon les critères des recommandations internationales « Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses » PRISMA ⁽¹³⁾. Le travail a été effectué par un seul chercheur, l'auteur de cette thèse. Seule la méthodologie a été validée conjointement à l'auteur par une bibliothécaire rattachée à la faculté de médecine de Poitiers.

3.1. Critères d'inclusion des études

Sont inclus tous les types d'articles : revues systématiques de la littérature, études descriptives, études de cohorte, éditorial, recommandation de bonnes pratiques et tout autre article médical présentant les critères d'inclusion et d'exclusion.

Sont inclus les articles écrits en français et en anglais.

Sont inclus les articles publiés à partir de 1980, date correspondant à l'apparition de la classification des troubles de la personnalité dans le « Diagnostic and Statistical Manual : troisième révision » (DSM III).

Sont inclus les articles portant sur une population consommant des benzodiazépines de manière prolongée : consommation prolongée supérieure à 12 semaines pour les benzodiazépines anxiolytiques et supérieure à 4 semaines pour les hypnotiques apparentés aux benzodiazépines. Ces durées de consommations correspondent aux limites mentionnées par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament, référence médicale opposable, inscrite aux Journal Officiel (arrêtés du 1^{er} février 2001 pour les hypnotiques et du 7 avril 2005 pour les anxiolytiques)

Sont inclus les articles portant sur une population présentant des troubles de personnalité.

3.2. Critères d'exclusion des études

Sont exclus les articles portant sur des sujets de moins de 18 ans, puisqu'un trouble de la personnalité n'est définissable qu'à partir de l'âge adulte.

Sont exclus les articles portant sur une population présentant des pathologies psychiatriques avérées autres qu'un trouble de la personnalité : psychose maniaco-dépressive, syndrome anxio-dépressif, syndrome dépressif, schizophrénie, troubles du comportement alimentaire. A Pélissolo et al. ⁽¹⁴⁾ ont montré en 2007 sur une population de consommateurs chroniques de benzodiazépines, supérieure à 6 mois, que 85.1% des patients présentaient une symptomatologie psychiatrique correspondant aux critères du DSM IV dont 60% un épisode dépressif majeur et 61.3% un trouble anxieux généralisé.

Sont exclus les articles dont la population présente une dépendance aux opioïdes, à l'alcool, au cannabis, à la cocaïne ou recevant un traitement substitutif opiacé tels que la buprénorphine ou la méthadone.

Sont exclus les articles portant sur une consommation de médicaments anxiolytiques ou hypnotiques hors benzodiazépines ou apparentées.

Sont exclus les articles dans lesquels l'indication de la prescription de benzodiazépines ne concerne ni l'anxiété ni les troubles du sommeil, exemples : sevrage alcoolique, agitation aigüe, épilepsie.

3.3. Sources d'information et stratégie de recherche

Trois bases de données ont été interrogées: Pubmed, librairie Cochrane et Science Direct. Cette recherche s'est déroulée les 2-3-4 juin 2014 puis une veille bibliographique a été mise en place jusqu'au 30 juin. Les équations de recherche des trois bases de données sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1 : bases de données et équations de recherche

BASE DE DONNEES	EQUATION DE RECHERCHE
PubMed: 329 articles	(benzodiazepine[Title/Abstract]) AND ((characteristics[Title/Abstract]) OR (personality[Title/Abstract]) OR (patient[Title/Abstract]) OR (population[Title/Abstract])) AND ((addict[Title/Abstract]) OR (later[Title/Abstract]) OR (dependent[Title/Abstract]) OR (dependence[Title/Abstract])) NOT ((alcohol[Title/Abstract]) OR (opioid[Title/Abstract]) OR (cocaine[Title/Abstract]) OR (buprenorphine[Title/Abstract]) OR (methadone[Title/Abstract]))
Science Direct: 958 articles	TITLE-ABSTR-KEY(benzodiazepine) and TITLE-ABSTR-KEY(personality OR addict OR dependent) and not TITLE-ABSTR-KEY(alcohol OR cocaine OR heroin OR buprenorphine OR opiate OR methadon OR opiod)
Cochrane: 33 articles	Benzodiazepine: title, abstract, keyword

Nous avons utilisé Zotéro® comme logiciel de gestion bibliographique, facilitant le classement des articles tout au long des étapes de sélection. Ce logiciel a également servi à la gestion des références bibliographiques mentionnées dans cette revue systématique.

3.4. Selection des articles

La sélection des articles s'est déroulée en plusieurs étapes :

- première étape: lecture des titres des articles
- deuxième étape: lecture des résumés des articles
- troisième étape : lecture de l'article intégral

3.5. Processus de recueil des données

Après lecture des articles sélectionnés et inclus dans la revue systématique, les données ont été extraites.

3.6. Evaluation de la qualité des études

Les études n'ont pas été évaluées à l'aide de grilles de score car tous types d'articles étaient inclus. Les grilles d'évaluation des études sont ciblées sur un type d'étude hors nous incluons tous types d'études dans la revue systématique. L'évaluation comparative de la qualité des études est alors impossible. L'abord de la qualité des études et de leur niveau de preuves scientifique sera donc discuté en prenant en compte le guide de recommandations de l'HAS 2013 : « niveau de preuves et gradation recommandations de bonne pratique »⁽¹⁵⁾.

3.7. Analyse des résultats

Les données extraites, recueillies sous forme d'une grille, ont été analysées comparativement. Les résultats issus des articles présentant les meilleurs niveaux de preuve ont été priorisés.

4. RESULTATS

4.1. Sélection des articles

L'interrogation des trois bases de données a permis d'obtenir 1320 articles. Partant de ce socle, 1225 articles ont été éliminés à la lecture des titres en fonction de l'absence de critères d'inclusion essentiellement mais également de la présence de critères d'exclusion, résumés dans le tableau 1. Sur les 63 articles restants, nous en avons retenu 13 après lecture des résumés. Le tableau 2 résume les critères d'élimination. De ces 13 articles, après lecture intégrale, 8 ont été retirés, critères

d'élimination résumés dans le tableau 3. Les 5 restants présentaient un doublon. Nous avons inclu au final, dans la revue systématique de la littérature, 4 articles.

Ces différentes étapes sont illustrées par un diagramme de flux selon les recommandations du groupe PRISMA « Prisma 2009 Flow Diagram » (16). L'interrogation des bases de données, permettant d'obtenir 1315 articles, a eu lieu les 2-3-4 juin 2014. La veille bibliographique mise en place jusqu'au 30 juin 2014 a retrouvé 5 articles.

Figure 1 : Diagramme de flux des étapes de sélection des articles

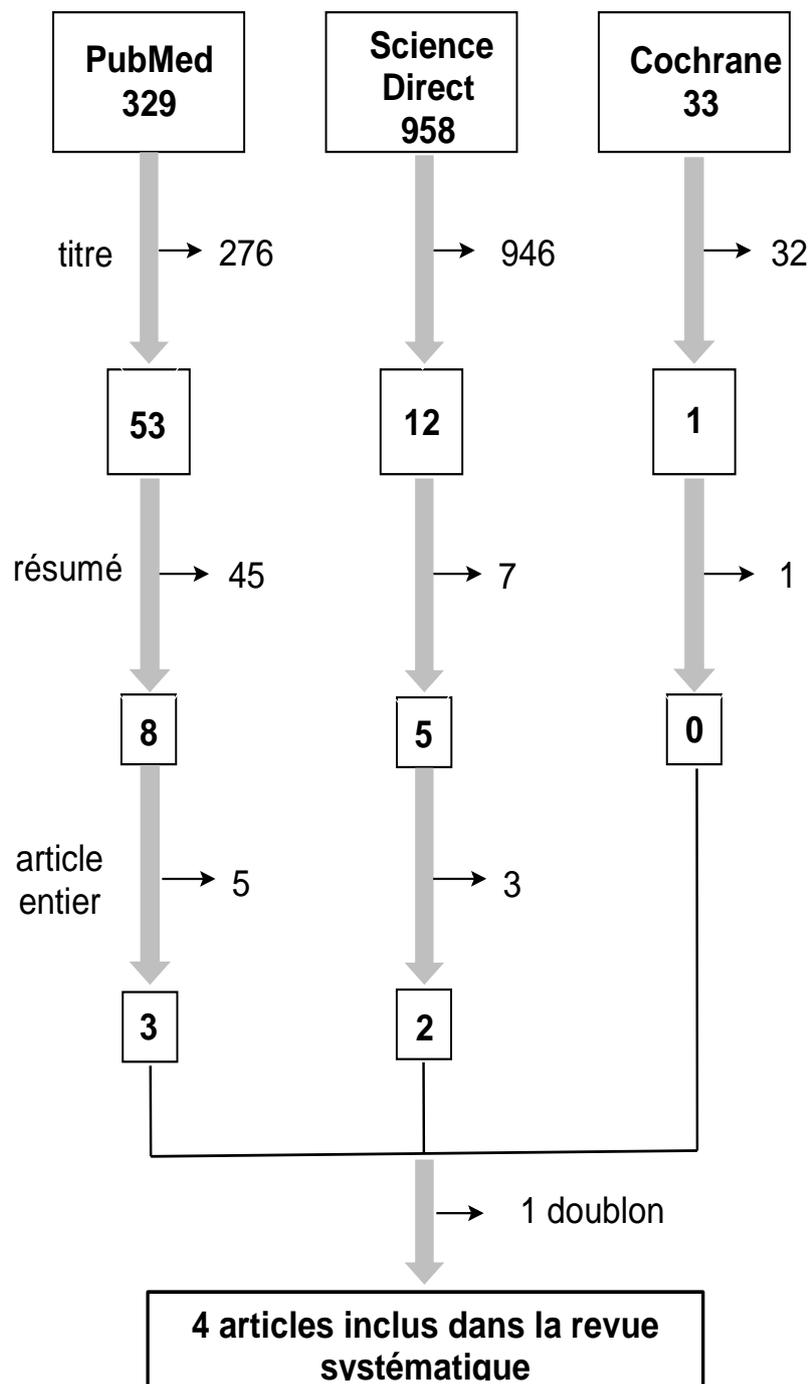


Tableau 2 : Nombres d'articles éliminés en fonction des critères d'inclusion et d'exclusion, après lecture des titres

Critère d'inclusion absent		Critère d'exclusion présent				
Consommation chronique	Troubles de personnalité	Moins de 18ans	Pathologie psychiatrique	Autre dépendance	Autre médicament	Autre indication
910	199	17	40	7	15	37

Tableau 3 : Nombres d'articles éliminés en fonction des critères d'inclusion et d'exclusion, après lecture des résumés

Critère d'inclusion absent		Critère d'exclusion présent				
Consommation chronique	Troubles de personnalité	Moins de 18ans	Pathologie psychiatrique	Autre dépendance	Autre médicament	Autre indication
6	27	0	13	2	2	3

Tableau 4 : Nombres d'articles éliminés en fonction des critères d'inclusion et d'exclusion, après lecture des articles entiers.

Critère d'inclusion absent		Critère d'exclusion présent				
Consommation chronique	Troubles de personnalité	Moins de 18ans	Pathologie psychiatrique	Autre dépendance	Autre médicament	Autre indication
2	2	0	2	0	0	0

4.2. Caractéristiques des articles sélectionnés et principaux résultats

Les caractéristiques des articles inclus dans la revue systématique ont été listées et présentées dans les tableaux suivants mentionnant le titre de l'article ainsi que le pays, les auteurs, la revue de publication, la méthodologie, la population étudiée, les principaux résultats, les notes. Les quatre articles inclus sont hétérogènes : une étude de cohorte, une étude cas-témoin et deux avis d'expert. Cette disparité n'a pas permis une comparaison quantitative des résultats avec intervalle de confiance mais à contrario une analyse narrative qualitative des données.

Les articles ont été classés selon leur niveau de preuve scientifique, du plus au moins élevé. Cette évaluation s'est appuyée sur « l'état des lieux des niveaux de preuves et gradation des recommandations de bonne pratique » élaborés par l'HAS en avril 2013 ⁽¹⁵⁾. Compte-tenu de la disparité des types d'articles, l'intégration du niveau de preuves des articles permet d'intégrer la variable « fiabilité de l'article » lors de la synthèse des résultats.

Tableau 5: Caractéristiques des articles sélectionnés et principaux résultats

Cluster of personality traits and psychological symptoms associated with later benzodiazepine prescriptions in general population: the HUNT cohort study

Date, auteurs, revue, pays	2013 - T.Nordjaern, O.Bjerkeset, S.Moylan, M.Berk, Rolf W.Grawe - Revue: Addictive Behaviors – Norvège
Méthodologie	Etude épidémiologique observationnelle analytique de type cohorte, de 1995 à 1997, auto-questionnaire traits de personnalité, anxiété et dépression. Ces données ont été mises en relation avec les prescriptions individuelles de benzodiazépines entre 2004 et 2008.
Population étudiée	92100 individus issus de la population générale, âgés de 20 ans et plus, 71% ont complété le questionnaire soit 65648 inclus.
Principaux résultats	<p>Groupe de consommateurs chroniques : recevant une prescription de benzodiazépine d’au moins 2 ans sans pause.</p> <p>La combinaison des traits de personnalité neurotique + extravertie, définissant le groupe contrôle, apparait à risque comparativement aux groupes faible neurotique + intro ou extraverti. Odds Ratio Adjusté aux variables démographiques, respectivement 0.31 IC [0.27-0.36] et 0.39 IC [0.34-0.45] $p < 0.001$.</p> <p>Il n’y a pas de différence de risque entre le groupe contrôle et le groupe neurotique + introverti, Odds Ratio Ajusté 0.89 IC [0.77-0.97] $p > 0.001$</p> <p>En conclusion la combinaison des traits de personnalité extravertie et neurotique apparait comme un facteur de risque élevé de consommation chronique de benzodiazépine.</p> <p>Comme hypothèse, il apparait que la personnalité de type intraverti et neurotique apparait à risque de prescription chronique de benzodiazépines.</p>
Notes	Les 5 traits de personnalités mis en évidence par Goldberg en 1990 peuvent être corrélés aux critères du DSM IV selon l’étude de Wilberg T. et al. ⁽¹⁷⁾ high neuroticisme – high extraversion correspondant à la personnalité Borderline et high neuroticisme-low extraversion correspondant à la personnalité Dépendante.

Personality characteristics of long-term benzodiazepine users

Date, auteurs, revue, pays	1992 - David Nicholas, Sean M.Hammond - Revue: Personality and individual differences – Angleterre
Méthodologie	<p>Étude épidémiologique observationnelle analytique de type cas-témoin. Un groupe cas de consommateurs chroniques et un groupe témoin non consommateur.</p> <p>Evaluation des traits de personnalité par l'auto-questionnaire de personnalité d'Eysenck (1985).</p>
Population étudiée	<p>La majorité des individus a été contactée par le généraliste alors que 23% l'ont été par le biais de centres spécialisés en réhabilitation des dépendances aux benzodiazépines. 61.3% ont renvoyé le questionnaire puis ceux présentant une épilepsie, un trouble psychotique, des comorbidités majeures ont été exclus.</p> <p>Au final l'analyse a porté sur 118 individus consommateurs chroniques de benzodiazépines, durée moyenne de consommation 10.28 années.</p> <p>Groupe témoin 902 individus non consommateurs de benzodiazépines.</p>
Principaux résultats	<p>Le groupe de consommateurs chroniques de benzodiazépines apparait significativement moins extraverti et plus neurotique que le groupe contrôle. Odds Ratio respectifs : -4.21 et 9.28, $p < 0.01$. Intervalle de Confiance non mentionné.</p> <p>Les résultats de l'étude confirment le profil de personnalité introvertie et neurotique des consommateurs chroniques de benzodiazépines.</p>
Notes	<p>Selon O'Boyle et Holzer, ces traits de personnalité évalués par le questionnaire d'Eysenck peuvent également être corrélés à la personnalité Borderline définie par le DSM-III-R ⁽¹⁸⁾.</p>

Long-term use of benzodiazepine: implications and guidelines

Date, auteurs, revue, pays	1992 - Nicholas L.S. Potts, K.Ranga R.Krishnan - Revue: Canadian Family Physician - Canada
Méthodologie	Avis d'expert
Population étudiée	Non spécifiée
Principaux résultats	Les troubles de personnalité de type Borderline et Antisociale sont des facteurs de risque d'une consommation chronique de benzodiazépines.
Notes	Affirmations sans études mentionnées

Risk of dependence on benzodiazepine drugs: the importance of patient selection

Date, auteurs, revue, pays	1989 - Peter Tyrer - Revue: British Medical Journal - Angleterre
Méthodologie	Avis d'expert
Population étudiée	Non spécifiée
Principaux résultats	Les troubles de la personnalité de type Borderline et Dépendante présentent un risque de dépendance aux benzodiazépines et d'abus (doses importantes sur un courte période) en ce qui concerne la typologie de personnalité Borderline.
Notes	Affirmation sans études mentionnées

Tableau 6 : synthèse des résultats et niveau de preuve des études

Etude	typologie de personnalité à risque de consommation chronique de benzodiazépine	Niveau de preuve selon l'HAS 2013
The HUNT cohort study	Borderline Dépendante	Large cohorte Niveau de preuve scientifique 2
Personality characteristics of long-term benzodiazepine users	Dépendante	Etude cas-témoin Niveau de preuve scientifique 3
Long-term use of benzodiazepine: implications and guidelines	Borderline Antisociale	Avis d'expert Faible niveau de preuve
Risk of dependence on benzodiazepine drugs: the importance of patient selection	Borderline Dépendante	Avis d'expert Faible niveau de preuve

4.3. Synthèse des résultats :

Il ressort deux typologies de personnalités prédictives d'une consommation chronique de benzodiazépines, après analyse des résultats des quatre études incluses dans la revue systématique de littérature.

- **Trouble de la personnalité Borderline** : étude de cohorte HUNT niveau de preuve scientifique 2, avis d'expert de Peter Tyrer et avis d'expert de Nicholas L.S. Potts et K.Ranga R.Krishnan dont le niveau de preuves de ces avis d'expert est faible.
- **Trouble de la personnalité Dépendante** : étude de cohorte HUNT niveau de preuve scientifique 2, étude cas-témoin de David Nicholas et Sean M.Hammond niveau de preuve scientifique 3 et avis d'expert de Peter Tyrer de faible niveau de preuves.

Nous n'avons pas retenu la typologie Antisociale car elle apparaît seulement en conclusion de l'avis d'expert de faible niveau de preuve de Nicholas L.S. Potts et K.Ranga R.Krishnan.

5. DISCUSSION

5.1. Synthèse des résultats

Cette revue systématique de la littérature permet de conclure à l'existence de deux troubles de la personnalité prédictifs d'une consommation chronique de benzodiazépines : personnalité Borderline et personnalité Dépendante. Nous pouvons désormais penser que ces deux troubles de personnalité font partie des facteurs de risques d'une dépendance aux benzodiazépines. D'autant qu'à notre connaissance aucune autre revue systématique de la littérature n'a été faite sur ce sujet.

Notre étude a été réalisée à partir de 1320 articles publiés de 1980 à juin 2014, recueillis après interrogation des différentes bases de données. Puis les étapes successives de sélection ont abouti à l'inclusion de 4 articles dans l'analyse finale de la revue systématique. Cette sélection comprenait une étude d'une cohorte de 65648 individus de l'équipe norvégienne de Nordfjaern et al. , publiée en 2013, de niveau de preuve 2. Elle comprenait également une étude de type cas-témoin de l'équipe anglaise de D.Nicholas et Sean M. Hammond, publiée en 1992, de niveau de preuve 3, ainsi que deux avis d'experts de faible niveau de preuve : l'un de NL.Potts et KR.Krishnan, paru dans une revue canadienne en 1992 et l'autre de l'anglais Peter Tyrer publié en 1989.

5.2. Forces et limites de la revue

Notre rigueur méthodologique est une des forces de cette étude, ce qui semble assurer sa robustesse scientifique. Nous nous sommes référés aux recommandations internationales du groupe PRISMA ⁽¹³⁾ afin d'obtenir une revue systématique de la littérature rigoureuse. Nous avons suivi point par point leurs recommandations. Nous nous sommes également référés au guide de Higgins et Green, « Cochrane handbook for systematic reviews of interventions » ⁽¹²⁾. Ce second guide méthodologique a conforté la qualité de notre méthodologie.

Un autre point fort de notre étude fût la collaboration d'une bibliothécaire universitaire de la faculté de médecine et de pharmacie de Poitiers. Ce travail

collaboratif nous a permis d'obtenir une base d'articles exhaustive. Elle a également contribué à l'obtention de l'ensemble des articles retenus après lecture du résumé, dans leur version intégrale. Rethlefsen et al. ont publié une étude en septembre dernier dans le Journal of American Medical Association, démontrant le rôle collaboratif essentiel du bibliothécaire médical dans la réalisation d'une revue systématique. Sa neutralité et son expertise doit pouvoir aider à renforcer la robustesse et diminuer les biais de la revue ⁽¹⁹⁾. L'équipe de Swinkels et al. en 2006 avait abouti aux mêmes conclusions. Un bibliothécaire est un élément clef à la réussite de la réalisation d'une revue systématique ⁽²⁰⁾.

Le dernier point fort de cette revue concerne le nombre important d'articles sélectionnés. L'interrogation des bases de données a abouti à l'obtention de 1320 articles. Nous avons conçu une stratégie de recherche dans les bases de données de manière à être relativement sensible, au détriment d'une grande précision pour ne pas laisser échapper des études pertinentes. La constitution de cette base exhaustive d'études a permis de renforcer la validité interne de notre revue systématique.

La qualité de cette revue systématique dépend également du niveau de preuve scientifique des 4 études analysées. Nous n'avons pas pu comparer leurs niveaux de preuve scientifique à l'aide d'échelles standardisées du fait de leurs disparités. Nous aurions pu le cas échéant utiliser diverses grilles standardisées validées : par exemple la grille AMSTAR ⁽²¹⁾ pour les revues systématiques et méta-analyses, la grille AGREE ⁽²²⁾ pour les recommandations de bonne pratique. Par contre, nous nous sommes basés sur le guide de l'HAS 2013 « niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique » ⁽¹⁵⁾ pour attribuer à chaque article un niveau de qualité, pris en considération lors de l'interprétation des résultats et de la formulation des conclusions.

Une seconde limite à notre revue concerne les biais de divulgation. Ils regroupent tous les biais qui peuvent entraîner une surreprésentation des études obtenant des effets positifs, favorables ou statistiquement significatifs ⁽¹²⁾. Parmi ces biais, nous n'avons pas pu minimiser celui de publication, défini par la publication ou non de résultats de recherche selon qu'ils soient positifs ou négatifs. En effet, nous n'avons pas effectué de recherches des données de la littérature grise ce qui aurait permis de repérer des études non publiées ou rapportées dans d'autres formats tels que les thèses, les mémoires ou les comptes rendus de conférences. Nous

souhaitions inclure essentiellement des articles publiés et notamment un grand nombre d'études quantitatives.

Autre limite de cette étude : il ne s'agit pas d'une méta-analyse. Les disparités de design, de niveaux de preuve, de critères d'évaluation des 4 articles analysés n'ont pas permis de réaliser ce type d'analyse. Notre synthèse fût avant tout narrative. Celle-ci a comparé les résultats des articles tout en prenant compte leurs niveaux de preuve respectifs. Cela n'exclut pas l'objectivité des conclusions de cette étude.

La rigueur méthodologique de notre étude nous permet, à notre connaissance, de conclure à l'absence de biais.

5.3. Discussion des résultats

Helena Vorma a démontré en 2005 dans son étude chez les sujets présentant un trouble de la personnalité borderline une association avec une incapacité pour l'arrêt d'une consommation de benzodiazépines ⁽²³⁾. Notre étude a conclu à l'existence des troubles de personnalité borderline et dépendante comme facteurs prédictifs d'une consommation chronique de benzodiazépines. Ces 2 résultats montrent bien qu'il existe un risque important de dépendance aux benzodiazépines chez les sujets présentant une personnalité borderline.

Nous nous sommes posés la question de savoir si nous pouvions généraliser ces résultats à la population de patients de plus de 18 ans consultant un médecin généraliste en France. Pour évaluer cette validité externe de notre étude, 3 points sont à comparer entre la population cible et notre étude: les populations, la prévalence des troubles de personnalité et les critères diagnostiques de ces troubles.

Abordons en premier lieu la comparabilité des populations. L'étude norvégienne « HUNT » présentait une cohorte de 65648 individus de plus de 20 ans. Cet échantillon était constitué de 46.9% d'hommes et 53.1% de femmes issus de la population générale, âgés en moyenne de 50.373 années (déviation standard 17.43) Ces sujets étaient répartis de la manière suivante : 31.2% célibataires, 52.3% mariés, 9.3% veufs, 5.9% divorcés et 1.3% séparés. Cette cohorte a été constituée de 1995 à 1997. En France selon l'INSEE en décembre 2013 ⁽²⁴⁾, la population

française était répartie de la manière suivante, en prenant compte que l'étude statistique portait des plus de 15 ans, 39.1% étaient célibataires, 45.4% mariés, 8% veufs et 7.5% divorcés. Le genre féminin représentait 52.4% des plus de 20 ans. Aux vues de ces résultats nous considérons que ceux de l'INSEE ont surestimé le pourcentage de célibataires du fait de l'intégration des individus de 15 à 20 ans. Ces caractéristiques sociodémographiques de la population générale française sont comparables à ceux de la cohorte norvégienne.

L'étude de l'équipe anglaise de D.Nicholas et Sean M.Hammond de type cas-témoin présentait un échantillon de 118 individus recrutés en majorité par leur généraliste mais 23% l'ont été à travers des centres spécialisés dans la dépendance aux benzodiazépines. Le genre féminin représentait 64.4% de l'échantillon avec un âge médian de 63 ans. Ces caractéristiques sont plus éloignées de notre population cible.

Sur les 4 études incluses dans notre revue, 2 portent sur des populations : une étude de cohorte et une étude cas-témoin. La population de l'étude de cohorte est comparable avec l'étude statistique de l'INSEE. A contrario, la population de l'étude cas-témoin diffère mais la taille de l'échantillon ne permet pas de donner suffisamment de représentativité. C'est un argument à prendre en compte dans la généralisation de nos résultats.

En ce qui concerne la prévalence des troubles de personnalité. A-H.Moncany et L.Schmitt ont montré dans leur revue systématique de littérature de 2013 que la prévalence des troubles de personnalité diffère selon les pays et les critères diagnostiques utilisés ⁽²⁵⁾. Ils retrouvent 13.4% de troubles de personnalité en Norvège, 4.4% en Grande-Bretagne, 6.6% en Australie, et 7.6% aux Etats-Unis. Ils expliquent cette grande variabilité notamment par l'hétérogénéité des critères diagnostiques. Dans son article de 1998, J.Paris suggère que la culture d'un pays influe également sur les troubles de personnalité ⁽²⁶⁾. Actuellement, il semble qu'aucune étude épidémiologique n'ait précisément évaluée la prévalence des troubles de personnalité dans la population générale française. Cette prévalence est estimée entre 6 et 11% sans référence littéraire.

Nous pouvons affirmer que les populations des études de notre revue et celle de notre population cible sont comparables. L'évaluation de la comparabilité de la prévalence des troubles de personnalité est quant à elle plus difficile du fait d'un manque de données épidémiologiques françaises. Les estimations semblent tout de

même se rapprocher de la prévalence retrouvée en Norvège d'où est issue l'étude de cohorte de notre revue systématique. Nous pouvons, avec ces quelques réserves, généraliser nos résultats à la population française de plus de 18 ans consultant en médecine générale.

Un autre point à discuter concerne les critères diagnostiques d'un trouble de la personnalité. Actuellement, la définition des troubles de personnalité fait appel au DSM, considéré comme la référence scientifique internationale bien que critiqué ⁽²⁷⁾. Le DSM et la Classification Internationale des Maladies publiée par l'Organisation Mondiale de la Santé sont en accord, le DSM utilisant les mêmes codes. Par ailleurs, il existe différents scores permettant un diagnostic de traits de personnalité sans faire référence au DSM. Les principaux scores utilisés sont : les critères diagnostiques du DSM, le questionnaire de personnalité d'Eysenck ⁽²⁸⁾, les critères du NEO-PI de P.Costa et R.Mc Crae ⁽²⁹⁾ et les 5 traits de personnalité de Goldberg ⁽³⁰⁾. Dans notre revue, les 4 études incluses n'utilisaient pas les mêmes scores. L'étude cas-témoin de D.Nicholas et Sean M.Hammond utilisait le questionnaire de personnalité d'Eysenck comme outil diagnostic. O'Boyle et Holzer ont démontré le lien entre le score dimensionnel d'Eysenck et la classification du DSM ⁽¹⁸⁾. L'étude HUNT utilisait les traits de personnalité de Goldberg pour définir des personnalités à risque de consommation chronique de benzodiazépines. T.Wilberg et al. ⁽¹⁷⁾ ont démontré le lien entre les traits de personnalité de Goldberg et la classification du DSM. Les 2 avis d'expert se référençaient au DSM.

Les études incluses ne présentaient pas les mêmes critères diagnostiques de troubles de personnalité. La transposition vers la classification du DSM a permis une comparabilité des résultats des 4 études incluses dans l'analyse finale. Il aurait été préférable d'obtenir des études directement comparables, mais leur hétérogénéité nous en a empêché.

5.4. Réflexions et recherches à poursuivre

La consommation excessive et les méfaits des benzodiazépines sont maintenant bien connus ⁽⁸⁾, sujets à une actualisation annuelle du rapport de l'ANSM sur la consommation de ces médicaments et la mise en place d'un plan d'action national. En juillet 2014, la commission de transparence de l' HAS a revu à la baisse le service médical rendu des benzodiazépines hypnotiques et a proposé une diminution du taux de remboursement ⁽³¹⁾. La consommation en France est importante et stable, elle reste l'une des plus fortes d'Europe. Il est fondamental de construire des outils, utilisables par les médecins généralistes, les aidant dans leur prise de décisions.

Une des pistes de réflexion concerne l'identification de facteurs prédisposant des patients au risque de consommation au long court de benzodiazépines. Le rapport de l'ANSM de décembre 2013 détaille les caractéristiques de ces consommateurs : âge médian 56 ans, 64.2% de femmes. Certains facteurs de risques sont déjà bien connus : la dépendance à d'autres substances médicamenteuses ou non (alcool, opiacés, psychotropes), la présence de troubles psychiatriques avérés (syndrome anxio-dépressif, troubles bipolaires, troubles anxieux). Ces individus à risques sont facilement identifiables avant l'instauration d'un traitement. Le problème concerne d'autres patients, à haut risque de dépendance, dont la reconnaissance avant traitement est parfois difficile. Cette revue systématique de la littérature démontre que 2 typologies de personnalité, borderline et dépendante, peuvent être considérées comme des types de personnalité à risque d'une consommation chronique de benzodiazépines. En médecine générale, les praticiens détectent, sur des critères subjectifs et sur leurs ressentis, des personnalités pré-morbides. Il existe des outils d'identification des traits de personnalité rarement réalisables dans un contexte de consultation de médecine générale, nous les avons mentionnés précédemment : Eysenck Personnalité Questionary, NEO-PI, traits de personnalité de Goldberg ou le score du DSM. Les résultats de cette revue ouvrent des pistes de réflexion à la création d'outils. Ils devront permettre d'identifier ces patients, de manière simple et efficace lors d'une consultation. Aucun outil n'est à l'heure actuelle adapté et ces troubles de personnalité restent un diagnostic compliqué en soins primaires malgré leur forte prévalence. Il serait intéressant de créer un questionnaire ou auto-questionnaire.

Une seconde piste de réflexion concerne les alternatives thérapeutiques aux benzodiazépines. En cas de troubles anxieux ou de troubles du sommeil chez des patients présentant une typologie de personnalité à risque de dépendance, quelles options le médecin généraliste possède-t-il ?

L'anxiété peut être traitée médicalement sans utilisation systématique de benzodiazépines. L'usage d'antidépresseurs, d'antipsychotiques, de bêtabloquants, d'antihistaminiques ou d'anticonvulsivants sont des alternatives ayant démontrées une efficacité dans le contrôle de l'anxiété. En 2012, la World Federation of Biological Psychiatry a publié des recommandations développées par 30 experts internationaux sur la prise en charge pharmacologique des troubles anxieux ⁽³²⁾.

Les antidépresseurs peuvent être prescrits comme anxiolytiques. Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et les inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline possèdent des grades de recommandations élevés. Leur inconvénient majeur est qu'ils requièrent un délai de 2 à 4 semaines avant d'être efficaces. Les antihistaminiques, hydroxyzine, agissent sur l'anxiété de par leurs propriétés sédatives. Peu addictifs, ils sont par contre, par définition, sédatifs. Les antipsychotiques atypiques, possèdent également des propriétés anxiolytiques. Cependant les agitations, les états délirants ou psychotiques restent leurs indications premières. Il reste à mentionner deux molécules, la prégabaline de grade de recommandation élevé et la buspirone dans une moindre mesure. Ce guideline ne mentionne pas les bêtabloquants comme alternative.

S'agissant des troubles du sommeil, plusieurs alternatives ont fait preuve d'efficacité. L'étude contrôlée randomisée de S.Salter et S.Brownie a démontré l'efficacité de la phytothérapie par valériane ⁽³³⁾. La mélatonine est à mentionner malgré un service médical rendu faible et une indication limitée au traitement à court terme des insomnies primaires chez les sujets de plus de 55 ans ⁽³⁴⁾. Reste à notre disposition les antidépresseurs, les antipsychotiques et les antihistaminiques pouvant être efficaces de par leurs effets anxiolytiques ou sédatifs.

Il existe vraisemblablement des alternatives thérapeutiques aux troubles anxieux et aux troubles du sommeil. Mais ces dernières ne font pas pour l'instant l'objet d'études scientifiques majeures et n'ont pas d'indication officielle dans ces troubles. Pour autant, elles offrent aux médecins généralistes des pistes de réflexions. Les prises en charges non médicamenteuses peuvent également offrir

des alternatives telles que l'acupuncture ⁽³⁵⁾, l'hypnose ⁽³⁶⁾, ou les thérapies comportementales ⁽³⁷⁾.

6. CONCLUSION

La consommation de benzodiazépines en France reste très élevée malgré l'arrêt de commercialisation de certaines molécules. Les risques qui en découlent sont maintenant bien connus et nécessitent une maîtrise des prescriptions. Il est également reconnu que certains individus sont prédisposés au risque de dépendance aux benzodiazépines notamment en présence de troubles de personnalité.

La revue systématique de la littérature a permis de mettre en exergue deux troubles de personnalité, borderline et dépendante, facteurs de risque d'une consommation chronique de benzodiazépines. Les médecins généralistes, représentant 90% des prescriptions, peuvent désormais lors de l'initiation ou le renouvellement d'un traitement porter une attention toute particulière devant les patients atteints de troubles de personnalité de type borderline ou dépendante.

Il serait intéressant de poursuivre ce travail afin d'appliquer facilement cette démarche en pratique courante. Une des pistes de réflexion serait la création d'un outil simple permettant lors d'une consultation de médecine générale d'établir un diagnostic de trouble de la personnalité.

7. BIBLIOGRAPHIE

- ¹ Restriction Prescription Clonazepam. AFSSAPS. 2012. Available from <http://www.anism.sante.fr/content/download/36437/477059/version/1/file/cp-111018-Rivotril.pdf>.
- ² Suspension Des Autorisations de Mise Sur Le Marché Du Tétrazépam. ANSM. 2013 feb 7. Available from <http://ansm.sante.fr/content/download/50275/649493/version/5/file/Pi-130702-Tetrazepam.pdf>.
- ³ Ingram, Timbury. Side-effects of Librium [letter]. *The Lancet*. 1960 oct 1.
- ⁴ Sophie Billioti de Gage et al. Benzodiazepine Use and Risk of Alzheimer's Disease: Case-Control Study. *BMJ (Clinical Research Ed.)*. 2014;349(2014):g5205.
- ⁵ Zint K, Haefeli WE, Glynn RJ, Mogun H, Avorn J, Stürmer T. Impact of drug interactions, dosage, and duration of therapy on the risk of hip fracture associated with benzodiazepine use in older adults. *Pharmacoepidem. Drug Safe*. 2010 ;19: 1248–1255.
- ⁶ Orriols L. Santé et Insécurité Routière : Influence de La Consommation de Médicaments (Étude CESIR-A) [thèse de doctorat d'université, science technologie santé]. Bordeaux : Université Victor Ségalen Bordeaux 2 ; 2010.
- ⁷ Soumission Chimique: Enquête Nationale 2003-2005. AFSSAPS. Available from http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2aa3678860194f894fc6fb43525da8b5.pdf.
- ⁸ Etats des lieux de la consommation de benzodiazépines en France. ANSM ; 2013. Available from http://ansm.sante.fr/content/download/57511/738785/version/2/file/ANSM_Rapport+B enzo_09012014.pdf.
- ⁹ Féline A, Guelfi JD, Hardy P. *Les troubles de la personnalité*. Flammarion. 2002.
- ¹⁰ American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th Ed.)*. Arlington, VA: 2013. American Psychiatric Publishing.
- ¹¹ Torgersen S, Kringlen E, Cramer V. The Prevalence of Personality Disorders in a Community Sample. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(6):590-596.
- ¹² Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.2 [updated September 2009]*. The Cochrane Collaboration, 2009. Available from www.cochrane-handbook.org.
- ¹³ Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med*. 2009;6(6): e1000097.

- ¹⁴ Pélissolo A, Maniere F, Boutges B et al. Anxiety and depressive disorders in 4,425 long term benzodiazepine users in general practice. *Encéphale*. 2007 feb;33(1):32-38 .
- ¹⁵ Niveaux de Preuves et Gradation Des Recommandations de Bonne Pratique. HAS. 2013 apr. Available from http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf.
- ¹⁶ Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med*. 2009;6(6): e1000097.
- ¹⁷ Wilberg T, Urnes O, Friis S et al. Borderline and Avoidant Personality Disorders and the Five-Factor Model of Personality. *J Pers Disord*. 1999 Fall;13(3):226-40.
- ¹⁸ O'Boyle M, Holzer C. DSM-III-R Personality Disorders and Eysenck's Personality Dimensions. *Personality and Individual Differences*. 1992 oct;13(10):1157-1159.
- ¹⁹ Rethlefsen ML, Murad M, Livingston EH. Engaging Medical Librarians to Improve the Quality of Review Articles. *JAMA*. 2014;312(10):999-1000.
- ²⁰ Swinkels A, Briddon J, Hall J. Two physiotherapists, one librarian and a systematic literature review: collaboration in action. *Health Information & Libraries Journal*. 2006;23: 248–256.
- ²¹ Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, et al. Development of AMSTAR: A Measurement Tool to Assess the Methodological Quality of Systematic Reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2007;7:10.
- ²² Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE II: Advancing Guideline Development, Reporting and Evaluation in Health Care. *CMAJ*. 2010 dec 14;182(18):E839–842.
- ²³ Vormá H, Naukkarinen HH, Sarna SJ, Kuoppasalmi KI. Predictors of benzodiazepine discontinuation in Subjects Manifesting Complicated Dependence. *Subst Use Misuse*. 2005;40(4):499-510
- ²⁴ État Matrimonial Légal des Personnes de 15 ans ou plus jusqu'en 2013. Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques. Available from <http://www.insee.fr/fr/ffc/figure/NATTEF02311.xls>.
- ²⁵ Moncany AH, Schmitt L. Épidémiologie des Troubles de Personnalité. In : Féline A, Guelfi JD, Hardy P. *Les troubles de la personnalité*. Flammarion. 2002
- ²⁶ Paris J. Personality Disorders in Sociocultural Perspective. *J Pers Disord*. 1998;12(4):289-301.
- ²⁷ Le DSM Est-II Utile? Indispensable? Voir Dangereux?. AAPEL. 2013. Available from <http://www.aapel.org/bdp/BLdsm.html>.
- ²⁸ Eysenck HJ, Eysenck SBG. *Manual of the Eysenck Personality Questionnaire*. Hodder & Stoughton. London. 1995.

- ²⁹ Costa PT, McCrae RR. Domains and Facets: Hierarchical Personality Assessment Using the Revised NEO Personality Inventory. *Journal of Personality Assessment*. 1995 feb, 64(1):21-50.
- ³⁰ Goldberg LR. An Alternative : Description of Personality. *J Pers Soc Psychol*. 1990 Dec;59(6):1216-29
- ³¹ Benzodiazépines Hypnotiques Au Long Cours : Un Intérêt Thérapeutique Limité. HAS. 2014 jui. Available from http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1756665/fr/benzodiazepines-hypnotiques-au-long-cours-un-interet-therapeutique-limite?xtmc=&xtcr=1.
- ³² Bandelow B, Sher L, Bunevicius R et al. Guidelines for the Pharmacological Treatment of Anxiety Disorders, Obsessive–compulsive Disorder and Post traumatic Stress Disorder in Primary Care. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*. 2012;16(2):77–84.
- ³³ Salter S, Brownie S. Treating Primary Insomnia - the Efficacy of Valerian and Hops. *Aust Fam Physician*. 2010 Jun;39(6):433-7.
- ³⁴ Quelle Place de La Mélatonine Pour Le Traitement de L'insomnie ?. HAS. 2009 nov. Available from http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-11/bat_web_fbum_circadin_cv_101109.pdf.
- ³⁵ Zhou XF, Li Y, Zhu H et al. Impacts of acupuncture at twelve meridians acupoints on brain waves of patients with general anxiety disorder. *Zhongguo Zhen Jiu*. 2013 May;33(5):395-8.
- ³⁶ Smaga D, Cheseaux N, Forster A et al. Hypnosis and anxiety problems. *Rev Med Suisse*. 2010 Feb 17;6(236):330-3.
- ³⁷ Royant-Parola Sylvie, Hartley S, Colas Des Francs C et al. Orienter et Prendre En Charge Les Troubles Du Sommeil: Expérience Du Réseau Morphée. *Symposium HAS-BMJ*. 2010 apr 19.

8. ANNEXES

Annexe 1 : benzodiazépines et apparentés commercialisés en France au 1^{er} juin 2014

Substance active	Spécialités commercialisées	AMM	Demi-vie
Anxiolytiques			
Alprazolam	Xanax et génériques	1982	6-18
Bromazépam	Lexomil et génériques	1974	8-20
Clobazam	Urbanyl	1974	10-31
Clorazépate potassique	Tranxene	1974	2
Clotiazépam	Veratran	1982	4
Diazépam	Valium	1973	15-60
Ethyl loflazépate	Victan	1980	73-119
Lorazépam	Témesta et génériques	1977	9-20
Nitrazépam	Nordaz	1984	17-48
Oxazépam	Seresta et génériques	1968	4-11
Prazépam	Lysanxia et génériques	1975	30-150
Hypnotiques			
Estazolam	Nuctalon	1977	10-31
Loprazolam	Havlane	1981	3.3-14.8
Lormétazépam	Noctamide	1987	10
Midazolam	Hypnovel, versed	1986, 1988	1-4
Nitrazépam	Mogadon	1965	17-48
Témazépam	Normison	1981	3-13
Hypnotiques apparentés aux benzodiazépines			
Zolpidem	Stilnox et génériques	1987	0.7-3
Zopiclone	Imovane et génériques	1984	5
Anticonvulsivants			
Clonazépam	Rivotril	1973	19-60
Midazolam	Buccolam	2011	1-4
Tétrazépam retiré du marché en juillet 2013, seule benzodiazépine à indication myorelaxante			

Annexe 2 : les 10 troubles de personnalités définis par le DSM IV

Groupe A : sujet paraissant excentrique, bizarre	
Paranoïaque	Méfiance soupçonneuse envers les autres dont les intentions sont interprétées comme malveillantes
Schizoïde	Détachement des relations sociales, restriction de la variété des expressions émotionnelles
Schizotypique	Gêne aiguë dans les relations proches, distorsions cognitives et perceptuelles, conduites excentriques
Groupe B : sujet paraissant émotif, théâtral, capricieux	
Antisociale	Mépris et transgression des droits d'autrui
Borderline	Impulsivité marquée, instabilité des relations interpersonnelles, de l'image de soi et des affects
Histrionique	Réponse émotionnelle excessive, quête d'attention
Narcissique	Fantaisies ou comportements grandioses, besoin d'être admiré, manque d'empathie
Groupe C : sujet paraissant anxieux et craintifs	
Évitante	Inhibition sociale, sentiment de ne pas être à la hauteur, hypersensibilité au jugement d'autrui
Dépendante	Comportement soumis et collant lié à un besoin excessif d'être pris en charge
Obsessionnel-compulsif	Préoccupation par l'ordre, la perfection et le contrôle

Les traits de personnalité ne constituent des troubles que lorsqu'ils sont rigides et inadaptés et qu'ils causent une souffrance subjective ou une altération significative du fonctionnement.

Annexe 3 : critères diagnostiques de la personnalité borderline selon le DSM IV

<p>Une instabilité omniprésente dans les relations interpersonnelles, l'image de soi et les affects, ainsi qu'une impulsivité marquée qui apparaît au début de l'âge adulte dans divers contextes, tels qu'ils se présentent dans au moins cinq critères parmi les suivants :</p>	
A	Efforts effrénés afin d'éviter un abandon réel ou imaginé
B	Relations interpersonnelles instables et intenses caractérisées par une alternance entre les extrêmes de l'idéalisation et de la dévalorisation
C	Instabilité marquée et persistante de l'image de soi ou de la notion de soi
D	Impulsivité dans au moins deux domaines ayant un potentiel autodestructeur (ex.: dépenses, sexualité, toxicomanie, conduite automobile dangereuse, boulimie).
E	Comportement, gestes ou menaces suicidaires ou d'automutilations récurrentes
F	Instabilité affective causée par une réactivité marquée de l'humeur (ex.: dysphorie épisodique intense, irritabilité ou anxiété qui dure habituellement quelques heures et rarement plus de quelques jours)
G	Sentiment chronique de vide
H	Colères inappropriées et intenses ou difficulté à maîtriser sa colère (ex.: sautes d'humeur fréquentes, colère constante, bagarres récurrentes).
I	Idées passagères de persécution ou symptômes dissociatifs graves en situation de stress

Annexe 4 : critères diagnostiques de la personnalité dépendante selon le DSM IV

<p>Besoin général et excessif d'être pris en charge qui conduit à un comportement soumis et "collant" et à une peur de la séparation, qui est présent au début de l'âge adulte et dans des contextes divers, comme en témoignent au moins cinq des critères suivants:</p>	
A	Difficulté à prendre des décisions dans la vie courante sans être rassuré ou conseillé de manière excessive par autrui
B	Besoin que d'autres assument les responsabilités dans la plupart des domaines importants de sa vie
C	Difficulté à exprimer un désaccord avec autrui de peur de perdre son soutien ou son approbation
D	Difficulté à initier des projets ou à faire des choses seul (par manque de confiance en son propre jugement ou en ses propres capacités plutôt que par manque de motivation ou d'énergie)
E	Cherche à outrance à obtenir le soutien et l'appui d'autrui
F	Sentiment de malaise ou impuissance quand il est seul par crainte exagérée d'être incapable de se débrouiller
G	Lorsqu'une relation proche se termine, cherche de manière urgente une autre relation qui puisse assurer les soins et le soutien dont il a besoin
H	Préoccupé de manière irréaliste par la crainte d'être laissé à se débrouiller seul

RESUME

Titre : Typologie de personnalité des consommateurs chroniques de benzodiazépines : une revue systématique de la littérature

Paul Target, Bernard Frèche

Contexte : La consommation de benzodiazépines en France est importante, et les consommateurs chroniques nombreux. Ces molécules sont pourvoyeuses de nombreux effets secondaires actuellement bien connus. Les troubles de personnalité sont des facteurs de risques de dépendance aux benzodiazépines. Il nous a semblé nécessaire de les isoler afin de maîtriser au mieux les prescriptions.

L'objectif de cette revue systématique de la littérature était d'identifier les troubles de personnalité prédictifs d'une consommation chronique de benzodiazépines.

Méthode : Ce travail a été effectué à partir de l'interrogation de trois bases de données scientifiques : PubMed, Science Direct et Cochrane, de 1980 à juin 2014.

Les articles ont été sélectionnés en fonction de critères prédéfinis: sujets de plus de 18 ans sans comorbidité psychiatrique ni dépendance à d'autres substances, consommateurs chroniques de benzodiazépines.

Les résultats des études retenues ont été analysés. Une évaluation de la qualité de chaque étude a été prise en considération lors de la synthèse des résultats.

Résultat : 1320 articles ont été isolés, quatre articles ont été inclus : une étude de cohorte de 65648 sujets, une étude cas-témoin de 118 sujets et deux avis d'expert. Deux troubles de personnalité : borderline et dépendante, sont prédictifs d'une consommation chronique de benzodiazépines.

Discussion : Les médecins généralistes, principaux prescripteurs de benzodiazépines, possèdent un nouvel élément de réflexion lors de l'initiation ou du renouvellement d'un traitement par benzodiazépines. Il serait intéressant de poursuivre ce travail par la création d'un outil permettant, lors d'une consultation en Médecine Générale, de mettre en évidence un trouble de la personnalité borderline ou dépendante.

Mots clefs : benzodiazépines, dépendance, addiction, trouble de la personnalité, facteurs de risques

UFR : faculté de médecine et pharmacie - 6 route de la Milétrie, 86073 Poitiers - cedex 9 - France

Directeur de thèse : Dr Bernard FRECHE