

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 1999

THESE N° 306/1

Réalisation et suivi d'une étude de pharmaco-économie relative aux troubles anxieux : organisation générale et phase préparatoire.

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement le : 22 février 1999

PAR

Ludovic LAMARSALLE

Né le 23 janvier 1971 à LIMOGES

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 120689 0

EXAMINATEURS DE LA THESE

Mme le Professeur D. CHULIA..... - Président
Mme M. AULOIS-GRIOT..... - Juge
M. G. CHAUFFERIN..... - Juge
M. J.F. NYS..... - Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur GHESTEM Axel

ASSESEURS:

Monsieur le Professeur HABRIOUX Gérard
Monsieur DREYFUSS Gilles - Maître de Conférences

PROFESSEURS:

BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
BERNARD Michel	PHYSIQUE-BIOPHYSIQUE
BOSGIRAUD Claudine	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE PARASITOLOGIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE CHIMIE THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
GHESTEM Axel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
HABRIOUX Gérard	BIOCHIMIE - BIOLOGIE MOLECULAIRE
LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE-HYDROLOGIE-ENVIRONNEMENT
OUDART Nicole	PHARMACODYNAMIE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

A ma grand-mère pour son amour et sa gentillesse,

**A ma mère pour son amour, son dévouement et son aide tout au long de
mes études,**

A Hélène pour son amour, son soutien et sa compréhension.

A Madame le professeur CHULIA,

Au delà de votre implication dans la filière industrie et de votre disponibilité pour les élèves, je vous suis très redevable de mon orientation au sein de cette filière.

Je vous suis également très reconnaissant de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury.

Je vous prie de croire en mon profond respect.

A Madame Marine AULOIS-GRIOT,

Je te suis très reconnaissant de tous les conseils et aides que tu as pu m'apporter pour la présentation de ce travail.

Je te remercie vivement d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

A Monsieur Gilles CHAUFFERIN,

Je tiens à te remercier chaleureusement pour ton accueil au sein des laboratoires BOIRON ainsi que pour m'avoir confié la réalisation de cette étude.

Je te suis également très reconnaissant pour tes conseils et tes encouragements, et, je souhaite que notre collaboration soit longue et fructueuse.

A Monsieur Jean François NYS,

Je vous suis très reconnaissant de m'avoir fait l'honneur de participer à ce jury.

Veillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance.

PLAN

Introduction.....	page 1
1. La pharmaco-économie.....	page 3
1.1. Rôle de la pharmaco-économie dans le cycle de vie du médicament...	page 4
1.2. Les objectifs de la Pharmaco-économie.....	page 8
1.3. Les spécificités de l'évaluation pharmaco-économique en homéopathie.....	page 13
2. Les troubles anxieux.....	page 18
2.1. Définitions.....	page 18
2.2. Reconnaître les troubles anxieux.....	page 21
2.3. Epidémiologie de la maladie "troubles anxieux" et des médicaments.....	page 22
2.4. Traitement des troubles anxieux.....	page 44
3. Etude comparative.....	page 53
3.1. Schéma de l'étude pharmaco-économique.....	page 53
3.2. Points clés de l'étude.....	page 56
3.3. Choix du prestataire.....	page 84
4. Suivi de l'étude.....	page 85
4.1. Réunion de brainstorming.....	page 86
4.2. Tables rondes.....	page 89
4.3. Protocole et le cahier d'observation.....	page 96
4.4. Sélection et recrutement des patients.....	page 100
4.5. Assistants de recherche en pharmaco-économie.....	page 101
Conclusion.....	page 103
Références bibliographiques.....	page 104
Annexes.....	page 109
Table des matières.....	page 138

INTRODUCTION

Le médicament homéopathique est actuellement à un moment important de son existence. En effet, les preuves de son efficacité restent discutées, même si des essais cliniques et métaanalyses ont été publiés [1, 2], mais son utilisation se développe de plus en plus et la reconnaissance officielle de l'homéopathie a été demandée par le conseil de l'ordre : la discipline homéopathique pourrait être enseignée dans la formation commune de base des études de pharmacie et de médecine dans l'avenir.

Mais il n'en est pas moins vrai qu'un travail de recherche reste à accomplir dans le domaine fondamental, clinique mais aussi pharmaco-économique.

Les études pharmaco-économiques éclairent le décideur public puisqu'elles prennent en considération des coûts et des bénéfices des stratégies thérapeutiques et participent ainsi à l'amélioration de l'allocation des ressources.

C'est une des raisons pour lesquelles les laboratoires BOIRON souhaitent développer ce type d'étude.

Mais comme tous les essais cliniques, les études pharmaco-économiques ne peuvent évaluer qu'un type précis de pathologie.

Le choix de la pathologie à étudier a été effectué grâce au concours d'une étude interne réalisée auprès de médecins représentatifs. Il s'est avéré que les troubles mentaux, avec 19 % des motifs de consultations, représentaient le deuxième motif de recours aux soins auprès des homéopathes, après les pathologies ORL. Or parmi les troubles mentaux, les troubles anxieux sont responsables à 75 % des consultations.

Nous avons donc choisi d'évaluer la prise en charge des troubles anxieux en médecine libérale.

Ce travail correspond à la conception de l'étude théorique et au suivi nécessaire à effectuer. Mais le suivi de l'étude correspond seulement à sa première phase c'est à dire à la réunion de "brainstorming", les tables rondes faites avec les allopathes et homéopathes, du recrutement des médecins et de la formation des Assistants de recherche en Pharmaco-Economie (ARPE).

1. La Pharmaco-Economie [3, 4, 5, 6]

Depuis la naissance de notre système de protection sociale, c'est à dire à l'issue de la seconde guerre mondiale et jusqu'au milieu des années 70, notre système de soins s'est préoccupé avant tout de promouvoir un bon niveau de santé publique, ce qui apparaît un (le) bon objectif, mais tout en négligeant probablement trop les ressources allouées à ce système. De plus, des critères globaux permettaient de suivre l'atteinte de cet objectif (taux de mortalité par pathologie, indices de morbidité, espérance de vie) à défaut d'une démarche de recherche épidémiologique ambitieuse et structurée.

Les difficultés économiques que nous connaissons depuis près d'un quart de siècle ont bouleversé le paradigme dominant de la protection sociale, puisque **“la santé n'ayant pas de prix ”, force était de constater qu'elle avait un coût.** Aujourd'hui, les décisions en matière de santé sont souvent dominées par les contraintes économiques, parfois au risque de nuire à l'amélioration de la santé publique.

Le décideur recherche donc de plus en plus à évaluer l'intérêt thérapeutique réel d'un médicament en situation de prescription et/ou d'auto-médication courante, et surtout à mesurer les ressources financières réellement mobilisées par celui-ci. **C'est donc cette notion d'efficacité pragmatique (effectiveness) en complément de l'efficacité clinique des essais explicatifs, associée à la mesure des coûts dans un souci d'optimisation de ressources rares, qui sont aujourd'hui nécessaires dans le processus d'évaluation des médicaments et qui constitue le domaine de la Pharmaco-économie.**

Quel est le rôle de la Pharmaco-Economie dans le cycle de vie du médicament ?, quelles sont ses ambitions et objectifs ? comment les atteindre ? telles sont les questions que l'on peut se poser sur cette discipline.

1.1. Rôle de la pharmaco-économie dans le cycle de vie du médicament

Après avoir passé les barrages des essais cliniques de phase I et II, le médicament, au cours des essais cliniques de phase III, va devoir subir une évaluation clinique mais aussi économique si l'industriel souhaite obtenir son remboursement.

Pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché du médicament, l'industriel dépose un dossier à la commission chargée de l'enregistrement (la DEV= Direction de l'Evaluation de l'agence du médicament). Cette commission va évaluer le rapport bénéfice/risque du médicament grâce aux essais explicatifs de phase III. C'est également à ce moment que l'industriel doit indiquer s'il souhaite obtenir le remboursement à la Direction des Etudes et de l'Information Pharmaco-Economiques (D.E.I.P.E.) de l'agence du médicament.

Différentes instances administratives sont chargées d'évaluer le médicament afin de déterminer s'il sera remboursé et à quel taux, puis de déterminer son prix.

La commission de la transparence (sous tutelle de l'agence du médicament) est chargée de déterminer le niveau de remboursement du médicament, le Comité économique du médicament (CEM) est chargé de fixer le prix.

La commission de la transparence sera chargée d'inscrire sur la liste des médicaments remboursables les médicaments pour lesquels il est démontré qu'ils apportent :

- soit une amélioration du service médical rendu (ASMR) en termes d'efficacité thérapeutique ou, le cas échéant, d'effets secondaires ; (voir tableau ci-dessous)
- soit une économie dans le coût du traitement médicamenteux.

A efficacité ou économie comparable, préférence est donnée aux médicaments qui résultent d'un effort de recherche du fabricant [art R. 163-3 du code de la sécurité sociale].

Caractéristiques du produit	Niveau d'ASMR
Progrès thérapeutique majeur	I
Amélioration importante en terme d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables	II
Amélioration modeste en terme d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables	III
Amélioration mineure en terme d'efficacité et/ou d'utilité : - au plan clinique : acceptabilité, commodité d'emploi, observance - complément de gamme justifié - avantage potentiel lié aux propriétés pharmaceutiques ou au moindre risque d'interactions médicamenteuses	IV
Absence d'amélioration avec avis favorable à l'inscription	V
Avis défavorable à l'inscription	VI

Tableau 1. « La grille d'A.S.M.R ». [3]

Pour déterminer l'ASMR, la commission souhaite disposer :

- des études cliniques de phase III,
- d'une approche comparative au sein de la même classe thérapeutique (comparaison avec le dernier médicament inscrit au remboursement, le plus prescrit en nombre de journées de traitement et le moins coûteux),
- de données épidémiologiques (importance de la pathologie, histoire naturelle de la maladie, les traitements pratiqués, la population traitée),
- du coût de la pathologie.

Le niveau d'ASMR fixé, le médicament est inscrit au remboursement pour tout ou partie des indications de l'AMM, avec un taux de prise en charge (35, 65 ou 100 %) variant en fonction de la gravité de la pathologie.

Puis c'est au comité économique de fixer, au terme d'une négociation, le prix du médicament (sauf pour l'hôpital) et les volumes de vente d'un médicament (depuis l'accord cadre Etat/SNIP du 18/01/94).

Ainsi, un dossier de demande de remboursement doit être adressé au CEM.

Ce dossier est composé :

- d'une fiche de renseignements économiques qui a trait au produit (demande et justification du prix) et au laboratoire (informations économiques),
- d'une note d'intérêt économique comportant de nombreuses données sur le laboratoire (R&D, investissements, perspectives), et sur le produit (données sur la pathologie, études pharmaco-économiques, perspectives d'évolution du marché).

Le CEM rend alors son avis et le prix est fixé par arrêté conjoint du Ministère chargé de l'Economie et du Ministère du Travail et des Affaires Sociales. Ce prix est donné pour 3 ans, et il est réévalué tous les 3 ans suivant la même procédure.

Le schéma suivant résume le cycle de vie du médicament remboursable :

Le cycle d'évaluation du médicament remboursable

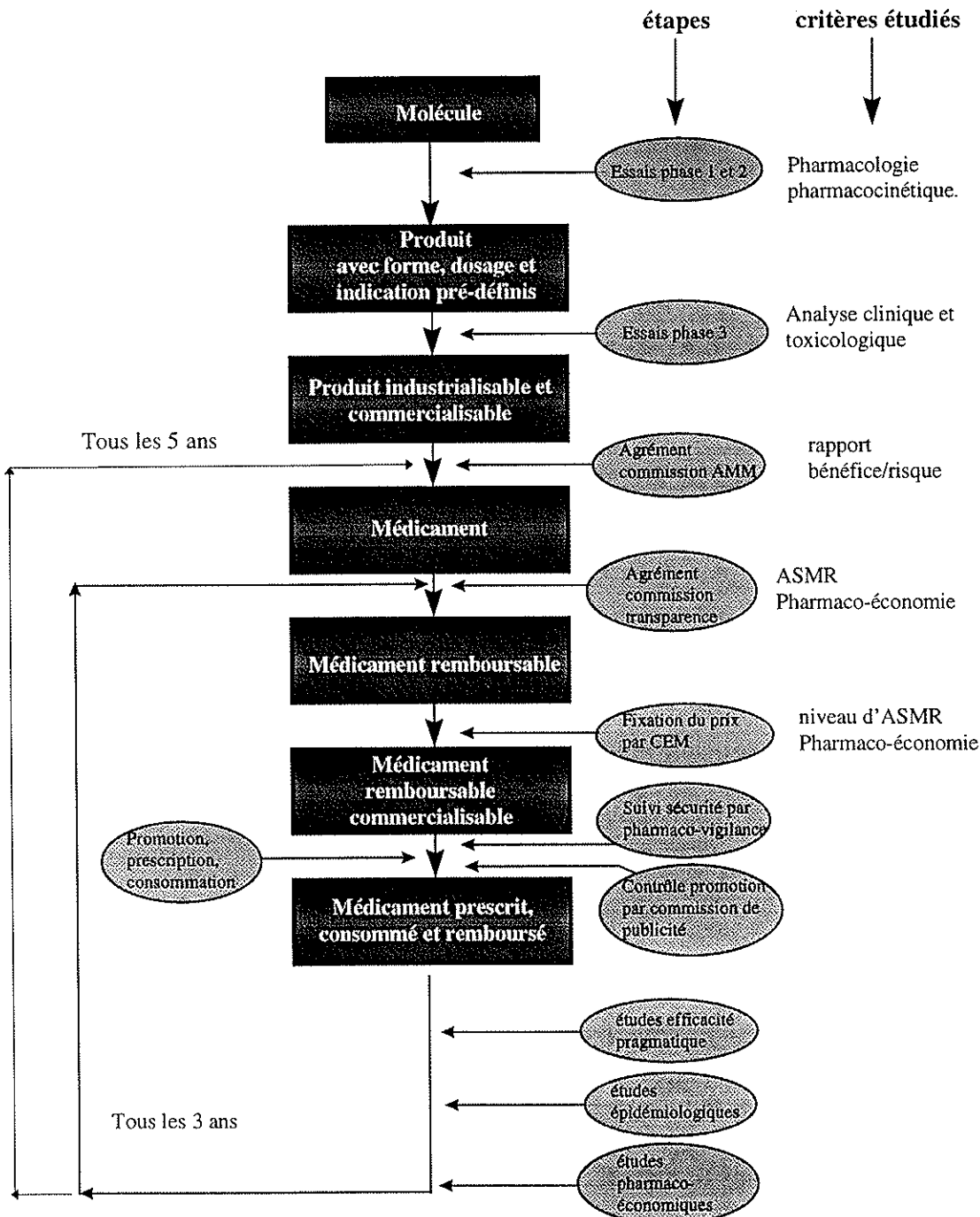


Figure 1: « Le cycle d'évaluation du médicament remboursable » [4]

1.2. Les objectifs de la pharmaco-économie

Un certain nombre de questions à se poser et de règles à respecter existe dans tout processus d'évaluation et plus particulièrement dans le domaine pharmaco-économique.

Ainsi, il existe des recommandations de bonnes pratiques des méthodes d'évaluation économique des stratégies thérapeutiques existent.

1.2.1. Le modèle général d'évaluation

Elles peuvent se résumer par rapport à **un modèle général d'évaluation** [6] :

Quelles sont les situations à évaluer ?

Généralement on cherche à évaluer différentes stratégies médicamenteuses, ou, surtout à l'hôpital, comparer une stratégie médicamenteuse à une autre stratégie de soins.

Quel est le décideur à convaincre, à qui s'adresse l'étude ?

La réponse à cette question va orienter l'ensemble du processus d'évaluation.

Ainsi, la valorisation des coûts dépend du point de vue adopté :

- coûts pour la collectivité
- coûts pour l'assurance maladie,
- coûts pour les patients.

La nomenclature :

Quels critères évaluer ?

Trois types de critères peuvent être évalués :

- les critères thérapeutiques d'efficacité (explicatifs ou pragmatiques),
- les critères économiques i.e. les coûts directs (prescriptions médicamenteuses, actes, hospitalisations, soins auxiliaires et examens complémentaires) et les coûts indirects (arrêts de travail),
- les critères d'utilité exprimés essentiellement sous formes de qualité de vie du patient évaluer par le médecin (hétéro-évaluation) et/ou par le patient (auto-évaluation).

Le descripteur :

Il s'agit du plan d'analyse statistique qui explicite les tests statistiques envisagés pour comparer les stratégies à évaluer.

La préférence globale :

Il s'agit de la procédure d'agrégation pour les critères choisis. Généralement, il s'agit d'agréger des critères de coûts avec des critères d'efficacité, de bénéfice ou d'utilité.

1.2.2. Le recueil des données

Plusieurs types d'études peuvent être envisagées :

l'étude rétrospective :

Elle s'appuie sur des données observées dans le passé.

Avantages	Inconvénients
Coût d'obtention	Information inadaptée
Délai d'obtention	Information incomplète
	Critères d'efficacité et/ou des coûts difficiles à mesurer
	Représentativité des populations

Tableau 2 : « Avantages et inconvénients des études rétrospectives » [4, 5, 6]

l'étude transversale :

Il s'agit d'évaluer une situation, dans une population définie, à un moment donné.

Avantages	Inconvénients
Coût d'obtention	Pas de mesures d'efficacité si base de données
Délai d'obtention	Périmètres de coûts étroits si base de données
Bases de données disponibles	Impossibilité de travailler sur des pathologies chroniques ou récidivantes

Tableau 3 : « Avantages et inconvénients des études transversales » [4,5,6]

l'étude prospective :

L'évaluation s'opère sur la base d'un échantillon représentatif. Ce type d'étude a l'avantage de pouvoir définir *à priori* toutes les informations nécessaires, d'assurer leur représentativité, de

suivre de nombreux critères (coûts directs et indirects, efficacité, avis du patient et du médecin sur le traitement, qualité de vie ...).

Avantages	Inconvénients
Informations “ sur mesure ”	Coût élevé
Critères de coûts et d'efficacité	Délai d'obtention
Représentativité des patients par des critères de sélection	Logistique lourde

Tableau 4: « Avantages et inconvénients des études prospectives » [4, 5,6]

1.2.3. L'utilisation des données

Principalement quatre types d'études sont utilisés :

Les études de minimisation des coûts :

Ces études sont utilisées dans les cas où l'on compare des stratégies à même efficacité et à conséquences globales identiques, ces derniers critères étant vérifiés ou supposés.

On va dès lors mesurer des coûts directs et/ou indirects en mettant en évidence la stratégie la moins coûteuse.

Les études coût/efficacité :

Ces études vont comparer une mesure économique de coûts valorisée en unités monétaires avec une mesure d'efficacité exprimée en unités physiques ou par une variable issue d'un jugement qualitatif. Il sera donc important de vérifier les propriétés de cette mesure d'efficacité (ordinaire, cardinale, neumanienne). Dans les cas où une stratégie ne sera supérieure à la stratégie de référence que sur un des deux critères, on devra faire intervenir les

préférences du décideur pour élaborer un choix. En effet, on recherchera un objectif d'efficacité au moindre coût, ou l'efficacité la plus élevée pour un coût donné.

Les études coût/bénéfice :

Ces études comparent les coûts d'une stratégie de soins pour déterminer le "résultat" gain ou perte qui découle de son utilisation. En théorie, on cherchera à monétariser toutes les conséquences du traitement et/ou des soins, y compris l'utilité, notamment par la méthode du "willingness to pay" (littéralement "propension à payer" : il s'agit d'une méthode qui permet de déterminer un niveau pour lequel un patient n'est plus satisfait de son traitement).

Les études coût/utilité :

L'étude coût/utilité diffère de l'étude coût/efficacité par le critère de mesure de l'intérêt du traitement. La notion d'utilité est un critère large d'efficacité vécue par le patient et qui peut intégrer le ressenti de celui-ci vis à vis de l'apport thérapeutique du traitement, de ses effets indésirables, et surtout de son impact sur la qualité de vie, voire la survie du malade. On pourra mesurer l'utilité par des échelles génériques de qualité de vie générale, et/ou par des échelles spécifiques à une pathologie. On pourra également croiser une échelle d'auto-évaluation (auto-administrée par le patient) avec un questionnaire d'hétéro-évaluation (administré par le médecin).[6]

Dans le cas d'utilisation de plusieurs instruments, comme pour les critères d'efficacité, on se trouvera confronté au problème méthodologique d'agrégation des préférences (notamment le choix de la pondération des différents critères). L'agrégation des préférences fait appel à différentes méthodes (Borda, Condorcet contraint, Electre).

D'autres méthodes existent pour éclairer le choix du décideur, notamment lorsqu'il n'est pas possible de réaliser une enquête en situation réelle pour des raisons de durée, de nombre de patients, si l'on souhaite obtenir des résultats rapidement et/ou pour connaître l'impact d'un ou plusieurs facteurs sur le résultat.

Ces méthodes s'appuient sur les modélisations de type chaîne de Markov ou d'arbres événementiels.

L'objectif de l'évaluation est d'éclairer le décideur de façon simple et claire. Pour autant, la validité des études tient dans la justification des hypothèses prises, la discussion sur les biais potentiels, l'argumentation du schéma de l'étude ...

Mais il ne faut jamais perdre de vue que si le besoin du décideur est simple, il n'est pas souhaitable de lui répondre par une étude complexe. Et dans tous les cas, on doit lui fournir le "décodeur", c'est à dire le minimum de formation pour lui permettre de procéder à l'analyse critique du travail fourni.

1.3. Les spécificités de l'évaluation pharmaco-économique en homéopathie.

Le médicament homéopathique n'est pas régi par les mêmes statuts que le médicament classique (allopathique). De ce fait les études pharmaco-économiques ne sont pas faites essentiellement pour les instances administratives (commission de la transparence, direction des études et de l'information pharmaco-économiques, le comité économique du médicament

...) mais pour sensibiliser la sphère politique à l'intérêt économique de la prise en charge des patients par des médecins homéopathes.

1.3.1. Le statut du médicament homéopathique

Le statut du médicament homéopathique est défini par l'article L.601-3 du code de la santé publique [7].

Cet article stipule que “ par dérogation aux dispositions de l'article L.601, ne sont pas soumis à l'autorisation de mise sur le marché prévue au dit article les médicaments homéopathiques qui satisfont à toutes les conditions énumérées ci-dessous :

1° administration par voie orale ou externe,

2° absence d'indication thérapeutique particulière sur l'étiquetage ou dans toute information relative au médicament ;

3° degré de dilution garantissant l'innocuité du médicament ; en particulier, le médicament ne peut contenir ni plus d'une partie par 10 000 de la teinture mère, ni plus d'un centième de la plus petite dose utilisée éventuellement en allopathie, pour les principes actifs dont la présence dans un médicament allopathique entraîne l'obligation de présenter une prescription médicale.

Toutefois ces médicaments homéopathiques doivent faire l'objet, avant leur commercialisation ou leur distribution à titre gratuit ou onéreux, en gros ou au détail, d'un enregistrement auprès de l'agence du médicament. Cet enregistrement peut être refusé, suspendu ou supprimé si les conditions prévues au présent article ne sont pas remplies ou en cas de danger pour la santé publique.

L'enregistrement précise la classification en matière de délivrance du médicament. ”

Mais la publication au journal officiel du 30 janvier 1998 du décret n°98-52 du 28 janvier 1998 relatifs aux conditions de la mise sur le marché des médicaments complète et précise le dispositif législatif défini par la loi n° 94-43 du 18 janvier 1994. [8]

Remarque : Ce décret vise à transposer en droit Français les dispositions de la directive européenne 92/73/CEE du conseil du 22 septembre 1992 relative aux médicaments.

Ainsi, un médicament homéopathique ne pourra être mis sur le marché français qu'après avoir obtenu au préalable un enregistrement ou une autorisation de mise sur le marché.

Ainsi, deux type de médicaments coexistent, ceux soumis à enregistrement et ceux soumis à une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

1) Les médicaments homéopathiques soumis à enregistrement

La procédure d'enregistrement s'applique aux médicaments homéopathiques mis sur le marché sans indication thérapeutique particulière, administrés par voie orale ou externe et dont le degré de dilution garantit son innocuité.

Le décret n°98-52 définit les modalités de la procédure à savoir :

- la nécessité d'un dépôt de dossier (Article R.5143-12),
- les modalités de présentation de la demande (Articles R.5143-113 et R.5143-14),
- les conditions d'instruction de la demande d'enregistrement (Article R.5143-15),
- le contenu de l'enregistrement et les conditions de son renouvellement (Article R.5143-16). L'enregistrement est accordé pour une durée de 5 ans et dans un délai de 210 jours à compter de la présentation du dossier complet,
- la nécessité d'une modification des méthodes de fabrication et des techniques contrôle de ces médicaments en fonction des progrès scientifiques et techniques (Articles R.5143-17),

- les procédures à suivre en cas de changement du titulaire de l'enregistrement (Article R.5143-19) ou de modification des éléments du dossier d'enregistrement (Article R.5143-18).
- les conditions de refus, de suspension, ou de suppression de l'enregistrement par le directeur général de l'agence du médicament.

2) Les médicaments homéopathiques soumis à AMM

Le décret n°98-52 définit les modalités d'obtention de l'AMM en tenant compte de la spécificité des médicaments homéopathiques par modification de l'article R.5133 du code de la santé publique relatif au cas dans lequel un médicament peut faire l'objet d'une demande allégée d'AMM.

Ainsi, le demandeur est dispensé de produire tout ou partie des résultats des essais pharmaceutiques, toxicologiques et cliniques lorsqu'il peut démontrer par référence détaillée à la littérature publiée et reconnue dans la tradition de la médecine homéopathique pratiquée en France, que l'usage homéopathique du médicament ou des souches homéopathiques est bien établi et présente toutes les garanties d'innocuité.

1.3.2. L'intérêt des études de pharmaco-économie relatives à l'environnement homéopathique

Les études pharmaco-économiques peuvent se scinder en deux grands types d'études :

- des études explicatives i.e. des études cliniques sur lesquelles des critères économiques sont venus se greffer. Ces études évaluent plus précisément une stratégie médicamenteuse.
- des études pragmatiques i.e. des études qui évaluent une pratique quotidienne de la médecine et essaient " de coller " à la réalité du terrain.

[voir § 3.1.1. Différence entre étude explicative et pragmatique].

L'apport de la pharmaco-économie, dans le cas d'étude pragmatique est donc très intéressant pour la pratique homéopathique.

En effet l'homéopathie repose sur deux fondements essentiels :

- le principe de similitude constaté entre des substances toxiques et leurs éventuelles indications thérapeutiques,
- l'utilisation de ces substances à dose dites infinitésimales.

Ainsi un traitement standardisé est difficilement applicable à un groupe homogène de la population, en raison de la notion de terrain propre à chaque individu, d'où la difficulté des études cliniques. Un médicament homéopathique n'agit pas de la même manière selon l'individu, car chaque individu réagit d'une façon qui lui est propre. (On retrouve également ceci, mais dans une moins grande mesure en allopathie: les effets secondaires d'un médicament n'apparaissent que chez quelques patients.)

L'utilisation des études pharmaco-économiques, dites pragmatiques, peut nous permettre d'évaluer la pratique quotidienne des homéopathes et l'impact de leurs traitements pour une pathologie donnée.

De plus l'absence ou le peu de données rétrospectives disponibles auprès des homéopathes imposent un schéma d'étude prospectif dès lors que l'on souhaite obtenir une évaluation la plus représentative possible.

Ainsi les études de pharmaco-économie peuvent montrer :

- un moindre coût des médicaments homéopathiques par rapport aux médicaments allopathiques,
- une meilleure prise en charge des patients par les médecins homéopathes.

Ces études pourraient également évaluer la ratio coût/efficacité ou coût/utilité des traitements homéopathiques.

2. Les troubles anxieux

2.1. Définitions

troubles anxieux ou anxiété [9]:

Plusieurs définitions existent :

celle de GUELFY et al. fait référence à “ un sentiment pénible d’attente, une peur sans objet, la crainte d’un danger imprécis ”.

Une définition plus globale peut être donnée : Il s’agit d’une appréhension, tension ou malaise né de l’anticipation d’un danger qui peut-être intérieur ou extérieur. Certaines définitions de l’anxiété distinguent celle-ci de la peur en la limitant à l’anticipation d’un danger dont la source est largement inconnue, tandis que la peur est la réaction à une menace ou à un danger consciemment reconnu et en général extérieur. Les manifestations de l’anxiété et de la peur sont les mêmes : elles incluent une tension motrice, des troubles neurovégétatifs, un état d’attente craintive, et l’exploration hypervigilante de l’environnement.

L’anxiété peut-être centrée sur un objet, une situation ou une activité qui sont évités (phobies), ou diffuses (anxiété flottante). Elle peut-être ressentie dans des périodes délimitées de survenue soudaine et être accompagnée de symptômes physiques (attaque de panique). Lorsque l’anxiété est centrée sur des signes ou des symptômes physiques et qu’elle déclenche la peur ou la croyance d’avoir une maladie, on l’appelle hypocondrie.

La meilleure définition est, en fait, donnée par le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux 4^{ème} édition. (DSM IV) [9] définit 12 sous types de troubles anxieux :

- l'attaque de panique est une période bien délimitée marquée par l'apparition soudaine d'une appréhension intense, d'une peur ou d'une terreur souvent associée à des symptômes tels que des sensations de "souffle coupé", des palpitations, des douleurs ou une gêne thoracique, des sensations d'étranglement ou des impressions d'étouffement et la peur de devenir "fou" ou de perdre le contrôle de soi.

- l'agoraphobie est une anxiété liée à un évitement d'endroits ou de situations d'où il pourrait être difficile (ou gênant) de s'échapper ou dans lesquels aucun secours ne serait disponible en cas d'attaque de panique ou de symptômes à type de panique.

- le trouble panique sans agoraphobie est caractérisé par des attaques de panique récurrentes et inattendues à propos desquelles il existe une inquiétude persistante.

- le trouble panique avec agoraphobie est caractérisé par la présence d'une agoraphobie et de symptômes de type panique sans antécédents d'attaques de paniques inattendues.

- la phobie spécifique est caractérisée par une anxiété cliniquement significative, provoquée par l'exposition à un objet ou une situation spécifique redoutée, conduisant souvent à un comportement d'évitement.

- la phobie sociale est caractérisée par une anxiété cliniquement significative provoquée par l'exposition à un certain type de situations sociales ou de situations de performance, conduisant souvent à un comportement d'évitement.

- le trouble obsessionnel - compulsif est caractérisé par la reviviscence d'un événement traumatique, accompagné de symptômes d'activation neurovégétative et par l'évitement des stimuli associés au traumatisme.

- l'état de stress aigu est caractérisé par des symptômes similaires à ceux de l'état de stress post-traumatique qui surviennent immédiatement dans les suites d'un événement extrêmement traumatique.

- l'anxiété généralisée est caractérisée par une période d'au moins six mois d'anxiété et des soucis persistants et excessifs.

- le trouble anxieux dû à une affection médicale générale est caractérisé par des symptômes anxieux au premier plan qui sont considérés comme la conséquence physiologique directe d'une affection médicale générale.

- le trouble anxieux induit par une substance est caractérisé par des symptômes anxieux au premier plan qui sont considérés comme la conséquence physiologique directe de l'exposition à une substance donnant lieu à abus, un médicament ou une substance toxique.

- le trouble anxieux non spécifié i.e. n'étant pas expliqué par les sous types ci-dessus.

2.2. Reconnaître les trouble anxieux

Actuellement plusieurs types de nosologie existent :

- la nosologie freudienne,
- la nosologie de l'Organisation mondiale de la santé basée sur la Classification Internationale des Médicaments 10^{ème} édition (CIM 10),
- la nosologie de l'American Psychiatric Association avec le DSM IV,

Actuellement la nosologie la plus utilisée par les spécialistes est celle du DSM IV. Le DSM a pour but de pouvoir définir, précisément, des critères diagnostiques [§ 3.2.2.]. Le DSMIV, comme nous l'avons dit, présente douze sous types de troubles anxieux, pour lesquels des critères diagnostiques extrêmement précis sont définis

Une classification classique, basée sur la CIM 10, peut être également proposée, elle se scinde en 3 groupes :

- états anxieux aigus qui sont des réactions à un traumatisme psychique (événement), somatique (maladie),
- états anxieux chroniques, névrotiques qui sont représentés par les névroses actuelles (liés aux difficultés immédiates du patient) et les névroses de transfert ou névroses structurées (compromis entre le désir et l'interdit),
- états anxieux organiques directement liés à une maladie organique, à la prise d'une substance anxiogène, médicamenteuse, alimentaire ou toxique.

La classification des troubles anxieux est résumée dans le tableau ci-dessous en fonction des différentes approches, classique ou DSM IV :

Classifications des troubles anxieux	
DSM IV	Classique
Attaque de panique	Crise d'angoisse aiguë
Trouble panique : - sans agoraphobie - avec agoraphobie	Névrose d'angoisse
Agoraphobie sans trouble panique, Phobie sociale et Phobie simple	Névrose phobique
Trouble obsessionnel compulsif	Névrose traumatique
Anxiété généralisée	Fond anxieux de la névrose d'angoisse, Personnalité anxieuse

Tableau 5 : « Comparaison des nosologies DSM et classique » [10]

2.3. Epidémiologie de la maladie “ troubles anxieux ” et des médicaments

L'anxiété touche près de 20 % des Français de la métropole examinés en médecine générale. Ce chiffre est même de 3 consultations sur 10, si l'on prend en compte la comorbidité des troubles anxieux, car ils s'associent fréquemment avec des signes dépressifs.

Ainsi, il existe un continuum entre anxiété et dépression :

- 2/3 des sujets atteints par un trouble anxieux, présenteront un trouble dépressif au cours de leur vie, [10],
- 45 % des personnes sont âgées de plus de 80 ans [11],
- 50 % des traitements antidépresseurs ont une coprescription d'anxiolytiques[10].

Néanmoins, on remarque que l'anxiété [13] est le mode d'entrée le plus fréquent dans l'anxiété-dépression avec des signes d'appels fréquemment retrouvés :

- l'asthénie (95 % des cas),
- les troubles du sommeil (83 % des cas),
- les difficultés de concentration (31% des cas),
- les problèmes sexuels (16% des cas).

Les troubles anxieux, constituent un véritable fléau et donc un enjeu considérable pour la santé publique, notamment en termes de coûts et d'arrêts de travail donc de pertes de productivité.

Actuellement, deux modes de prises en charge existent en médecine générale :

- la médecine classique avec "voie allopathique" avec les psychotropes (benzodiazépines, antidépresseurs),
- les médecines alternatives avec la "voie homéopathique".

Notre objectif est donc de comparer ces deux stratégies, mais avant de définir un cadre précis à cette étude nous devons explorer l'épidémiologie de ces troubles et la consommation médicamenteuse qui en résulte.

2.3.1. Epidémiologie de la maladie "troubles anxieux"

L'enquête SOFRES réalisée pour le panorama du médecin [14] montre que les personnes interrogées souffrent de l'anxiété :

- 59 % de façon épisodique,
- 18% de façon durable.

Ainsi 77% des Français sont confrontés à l'anxiété et les causes de cette anxiété apparaissent dans le graphique ci-après [15].

Les causes de l'anxiété dans la population Française

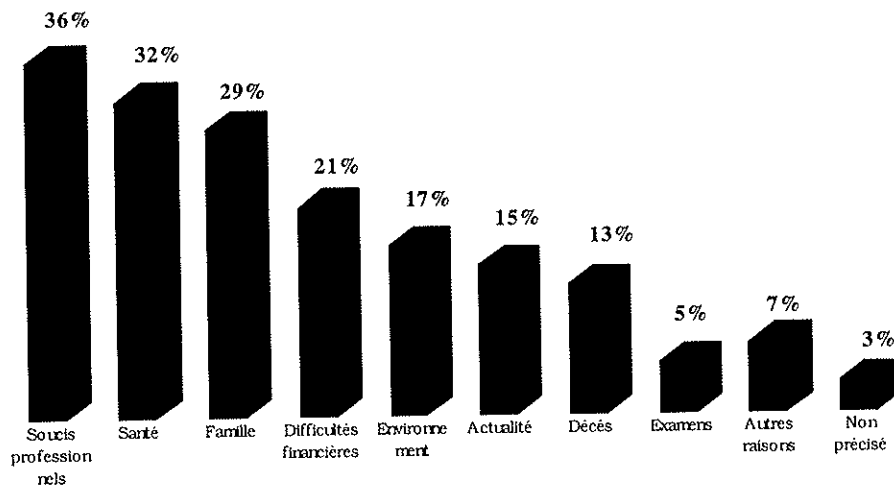


Figure 2 : « Les causes de l'anxiété en France » [15]

Il faut être cependant prudent avec ces chiffres car ils ne correspondent pas à la prévalence de l'anxiété maladie. En effet tout le monde peut-être confronté à une réaction anxieuse physiologique normale différente de l'anxiété maladie.

Ainsi le problème est de déterminer l'existence ou non d'un continuum entre l'anxiété physiologique et l'anxiété maladie.

Les résultats indiqués par la suite font référence aux troubles anxieux en tant que maladie et dont les critères diagnostiques sont définis par le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux.

Les études épidémiologiques [16, 17] montrent un taux important de troubles anxieux dans la population générale et parmi les consultants en médecine libérale. Dans la population générale, **11% environ des hommes et 23% des femmes** présentent à un moment donné de leur vie des signes de troubles anxieux.

Selon le rapport LEGRAIN [16], nous pouvons constater, en fonction des différentes pathologies, les taux de prévalence suivants :

	Prévalence Vie entière (%)		Prévalence 6 mois (%)	
	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
Trouble anxieux (total)	17,3	36	-	-
Trouble anxieux (isolé)	11,9	23	-	-
Anxiété généralisée	6,6	12,2	1,9	4,9
Trouble panique	1,4	3,3	0,8	1,6
Agoraphobies	3,3	9,1	-	-
Phobies simples	10,5	23,1	-	-
Phobie sociale	2,1	5,4	-	-
Au moins une phobie	12,5	28,9	-	-
Tr. Anxieux + épisode dépressif	5,3	14,1	-	-

Tableau 6 : « prévalence des troubles anxieux en médecine générale sur la vie entière et à 6 mois » [13]

De plus selon certains articles [17,18] nous retrouvons des prévalences semblables :

prévalence à 6 mois		
Tous troubles anxieux		9%
Trouble panique		0,9%
Agoraphobie		3,4%
Prévalence vie entière	hommes	femmes
Trouble panique	1,4	3,3%
Agoraphobie	3,7%	9,9%
Phobie sociale	2,1%	5,4%
Phobie simple	10,5%	23,2%
Prévalence ponctuelle en médecine générale		
Anxiété généralisée		15,4%

Tableau 7 : « prévalence des troubles anxieux en médecine générale sur la vie entière et prévalence ponctuelle en médecine générale » [17,18]

Ces tableaux montrent que les femmes sont beaucoup plus touchées par ces pathologies (environ 2 fois plus), et qu'il existe une comorbidité importante entre anxiété et dépression.

La publication du Centre de Recherche d'Etude et de Documentation en Economie de la Santé CREDES [15] sur "la clientèle et motifs de recours en médecine libérale", a permis de déterminer la distribution selon l'âge et la catégorie socioprofessionnelle, comme le montrent les deux graphiques ci-dessous :

Répartition des diagnostics des troubles anxieux en 1992 (credes)

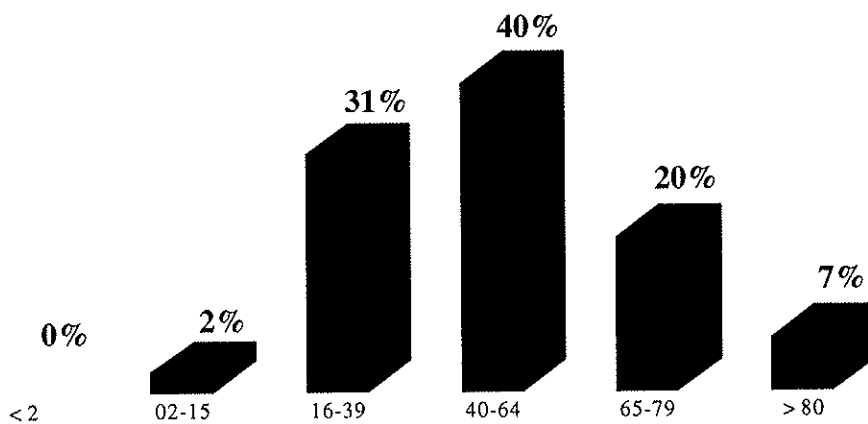


figure 3: "La répartition des troubles anxieux selon l'âge, en 1992" (CREDES)

Répartition des diagnostics des troubles anxieux selon la catégorie socio-professionnelle, en 1992 (CREDES)

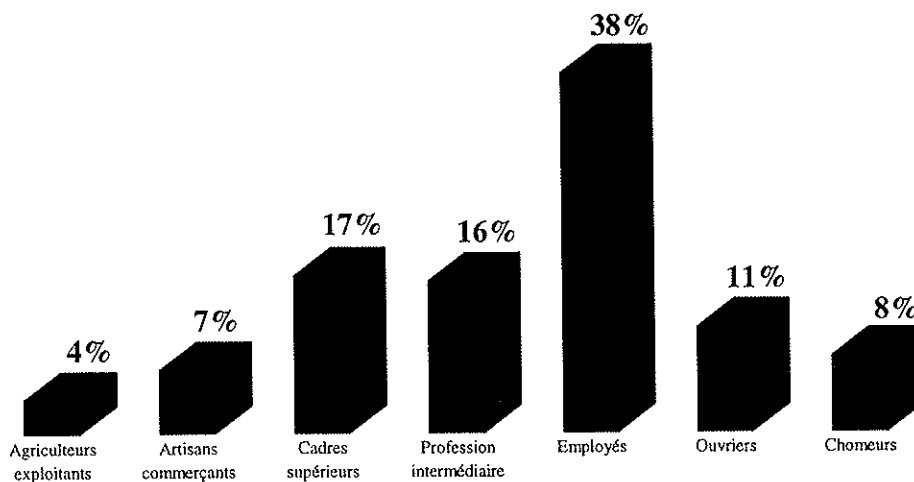


Figure 4: « Répartition des diagnostics des troubles anxieux selon la catégorie socioprofessionnelle, en 1992 » (CREDES).

Il apparaît que les consultations auprès de médecins libéraux, selon l'âge et la catégorie socioprofessionnelle, montrent une prévalence plus importante pour les 40-64 ans et les employés.

On retrouve des chiffres semblables dans une enquête réalisée par " faits et opinions " qui montre que l'anxiété est à son maximum chez les 18-24 ans puis baisse de 25 à 44 ans pour remonter ensuite de 45 à 64 ans.

2.3.1.1. Clinique et évolution de la maladie [12]

◆ L'attaque de panique

L'attaque de panique est :

- spontanée,
- imprévisible,
- brutale

L'intensité de la crise est maximale rapidement et dure de quelques minutes à quelques heures. La crise d'angoisse se développe classiquement autour de 3 axes :

- Axe psychologique : Le patient est envahi par une appréhension, une crainte immotivée de devenir fou, de mourir, d'une catastrophe. On note quelquefois une dépersonnalisation, le patient craint de ne pouvoir se contrôler et de commettre des actes répréhensibles.

- **Axe corporel** : Le patient ressent le plus souvent des troubles cardio-vasculaires (douleurs thoraciques, palpitations, tachycardie, étouffement, dyspnée) mais aussi des sensations de vertiges, d'évanouissement, de chaleur, de froid.

- **Axe comportemental** : Le patient est hyperréactif, hypervigilant avec exploration craintive de l'environnement.

La crise d'angoisse peut-être unique ou récidiver et dans ce cas elle se transforme en trouble panique.

◆ Le trouble panique

Le trouble panique correspond à la multiplication de crises d'angoisse. S'il n'y a eu qu'une seule attaque celle-ci doit être suivie d'une anxiété anticipatoire i.e. " d'une peur d'avoir peur ".

L'évolution du trouble panique est variable :

- rémission au bout de 4 à 6 mois,
- apparition d'une agoraphobie,
- d'un syndrome dépressif,
- de conduite toxicomaniaques médicamenteuses.

◆ L'agoraphobie

L'agoraphobie est essentiellement caractérisée par trois éléments :

- **La peur anticipatoire** :

elle oblige le sujet à réorganiser ses activités pour éviter une situation qui risque de déclencher une crise d'angoisse.

- Le comportement d'évitement :

le patient adopte un comportement d'évitement plus ou moins invalidant pour éviter les situations phobogènes.

- L'objet contraphobique :

le patient surmonte sa peur lorsqu'il est accompagné par un tiers dans les situations phobogènes. Mais lorsqu'il n'est pas accompagné par un tiers le patient apparaît plus ou moins invalidé.

L'évolution peut se faire vers la rémission, mais le plus souvent en l'absence de traitements elle conduit à une surconsommation d'alcool ou de médicaments.

De plus le syndrome dépressif est une évolution classique et fréquente de l'agoraphobie.

◆ Les phobies simples

Ce sont des peurs persistantes, excessives, limitées à un stimulus déterminé autre que celui d'avoir une attaque de panique.

Les phobies les plus fréquemment rencontrées sont les suivantes :

la claustrophobie, l'acrophobie (crainte des lieux élevés avec vertiges), la zoophobie, la phobie spécifique des moyens de transport.

La phobie simple devient chronique en l'absence de traitements.

◆ Les phobies sociales

La phobie sociale apparaît souvent à l'adolescence et représente une crainte d'être soumis à l'observation d'autrui dans des situations sociales habituelles.

La phobie sociale s'accompagne de :

- mésestime de soi,
- peur d'être critiqué,
- crainte de perdre ses moyens,
- crainte de ne pouvoir développer ses idées,

des conduites d'évitements apparaissent ainsi.

Une phobie sociale non traitée est d'évolution chronique, même si le patient parvient plus ou moins à faire face à ses situations.

L'évolution peut aboutir à l'apparition d'attaques de panique, de troubles paniques, des états dépressifs ou aboutir à des conduites toxicomaniaques, médicamenteuses ou alcooliques.

◆ Etat de stress post-traumatique

On distingue classiquement quatre formes :

- La réaction anxieuse aiguë immédiate :

le sujet est envahi pendant un événement, généralement exceptionnel, par une réaction anxieuse aiguë. L'anxiété psychique est importante avec une crainte incontrôlée, l'impression de devenir fou ou la dépersonnalisation ; l'anxiété somatique avec dyspnée, tachycardie, lipothymie, vertiges, spasmes digestifs peut être également présente.

La crise d'angoisse aiguë dure de quelques minutes à plusieurs heures. La récurrence est possible à intervalle rapproché ou à distance.

- La réaction anxieuse aiguë différée :

au début, les sujets ont un comportement adapté face à un événement traumatisant.

Lorsque le danger est écarté, ils décompensent et développent une réaction anxieuse.

On observe généralement certains symptômes comme un état de sidération, une crise d'angoisse avec larmes. La crise prend fin au bout de quelques heures, mais des manifestations différées et durables sont possibles.

- Les crises d'angoisses récidivantes :

après une crise d'angoisse initiale ou différée, le sujet est atteint après un temps de latence de quelques jours, de crises d'angoisses récidivantes, spontanées mais plus volontiers liées à l'évocation du traumatisme initial. Ces crises d'angoisses peuvent évoluer en trouble panique et s'enrichir de phénomènes phobiques si elles apparaissent spontanément au moins 4 fois par mois. Ces troubles peuvent aussi aboutir à une névrose phobique émaillée de rupture dépressive.

La plupart des troubles s'estompent lentement.

- La névrose traumatique :

trois symptômes sont caractéristiques :

la réaction de sursaut survenant spontanément,

le syndrome de répétition (cauchemars à répétition, ruminations mentales),

le syndrome d'inertie (difficulté de penser, baisse de l'activité physique).

◆ **Le trouble obsessionnel compulsif**

Dans ce trouble ou névrose obsessionnelle, le sujet est envahi par des idées obsédantes.

On définit deux caractéristiques :

- les obsessions : il s'agit d'une pensée qui s'impose,
- les compulsions et rituels qui sont des actes plus ou moins complexes destinés à lutter contre les obsessions et l'anxiété concomitante.

2.3.1.2. Facteurs de risque [17]

◆ Le trouble panique

Le risque d'apparition du trouble panique est augmenté par les facteurs suivants :

- le sexe féminin (risque multiplié par deux),
- l'âge : 15 à 19 ans,
- la séparation ou le divorce,
- la présence d'une maladie personnelle ou touchant un proche,
- des antécédents personnels psychosomatiques,
- des antécédents familiaux de troubles de panique notamment chez les ascendants (risque multiplié par quatre),
- une personnalité anxieuse,
- la présence d'autres troubles anxieux, d'excès œnologiques ou médicamenteux, d'états dépressifs.

◆ L'agoraphobie

Le risque d'apparition de l'agoraphobie est augmenté par les facteurs suivants :

- le sexe féminin (risque multiplié par deux ou trois),
- l'âge entre 15 et 33 ans,

- le milieu social modeste,
- l'exposition à un traumatisme psychique à l'extérieur du domicile,
- des antécédents familiaux d'agoraphobie,
- une personnalité anxieuse.

◆ Les troubles phobiques [18]

Le risque d'apparition de l'agoraphobie est augmenté par les facteurs suivants :

- le sexe féminin (66 à 90 % des cas),
- entre 15 et 30 ans,
- le milieu socioculturel défavorisé,
- des événements stressants (mort ou maladie d'un proche),
- une anxiété de séparation dans l'enfance,
- une vulnérabilité génétique,
- un tempérament de type prémorbide de type évitant dépendant.

2.3.2. Epidémiologie des médicaments

Trois classes thérapeutiques sont utilisées préférentiellement pour traiter les troubles anxieux en médecine générale :

- les benzodiazépines anxiolytiques ou hypnotiques,
- les antidépresseurs,
- les neuroleptiques.

2.3.2.1 Profil des consommateurs [19, 20]

Parmi la population âgée de 18 à 65 ans, le nombre d'utilisateurs réguliers est de 11% et celui des utilisateurs occasionnels de 25 %.

Les chômeurs et les femmes au foyer sont les plus gros consommateurs de tranquillisants en France. Ainsi 11% des Français prennent régulièrement des psychotropes :

- 7,3 % prennent des tranquillisants,
- 3,6 % des hypnotiques,
- 2 % des antidépresseurs.

Chez les hommes la consommation de psychotropes est trois fois plus importante chez les chômeurs que chez les actifs. On note une corrélation entre sexe et âge pour la consommation de psychotropes (voir tableau ci-dessous) :

Consommateurs réguliers de psychotropes selon le sexe et l'âge		
	Hommes (%)	Femmes (%)
20-29 ans	0,1	2
30-39 ans	3,5	5,9
40-49 ans	6,9	10,4
50-59 ans	11,3	17,1
60-69 ans	17,8	29
70-79 ans	19,9	32,3
80 ans et plus	31,7	34,1

Tableau 8 : « Consommateurs réguliers de psychotropes selon l'âge et le sexe » [19]

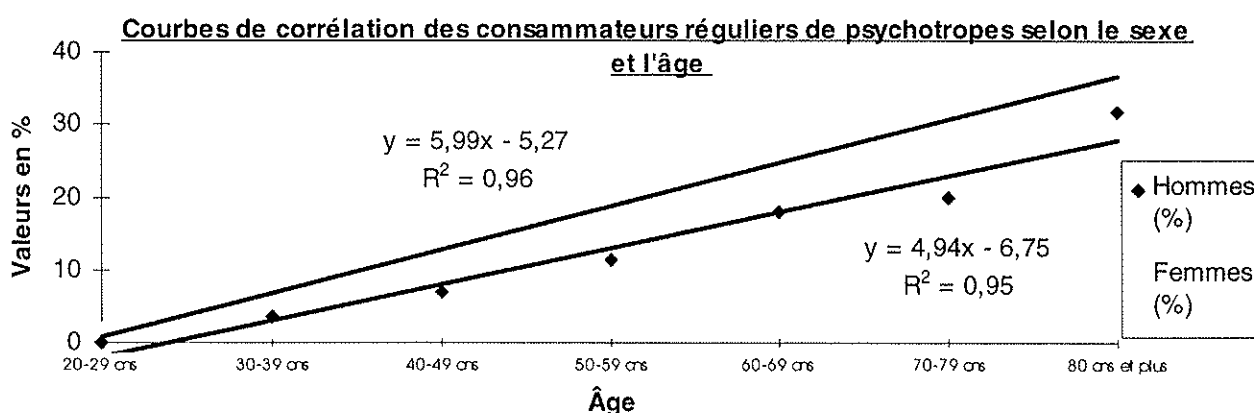


Figure 5 : "Courbes de corrélation des consommateurs réguliers de psychotrope selon le sexe et l'âge"

On observe bien une corrélation au niveau de l'âge mais également au niveau du sexe puisque les deux droites ne sont pas confondus.

On note également que l'ancienneté des recours est grande, 57 % ont démarré depuis 5 ans au moins, 30 % depuis 10 ans ou plus.

2.3.2.2. Profil de la prescription [19, 20]

Chaque année en France, 25 millions d'ordonnances contiennent une benzodiazépine [10], ce qui représente 83 millions de boîtes de tranquillisants [21]. Ces ordonnances sont établies pour 80% d'entre elles par des généralistes [22].

Les psychotropes représentent 7,3% des lignes de prescriptions des médecins généralistes contre 10 % pour les spécialistes libéraux.

D'après le tableau suivant, le nombre moyen des prescriptions pour les psychotropes est plus faible chez :

- les cadres de 11%,
- les agriculteurs de 16%,
- les artisans de 21 %,

que chez les chômeurs, où ce chiffre moyen est augmenté de 200%.

Caractéristiques de prescription des psychotropes en 1994						
	Coût total en MF	Nombre moyen de prescriptions pour 100 séances	Nombre moyen de boîtes pour 100 séances	Coût moyen d'une ligne de prescription	Coût moyen par séance	Durée de prescription (en jours)
Agriculteurs	55	20	2,3	72,80 F	14,53 F	37
Artisans - commerçants	80	17,5	2,3	76,86 F	13,42 F	35
Cadres	144	18,8	2,5	93,27 F	17,55 F	37
Professions intermédiaires	173	19,2	2,3	86,84 F	16,69 F	33
Employés	510	20,2	2,1	76,72 F	14,49 F	33
Ouvriers	162	18,5	2,2	76,67 F	14,16 F	34
Chômeurs	188	39,4	2,3	78,99 F	31,15 F	32
Ensemble des actifs	1312	20,9	2,23	79,65 F	16,67 F	33
Retraités	1334	34,2	2,3	66,08 F	22,63 F	39
Inactifs	771	14,3	2,2	70,36 F	10,04 F	34

Tableau 9 : « Caractéristiques de prescription des psychotropes en 1994 » [23]

Mise en garde pour la lecture du tableau :

ces résultats proviennent d'enquêtes du Centre de Recherche d'Etude et de Documentation en Economie de la Santé (CREDES) sur la clientèle des médecins et informent exclusivement sur les patients qui viennent consulter. Ces résultats ne peuvent être appliqués à l'ensemble de la population, mais ils représentent une image fidèle de la pratique médicale, des actes réalisés et des décisions prises par les praticiens.

De plus ces informations ne représentent pas les dépenses totales de pharmacie puisqu'elles ne concernent que la prescription et ne prennent en compte ni l'autoconsommation, ni les prescriptions qui ne sont pas acquises par les patients i.e. si les patient n'achètent pas son traitement.

La revue du praticien [24] qui se base sur plusieurs études françaises montre que les motifs de prescription sont :

- l'insomnie (de 57 à 63,7% des cas),
- l'anxiété pour 48 % des cas,
- les états dépressifs pour 30% des plaintes.

Si l'on s'intéresse à ce que prescrivent les médecins (dans leur ensemble) [25], on constate que 15% des ordonnances comportent au moins un anxiolytique ou un hypnotique.

Parmi ces 15 % :

- 55 présentent un seul anxiolytique,
- 23 % présentent un seul hypnotique,
- 7 % présentent 2 anxiolytiques,
- 3,5 % présentent 2 anxiolytiques et/ou hypnotiques,
- 0,6 % présentent 2 hypnotiques.

Parmi ces ordonnances, le non respect de l'arrêté du 7 octobre 1991, qui précise les durées légales maximum de prescription des anxiolytiques et hypnotiques, est de :

- 7% pour les anxiolytiques,
- 28 % pour les hypnotiques,
- 13 % pour les anxiolytiques et les hypnotiques.

On note un meilleur respect de la durée de prescription des psychiatres et neuropsychiatres que des médecins généralistes.

Quant aux molécules prescrites, on constate que les benzodiazépines (BZD) sont les plus prescrites. En effet, parmi les anxiolytiques, les BZD représentent 82 % des prescriptions et parmi celles-ci, trois molécules dominent le marché à hauteur de 50% :

- Temesta[®] (Lorazepam),
- Lexomil[®] (Bromazepam),
- Tranxène[®] (Clorazepate dipotassique).

Les autres anxiolytiques prescrits sont :

- Atarax[®] (Hydroxyzine) avec 5%,
- Equanil[®]... (Méprobamate)avec 3%,

Parmi les hypnotiques , les BZD représentent 50 % des prescriptions avec des produits leaders comme :

- Imovane[®] (Zopiclone) (23 % des prescription),
- Ivadal[®], Stilnox[®] (Zolpidem) (19 % des prescriptions).

On note également que parmi les hypnotiques quatre spécialités englobent près de 70 % des lignes de prescription.

En ce qui concerne les autres possibilités thérapeutiques il n'existe pas de données précises, toutefois des estimations existent pour [26] :

- l'acupuncture, environ 2000 Fr. pour 10 séances,
- la mésothérapie entre 600 et 800 Fr.,
- l'homéopathie entre 170 et 310 Fr..

Il est à noter que ces coûts correspondent au coût patient et non au coût assurance maladie.

2.3.2.3. Etude de la prescription

Actuellement des sociétés prestataires auprès de l'industrie pharmaceutique, comme IMS, THALES ..., permettent notamment d'obtenir les lignes de prescription des médecins par diagnostic et notamment les types de classes thérapeutiques prescrites.

Pour connaître le type de classes thérapeutiques, i.e. le nombre de lignes de prescription, on peut utiliser l'Etude Permanente de la Prescription Médicale (EPPM) vendue par la société IMS.

Qu'est-ce que l'EPPM ? Il s'agit d'un panel tournant de 835 médecins généralistes et spécialistes qui sont sélectionnés selon certains critères de manière à obtenir un échantillon représentatif de la population médicale. L'échantillon comprend 720 médecins fixes (durée de participation limitée à 3 ans) et 115 médecins tournants (nouveaux médecins).

La parution de l'EPPM est trimestrielle :

- printemps (mars, avril, mai),
- été (juin, juillet, août),
- automne (septembre, octobre, novembre),
- hiver (décembre, janvier, février).

L'EPPM indique le nombre de diagnostics réalisés par le panel et ce nombre est extrapolé à la population française. Pour effectuer un diagnostic, l'EPPM utilise la Classification Internationale des Maladies 9^{ème} édition (CIM 9).

L'EPPM permet de connaître pour un trimestre ou l'année écoulée (grâce au cumul présent) et pour une pathologie définie par la CIM 9 :

- le nombre de diagnostics (avec et sans co-diagnostics),
- la répartition par tranches d'âge et sexe des patients,
- le type de visite effectué,

- le type (généralistes et ou spécialistes) et l'activité des médecins (clientèle, exercice, convention, âge, région),
- le nombre de prescriptions par produit et classe thérapeutique.

Pour déterminer le nombre de prescriptions des différentes classes thérapeutiques dans les troubles anxieux nous nous sommes basés sur l'EPPM. Mais ce dernier n'utilise pas le DSM IV mais la CIM 9.

Pour s'approcher des troubles anxieux définis par le DSMIV, nous avons retenu quatre types de diagnostics :

- Les états anxieux (code 300-0 dans la CIM 9) qui regroupent les névroses d'angoisse, l'anxiété et les états anxieux névrotiques,
- Les états phobiques (code 300-2 dans la CIM 9),
- les troubles obsessionnels compulsifs (code 300-3 dans la CIM9),
- l'hypocondrie (code 300-7 dans la CIM 9).

Pour ces quatre types nous avons défini :

- le nombre de diagnostics (de décembre 95 à novembre 96),
- les classes thérapeutiques les plus prescrites,
- le pourcentage de stratégies thérapeutiques non médicamenteuses utilisées.

Les états anxieux

11 551 000 diagnostics ont été effectués. Les diagnostics ont été effectués dans 80% des cas par les généralistes.

Dans 92 % des cas la prescription était médicamenteuse.

Le graphique ci-dessous indique la répartition des classes thérapeutiques en fonction de leur importance.

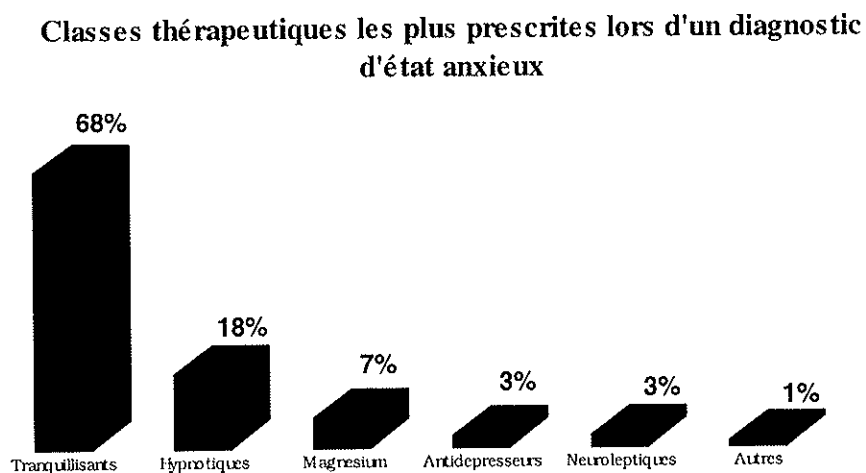


Figure 6 : « Classes thérapeutiques les plus prescrites lors d'un diagnostic d'état anxieux » (EPPM, IMS)

Ceci correspond à 12 685 000 prescriptions soit, en moyenne, 1,1 ligne de prescription par ordonnance.

Ainsi, dans les états anxieux, deux médicaments prescrits sur trois sont des tranquillisants.

Les états phobiques

979 000 diagnostics d'état phobique ont été portés. Les diagnostics ont été effectués par des neurologues ou psychiatres dans 95% des cas contre 5% pour les médecins généralistes.

La prescription était non médicamenteuse dans 60 % des cas, avec une majorité de psychothérapie (48 %)

40% des prescriptions étaient médicamenteuses soient 340 000 prescriptions, i.e. en moyenne une ligne de prescription pour trois ordonnances.

Le graphique ci-dessous indique la répartition des classes thérapeutiques en fonction de leur importance.

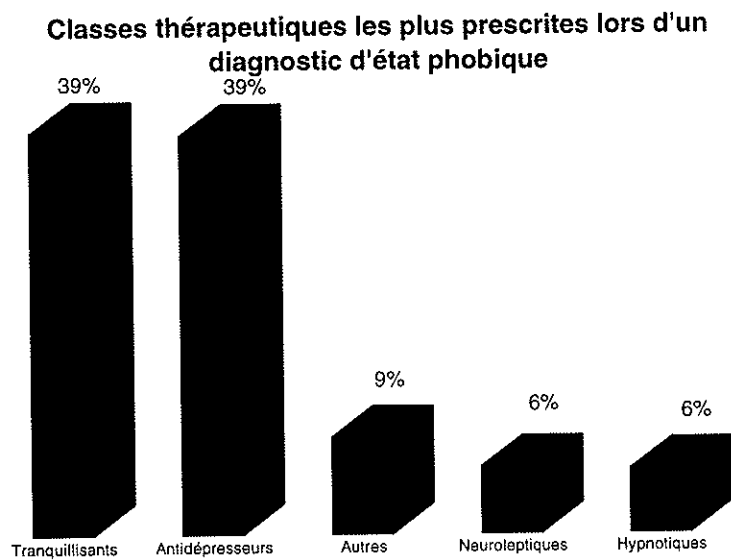


Figure 7 : « Classes thérapeutiques les plus prescrites lors d'un diagnostic d'état phobique » (EPPM, IMS)

Dans les états phobiques, près de 2/3 des patients sont traités par psychothérapie.

Les troubles obsessionnels compulsifs

1 156 000 diagnostics de TOC ont été portés. Dans 94 % des cas, le diagnostic a été effectué par un neurologue ou un psychiatre.

Près de 2/3 des malades diagnostiqués sont traités par une thérapie non médicamenteuse (psychothérapie analytique principalement).

35 % des prescriptions sont médicamenteuses, soient 522 000 prescriptions, i.e. en moyenne , près de une ligne de prescription pour deux ordonnances.

Le graphique ci-dessous indique la répartition des classes thérapeutiques en fonction de leur importance de prescription.

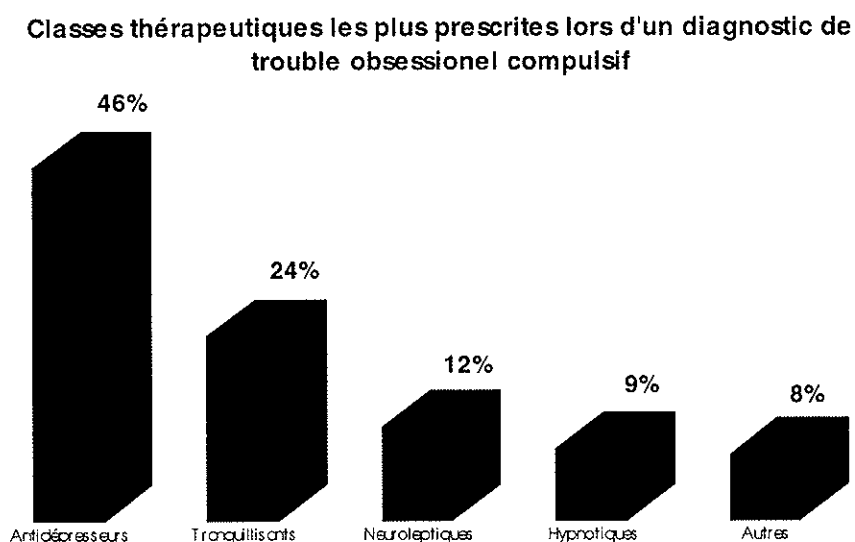


Figure 8 : « Classes thérapeutiques les plus prescrites lors d'un diagnostic de trouble obsessionnel compulsif » (EPPM, IMS)

Dans les TOC, près de 2/3 des patients suivent une thérapie non médicamenteuse.

L'hypochondrie

203 000 diagnostics ont été portés. Les diagnostics ont été effectués à 55% par des neurologues ou psychiatres et à 43 % par des généralistes.

Dans cette maladie, la stratégie thérapeutique est essentiellement médicamenteuse. 292 000 prescriptions de médicaments ont été observées, en moyenne 1,4 ligne de prescriptions par ordonnance.

Le graphique ci-dessous indique la répartition des classes thérapeutiques en fonction de leur importance.

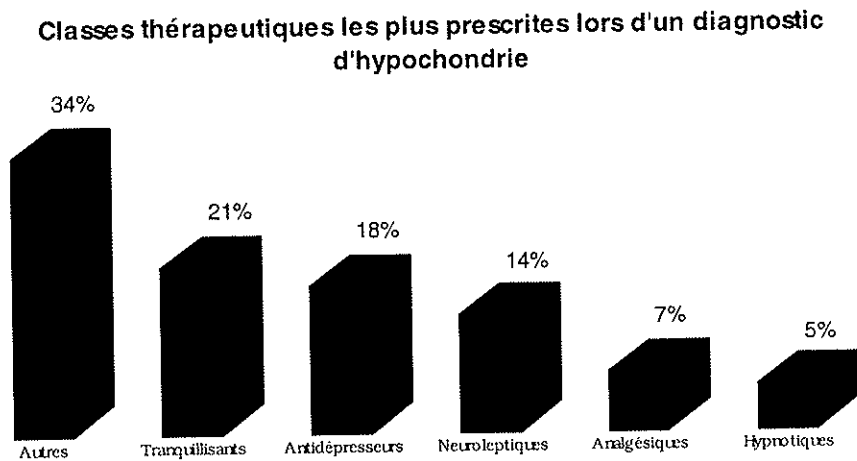


Figure 9 : « Classes thérapeutiques les plus prescrites lors d'un diagnostic d'hypochondrie » (EPPM, IMS).

Près de 4 patients sur 10 sont soignés par des psycholeptiques ou psycho-analeptiques.

Ces graphiques montrent une forte prescription de tranquillisants, notamment benzodiazépiniques, dans les troubles anxieux avec une coprescription non négligeable d'antidépresseurs ; cette analyse est corrélée aux différentes études existantes. [17, 18, 19, 20, 21].

2.4. traitements des troubles anxieux [10, 22]

Le traitement des troubles anxieux peut se réaliser de différentes manières. En effet, il est impératif de traiter ces troubles pour éviter une éventuelle dépression due à la fréquente comorbidité de cette pathologie.

En médecine ambulatoire, après respect des règles hygiéno-diététiques, on distingue plusieurs voies thérapeutiques :

- les traitements allopathiques qui se fondent sur l'utilisation de molécules telles que les benzodiazépines, les tranquillisants et les antidépresseurs,

- les traitements homéopathiques,
- d'autres traitements qui utilisent la relaxation, l'acupuncture, la psychothérapie et la psychanalyse.

Il est possible, voire souhaitable pour certains troubles d'utiliser plusieurs types de traitement.

2.4.1. Les règles hygiéno-diététiques

Avant d'aborder la vie du patient, il est conseillé de lui rappeler un certain nombre d'éléments qui peuvent l'aider dans la gestion de son anxiété.

1) Développer une activité de loisir douce ou relaxante telle que le yoga, la natation ou le vélo.

Bannir les sports violents ou de compétition.

2) Interdire les substances anxiogènes comme le café, le thé, le chocolat, le tabac (à cause de la nicotine), l'alcool.

Ensuite, si possible, il faudrait aborder la vie privée du patient pour déterminer les facteurs anxiogènes de manière à pouvoir l'orienter, avec tact, vers un aménagement de sa vie privée ou professionnelle. Cet entretien doit avoir une vertu psychothérapeutique et orienter, selon la réaction du patient, vers un traitement plutôt thérapeutique ou analytique.

2.4.2. Les traitements médicamenteux [10, 27]

Selon le type de troubles anxieux, le traitement proposé est différent. Pour autant, en plus de l'instauration d'un traitement médicamenteux, une prise en charge psychothérapeutique devrait être proposée.

2.4.2.1. Les traitements allopathiques

Plusieurs types de médicaments peuvent être envisagés selon le trouble anxieux considéré.

Anxiété aiguë : Une prise unique de benzodiazépines (le plus souvent), de carbamates, de phénothiazines ou de bêtabloquants. Si les troubles se répètent un traitement médicamenteux de moins de 3 mois, avec l'une des molécules décrites ci-avant, devra être instauré.

Anxiété chronique : Instauration d'un traitement de benzodiazépines (le plus souvent), de carbamates, de phénothiazines ou de bêtabloquants pour une durée inférieure à 3 mois. Si les troubles persistent après le traitement, il est conseillé d'adresser le patient chez le spécialiste.

Trouble panique (avec ou sans agoraphobie) : les antidépresseurs sont les classes thérapeutiques les plus intéressantes pour ce trouble, et, notamment parmi elles les antidépresseurs tricycliques (Anafranil[®]) et les antidépresseurs Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) (Déroxat[®], Seropram[®], Prozac[®]). De plus, pour éviter toute levée des inhibitions, le traitement doit être instauré à doses faibles et augmenté progressivement. Certaines benzodiazépines à haut potentiel anti-panique peuvent être utilisées à des posologies élevées (par des spécialistes) (Xanax[®]).

Le trouble anxiété généralisée : actuellement l'utilisation des azapirones (Buspar[®]) et bêtabloquants est préférable à l'utilisation au long cours des benzodiazépines.

Les troubles obsessionnels compulsifs : une thérapie comportementalo-cognitive en association avec une thérapie pharmacologique. La thérapie pharmacologique utilise préférentiellement les antidépresseurs tricycliques et les ISRS, mais en cas de tics importants l'utilisation des neuroleptiques (Haldol[®]) peut être envisagée.

Les phobies : l'utilisation de bêtabloquants quelques minutes avant l'exposition à la peur est préférable à l'utilisation de benzodiazépines.

L'état de stress post-traumatique : L'utilisation de benzodiazépines est à proscrire, par contre une association antidépresseurs tricycliques et psychothérapie est à conseiller.

Ainsi différents médicaments sont disponibles pour un traitement allopathique :

les benzodiazépines :

DCI	Spécialités
Benzodiazépines ayant une demi-vie prolongée	
Clobazam Clonazepam Clorazépatate DMD Diazépam Loflazépatate Prazépam	Urbanyl [®] Rivotril [®] Tranxène [®] Praxadium [®] , Nordaz [®] Valium [®] , Diazépam [®] , Ratiopharm [®] Victan [®] Lysanxia [®]
Benzodiazépines ayant une demi-vie intermédiaire courte	
Alprazolam Bromazepam Clotiazepam Estazolam Flunitrazepam Loprazolam Lorazepam Lormétazepam Nitrazépam Oxazépam Témazépam Tofisopam	Xanax [®] Lexomil [®] Veratran [®] Nuctalon [®] Rohypnol [®] , Noriel [®] Havlane [®] Temesta [®] Noctamide [®] Mogadon [®] Séresta [®] Normisson [®] Sériel [®]
Benzodiazépines ayant une demi-vie ultracourte	
Triazolam	Halcion [®]

Tableau 10 : « Les benzodiazépines disponibles selon leur demi-vie » (VIDAL 1997)

Les benzodiazépines possèdent quatre effets thérapeutiques importants : effets anxiolytiques, sédatifs, myorelaxants et anticonvulsivants; mais elles possèdent également des effets

indésirables non négligeables : effets confusionnants, amnésiants (phénomène accentué par la prise de molécules à demi-vie courte), inducteurs de dépendance et de tolérance (syndrome de sevrage), et impulsivants.

les molécules anxiolytiques non benzodiazépiniques :

DCI	Spécialités
Hydroxyzine	Atarax [®]
Méprobamate Fébarbamates et phénobarbital	Equanil [®] , méprobamate [®] Atrium [®]
Zolpiclone Zolpidem	Imovane [®] Stilnox [®] , Ivadal [®]

Tableau 11 : « les molécules anxiolytiques non benzodiazépiniques disponibles » (VIDAL 1997)

les autres molécules utilisées sont :

les antidépresseurs et parmi ceux ci les antidépresseurs tricycliques et les ISRS. Dans ce cas les effets secondaires sont très nombreux, surtout pour les antidépresseurs tricycliques : effets neuro-psychiques (inversion de l'humeur, réaction délirante, troubles du sommeil ...), cardiovasculaires (hypotension orthostatique, troubles du rythme et de la conduction), digestifs (sécheresse buccale, constipation) et endocriniens (mastodynie, dysménorrhée, hyperprolactinémie, prise de poids). Ces effets secondaires sont moins importants pour les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine.

Les neuroleptiques peuvent être utilisés, notamment lors des Troubles obsessionnels compulsifs. L'utilisation des neuroleptiques doit être surveillée à cause du syndrome malin des neuroleptiques qui peut être fatal.

2.4.2.2. Les traitements homéopathiques [28]

La prise en charge des troubles anxieux par un traitement homéopathique s'appuie sur la notion de terrain du patient ce qui explique qu'un médicament soit adéquat pour un patient mais pas pour un autre.

Pour autant il est possible de déterminer un certain nombre de médicaments traditionnellement utilisés dans les troubles anxieux.

En effet, certains troubles anxieux aigus peuvent être appréhendés par six médicaments principaux en fonction des symptômes du patient :

- Gelsemium,

Il est utilisé lorsque le patient présente un trac ou des émotions déprimantes traduites par un obnubilation due à la peur, une absence de mémoire, des sensations vertigineuses et des lipothymies. On retrouve fréquemment chez ce type de patient une tendance diarrhéique.

- Ignatia amara,

Il est utilisé quand les symptômes suivants apparaissent après un chagrin, une déception sentimentale, un deuil ou une peur :

une hyperesthésie, des palpitations, de l'insomnie, des spasmes, un boule dans la gorge qui remonte de l'estomac et des spasmes coliques.

- Argentum nitricum,

Ce médicament s'utilise quand il y a trac ou surmenage psychologique et lorsque les symptômes suivants sont retrouvés : douleurs digestives, éructations avec douleurs aux creux épigastrique, diarrhée.

- Ambra grisea,

Utilisé traditionnellement chez des patients timides et hypersensibles pour lesquels on note une fatigue, des tremblements, des spasmes, une hyperréflexivité, une toux nerveuse, et une insomnie.

- Moschus,

Il est indiqué pour des sujets qui ont tendance aux évanouissements et qui présentent des palpitations, une hyperexcitabilité nerveuse. Ces patients sont enclins aux manifestations préalables.

- Staphysagria,

Il est indiqué chez des sujets vite indignés ou vexés et très susceptibles, hypersensibles. Ces individus présentent le plus souvent une pathologie psychosomatique.

La posologie pour tous ces médicaments, quand les symptômes sont généraux, est de 5 granules 9 CH plusieurs fois par jour sauf pour les 3 derniers médicaments. Pour Ambra grisea et Moschus on préférera des doses (9, 15 CH) à utiliser suivant amélioration. Quant à Staphysagria on l'utilisera en échelle (9, 12, 15, 30 CH) quatre matins de suite, avec une dose de 30 CH 1 fois par semaine à une fois par mois.

En revanche, une autre thérapeutique sera utilisée lorsqu'un sujet présente un terrain anxieux. L'homéopathie définit un sujet qui présente un terrain anxieux lorsqu'il souffre de façon plus ou moins permanente d'un état de tension psychique intérieur pénible, et de manifestations somatiques identiques à celle de la crise d'angoisse aiguë.

Ici la palette de médicaments disponibles pour le thérapeute est beaucoup plus vaste, sa prescription dépendra du “ type sensible du malade ” et des symptômes prédominant. Deux types de médicaments sont utilisés : les uns pour soigner les symptômes, les autres pour traiter le terrain anxieux de la personne (médicaments de fond).

Ces médicaments symptomatiques sont les suivants :

- Aconitum,
- Argentum nitricum,
- Chamomilla,
- Cyclamen,
- Gelsemium,
- Ignatia amara,
- Magnesia carbonica,
- Magnesia muriatica,
- Moschus,
- Nux Vomica,
- Nux moschata,
- Stramonium.

La posologie habituelle de ces médicaments est de plusieurs granules plusieurs fois par jour en 9, 15 ou 30 CH.

Les médicaments de fond sont les suivants :

- Arsenicum album, Aurum muriaticum, Calcarea carbonica, Graphites, Iodum, Lachesis, Lycopodium, Natrum muriaticum, Phosphorus, Pulsatilla, Staphysagria, Thuya.

Ces médicaments sont choisis en fonction de la pathologie associée à l'anxiété, du mode réactionnel chronique et du type sensible de l'individu. Pour toutes ces raisons le choix est ici délicat et dépend de l'expérience du thérapeute.

En général, il est prescrit de 9 à 30 CH, chaque jour ou chaque semaine, suivant l'intensité et la chronicité des symptômes.

2.4.2.3. Les autres thérapeutiques [10, 29]

Couramment on utilise plusieurs autres types de thérapeutiques : la relaxation, les psychothérapies comportementales-cognitives, l'acupuncture.

La relaxation : deux techniques sont principalement utilisées, le training autogène de Schultz et la méthode de Jacobson modifiée.

Les thérapies comportementales-cognitives : elles regroupent la psychanalyse et les psychothérapies de soutien.

L'acupuncture se substitue aux traitements médicamenteux et offre ainsi une alternative à la voie médicamenteuse.

3. Etude comparative

3.1. Schéma de l'étude pharmaco-économique

Comme nous l'avons développé précédemment, les troubles anxieux avec une prévalence de 17% sur la vie entière représente un véritable enjeu de santé publique et sont générateurs de coûts considérables, 20 % des motifs de consultation en médecine générale étant liés à ces troubles. Actuellement plusieurs voies existent dans la prise en charge de ces pathologies et notamment deux en médecine générale par la "voie allopathique" ou "voie homéopathique".

Notre objectif est de comparer, en termes de santé publique et d'économie, deux observatoires : allopathes et homéopathes dans la prise en charge des troubles anxieux tels qu'ils sont définis dans le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux 4^{ème} édition (DSMIV).

L'étude envisagée est une étude prospective pragmatique en situation naturelle.

3.1.1. Justification du type d'étude envisagée

Pourquoi une étude prospective ?

Aujourd'hui la pratique homéopathique, en médecine générale, dans la prise en charge des troubles anxieux, est mal connue. De plus aucune données antérieures fiables, sur les troubles anxieux, ne sont disponible pour pouvoir envisager des études rétrospectives ou transversales. Ainsi l'étude prospective est la seule envisageable pour avoir des résultats fiables, même si ces études présentent des difficultés [23]:

- l'analyse des critères,

- du délai d'obtention nécessairement long dans ce type d'étude,
- de la logistique lourde à mettre en place pour le suivi de l'étude i.e. du monitoring.
- du coût de l'étude.

Pourquoi une étude pragmatique?

Notre objectif n'est pas de réaliser un essai explicatif (i.e. une étude clinique) mais de réaliser un observatoire de la pratique allopathique et homéopathique dans la prise en charge de ces troubles ; l'objectif est donc de rester le plus proche possible de ce qui se passe en médecine générale praticienne.

Le tableau suivant précisent les différences entre études pragmatiques et explicatives ?

Etudes pragmatiques	Etudes explicatives
<ul style="list-style-type: none"> - Aucune contrainte : observation des pratiques - Echantillon représentatifs de patients - prise en compte du malade dans sa globalité - reflet plus proche de l'activité praticienne - Multitudes de critères évalués - Investigateurs représentatifs - Cohorte 	<ul style="list-style-type: none"> - Contraintes de protocoles (accord patient, critères d'inclusion/non inclusion) - Sélection de patients - Investigateurs choisis - Un seul critère d'efficacité - Nombre de patients calculés

Tableau 12 : « Différences entre études pragmatiques et explicatives » [3]

Les études prospectives pragmatiques permettent une évaluation en situation naturelle, i.e. en pratique, d'un type de pathologie.

3.1.2. Le modèle général d'évaluation

Il s'agit d'un problème d'évaluation qui peut-être appréhendé par le modèle général d'évaluation [6].

Les situations :

L'évaluation se déroulera auprès de médecins libéraux, allopathes ou homéopathes, i.e. en médecine de ville.

Deux stratégies sont à évaluer :

- la prise en charge des troubles anxieux par un médecin allopathe,
- la prise en charge des troubles anxieux par un médecin homéopathe.

Le décideur :

Il s'agit de l'utilisateur de l'évaluation, c'est par rapport à lui qu'est faite l'évaluation.

Il s'agit d'adopter le même point de vue que lui et d'avoir présent à l'esprit ses préoccupations.

Dans le cas présent, il s'agit d'apporter au décideur public une aide à la prise de décision.

Même s'il s'agit du décideur public, les résultats devraient être exploités auprès des médecins allopathes pour les convaincre d'intégrer une stratégie homéopathique dans leur prise en charge des troubles anxieux.

La nomenclature :

La réalisation de l'objectif, donc de l'évaluation, ne peut se faire qu'à partir d'un ensemble de critères médicaux et économiques.

Trois critères seront définis :

- critères de coûts directs et indirects (exprimés en Francs et Euros),
- critères d'efficacité (exprimés en score d'échelle),
- critères d'effets secondaires (exprimés en score d'échelle).

Les coûts évalués seront, dans un premier temps et par rapport aux objectifs fixées, les coûts remboursés i.e. ceux qui intéressent le décideur public.

Le descripteur :

C'est le plan d'analyse statistique établi à partir des modalités prises en compte

La préférence globale :

Elle est déterminée par la règle d'agrégation.

Il s'agit ici de prendre une décision entre 2 stratégies qui s'opposent. Par exemple, lors d'une étude coût/utilité, un traitement A peut être moins cher et moins bien toléré par les patients alors qu'un traitement B est plus cher et mieux toléré. Mais si la différence entre les deux traitements est la seule tolérance, alors que l'efficacité est identique: quelle décision prendre?

Une agrégation mathématique peut alors apporter une aide de prise à la décision.

3.2. Points clés de l'étude

Les points clés de l'étude définis ci-après seront discutés lors de réunions (brainstorming et tables rondes) pour s'assurer de la faisabilité du projet et permettre de construire le cahier d'observation et le protocole.

3.2.1. Population cible et horizon temporel

Population cible :

Il s'agit de définir les patients sélectionnés pour l'étude, sur la base des critères d'inclusion et de non inclusion.

Critères d'inclusion :

- hommes ou femmes âgés de plus de 18 ans,
- consultant pour la 1^{ère} fois pour un trouble anxieux ou ayant déjà consulté mais ne se traitant plus depuis au moins 6 mois.
- répondant aux critères diagnostiques (§ 3.2.2),

critères de non inclusion :

- syndrome dépressif grave,
- sevrage des benzodiazépines.

Recrutement des médecins et des patients :**Nombre de patients nécessaires [31, 32] :**

L'étude envisagée est une étude prospective pragmatique, de type comparative, multicritère, autrement appelée, et ce par abus de langage, étude Coût/Utilité.

Or, dans ce type d'étude nous avons des critères d'efficacité et de satisfaction, il s'agit donc d'une étude à la frontière de l'explicatif et du pragmatisme.

Dans cette étude, il s'agit de comparer 2 stratégies A et B:

- la stratégie A correspond à la prise en charge des troubles anxieux par un médecin allopathe,
- la stratégie B correspond à la prise en charge des troubles anxieux par un médecin homéopathe.

Or, pour comparez ces stratégies il faut déterminer le nombre de sujets nécessaires, ce calcul utilise une méthode qui permet en utilisant des approximations de déterminer le nombre de sujets nécessaires.

Ce calcul se base sur une étude publiée [32], intitulée "A la frontière de l'explicatif et du pragmatisme : Proposition de méthodologie".

A priori il est impossible de connaître les moyennes m_A et m_B des variables étudiées (i.e. du rapport coût/utilité), ni leur différences, ni leurs variances. Mais on peut fixer la différence Δ relativement à l'écart type σ du rapport Coût/Utilité, en utilisant la formule suivante :

$$K = \frac{\Delta}{\sigma}$$

Cela revient donc à fixer le risque consenti de deuxième espèce β de laisser échapper une différence de " K fois l'écart type de la variable ".

Le nombre minimum de patients par groupe à comparer est alors de :

$$n = (\varepsilon_{2\alpha} + \varepsilon_{2\beta})^2 \frac{2}{K^2}$$

Il s'agit de savoir si B diffère de A et quel est le signe de la différence, c'est pour cela que l'on procède à un test bilatéral. La différence significative est acquise lorsque la différence dépasse à droite ou à gauche les limites garantissant le risque consenti.

D'où le nombre de patients est donnée par la formule suivante :

$$n = (\varepsilon_{\alpha} + \varepsilon_{2\beta})^2 \frac{\sigma^2}{\Delta^2}$$

(on remplace 2α par α puisqu'on utilise un test bilatéral)

Sur la base d'une étude interne réalisée en 1994 pour estimer le coût de la pathologie de l'anxiété. [33] est fixé entre 30 et 35 %.

alors $212 < n < 288$

Le nombre de patients envisagés dans chaque groupe serait de 260, soit, un total de 520 personnes.

Nombre de Médecins :

Pour des raisons de budget et de temps il n'est pas possible d'obtenir un échantillon de 520 médecins. Il semble qu'un médecin pour quatre patients soit envisageable i.e. 130 médecins ; soit deux observatoires de 65 médecins.

Il faudra apporter le plus grand soin dans la constitution de l'échantillon de manière à obtenir un échantillon le plus représentatif possible.

De plus pour sélectionner les homéopathes, nous avons défini le terme médecin homéopathe :

- médecin généraliste ou spécialiste,
- médecin inscrit sous la rubrique médecine générale orientation homéopathie dans les rubriques des pages jaunes de l'annuaire. Cette inscription signifie que les médecins ont reçu l'aval du conseil de l'ordre des médecins pour s'inscrire sous cette rubrique. Il n'est donné que si les médecins ont suivi une formation en homéopathie auprès d'une université ou d'un centre d'enseignement de l'homéopathie.

Pour cela, il semble intéressant d'utiliser les critères équivalents à ceux qui utilisent des panels de médecins, comme l'EPPM (Etude Permanente de la Prescription médicale).

Les critères utilisés sont les suivants :

- l'âge,
- le sexe,
- la région (8 régions, découpage INSEE),
- le score médecin (= type d'activité),
- l'habitat (moins de 5000 hab, 5-20.000, 20-100.000, >100.000, région parisienne).

Il est également possible de réaliser un tirage aléatoire, au hasard, des médecins allopathes et homéopathes de manière à obtenir deux échantillons représentatifs de 65 médecins.

L'horizon temporel :

La durée d'étude précise sera déterminée à l'issue de la phase de faisabilité (réunion de brainstorming et tables rondes).

Pour autant la durée ne pourra excéder 3 mois et ce pour des raisons de budget et de monitoring, de plus il semble souhaitable que la durée d'inclusion ne dépasse pas 30 jours.

Cette durée semble judicieuse en raison :

- de l'épidémiologie de la maladie,
- des références médicales opposables (RMO) et des recommandations des anxiolytiques et antidépresseurs [34],
- du temps nécessaire pour la mise en évidence d'effets secondaires du traitement allopathique.

Nombre de visites :

Nous sommes dans le cadre d'une étude pragmatique et nous souhaitons nous placer dans la situation la plus proche de la réalité.

Ainsi, seule une consultation initiale et finale sera imposée, aucune consultation intermédiaire ne sera imposée mais elles seront recueillies et analysées.

3.2.2. Les critères diagnostiques

L'ensemble de ces critères se fondent sur le manuel diagnostique et statistiques des troubles mentaux 4^{ème} éditions (DSM-IV).

Le DSM IV correspond à une classification qui fait autorité chez les psychiatres et ce dans tous les pays. Cette classification, fruit d'un travail de plus de 1000 personnes, s'appuie sur les données les plus récentes et représente le regroupement d'un nombre considérable de données (revues de littérature, ré-analyses de données cliniques, méta-analyses, résultats d'études centrées sur le terrain).

Le DSM-IV définit 11 types de troubles anxieux :

- Trouble panique sans agoraphobie,
- Trouble panique avec agoraphobie,
- Agoraphobie sans antécédent de trouble panique,
- Phobie spécifique,
- Phobie sociale,
- Trouble obsessionnel compulsif,

- Etat de stress post-traumatique,
- Etat de stress aigu,
- Trouble anxieux généralisé,
- Trouble anxieux dû à une affection médicale générale,
- Trouble anxieux induit par une substance,
- Trouble anxieux non spécifié.

C'est en fonction de cette classification que le médecin inclura un patient.

[Annexe 1 : critères diagnostiques du DSM IV]

Le DSM IV fournit un arbre décisionnel pour les troubles anxieux [Annexe 2 : arbre décisionnel du DSM IV] qui permet un diagnostic plus facile. Cet arbre décisionnel renvoie aux catégories du DSM IV, le médecin n'a alors plus qu'à vérifier la véracité de son diagnostic en fonction des critères diagnostiques.

Mais les tables rondes, avec des médecins allopathes et homéopathes, permettront de définir une correspondance entre les critères des troubles anxieux tels que défini par le DSM IV et les leurs.

En effet, la formation du médecin a pour but d'acquérir des connaissances lui permettant d'établir un diagnostic et prescrire un traitement le plus adapté pour son patient ; et, trois étapes permettent de réaliser l'objectif [35] :

- reconnaître et identifier les symptômes,
- intégrer les troubles dans leurs contextes,
- adapter le projet thérapeutique en fonction de ses diverses composantes.

L'utilisation d'une classification, comme le DSM IV, obéit à une démarche différente ; Le DSM IV valide un diagnostic non réfutable aux yeux des critères admis et sélectionne des patients.

Les étapes nécessaires pour atteindre cet objectif sont :

- retenir les critères requis,
- constituer des groupes homogènes,
- permettre des comparaisons.

Pour toutes ces raisons, les critères diagnostiques et l'arbre décisionnel seront fournis aux médecins constituant l'observatoire.

De plus une aide intercritère pourra être élaborée si on observe à l'issue des tables rondes une grande différence avec les critères diagnostiques du DSM IV. [Annexe 2 : arbre décisionnel du DSMIV].

3.2.3. Critères de coûts

Deux critères de coûts ont été retenus [32, 36] :

- les coûts directs,
- les coûts indirects.

Les coûts directs :

Il comprendront trois types de calcul i.e. les coûts bruts, coûts Sécurité Social et les coûts patient.

Les coûts directs correspondent aux coûts médicaux directs i.e. :

- l'acte médical,
- la prescription médicamenteuse (le traitement des symptômes et le traitement correctif d'éventuels effets indésirables),
- les soins paramédicaux,
- les examens complémentaires,
- les hospitalisations éventuelles,

La valorisation des coûts s'effectuera à partir :

- de la nomenclature Sécurité Sociale en vigueur pour les actes, et pour les dépassements d'honoraires en fonction des données éditées par la CNAM sur les médecins généralistes et les médecins exerçant selon un mode d'exercice particulier (M.E.P), parmi eux les homéopathes. [Annexe 3 : les médecins homéopathes selon la CNMATS],
- du VIDAL 1998 pour la prescription médicamenteuse. Pour toute préparation magistrale et tout TIPS, la valorisation du coût s'effectuera sur la base d'un prix moyen constaté.
- prix moyen (entre hôpital public et privé) correspondant à une partie de la Catégorie majeure de diagnostic (CMD) n°19 des groupes homogènes de malades, qui traite des maladies et troubles mentaux en fonction des différentes structures d'accueil, pour la valorisation des coûts hospitaliers.

La CMD est obtenue grâce au PMSI qui identifie et dénombre les hospitalisations réalisées en France en se fondant sur la nomenclature des groupes homogènes de malades.

Le tableau suivant indique les prix moyen pratiqués dans les hôpitaux, par rapport aux pathologies de la CMD n°19.

GHM	LIBELLE	ISA	CH	CHR	CLCC	PSPH	PRIVE
615	Interventions chirurgicales avec un diagnostic principal de maladie mentale	2 793	38 236 F	40 890 F	41 085 F	41 727 F	24 886 F
618	Troubles aigus de l'adaptation et du fonctionnement psychosocial	786	10 760 F	11 507 F	11 562 F	11 743 F	7 003 F
619	Névroses dépressives	924	12 650 F	13 527 F	1 592 F	13 805 F	8 233 F
620	Névroses autres que les névroses dépressives	862	11 801 F	12 620 F	12 680 F	12 878 F	7 680 F
621	Troubles de la personnalité et du comportement avec réactions impulsives	1 503	20 576 F	22 004 F	22 109 F	22 455 F	13 392 F
623	Psychoses	1 066	14 594 F	15 606 F	15 681 F	15 926 F	9 498 F
625	Autres troubles mentaux	746	10 213 F	10 921 F	10 974 F	11 145 F	6 647 F

Tableau 13 « Prix moyens pratiqués dans les hôpitaux Français, par rapport aux pathologies de la CMD n°19 » (PMSI)

ISA : Indice Synthétique d'Activité

CH : Centre Hospitalier - **CHR** : Centre Hospitalier Régional

PSPH : Etablissements Privés Participants au Service Public Hospitalier

- du montant moyen par catégorie d'examen complémentaires et soins auxiliaires donné par les carnets statistiques de la CNAM n°93.

(Le coût de l'acte moyen = coûts des examens ou soins auxiliaires / nombre d'examen ou de soins auxiliaires).

Les coûts indirects :

Il s'agit, pour nous, des arrêts de travail. Ils peuvent être éventuellement valorisés par rapport au coût engendré pour la société.

Les arrêts de travail peuvent être valorisés de la manière suivante:

Si on estime que l'arrêt de travail de 1 jour d'un actif entraîne une perte de productivité de 1 jour, alors cette perte peut-être valorisée.

La perte de productivité moyenne par jour et par actif peut-être obtenu en divisant la valeur ajoutée brute de la France par la population active occupée multipliée par 220 (= nombre moyen de jours travaillés dans l'année), puis il faut pondérer ce chiffre par le taux d'actif moyen occupé.

Si l'on adopte un point de vue sécurité sociale, il faut tenir compte des indemnités journalières.

Les indemnités journalières sont versées aux assurés malades qui sont dans l'incapacité physique totale ou partielle de continuer leur travail.

Leur versement est seulement effectif à partir du 4^{ème} jour qui suit la date de début de l'incapacité de travail. Les trois premiers jours constituent le délai dit de carence.

Le montant de l'indemnité journalière est égal, dans les limites d'un montant maximum fixé chaque année, à la moitié du gain journalier de base de l'assuré (IJ normales) ou au deux tiers de ce gain journalier de base, à compter du 31^{ème} jour d'arrêt de travail, si l'assuré a au moins 3 enfants à charge (IJ majorées).

Le tableau suivant donne les valeurs des indemnités journalières au 01/07/96 :

Montant minimum en Fr.		Montant maximum en Fr.	
IJ normale	IJ majorée	IJ normale	IJ majorée
46,41	61,88	225,66	300,88

Tableau 14 : « Valeurs des indemnités journalières » (Carnets statistiques de la CNAMTS)

Ainsi en 1996, le montant des IJ normales de moins de 3 mois était de 13 301 millions de Fr. pour 92.906.929 arrêts de travail

La valeur moyenne en franc d'une indemnité journalière normale de moins de 3 mois, s'élève à 143,17 Fr.

Nous adopterons principalement le point de vue sécurité sociale, car c'est à ce décideur que s'adresse l'étude notamment lors de la publication des résultats de l'étude. Néanmoins les coûts bruts ou société et les coûts patients seront également calculés.

3.2.4. Critères d'efficacité [17, 37, 38, 39, 40, 41]

3.2.4.1. Quels outils utiliser ?

Notre objectif est d'évaluer l'efficacité des traitements homéopathiques dans le cadre des troubles anxieux. Seuls des instruments reconnus et standardisés peuvent être utilisés pour obtenir une analyse rigoureuse.

De quels outils pouvons nous disposer pour atteindre notre objectif ? Ont-ils des propriétés métrologiques reconnues i.e. une sensibilité, une reproductibilité, une validité ?

Dans le cas des troubles anxieux, plusieurs types d'échelles coexistent depuis leur développement dans les années 50 aux USA. 2 types d'échelles prédominent :

- les échelles globales qui permettent une évaluation des symptômes. Pour l'anxiété, 2 sont reconnus :

- la " symptom check list " de DEROGATIS OU SCL90 [51],
- la BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) [37].

- des échelles spécifiques qui peuvent elles mêmes se scinder en deux types :

- échelles d'hétéro-évaluation,
- échelles d'auto-évaluation.

Inconvénients et avantages des échelles d'hétéro-évaluation :

Ces échelles doivent être remplies par un cotateur entraîné qui, au cours d'un entretien, évalue l'intensité et/ou la fréquence des symptômes. De plus, certains patients anxieux peuvent se sentir contraints de répondre en fonction de standards sociaux et peuvent être plus critiques vis à vis de leurs réponses.

En revanche, l'avantage de ce type d'évaluation est que les données sont très facilement récupérables et analysables.

Inconvénients et avantages des échelles d'auto-évaluation :

Ces échelles sont remplies par le patient et apportent des informations sur les nuances des sentiments des sujets et plus de renseignements sur les patients.

Certains travaux ont montré (BOBON 1987) que ces dernières sont moins sensibles au changement que les échelles d'hétéro-évaluation.

Il nous semble illusoire d'utiliser ces échelles globales, car elles ne permettent pas d'obtenir une sensibilité suffisante et ne cernent pas la pathologie concernée de façon spécifique.

Les échelles spécifiques (hétéro ou auto-évaluation) cernent une pathologie psychique plus spécifique comme :

- les troubles du sommeil,
- les troubles anxieux,
- la dépression.

Les échelles d'évaluation permettent une formalisation plus rigoureuse que l'observation clinique, précisent l'intensité des syndromes anxieux et évaluent le changement sous traitement.

Diagnostiquer l'anxiété suppose donc, d'une part, que l'on évalue le contexte psychopathologique dans lequel elle se manifeste (anxiété-état) et d'autre part, que l'on repère ses diverses manifestations, leur intensité et leur consistance temporelle (anxiété-trait) [41]

Dans les troubles anxieux plusieurs types d'échelles coexistent.

Les échelles d'hétéro-évaluation [annexe 4: échelle de HAMILTON]

- ***Echelle d'appréciation de l'anxiété de HAMILTON [42]:***

elle évalue l'anxiété névrotique les 7 jours précédents l'entretien.

Les analyses factorielles mettent en évidence deux facteurs, psychique (items 1 à 6 et 14) et somatique (items de 7 à 13) :

- 14 items notés de 0 à 4, étendue des notes de 0 à 56.
- le seuil d'inclusion d'un patient pour un essai clinique est de 6

- la note 0 correspond à l'absence de manifestations de symptômes, 1 à des manifestations d'intensité légère, 2 à des manifestations d'intensité moyenne, 3 à des manifestations d'intensité forte et 4 à des manifestations d'intensité extrême, véritablement invalidantes. La note 4 ne doit être attribuée qu'exceptionnellement à des malades ambulatoires.

- La cotation est déterminée par la symptomatologie actuelle i.e. le comportement au cours de l'entretien ou des symptômes d'une durée maximum de une semaine.

- la note d'anxiété psychique va de 0 à 28 et représente la somme des items de 1 à 6 et 14. La note de l'anxiété somatique va de 0 à 28, addition des items de 7 à 13,

- entretien classique,

- Validation complète (notamment par PICHOT et al. en 1981 sur un échantillon français au niveau de sa structure factorielle [47]).

C'est l'échelle d'hétéroévaluation la plus utilisée, notamment au cours des essais thérapeutiques.

- Les normes de cette échelle sont données par le tableau ci-dessous :

Résultats (ou cotations)	normes (d'après Bech)
0 à 5	pas d'anxiété
6 à 14	anxiété mineure
15 et plus	anxiété majeure

Tableau 15 : « Normes de l'échelle d'HAMILTON » [50]

• ***Echelle brève d'anxiété de TYRER [43]***

elle est destinée à évaluer l'anxiété présente dans toute pathologie psychiatrique ou médicale.

Issue de la Comprehensive Psychopathological Rating Scale, elle est définie par :

- une cotation de l'anxiété état avec un accent mis sur la sensibilité aux changements,

- 4 items psychiques et 6 somatiques,

- 10 items cotés de 0 à 6, étendue des notes de 0 à 60,

- entretien libre,

Le cotateur doit définir si la note est à un des points nettement définis de l'échelle (0,2,4,6) ou à un point intermédiaire (1,3,5).

D'utilisation rapide, elle a été validée en Français par LESUR [41]. L'application principale de cette échelle est d'étudier l'effet des médicaments anxiolytiques.

- ***Echelle d'AMDP-AT de BOBON [44] :***

cette échelle diffère de celle de HAMILTON par la prédominance des items de nature psychologique et de tension par rapport aux symptômes purement somatiques :

- 17 items de 0 à 4 plus un item sans avis, étendue des notes de 0 à 68. Seuil d'anxiété pathologique 10, note d'inclusion pour un essai 20,
- un item somatique et 16 items psychiques,
- entretien semi-structuré, intégré au questionnaire rappelant le contenu de l'item,
- cotation de l'anxiété état, accent fortement mis sur l'anxiété psychique,
- corrélation avec l'échelle de HAMILTON : 0,59 chiffre modéré expliqué par l'importance des items somatiques dans l'échelle de HAMILTON.

- ***Echelle de COVI [45]:***

simple et synthétique, elle se compose de 3 items cotés de 0 à 4, étendues des notes de 0 à 12. Elle décrit l'anxiété observable dans le discours, le comportement, et les plaintes somatiques exprimées par le sujet. Cette échelle n'a pas été validée, néanmoins elle présente une bonne sensibilité.

- **Echelle FARD** (“*Ferreri anxiety rating diagram*”) [46]:

elle a pour but de mesurer l’anxiété généralisée, apprécier son retentissement sur l’activité du sujet et déterminer des sous groupes anxieux. Il existe 12 items cotés de 0 à 6 dont l’analyse factorielle permet une représentation spatiale, sous forme de diagramme, des quatre facteurs:

- somatique,
- relationnel,
- cognitif,
- vigilance.

Ces quatre facteurs définissent ainsi des sous-groupes de patients anxieux.

- **Echelle FSSIII** [48] :

Elle met en évidence quatre facteurs distincts, cliniquement cohérents, dimensions qui n’ont peut-être pas la même sensibilité aux divers traitements de l’anxiété. Le 1^{er} facteur (11 items) représente la peur des petits animaux et des phénomènes naturels. Le 2^{ème} (16 items), la peur des situations sociales et interpersonnelles, le 3^{ème} l’agoraphobie et la claustrophobie, le 4^{ème} (8 items), les peurs de certaines atteintes corporelles.

- **Les échelles linéaires simples (en 4 ou 6 points) ou échelle de LIKERT**[53] sont reconnues fidèles et simples. Elles sont construites d’après la description que le patient fait de ses troubles.

Les échelles d'auto-évaluation [annexe 5 : échelle de SPIELBERGER] :

• **Questionnaire d'Anxiété-Trait-Etat de BONIS) [49] :**

Il est constitué de deux questionnaires de 37 items chacun cotés en 5 points permettant de distinguer 3 dimensions :

- l'anxiété-insécurité-tension,
- les concomitants somatiques,
- les peurs phobiques.

La validité interne est satisfaisante.

• **Echelle HAD de ZIGMOND et SNAITH [39]**

- the Hospital Anxiety and Depression scale,
- 14 items : 7 d'anxiété, 7 de dépression,
- la note varie de 0 à 4 pour chaque item,
- une phrase d'introduction pour chaque item,
- note finale 8 à 10 : cas douteux ; 11 : cas pathologiques
- bonne discrimination des états anxieux et dépressifs.

• **Questionnaire d'anxiété de SPIELBERGER [37]**

- ce questionnaire appelé State Trait Anxiety Inventory (STAI), traduit et validé en français par BERGERON et LANDRY (1974) et BRUCHON-SCHWEITZER et PAULHAN [41], se présente sous la forme de deux séries de 20 items.

- Le sujet est invité à choisir pour chaque item une valeur d'intensité qui correspond à son vécu habituel (échelle d'anxiété trait) ou actuel (échelle d'anxiété état).

- Le patient indique pour chaque item (parmi quatre valeurs proposées : presque jamais/quelquefois/souvent/presque toujours) correspondant à un sentiment d'inquiétude, de nervosité, de tension ou d'appréhension.

- Le STAI possède de bonnes qualité psychométriques, ainsi la fidélité et la validité (interne et convergente) sont apparues satisfaisantes [41].

A coté de ces deux types d'échelles, il existe des instruments de mesure mixte :

- **L'échelle visuelle analogique (VRS de NORRIS) [53]** étudiée par BOND et LADER et en langue française par GUELFY , - il s'agit d'une échelle visuelle analogique composée de 16 couples d'adjectifs opposés sur une ligne de 10 cm,

- l'analyse factorielle a permis d'isoler trois facteurs : vigilance, état de satisfaction, état de tension.

- **La batterie de SHEEHAN comporte :**

1) une échelle d'attaque de panique (3 symptômes de cette affection) distinguant les attaques de panique situationnelles, des attaques de panique spontanées. Le patient doit évaluer le nombre, la durée, l'intensité (0-10) des attaques pendant le mois ou la semaine écoulés.

2) une échelle d'attaque de panique limitée (2 symptômes) faite sur le même modèle que précédemment.

3) une échelle d'auto-évaluation de l'anxiété anticipatoire, mesurant le pourcentage du temps de crainte de survenue d'une attaque de panique pendant le mois ou la semaine écoulés. Il est demandé de plus d'évaluer l'intensité de cette crainte (0 à 10).

4) une échelle de phobie dite de MARKS et SHEEHAN comprenant 17 items de 0 à 4 plus un item global de 0 à 10. Cette échelle analyse les phobies dont se plaint le patient, plus 12 phobies spécifiques, plus l'intensité de la crainte (de 0 à 10) et de l'évitement (de 0 à 4).

5) une échelle d'auto-évaluation de l'anxiété comprenant 35 items cotés de 0 à 4 pour la semaine écoulée.

6) une échelle d'auto-évaluation de 35 items cotés de 0 à 5, 20 items somatiques, 12 variables psychologiques, 3 critères syndromiques sur les attaques de panique.

L'échelle visuelle analogique de NORRIS et la batterie de SEEHAN ne peuvent être utilisées dans une étude prospective en situation naturelle, car elles sont soit trop dépendantes du patient ou du cotateur, soit trop difficiles à mettre en œuvre.

3.2.4.2. Justification du choix de l'échelle

Les échelles possèdent des propriétés métrologiques qui sont de trois types :

- la validité,
- la reproductibilité,
- la sensibilité.

La validité :

Il s'agit de savoir si l'outil cerne correctement les troubles anxieux.

Il faut également connaître le type d'échelle utilisée (ordinales, cardinales, neumaniennes) car ce sont ses propriétés qui conditionnent l'ensemble des tests statistiques à effectuer.

La procédure de scorage (exogène ou endogène) est également importante à connaître pour déterminer le biais ou la réduction d'information enregistrée.

La reproductibilité :

Il s'agit d'une propriété fondamentale, ainsi :

- la cotation d'un patient par un médecin devrait être la même à des périodes de temps t différentes,
- la cotation d'un patient par deux médecins différents devrait être la même.

La sensibilité :

L'outil utilisé, s'il est valide et reproductible, est sensible et inversement. Il est le reflet des changements.

Il est donc impératif d'utiliser une échelle spécifique pour pouvoir obtenir la sensibilité la plus élevée possible. En revanche, il est difficile de trancher entre échelle d'hétéro-évaluation et échelle d'auto-évaluation.

Ainsi, une des solutions envisagées serait de croiser une échelle d'hétéro-évaluation avec une d'auto-évaluation. De cette façon l'avis des patients et des médecins se trouve représenté.

Notre choix s'est porté sur [annexe 4 et 5] :

- l'échelle d'HAMILTON
- le questionnaire de SPIELBERGER

Pourquoi l'échelle de Hamilton ?

Notre choix s'est porté sur l'échelle de Hamilton car elle est très sensible aux changements.

Son principal inconvénient, qui n'en est pas un dans cette étude, réside dans son inaptitude à différencier les diagnostics de l'anxiété.

il s'agit d'une échelle ancienne mais validée (voir tableau) et reconnue internationalement.

Elle est simple et rapide à utiliser.

Elle est ancienne et très utilisée notamment en recherche clinique, ses propriétés sont donc bien connues.

Le tableau suivant indique les validations de l'échelle d'HAMILTON.

Validations	Résultats
Validation du contenu	Réalisée sur des populations cliniques par : - Von Frenckell, 1980, - Pichot et coll., 1981, - Bobon et Lecomte, 1981, - Duizabo, 1984, - Lepine et coll., 1985
Fidélité inter-juges	Variations de 0,73 à 0,93 pour la version anglaise (Hamilton, 1969 ; Gjerris et coll., 1983 ; Maier et coll., 1988).
Validité factorielle	La structure factorielle décrite par Hamilton en 1969 est retrouvée dans les études réalisées.
Validité convergente	Etudiée avec l'échelle de gravité de l'anxiété de Covi (corrélation de 0,63 à 0,75) et l'inventaire d'anxiété de Beck (corrélation à 0,56)
Validité discriminante	Cette valeur est de 0,67 avec MADRS et de 0,53 avec la Bech Rafaelsen Melancholia Scale
Sensibilité	La sensibilité au changement est excellente chez des sujets anxieux ou dépressifs

Tableau 16 : « Validation des propriétés de l'échelle d'HAMILTON » [42]

Pourquoi le STAI ?

L'échelle d'auto-évaluation retenue est le STAI qui se présente sous la forme de 2 séries de 20 items, une série sur l'anxiété état et une autre sur l'anxiété trait. En effet les études sur la structure factorielle montrent l'indépendance factorielle des 2 séries : trait et état.

Cette échelle possède une bonne validité reflétée :

- pour l'anxiété état par de hauts scores lors de situations stressantes et de plus faibles scores après un exercice de relaxation
- pour l'anxiété trait , sa stabilité dans le temps.

En effet la structure factorielle du questionnaire est stable d'un groupe de sujets à l'autre.

La validité interne des items de chaque échelle est satisfaisante, et, la validité convergente, établie à partir du calcul des corrélations entre les scores à ces échelles et ceux d'autres méthodes d'évaluation de l'anxiété.

L'avantage du STAI réside également dans sa facilité et rapidité d'emploi.

L'inconvénient du STAI est que son utilisation reste, en France, soumise à l'appréciation d'un psychiatre (le manuel et son corrigé étant vendu uniquement à un psychologue ou psychiatre) ;

Ainsi deux possibilités sont possibles :

- soit utiliser la version de l'ECPA (Editions du Centre de Psychologie appliquée) et travailler de concert avec un expert psychiatre.
- Soit utiliser la version publiée par " psychologie médicale " mais avec l'aide d'un psychiatre, sans le manuel.

En effet un des problèmes de l'étude réside dans le nombre élevé d'échelles à administrer, d'où l'importance de disposer des échelles rapides et faciles à administrer i.e. se traitant en 15 minutes maximum.

Nous utiliserons ces échelles lors de la 1^{ère} visite et pour la dernière visite :

Les résultats des 2 échelles, évaluant l'anxiété, seront agrégés en un seul indicateur, ainsi :

- la première visite nous donnera un premier score Si (Score initial),

- la visite finale un deuxième score Sf (Score final).

Si la différence Sf-Si est:

- positive alors le traitement reçu par le patient sera considéré comme efficace,
- nulle, alors le traitement reçu par le patient sera considéré comme inefficace,
- négative, alors le traitement reçu par le patient sera considéré comme inefficace, et le patient sera considéré comme aggravé.

3.2.5. Critères d'effets secondaires

Plusieurs possibilités existent :

- les échelles d'effets indésirables,
- des tests psychométriques mesurant l'acuité intellectuelle, la mémoire et la vigilance,
- l'utilisation d'indicateurs, mesurés à l'aide d'une échelle de Likert.

Il s'agit de critères secondaires qui ne doivent pas alourdir l'étude, l'évaluation des effets secondaires du traitement ne devra pas prendre plus de 5 minutes au médecin.

Ainsi, il semble plus réaliste d'utiliser des indicateurs à l'aide d'une échelle de Likert.

Ces indicateurs pourraient mesurer :

- l'avis du médecin sur l'état du patient,
- l'avis du patient sur son traitement,
- les modifications de traitement pendant l'étude,
- la poursuite du traitement après l'étude.

Une échelle de Likert à 4 points est envisagée.

Elle serait du type, pour l'avis global du patient sur son traitement :

- “ très satisfait ”,
- “ satisfait ”
- “ pas satisfait ”
- “ pas du tout satisfait ”

Les indicateurs (4 à 6) à utiliser seront définis après les tables rondes, de manière à choisir ces derniers de la façon la plus judicieuse et en accord avec les médecins.

3.2.6. Plan Statistique envisagé

Le plan statistique décrit dans le protocole n'est pas complet. En effet, à partir du moment où notre stratégie était de ne pas dévoiler le nom du promoteur “ BOIRON ” et ce pour les raisons indiquées ci-avant, il apparaissait difficile de dévoiler un plan statistique indiquant une comparaison de deux stratégies.

Dans le plan statistique suivant figure l'ensemble des tests envisagés.

3.2.6.1. Sur le plan des coûts

L'analyse statistique des coûts, dans les 2 stratégies, portera sur leurs distributions et leurs moyennes.

Les distributions de coûts ne sont pas, ou rarement, normales (loi de Pareto : 20 % de la population entraîne plus de 80 % des dépenses). On utilisera donc des tests non paramétriques, les tests paramétriques supposant la normalité.

A priori nous devrions utiliser un test bilatéral, car on ne sait pas dans quel sens sera la différence. En fait une étude réalisée en 1994 permet d'appréhender le résultat [33], cette étude compare les prescriptions de médecins allopathes et homéopathes à partir de l'EPPM 1992 et de l'étude ISIS 1992 (étude interne BOIRON) et montre un différentiel de coût, pour 45 jours de traitement, en faveur de l'homéopathie.

C'est pour cette raison que nous effectuerons un test unilatéral.

On comparera les coûts par un test de Wilcoxon (test sur les rangs) et de Kolmogorov-Smirnov. Les hypothèses à tester seront les suivantes :

- hypothèse H_0 : les distributions des coûts sont identiques entre la stratégie allopathie et homéopathie (seuil $\alpha = 5\%$)
- hypothèse H_1 : la distribution des coûts dans la stratégie homéopathie diffère significativement de la stratégie allopathie au seuil $\alpha = 5\%$.

3.2.6.2. Sur le plan de l'utilité

Nous parlons d'utilité car nous avons plusieurs critères d'efficacité.

Nous effectuerons le calcul d'un score unique, pour l'échelle de Hamilton et pour le questionnaire de SPIELBERGER, soit par différence, i.e. entre le score de l'échelle utilisée à la visite initiale et la visite finale.

Nous obtiendrons alors, pour chaque patient, deux scores uniques qui pourront être agrégés en un seul Score dit " score agrégé " grâce à une agrégation de type Pareto ou Electre.

L'analyse statistique portera alors sur ce score unique et le score agrégé au moyen du test classique du Khi-deux.

Les autres critères, avis du médecin sur l'état du patient, avis du patient sur son traitement ..., seront analysés directement au moyen du test classique du Khi-deux

3.2.6.3. Agrégation coût-utilité

Une agrégation entre les coûts et le score agrégé des échelles sera effectuée.

Pour cela nous utiliserons une agrégation de type Pareto.

Dans le cas où ce type d'agrégation ne permettrait pas de conclure, des analyses recourant à d'autres méthodes seraient utilisées (ELECTRE...).

3.2.7. Phases de faisabilité : les tables rondes

L'organisation de tables rondes nous permettra de :

- définir la correspondance entre les critères des troubles anxieux utilisés par les allopathes et les homéopathes et ceux du DSM IV,
- valider les échelles retenues pour évaluer les aspects (effectiveness- utilité),
- préciser et valider les critères d'inclusion et d'exclusion préalablement définis,
- définir le cadre temporel de l'étude.

Deux ou trois tables rondes seront organisées :

- une avec des allopathes,
- une avec des homéopathes,
- une avec des homéopathes et des allopathes.

Ces tables rondes, composées de 6 à 8 praticiens, devront être animées par un médecin.

3.2.8. Cahier d'observation

Il sera réalisé en papier tripliqué (un pour le médecin, un pour le promoteur, un pour l'archivage).

Il devrait comprendre :

- le numéro du patient.
- 4 possibilités de visite, avec obligatoirement, une visite initiale et une visite finale.

Pour chaque visite le médecin indiquera :

- le motif de la visite,
 - son diagnostic,
 - sa prescription médicamenteuse,
 - sa prescription d'examen complémentaire,
 - les motifs de recours au spécialiste et d'hospitalisation,
 - les arrêts de travail,
 - le bénéfice escompté du traitement,
 - l'évolution du malade pour les visites intermédiaires et finale.
- deux échelles d'anxiété d'Hamilton et du State trait inventory anxiety pour la visite initiale et finale.
 - l'échelle de Likert pour juger des effets secondaires, pour la visite finale.
 - l'arbre décisionnel, les critères diagnostiques du DSM IV et l'aide intercritère s'il y a lieu.

3.2.9. Validation

Avant réalisation et après les tables rondes de faisabilité, l'ensemble du protocole devra être validé par :

- un expert clinicien, dans le domaine de la psychiatrie,
- un expert méthodologiste.

C'est sur leur avis que se fera le choix définitif des critères pris en compte et des outils utilisés pour l'évaluation.

De plus cette étude sera menée en partenariat avec un prestataire spécialisé dans l'économétrie de la santé et dans les études pharmaco-économiques pragmatiques.

3.3. Choix du prestataire

Il est évident que pour mener à terme une telle étude, il faut disposer de budgets humain et financier conséquent. Or, les laboratoires Boiron ne disposent pas de moyens humains suffisants. D'autre part, nous n'avons jamais réalisé d'étude pharmaco-économique de cette envergure.

Nous avons donc élaborer un contrat avec un prestataire de service auprès de l'industrie pharmaceutique. Ce prestataire, le GYD institut, est un spécialiste des études pharmaco-économiques prospectives pragmatiques.

Il a réalisé une dizaine d'études de ce type depuis 1990.

Le GYD institut et les laboratoires BOIRON ont élaboré ensemble un cahier des charges.

Le GYD institut est chargé :

- de réaliser les tables rondes, le cahier d'observation et le protocole définitif et les valider auprès des experts concernés,

- d'assurer le recrutement et le monitoring de l'étude,
- de réaliser, avec les experts compétents, l'analyse statistique des données de l'étude.

Notre rôle est de contrôler l'élaboration des différentes étapes et vérifier qu'elles correspondent à nos attentes.

Remarque : nous avons demandé de ne pas divulguer lors des tables rondes et lors de l'étude le nom du promoteur (BOIRON) aux médecins et ce pour ne pas biaiser l'attitude des médecins qu'ils soient allopathes ou homéopathes.

4. Suivi de l'étude

Actuellement seule la phase 1 de l'étude est achevée. La phase 1 comprenait :

- la réunion de brainstorming,
- les tables rondes,
- l'élaboration du cahier d'observation et du protocole,
- la sélection et le recrutement d'un échantillon représentatif de médecins,
- la sélection et la formation des Assistants de Recherche en Pharmaco-Economie (ARPE).

De mi-janvier à septembre 1999 doivent se dérouler les phases 2 et 3 de l'étude i.e. l'inclusion des patients par les médecins, le monitoring, le recueil des données puis l'analyse de ces données.

4.1. Réunion de brainstorming

Pourquoi une réunion de brainstorming ? Il s'agissait d'une réunion préparatoire qui avait pour but de cerner les problèmes de l'étude avant d'aborder les tables rondes.

Les objectifs étaient de définir :

- les critères d'inclusion et de non inclusion,
- les critères d'efficacité en vérifiant si les choix étaient judicieux,
- la durée de l'étude.

La réunion s'est déroulée le 6/10/98 en présence de trois membres du GYD institut, un psychiatre exerçant en médecine de ville, deux médecins homéopathes de l'institut BOIRON exerçant en médecine de ville, ainsi que deux membres des laboratoires BOIRON (G. CHAUFFERIN et L. LAMARSALLE).

Les critères d'inclusion et de non inclusion

Pour cibler la prise en charge des médecins sur les troubles anxieux, les critères suivants de non inclusion ont été définis :

- syndrome dépressif grave (idée suicidaire),
- psychose grave,
- sevrage médicamenteux (i.e. le sevrage est le motif de la consultation).

Les critères d'inclusion :

- patient âgé de plus de 18 ans. En effet les raisons suivantes:
 - les échelles utilisées ne sont pas validées pour les enfants,

- la difficulté pour un enfant de remplir un questionnaire d'auto-évaluation,
- l'utilisation d'adulte permet d'obtenir 2 groupes homogènes plus facilement,
- patient traité pour la 1^{ère} fois par l'investigateur (le médecin) pour un trouble anxieux,
- patient présentant un trouble anxieux définis par le DSM IV. (Il est envisagé d'annexer le texte complet du DSM IV pour que l'investigateur puisse s'y référer).

En revanche, nous n'avons pas défini la façon d'inclure les patients anxieux et la durée d'inclusion :

- faut-il inclure les 4 premiers patients diagnostiqués comme anxieux par le médecin, pour éviter une éventuelle sélection de patients, ou bien faut-il que le patient évoque spontanément un trouble anxieux pour être inclus ?
- une durée d'étude de 3 mois semble suffisante et sera confirmée lors des tables rondes.
- la période d'inclusion devrait être limitée à un mois,

Les critères d'évaluation

1) critères d'efficacité

Deux échelles étaient proposées, celle de Hamilton (hétéro évaluation) et puis celle de Spielberger (auto-évaluation).

Le choix de l'échelle d'appréciation de l'anxiété d'HAMILTON a été validé par l'ensemble des médecins présents. L'échelle leur semble facile à remplir car elle aborde toutes les questions et cerne bien les troubles anxieux. De plus cette échelle présente un intérêt comme support de formation pour préciser le diagnostic d'anxiété.

Le choix de l'échelle de SIELBERGER a été validé et accepté, cette dernière a été jugée bien adaptée et sans réelle difficulté à remplir.

2) critères de satisfaction

L'idée de cerner les avis des patients et des médecins à l'aide d'échelle de Likert n'a pas posé de problèmes. En revanche la question concernant la poursuite du traitement à la fin de l'étude a été abandonnée.

3) tolérance

La présence d'effets indésirables sera répertoriée sur le cahier d'observation. Le GYD institut effectuera un thesaurus des effets indésirables a posteriori.

Cette réunion nous à permis de cerner les point essentiels à aborder lors des tables rondes :

- connaître la prise en charge des patients anxieux en pratique allopathique et homéopathique et déterminer les différences,
- confirmer les critères d'inclusion et de non inclusion et notamment la façon d'inclure les patients anxieux.
- confirmer que les échelles choisies sont judicieuses et qu'elles peuvent être remplies sans difficultés.

4.2. Tables rondes

Les tables rondes réalisées nous ont permis de clarifier les questions posées et donc de permettre de finaliser le protocole et le cahier d'observation.

Deux tables rondes ont été effectuées le 5/11/98 à Bordeaux auprès d'un groupe de 11 médecins homéopathes et le 10/11/98 à Lyon auprès d'un groupe de médecins allopathes.

Les 2 réunions, animées par deux membres du GYD institut (médecin et pharmacien), se sont déroulées, après présentation de l'étude et des objectifs de la réunion, de la manière suivante :

- 1^{ère} partie : prise en charge des troubles anxieux par les médecins

Différents points ont été débattus tels que : le profil type du patient, la présentation du trouble anxieux, la sévérité, la prise en charge thérapeutique, la fréquence de consultation.

- 2^{ème} partie : les caractéristiques de l'étude

Les critères d'inclusion/non inclusion, la nosologie DSM IV, la durée de l'étude, les échelles d'évaluation.

4.2.1. Table ronde avec des médecins homéopathes

Les médecins ont été recrutés, dans le département de la Gironde à partir d'un fichier de médecins homéopathes, tels que nous les avons définis (§ 3.2.1), mis à disposition par BOIRON.

Les 11 médecins présents étaient dans la tranche d'âge 40 - 50 ans, et possédaient, une clientèle assez variée (classes d'âges variées, urbains et ruraux, revenus disparates).

1^{ère} partie :

Le profil type des patients

Deux types de patients consultent un homéopathe pour un trouble anxieux :

- le patient déjà traité par homéopathie,
- le patient qui veut abandonner un traitement anxiolytique prescrit par son médecin allopathe, en raison, le plus souvent, d'une peur de l'accoutumance.

Les femmes sont les plus promptes à admettre leurs troubles ; même si les troubles anxieux touchent toutes les tranches d'âge, de l'étudiant au retraité. Sur le plan professionnel, tous les médecins présents se sont accordés à dire que les professions intellectuelles (enseignants), et artistiques sont prédominantes.

La présentation du trouble anxieux

Peu de personnes mais en majorité les femmes déclarent, sans détour, souffrir d'anxiété. Les plaintes sont le plus souvent somatiques (coliques, spasmophilie ...).

La sévérité

Les médecins homéopathes présents soignent tous les types de troubles anxieux, du simple anxieux au grand phobique. Par contre, ils refusent de prendre en charge les patients psychotiques. De plus tous leurs patients ont une forte demande d'écoute.

La prise en charge thérapeutique

Le sevrage aux benzodiazépines est un motif fréquent de consultation et fait partie intégrante de la prise en charge de l'anxiété par les homéopathes.

Fréquence de consultation

En général, leur 1^{ère} consultation dure environ 1 heure, les suivantes 45 minutes. Elles sont espacées de 15 jours à un mois maximum. Mais pour eux l'homéopathie nécessite une adaptation permanente. Ainsi, des adaptations posologiques ou des prescriptions par téléphone sont possibles.

2^{ème} partie

Le DSM IV

même si pour eux il s'agit d'une classification psychiatrique, les médecins homéopathes sont tout à fait capables de classer un trouble anxieux diagnostiqué dans cette liste.

Par contre, il leur semble intéressant de pouvoir notifier la plainte somatique ; sans cela ils pensent qu'on risque de la retrouver classée dans les troubles anxieux non spécifiés.

Critères d'inclusion/non inclusion

Les médecins n'ont pas émis de réserve concernant les critères d'inclusion déjà définis.

L'inclusion des quatre premiers patients diagnostiqués anxieux par le médecin leur semble le plus représentatif.

Il leur semble facile d'inclure 4 patients en 2 à 3 semaines maximum.

Le critère de non inclusion "sevrage comme motif de consultation" a été très discuté. Pour les médecins homéopathes l'arrêt des benzodiazépines fait partie intégrante de la prise en charge des troubles anxieux par les homéopathes.

Les échelles

Echelle d'Hamilton : Il s'agit, selon les médecins homéopathes, d'une échelle très complète mais qui nécessitera un apprentissage.

Echelle de Spielberger : elle ne pose pas de problèmes car les échelles de ce type sont très bien acceptées par les patients qui les considèrent comme valorisantes.

4.2.2. Table ronde avec des médecins allopathes

Les médecins ont été recrutés, dans le département du Rhône, à partir d'un fichier de médecins allopathes CEGEDIM (Entreprise qui vend des fichiers de visites médicales) achetés par le GYD institut.

Les 12 médecins présents étaient dans la tranche d'âge 40 - 50 ans, et possédaient une clientèle principalement urbaine mais hétérogène au niveau de l'âge et des revenus.

1^{ère} partie :

Le profil type

Comme pour les médecins homéopathes, la prise en charge est très diverse. Le plus souvent, il s'agit de femmes, car elles expriment plus facilement leurs troubles. Mais, d'après les médecins, les hommes sont les plus grands anxieux, et lors d'une consultation ils se déclarent " stressés mais pas anxieux " et ils somatisent beaucoup plus que les femmes.

Les professions intellectuelles semblent les plus touchées (enseignants et cadres moyens).

Enfin, ce type de pathologie touche toutes les tranches d'âge, de l'étudiant au retraité.

La présentation du trouble anxieux :

Peu de personnes mais en majorité les femmes déclarent, sans détour, souffrir d'anxiété. Les plaintes sont le plus souvent somatiques (coliques, spasmophilie ...).

La sévérité

Les médecins présents voient tous les types d'anxiété : de l'anxieux léger au grand phobique.

Ces patients peuvent être des anxieux épisodiques ou réguliers.

La prise en charge thérapeutique

Pour les médecins allopathes, une des fortes demande du patient correspond à la nécessité d'être écouté car le plus souvent il ne sait pas à qui parler.

Concernant la prise en charge médicamenteuse, les benzodiazépines restent très prescrites même si des prescriptions "plus douces" sont souvent utilisées (phytothérapie, oligoéléments, homéopathie).

Par contre ils prescrivent de plus en plus d'antidépresseurs à composante anxiolytique et notamment les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS). (Deroxat[®], Prozac[®], Seropram[®]).

Fréquence de consultation :

En moyenne, la 1^{ère} consultation dure environ 30 minutes. Ensuite cela est variable et dépend du temps nécessaire pour découvrir précisément la nature du trouble anxieux.

La fréquence de consultation est en moyenne de 1 fois par mois, toutefois, mais il s'agit souvent de patients indisciplinés qui viennent consulter sans rendez-vous.

2^{ème} partie :Le DSM IV

Les médecins présents sont tout à fait capables de classer un trouble anxieux, et comme pour les médecins homéopathes, il leur semble nécessaire de pouvoir notifier la plainte somatique et de préciser la nature de cette plainte.

Critères d'inclusion/non inclusion

Les médecins n'ont pas émis de réserve concernant les critères d'inclusion déjà définis.

L'inclusion des quatre premiers patients diagnostiqués anxieux par le médecin leur semble le plus représentatif.

Contrairement aux médecins homéopathes, une période de 1 à 2 mois leur semble nécessaire pour inclure les 4 patients.

Les critères de non inclusion n'ont pas posé de problèmes. (le critère " sevrage des benzodiazépines " n'a pas été discuté car ce critère est propre aux homéopathes).

En revanche, les médecins allopathes, ont évoqué d'autres critères de non inclusion : la démence (sénile ou non) et les psycho-névroses.

La durée d'observation

L'horizon temporel de 3 mois leur paraît une durée d'observation cohérente. Toutefois, certains médecins ont proposé de prendre un intervalle de temps de 1 à 3 mois comme durée d'observation, pour des anxieux légers.

Les échelles

Echelle de Hamilton : selon eux, il s'agit d'une échelle qui " colle à la pratique ", donc qui ne leur posera pas de problèmes particuliers. Elle nécessitera un apprentissage, afin d'intégrer dans la consultation tous les items non observés systématiquement.

Echelle de Spielberger : les médecins pensent que les patients pourront remplir sans difficulté cette échelle.

4.2.3. Conclusion

Les 11 médecins homéopathes et les 12 médecins allopathes nous ont permis de régler les points restés en suspens après la réunion de brainstorming :

- les médecins peuvent classer sans difficulté un trouble anxieux dans la liste du DSM IV, mais il leur semble souhaitable, pour éviter le recours abusif au type trouble anxieux non spécifié, de notifier les plaintes somatiques,
- l'inclusion des 4 premiers patients diagnostiqués comme anxieux reflétera le mieux la pratique courante,
- la durée d'observation de 3 mois correspond à un bon compromis,
- l'utilisation des 2 échelles proposées leur paraît adaptée. Toutefois, une formation, qui pourra être dispensée par l'assistant de recherche en pharmaco-économie, leur semble nécessaire.

A l'issue de ces tables rondes, le GYD institut a réalisé le protocole et le cahier d'observation (destiné au recueil des données).

4.3. Protocole et cahier d'observation

Un fois réalisés, le protocole et le cahier d'observation nous ont été soumis et, en collaboration avec le GYD institut, nous avons effectué les corrections nécessaires.

Puis le protocole et le cahier d'observation ont été validés par l'expert méthodologiste (Pr. G. DURU) et l'expert clinicien (Dr O. REVOL Praticien Hospitalier).

Le protocole et le cahier d'observation sont identiques pour les médecins homéopathes et médecins allopathes.

Le promoteur de l'étude est pour les médecins le GYD institut, le nom des Laboratoires BOIRON n'apparaît pas. Nous ne souhaitons pas divulguer aux médecins investigateurs qu'il s'agit des Laboratoires BOIRON afin d'obtenir des informations les plus rigoureuses possibles, sans induire des biais de comportement de la part des médecins.

4.3.1. Protocole

Le protocole comprend 11 chapitres et 3 annexes.

Ces 11 chapitres se répartissent de la manière suivante :

1) Informations générales :

Cette partie comprend le nom de l'investigateur, le promoteur, le responsable de l'étude et le responsable statistique.

2) Justification et objectifs de l'étude

Les objectifs sont définis de la manière suivante : évaluer, en termes de santé publique et en termes économiques, la prise en charge en médecine générale de patients souffrant de troubles anxieux tels qu'ils sont définis dans le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM IV).

3) Calendrier général

L'observatoire a débuté en janvier 1999, la durée d'inclusion prévue est de 1 mois, la durée de suivi du patient est de 3 mois, l'analyse finale est prévue en juin 1999.

4) Conception générale

Ce chapitre correspond au rappel de ce qu'est un observatoire épidémiéo-économique, en situation pragmatique, réalisé en médecine générale et rappel du nombre de centres (130) i.e. des médecins investigateurs.

5) Sélection des participants

Cette partie définit les critères d'inclusion/non inclusion concernant la maladie et les malades.

6) Evaluation

Cette partie correspond au § 3.2 et porte sur les critères de coût, d'efficacité (i.e. les critères médicaux et d'utilité).

7) Considérations pratiques

Il s'agit de recommandations concernant le déroulement de l'étude et la conduite de l'étude.

8) Obligations de l'investigateur

Il s'agit d'un rappel concernant le recrutement et le suivi des patients.

9) Partie statistique

Elle décrit, de manière succincte, le plan de l'analyse sur les différents critères (Coûts, médicaux et utilité) ainsi que les tests à utiliser.

10) Considérations administratives

Ce chapitre décrit de manière exhaustive les obligations de l'investigateur, les obligations du promoteur et le suivi de l'étude (i.e. par qui est assuré le recrutement, les visites de l'étude ...).

11) Accord

le protocole doit être signé par le promoteur de l'étude (le directeur du GYD Institut, M. G.Y. DANSETTE) et le centre investigateur (le médecin).

ANNEXES : sont annexés au protocole 3 documents :

- la classification DSM-IV des troubles anxieux,
- l'échelle d'HAMILTON,
- l'échelle de SPIELBERGER.

4.3.2. Cahier d'observation

Le cahier d'observation, remis au centre investigateur, correspond au cahier de recueil d'information. Il a été réalisé en papier tripliqué.

Il comprend :

- un numéro d'observation correspondant au numéro de l'investigateur et du patient,
- des consignes pour remplir le cahier d'observation,
- un rappel du protocole,
- un tableau synoptique,
- la présentation de consultation initiale obligatoire dont le médecin doit compléter les pages correspondantes :

✓ les critères d'inclusion (patient consultant pour la première fois au cabinet pour des troubles anxieux et patient Homme ou Femme âgé de 18 ans et plus).

✓ les critères de non inclusion (patient âgé de moins de 18 ans, patient présentant une psychose, patient présentant une démence, patient présentant un syndrome dépressif franc ou déjà traité et patient ne sachant pas lire).

✓ les caractéristiques socio-démographiques du patient,

✓ les caractéristiques cliniques (le type de troubles anxieux et la plainte somatique).

✓ l'attitude thérapeutique du médecin (traitement précédent lié à l'anxiété, la prescription lors de la visite initiale liée à l'anxiété et les autres stratégies thérapeutiques).

✓ la prescription d'examens complémentaires, les arrêts de travail.

✓ l'échelle d'HAMILTON (remplie par le médecin) et l'échelle de SPIELBERGER (rempli par le patient).

✓ la déclaration d'inclusion à adresser dans les 24 heures au GYD institut.

- cinq consultations intermédiaires sont prévues par le cahier d'observation. Lors de ces consultations le médecin doit indiquer le motif de consultation, l'observance du traitement, la survenue d'événements indésirables, et le changement de son attitude thérapeutique le cas échéant (prescriptions médicamenteuses, autres stratégies thérapeutiques, examens complémentaires et soins auxiliaires).

- la consultation finale obligatoire reprend les mêmes éléments que la consultation initiale sauf les éléments concernant les critères d'inclusion/non inclusion et les caractéristiques socio-démographiques du patient.

- la dernière page du cahier d'observation comprend le formulaire de fin d'étude.

4.4. Sélection et recrutement des médecins

Le recrutement des médecins allopathes s'est effectué à partir du fichier CEGEDIM détenu par le GYD institut. Il s'agit d'un fichier des médecins généralistes allopathes français. Pour chaque médecin le fichier fourni :

- le nom et le prénom
- l'âge
- l'adresse
- le téléphone.

Le recrutement des médecins homéopathes a été effectué par le GYD institut après mise à disposition, par nos soins, d'un fichier de médecins homéopathes. Les médecins homéopathes correspondent à la définition que nous en avons donné au § 3.2.1. Pour obtenir ce fichier, nous avons croisé le fichier de France Telecom (acheté auprès de leur division commerciale) des médecins généralistes " orientation homéopathie " soit 2229 médecins avec notre fichier de médecins prescripteurs d'homéopathie (environ 5000 médecins prescripteurs). Nous avons obtenu 2088 médecins homéopathes.

Remarque : l'avantage de croiser notre fichier avec celui de France Telecom était d'obtenir l'âge des médecins, qui n'était pas inclus dans le Fichier de France Telecom, et ce pour pouvoir effectuer une vérification a posteriori de l'échantillon sélectionné.

Pour obtenir un recrutement de 130 médecins (65 allopathes et 65 homéopathes). Il faut sélectionner un échantillon plus large, en vigueur avec les standards actuels. En effet il convient d'intégrer la possibilité pour le médecin de refuser de participer à cette étude. Or le taux d'acceptation en médecine générale est d'environ 1 sur 5.

Notre statisticien a donc sélectionné 300 médecins allopathes et 300 médecins homéopathes.

Cet échantillon a été établi par un tirage générateur de chiffres aléatoires selon une loi uniforme discrète et il constitue l'échantillon "mère".

De ces deux groupes de 300 médecins, il ne restera plus que 65 médecins par groupe ; ces 130 médecins (2*65) constituent l'échantillon fils.

Ainsi le statisticien vérifiera, a posteriori, la représentativité de l'échantillon fils avec l'échantillon "mère".

4.5. Assistants de recherche en pharmaco-économie

Les ARPE recrutés sont au nombre de 10, il s'agit de membre de l'association ACTIPIL et ce sont tous des étudiants de 5^{ème} ou 6^{ème} année de Pharmacie de Lyon.

Ils sont chargés de recruter les médecins en fonction de la liste fournie (13 par ARPE), d'assurer la visite de mise en place de l'étude auprès de ces médecins, de maintenir un contact téléphonique régulier (au moins toutes les 3 semaines) jusqu'à la fin de l'étude, d'effectuer une visite intermédiaire et d'assurer une visite finale.

Au cours de ces visites, l'ARPE doit remplir un certain nombre d'obligations. Ces obligations lui sont rappelées par des procédures écrites.

Visite initiale de mise en place.

Lors de cette réunion l'ARPE doit donner à l'investigateur toutes les explications nécessaires pour la bonne conduite de l'étude (explications sur la façon de bien conduire l'étude et les échelles d'évaluation), lui remettre tous les documents (le protocole final et le formulaire d'accord du protocole, le cahier de recueil d'information, une copie de l'avis du conseil

national de l'ordre des médecins et une convention financière) et obtenir de l'investigateur tous les documents signés pour le fichier centralisé de l'étude .

Visite intermédiaire

Au cours de cette réunion l'ARPE devra s'assurer de la bonne conduite de l'étude (respect du protocole et de la façon de remplir le cahier d'observation), vérifier l'avancement des inclusions, répondre à toute demande de l'investigateur.

Visite finale

Cette visite peut intervenir à la demande de l'investigateur si celui-ci ne souhaite pas poursuivre l'étude, sur décision du GYD institut si le nombre d'inclusion n'est pas atteint et en fin d'étude lorsque les inclusions ont été réalisées.

Au cours de cette réunion, l'ARPE doit récupérer le matériel inutilisé, recueillir l'ensemble des données, et la note d'honoraires de l'investigateur.

CONCLUSION

La mise au point d'une étude pharmaco-économique est une étape longue et complexe. Cette science mêle un certain nombre de disciplines, qui sont principalement dans le domaine :

- économique,
- statistique,
- médical.

C'est évidemment une des raisons pour lesquelles une étude ne peut-être menée de manière autonome. Or notre entreprise, ne pouvant engager toutes les compétences requises pour ce projet, nous avons dû faire appel à un prestataire de l'industrie pharmaceutique spécialisé dans les études pharmaco-économiques, ainsi qu'à des experts cliniciens et méthodologistes.

Le GYD institut, notre prestataire, a été plus particulièrement chargé, en collaboration avec nous, de la tenue des tables rondes, de la réalisation du cahier d'observation, de la rédaction finale du protocole, du recrutement des médecins et du monitoring i.e. du suivi de l'étude et de la formation des assistants de recherche clinique .

Les tables rondes ont permis de confronter notre schéma théorique de l'étude à la pratique médicale des médecins et de déceler des problèmes de faisabilité.

L'étape ultérieure qui consistait à réaliser l'ensemble des ces paramètres - i.e. protocole, cahier d'observation et recrutement et formation des ARPEs - est finie et nous permet d'achever le recrutement des médecins et l'inclusion des patients avec sérénité.

Ce rapport constitue l'étape préliminaire à toute phase de lancement d'étude sur le terrain, étape qui a pu être réalisée grâce à l'ensemble des compétences qui se sont trouvées mêlées à ce projet.

Références bibliographiques

1. LINDE K, CLAUSIUS N, RAMIREZ G, MELCHAR D, EITEL F, HEDGES LV, JONAS WB. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects ? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Lancet*, 1997, 350(9081), 834-43.
2. FERLEY JP, ZMIROU D, D'ADHEMAR D, BALDUCCI F. A controlled evaluation of a homeopathic preparation in the treatment of influenza like syndromes. *Br. J. clinical. Pharmac.*, 1989, 27, 329-335.
3. CHAUFFERIN G. Détermination d'une stratégie d'évaluation pharmaco-économique du médicament homéopathique. 40p. Mémoire DESS de pharmaco-économie appliquée. Université Lyon 1, 1998.
4. BERESNIAK A, TABOULET F, CROS-FRIEDMAN S. Comprendre la pharmaco-économie. Paris, Glaxo-wellcome, 1997, 96p.
- 5.. BERESNIAK A, DURU G. Economie de la santé. 4^{ème} édition. Paris, Masson, 1997 182p (Abrégés).
6. DURU G, AURAY JP, LAMURE M, PELC A. Les fondements théoriques de l'évaluation en économie de la santé. 2^{ème} édition. Lyon, Lacassagne. 1990. 232p.
7. Collectif. Code de la santé publique. Paris, Dalloz, 1997. 2110p.
8. Décret n° 98-52 du 28 janvier 1998 relatif aux conditions de la mise sur le marché des médicaments homéopathiques et modifiant le code de la santé publique. *Journal officiel* du 30 janvier 1998.
9. GUELFY JD. Manuel diagnostique et statistiques des troubles mentaux (DSM IV). Paris, Masson, 1996. 1056p (Abrégés).
10. RADAT F. Les états anxieux. Paris, Doin, 1998. 176 p (Conduite).
11. RORSMAN, B HAGNELL O. A prospective of first incidence of depression, the lundby study, 1957 - 1972. *Br. J. psychiatry*, 1990, 156, 33-42.
12. SOUETRE E J, BEUZEN JN, RAVILY VF, THOMANDER L. Arrêt de travail et dépression : impact de la fluoxétine. *Thérapie*, 1993, 48, 81-88.
13. SERVANT D. L'observatoire d'épidémiologie psychiatrique : 2 ans déjà . *Le quotidien du médecin* 1994, 5425 (supplément), 1-9.
14. MASSOL Ph, MOCKERS C. L'anxiété à la une. *Panorama du médecin*, 1991, n° 3455, 3463, 3468 et 3473.
15. AGUZOLI F, LE FUR Ph, SERMET C. Clientèle et motifs de recours en médecine libérale en 1992. Paris, CREDES, 1994. 343p.

16. LEGRAIN M. Rapport du groupe de réflexion sur l'utilisation des hypnotiques et tranquillisants en France. Novembre 1990. 150p.
17. FERRERI M. L'anxiété de l'adulte : les dossiers du praticien . Impact médecin Hebdo 1994, 255 et 257.
18. HANTOUCHE E, LOO H. Les troubles phobiques : les dossiers du praticiens. Impact médecin hebdo, 1994, 250.
19. Collectif. Tranquillisants, une surconsommation contestée. Impact médecin quotidien, 1994, 647, 1.
20. BLOCQUAUX V. Les psychotropes : une habitude française. Espace Social Européen, 1994, 6 mai, 22.
21. ZARIFIAN E. La prescription des psychotropes en France : un problème de société, le prix du bien être. Paris, Odile Jacob, 1996. 276p.
22. FERRERI M ., L'anxiété de l'adulte : Evaluation et formes cliniques. Impact médecin hebdo, 1994, 258, 14-22.
23. LE FUR Ph, LE PAPE A, SERMET C. La prescription pharmaceutique des médecins libéraux en 1994. Paris, CREDES, 1998. 150p.
24. LEBLANC B, ZIMMOVITCH B, LOMBRAIL P, HUAS D, FOLIGUET N, LEGRAND C, BORDACARRE B. Prescriptions des anxiolytiques et des hypnotiques en médecine générale : Evaluation à 2 et 18 mois des premières prescriptions. La revue du praticien, 1996, 10, n°337, 13-21.
25. MEGNIGBETO CA, FENDER P, RICATTE M. Prescription des anxiolytiques et des hypnotiques en médecine ambulatoire en mai 1993. Journal d'économie médicale. 1996, 14, n°2, 79-90.
26. LE PEN C, LEVY E, NOUALLET-BROSSAULT A. Efficacité et coût des benzodiazépines, les enseignements d'une enquête de prescription médicale. Nervure, 1991, mai, 39-45.
27. MIRABEL V, RADAT F. Traitements médicamenteux. Impact médecin, 1994, 258, 14-18.
28. JOUANNY J, CRAPANNE JB, DANCER H, MASSON JL. Thérapeutique homéopathique. Editions BOIRON. 1986, tome1 et 1988, tome 2, 356p et 512p.
29. FERRERI M, HEIM A. Psychothérapies des troubles anxieux. Impact médecin , 1994, 258, 19-22.
30. DANSETTE GY, CASTANIER JC, COTTE J, DURU G, LAMURE M, FANTINO B. Etudes pragmatiques en santé, aide à la prise de décision modifiant son contexte. Journal d'économie médicale, 1995, 13, 3-4, 195-197.

31. SCHWARTZ D, FLAMANT R, LELLOUCH L. L'essai thérapeutique chez l'homme. 2^{ème} édition. Paris, Médecine-Sciences Flammarion, 1995. 300p
32. DANSETTE G.Y, MELAC M, NICOLOYANNIS N, DURU G. A la frontière de l'explicatif et du pragmatisme : Proposition de méthodologie au sujet des déficits intellectuels pathologiques dus à l'âge. XLVII^e Colloque International AEA - Vieillesse et Vieillesse Université d'Athènes - Grèce - Mai 1995.
33. JULLIEN MS. Etude du coût de la pathologie de l'anxiété. DESS Santé, Protection sociale et vieillissement. 48p. Université Lyon 2, 1994.
34. Collectif. Les fiches de transparence de l'agence du médicament. Le bon usage du médicament. Le Comité Français d'Education pour la Santé, 1997, 231p.
35. COLONNA L, ZANN M. DSM IV et formation : les limites. Encéphale, 1995, Sp- V 67, 64-67.
36. DANSETTE GY, GONTHIER R, MELAC M, NICOLOYANNIS N, DURU G. Etude médico-économique en situation pragmatique de deux stratégies thérapeutiques lors du déficit intellectuel pathologique du sujet âgé (DIPSA) : stratégie habituelle (administration de vasoactifs) et stratégie simulée (en cas de déremboursement). LVIII^e Colloque International AEA - Economie du médicament, Evaluation Economique et Aide à la Décision - Montréal - 1997.
37. CRASSON M, TIMSIT-BERTHIER M. Echelles d'auto-évaluation de la dépression et de l'anxiété. Psychologie médicale, 1992, 24, n°11, 1216-1220.
38. COTTRAUX J, BOUVARD M, LEGERON P. Méthodes et échelles d'évaluation des comportements. Paris, éditions EAP, 1985. 196p.
39. GUELFY JD. Les méthodes d'évaluation clinique de l'anxiété. Suppl. Act. Med. Intern. Psychiatrie, 1986, 22, n°3, 65-70.
40. DARCOURT G, PRINGUEY D. Anxiété, dépression rupture ou continuité. Paris, Ellipses, 1994. 320p.
41. PAULHAN I, BRUCHON-SCHWEITZER M, BOURGEOIS M. Les méthodes d'évaluation de l'anxiété. Confrontations psychiatriques, 1995, 36, 261-272.
42. COTTRAUX J, BOUVARD M. Protocoles et échelles d'évaluation en psychiatrie et en psychologie. Paris, Masson, 1996. 210p (abrégés).
43. LESUR A, BONNET D, VICAUT E, LEMPERIERE T. L'échelle brève d'anxiété de TYRER en pratique extrahospitalière. Encéphale, 1989, XV, 535-542.
44. BOBON D, VON FRANCKELL R, TROISFONTAINES B, MORMONT C, PELLET J. Construction et validation préliminaire d'une échelle d'anxiété extraite de l'AMDP francophone, l'AMDP-AT. Encéphale, 1985, 11, 107-111.

45. COVIL L, LIPMAN RS. Primary depression or primary anxiety ? a possible psychometric approach to a diagnostic dilemma. *Clinical Neuropharmacology*, 1984, 7, suppl 1, 924-925.
46. FERRERI M, VON FRANCKELL R, MIRABEL V, TAWIL S, ALBY JM. Une nouvelle échelle d'évaluation quantitative et qualitative : le FARD (Ferrery anxiety rating diagram). *Encéphale*, 1988, 14, 385-393.
47. PICHOT P. L'anxiété. Paris, Masson, 1986, 210p.
48. AGATHON M, BOURI R. Analyse factorielle d'une échelle de peurs, la FSSIII (89 items), sur une population psychiatrique. *Revue de psychologie appliquée*, 1983, 33, 203-214.
49. DE BONIS M. Etude de l'anxiété par la méthode des questionnaires II. *Revue de psychologie appliquée*, 1973, 23, 105-131.
50. BECH P, KASTRUP M, RAFAELSEN OJ. Rating scales for states for anxiety, depression, mania, and schizophrenia : A multiaxial approach. *Acta. psychiatr. Belg.*, 1986, 86, n°5, 575-581.
51. DEROGATIS L, LIPMAN RS, RICKEL K. The HOPKINS symptom checklist (HSCL) : a self-report symptom inventory. *Behav. Sci.*, 1974, 19, 1-15.
52. Collectif. Les études coûts/utilité en pharmaco-économie. Paris, SNIP, 1997, 85p.
53. NORRIS H. The action of sedatives on brain stem oculomotor systems in man. *Brit. J. Psychiat.*, 1979, 134, 392-389.

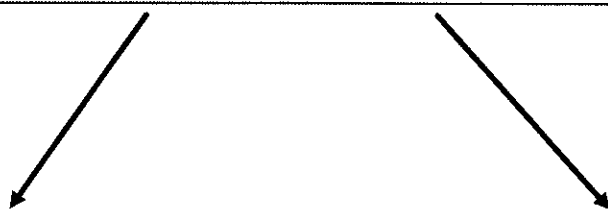
ANNEXES

Annexe 1 :
critères diagnostiques du DSM IV

Critères diagnostiques d'une attaque de panique

Il s'agit d'une période bien délimitée de crainte ou de malaises intenses, dans laquelle au minimum quatre des symptômes suivants sont survenus et ont atteint leur acmé en moins de 10 minutes :

1. palpitations, battements de cœur ou accélération du rythme cardiaque,
2. transpiration,
3. tremblements ou secousses musculaires,
4. sensations de « souffle coupé » ou impression d'étouffement,
5. sensation d'étranglement,
6. douleur ou gêne thoracique,
7. nausée ou gêne abdominale,
8. sensation de vertige, d'instabilité, de tête vide ou impression d'évanouissement,
9. déréalisation (sentiment d'irréalité) ou de dépersonnalisation (peur d'être détaché de soi),
10. peur de perdre le contrôle de soi ou de devenir fou,
11. peur de mourir,
12. paresthésies (sensations d'engourdissement ou de picotements),
13. frissons ou bouffées de chaleur.



Trouble panique sans agoraphobie	Trouble panique avec agoraphobie
<p>1. A la fois</p> <ul style="list-style-type: none"> • attaques de paniques récurrentes et inattendues • au moins une des attaques s'est accompagnée pendant 1 mois (ou plus) de l'un des symptômes suivants (ou plus) : <ul style="list-style-type: none"> - crainte persistante d'avoir d'autres attaques, - préoccupations à propos des implications possibles de l'attaque ou bien de ses conséquences (perdre le contrôle, avoir une crise cardiaque, devenir fou ...). <p>2. Absence d'agoraphobie (voir ci-après)</p> <p>3. Les attaques de paniques ne sont pas dues aux effets physiologiques directs d'une substance ou d'une affection médicale générale.</p> <p>4. Les attaques de paniques ne sont pas mieux expliquées par un autre trouble mental, tel que :</p> <ul style="list-style-type: none"> • une phobie sociale (survenant lors de l'exposition aux situations sociales redoutées), • une phobie spécifique, • un trouble obsessionnel - compulsif, • un état de stress post traumatique, • un trouble anxiété de séparation. 	<p>1. A la fois</p> <ul style="list-style-type: none"> • attaques de paniques récurrentes et inattendues • au moins une des attaques s'est accompagnée pendant 1 mois (ou plus) de l'un des symptômes suivants (ou plus) : <ul style="list-style-type: none"> - crainte persistante d'avoir d'autres attaques, - préoccupations à propos des implications possibles de l'attaque ou bien de ses conséquences (perdre le contrôle, avoir une crise cardiaque, devenir fou ...). <p>2. Présence d'agoraphobie (voir ci-après)</p> <p>3. Les attaques de paniques ne sont pas dues aux effets physiologiques directs d'une substance ou d'une affection médicale générale.</p> <p>4. Les attaques de paniques ne sont pas mieux expliquées par un autre trouble mental, tel que :</p> <ul style="list-style-type: none"> • une phobie sociale (survenant lors de l'exposition aux situations sociales redoutées), • une phobie spécifique, • un trouble obsessionnel - compulsif, • un état de stress post traumatique, un trouble anxiété de séparation.

critères diagnostiques de l'Agoraphobie

1. Anxiété liée au fait de se retrouver dans des endroits ou des situations d'où il pourrait être difficile (ou gênant) de s'échapper ou dans lesquelles on ne pourrait pas trouver de secours en cas d'attaque de panique soit inattendue soit facilitée par des situations spécifiques ou bien en cas de symptômes à type de panique. Les peurs agoraphobiques regroupent typiquement un ensemble de situations caractéristiques incluant le fait de se trouver seul en dehors de son domicile ; d'être dans une foule ou dans une file d'attente, sur un pont ou dans un autobus, un train ou une voiture.
2. Les situations sont soit **évitées** soit subies avec **une souffrance intense** ou bien la crainte d'avoir une attaque de panique ou des symptômes à type de panique ou bien nécessitent la présence d'un accompagnant.
3. L'anxiété ou l'évitement phobique n'est pas mieux expliqué par un autre trouble mental, tel que :
 - une phobie sociale (survenant lors de l'exposition aux situations sociales redoutées),
 - une phobie spécifique,
 - un trouble obsessionnel - compulsif,
 - un état de stress post traumatique,
 - un trouble anxiété de séparation.

Critères diagnostiques de l'agoraphobie sans antécédent de trouble panique

1. Présence d'agoraphobie liée à la peur de développer des symptômes de type attaque de panique (vertiges, diarrhées ...).
2. N'a jamais satisfait aux critères du trouble panique.
3. La perturbation n'est pas due aux effets physiologiques directs d'une substance ou d'une affection médicale générale.
4. Si une affection médicale générale associée est présente, la peur décrite dans le critère 1 est manifestement excessive par rapport à celle habituellement associée à cette affection.

Critères diagnostiques de la phobie spécifique

1. Peur persistante et intense à caractère irraisonnée ou bien excessive déclenchée par la présence ou l'anticipation de la confrontation à un objet ou une situation spécifique (prendre l'avion, les hauteurs, les animaux, avoir une injection, voir du sang ...).
2. L'exposition au stimulus phobogène provoque de façon quasi systématique une réaction anxieuse immédiate qui peut prendre la forme d'une attaque de panique liée à la situation ou facilitée par la situation.
3. Le sujet reconnaît le caractère excessif ou irrationnel de la peur.
4. La ou les situations phobogènes sont évitées ou vécues avec une anxiété intense.
5. L'évitement, l'anticipation anxieuse ou la souffrance dans la ou les situations redoutées perturbent, de façon importante les habitudes de l'individu, ses activités professionnelles ou bien ses activités sociales ou ses relations avec autrui, ou bien le fait d'avoir cette phobie s'accompagne d'un sentiment de souffrance important.
6. L'anxiété ou l'évitement phobique ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental, tel que :
 - une phobie sociale (survenant lors de l'exposition aux situations sociales redoutées),
 - une phobie spécifique,
 - un trouble obsessionnel - compulsif,
 - un état de stress post traumatique,
 - un trouble anxiété de séparation,

il existe 5 sous types de phobies spécifiques :

- type animal : ce sous-type doit être spécifié si la peur est induite par les animaux ou les insectes.
- Type environnement naturel : ce sous-type doit être spécifié si la peur est induite par des éléments de l'environnement naturel tels les orages, les hauteurs ou l'eau ...
- Type sang-injection-accident : ce sous-type doit être spécifié si la peur est induite par le fait de voir du sang ou un accident ou d'avoir une injection ou toute autre procédure médicale invasive.
- Type situationnel : ce sous-type doit être spécifié si la peur est induite par une situation spécifique tels les transports publics, les tunnels, les ponts, les ascenseurs, le fait de conduire une voiture ou les endroits clos ...
- Autre type : ce sous-type doit être spécifié si la peur est induite par d'autres stimulus.

Critères diagnostiques de la Phobie Sociale

1. Une peur persistante et intense d'une ou plusieurs situations sociales ou bien de situations de performance durant lesquelles le sujet est en contact avec des gens non familiers ou bien peut être exposé à l'éventuelle observation attentive d'autrui. Le sujet craint d'agir (ou de montrer des symptômes anxieux) de façon embarrassante ou humiliante.
2. L'exposition à la situation sociale redoutée provoque de façon quasi systématique une anxiété qui peut prendre la forme d'une attaque de panique liée à la situation ou bien facilitée par la situation.
3. Le sujet reconnaît le caractère excessif ou irraisonné de la peur.
4. Les situations sociales ou de performance sont évitées ou vécues avec une anxiété et une détresse intense.
5. L'évitement, l'anticipation anxieuse ou la souffrance dans la ou les situations redoutées sociales ou de performances perturbent de façon importante, les habitudes de l'individu, ses activités professionnelles (scolaires), ou bien ses activités sociales ou ses relations avec autrui, ou bien le fait d'avoir cette phobie s'accompagne d'un sentiment de souffrance important.
6. La peur ou le comportement d'évitement, n'est pas lié aux effets physiologiques directs d'une substance, ni à une affection médicale générale et ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental.
7. Si une affection médicale générale ou un autre trouble mental est présent, la peur décrite en 1 est indépendante de ces troubles, par exemple le sujet ne redoutent pas de bégayer, de trembler dans le cas d'une maladie de Parkinson.

Spécifier s'il s'agit d'un type généralisé, si les peurs concernent la plupart des situations sociales (envisager également un diagnostic additionnel des personnalités évitantes).

Critères diagnostiques du trouble obsessionnel - compulsif

1. Existence soit d'obsessions soit de compulsions

Obsessions définies par :

- pensées, impulsions ou représentations récurrentes et persistantes qui, à certains moments de l'affection, sont ressenties comme intrusives et inappropriées et qui entraînent une anxiété ou une détresse importante.
- Les pensées, impulsions ou représentations ne sont pas simplement des préoccupations excessives concernant les problèmes de la vie réelle.
- Le sujet fait des efforts pour ignorer ou réprimer ces pensées, impulsions ou représentations ou pour neutraliser celles-ci par d'autres pensées ou actions.
- Le sujet reconnaît que les pensées, impulsions ou représentations proviennent de sa propre activité mentale, (elle ne sont pas imposées de l'extérieur comme dans le cas de pensées imposées).

Compulsions définies par :

- Comportements répétitifs (lavages des mains, ordonner, vérifier ...) ou actes mentaux (prier, compter, répéter des mots silencieusement) que le sujet se sent poussé à accomplir en réponse à une obsession ou selon certaines règles qui doivent être appliquées de manière inflexible.
- Les comportements ou les actes mentaux sont destinés à neutraliser ou à diminuer le sentiment de détresse ou à empêcher un événement ou une situation redoutée ; cependant, ces comportements ou ces actes mentaux sont soit sans relation réaliste avec ce qu'ils se proposent de neutraliser ou de prévenir, soit manifestement excessifs.

2. A un moment durant l'évolution du trouble, le sujet a reconnu que les obsessions ou les compulsions étaient excessives ou irraisonnées.

3. Les obsessions ou compulsions sont à l'origine de sentiments marqués de détresse, d'une perte de temps considérable (prenant plus d'une heure par jour) ou interfèrent de façon significative avec les activités habituelles du sujet, son fonctionnement professionnel ou ses activités ou relations sociales habituelles.

4. Si un autre trouble mental est aussi présent, le thème des obsessions ou des compulsions n'est pas limité à ce dernier.

5. La perturbation ne résulte pas des effets physiologiques directs d'une substance, ni d'une affection généralisée.

spécifier : si, la plupart du temps durant l'épisode actuel, le sujet ne reconnaît pas que les obsessions et les compulsions sont excessives ou irraisonnées.

Critères diagnostiques du trouble état de stress post-traumatique

1. Le sujet a été exposé à un événement traumatique dans lequel les deux éléments étaient présents :
 - le sujet a vécu, a été témoin ou a été confronté à un événement ou à des événements durant lesquels des individus ont pu mourir ou être très gravement blessés ou bien ont été menacés de mort ou de grave blessure ou bien durant lequel son intégrité physique ou celle d'autrui a pu être menacée.
 - la réaction du sujet à l'événement s'est traduite par une peur intense, un sentiment d'impuissance ou d'horreur.

2. L'événement traumatique est constamment revécu, de l'une (ou de plusieurs) des façons suivantes :
 - souvenirs répétitifs et envahissants de l'événement provoquant un sentiment de détresse et comprenant des images, des pensées ou des perceptions,
 - rêves répétitifs de l'événement provoquant un sentiment de détresse,
 - impression ou agissements soudains « comme si » l'événement traumatique allait se reproduire (incluant le sentiment de revivre l'événement, des illusions, des hallucinations, et des épisodes dissociatifs (flash-back), y compris ceux qui surviennent au réveil ou au cours d'une intoxication,
 - sentiment intense de détresse psychique lors de l'exposition à des indices internes ou externes évoquant ou ressemblant à un aspect de l'événement traumatique en cause,
 - réactivité physiologique lors de l'exposition à des indices internes ou externes pouvant évoquer ou ressembler à un aspect de l'événement traumatique en cause.

3. Evitement persistant des stimulus associés au traumatisme et émoussement de la réactivité générale (ne préexistant pas au traumatisme), comme en témoigne la **présence d'au moins trois des manifestations** suivantes :
 - efforts pour éviter les pensées, les sentiments ou les conversations associés au traumatisme,
 - efforts pour éviter les activités, les endroits ou les gens qui éveillent des souvenirs au traumatisme,
 - incapacité de se rappeler d'un aspect important du traumatisme,
 - réduction nette de l'intérêt pour des activités importantes ou bien réduction de la participation à ces mêmes activités,
 - sentiment de détachement d'autrui ou bien de devenir étranger par rapport aux autres,
 - restriction des effets (incapacité à éprouver des sentiments tendres),
 - sentiment d'avenir « bouché » (pense ne pas pouvoir faire carrière, se marier, avoir des enfants, ou avoir un cours normal de la vie).

4. Présence de symptômes persistants traduisant une activation neurovégétative (ne préexistant pas au traumatisme) comme en témoigne la présence d'au moins deux des manifestations suivantes :

- difficultés d'endormissement ou sommeil interrompu,
- irritabilité ou accès de colère,
- difficulté de concentration,
- hypervigilance,
- réaction de sursaut exagérée.

5. La perturbation (critères 2, 3 et 4) dure plus d'un mois.

6. La perturbation entraîne une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.

spécifier si

- Aigu : si la durée des symptômes est de moins de trois mois.
- Chronique : si la durée des symptômes est de trois mois ou plus.

spécifier si :

- survenue différée : si le début des symptômes survient au moins six mois après le facteur de stress.

Critères diagnostiques de trouble état de stress aigu

1. Le sujet a été exposé à un événement dans lequel les deux éléments suivants étaient présents :
 - Le sujet a vécu, été témoin ou a été confronté à un événement ou à des événements durant lesquels des individus ont pu mourir ou être très gravement blessés ou bien ont été menacés de mort ou de grave blessure ou bien durant lesquels son intégrité physique ou celle d'autrui a pu être menacée.
 - La réaction du sujet à l'événement s'est traduite par une peur intense, un sentiment d'impuissance ou d'horreur.
2. Durant l'événement ou après avoir vécu l'événement perturbant, l'individu a présenté trois (ou plus) des symptômes dissociatifs suivants :
 - un sentiment subjectif de torpeur, de détachement ou une absence de réactivité émotionnelle,
 - une réduction de la conscience de son environnement (« être dans le brouillard »...),
 - une impression de déréalisation,
 - de dépersonnalisation,
 - une amnésie dissociative (i.e. incapacité à se souvenir d'un aspect important du traumatisme).
3. L'événement traumatique est constamment revécu, de l'une (ou de plusieurs) des manières suivantes : images, pensées, rêves, illusions, épisodes de flash-back récurrents, ou sentiment de revivre l'expérience, ou souffrance lors de l'exposition à ce qui peut rappeler l'événement traumatique.
4. Événements persistants des stimulus qui éveillent la mémoire du traumatisme (pensées, sentiments, conversations, activités, endroits, gens).
5. Présence de symptômes anxieux persistants ou bien manifestations d'une activation neurovégétative (difficultés lors du sommeil, irritabilité, difficultés de concentration, hypervigilance, réaction de sursaut exagérée, agitation motrice).
6. La perturbation entraîne une détresse cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants ou altère la capacité du sujet à mener à bien certaines obligations comme obtenir une assistance nécessaire ou mobiliser des ressources personnelles en parlant aux membres de sa famille de l'expérience traumatique .
7. La perturbation dure un minimum de 2 jours et un maximum de 4 semaines et survient dans les 4 semaines suivant l'événement traumatique.
8. La perturbation n'est pas due aux effets physiologiques directs d'une substance (une substance donnant lieu à un abus, un médicament ...) ou une affection médicale générale, n'est pas mieux expliquée par un trouble psychotique bref et n'est pas uniquement une exacerbation d'un trouble préexistant.

Critères diagnostiques de l'anxiété généralisée

1. Anxiété et soucis excessifs (attente et appréhension) survenant la plupart du temps durant au moins 6 mois concernant un certain nombre d'événements ou d'activités (tel le travail ou les performances scolaires).
2. La personne éprouve de la difficulté à contrôler cette préoccupation.
3. L'anxiété et les soucis sont associés à 3 (ou plus) des six symptômes suivants :
 - agitation ou sensation d'être survolté ou à bout,
 - fatigabilité,
 - difficultés de concentration ou trous de mémoire,
 - irritabilité,
 - tension musculaire,
 - perturbation du sommeil (difficultés d'endormissement ou sommeil interrompu ou sommeil agité et non satisfaisant).
4. L'objet de l'anxiété et des soucis n'est pas limité aux manifestations d'un trouble mental, l'anxiété ou la préoccupation n'est pas celle d'avoir une attaque de panique (comme dans le trouble panique), d'être gêné en public (comme dans la phobie sociale), d'être contaminé (comme dans le trouble obsessionnel compulsif), d'être loin de son domicile ou de ses proches (comme dans le trouble anxiété de séparation), d'avoir de multiples plaintes somatiques (comme dans le trouble de la somatisation) ou d'avoir une maladie grave (comme dans l'Hypocondrie), et l'anxiété et les préoccupations ne surviennent pas exclusivement au cours d'un état de stress post-traumatique.
5. L'anxiété, les soucis ou les symptômes physiques entraînent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.
6. La perturbation n'est pas due aux effets physiologiques directs d'une substance ou d'une affection médicale générale et ne survient pas exclusivement au cours d'un trouble de l'humeur, d'un trouble psychotique ou d'un trouble envahissant du développement.

Critères diagnostiques du trouble anxieux dû à une affection médicale généralisée

1. Anxiété, attaques de panique ou obsessions ou compulsions sont au premier plan clinique.
2. Les antécédents, l'examen physique ou les examens complémentaires montrent que la perturbation est la conséquence physiologique directe d'une affection médicale générale.
3. La perturbation n'est pas mieux expliquée par un autre trouble mental (un trouble de l'adaptation avec anxiété dans lequel le facteur de stress est une affection médicale générale sévère).
4. la perturbation entraîne une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.

spécifier si :

avec anxiété généralisée : si l'anxiété ou les soucis excessifs concernant plusieurs événements ou activités prédominent dans le tableau clinique.

avec attaques de panique : si les attaques de panique prédominent dans le Tableau clinique.

avec symptômes obsessionnels-compulsifs : si les obsessions ou les compulsions prédominent dans le tableau clinique.

Critères diagnostiques du trouble anxieux induit par une substance

1. Anxiété, attaques de panique ou obsessions ou compulsions sont au premier plan du tableau clinique.
2. Mise en évidence d'après les antécédents, l'examen physique ou les examens complémentaires de l'un ou l'autre des éléments suivants :
 - Les symptômes du critère 1 se sont développés durant, ou moins d'un mois après, une intoxication ou un sevrage à une substance.
 - L'utilisation d'un médicament est étiologiquement liée à la perturbation.
3. La perturbation n'est pas mieux expliquée par un trouble anxieux non induit par une substance. Des arguments en faveur du fait que les symptômes sont attribués à un trouble anxieux non induit par une substance peuvent inclure les points suivants :
 - ⇒ les symptômes précèdent le début de l'utilisation de la substance ;
 - ⇒ les symptômes persistent durant une période substantielle de temps après l'arrêt d'un sevrage aigu ou d'une intoxication sévère ou sont de manières substantielles en excès par rapport à ce qui pourrait être attendu compte tenu du type ou de la quantité de la substance utilisée ou de la durée de son usage ;

⇒ ou bien il existe d'autres arguments suggérant l'existence d'un trouble anxieux indépendant non-induit par une substance (antécédents d'épisodes récurrents non associés à une substance).

4. La perturbation ne survient pas exclusivement au cours d'un delirium.
5. La perturbation entraîne une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.
6. Les troubles anxieux peuvent être induits par :
 - ⇒ alcool,
 - ⇒ amphétamine (ou substance amphétaminique),
 - ⇒ caféine,
 - ⇒ cannabis,
 - ⇒ cocaïne,
 - ⇒ hallucinogènes,
 - ⇒ solvants volatils,
 - ⇒ phencyclidine (ou Substance similaire),
 - ⇒ Sédatifs, hypnotiques ou anxiolytiques,
 - ⇒ Substance autre ou inconnue.

spécifier si :

avec anxiété généralisée : si l'anxiété ou les soucis excessifs concernant plusieurs événements prédominent dans le tableau clinique.

avec attaques de panique : si les attaques de panique prédominent dans le tableau clinique.

avec symptômes obsessionnels-compulsifs : si les obsessions ou les compulsions prédominent dans le tableau clinique

avec début pendant l'intoxication : si les critères sont remplis pour une intoxication par la substance et si les symptômes se développent durant le syndrome d'intoxication

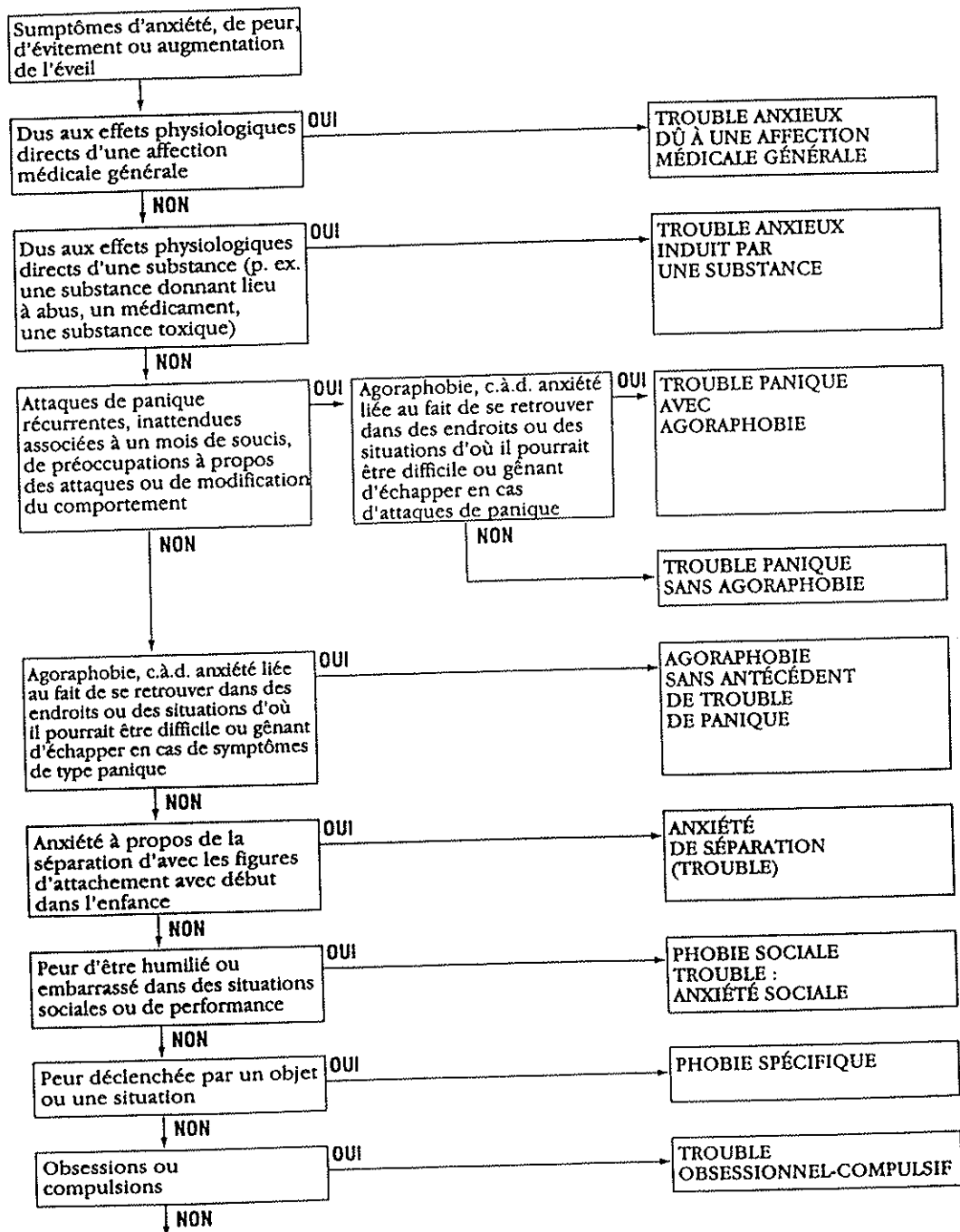
avec début pendant le sevrage : si les critères sont remplis pour un sevrage et si les symptômes se développent durant, ou peu de temps après, le syndrome de sevrage.

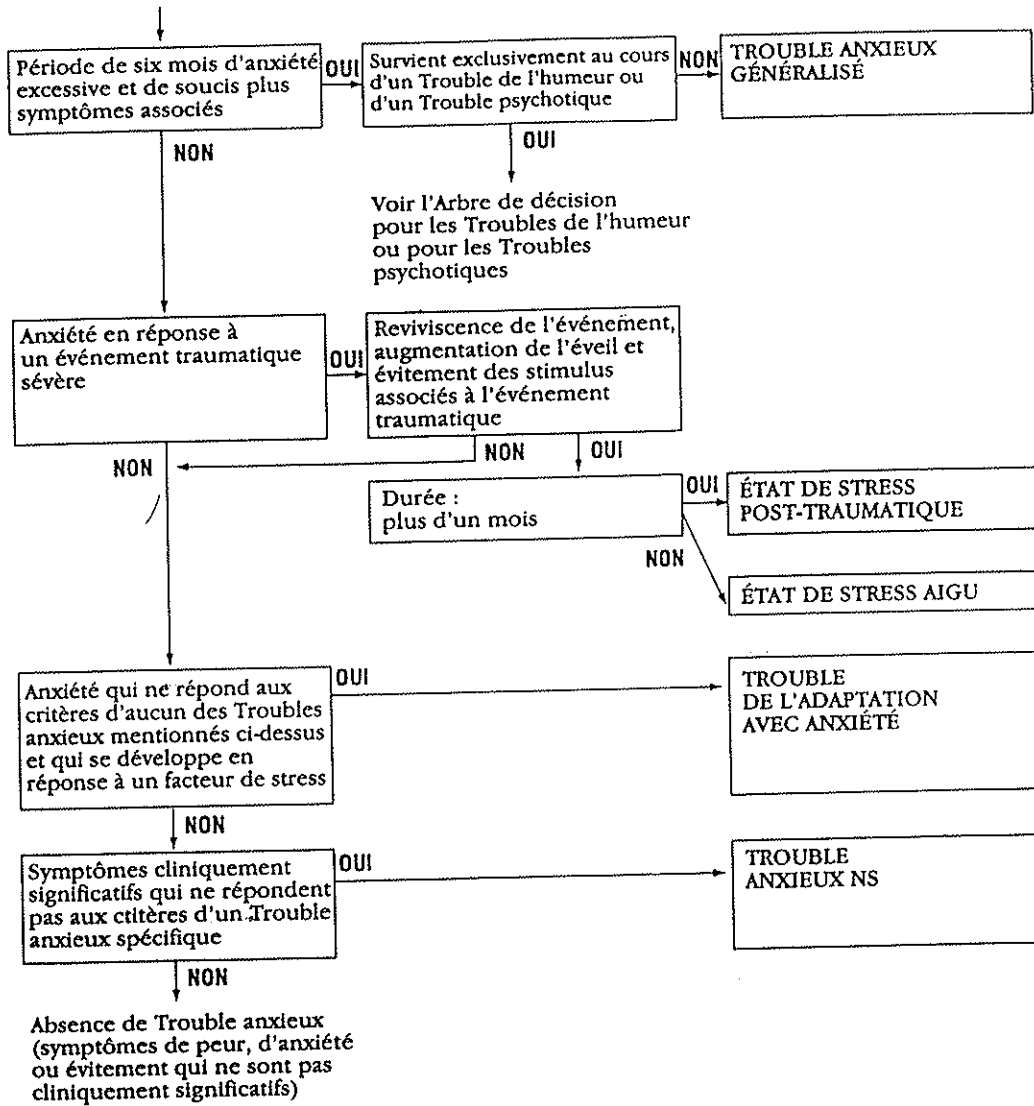
Critères diagnostiques du trouble anxieux non spécifié

Caractérisé par une anxiété ou un évitement phobique prononcé qui ne remplissent pas les critères d'un trouble anxieux spécifique, d'un trouble de l'adaptation avec anxiété ou d'un trouble de l'adaptation mixte avec anxiété et humeur dépressive.

Annexe 2 :
arbre décisionnel du DSM IV

Diagnostic différentiel des Troubles anxieux





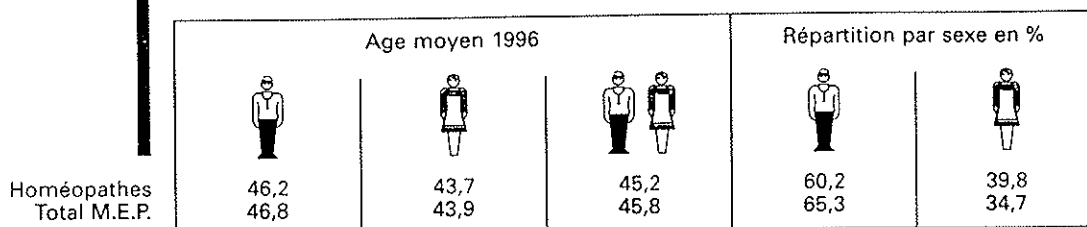
Annexe 3 :
les médecins homéopathes selon la Caisse
Nationale d'Assurance Maladie des
Travailleurs Salariés

Homéopathes

ÉVOLUTION DÉMOGRAPHIQUE

HOMÉOPATHES	1985	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	TCAM en %	
									90-96	95-96
Secteur 1	147	238	293	318	333	357	368	374	+7,8	+1,6
Secteur 2	612	1 077	1 066	1 040	1 011	989	966	948	-2,1	-1,9
D.P.	13	11	9	6	6	6	5	4	-15,5	-20,0
Total conventionnés	772	1 326	1 368	1 364	1 350	1 352	1 339	1 326	0,0	-1,0
Non conventionnés	63	66	68	66	60	59	59	61	-1,3	+3,4
TOTAL HOMÉOPATHES	835	1 392	1 436	1 430	1 410	1 411	1 398	1 387	-0,1	-0,8
MÉDECINS APE	680	1 258	1 303	1 318	1 308	1 317	1 308	1 311	+0,7	+0,2
Proportion d'APE (%)	81,4	90,4	90,7	92,2	92,8	92,8	93,6	94,5		

HOMÉOPATHES



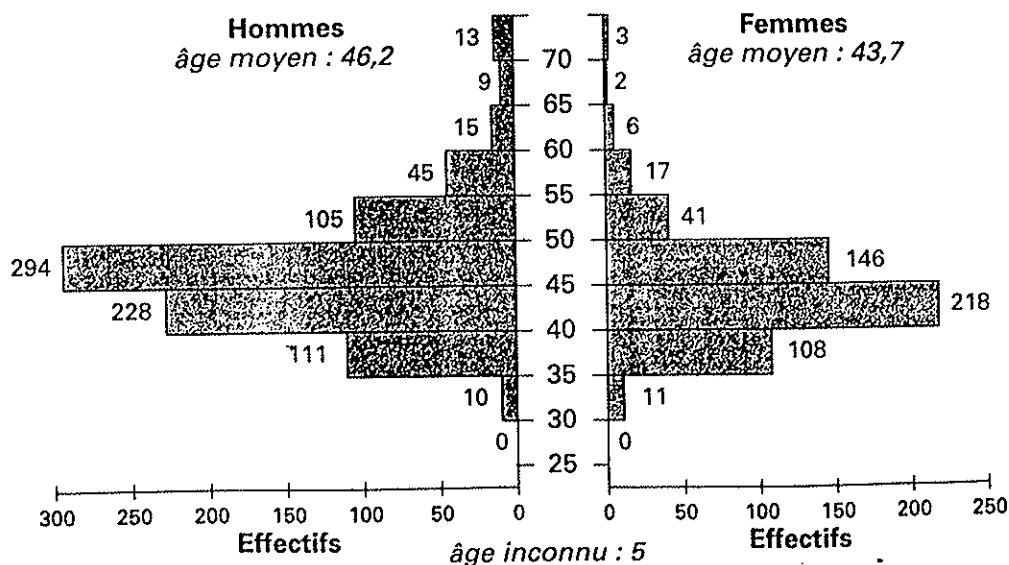
Répartition par mode d'exercice au 31.12.1996 (en %)

	Libéral exclusif	Libéral et Salarié	Libéral + exercice hospitalier temps partiel	Total médecins
Homéopathes	91,0	6,1	3,0	100,0
Total M.E.P.	80,4	9,7	9,7	100,0

Répartition par mode conventionnel au 31.12.1996 (en %)

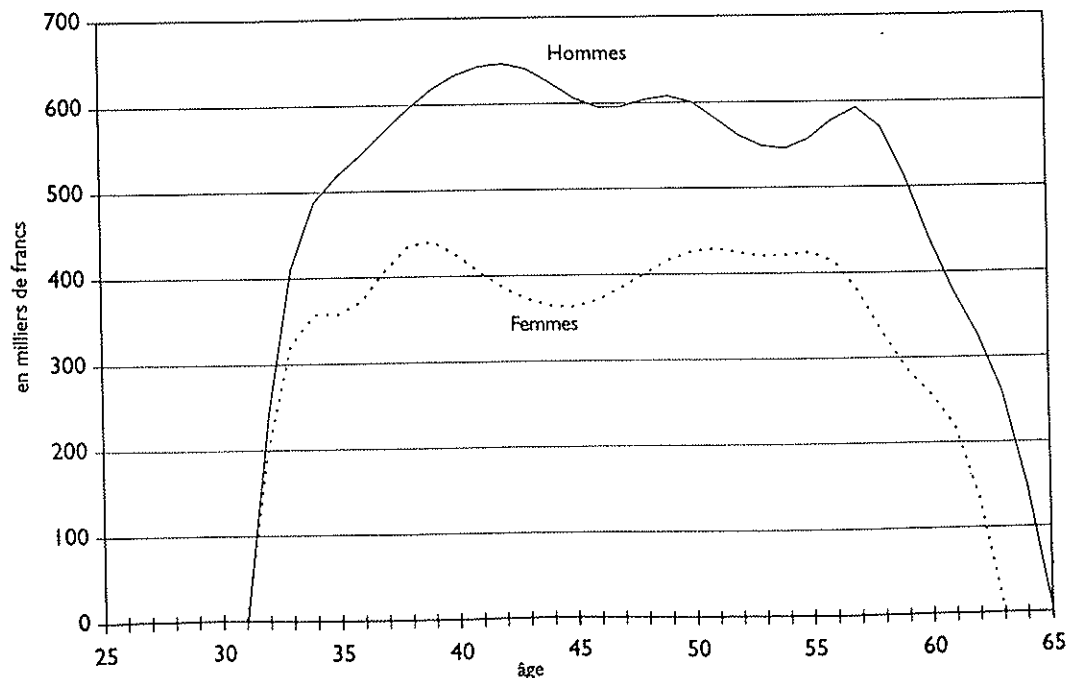
	Conventionnés			non conventionnés	Total médecins
	Secteur 1	Secteur 2	D.P.		
Homéopathes	27,0	68,3	0,3	4,4	100,0
Total M.E.P.	43,3	53,6	0,9	2,2	100,0

Pyramide des âges au 31.12.1996 Homéopathes



RÉSULTATS GLOBAUX

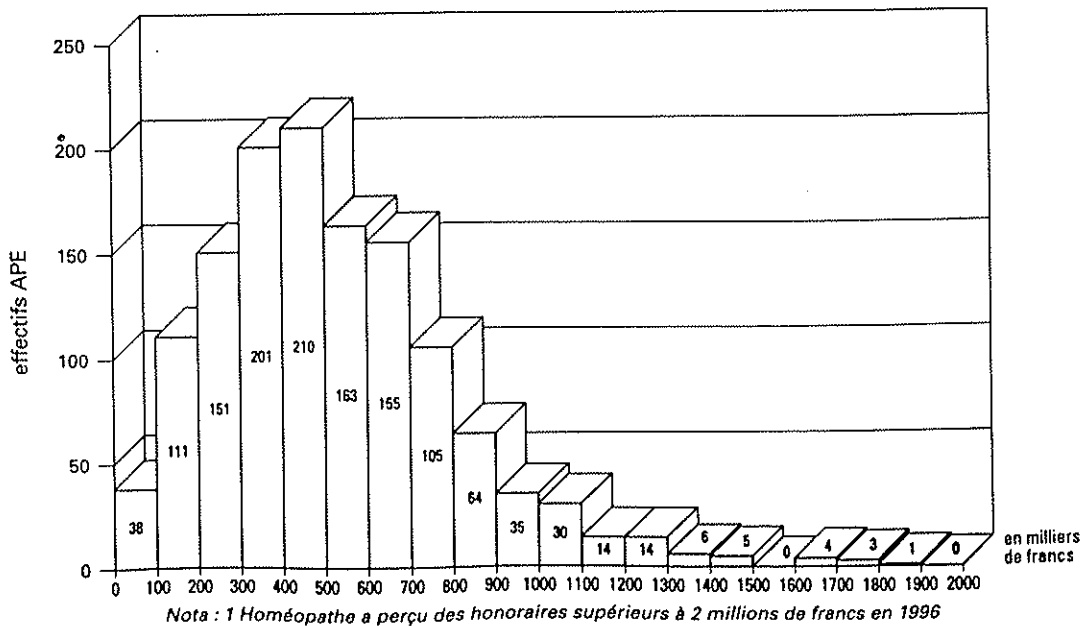
HOMÉOPATHES	1985	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	TCAM en %	
									90-96	95-96
ACTIVITÉ en milliers										
Consultations	1 870	3 277	3 552	3 680	3 708	3 754	3 687	3 771	+2,4	+2,3
Visites	160	352	389	401	401	370	366	381	+1,3	+4,2
Actes K, KC, SPM	148	123	124	103	96	98	90	96	-4,1	+6,7
Coefficients K, KC, SPM	930	801	811	681	649	667	615	618	-4,2	+0,5
Acte moyen	6,3	6,5	6,5	6,6	6,7	6,8	6,8	6,4		
TOTAL ACTIVITÉ	2 178	3 752	4 065	4 184	4 205	4 222	4 143	4 249	2,1	+2,6
PRESCRIPTIONS (milliers)										
Coefficients AMM	3 015	6 258	6 918	6 839	7 309	7 801	7 780	7 942	+4,1	+2,1
Coefficients B	21 512	50 375	57 009	60 738	62 826	55 357	53 058	52 692	+0,8	-0,7
Pharmacie (F)	337 578	717 556	797 924	855 094	916 744	963 012	1 003 158	1 049 205	+6,5	+4,6
Indemnités Journalières	366	722	813	838	814	867	885	873	+3,2	-1,3
HONORAIRES milliers de F.										
Hono.sans Dépassement	178 847	342 325	376 461	407 483	426 423	437 059	451 767	470 406	+5,4	+4,1
Dépassements	107 131	223 845	240 571	241 418	237 723	240 549	228 937	234 849	+0,8	+2,6
Frais de déplacement	2 226	7 702	9 097	9 389	9 375	8 860	10 086	11 094	+6,3	+10,0
TOTAL HONORAIRES	288 204	573 872	626 129	658 290	673 521	686 468	690 790	716 349	+3,8	+3,7

Honoraires par sexe et âge en 1996 - Médecins APE
Homéopathes

EVOLUTION PAR MEDECIN ACTIF A PART ENTIERE (APE)

HOMÉOPATHES	1985	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	TCAM en %	
									90-96	95-96
Effectifs APE	680	1 258	1 303	1 318	1 308	1 317	1 308	1 311	+0,7	+0,2
ACTIVITÉ										
Consultations	2 415	2 424	2 563	2 647	2 702	2 732	2 709	2 761	+2,2	+1,9
Visites	216	269	288	296	298	274	275	286	+1,0	+4,0
Actes K, KC et SPM	198	89	87	70	63	68	62	66	-4,9	6,5
Actes Z	1	0	0	0	0	1	1	1	-	ns
Forfaits Thermaux	3	3	3	3	3	2	3	2	ns	ns
TOTAL ACTIVITÉ	2 833	2 785	2 941	3 016	3 066	3 077	3 050	3 116	+0,3	+2,16
PRESCRIPTIONS										
Coefficients B et BP	27 375	37 236	40 815	43 364	45 108	39 401	38 177	37 597	+0,2	-1,5
Coefficients AMM	3 899	4 656	4 982	4 905	5 328	5 628	5 674	5 740	+3,5	+1,2
Pharmacie en F	429 393	525 842	571 719	612 488	664 231	694 776	732 093	760 536	+6,3	+3,9
Indemnités Journalières	486	545	594	611	598	638	659	644	+2,8	-2,3
HONORAIRES										
TOTAL HONORAIRES	360 665	413 403	439 623	461 399	479 313	488 763	496 990	512 975	+3,7	+3,2
dont Dépassements	137 262	151 032	157 862	158 042	158 182	160 879	153 650	156 404	+0,6	+1,8
Part des dépassements %	38,1	36,5	35,9	34,3	33,0	32,9	30,9	30,5		

Répartition par tranche d'honoraires en 1996 - Médecins APE Homéopathes



ÉVOLUTION PAR MÉDECIN ACTIF A PART ENTIÈRE (APE) - SECTEUR 1

HOMÉOPATHES	1985	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	TCAM en %	
									90-96	95-96
Effectifs APE	122	199	259	298	314	339	355	373	+11,04	+5,07
ACTIVITÉ										
Consultations	2 586	2 772	2 660	2 749	2 901	2 946	2 965	3 085	+1,80	+4,05
Visites	640	863	817	780	766	687	660	679	-3,92	+2,88
Actes K, KC et SPM	179	105	94	74	66	66	57	79	-4,63	+38,60
Actes Z	0	0	0	0	1	3	3	3	ns	ns
Forfaits Thermaux	11	4	4	3	3	5	4	4	ns	ns
TOTAL ACTIVITÉ	3 416	3 744	3 575	3 606	3 737	3 707	3 689	3 850	+0,46	+4,34
PRESCRIPTIONS										
Coefficients B	37 796	55 726	56 561	58 686	60 951	53 059	51 931	52 181	-1,09	+0,48
Coefficients AMM	3 778	5 042	4 946	4 860	5 499	6 047	6 432	6 563	+4,49	+2,04
Pharmacie en F	477 547	734 290	727 212	755 344	833 349	857 905	908 583	942 876	+4,26	+3,77
ndemnités Journalières	877	1 088	1 097	1 097	1 078	1 170	1 155	1 114	+0,39	-3,52
HONORAIRES en F.										
TOTAL HONORAIRES	281 546	382 839	375 211	396 044	417 465	421 484	439 811	463 903	+3,25	+5,48
dont Dépassements	7 819	7 733	9 782	13 748	10 874	11 694	11 938	11 372	+6,64	-4,74
<i>des dépassements en %</i>	<i>2,8</i>	<i>2,0</i>	<i>2,6</i>	<i>3,5</i>	<i>2,6</i>	<i>2,8</i>	<i>2,7</i>	<i>2,5</i>		

ÉVOLUTION PAR MÉDECIN ACTIF A PART ENTIÈRE (APE) - SECTEUR 2

HOMÉOPATHES	1985	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	TCAM en %	
									90-96	95-96
Effectifs APE	548	1 051	1 038	1 016	991	975	950	937	-1,90	-1,37
ACTIVITÉ										
Consultations	2 363	2 361	2 541	2 617	2 638	2 657	2 614	2 631	+1,82	+0,65
Visites	122	157	158	154	150	131	132	130	-3,10	-1,52
Actes K, KC et SPM	204	86	85	68	66	69	64	61	-5,56	-4,69
Actes Z	1	0	0	0	0	0	1	0	ns	ns
Forfaits Thermaux	1	3	3	3	3	2	2	2	ns	ns
TOTAL ACTIVITÉ	2 691	2 607	2 787	2 842	2 857	2 859	2 813	2 824	+1,34	+0,39
PRESCRIPTIONS										
Coefficients B	24 838	33 594	36 991	38 947	40 148	34 721	33 116	31 811	-0,90	-3,94
Coefficients AMM	3 913	4 580	5 002	4 924	5 279	5 491	5 400	5 417	+2,84	+0,31
Pharmacie en F	417 263	486 941	534 545	571 570	611 587	639 131	667 442	688 148	+5,93	+3,10
ndemnités Journalières	399	443	471	471	447	454	476	457	+0,52	-3,96
HONORAIRES en F.										
TOTAL HONORAIRES	376 987	419 321	456 023	480 536	498 740	512 063	518 396	532 318	+4,06	+2,69
dont Dépassements	165 519	177 818	194 716	200 207	204 666	212 569	206 469	214 077	+3,14	+3,68
<i>des dépassements en %</i>	<i>43,9</i>	<i>42,4</i>	<i>42,7</i>	<i>41,7</i>	<i>41,0</i>	<i>41,5</i>	<i>39,8</i>	<i>40,2</i>		

**Annexe 4 :
échelle d'HAMILTON**

ECHELLE D'HAMILTON

Pour chaque item, choisissez la note qui correspond, d'après votre expérience, à l'intensité du comportement. Les définitions qui suivent l'énoncé de l'item sont des exemples servant de guide. Marquez dans la case située à droite le chiffre (de 0 à 4) définissant l'intensité. Tous les items doivent être notés :

0	absent
1	intensité légère
2	intensité moyenne
3	intensité forte
4	intensité maximale (invalidante)

0	absent
1	intensité légère
2	intensité moyenne
3	intensité forte
4	intensité maximale (invalidante)

1) Humeur anxieuse

Inquiétude

Attente du pire

Appréhension (anticipation avec peur)

Irritabilité

2) Tension

Sensations de tension

Fatigabilité

Impossibilité de se détendre

Réaction de sursaut

Pleurs faciles

Tremblements

Sensations d'être incapable de rester en place

3) Peurs

Du noir

Des gens qu'on ne connaît pas

D'être abandonné seul

Des gros animaux, etc.

De la circulation

De la foule

4) Insomnie

Difficultés d'endormissement

Sommeil interrompu

Sommeil non satisfaisant avec fatigue au réveil

Cauchemars

Terreurs nocturnes

5) fonctions intellectuelles (cognitives)

Difficultés de concentration

Mauvaise mémoire

6) Humeur dépressive

Perte des intérêts

Ne prend plus plaisir à ses passe-temps

Dépression

Insomnie du matin

Variations de l'humeur dans la journée

**7) Symptômes somatiques généraux
(musculaires)**

Douleurs et courbatures dans les muscles

Raideurs musculaires

Sursauts musculaires

Secousses cloniques

Grincements de dents

Voix mal assurée

0	absent
1	intensité légère
2	intensité moyenne
3	intensité forte
4	intensité maximale (invalidante)

8) Symptômes somatiques généraux (sensoriels)

Tintement d'oreilles
Vision brouillée
Bouffées de chaleurs ou de froids
Sensations de faiblesse
Sensations de picotements

9) Symptômes cardio-vasculaires

Tachycardie
Palpitations
Douleurs dans la poitrine
Battements des vaisseaux
Sensations syncopales
Extrasystoles

10) Symptômes respiratoires

Poids sur la poitrine ou sensation de constriction
Sensations d'étouffement
Soupirs
Dyspnée

11) Symptômes gastro-intestinaux

Difficultés pour avaler
Vents
Dyspepsie (douleurs avant ou après le repas, sensations de brûlure, ballonnement, pyrosis, nausées, vomissements, creux à l'estomac, coliques abdominales)
Borborygmes
Diarrhée
Perte de poids
Constipation

12) Symptômes génito-urinaires

Mictions fréquentes
Urgences de la miction
Aménorrhée
Ménorragies
Apparition d'une frigidité
Éjaculation précoce
Absence d'érection
Impuissance

0	absent
1	intensité légère
2	intensité moyenne
3	intensité forte
4	intensité maximale (invalidante)

13) Symptômes du système nerveux autonome

Bouche sèche
Accès de rougeur
Pâleur
Tendance à la sudation
Vertiges
Céphalée de tension
Horripilation

**14) Comportement lors de l'entretien
(général)**

Tendu non à son aise
Agitation nerveuse (des mains, tripote ses doigts, serre les poings, tics, serre son mouchoir)
Instabilité : va et vient
Tremblement des mains
Front plissé
Faciès tendu
Augmentation du tonus musculaire
Respiration haletante
Pâleur faciale

(physiologique)

Avale sa salive
Eructations
Tachycardie au repos
Rythme respiratoire à plus de 20/min
Réflexes tendineux vifs
Tremblement
Dilatation pupillaire
Exophtalmie
Sudation
Battement des paupières

TOTAL GENERAL

Annexe 5 :
échelle de SPIELBERGER

ECHELLE DE SPIELBERGER

Consigne :

Voici un nombre d'énoncés que les gens ont l'habitude d'utiliser pour se décrire. Lisez chaque énoncé puis marquez d'une croix la colonne appropriée pour indiquer comment vous vous sentez présentement, c'est à dire à ce moment précis. Il n'y a pas de bonnes ou de mauvaises réponses. Ne vous attardez pas trop sur chaque énoncé mais donnez la réponse qui vous semble décrire le mieux les sentiments que vous éprouvez en ce moment.

STAI I

	Pas du tout	Un peu	Modérément	Beaucoup
1. Je me sens calme				
2. Je me sens en sécurité				
3. Je suis tendu(e)				
4. Je suis triste				
5. Je me sens tranquille				
6. Je me sens bouleversé(e)				
7. Je suis préoccupé(e) actuellement par des contrariétés possibles				
8. Je me sens reposé(e)				
9. Je me sens anxieux(se)				
10. Je me sens à l'aise				
11. Je me sens sûr(e) de moi				
12. Je me sens nerveux(e)				
13. Je me sens affolé(e)				
14. Je me sens sur le point d'éclater				
15. Je suis relaxé(e)				
16. Je me sens heureux(se)				
17. Je suis préoccupé(e)				
18. Je me sens surexcité(e) et fébrile				
19. Je me sens joyeux(se)				
20. Je me sens bien				

Consigne : Voici un certain nombre d'énoncés que les gens ont l'habitude d'utiliser pour se décrire. Lisez chaque énoncé puis marquez d'une croix la colonne appropriée pour indiquer comment vous vous sentez présentement, c'est à dire à ce moment précis. Il n'y a pas de bonne ou de mauvaises réponses. Ne vous attardez pas trop sur chaque énoncé mais donnez la réponse qui vous semble décrire le mieux les sentiments que vous éprouvez de façon générale.

STAI II

	Presque jamais	Quelque fois	Souvent	Presque toujours
1. Je me sens bien				
2. Je me fatigue rapidement				
3. Je me sens au bord des larmes				
4. Je souhaiterais être aussi heureux(se) que les autres semblent l'être				
5. Je perds de belles occasions parce que je n'arrive pas à me décider rapidement				
6. Je me sens reposé(e)				
7. Je suis calme, tranquille et en paix				
8. Je sens que les difficultés s'accumulent au point que je ne peux pas en venir à bout				
9. Je m'en fais trop pour des choses qui n'en valent vraiment pas la peine				
10. Je suis heureux(se)				
11. Je suis porté(e) à prendre mal les choses				
12. Je manque de confiance en moi				
13. Je me sens en sécurité				
14. J'essaie d'éviter de faire face à une crise ou à une difficulté				
15. Je me sens mélancolique				
16. Je suis content(e)				
17. Des idées sans importance me passent par la tête et me tracassent				
18. Je prends les désappointements tellement à cœur que je n'arrive pas à me les sortir de la tête				
19. Je suis une personne stable				
20. Je deviens tendu(e) et bouleversé(e) quand je songe à mes préoccupations actuelles				

Table des matières

PLAN

Introduction.....	page 1
1. La pharmaco-économie.....	page 3
1.1. Rôle de la pharmaco-économie dans le cycle de vie du médicament...	page 4
1.2. Les objectifs de la Pharmaco-économie.....	page 8
1.2.1. Le modèle général d'évaluation.....	page 8
1.2.2. Le recueil des données.....	page 10
1.2.3. L'utilisation de données.....	page 11
1.3. Les spécificités de l'évaluation pharmaco-économique en	
homéopathie.....	page 13
1.3.1. Le statut du médicament homéopathique.....	page 14
1.3.2. L'intérêt des études de pharmaco-économie relatives à	
l'environnement homéopathique.....	page 16
2. Les troubles anxieux.....	page 18
2.1. Définitions.....	page 18
2.2. Reconnaître les troubles anxieux.....	page 21
2.3. Epidémiologie de la maladie “troubles anxieux” et des	
médicaments.....	page 22
2.3.1. Epidémiologie de la maladie “troubles anxieux”.....	page 23
2.3.1.1. Clinique et évolution de la maladie.....	page 27
2.3.1.2. Facteurs de risque.....	page 32
2.3.2. Epidémiologie des médicaments.....	page 33
2.3.2.1. Profil des consommateurs.....	page 33

2.3.2.2. Profil de la prescription.....	page 35
2.3.2.3. Etude de la prescription.....	page 39
2.4. Traitement des troubles anxieux.....	page 44
2.4.1. Les règles hygièno-diététiques.....	page 45
2.4.2. Les traitements médicamenteux.....	page 45
2.4.2.1. Les traitements allopathiques.....	page 46
2.4.2.2. Les traitements homéopathiques.....	page 49
2.4.2.3. Les autres thérapeutiques.....	page 52
3. Etude comparative.....	page 53
3.1. Schéma de l'étude pharmaco-économique.....	page 53
3.1.1. Justification du type d'étude envisagée.....	page 53
3.1.2. Le Modèle général d'évaluation.....	page 54
3.2. Points clés de l'étude.....	page 56
3.2.1. Population cible et horizon temporel.....	page 56
3.2.2. Les critères diagnostiques.....	page 61
3.2.3. Critères de coûts.....	page 63
3.2.4. Critères d'efficacité.....	page 67
3.2.4.1. Quels outils utiliser ?.....	page 67
3.2.4.2. Justification du choix de l'échelle.....	page 75
3.2.5. Critères d'effets secondaires.....	page 79
3.2.6. Plan statistique envisagé.....	page 80
3.2.6.1. Sur le plan des coûts.....	page 80
3.2.6.2. Sur le plan de l'utilité.....	page 81
3.2.6.3. Agrégation coût/utilité.....	page 82

3.2.7. Phase de faisabilité : les tables rondes.....	page 82
3.2.8. Cahier d'observation.....	page 83
3.2.9. Validation.....	page 84
3.3. Choix du prestataire.....	page 84
4. Suivi de l'étude.....	page 85
4.1. Réunion de brainstorming.....	page 86
4.2. Tables rondes.....	page 89
4.2.1. Table ronde avec des médecins homéopathes.....	page 89
4.2.2. Table ronde avec des médecins allopathes.....	page 92
4.2.3. Conclusion.....	page 95
4.3. Protocole et le cahier d'observation.....	page 96
4.3.1. Protocole.....	page 96
4.3.2. Cahier d'observation.....	page 98
4.4. Sélection et recrutement des patients.....	page 100
4.5. Assistants de recherche en pharmaco-économie.....	page 101
Conclusion.....	page 103
Références bibliographiques.....	page 104
Annexes.....	page 109
Annexe 1 : critères diagnostiques du DSM IV.....	page 110
Annexe 2 : arbre décisionnel du DSM IV.....	page 122
Annexe 3 : les Médecins homéopathes selon la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés.....	page 125
Annexe 4 : échelle d'HAMILTON.....	page 130
Annexe 5 : échelle de SPIELBERGER.....	page 135

Table des matières.....	page 138
Plan.....	page 139
Liste des tableaux.....	page 143
Liste des figures.....	page 144
Liste des abréviations.....	page 145

Liste des tableaux

Tableau 1 : « La grille d'A.S.M.R. ».....	page 5
Tableau 2 : « Avantages et inconvénients des études rétrospectives ».....	page 10
Tableau 3 : « Avantages et inconvénients des études transversales ».....	page 10
Tableau 4 : « Avantages et inconvénients des études prospectives ».....	page 11
Tableau 5 : « Comparaison des nosologies DSM et classique ».....	page 22
Tableau 6 : « Prévalence des troubles anxieux en médecine générale sur la vie entière et à 6 mois ».....	page 25
Tableau 7 : « Prévalence des troubles anxieux en médecine générale sur la vie entière et prévalence ponctuelle en médecine générale ».....	page 25
Tableau 8 : « Consommateurs réguliers de psychotropes selon l'âge et le sexe ».....	page 34
Tableau 9 : « Caractéristiques des prescriptions des psychotropes en France ».....	page 36
Tableau 10 : « Les benzodiazépines selon leur demi-vie ».....	page 47
Tableau 11 : « Les molécules anxiolytiques non benzodiazépiniques disponibles »..	page 48
Tableau 12 : « Différences entre étude pragmatiques et explicatives ».....	page 54
Tableau 13 : « Prix moyens pratiqués dans les hôpitaux Français, par rapport aux pathologies de la CMD n°19 ».....	page 65
Tableau 14 : « Valeur des indemnités journalières ».....	page 67
Tableau 15 : « Normes de l'échelle d'HAMILTON ».....	page 70
Tableau 16 : « Validation des propriétés de l'échelle d'HAMILTON ».....	page 77

Liste des figures

Figure 1 : « Le cycle d'évaluation du médicament remboursable ».....	page 7
Figure 2 : « Les causes de l'anxiété en France ».....	page 24
Figure 3 : « La répartition des troubles anxieux selon l'âge en 1992 ».....	page 26
Figure 4 : « Répartition des diagnostics des troubles anxieux selon la catégorie socioprofessionnelle, en 1992 ».....	page 26
Figure 5 : « Courbes de corrélation des consommateurs réguliers de psychotropes selon le sexe et l'âge ».....	page 34
Figure 6 : « Classes thérapeutiques les plus prescrites lors d'un diagnostic d'état anxieux ».....	page 41
Figure 7 : « Classes thérapeutiques les plus prescrites lors d'un diagnostic d'état phobique ».....	page 42
Figure 8 : « Classes thérapeutiques les plus prescrites lors d'un diagnostic de trouble obsessionnel compulsif ».....	page 43
Figure 9 : « Classe thérapeutiques les plus prescrites lors d'un diagnostic d'hypocondrie ».....	page 44

Liste des abréviations

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ARPE	Assistant de Recherche en Pharmaco-Economie
ASMR	Amélioration du service Médical Rendu
BZD	Benzodiazépines
CEM	Comité Economique du Médicament
CH	Centésimales Hanemannniennes
CH	Centre Hospitalier
CHR	Centre Hospitalier Régional
CIM	Classification Internationale des Maladies
CMD	Catégorie Majeure de diagnostic
CNAM	Caisse Nationale de l'Assurance Maladie
CNAMTS	Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des travailleurs salariés
CREDES	Centre de Recherche d'Etude et de Documentation en Economie de la Santé
DCI	Dénomination Commune Internationale
DEIPE	Direction des Etudes et de l'Information Pharmaco-Economiques
DEV	Direction de l'Evaluation de l'agence du médicament
DSM IV	Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux
ECPA	Editions du Centre de Psychologie Appliquée
EPPM	Etude Permanente de la Prescription Médicale
IJ	Indemnités Journalières
ISA	Indice Synthétique d'Activité

ISRS	Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Serotonine
PMSI	Programme Médicalisé du Système d'Information
PSPH	établissements Privés Participant au Service Public Hospitalier
R&D	Recherche et Développement
RMO	Références Médicales Opposables
SMR	Service Médical Rendu
SNIP	Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique
STAI	State Trait Anxiety Disorder Inventory
TOC	Trouble Obsessionnel Compulsif

BON A IMPRIMER N° 6

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

LAMARSALLE Ludovic - Réalisation et suivi d'une étude de pharmaco-économie relative aux troubles anxieux : organisation générale et phase préparatoire.

Actuellement, les preuves de l'efficacité de l'homéopathie restent discutées, même si des essais cliniques et méta-analyses ont été publiés. Parallèlement à cette situation, son utilisation se développe de plus en plus. Pour autant, il n'existe pas encore d'études pharmaco-économiques qui permettraient de conclure à l'utilité et au moindre coût des traitements homéopathiques dans une pathologie donnée et d'éclairer le décideur public. Le choix de la pathologie à étudier a été effectué grâce au concours d'une étude interne réalisée auprès de médecins homéopathes. Les troubles mentaux, avec 19 % des motifs de consultation, représentent le deuxième motif de recours aux soins auprès des homéopathes après les pathologies ORL. Et parmi les troubles mentaux, les troubles anxieux sont responsables à 75 % des consultations.

Egalement en médecine générale, les troubles anxieux représentent un véritable enjeu de santé publique avec une prévalence de 17 % sur la vie entière. Comme pour les homéopathes 20 % des motifs de consultation, sont liés à ces troubles. Les troubles anxieux sont donc générateurs de coûts considérables pour la Sécurité Sociale. Ainsi, notre objectif est de comparer en termes d'efficacité, de coûts (directs et indirects) et d'utilité deux observatoires, allopathes et homéopathes, dans la prise en charge des troubles anxieux, tels qu'ils sont définis dans le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux 4^{ème} édition. Cette thèse présente les différents aspects de la conception, du suivi et de la mise en place de l'étude en collaboration avec le prestataire retenu.

MOTS CLES

Pharmaco-économie
Etude
Troubles anxieux
Homéopathes
Allopathes

JURY

Président : Mme Dominique CHULIA
Juge : Mme Marine AULOIS-GRIOT
Juge : M. Gilles CHAUFFERIN
Juge : M. Jean-François NYS