BU bibliothèque Lyon 1

http://portaildoc.univ-lyon1.fr

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

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

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

Université Claude Bernard Lyon 1

UFR de MEDECINE LYON-EST

ANNÉE 2017 N°

Troubles liés à l'usage des benzodiazépines : Étude multicentrique des prises en charge médicales ambulatoires de patients suivis en centre d'addictologie dans le département du Rhône.

THESE D'EXERCICE EN MEDECINE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
Et soutenue publiquement le 10/11/2017
En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine par

NACHAT Florence
Née le 02/06/1989
À Toulouse

Sous la direction de Monsieur le Docteur CANAT Antoine

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

Président	Frédéric FLEURY
Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales	Pierre COCHAT
Directrice Générale des Services	Dominique MARCHAND
Secteur Santé	
UFR de Médecine Lyon Est	Doyen : Gilles RODE
UFR de Médecine Lyon Sud-Charles Mérieux	Doyen : Carole BURILLON
Institut des Sciences Pharmaceutiques Et Biologiques (ISPB)	Directrice : Christine VINCIGUERRA
UFR d'Odontologie	Directeur : Denis BOURGEOIS
Institut des Sciences et Techniques De Réadaptation (ISTR)	Directeur : Xavier PERROT
Département de Biologie Humaine	Directrice : Anne-Marie SCHOTT
Secteur Sciences et Technologie	
UFR de Sciences et Technologies	Directeur : Fabien de MARCHI
UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : Yannick VANPOULLE
Polytech Lyon	Directeur : Emmanuel PERRIN
I.U.T.	Directeur : Christophe VITON
Institut des Sciences Financières Et Assurances (ISFA)	Directeur : Nicolas LEBOISNE
Observatoire de Lyon	Directrice : Isabelle DANIEL
Ecole Supérieure du Professorat Et de l'Education (ESPE)	Directeur : Alain MOUGNIOTTE

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

Faculté de Médecine Lyon Est
Liste des enseignants 2017/2018

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers
Classe exceptionnelle Echelon 2

Blay	Jean-Yves	Cancérologie ; radiothérapie
Borson-Chazot	Françoise	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Cochat	Pierre	Pédiatrie
Etienne	Jérôme	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Guérin	Claude	Réanimation ; médecine d'urgence
Guérin	Jean-François	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Mornex	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Nighoghossian	Norbert	Neurologie
Ovize	Michel	Physiologie
Ponchon	Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Revel	Didier	Radiologie et imagerie médicale
Rivoire	Michel	Cancérologie ; radiothérapie
Rudigoz	René-Charles	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Thivolet-Bejui	Françoise	Anatomie et cytologie pathologiques
Vandenesch	François	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers
Classe exceptionnelle Echelon 1

Breton	Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Chassard	Dominique	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Claris	Olivier	Pédiatrie
Colin	Cyrille	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
D'Amato	Thierry	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Delahaye	François	Cardiologie
Denis	Philippe	Ophtalmologie
Disant	François	Oto-rhino-laryngologie
Douek	Philippe	Radiologie et imagerie médicale
Ducerf	Christian	Chirurgie digestive
Finet	Gérard	Cardiologie
Gaucherand	Pascal	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Herzberg	Guillaume	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Honnorat	Jérôme	Neurologie
Lachaux	Alain	Pédiatrie
Lehot	Jean-Jacques	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Lermusiaux	Patrick	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Lina	Bruno	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Martin	Xavier	Urologie
Mellier	Georges	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Mertens	Patrick	Anatomie
Miossec	Pierre	Immunologie
Morel	Yves	Biochimie et biologie moléculaire
Moulin	Philippe	Nutrition
Négrier	Claude	Hématologie ; transfusion
Négrier	Sylvie	Cancérologie ; radiothérapie

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

Neyret	Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Ninet	Jean	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Obadia	Jean-François	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Rode	Gilles	Médecine physique et de réadaptation
Terra	Jean-Louis	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Zoulim	Fabien	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers
Première classe

Ader	Florence	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
André-Fouet	Xavier	Cardiologie
Argaud	Laurent	Réanimation ; médecine d'urgence
Aubrun	Frédéric	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Badet	Lionel	Urologie
Barth	Xavier	Chirurgie générale
Bessereau	Jean-Louis	Biologie cellulaire
Berthezene	Yves	Radiologie et imagerie médicale
Bertrand	Yves	Pédiatrie
Boillot	Olivier	Chirurgie digestive
Braye	Fabienne	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
Chevalier	Philippe	Cardiologie
Colombel	Marc	Urologie
Cottin	Vincent	Pneumologie ; addictologie
Cotton	François	Radiologie et imagerie médicale
Devouassoux	Mojgan	Anatomie et cytologie pathologiques
Di Fillipo	Sylvie	Cardiologie
Dumontet	Charles	Hématologie ; transfusion
Dumortier	Jérome	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Durieu	Isabelle	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Edery	Charles Patrick	Génétique
Fauvel	Jean-Pierre	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
Guenot	Marc	Neurochirurgie
Gueyffier	François	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Guibaud	Laurent	Radiologie et imagerie médicale
Javouhey	Etienne	Pédiatrie
Juillard	Laurent	Néphrologie
Jullien	Denis	Dermato-vénéréologie
Kodjikian	Laurent	Ophtalmologie
Krolak Salmon	Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Lejeune	Hervé	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Mabrut	Jean-Yves	Chirurgie générale
Merle	Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Mion	François	Physiologie
Morelon	Emmanuel	Néphrologie
Mure	Pierre-Yves	Chirurgie infantile
Nicolino	Marc	Pédiatrie
Picot	Stéphane	Parasitologie et mycologie
Raverot	Gérald	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Rouvière	Olivier	Radiologie et imagerie médicale

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

Roy	Pascal	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Saoud	Mohamed	Psychiatrie d'adultes
Schaeffer	Laurent	Biologie cellulaire
Scheiber	Christian	Biophysique et médecine nucléaire
Schott-Pethelaz	Anne-Marie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Tilikete	Caroline	Physiologie
Truy	Eric	Oto-rhino-laryngologie
Turjman	Francis	Radiologie et imagerie médicale
Vanhems	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Vukusic	Sandra	Neurologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers
Seconde Classe

Bacchetta	Justine	Pédiatrie
Boussel	Loïc	Radiologie et imagerie médicale
Calender	Alain	Génétique
Chapurlat	Roland	Rhumatologie
Charbotel	Barbara	Médecine et santé au travail
Chêne	Gautier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Collardeau Frachon	Sophie	Anatomie et cytologie pathologiques
Crouzet	Sébastien	Urologie
Cucherat	Michel	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Dargaud	Yesim	Hématologie ; transfusion
David	Jean-Stéphane	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Di Rocco	Federico	Neurochirurgie
Dubernard	Gil	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Dubourg	Laurence	Physiologie
Ducray	François	Neurologie
Fanton	Laurent	Médecine légale
Fellahi	Jean-Luc	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Ferry	Tristan	Maladie infectieuses ; maladies tropicales
Fourneret	Pierre	Pédopsychiatrie ; addictologie
Gillet	Yves	Pédiatrie
Girard	Nicolas	Pneumologie
Gleizal	Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Henaine	Roland	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Hot	Arnaud	Médecine interne
Huissoud	Cyril	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Jacquin-Courtois	Sophie	Médecine physique et de réadaptation
Janier	Marc	Biophysique et médecine nucléaire
Lesurtel	Mickaël	Chirurgie générale
Levrero	Massimo	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Maucort Boulch	Delphine	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Michel	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Million	Antoine	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
Monneuse	Olivier	Chirurgie générale
Nataf	Serge	Cytologie et histologie
Peretti	Noël	Nutrition
Pignat	Jean-Christian	Oto-rhino-laryngologie
Poncet	Gilles	Chirurgie générale
Poulet	Emmanuel	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Ray-Coquard	Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

Rheims	Sylvain	Neurologie
Richard	Jean-Christophe	Réanimation ; médecine d'urgence
Rimmele	Thomas	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Robert	Maud	Chirurgie digestive
Rossetti	Yves	Physiologie
Souquet	Jean-Christophe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Thaunat	Olivier	Néphrologie
Thibault	Hélène	Physiologie
Wattel	Eric	Hématologie ; transfusion

Professeur des Universités - Médecine Générale

Flori	Marie
Letrilliart	Laurent
Moreau	Alain
Zerbib	Yves

Professeurs associés de Médecine Générale

Lainé	Xavier

Professeurs émérites

Baulieux	Jacques	Cardiologie
Beziat	Jean-Luc	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Chayvialle	Jean-Alain	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Cordier	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Daligand	Liliane	Médecine légale et droit de la santé
Droz	Jean-Pierre	Cancérologie ; radiothérapie
Floret	Daniel	Pédiatrie
Gharib	Claude	Physiologie
Gouillat	Christian	Chirurgie digestive
Mauguière	François	Neurologie
Michallet	Mauricette	Hématologie ; transfusion
Neidhardt	Jean-Pierre	Anatomie
Petit	Paul	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Sindou	Marc	Neurochirurgie
Touraine	Jean-Louis	Néphrologie
Trepo	Christian	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Trouillas	Jacqueline	Cytologie et histologie
Viale	Jean-Paul	Réanimation ; médecine d'urgence

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers
Hors classe

Benchaib	Mehdi	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Bringuier	Pierre-Paul	Cytologie et histologie
Chalabreysse	Lara	Anatomie et cytologie pathologiques
Germain	Michèle	Physiologie
Jarraud	Sophie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Le Bars	Didier	Biophysique et médecine nucléaire

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

Normand	Jean-Claude	Médecine et santé au travail
Persat	Florence	Parasitologie et mycologie
Piaton	Eric	Cytologie et histologie
Sappey-Marinier	Dominique	Biophysique et médecine nucléaire
Streichenberger	Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
Tardy Guidollet	Véronique	Biochimie et biologie moléculaire

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers
Première classe

Bontemps	Laurence	Biophysique et médecine nucléaire
Charrière	Sybil	Nutrition
Confavreux	Cyrille	Rhumatologie
Cozon	Grégoire	Immunologie
Escuret	Vanessa	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Hervieu	Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
Kolopp-Sarda	Marie Nathalie	Immunologie
Lesca	Gaëtan	Génétique
Lukaszewicz	Anne-Claire	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Meyronet	David	Anatomie et cytologie pathologiques
Phan	Alice	Dermato-vénéréologie
Pina-Jomir	Géraldine	Biophysique et médecine nucléaire
Plotton	Ingrid	Biochimie et biologie moléculaire
Rabilloud	Muriel	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Roman	Sabine	Physiologie
Schluth-Bolard	Caroline	Génétique
Tristan	Anne	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Venet	Fabienne	Immunologie
Vlaeminck-Guillem	Virginie	Biochimie et biologie moléculaire

Maîtres de Conférences – Praticiens Hospitaliers
Seconde classe

Bouchiat Sarabi	Coralie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Casalegno	Jean-Sébastien	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Cour	Martin	Réanimation ; médecine d'urgence
Coutant	Frédéric	Immunologie
Curie	Aurore	Pédiatrie
Duclos	Antoine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Josset	Laurence	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Lemoine	Sandrine	Physiologie
Marignier	Romain	Neurologie
Menotti	Jean	Parasitologie et mycologie
Simonet	Thomas	Biologie cellulaire
Vasiljevic	Alexandre	Anatomie et cytologie pathologiques

Maîtres de Conférences associés de Médecine Générale

Farge	Thierry
Pigache	Christophe
De Fréminville	Humbert

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les moeurs.

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

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

Composition du jury :

Président du jury :	Monsieur le Professeur D'Amato Thierry
Membres du jury :	Monsieur le Professeur Saoud Mohamed
	Madame la Professeure Flori Marie
	Monsieur le Docteur Canat Antoine (directeur de Thèse)

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

Remerciements

A Monsieur le Professeur D'Amato Thierry,

Je vous remercie d'avoir accepté de présider le jury de ma thèse.

A Monsieur le Professeur Saoud Mohamed,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ma thèse.

A Madame la Professeure Flori Marie,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail. Merci pour votre bienveillance et votre soutien au cours de ces trois années d'internat.

Au Docteur Canat Antoine,

Merci d'avoir accepté de diriger cette thèse. Merci pour ta disponibilité, ton aide et tes encouragements tout au long de cette année de thèse.

Aux Docteur Callies De Salies Ghislaine, Docteur Sadoine Alain, Docteur Sauzay Nicolas, Docteur Lacroix-Cormier Pascale et au Docteur Richen Xavier,

Merci de m'avoir fait partager votre intérêt pour l'addictologie. Merci pour votre temps et vos enseignements.

A toutes les équipes des centres d'addictologie ayant participé à cette étude,

Un grand merci pour votre accueil.

A mes parents,

Merci pour votre patience et votre investissement.

A mon Sergei, Nicolaï et Valentina, à Myriam et à Coraline,

Merci pour votre aide et votre soutien.

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

Liste des abréviations :

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé

ATC : Anatomique, Thérapeutique et Chimique

BZD : Benzodiazépines et molécules apparentées aux benzodiazépines

CAARUD : Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des Risques pour Usagers de Drogues

CCTIRS : Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé

CEREES : Comité d'Expertise pour les Recherches, les Etudes et les Evaluations dans le domaine de la Santé

CIM-10 : Classification Internationale des Maladies, $10^{ème}$ révision

CJC : Consultations Jeunes Consommateurs

CSAPA : Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie

CUMG : Collège Universitaire de Médecine Générale

DCI : Dénomination Commune Internationale

DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

ELSA : Equipe de Liaison et de Soins en Addictologie

EPhMRA : European Pharmaceutical Market Research Association

GABA : Acide Gamma-Aminobutyrique

HAS : Haute Autorité de Santé

OFDT : Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PEC : Prise En Charge

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SPA : Substance Psychoactive

Tmax : Temps d'atteinte de la concentration maximale

TSO : Traitement de Substitution aux Opiacés

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

Sommaire :

INTRODUCTION....14
A. PARTIE INTRODUCTIVE....16
I. Evolution des concepts en Addictologie....16
1. Théories neurobiologiques de l'addiction....16
2. Réduction des risques....19
II. Les Benzodiazépines, données générales....20
1. Propriétés pharmacologiques....20
2. Molécules apparentées....23
3. Indications et contre indications....24
4. Risques liés à l'usage des BZD....24
5. Règles de bon usage des BZD....26
6. Troubles liés à l'usage des sédatifs, hypnotiques et anxiolytiques....26
7. Symptômes de sevrage....26
8. Consommation de BZD en France....27
9. Profils des consommateurs de BZD, données de la littérature internationale....28
III. Les personnes accueillies dans les CSAPA....31
IV. Protocoles d'arrêt des BZD....31
1. Recommandations françaises....31
2. Recommandations à l'étranger....32
B. MATERIEL ET METHODE....36
I. Type d'étude....36
II. Population étudiée....36
1. Lieux de l'étude....36
2. Période de recrutement....36
3. Mode de recrutement....37
4. Critères d'inclusion des PEC....37
5. Critères de non inclusion....38
III. Recueil des données....38
1. Liste des principales données recueillies....39
2. Précisions concernant les données recueillies....39
3. Critères d'évaluation des PEC....42
IV. Analyses statistiques....43
V. Recherche bibliographique....44
VI. Considération éthique....44
C. RESULTATS....45
I. Sélection des PEC....45
II. Description de la population étudiée....46
1. Données socio-démographiques....46
2. Antécédents médicaux....46
3. SPA (hors BZD) consommées quotidiennement à la date de début de PEC....48
4. Traitements en cours à la date de début de PEC....49
5. Objectifs des patients concernant leur consommation de BZD....50
6. Consommations des BZD à la date de début de PEC....50
III. Description des PEC....53
1. Durée des PEC....53
2. Fréquence des consultations médicales....53
3. Utilisation de traitements autres que BZD....53

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

4. Délivrance fractionnée 55
5. Protocole de soins 56
6. Adaptation du traitement BZD 56
7. Protocole de décroissance 57
8. Inobservance des interventions proposées 59
9. Tableau récapitulatif des PEC selon les objectifs 60
10. Bilan de fin de PEC 61
IV. Evaluations des PEC 64
1. Taux de réussite des PEC 64
2. Comparaison des PEC selon l'atteinte des objectifs 66
3. Evaluation des protocoles de décroissance 69
4. Evaluation des PEC selon les objectifs 73
5. Survenue de crises d'épilepsie en cours de PEC 74
6. Usage compensatoire de SPA (hors BZD) en cours de PEC 74
7. Effets indésirables des médicaments (hors BZD) prescrits en cours de PEC 74
8. Interventions décrites comme bénéfiques 75
D. DISCUSSION 76
I. Principaux biais et limites 76
1. Sélection des dossiers 76
2. Recueil des données 77
3. Durée minimale de PEC 78
4. Perdus de vue 78
II. Points forts 79
III. Résultats et confrontation aux données de la littérature 80
1. Population étudiée 80
2. Description des PEC 82
3. Evaluation des PEC 87
E. CONCLUSIONS 91
F. BIBLIOGRAPHIE.....94
ANNEXES.....101

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

INTRODUCTION

Les Benzodiazépines sont une classe de médicaments psychotropes possédant des propriétés anxiolytiques, sédatives, myorelaxantes, antiépileptiques et amnésiantes. Elles ont été commercialisées dès 1960. La sécurité d'emploi des benzodiazépines, comparée à celle des barbituriques qu'elles ont supplantés, et leur faible potentiel d'abus et de dépendance initialement supposé, ont contribué à un fort taux de prescriptions depuis les années 1970 (1,2). De nombreuses molécules ont été progressivement mises sur le marché. Plus récemment deux molécules aux propriétés pharmacodynamiques semblables ont été apparentées aux benzodiazépines. Il existe actuellement en France vingt benzodiazépines ou molécules apparentées (BZD) commercialisées.

Bien qu'efficaces à court terme, les risques liés à l'usage des BZD ont de plus en plus remis en question leur utilisation prolongée. En particulier la survenue de dépendances, longtemps suspectée mais scientifiquement établie dans les années 1980 (1).

Compte tenu de l'importance de la consommation des BZD observée en France depuis les années 1990, de nombreuses mesures ont été mises en place pour améliorer le bon usage, maîtriser les consommations et éviter l'usage détourné de ces molécules (3).

Malgré ces mesures, la consommation de BZD reste élevée. En 2015, environ 13,4% de la population française a consommé au moins une fois une BZD (3). Parmi les utilisateurs de BZD, 16 à 19 % consommeraient des doses supérieures à celles recommandées par l'AMM (4). Approximativement 17% des consommateurs se procureraient leur traitement en continu et plus de la moitié d'entre eux consommerait leur traitement pendant au moins 5 ans (5).

Les médecins généralistes sont les principaux prescripteurs de BZD. Ils sont en première ligne pour la gestion des troubles liés à leur usage. Néanmoins, médecins généralistes et patients considèrent souvent l'arrêt des BZD comme périlleux (6). En médecine générale, 60% des patients sevrés resteraient abstinents 2 à 3 mois après l'arrêt de leur traitement, et seulement 13 à 27% maintiendraient l'abstinence sur le long terme en cas d'une dépendance à haut dosage ou d'une autre dépendance associée (7). Une prise en charge spécialisée conjointe

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

est recommandée dans de nombreuses situations, notamment en cas de doses très élevées de BZD, d'antécédent d'échec de sevrage ou de l'existence d'autres dépendances (8).

Au cours des dix dernières années, l'addictologie a connu une évolution importante de ses concepts et stratégies thérapeutiques (4,9). L'approche historiquement binaire des comportements d'usage (abstinence versus dépendance) puis catégorielle (usage simple, nocif ou dépendance) de la CIM-10 en 1992 et du DSM-IV en 1994, tendent à être remplacées par une approche dimensionnelle apportée par le DSM-V en 2013. Les catégories diagnostiques d'abus et de dépendance ont été regroupées sous l'appellation « troubles liés à l'usage des substances » ou « troubles de l'usage » de gravité variable. Les troubles liés à l'usage des sédatifs, hypnotiques ou anxiolytiques sont définis selon le DSM-V comme un mode d'usage problématique conduisant à une altération du fonctionnement ou une souffrance cliniquement significative. Cette évolution du concept d'addiction a des conséquences sur les prises en charge addictologiques, avec l'utilisation d'interventions et de programmes de soins gradués. Les stratégies thérapeutiques ne se limitent plus à l'abstinence, mais conçoivent également la simple réduction de consommation et la réduction des risques.

Or il n'y a pratiquement pas d'alternative au sevrage dans les stratégies de prise en charge de la dépendance aux BZD décrites dans la littérature (1,10). Divers traitements ont été étudiés. La décroissance graduelle des BZD est de loin la stratégie la plus consensuelle, mais ne permet pas toujours à elle seule d'obtenir des résultats satisfaisants. Des études complémentaires sur les pharmacothérapies et autres stratégies à adopter semblent toujours, à l'heure actuelle, nécessaires (11).

Du fait de leur expérience et de l'intégration de la réduction des risques dans leurs pratiques, il semble pertinent de s'intéresser aux stratégies thérapeutiques des médecins exerçant au sein des centres d'addictologies. En tenant compte des évolutions des concepts en addictologie, il est fait l'hypothèse d'une hétérogénéité des prises en charge des troubles liés à l'usage des BZD au sein des centres d'addictologies.

L'objectif principal de cette étude est de décrire les prises en charge (PEC) médicales des patients suivis en ambulatoire au sein de centres d'addictologie pour des troubles liés à l'usage des benzodiazépines et apparentés (BZD). L'objectif secondaire est d'évaluer ces PEC en fonction des objectifs thérapeutiques formulés par les patients eux-mêmes.

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

A. PARTIE INTRODUCTIVE

I. Evolution des concepts en Addictologie :

1. Théories neurobiologiques de l'addiction (4) :

La consommation répétée d'un produit addictif ou d'un comportement entraîne des modifications fonctionnelles et structurelles au niveau de nombreux circuits neuronaux notamment les circuits de la récompense ou encore ceux impliqués dont la gestion des émotions, de l'humeur et des apprentissages.

a) Structures anatomiques affectées par le processus addictif :

De nombreuses structures sont ainsi affectées par le processus addictif avec pour conséquences des perturbations émotionnelles et comportementales. Notamment :

- l'atteinte du striatum ventral entraînant une perte de motivation pour changer de comportement ;
- l'atteinte du striatum dorsal favorisant l'automatisation du comportement de consommations au détriment des autres comportements ;
- l'atteinte du cortex préfrontal aboutissant à une perte de contrôle vis à vis des consommations, une perte de plasticité et de flexibilité cognitive ;
- l'atteinte de l'amygdale étendue participant au développement d'un état dysphorique.

b) Systèmes neurobiologiques impliqués dans le processus addictif :

La dopamine est considérée comme un neurotransmetteur clé des circuits de la récompense. Il agirait comme un signal d'apprentissage associé à l'obtention d'une récompense dans une situation précise. Sa sécrétion est augmentée lors d'une récompense inattendue, permettant l'apprentissage d'un nouveau comportement en signalant au cerveau son importance. Par contre, lorsque la récompense est attendue, la dopamine n'est pas augmentée, ce qui permettrait d'éviter le sur-apprentissage d'un comportement et de pouvoir le modifier si besoin.

Ces phénomènes de régulation physiologique sont mis à mal avec l'utilisation de produits addictifs. En effet, la dopamine est augmentée après chacune de leur utilisation, et ce à des

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

niveaux plus élevés qu'avec des stimuli naturels, constituant de façon aberrante un important signal d'apprentissage. Pour restaurer un équilibre, des phénomènes de contre régulation vont alors se mettre en jeu conduisant à un nouvel équilibre, l'allostasie. L'internalisation des récepteurs de la dopamine est un exemple de processus d'opposition aux drogues. Mais cela entraîne une diminution de tous les signaux d'apprentissage, y compris ceux sans rapport avec les drogues, diminuant les capacités du cerveau à apprendre de nouveaux comportements intéressants pour la survie. D'autre part, la diminution des récepteurs de la dopamine, entraîne une réduction progressive des effets des drogues. Il s'agit du phénomène dit de tolérance, induisant la nécessité d'augmenter les doses pour retrouver les sensations initiales.

L'augmentation de la dopamine est variable selon les produits et concerne davantage les psychostimulants (cocaïne, amphétamines, ...) que l'alcool, les opiacés ou le cannabis. De nombreux autres systèmes neurobiologiques sont impliqués dans le processus addictif. La consommation répétée de drogue induit un nouvel équilibre allostérique au sein de ces neurotransmetteurs, entraînant un état émotionnel négatif (dysphorie, irritabilité, anxiété). La survenue de symptômes de sevrage est une manifestation du déséquilibre neurobiologique engendrée par l'absence de produit.

c) Addiction et troubles psychiatriques :

Les perturbations neurobiologiques induites par les consommations répétées de produits addictifs peuvent conduire à un état de stress chronique, que l'on retrouve également dans les pathologies neurodégénératives et psychiatriques telles que l'anxiété ou la dépression. Addiction et troubles psychiatriques sont fréquemment associées. Bien qu'ils puissent survenir indépendamment l'un de l'autre, les circuits neuronaux et anomalies biologiques qu'ils partagent les rendent étroitement liés.

d) Addiction et trouble de l'apprentissage :

La consommation de produits addictifs entraîne des altérations structurelles et fonctionnelles en agissant au niveau cellulaire et moléculaire. Elle peut conduire à des modifications épigénétiques, certaines rapidement réversibles, d'autres pouvant persister longtemps après l'arrêt des produits. Il en résulte notamment une perte de la plasticité synaptique, empêchant l'apprentissage de nouveaux comportements.

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

Le fonctionnement du cortex préfrontal est particulièrement perturbé dans l'addiction. Il en résulte une impulsivité, une insuffisance de contrôle vis-à-vis des consommations, une perte de la flexibilité et de la capacité à différer la récompense, un défaut d'adaptation ainsi qu'une difficulté à changer de répertoire comportemental et à faire les bons choix. Tout cela contribue à la poursuite des consommations malgré leurs retentissements délétères.

e) Facteurs de vulnérabilité :

Si l'initiation de la prise de produits addictifs est liée en grande partie à des facteurs environnementaux, le développement d'une addiction est principalement lié à des facteurs individuels. Certains consommateurs chroniques ne développent pas d'addictions pour le produit consommé. Un ensemble de facteurs génétiques et épigénétiques va chez un individu donné constituer une vulnérabilité plus ou moins importante au développement d'addictions.

La maturation du cortex préfrontal se termine vers 25 ans, parfois au-delà. L'adolescence est une période à risque puisqu'elle est associée, du fait de l'immaturité du cortex préfrontal, à une impulsivité se manifestant par la recherche de sensations et la prise de risque favorisant les premières consommations de produits psychoactifs. Ces produits sont d'autant plus toxiques qu'ils agissent sur un cerveau en cours de formation. La consommation précoce d'un produit addictif majore le risque de développer une addiction à l'âge adulte.

Un défaut ou excès de réactivité au stress favorisent également le développement des addictions. Là encore, l'adolescence, caractérisée par une plus grande réactivité au stress, constitue une période à risque. Un défaut de réactivité au stress peut être observé chez les sujets exposés à des niveaux élevés d'adversité avant l'âge de 16 ans. Ils présentent un risque plus important de consommation de produits.

Enfin, les troubles du sommeil, s'ils peuvent résulter des addictions, peuvent également en être à l'origine. Ils constituent un facteur de vulnérabilité en favorisant la prise de produits hypnotiques. Ils sont à rechercher et traiter lors de la prise en charge des addictions.

f) Addiction et soins :

Au cours du développement, la labilité émotionnelle d'un individu diminue progressivement au fur à mesure de l'acquisition du contrôle des comportements. Au cours du développement de l'addiction, le phénomène inverse se produit : perte des capacités du contrôle comportemental et augmentation de la labilité émotionnelle. Le but des soins addictologiques

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

est d'améliorer la gestion des émotions et de renforcer le contrôle des comportements. Les capacités de plasticité cérébrale permettraient, même à l'âge adulte, les adaptations comportementales et psychologiques à l'environnement, d'où l'intérêt de certaines prises en charge thérapeutiques.

Les troubles addictifs peuvent être considérés comme une pathologie neuropsychiatrique chronique dont les rechutes font partie intégrante de son évolution. Le taux de rechute est estimé entre 40 et 60% dans l'année suivant le sevrage, et supérieur à 80% en l'absence de traitement. Du fait de l'automatisation de stratégies comportementales, le simple arrêt des produits expose le patient à un risque de transfert d'addiction. Certaines altérations neurobiologiques induites par les consommations peuvent mettre plusieurs années à se corriger après l'arrêt des produits.

L'addiction résulte des interactions entre un individu, des produits et son environnement. Sa prise en charge se doit d'être médico-psycho-sociale, permettant d'identifier les causes de la prise de produits et les moyens à mettre en oeuvre pour permettre au patient de retrouver une autonomie.

2. Réduction des risques (4,9) :

La réduction des risques est un ensemble de mesures, de programmes et de pratiques qui tendent à réduire les conséquences néfastes de la consommation de drogues licites ou illicites. L'accent est mis sur la prévention des dommages, et non la recherche absolue de l'abstinence. Elle s'adresse ainsi à tous, y compris aux personnes qui ne peuvent pas ou ne veulent pas arrêter leur consommation. L'usager est au centre de ce dispositif. Il est responsable et acteur de sa propre santé. Des méthodes pragmatiques et évolutives sont proposées dans le respect de l'alliance thérapeutique afin de répondre au mieux aux besoins des patients.

Le premier réseau de réduction des risques français a été créé en 1993. En vingt-cinq ans, la réduction des risques a bénéficié d'évaluations ayant objectivé les succès de cette politique. En 2004, la loi de santé publique lui a donné une reconnaissance légale. Historiquement associées à l'usage de drogues illicites, les stratégies de réduction des risques s'adressent à toutes les personnes, quel que soit le type d'addiction.

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

II. Les Benzodiazépines, données générales :

La première BZD commercialisée fut le chlordiazépoxide (Librium®) en 1962 suivi du diazépam (Valium®) en 1963.

1. Propriétés pharmacologiques (4,12,13) :

a) Structures chimiques :

Le terme « azépine » désigne un hétérocycle insaturé de sept atomes, l'un étant un atome d'azote. Le terme « di » signifie que deux atomes de carbone ont été remplacés par deux atomes d'azote. Le terme « benzo » désigne l'ajout d'un cycle benzène à l'hétérocycle diazépine.

b) Propriétés pharmacodynamiques :

L'acide gamma-aminobutyrique (GABA) est le neurotransmetteur inhibiteur le plus répandu dans le système nerveux central. Il existe au moins trois types de récepteurs GABA : $GABA_A$, récepteur ionotrope (canal chlore) responsable de l'inhibition rapide, $GABA_B$, récepteur métabotrope responsable d'une inhibition plus lente et plus durable, et $GABA_C$, moins étudié. Au niveau du système nerveux central, les benzodiazépines agissent uniquement au niveau des récepteurs $GABA_A$.

Le récepteur $GABA_A$ est un complexe macromoléculaire comportant cinq sous-unités autour d'un canal chlore : deux sous-unités α, deux sous-unités β et une sous-unité γ. Il existe plusieurs isoformes pour chacune des sous-unités, à l'origine d'une multitude de possibilités d'assemblage aux fonctions physiologiques ou pharmacologiques différentes. Lorsque deux molécules de GABA se fixent sur le récepteur $GABA_A$, il y a ouverture du canal chlore entraînant une hyperpolarisation de la cellule post synaptique responsable de l'inhibition de la neurotransmission.

❖ ***Modulation allostérique de la réponse GABAergique :***

Le récepteur $GABA_A$ présente, en dehors de ses sites de liaison du GABA, une variété de sites extramembranaires capables de reconnaître diverses substances actives telles que les

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

benzodiazépines, les barbituriques, les neurostéroïdes ou l'alcool. Ces substances vont moduler la réponse GABAergique.

Les benzodiazépines potentialisent l'action inhibitrice du GABA en se fixant à l'interface α-γ. Contrairement aux barbituriques, les benzodiazépines seules ne peuvent pas enclencher un flux ionique. Elles augmentent la fréquence d'ouverture du canal chlore et ainsi l'activité inhibitrice du GABA dès lors qu'il se fixe sur ses récepteurs.

Différentes molécules peuvent moduler l'effet GABAergique des benzodiazépines. Le flumazénil possède une activité intrinsèque relativement faible et présente une affinité pour les récepteurs nettement supérieure à celle des différentes benzodiazépines et molécules apparentées. Cet antagonisme compétitif réduit le taux d'occupation des récepteurs par les benzodiazépines, permettant de neutraliser rapidement, en 1 à 2 minutes après injection intraveineuse, les effets hypnotique et sédatif induits par les benzodiazépines mais de façon temporaire (réapparition progressive des effets dans les heures qui suivent, selon la demi-vie des produits).

❖ *Facteurs d'hétérogénéité de la réponse pharmacologique aux BZD :*

Les benzodiazépines ont, à des degrés variables, des effets sédatifs, anxiolytiques, antiépileptiques, myorelaxants et amnésiants. L'intensité de l'effet clinique est corrélée au degré d'affinité de la molécule pour les récepteurs, mais aussi à la dose administrée. Un effet anxiolytique et antiépileptique est obtenu pour un pourcentage de fixation sur les récepteurs inférieur à 20%. Un taux d'occupation compris entre 30 et 50 % entraîne un effet sédatif et amnésiant. L'effet hypnotique est obtenu pour des valeurs supérieures à 60%.

❖ *Sites de fixation extra cérébraux :*

Les récepteurs aux BZD de type GABA dans la moelle épinière pourraient jouer un rôle dans l'analgésie. On décrit aussi des sites de fixation périphérique des BZD, différents des récepteurs GABA, présents dans de nombreux tissus notamment dans le système cardiovasculaire, les cellules immunitaires périphériques, le tube digestif. Leurs fonctions précises sont mal connues mais semblent associées à des effets inhibiteurs sur les médiateurs de l'inflammation.

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

c) Propriétés pharmacocinétiques :

❖ *Absorption :*

L'absorption digestive des BZD est excellente. Cela se traduit par des effets thérapeutiques rapides. La biodisponibilité est variable selon l'importance de l'effet de premier passage hépatique. L'existence d'un cycle entéro-hépatique peut contribuer à une augmentation secondaire des concentrations plasmatiques et à l'apparition retardée d'effets cliniques.

❖ *Distribution :*

Du fait de leur liposolubilité à pH physiologique et de leur faible poids moléculaire, les benzodiazépines sont caractérisées par une distribution rapide et un large volume de distribution. Elles se distribuent rapidement au système nerveux central. Leur grande affinité pour les lipides favorise également leur redistribution vers les tissus adipeux périphériques.
Elles sont fortement liées aux protéines plasmatiques, en particulier à l'albumine. Une baisse de l'albuminémie est à l'origine d'une augmentation de la fraction libre et donc d'une potentialisation des effets cliniques. Le franchissement de la barrière hématoencéphalique est un processus passif qui dépend entre autres de la liposolubilité intrinsèque des molécules.

Chez la femme enceinte, le passage placentaire est rapide. Les paramètres pharmacocinétiques chez le foetus seraient comparables à ceux observés chez la mère. Les benzodiazépines passent également dans le lait maternel.

❖ *Métabolisme :*

Toutes les benzodiazépines sont métabolisées par le système enzymatique hépatique afin d'être rendu hydrosolubles de manière à être éliminées par voie rénale. Une partie des médicaments est également excrétée par voie biliaire et peut alors être éliminée avec les selles ou être réabsorbée dans la circulation pour subir un second passage hépatique.

La biotransformation hépatique peut aboutir à la production de métabolites actifs. Les benzodiazépines avec des métabolites actifs peuvent s'accumuler et causer plus d'effets secondaires que les molécules sans métabolites actifs.

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

L'élimination des BZD et de leurs dérivés par le métabolisme hépatique et l'excrétion rénale se fait à un taux propre à chaque molécule. Ce taux est représenté par le temps de demi-vie d'élimination. La demi-vie des métabolites actifs peut contribuer à la durée d'action de la molécule mère.

Il existe cependant une différence entre demi-vie d'élimination et durée d'action qui dépend de la liposolubilité des molécules. Plus une molécule est liposoluble plus sa durée d'action est réduite car elle est plus rapidement redistribuée en périphérie.

Avec un usage prolongé il existe une accumulation des benzodiazépines à demi vie longue, favorisée par des doses rapprochées. Cette accumulation se poursuit jusqu'à ce que la benzodiazépine atteigne une concentration plasmatique à l'équilibre, correspondant en général à cinq demi-vies. L'élimination plasmatique nécessitera alors également cinq demi-vies. Les benzodiazépines à demi-vie courte s'accumulent moins surtout si les intervalles entre les doses sont importants. D'un point de vu clinique, l'accumulation est souhaitable lorsqu'on désire un effet soutenu, et réduit l'intensité des symptômes de sevrage en cas d'arrêt.

d) Interactions médicamenteuses :

L'activité des BZD peut être notamment modifiée par l'utilisation conjointe d'inhibiteurs ou d'inducteurs enzymatiques. En particulier, certains antidépresseurs de la classe des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine sont des inhibiteurs du CYP3A4 et peuvent provoquer une accumulation des BZD métabolisées par cette voie.

Les interactions peuvent être d'ordre pharmacodynamique. L'effet inhibiteur sur le système nerveux des BZD est potentialisé par les antihistaminiques, les antidépresseurs de la classe des tricycliques, les antipsychotiques ayant des propriétés antihistaminiques, les opiacés, les barbituriques et l'alcool.

2. Molécules apparentées :

Le zolpiden et le zopiclone ont une structure chimique différente mais agissent sur les mêmes récepteurs que les benzodiazépines. Leur activité pharmacodynamique est qualitativement similaire.

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

3. Indications et contre indications :

Il existe actuellement vingt BZD (correspondant à 19 molécules) commercialisées en France. Bien qu'elles partagent les mêmes activités pharmacodynamiques, elles relèvent de trois classes pharmaco-thérapeutiques distinctes, selon la classification ATC (3) :

- les antiépileptiques (N03) ;
- les anxiolytiques (N05B) ;
- les hypnotiques et sédatifs (N05C).

Ainsi, elles ne possèdent pas toutes les mêmes indications (14) :

- Traitement de l'épilepsie partielle ou généralisée ;
- Traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes.
- Prévention et traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique.
- Traitement des troubles sévères du sommeil dans les cas d'insomnie occasionnelle ou d'insomnie transitoire.
- Indications relatives à la sédation rapide ou à l'anesthésie.

Les principales contre-indications sont l'insuffisance respiratoire sévère, le syndrome d'apnée du sommeil, l'insuffisance hépatique sévère, la myasthénie et les réactions d'hypersensibilité.

4. Risques liés à l'usage des BZD :

Les principaux effets indésirables des BZD sont (3) :

- une amnésie antérograde, pouvant survenir aux doses thérapeutiques ;
- une altération des fonctions psychomotrices à type par exemple de dystonie ou de trouble de la coordination, pouvant survenir dans les heures suivant la prise ;
- des troubles du comportement et une altération de l'état de conscience ;
- en cas d'utilisation prolongée, même à dose thérapeutique : une tolérance, une dépendance physique et psychique et un phénomène de sevrage.

Parmi les effets indésirables graves, on retrouve notamment des cas de somnolence, d'états confusionnels, de comas, de chutes, de convulsions, d'amnésies et des cas d'hallucinations.

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

Du fait des modifications physiologiques liées à l'âge, les sujets âgés sont plus exposés au risque de surdosage et d'effets indésirables, essentiellement psychomoteurs et cognitifs. Il existe notamment une augmentation des risques de chutes et de fractures, et des perturbations de la mémoire à court terme. L'existence d'un lien de causalité entre l'exposition aux BZD et le risque de démence est toujours débattu.

La prise de BZD entraîne une altération des capacités de conduite. D'après une méta-analyse, la prise de BZD est associée à une augmentation significative de 40 à 80% du risque d'accidents de la route (15).

Concernant la prise de BZD pendant la grossesse, aucun effet malformatif n'est attribué à l'exposition aux BZD au premier trimestre de grossesse. La prise de BZD en fin de grossesse peut être responsable d'un certain nombre d'effets indésirables chez le fœtus et le nouveau-né tels qu'une hypotonie et des troubles de la succion. Ces signes sont réversibles mais peuvent durer 1 à 3 semaines selon la BZD. A doses élevées, des troubles respiratoires peuvent apparaître ainsi qu'un syndrome de sevrage néo-natal. Par conséquent, l'utilisation des BZD est déconseillée au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme. En cas de besoin, le centre de référence sur les agents tératogènes recommande l'utilisation de l'oxazépam (16).

Il existe très peu de données quantitatives en France permettant de mesurer les situations d'addiction ou de mésusage des médicaments psychotropes (17). Le risque de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné est notamment évalué à l'aide d'indicateurs de détournement : souffrance à l'arrêt de la substance, obtention illégale, cas d'abus et de pharmacodépendance, dose consommée supérieure à deux fois celle recommandée dans l'AMM ou consommation associée à l'alcool. En 2015, les BZD les plus détournées sont l'oxazépam, le zolpidem, l'alprazolam et le diazépam en médecine générale, et le clonazépam en structures spécialisées (CSAPA, CAARUD, structures en milieu carcéral) (18). L'enquête OSIAP (Ordonnances Suspectes Indicateurs d'Abus Possible) a montré que le zolpidem restait en 2016 le médicament le plus fréquemment cité (19).

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

5. Règles de bon usage des BZD (20) :

- la prescription des benzodiazépines à visée anxiolytique et hypnotique ne doit être envisagée qu'après échec des approches non médicamenteuses. La première prescription chez un patient est une prescription à risque qui peut entraîner le patient dans un processus de consommation de longue durée alors que l'effet thérapeutique sera épuisé.
- cette prescription doit être la plus courte possible et ne doit pas dépasser les durées préconisées dans le cadre de l'AMM (soit 4 semaines pour les hypnotiques, et 12 semaines pour les anxiolytiques, phase de réduction de la posologie compris).
- cette prescription doit être régulièrement réévaluée quant à son efficacité et ses effets indésirables.
- le patient doit être informé des risques liés à cette consommation et accompagné dans l'arrêt de sa consommation.

L'ANSM rappelle toutefois que les benzodiazépines ont démontré leur utilité thérapeutique en particulier en tant qu'anxiolytique et hypnotique lorsqu'elles sont correctement utilisées.

6. Troubles liés à l'usage des sédatifs, hypnotiques et anxiolytiques :

Contrairement à la CIM-10 et au DSM-IV qui proposent une classification en catégories d'usage (consommation non pathologique, abus/usage nocif, dépendance), le DSM-V apporte une approche dimensionnelle : le sujet présente un trouble plus ou moins sévère selon le nombre de symptômes présentés (4). Les critères diagnostiques du DSM-V sont détaillés en Annexe I.

7. Symptômes de sevrage :

Après un usage prolongé des BZD, des symptômes de sevrage peuvent survenir quelques heures à quelques jours suivant leur arrêt (21), le plus souvent entre 2 à 3 jours en cas d'usage d'une BZD à demi-vie d'élimination courte et 5 à 10 jours en cas de demi-vie longue (11) :

- hyperactivité neurovégétative ;
- tremblements des mains ;
- insomnie ;
- nausées ou vomissements ;

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

- hallucinations visuelles, tactiles ou auditives ;
- agitation psychomotrice ;
- anxiété ;
- crises convulsives de type grand mal.

D'autres signes ont été rapportés lors de l'arrêt graduel des BZD chez des patients prenant des BZD depuis plus d'un an (cf. liste de l'HAS en Annexe II).

8. Consommation de BZD en France :

a) En population générale :

L'ANSM a publié un état des lieux de la consommation des BZD en France en 2013, actualisé en 2017 (3,5). De 2000 à 2015, la consommation de BZD a globalement diminué. Cependant le nombre de consommateurs de BZD reste toujours très élevé.

En 2006, le rapport de l'Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé estimait que 15 à 20 % des français utilisaient ponctuellement des anxiolytiques et hypnotiques, et que 10% des français en faisaient un usage régulier.

En 2012, 11,5 millions de Français ont consommé au moins une fois une BZD dont 75,5% de consommateurs de BZD anxiolytiques et 44,8% de BZD hypnotiques. Parmi ces consommateurs, 22,2 % ont consommé deux BZD d'indications différentes, simultanément ou non, et 0,7 % en ont en consommé trois. En 2012, le temps d'utilisation annuelle des BZD anxiolytiques était proche de 5 mois et celui des BZD hypnotiques d'environ 4 mois. 16,3 % des consommateurs de BZD anxiolytiques se procuraient leur traitement en continu (défini par un délai entre 2 délivrances toujours inférieur à 64 jours) et, parmi eux, la moitié consommait leur traitement pendant 5,9 ans sans interruption. Parmi les consommateurs de BZD hypnotiques, 17,4 % se procuraient leur traitement en continu et la moitié d'entre eux consommait leur traitement pendant 5 ans en continu. Les doses de BZD utilisées étaient le plus souvent celles recommandées par l'AMM. Cependant 35 % des utilisateurs de BZD hypnotiques et 5 % des utilisateurs de BZD anxiolytiques recouraient à des doses supérieures. Le nomadisme médical (plus de 4 prescripteurs dans l'année) concernait environ 0,5 % des utilisateurs de BZD anxiolytiques et hypnotiques.

La consommation de BZD en 2012 comme en 2015 représentait environ 4% de la consommation totale de médicaments. Les BZD anxiolytiques ou hypnotiques les plus utilisées sur la période 2012-2015 sont l'alprazolam, suivi du zolpidem et du bromazépam. Il a été observé une diminution de l'utilisation des BZD anxiolytiques à demi-vie longue (soit

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

des médicaments avec un moindre risque théorique de dépendance mais un plus fort risque d'accumulation dans l'organisme en particulier chez la personne âgée) au profit d'anxiolytiques à demi-vie courte.

Près de 90 % des BZD ont été prescrites par des médecins généralistes. Les psychiatres sont les seconds médecins libéraux prescripteurs de BZD. L'usage hospitalier demeure limité et représentait 7,3 % de la consommation totale en 2015.

En 2015, l'âge médian des consommateurs de BZD était de 57 ans et 65% des utilisateurs étaient des femmes. Les nouveaux utilisateurs de BZD sont plus jeunes, avec un âge médian de 49 ans. Quarante pour cent des consommateurs de BZD ont eu au moins un psychotrope concomitant. Cette proportion était de 63 % chez les utilisateurs ayant eu au moins un anxiolytique et un hypnotique dans l'année. Il s'agissait le plus fréquemment d'un antidépresseur (30 %). Près de 8 % des utilisateurs avaient eu au moins un antipsychotique concomitant, 4 % un thymorégulateur, 4 % un autre anxiolytique non benzodiazépine (hydroxyzine).

b) Chez les usagers de drogues :

Les BZD sont les médicaments psychotropes non opiacés les plus consommés parmi les usagers de drogues (22). En 2015, 21% des usagers des CSAPA, et 27% des sujets inclus dans l'enquête OPEMA (Observation des Pharmacodépendances en médecine ambulatoire) consommaient des BZD (18,23). En 2017, près de 40% des usagers des CAARUD (centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues) en ont pris au cours du mois (versus 30% en 2012). Les BZD donnent d'autant plus lieu à un mésusage que l'usager est jeune, de sexe masculin, que son degré d'abus/addiction est élevé (polyusage, injection), qu'il souffre de pathologie(s) psychiatrique(s) et qu'il est dans une situation de précarité sociale importante (22). Cependant, les BZD ne constituent que rarement une voie d'entrée dans la toxicomanie (17).

9. Profils des consommateurs de BZD, données de la littérature internationale :

La consommation de BZD est plus élevée chez les femmes (24–32) et la probabilité d'avoir une consommation prolongée et à forte dose augmente avec l'âge (25,30,33). L'analyse des

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

données socio-économiques donne des résultats parfois contradictoires, notamment en terme de niveau d'éducation, de lieu d'installation ou de catégorie professionnelle (24,25,31–35).

La consommation de BZD peut être occasionnelle ou continue (36). En cas d'usage prolongé, il est le plus souvent observé une consommation stable de faible dose de BZD, bien qu'un comportement opposé avec une escalade des doses existe (33). La dépendance à haut dosage concernerait 5% des consommateurs de BZD (7).

L'utilisation des BZD serait associée à des comorbidités, le plus souvent psychiatriques (24,25,27–29,31–33). Une étude transversale française portant sur 4007 participants, a retrouvé un taux d'utilisation de BZD 2 à 4 fois plus élevé en cas de présence d'un trouble anxieux ou d'un trouble de l'humeur (25). L'échantillon français de l'étude ESEMeD (24) a évalué la prévalence des troubles psychiatriques parmi les consommateurs de psychotropes. Parmi l'ensemble des sujets ayant pris un anxiolytique ou hypnotique dans l'année, 54,4% avait présenté un trouble caractérisé dépressif, anxieux, ou lié à l'usage de l'alcool (prévalence par diagnostic respectivement de 38,6%, 36,7% et 6,6%) au cours de leur vie. Sur l'ensemble de la population étudiée, la prévalence au cours de la vie entière était de 25% pour les troubles dépressifs, 21% pour les troubles anxieux, et 7% pour les troubles liés à l'usage de l'alcool. D'après une étude épidémiologique norvégienne (31) il y aurait une plus forte proportion de fumeurs parmi les utilisateurs de BZD par rapport aux non utilisateurs de BZD. Il y aurait également une prévalence plus importante des symptômes sévères d'anxiété et de dépression parmi les consommateurs « intermittents ou chroniques » de BZD. Les auteurs d'une étude néerlandaise ont divisé en quatre groupes les consommateurs de BZD en fonction de leurs comorbidités (29) : 30% des usagers n'avaient pas de problème de santé, 31% avaient un problème physique, 18% un trouble mental et 22% avaient un problème à la fois physique et mental. Il n'y a pas eu de différence retrouvée en terme de durée d'utilisation des BZD parmi les 4 groupes de consommateurs. Cette étude suggère une diversité de profils des consommateurs de BZD. Salinsky et Doré (27) ont retrouvé une proportion plus importante d'antécédents de maladie physique chronique dans le groupe de patients consommant quotidiennement des BZD depuis plus d'an versus le groupe contrôle (54% versus 28%, $p < 0,001$).

Quels sont les facteurs associés à un usage à long terme ou à une dépendance ? Nordfjaern et al. (31) ont étudié les relations entre les caractéristiques socio-démographiques, les modes de

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

vies et le type d'usage des BZD, ponctuel, intermittent ou chronique. Aucun des paramètres étudiés n'était associé de façon exclusive à une augmentation du risque d'usage chronique, notamment ni le tabagisme, ni les troubles du sommeil, ni l'usage d'alcool. En revanche la pratique hebdomadaire d'exercices physiques était associée à une réduction du risque d'usage chronique. Kan et al. ont retrouvé une association statistiquement faible (odds ratios proche de 1,0) entre l'utilisation d'un haut dosage de BZD, une longue durée d'utilisation et la présence d'une dépendance (37). L'étude des caractéristiques psychosociales des consommateurs de BZD dépendants comparés aux utilisateurs non dépendants de Konopka et al. (35) a retrouvé des durées de primo prescription plus longues ainsi que des posologies initiales plus élevées chez les patients dépendants. Ils avaient vécu une accumulation significativement plus importante d'évènements de vie stressants antérieurs à la prise de BZD. D'après l'article de revue de Soyka M. (11), le risque de dépendance aux BZD serait significativement associé avec un antécédent de trouble mental. L'association entre les demi-vies d'élimination des BZD consommées et le développement d'un comportement addictif ne semble pas clairement établie. Selon une revue de la littérature (33) l'utilisation de BZD à demi-vie courte serait associée à un long usage, à l'escalade des doses et à l'emploi de dose élevée. D'après l'étude de Kan et al. (37), les BZD à demi-vie longue seraient associées au diagnostic de dépendance aux BZD.

Quelles sont les raisons déclarées à l'origine de l'utilisation des BZD ? Etaient cités dans l'étude de Van Hulten et al. (29) l'insomnie (80% des usagers), le stress (70%), des douleurs associées à une indication de relaxation musculaire (34%), l'anxiété (33%), la dépression (28%). Dans l'article de Salinsky et Doré (27), les raisons de primo prescription de BZD évoquées par les patients utilisant des BZD depuis plus d'un an étaient l'anxiété (66%), la survenue d'une crise dans leur vie personnelle (60%), une dépression (53%), un état de deuil (19%). Parmi les usagers de drogues, les BZD peuvent être utilisées aussi bien dans un but « de défonce » qu'à visée thérapeutique (36).

Les consommateurs de BZD semblent constitués un groupe hétérogène de patients aussi bien en terme de caractéristiques socio-démographiques, d'habitude de vie, de comorbidités ou de mode d'usage des BZD.

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

III. Les personnes accueillies dans les CSAPA (38) :

Les CSAPA, Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie, sont des structures assurant gratuitement et anonymement une prise en charge pluridisciplinaire (médicale, psychologique, sociale et éducative) et à long terme des patients. Auparavant spécialisés en alcoologie ou en toxicomanie, la majorité des CSAPA prennent désormais en charge l'ensemble des addictions. Leurs missions communes englobent l'accueil, l'orientation, la prise en charge et la réduction des risques. En 2014, environ 380 CSAPA ambulatoires ont accueilli 288 000 personnes. Que ce soit en termes d'âge, de substances ou de milieu, le public des CSAPA est très diversifié. Comparées à la population française âgée de 15 à 64 ans, les personnes accueillies se caractérisent sur le plan de l'âge par une surreprésentation des 30-39 ans, et par une sous-représentation des 50 ans et plus. Ce public est très fortement masculin (environ trois hommes pour une femme). En 2014, les personnes accueillies en CSAPA ont été prises en charge principalement en raison d'un problème de consommation d'alcool ou de tabac dans 50% des cas, de cannabis dans 20% des cas et d'opiacés ou autres produits dans 30% des cas. Les usagers de médicaments psychotropes non consommateurs d'opiacés constituaient une très petite minorité.

IV. Protocoles d'arrêt des BZD :

1. Recommandations françaises (39) :

L'HAS a publié en juin 2015 une note destinée aux médecins traitants encadrant l'arrêt des BZD en ambulatoire (39). L'arrêt des BZD doit être une décision partagée par le médecin et le patient. Une première intervention réalisée par le médecin traitant peut être proposée sous forme d'information orale ou écrite. Elle se poursuit par une consultation spécifique centrée sur les modalités d'arrêt des BZD, informant des signes pouvant apparaître pendant leur arrêt et des alternatives non médicamenteuses existantes (relaxation, etc.). Un protocole pluri-professionnel de sevrage des BZD peut être mis en place. Au cours de la réduction de dose, le rythme de surveillance est adapté au patient. L'arrêt doit être progressif pour minimiser les effets du sevrage. Il dure de quelques semaines, 4 à 10 le plus souvent, à plusieurs mois en cas de consommations de longue durée ou de posologies élevées. Un accompagnement psychologique de soutien peut être nécessaire. Une prise en charge spécialisée conjointe (auprès de psychiatre, addictologue, psychologue, etc.) est à considérer en cas de doses très

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

élevées de BZD, d'insomnie rebelle, de dépendance à l'alcool ou autre dépendance, d'usage récréatif, d'associations à d'autres psychotropes, de troubles psychiatriques sévères ou d'antécédent d'abandon de sevrage. L'arrêt avec substitution par le diazépam peut être envisagé, après vérification de la fonction hépatique, dans certains cas : difficultés à l'arrêt en raison d'une forte dépendance, antécédents d'abandon de sevrage, consommation de molécules à action brève, à effet puissant ou ne permettant pas aisément de réaliser une réduction, consommation concomitante de plusieurs BZD.

Si des signes de sevrage sans gravité surviennent lors de la phase de décroissance des BZD, il est recommandé de revenir au palier posologique antérieur puis de décroître ensuite plus progressivement. Si des signes de sevrage sans gravité surviennent après l'arrêt complet des BZD, il est recommandé de ne surtout pas reprendre le traitement. L'information et le soutien psychologique permettent le plus souvent d'attendre la disparition des signes. Si les signes sont plus sévères ou persistent, une réévaluation diagnostique s'impose pour une prise en charge spécifique. L'hospitalisation s'impose en cas de signes graves de syndrome de sevrage.

Pour les patients qui ont réussi à arrêter une BZD, une consultation au cours des 3 à 7 jours après la dernière prise est à proposer. A moyen terme, un suivi est à proposer, tout particulièrement durant les 6 premiers mois, période la plus à risque de reprise.

2. Recommandations à l'étranger :

Les données suivantes sont issues de protocoles et recommandations de bonnes pratiques publiés par l'OMS (40,41), le Royaume-Uni (42–45), le Canada (46), l'Australie (47–51), les Etats-Unis (52–55) et la Nouvelle-Zélande (56).

a) Utilisation d'une BZD à demi-vie longue :

Le remplacement d'une BZD à demi-vie courte par une BZD à demi-vie longue est proposée par la quasi totalité des guides de recommandations (42–45,40,46–50,41,53–56). Il est à noter qu'il n'y a pas de consensus sur la table d'équivalence à utiliser. Les tables d'équivalences présentées dans les différentes recommandations, bien que comparables, ne sont pas strictement identiques. La molécule la plus souvent proposée est le diazépam. On retrouve

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

également dans les recommandations américaines le clonazépam (53,55) et le chlordiazépoxide (54,55).

Néanmoins, il est parfois recommandé chez les patients insuffisants hépatiques, après avis d'un spécialiste, l'utilisation de l'oxazépam (42,56) du fait de l'absence de métabolites actifs.

b) Protocole de décroissance des BZD :

De façon consensuelle, l'arrêt doit être progressif et en accord avec le patient. Il tient compte des éventuels symptômes de sevrage et s'adapte à leurs sévérités.

En cas de substitution, la première étape est de trouver la bonne équivalence et de stabiliser le patient avant de démarrer la décroissance (41,45,56). Certains auteurs limitent la prise quotidienne de diazépam à 40 mg (41) voire 30 mg (43,44), en évoquant que des doses supérieures sont rarement nécessaires pour prévenir les symptômes de sevrage chez les consommateurs de très fortes doses de BZD. Selon les sources, il est recommandé d'administrer le diazépam au maximum deux fois par jour (45,53), ou réparti en trois (41,56) ou quatre doses (50,56) quotidiennes prises à heures fixes.

La durée moyenne des sevrages varie entre six semaines et un an, voire plus.

Différents protocoles de décroissance sont proposés :
- diminution de 5 à 10% toutes les 1 à 2 semaines ou diminution d'1/8ème de la dose toutes les 2 semaines (42,50) ;
- diminution de 10% de la dose par palier (45,46) ;
- diminution de 10-20% par semaine, puis réduction plus lente en dessous de 15 mg de diazépam (47) ;
- diminution de 10% toutes les 1 à 2 semaines puis réduction de 1 mg en dessous de 5 mg de diazépam (49)
- diminution de 5-10% de la dose par semaine jusqu'à arriver à la moitié de la dose initiale, puis décroissance mensuelle (53) ;

Il est parfois proposé des sevrages rapides dans le cadre d'une hospitalisation (40). Deux protocoles américains proposent un sevrage en 2 à 6 semaines (53) ou en 3 jours à 2 semaines

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

(54) en utilisant un anti-convulsivant (carbamazépine, valproate, gabapentine) qui sera maintenu pendant 2 à 3 mois après l'arrêt du diazépam, puis diminué.

La délivrance hebdomadaire du traitement, ou tous les 1 à 3 jours, peut aider les patients ayant des difficultés à contrôler leur utilisation de BZD (46,50).

c) Conseils et traitements associés :

En cas de survenue de symptômes liés au sevrage, il est conseillé de maintenir la dose jusqu'à leur disparition en évitant la reprise d'une dose plus importante (41–43,45,50,56). Il est conseillé d'éviter de prendre des comprimés d'appoint en cas de stress ou de compenser par la prise d'autres médicaments, alcool ou drogues (42,45). Il est également conseillé d'attendre la fin du sevrage des BZD avant d'entreprendre un éventuel arrêt du tabagisme (51). D'autres règles d'hygiène et de diététique sont rappelées, notamment limiter la prise de caféine qui pourrait augmenter les symptômes de sevrage, et pratiquer une activité physique régulière.

L'accent est mis sur l'importance du suivi et des thérapies non pharmacologiques : soutien psychologique, conseils, explications, réassurance, relaxation, thérapie cognitivo-comportementale, autres psychothérapies.

La réduction des BZD requière un travail d'équipe avec une communication régulière entre le prescripteur et les autres professionnels impliqués dans la prise en charge du patient (51).

Les avis sont plus partagés concernant l'emploi de traitements pharmacologiques. Il est souvent rappelé l'insuffisance de preuves permettant de recommander leur utilisation. Cependant certains pourraient, dans le cadre d'une démarche individuelle, aider à la gestion des effets indésirables du sevrage en cas d'échec des alternatives non médicamenteuses :
- le propranolol (42,43,45,49,53,55,56) ou la clonidine (53,55) peuvent être utilisés en cas de symptôme physique grave (sévères palpitations, tremblements ou secousses motrices) ;
- de faible dose d'antidépresseurs tricycliques ou d'antihistaminiques sédatifs peuvent être temporairement utilisés en cas de trouble du sommeil (43,45,56) ;
- la mélatonine pourrait aider la réduction des BZD chez les personnes âgées souffrant d'insomnie (51) ;

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

- l'emploi d'anti-convulsivants tels que la carbamazépine, le valproate, la gabapentine ou la prégabaline pourrait faciliter le sevrage des BZD, en particulier en cas d'antécédent de crise d'épilepsie (44,45,49,53–55) ;

L'emploi d'antipsychotiques est controversé. Il est fortement déconseillé par certains auteurs du fait de ses effets indésirables et du risque d'aggravation des symptômes de sevrage (42,49) tandis que les recommandations néo-zélandaises évoquent son utilisation à faible dose en cas de trouble du sommeil, d'agitation ou d'anxiété (56) ;

La buspirone est citée dans deux recommandations américaines, l'une la considérant comme une alternative médicamenteuse aux BZD (53), la deuxième la jugeant inefficace et donc à ne pas considérer (55).

L'emploi d'antidépresseurs est recommandé en cas de dépression ou de troubles anxieux (42–45,49,51,56), leur décroissance progressive s'effectuera après plusieurs mois de traitement (au moins six mois en général) et à distance d'au moins 4 semaines de l'arrêt des BZD (45).

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

B. MATERIEL ET METHODE

I. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude observationnelle, quantitative, rétrospective, multicentrique portant sur des données issues de la consultation de dossiers médicaux.
Elle est organisée en deux parties :
- la description des PEC médicales des troubles liés à l'usage des BZD de patients suivis en centre d'addictologie ;
- l'évaluation de ces PEC.

On entend par PEC médicale l'ensemble des actions engagées au cours d'un suivi médical pour répondre à un objectif de soin.

II. Population étudiée :

1. Lieux de l'étude :

L'étude s'est déroulée sur 8 centres d'addictologie du département du Rhône : LYADE Ainay, LYADE Garibaldi, LYADE Vénissieux, le CSAPA du Griffon OPPELIA-ARIA, le CSAPA de l'Hôpital Edouard Herriot, le CSAPA de l'Hôpital de la Croix Rousse, les consultations d'addictologie du centre hospitalier de l'Arbresle et de l'ELSA de Villefranche-sur-Saône.

2. Période de recrutement :

La sélection des dossiers médicaux et les recueils de données ont été effectués sur une période de 5 mois, du 27 janvier au 06 juillet 2017. La sélection s'est faite de façon rétrospective sur l'ensemble des dossiers papiers et/ou informatisés disponibles soit, selon le centre considéré, de 1978, 1982, 1992, 1993, 1995, 2010 ou 2015 jusqu'en 2017.

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

3. Mode de recrutement :

Pour les 6 CSAPA, les dossiers ont été sélectionnés à l'aide du moteur de recherche du logiciel PROGDIS permettant la sélection des patients en fonction des produits de consommation. La sélection a été effectuée avec les critères suivants : « produit de PEC : BZD » ; « produit n°1 : BZD » ; « produit n°2-5 : BZD ».

Pour l'ELSA, la sélection des dossiers a été effectuée grâce à une base de données de ses patients, selon les critères « dépendance : addiction médicamenteuse » et suivi médical ambulatoire d'au moins 12 semaines.

Pour le centre hospitalier, la sélection des dossiers s'est effectuée via le moteur de recherche du serveur de l'hôpital, qui recense pour chaque patient toutes les « entrées » : consultations externes ou hospitalisations. Etant donné que seules les hospitalisations ont été cotées selon le diagnostic principal des patients, la sélection s'est faite en deux temps.

Dans un premier temps, ont été sélectionnés les patients ayant eu une hospitalisation cotée « F132 : Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de sédatifs ou d'hypnotiques : Syndrome de dépendance ». Ont été retenus parmi eux, ceux qui ont été vus en consultation externe pour un trouble lié à l'usage des BZD.

Dans un deuxième temps, une sélection a été effectuée sur l'ensemble des patients vus uniquement en consultations externes. Ont été sélectionnés parmi eux les patients suivis en consultations médicales externes d'addictologie ou de neurologie sur au moins 12 semaines. Puis ont été retenus :

- les dossiers informatisés dont les observations médicales contiennent les mots « bz* », « benzo* », «hypnotique », «anxiolytique » (recherché à l'aide de la fonction « ctrl F ») ;
- les dossiers informatisés dont la première ou la dernière observation médicale font référence à un trouble lié à l'usage des BZD.

4. Critères d'inclusion des PEC :

Les PEC ont été incluses si les critères suivants étaient réunis (d'après les renseignements cliniques contenus dans les dossiers médicaux) :

- présence d'un trouble lié à l'usage des BZD, selon la définition du DSM-V (cf. Annexe I) ;
- demande exprimée par le patient d'une PEC de ses consommations de BZD ;

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

- objectif du patient vis à vis de ses consommations de BZD formulé ;
- suivi médical ambulatoire d'au moins d'12 semaines, à partir de la date de début de PEC des troubles liés à l'usage des BZD, et comportant au minimum 3 consultations médicales ;
- historique des prescriptions renseigné et/ou consommations de BZD déclarées.

Plusieurs PEC ont pu être définies à partir d'un même dossier médical, chacune répondant indépendamment aux critères d'inclusion, dans les cas suivants :
- interruption du suivi médical par une hospitalisation au cours de laquelle une action est menée sur les consommations de BZD ;
- rupture du suivi avec reprise de la PEC selon des modalités thérapeutiques différentes ;
- changement d'objectif ou de stratégie de PEC.

Par ailleurs, un même patient peut avoir plusieurs dossiers médicaux s'il a été suivi successivement dans des centres différents. En cas de continuum, les PEC issues de ces dossiers ont été fusionnées.

5. Critères de non inclusion :

Les PEC médicales n'ont pas été incluses dans les cas suivants :
- renouvellement d'ordonnance de BZD ne faisant l'objet d'aucune demande spécifique du patient ;
- demande initiale du patient d'une PEC hospitalière ;
- non respect des objectifs du patient notamment toute démarche de réduction des BZD initiée par des soignants à l'encontre de la volonté du patient ;
- hospitalisation survenant au cours des 12 premières semaines de PEC ambulatoire au cours de laquelle une action est menée sur les consommations de BZD.

III. Recueil des données :

Les données recueillies sont issues des dossiers médicaux informatisés et/ou papiers des patients dont la ou les PEC ont été incluses. Des précisions ont pu être obtenues auprès des médecins en activités et présents sur les lieux du recueil concernant le suivi et les objectifs de leurs patients. Ont été recueillies les données jugées pertinentes pour décrire la population

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

étudiée et ses consommations de BZD, et les données permettant la description et l'évaluation des PEC.

1. Liste des principales données recueillies :

- âge du patient à la date de début de PEC, sexe, niveau d'étude, situation professionnelle, situation familiale, type de logement ;
- comorbidités somatiques dont antécédents de crises d'épilepsie ;
- antécédents de troubles mentaux, antécédents de tentatives de suicide ;
- antécédents de troubles liés à l'utilisation de substances psychoactives (SPA) hors BZD et SPA consommées quotidiennement à la date de début de PEC ;
- antécédents de PEC ambulatoires et/ou hospitalières de troubles liés à l'usage des BZD ;
- médicaments psychotropes et traitements non médicamenteux en cours à la date de début de PEC ;
- BZD consommées à la date de début de PEC ;
- date de début et de fin de PEC, origine de la PEC, objectif de la PEC, statut du suivi à la date de fin de PEC ;
- consommations des BZD rapportés au cours de la PEC, médicaments prescrits (dont BZD), traitements non médicamenteux suivis ;
- symptômes potentiellement en lien avec un sevrage des BZD ;
- consommations de SPA hors BZD au cours de la PEC ;

2. Précisions concernant les données recueillies :

Les comorbidités somatiques ont été définies comme toute affection somatique chronique en cours à la date de début de PEC.

Les antécédents de troubles mentaux ont été classés en troubles délirants, troubles de l'humeur, troubles névrotiques, troubles de la personnalité et troubles de l'alimentation, selon la classification de la CIM-10 d'après les relevés déclaratifs des praticiens. La classification de la CIM-10 a été préférée à celle du DSM-V, car la catégorisation des troubles mentaux et du comportement qu'elle propose a semblé mieux adaptée aux données parfois imprécises des observations médicales, notamment en regroupant les troubles anxieux, les troubles obsessionnels compulsifs ou les troubles dissociatifs dans une même section (F40-F48).

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

Ont été considérées comme traitements non médicamenteux toutes les interventions paramédicales ou médicales (hors prescription de médicaments) pouvant contribuer de façon directe ou indirecte à la PEC des troubles liés à l'usage des BZD (ex : séances de masso-kinésithérapie, sophrologie, acupuncture, psychanalyse, ...). Les psychothérapies de type psychothérapies de soutien n'ont pas été comptabilisées car considérées comme inhérentes à la PEC addictologique.

Les médicaments psychotropes ont été classés selon la classification ATC. La classification EPhMRA a été utilisée pour distinguer les médicaments normothymiques des médicaments antiépileptiques.

La durée de PEC est définie par la période comprise entre la date de début et la date de fin de PEC. La date de début de PEC est la date de la première consultation médicale au cours de laquelle le patient exprime une demande d'aide vis-à-vis de ses consommations de BZD.

La fréquence des consultations médicales a été définie comme d'au moins une consultation par mois si le rapport [nombre de mois avec au moins une observation ou prescription médicale] sur [nombre de mois de PEC] était supérieur à 0,80. Il a été admis 2 mois par an sans consultations médicales pour cause de congés.

Concernant les médicaments hors BZD prescrits au cours des PEC, ont été retenus pour l'analyse statistique les médicaments introduits pendant la PEC, et ceux déjà en cours à la date de début de PEC en cas d'augmentation de leur posologie. Les médicaments déclarés non pris par un patient n'ont pas été comptabilisés, ainsi que ceux prescrits pour des motifs autres que la gestion des consommations de BZD, d'éventuels symptômes de sevrage ou de comorbidités psychiatriques.

Les molécules de BZD consommées ont été classifiées selon deux paramètres pharmacocinétiques : la demi-vie d'élimination et le Tmax, temps d'atteinte de la concentration sérique maximale (cf. Annexe III).

La demi-vie d'élimination des molécules de BZD a été définie d'après les données issues des résumés des caractéristiques du produit (RCP) (14), en prenant en compte les métabolites actifs. Elle a été définie comme courte si inférieure à 10 heures, intermédiaire si comprise entre 10 et 24 heures, et longue si supérieure à 24 heures (3).

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

Le Tmax est également issu des données des RCP des différentes BZD. Les molécules ont été classées en trois catégories selon la durée du Tmax : inférieure à 1 heure, entre 1 et 2 heures et supérieure à 2 heures.

Toutes les doses des BZD ont été converties en dose équivalente de 10 mg de diazépam (cf. Annexe I). La table d'équivalence utilisée est celle du Ashton Manual (57), citée dans la littérature (4).

Dans la mesure du possible, les consommations de BZD ont été déterminées selon les relevés des doses déclarées par les patients. En l'absence de données déclaratives, ce sont les doses des BZD prescrites qui ont été prises en compte.

Il a été considéré 3 niveaux de consommations de BZD, d'après les doses de diazépam recommandées par l'AMM :
- entre 5 et 20 mg/j : dose usuelle chez l'adulte en pratique courante ;
- entre 20 et 40 mg/j : dose usuelle chez l'adulte en psychiatrie ;
- supérieures à 40 mg/j : dose hors AMM.

On considère qu'une décroissance des doses de BZD a été effectuée si il y a eu au moins une diminution des posologies au cours d'une PEC.

Les symptômes potentiellement en lien avec un sevrage de BZD ont été définis selon la liste des signes rapportés lors de l'arrêt des BZD éditée par l'HAS (cf. Annexe II).

Des protocoles de décroissance par paliers ont été définis selon une durée moyenne de palier, exprimée en semaine, et une diminution moyenne des doses de BZD entre deux paliers, exprimée en mg/j. Un palier a été défini comme la période comprise entre une première modification de posologie suivi d'une diminution de posologie. La durée moyenne de palier a été considérée comme non estimable si la PEC ne comprend qu'une seule diminution de posologie non précédée par une modification de posologie. La diminution moyenne des doses de BZD correspond à la moyenne des diminutions des doses de BZD effectuée à chaque décroissance de posologie pour une PEC donnée.

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

Le statut du suivi médical à la date de fin de PEC a été défini ainsi :
- « finalisé », si le patient et le soignant décident d'arrêter la PEC, l'objectif pouvant avoir été atteint ou non ; ou en cas de changement d'objectif ou de stratégie de PEC ;
- « en cours », si le patient est toujours en cours de suivi à la date de fin de PEC ;
- « relais médecin traitant » : si le patient et le soignant décident d'arrêter la PEC au centre mais de poursuivre le suivi auprès du médecin traitant ;
- « hospitalisation », si la PEC est interrompu par une hospitalisation au cours de laquelle une action est menée sur les consommations de BZD ;
- « perdu de vue » : lorsqu'il n'y a pas de suite donnée à la dernière consultation médicale. Un recul de 3 fois la durée de la dernière ordonnance a été requis.

Le statut des consommations de BZD à la date de fin de PEC a été évalué selon un mode déclaratif, en analysant les 3 derniers mois du suivi médical. Le terme « surconsommation » désigne des consommations de BZD hors du cadre de la prescription médicale, qu'il s'agisse d'un usage auto thérapeutique ou récréatif.

3. Critères d'évaluation des PEC :

Conformément à l'évolution des concepts en Addictologie, il a été considéré dans cette étude que les PEC des troubles liés à l'usage des BZD pouvaient répondre à différents objectifs thérapeutiques adaptés aux préoccupations et possibilités de chaque patient.

Ainsi 4 objectifs de PEC ont été définis d'après les différentes demandes qui ont pu être formulées par les patients à la date de début de leur PEC :
- stabilisation : demande d'aide pour la poursuite de consommations de BZD sans mésusage ;
- diminution : demande d'aide pour la réduction de consommations de BZD sans volonté d'un arrêt total des consommations ;
- arrêt : demande d'aide pour l'arrêt total des consommations ;
- maintien de l'abstinence : demande d'aide pour maintenir l'arrêt des consommations de BZD, le sevrage s'étant effectué antérieurement, selon des modalités inconnues.

Une PEC est considérée comme réussie si les conditions suivantes sont réunies à la date de fin de PEC :
- atteinte de l'objectif fixé par le patient ;

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

- absence d'hospitalisation pour PEC de troubles liés à l'usage des BZD ;
- absence de surconsommations répétées au cours des 3 derniers mois de PEC.

IV. Analyses statistiques :

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel Excel®.

Les données socio-démographiques et antécédents médicaux ont été analysées par rapport au nombre total de patients. En cas de PEC multiples pour un même patient, seules les données de la première PEC ont été retenues.
Les analyses concernant les traitements médicamenteux et non médicamenteux antérieurs à la PEC, et la description des PEC, ont été faites par rapport au nombre total de PEC.

Les pourcentages sont donnés avec le détail des rapports des effectifs : % (n/N).
Les valeurs numériques sont présentées arrondies au centième dans les tableaux, et arrondies à l'unité dans le texte.
L'indice de dispersion utilisé pour la description des variables quantitatives est l'intervalle interquartile noté [Q1 ; Q3].

En cas de consommation de différentes molécules de BZD à la date de début ou en fin de PEC, seuls la demi-vie d'élimination la plus longue et le Tmax le plus rapide ont été retenus pour l'analyse statistique.

Un pourcentage de réduction a été calculé pour les PEC ayant un objectif de stabilisation, diminution ou d'arrêt des consommations, selon la formule :

$$\text{Pourcentage de réduction} = 100 \times \frac{(\text{dose en début de PEC - dose en fin de PEC})}{\text{dose en début de PEC}}$$

Une vitesse théorique de décroissance a été calculée pour les PEC comportant un protocole de décroissance, lorsque la durée moyenne de palier était évaluable, selon la formule :

$$\text{Vitesse théorique de décroissance} = \frac{\text{diminution moyenne des doses (mg/j)}}{\text{durée moyenne des paliers (semaine)}}$$

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

Pour les PEC ayant pour objectif l'arrêt des consommations, une durée théorique de décroissance a été calculée selon le rapport :

$$\text{Durée théorique de décroissance} = \frac{\text{dose initiale de BZD}}{\text{vitesse théorique de décroissance}}$$

V. Recherche bibliographique :

La recherche des mots clés en terminologie MeSH (Medical Subject Headings) s'est effectuée à l'aide du site http://www.hetop.eu/hetop/.
Les bases de données consultées ont été Pubmed, Cochrane library, google scholar, google, les sites de l'ANSM, l'HAS et de l'OFDT, ainsi que le moteur de recherche EBM.

VI. Considération éthique :

Un avis auprès d'une commission d'éthique a été recherché mais n'a pas pu être obtenu dans les délais impartis à la réalisation de cette étude. Pour causes, la suspension de la commission d'éthique du CUMG lors de notre sollicitation, la modification en novembre 2016 de la loi encadrant les recherches observationnelles (loi Jardé) et la mise en arrêt des missions du CCTIRS, dont cette étude relevait, remplacé par le CEREES courant mai 2017.

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

C. RESULTATS

I.Sélection des PEC :

Au total, sur l'ensemble des 8 centres ayant participé à l'étude, 624 dossiers ont été sélectionnés. 90% (563/624) des dossiers n'ont pas été inclus.

Les principaux motifs de non inclusion ont été les suivants :
- durée du suivi médical inférieure à 12 semaines : 27% (153/563) des non inclusions ;
- absence de suivi médical : 27% (152/563) des non inclusions ;
- dossiers incomplets : 18% (100/563) des non inclusions ;
- patient ayant potentiellement un trouble lié à l'usage des BZD mais non demandeur d'une PEC : 17% (95/563) des non inclusions ;
- diagnostic de trouble lié à l'usage des BZD incertain : 9% (49/563) des non inclusions ;
- absence de consommations déclarées de BZD : 2% (9/563) des non inclusions ;
- patient initialement demandeur d'une PEC hospitalière : < 1% (3/563) des non inclusions ;
- non respect des objectifs du patient : < 1% (2/563) des non inclusions ;

Les 61 dossiers inclus correspondent à 58 patients (3 patients ayant été pris en charge successivement sur 2 centres différents) et à 66 PEC (soit 52 patients pour lesquels une seule PEC a été définie, 4 patients avec 2 PEC et 2 patients avec 3 PEC). Les dates de début de PEC s'étendent de 1999 à 2017. Au total 25 médecins, généralistes addictologues ou psychiatres, ont contribué aux PEC.

Tableau 1 : répartition des PEC par année.

1999	2001	2005	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
2	1	1	1	1	1	4	9	8	6	7	9	15	1

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

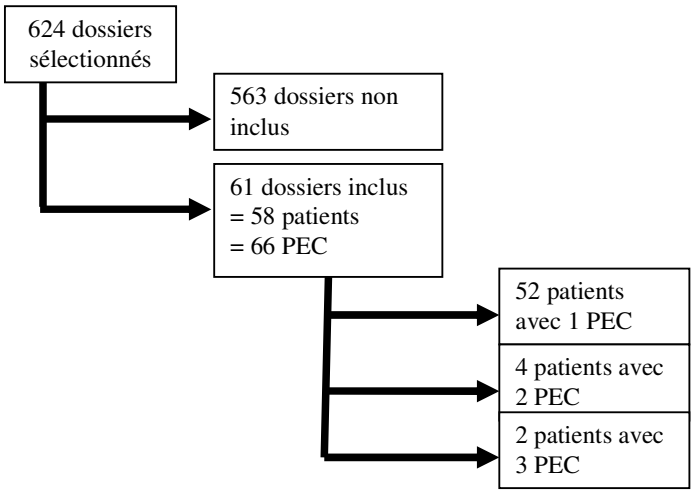

Figure 1 : diagramme de flux.

II. Description de la population étudiée :

1. Données socio-démographiques (N=58) :

L'âge moyen des patients à la date de début de la PEC était de 40 ans (minimum = 23 ans ; maximum = 64 ans).

La répartition par sexe était de 59% (34/58) d'hommes (âge moyen = 39 ans) et de 41% (24/58) de femmes (âge moyen = 42 ans).

La répartition selon la situation familiale était de 53% (31/58) de patients célibataires et 45% (26/58) de patients en couple ; non précisé : 2% (1/58).

La répartition selon le niveau d'étude était de 22% (13/58) d'études supérieures (bac +2 ou +), 17% (10/58) de niveau baccalauréat, 19% (11/58) de niveau BEP ou CAP, 9% (5/58) de niveau BEPC, 2% (1/58) de niveau primaire ; non précisé : 31% (18/58).

La répartition selon la situation professionnelle était de 48% (28/58) d'actifs, 47% (27/58) de sans emploi, 3% (2/58) de retraités ; non précisé : 2% (1/58).

La répartition selon le logement était de 72% (42/58) de logement durable indépendant, 12% (7/58) de logement durable famille/proche, 7% (4/58) de logement précaire, 9% (5/58) sans domicile.

2. Antécédents médicaux (N=58) :

a) Troubles mentaux, tentatives de suicide, comorbidités somatiques :

62% (36/58) des patients avaient un ou des antécédents de troubles mentaux.

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

Tableau 2 : antécédents de troubles mentaux (répartition par diagnostic).

	nombre de patients	%
total antécédents de troubles mentaux	36	62%
troubles de l'humeur	28	48%
troubles névrotiques	17	29%
troubles de la personnalité	8	14%
troubles de l'alimentation	2	3%
troubles délirants	2	3%

24% (14/58) des patients avaient un ou des antécédents de tentative de suicide.

38% (22/58) des patients avaient une ou des comorbidités somatiques (hors épilepsie maladie) en cours à la date de début de PEC.

Tableau 3 : principales comorbidités somatiques (répartition par diagnostic).

Principales comorbidités somatiques déclarées	nombre de patients	%
migraine	5	9%
asthme	4	7%
Dorsalgies	3	5%
sinusites chroniques	3	5%
diabète	2	3%
endométriose	2	3%

28% (16/58) des patients avaient des antécédents de troubles mentaux et des comorbidités somatiques.

28% (16/58) des patients n'avaient ni antécédent de troubles mentaux, ni comorbidité somatique.

b) Antécédents de crises d'épilepsie :

17% (10/58) des patients avaient eu une ou des crises d'épilepsie au cours de leur vie (toutes étiologies confondues).

10% (6/58) des patients avaient eu une ou des crises d'épilepsie déclarées en lien avec un sevrage de BZD.

Parmi les patients ayant eu des antécédents d'épilepsie, 20% (2/10) avaient un médicament antiépileptique en cours à la date de début de PEC.

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

c) Antécédents de PEC de troubles liés à l'usage des BZD :

19% (11/58) des patients avaient déjà été pris en charge en ambulatoire pour des troubles liés à l'usage des BZD.

26% (15/58) des patients avaient déjà eu une PEC hospitalière.

12% (7/58) des patients avaient déjà eu une PEC ambulatoire et hospitalière.

67% (39/58) des patients n'avaient aucun antécédent de PEC d'un trouble de l'usage des BZD.

d) Antécédents de troubles de l'usage de SPA (hors BZD) :

88% (51/58) des patients avaient un ou des antécédents de troubles liés à l'usage d'une SPA.

94% (15/16) des patients sans antécédent de troubles mentaux ni comorbidité somatique avaient un ou des antécédents de troubles de l'usage d'une SPA.

76% (44/58) des patients avaient un antécédent de troubles de l'usage d'une ou plusieurs SPA autres que le tabac.

Tableau 4 : antécédents de troubles de l'usage (répartition par SPA).

SPA	nombre de patients	% *
tabac	43	74%
opiacés	35	60%
alcool	19	33%
cannabis	17	29%
cocaïne	10	17%
barbiturique	1	2%

* N.B. : somme des pourcentages > à 100% du fait de la présence de polyconsommations.

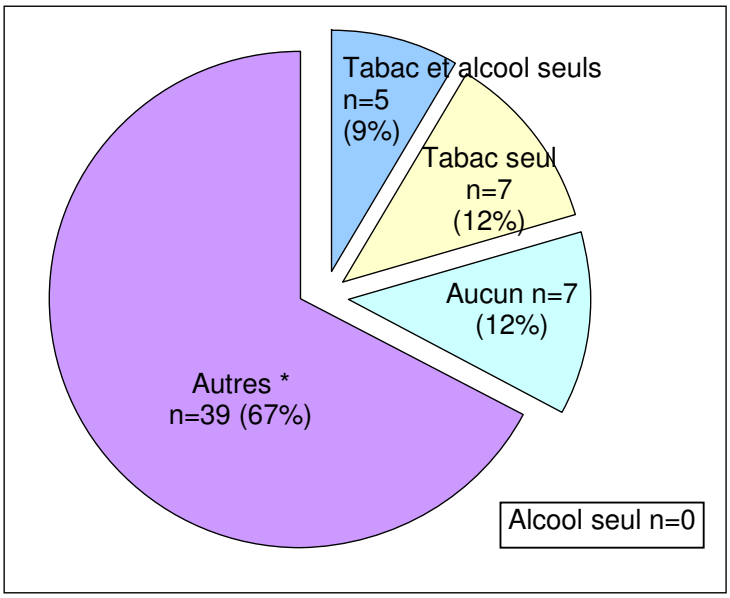

Figure 2 : nombre de patients par antécédents de trouble de l'usage de SPA (hors BZD).
* Autres = SPA hors alcool et tabac

3. SPA (hors BZD) consommées quotidiennement à la date de début de PEC (N=58) :

76% (44/58) des patients consommaient quotidiennement une SPA à la date de début de PEC ; traitements de substitution aux opiacés (TSO) non pris en compte.

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

Les 3 principales SPA consommées quotidiennement en début de PEC étaient le tabac, le cannabis et l'alcool.

Tableau 5 : SPA consommées en début de PEC.

SPA	tabac	cannabis	alcool	opiacés	cocaïne
nombre de patients	36	8	7	2	1
%	62%	14%	12%	3%	2%

45% (26/58) des patients consommaient uniquement du tabac.

3% (2/58) des patients consommaient uniquement de l'alcool.

3% (2/58) des patients consommaient uniquement de l'alcool et du tabac.

4. Traitements en cours à la date de début de PEC (N=66) :

a) Médicaments psychotropes (hors BZD) :

Dans 83% (55/66) des PEC, les patients avaient au moins un traitement psychotrope (hors BZD) en cours à la date de début de PEC. La figure 3 détaille la répartition des médicaments consommés selon leur classe ATC.

Tableau 6 : nombre de médicaments psychotropes consommés par patient.

nombre de médicaments consommés par patient	0	1	2	3	4
nombre de PEC	11	27	19	7	2
%	17%	41%	29%	11%	3%

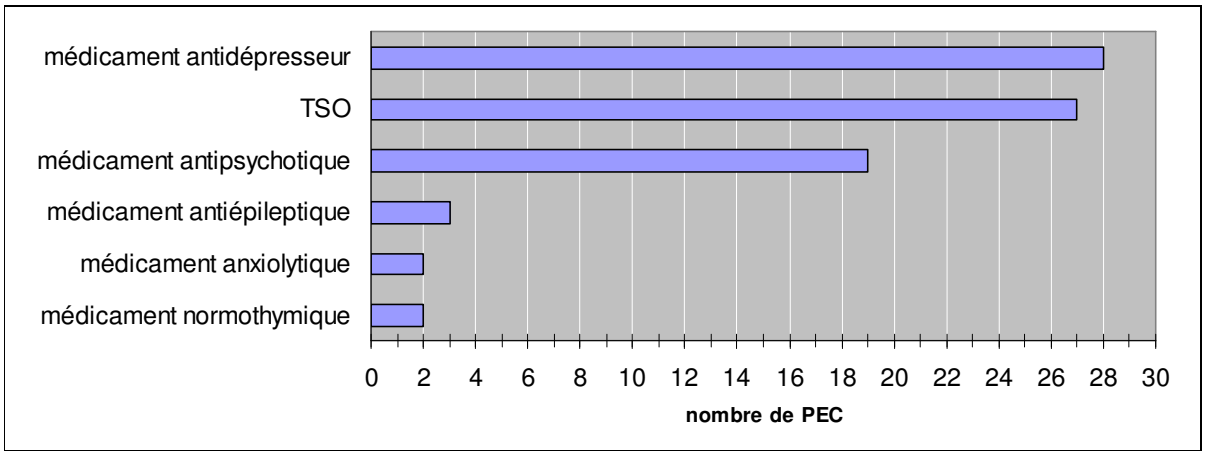

Figure 3 : classe ATC des médicaments consommés par les patients en début de PEC.

La liste des médicaments psychotropes (hors BZD) consommés à la date de début de PEC figure en Annexe V.

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

b) Traitements non médicamenteux :

Dans 42% (28/66) des PEC, les patients avaient un traitement non médicamenteux en cours à la date de début de PEC.

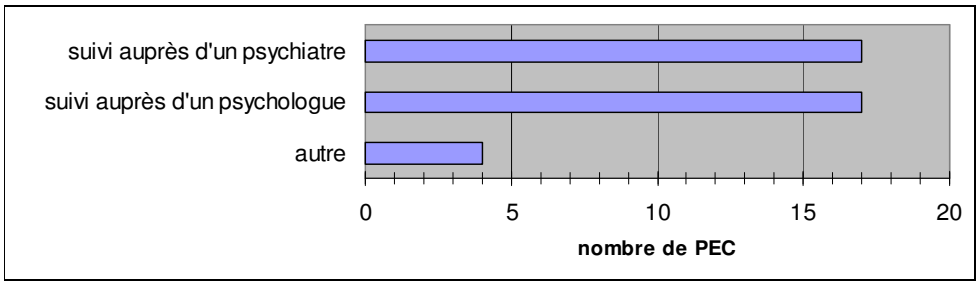

Figure 4 : nature des traitements non médicamenteux en cours en début de PEC.
autre = séances d'orthophonie, d'acupuncture, de masso-kinésithérapie, participation à des groupes de paroles.

Dans 11% (7/66) des cas, les patients n'avaient ni traitement médicamenteux, ni traitement non médicamenteux en cours à la date de début de leur PEC.

5. Objectifs des patients concernant leur consommation de BZD (N=66) :

Pour chaque PEC a été défini un objectif vis à vis des consommations de BZD. Les PEC ont été réparties selon 4 objectifs :

- la stabilisation des consommations : 14% (9/66) des PEC ;
- la diminution des consommations : 42% (28/66) des PEC ;
- l'arrêt des consommations : 38% (25/66) des PEC ;
- le maintien de l'abstinence : 6% (4/66) des PEC.

6. Consommations des BZD à la date de début de PEC (N=62) :

Sont exclues les PEC ayant pour objectif le maintien de l'abstinence (n=4).

La liste exhaustive des BZD consommées à la date de début de PEC figure en Annexe VI.

a) Nombre de molécules de BZD consommées par patient :

Les patients consommaient plus d'une BZD dans 37% (23/62) des PEC (cf. tableau 7).

Tableau 7 : nombre de molécules de BZD consommées par patient à la date de début de PEC.

nombre de molécules de BZD	1	2	3
nombre de PEC	39	21	2
%	63%	34%	3%

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

b) Doses de BZD consommées à la date de début de PEC :

La dose moyenne des BZD consommées à la date de début de PEC était de 62 mg/j équivalent diazépam (cf. tableau 8). Les doses moyennes de BZD selon le nombre de molécules consommées sont détaillées en figure 5.

Dans 74% (46/62) des cas, les doses de BZD étaient supérieures à 20 mg/j (cf. tableau 9). Lorsque le nombre de BZD consommées était supérieur à 1, les doses de BZD étaient supérieures à 20 mg/j dans 87% (20/23) des cas.

Tableau 8 : doses de BZD consommées en début de PEC (mg/j équivalent diazépam).

moyenne	médiane	[Q1 ; Q3]	minimale	maximale
61,84	47,4	[20,45 ; 75]	5	305

Tableau 9 : répartition selon les niveaux de consommations en début de PEC.

dose de BZD consommée en début de PEC (mg/j)	nombre de PEC	%
inférieure à 5	0	
entre 5 et 20	16	26%
entre 20,01 et 40	11	18%
supérieure à 40	35	56%

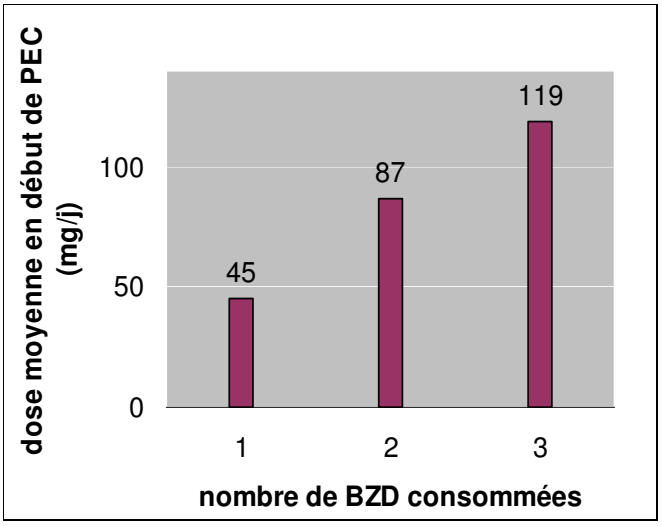

Figure 5 : dose moyenne de BZD selon le nombre de molécules de BZD consommées.

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

c) Demi-vie d'élimination des BZD consommées à la date de début de PEC :

Dans 77% (48/62) des cas, la demi-vie d'élimination des BZD consommées en début de PEC était intermédiaire ou longue.

Tableau 10 : demi-vie d'élimination des BZD consommées en début de PEC.

demi-vie	courte	intermédiaire	longue
nombre de PEC	14	29	19
%	22,6%	46,8%	30,6%

d) Tmax des BZD consommées à la date de début de PEC :

Dans 89% (55/62) des cas, le Tmax des BZD consommées était supérieur à 1 heure.

Tableau 11 : Tmax des BZD consommées en début de PEC.

Tmax (heure)	inférieur ou égal à 1	entre 1,01 et 2	supérieur à 2
nombre de PEC	7	42	13
%	11%	68%	21%

e) Consommations de BZD à la date de début de PEC selon les différents objectifs :

Tableau 12 : dose de BZD consommée en début de PEC selon les différents objectifs.

		objectif de PEC		
		stabilisation	diminution	arrêt
dose de BZD consommée en début de PEC (mg/j équivalent diazépam)	moyenne	78,9	73,84	42,26
	médiane	55	50,4	30
	[Q1 ; Q3]	[43,3 ; 80]	[29,18 ; 83,75]	[17,5 ; 49,1]
	minimale	15	5	5,2
	maximale	210	305	140

Tableau 12 bis : consommation des BZD en début de PEC selon les différents objectifs.

	objectif de PEC		
	stabilisation	diminution	arrêt
nombre total de PEC	9	28	25
doses de BZD > 40 mg/j, n/N (%)	8/9 (89%)	18/28 (64%)	9/25 (36%)
nombre de BZD > 1, n/N (%)	6/9 (67%)	9/28 (32%)	8/25 (32%)
BZD à demi-vie longue, n/N (%)	3/9 (33%)	8/28 (29%)	8/25 (32%)
BZD à demi-vie intermédiaire, n/N (%)	2/9 (22%)	14/28 (50%)	13/25 (52%)
BZD à demi-vie courte, n/N (%)	4/9 (44%)	6/28 (21%)	4/25 (16%)

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

III. Description des PEC :

1. Durée des PEC :

La durée médiane des PEC était de 13 mois.

Tableau 13 : durée des PEC au sein de la population étudiée.

	moyenne	médiane	[Q1 ; Q3]	minimale	maximale
(semaine)	81,71	56,29	[30,47 ; 96,43]	12,29	344,86
(mois)	18,79	12,94	[7,01 ; 22,18]	2,83	79,31

2. Fréquence des consultations médicales :

Les patients ont eu au moins une consultation médicale par mois dans 76% (50/66) des cas.

3. Utilisation de traitements autres que BZD :

a) Traitements médicamenteux :

Des traitements médicamenteux ont été prescrits au cours de 79% (52/66) des PEC. Les patients avaient un médicament psychotrope en cours à la date de début de PEC dans 79% (11/14) des PEC au cours desquelles aucun médicament n'a été prescrit.

Au total, 109 médicaments ont été prescrits, dont 91 médicaments psychotropes, 6 antihistaminiques à usage systémique, 4 médicaments de phytothérapie, 4 compléments alimentaires, 3 bêtabloquants non sélectifs, 1 médicament homéopathique. Les 3 médicaments les plus prescrits étaient la cyamémazine, l'hydroxyzine et la paroxétine. La liste exhaustive des médicaments prescrits en cours de PEC figure en Annexe VII. La figure 6 détaille la répartition des médicaments psychotropes consommés en cours de PEC selon leur classe ATC.

Les principales indications déclarées des médicamenteux prescrits en cours de PEC étaient :
- le traitement de troubles anxieux, dans 62% (32/52) des cas ;
- le traitement de troubles de l'humeur, dans 38% (20/52) des cas ;
- le traitement de troubles du sommeil dans 29% (15/52) des cas.

Le détail des médicaments prescrits par indications figure en Annexe VIII.

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

66% (21/32) des médicaments utilisés pour le traitement de troubles anxieux ont été prescrits chez des patients n'ayant pas d'antécédent déclaré de trouble névrotique.
30% (6/20) des traitements utilisés pour le traitement de troubles de l'humeur ont été prescrits chez des patients n'ayant pas d'antécédent déclaré de trouble de l'humeur.

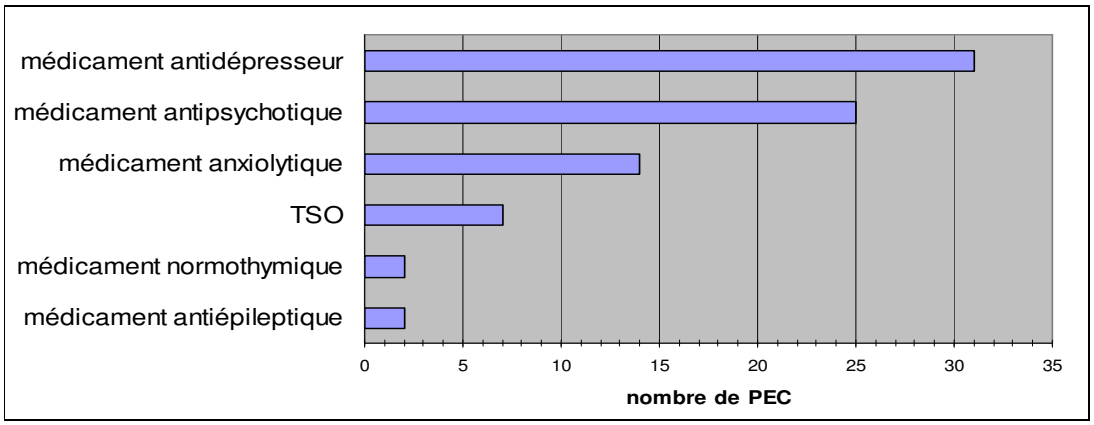

Figure 6 : classe ATC des médicaments psychotropes prescrits en cours de PEC.
N.B. : le nombre total de PEC diffère du nombre total de médicaments prescrits car pour 1 PEC 1 seul médicament par classe ATC a été comptabilisé (soit maximum 6 médicaments par PEC).

❖ *Médicaments antiépileptiques :*

Des médicaments antiépileptiques ont été prescrits au cours de 3% (2/66) des PEC. La dose de BZD consommée à la date de début de ces PEC était en moyenne de 58mg/j équivalent diazépam. Au total, un traitement antiépileptique a été prescrit avant ou au cours de 8% (5/66) des PEC.

❖ *TSO :*

Concernant les patients initialement sous TSO (n=27), une augmentation de leur traitement de substitution a été effectuée dans 22% (6/27) des cas au cours de leur PEC, et un traitement par buprénorphine a été remplacé par de la méthadone dans 8% (1/13) des cas.

b) Traitements non médicamenteux :

Des traitements non médicamenteux ont été suivis au cours de 44% (29/66) des PEC. Concernant le reste des PEC, un traitement non médicamenteux était en cours à la date de début de PEC dans 35% (13/37) des cas.

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

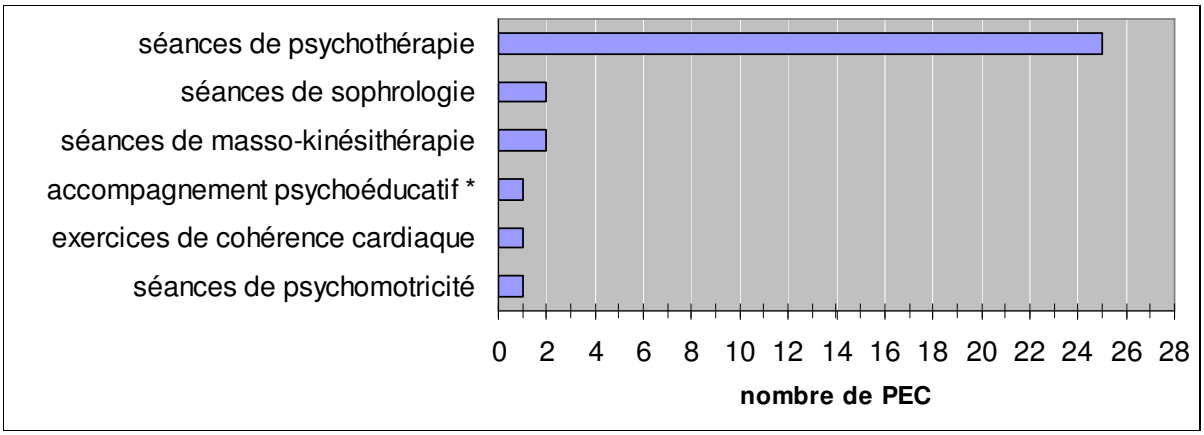

Figure 7 : nature des traitements non médicamenteux en cours de PEC.
*passage à domicile d'un intervenant social pour la gestion de la vie au quotidien

c) Association de traitements médicamenteux et non médicamenteux :

Des traitements médicamenteux et non médicamenteux ont été associés dans 30% (20/66) des PEC.

4. Délivrance fractionnée (N=62) :

Sont exclues les PEC pour maintien de l'abstinence (n=4).

Une délivrance fractionnée des BZD a été instaurée dans 37% (23/62) des PEC.
La délivrance était quotidienne dans 22% (5/23) des cas, hebdomadaire dans 61% (14/23) des cas et bimensuelle dans 17% (4/23) des cas. La délivrance s'est faite en pharmacie dans 61% (14/23) des cas et en CSAPA dans 39% (9/23) des cas.

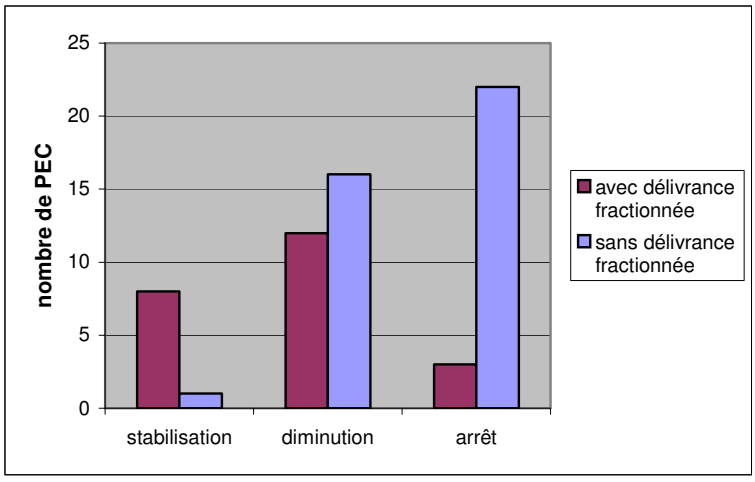

Figure 8 : mise en place d'une délivrance fractionnée des BZD selon les objectifs de PEC.

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

5. Protocole de soins (N=62) :

Sont exclues les PEC pour maintien de l'abstinence (n=4).

Un protocole de soins, avec détermination d'un médecin prescripteur et d'une pharmacie de référence, a été mis en place dans 5% (3/62) des PEC.

6. Adaptation du traitement BZD (N=62) :

Sont exclues les PEC pour maintien de l'abstinence (n=4).

a) Augmentation initiale des doses :

Une augmentation initiale des doses a été effectuée au cours de 19% (12/62) des PEC.

b) Changement de BZD :

Un changement de BZD a été effectué dans 24% (15/62) des PEC. La demi-vie d'élimination de la BZD initiale était courte dans 27% (4/15) des cas, intermédiaire dans 40% (6/15) des cas et longue dans 33% (5/15) des cas. 80% (12/15) des BZD nouvellement prescrites avaient une demi-vie longue (cf. tableau 14). 29% (4/14) des BZD à demi-vie courte consommées à la date de début de PEC ont été remplacées par une BZD à demi-vie longue.
Le tableau 15 liste les BZD introduites lors d'un changement de BZD en cours de PEC.

Tableau 14 : répartition des BZD nouvellement introduites par demi-vie d'élimination selon la demi-vie des BZD initiales.

		demi-vie des BZD introduites		
		courte (n=1)	intermédiaire (n=2)	longue (n=12)
demi-vie des BZD initiales	courte	0	0	4
	intermédiaire	0	1	5
	longue	1	1	3

Tableau 15 : BZD introduites lors d'un changement de BZD.

DCI	nombre de PEC
diazépam	7
prazépam	3
alprazolam	1
bromazépam	1
clorazépate	1
loflazépate	1
oxazépam	1

Le changement de BZD a été effectué sans période de chevauchement des molécules interverties dans 80% (12/15) des cas. Le changement s'est fait à posologie inférieure dans 67% (10/15) des cas.

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

Tableau 16 : diminution des doses de BZD après un changement de molécules à posologie inférieure sans période de chevauchement.

diminution des doses de BZD après changement (mg/j équivalent diazépam)				
moyenne	médiane	[Q1 ; Q3]	minimale	maximale
27,26	29,1	[15 ; 37,5]	15	55

c) Regroupement du traitement sur 1 BZD :

Lorsque 2 ou 3 différentes molécules de BZD étaient consommées à la date de début de PEC, un regroupement des BZD sur une même molécule s'est effectué dans 57% (13/23) des cas. Le regroupement s'est fait à posologie inférieure dans 92% (12/13) des cas.

Tableau 17 : diminution des doses de BZD après un regroupement à posologie inférieure.

diminution des doses de BZD après regroupement (mg/j équivalent diazépam)				
moyenne	médiane	[Q1 ; Q3]	minimale	maximale
19,37	21,25	[10 ; 30]	0,2	45

d) Ajout de BZD :

Un ajout d'une ou plusieurs molécules de BZD a été effectué dans 11% (7/62) des PEC. Pour ces PEC, la dose de BZD consommée en début de PEC était en moyenne de 89 mg/j équivalent diazépam, et le nombre de BZD consommées en début de PEC était de 1 dans 71% (5/7) des cas. Pour les 2 PEC ayant initialement 2 BZD, un regroupement avait précédé l'ajout d'une nouvelle BZD. Une augmentation des posologies était concomitante à l'ajout d'une BZD dans 43% (3/7) des cas. Parmi les 14 BZD introduites au cours de ces 7 PEC, 4 avaient une demi-vie d'élimination longue, 5 avaient une demi-vie intermédiaire, et 5 avaient une demi-vie courte. Pour tous ces cas, les BZD ajoutées avaient une demi-vie différente de celles déjà prescrites.

e) Diminution des doses de BZD :

Une diminution de doses des BZD a été effectuée dans 92% (57/62) des PEC, soit 78% (7/9) des PEC avec un objectif de stabilisation, 96% (27/28) des objectifs de diminution, et 92% (23/25) des objectifs d'arrêt.

7. Protocole de décroissance (N=50) :

Sont exclues les PEC avec un objectif de stabilisation ou maintien de l'abstinence, et les PEC avec un objectif de diminution ou d'arrêt sans décroissance effectuée en cours de PEC (n=16).

En considérant les valeurs médianes, les doses de BZD ont été diminuées de 8 mg/j équivalent diazépam toutes les 8 semaines (cf. tableaux 18 et 19).

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

a) Protocole de décroissance selon les doses de BZD consommées à la date de début de PEC :

Tableau 18 : durée moyenne des paliers selon la dose de BZD consommée en début de PEC.
Non évaluable pour 6 PEC.

			doses de BZD consommées en début de PEC (mg/j équivalent diazépam)		
			≤ 20	entre 20,01 et 40	supérieures à 40
Nombre de PEC		total = 44	12	9	23
durée moyenne des paliers (semaine)	moyenne	13,15	10,85	16,28	13,13
	médiane	8,25	7	8	10
	[Q1 ; Q3]	[6,38 ; 13,5]	[5; 9,5]	[7; 11,5]	[6,75; 17,5]
	minimale	0,5	2,25	0,5	2
	maximale	83,5	38,5	83,5	33

Tableau 19 : diminution moyenne des doses de BZD par palier selon la dose de BZD consommée en début de PEC.

			doses des BZD consommées en début de PEC (mg/j équivalent diazépam)		
			≤ 20	entre 20,01 et 40	supérieures à 40
Nombre de PEC		total = 50	15	11	24
diminution moyenne des doses (mg/j équivalent diazépam)	moyenne	11,06	3,86	10,24	15,94
	médiane	8,14	3,88	10	14,8
	[Q1 ; Q3]	[4,66 ; 15,45]	[2,3 ; 4,75]	[7,3 ; 12,3]	[8,14 ; 20,83]
	minimale	1	1	4	4,55
	maximale	35	10	20	35

b) Durée moyenne des paliers selon la diminution moyenne des doses de BZD :

Tableau 20 : durée moyenne des paliers selon la diminution moyenne des doses (non évaluable dans 6 PEC).

		durée moyenne des paliers (semaine)				
		moyenne	médiane	[Q1 ; Q3]	durée minimale	durée maximale
diminution moyenne des doses par palier (mg/j éq. diaz.)	inférieure à 5 (n=13)	10,71	7	[6 ; 9,25]	2,25	38,5
	entre 5 et 8 (n=9)	18,5	7	[6,5 ; 11,5]	4	83,5
	entre 8,01 et 15 (n=10)	11,6	10,5	[7,25 ; 14,25]	0,5	31,5
	supérieure à 15 (n=12)	13,08	9,25	[7 ; 19,5]	2	31

éq. diaz.= équivalent diazépam

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

c) Vitesse théorique de décroissance des doses de BZD :

Tableau 21 : vitesse théorique de décroissance des doses selon les doses de BZD consommées à la date de début de PEC (non évaluable dans 6 PEC).

		Vitesse théorique de décroissance (mg/j/semaine)				
		moyenne	médiane	[Q1 ; Q3]	minimale	maximale
doses de BZD consommées en début de PEC (mg/j éq. diaz.)	entre 5 et 20 (n=12)	0,43	0,35	[0,19 ; 0,62]	0,09	1
	entre 20,01 et 40 (n=9)	3,32	1,07	[0,63 ; 1,54]	0,09	21,8
	supérieure à 40 (n=23)	2,48	0,93	[0,70 ; 2,34]	0,15	13,75
ensemble des PEC	n=44	2,09	0,76	[0,50 ; 1,61]	0,09	21,8

éq. diaz.= équivalent diazépam

d) Durée théorique de la décroissance des doses de BZD (objectifs d'arrêt uniquement) :

Tableau 22 : durée théorique de la décroissance des doses de BZD des PEC avec objectif d'arrêt (non évaluable dans 3 PEC)**.**

		durée théorique de la décroissance (semaine)				
		moyenne	médiane	[Q1 ; Q3]	minimale	maximale
doses de BZD en début de PEC (mg/j éq. diaz.)	entre 5 et 20 (n=8)	45,9	33,09	[29,18 ; 49]	15	116,67
	entre 20.01 et 40 (n=5)	20,3	26	[11,67 ; 28]	1,5	34,34
	supérieure à 40 (n=7)	78,45	84	[47,98 ; 99,54]	8	162,09
ensemble des PEC	n=20	50,89	33,76	[26,72 ; 74,02]	1,5	162,09

éq. diaz.= équivalent diazépam

e) Utilisation d'une solution buvable de BZD :

Une solution buvable de BZD a été utilisée dans 12% (6/50) des PEC.

8. Inobservance des interventions proposées (N=66) :

Une inobservance a été déclarée dans 14% (9/66) des PEC.

Les types d'interventions non observées ont été les suivants :

- traitements non médicamenteux (n=6 PEC) ;
- traitements médicamenteux (n=4 PEC) ;
- protocole de décroissance (n=1 PEC).

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

9. Tableau récapitulatif des PEC selon les objectifs :

Tableau 23 : description des PEC selon les différents objectifs.

	objectif				
	stabilisation	diminution	arrêt	maintien de l'abstinence	ensemble des PEC
Nombre de PEC	9	28	25	4	66
Durée médiane de PEC					
semaine	53,43	70,215	52,57	35,5	56,29
mois	12,29	16,145	12,09	8,165	12,94
Au moins une consultation médicale par mois, n/N (%)	9/9 (100%)	21/28 (75%)	16/25 (64%)	4/4 (100%)	50/66 (76%)
Traitement hors BZD en cours de PEC :					
- médicamenteux, n/N (%)	6/9 (67%)	23/28 (82%)	19/25 (76%)	4/4 (100%)	52/66 (79%)
- non médicamenteux, n/N (%)	7/9 (78%)	10/28 (36%)	9/25 (36%)	3/4 (75%)	29/66 (44%)
- médicamenteux et non médicamenteux, n/N (%)	5/9 (56%)	7/28 (25%)	5/25 (20%)	3/4 (75%)	20/66 (30%)
Délivrance fractionnée des BZD, n/N (%)	8/9 (89%)	12/28 (43%)	3/25 (12%)		23/62 (37%)
Protocole de soins, n/N (%)	2/9 (22%)	1/28 (4%)	0		3/62 (5%)
Augmentation initiale des doses de BZD, n/N (%)	2/9 (22%)	6/28 (21%)	4/25 (16%)		12/62 (19%)
Remplacement d'une BZD à demi-vie courte par une BZD à demi-vie longue, n/N (%)	1/4 (25%)	2/6 (33%)	1/4 (25%)		4/14 (29%)
Regroupement des BZD si nombre de BZD initial > 1, n/N (%)	1/6 (17%)	6/9 (67%)	6/8 (75%)		13/23 (57%)
Ajout de BZD, n/N (%)	0	6/28 (21%)	1/25 (4%)		7/62 (11%)
Diminution des doses de BZD, n/N (%)	7/9 (78%)	27/28 (96%)	23/25 (92%)		57/62 (92%)
Protocole de décroissance :					
- durée moyenne des paliers (médiane) (semaines)		8,25	7,75		8,25
- diminution moyenne des doses par paliers (médiane) (mg/j équivalent diazépam)		8,75	7,5		8,14
- vitesse théorique de décroissance (médiane) (mg/j/semaine)		0,83	0,64		0,76
Inobservance des interventions, n/N (%)	1/9 (11%)	5/28 (18%)	3/25 (12%)	0	9/66 (14%)

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

10. Bilan de fin de PEC :

a) Demi-vie d'élimination, Tmax et nombre de molécules des dernières BZD consommées (N=62) :

Sont exclues les PEC ayant pour objectif le maintien de l'abstinence.

La liste des BZD consommées en fin de PEC, avant éventuel arrêt des consommations, figure en Annexe IX.

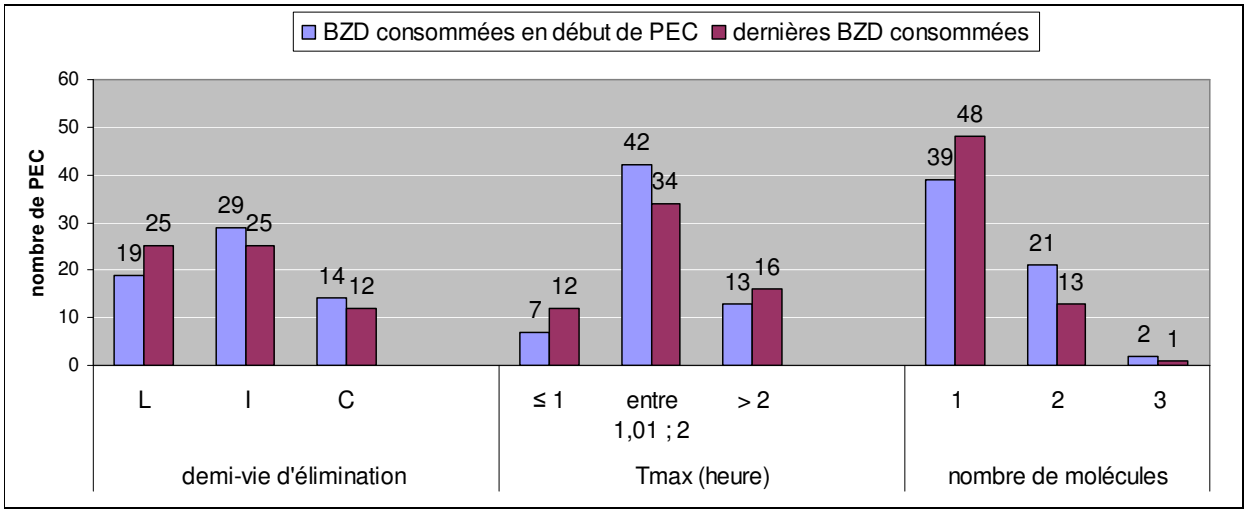

Figure 9 : comparaison entre les BZD consommées à la date de début de PEC et les dernières BZD consommées.
N=62 PEC. PEC pour maintien de l'abstinence exclues.
L=longue, I=intermédiaire, C=courte.

b) Statut des consommations à la date de fin de PEC (N=66) :

A la date de fin de PEC, des consommations de BZD ont été déclarées dans 85% (56/66) des PEC. Des surconsommations ou rechutes ont été déclarées dans 14% (9/66) des PEC. La répartition des statuts de consommations selon les objectifs est détaillée dans le tableau 24.

Tableau 24 : répartition des PEC par objectif selon le statut des consommations de BZD en fin de PEC.

		statut des consommations de BZD à la date de fin de PEC					
		stabilisées	diminuées	arrêtées	abstinence maintenue	rechute	surconsommations
Objectif de PEC	stabilisation	3	3	0	0	0	3
	diminution	7	19	0	0	0	2
	arrêt	4	11	7	0	0	3
	maintien de l'abstinence	0	0	0	3	1	0

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

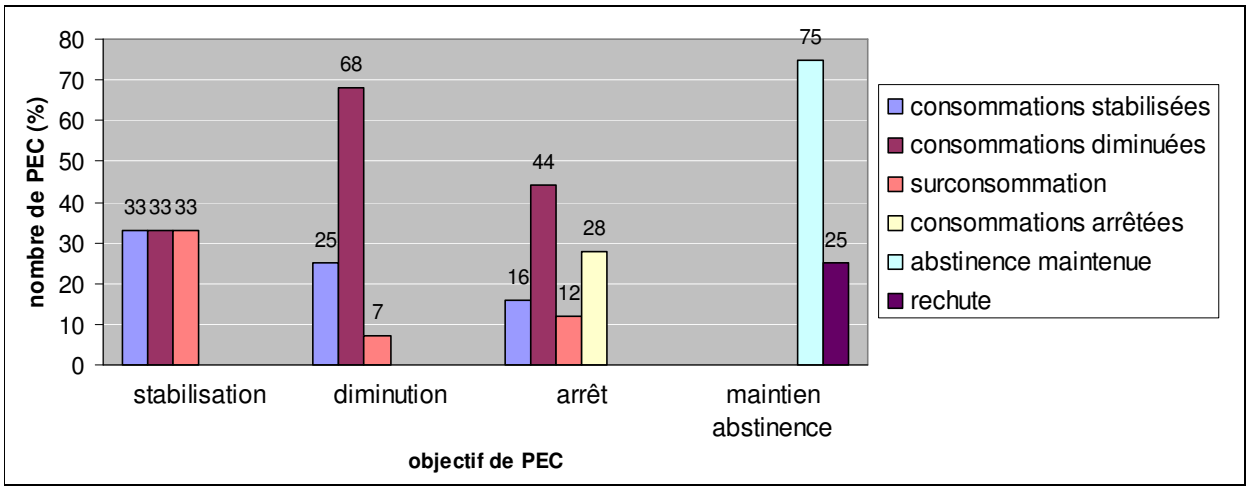

Figure 10 : répartition des PEC (en %) par objectif selon le statut des consommations de BZD à la date de fin de PEC.

c) Comparaison des doses de BZD consommées à la date de début (N=62) et de fin de PEC (N=55) :

Sont exclues les PEC avec pour objectif le maintien de l'abstinence et les PEC avec consommations de BZD arrêtées à la date de fin de PEC.

Tableau 25 : comparaison des doses de BZD consommées en début et en fin de PEC.

dose de BZD consommée (mg/j équivalent diazépam)	Date de début de PEC	Date de fin de PEC
moyenne	61,84	49,03
médiane	47,4	35
[Q1 ; Q3]	[20,45 ; 75]	[15,7 ; 75]
minimale	5	1,6
maximale	305	225

d) Pourcentage de réduction des doses de BZD consommées à la date de fin de PEC (N=55) :

Sont exclues les PEC avec pour objectif le maintien de l'abstinence et les PEC avec consommations de BZD arrêtées à la date de fin de PEC.

A la date de fin de PEC, le pourcentage de réduction des doses de BZD des PEC pour lesquelles persistait une consommation était de 30% (valeur médiane) par rapport aux doses consommées à la date de début de PEC. Des augmentations de doses, jusqu'à plus 167% de la dose initialement consommée, ont également été observées (cf. tableau 26).

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

Tableau 26 : pourcentage de réduction des doses consommées en fin de PEC, par rapport aux consommations initiales, selon les différents objectifs.
PEC avec arrêt complet des BZD exclues.

			objectif		
		ensemble PEC	stabilisation	diminution	arrêt
pourcentage de réduction (%)	moyenne	15	-10*	27	11
	médiane	30	14	31	37
	[Q1 ; Q3]	[0 ; 60]	[-23* ; 23]	[0 ; 60]	[0 ; 60]
	minimal	-167*	-167*	-100*	-167*
	maximal	96	80	96	80

* les valeurs négatives correspondent à des augmentations de doses.

e) Statut du suivi médical à la date de fin de PEC (N=66) :

A la date de fin de PEC, 17% (11/66) des PEC ont été finalisées, 41% (27/66) des PEC étaient toujours en cours, 8% (5/66) des PEC ont été relayées auprès du médecin traitant et une hospitalisation a été nécessaire dans 17% (11/66) des cas. Le taux de perdus de vue était de 18% (12/66). Le tableau 27 détaille les doses moyennes de BZD consommées à la date de début et de fin de PEC selon les différents statuts du suivi médical en fin de PEC.

Tableau 27 : comparaison des doses moyennes de BZD consommées en début et fin de PEC selon le statut du suivi à la date de fin de PEC.

		dose moyenne de BZD en début de PEC (mg/j éq. diaz.)	dose moyenne de BZD en fin de PEC (mg/j éq. diaz.)
statut du suivi médical à la date de fin de PEC	finalisé	46,65	44,86
	en cours	71,33	49,84
	relais MT	46	30,47
	hospitalisation	97,59	88,37
	perdu de vue	25,55	18,29

MT=médecin traitant, éq. diaz. = équivalent diazépam.

f) Survenue de crises d'épilepsie :

La survenue d'une ou plusieurs crises d'épilepsie a été déclarée au cours de 5% (3/66) des PEC. La survenue de crises d'épilepsie a été considérée comme favorisée par le sevrage de BZD dans 1 seule de ces PEC.

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

g) Bilan des consommations de BZD en fin de PEC selon les objectifs :

Cf. tableaux 12 et 12 bis page 52 pour la comparaison des consommations de BZD en début de PEC.
Sont exclues les PEC avec pour objectif le maintien de l'abstinence.

Tableau 28 : consommations des BZD à la date de fin de PEC selon les différents objectifs (n=62 PEC).
En cas de consommations arrêtées en fin de PEC, les dernières BZD consommées ont été prises en comptes.

	objectif de PEC			
	stabilisation	diminution	arrêt	Total
Nombre de PEC	9	28	25	62
nombre de BZD > 1, n/N (%)	5/9 (56%)	7/28 (25%)	2/25 (8%)	14/62 (23%)
BZD à demi-vie longue, n/N (%)	2/9 (22%)	14/28 (50%)	9/25 (36%)	25/62 (40%)
BZD à demi-vie intermédiaire, n/N (%)	4/9 (44%)	11/28 (39%)	10/25 (40%)	25/62 (40%)
BZD à demi-vie courte, n/N (%)	3/9 (33%)	3/28 (11%)	6/25 (24%)	12/62 (19%)

Tableau 29 : doses de BZD consommées à la date de fin de PEC selon les différents objectifs (n=55 PEC).

		objectif de PEC		
		stabilisation, N=9	diminution, N=28	arrêt, N=18
dose de BZD en fin de PEC, mg/j équivalent diazépam	moyenne	64,73	49,06	41,11
	médiane	50	32,5	18,2
	[Q1 ; Q3]	[40 ; 71,8]	[16,4 ; 76,25]	[7,975 ; 67,15]
	minimale	30	1,6	2,5
	maximale	180	225	150
doses > à 40 mg/j, n/N (%)		6/9 (67%)	11/28 (39%)	6/18 (33%)

N.B. : les PEC avec consommations de BZD arrêtées à la date de fin de PEC ont été exclues.

IV. Evaluations des PEC :

1. Taux de réussite des PEC :

Les objectifs fixés par les patients ont été atteints dans 52% (34/66) des cas soit :

- 75 % (3/4) des objectifs de maintien de l'abstinence ;
- 67% (6/9) des objectifs de stabilisation ;
- 64 % (18/28) des objectifs de diminution ;
- 28% (7/25) des objectifs d'arrêt des consommations de BZD.

Les taux de réussite ont été calculés à partir du statut des consommations de BZD à la date de fin de PEC en tenant compte des PEC ayant abouti à une hospitalisation (cf. Annexe X).

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

Si l'on fait l'hypothèse que toutes les PEC en cours de suivi (n=27) ont atteint leur objectif et que celles des patients perdus de vue (n=12) ne l'ont pas, le taux de réussite des PEC étudiées est de 61% (40/66), cf. tableau 30.

Tableau 30 : répartition des PEC par statut du suivi médical en fin de PEC selon l'atteinte des objectifs.

	statut du suivi médical à la date de fin de PEC				
	finalisé (N=11)	en cours (N=27)	relais MT (N=5)	hospitalisation (N=11)	perdu de vue (N=12)
objectif atteint, n/N (%)	9/11 (82%)	17/27 (63%)	4/5 (80%)		4/12 (33%)
objectif non atteint, n/N (%)	2/11 (18%)	10/27 (37%)	1/5 (20%)	11/11 (100%)	8/12 (67%)

MT = médecin traitant.

La médiane des pourcentages de réduction des doses de BZD, pour les PEC ayant atteint leur objectif de diminution des consommations, était de 44%, par rapport aux doses de BZD consommées à la date de début de PEC (cf. tableau 31).

Tableau 31 : pourcentages de réduction des doses de BZD consommées en fin de PEC, par rapport aux consommations initiales, selon l'atteinte des objectifs. (Objectifs d'arrêt des consommations exclus)

		stabilisation		diminution	
		objectif atteint	objectif non atteint	objectif atteint	objectif non atteint
Pourcentage de réduction (%)	moyenne	6	-43*	51	-17*
	médiane	8	14	44	-3*
	[Q1 ; Q3]	[-17* ; 31]	[-76* ; 19]	[30 ; 64]	[-30* ; 0]
	minimal	-72*	-167*	21	-100*
	maximal	80	23	96	70

* les valeurs négatives correspondent à des augmentations de doses.

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

2. Comparaison des PEC selon l'atteinte des objectifs :

Tableau 32 : comparaison des PEC selon l'atteinte des objectifs.
Doses de BZD exprimées en mg/j équivalent diazépam.

Tableau 32a : pour l'ensemble des PEC (N=66)

	Objectif atteint, N=34	objectif non atteint, N=32
Durée médiane de PEC semaine	66,14	50
mois	15,21	11,5
Fréquence des consultations médicales ≥ 1 consultation par mois, n/N (%)	28/34 (82%)	22/32 (69%)
< 1 consultation par mois, n/N (%)	6/34 (18%)	10/32 (31%)
Traitement en cours de PEC médicamenteux (hors BZD), n/N (%)	29/34 (85%)	23/32 (72%)
non médicamenteux, n/N (%)	18/34 (53%)	11/32 (34%)
médicamenteux et non médicamenteux, n/N (%)	14/34 (41%)	6/32 (19%)
Inobservance, n/N (%)	6/34 (18%)	3/32 (9%)

Tableau 32b : pour les PEC avec objectif de stabilisation, diminution ou arrêt des BZD (N=62)

	Objectif atteint, N=31	objectif non atteint, N=31
dose de BZD médiane en début de PEC (mg/j)	50	40
doses de BZD en début de PEC > 40 mg/j, n/N (%)	21/31 (68%)	14/31 (45%)
dose de BZD médiane en fin de PEC (mg/j) (PEC avec consommations arrêtées de BZD exclues)	35	40
délivrance fractionnée, n/N (%)	16/31 (52%)	7/31 (23%)
protocole de soins, n/N (%)	3/31 (10%)	0
augmentation initiale des doses, n/N (%)	2/31 (6%)	10/31 (32%)
nombre de molécules des dernières BZD prescrites > 1, n/N (%)	7/31 (23%)	7/31 (23%)
Demi-vie des dernières BZD prescrites : longue, n/N (%)	13/31 (42%)	12/31 (39%)
intermédiaire, n/N (%)	12/31 (39%)	13/31 (42%)
courte, n/N (%)	6/31 (19%)	6/31 (19%)

Tableau 32c : pour les PEC avec un protocole de décroissance (N=50)

	objectif atteint, N=25	objectif non atteint, N=25
durée moyenne des paliers (médiane, en semaine)	9	8
diminution moyenne des doses par palier (médiane, en mg/j)	8,75	8,125
vitesse théorique de décroissance (médiane, en mg/j/semaine)	0,8	0,75

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

a) Evaluation de la fréquence des consultations médicales :

Tableau 33 : comparaison des taux de réussite selon la fréquence des consultations médicales.

	≥ 1 consultation par mois (N=50)	moins d'une consultation par mois (N=16)
objectif atteint, n/N (%)	28/50 (56%)	6/16 (37,5%)
objectif non atteint, n/N (%)	22/50 (44%)	10/16 (62,5%)

b) Evaluation de l'utilisation de traitements (hors BZD) en cours de PEC :

Tableau 34 : comparaison des taux de réussite parmi les PEC avec ou sans *traitements médicamenteux*.

	traitement médicamenteux (N=52)	absence de traitement médicamenteux (N=14)
objectif atteint, n/N (%)	29/52 (56%)	5/14 (36%)
objectif non atteint, n/N (%)	23/52 (44%)	9/14 (64%)

Tableau 35 : comparaison des taux de réussite parmi les PEC avec ou sans *traitements non médicamenteux.*

	traitement non médicamenteux (N=29)	absence de traitement non médicamenteux (N=37)
objectif atteint, n/N (%)	18/29 (62%)	16/37 (43%)
objectif non atteint, n/N (%)	11/29 (38%)	21/37 (57%)

Tableau 36 : comparaison des taux de réussite parmi les PEC avec ou sans *association de traitements médicamenteux et non médicamenteux.*

	association de traitements (N=20)	absence d'association de traitements (N=46)
objectif atteint, n/N (%)	14/20 (70%)	20/46 (43%)
objectif non atteint, n/N (%)	6/20 (30%)	26/46 (57%)

c) Evaluation de la mise en place d'une délivrance fractionnée des BZD :

Tableau 37 : comparaison des taux de réussite parmi les PEC avec ou sans mise en place d'une délivrance fractionnée des BZD.

	avec délivrance fractionnée (N=23)	sans délivrance fractionnée (N=39)
objectif atteint, n/N (%)	16/23 (70%)	15/39 (38%)
objectif non atteint, n/N (%)	7/23 (30%)	24/39 (62%)

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

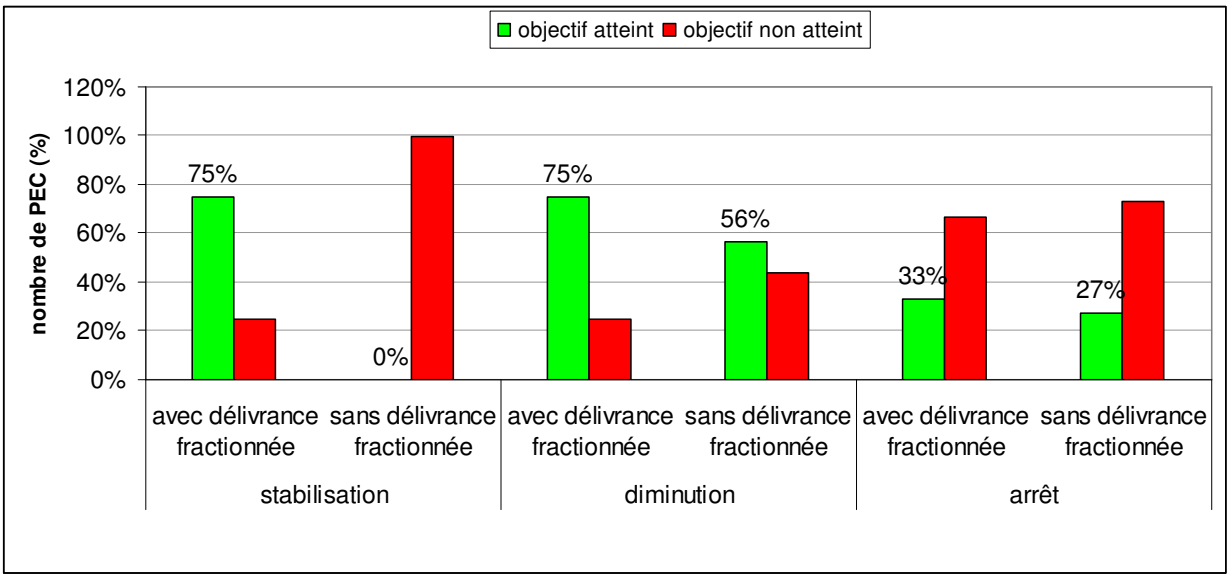

Figure 11 : comparaison des taux de réussite parmi les PEC avec ou sans mise en place d'une délivrance fractionnée des BZD, selon les différents objectifs.

d) Evaluation de la mise en place d'un protocole de soins :

Tableau 38 : comparaison des taux de réussite parmi les PEC avec ou sans mise en place d'un protocole de soins.

	avec protocole de soins (N=3)	sans protocole de soins (N=59)
objectif atteint, n/N (%)	3/3 (100%)	28/59 (47%)
objectif non atteint, n/N (%)	0	31/59 (53%)

e) Evaluation de l'utilisation de BZD à demi-vie longue :

Tableau 39 : comparaison des taux de réussite parmi les PEC selon la demi-vie d'élimination des dernières BZD consommées.

	demi-vie longue (N=25)	demi-vie courte ou intermédiaire (N=37)
objectif atteint, n/N (%)	13/25 (52%)	18/37 (49%)
objectif non atteint, n/N (%)	12/25 (48%)	19/37 (51%)

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

f) Evaluation des Tmax des BZD consommées :

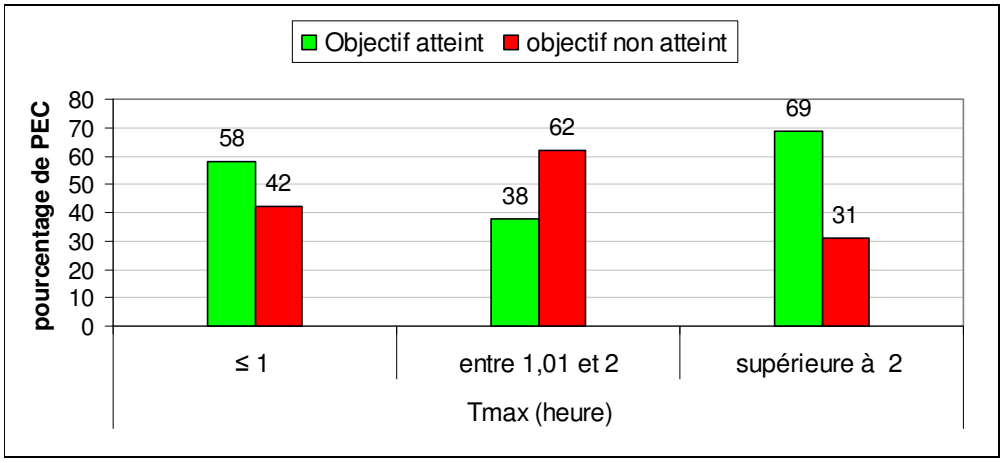

Figure 12 : comparaison des taux de réussite parmi les PEC selon le Tmax des dernières BZD consommées.

g) Evaluation du nombre de molécules de BZD consommées :

Tableau 40 : comparaison des taux de réussite parmi les PEC selon le nombre de molécules des dernières BZD consommées.

	nombre = 1 (N=48)	nombre supérieur à 1 (N=14)
objectif atteint, n/N (%)	24/48 (50%)	7/14 (50%)
objectif non atteint, n/N (%)	24/48 (50%)	7/14 (50%)

3. Evaluation des protocoles de décroissance (N=50) :

a) Description des protocoles selon l'atteinte des objectifs :

Tableau 41 : comparaison des durées moyennes des paliers et des diminutions moyennes de doses par palier selon l'atteinte des objectifs.

		objectif atteint	objectif non atteint
Durée moyenne des paliers (semaine)	moyenne	15,31	10,79
	médiane	9	8
	[Q1 ; Q3]	[5 ; 17]	[7 ; 12]
	minimale	0,5	2
	maximale	83,5	33
Diminution moyenne des doses (mg/j équivalent diazépam)	moyenne	11,17	10,95
	médiane	8,75	8,13
	[Q1 ; Q3]	[5 ; 16,5]	[4,45 ; 13,4]
	minimale	1	1,35
	maximale	27,5	35

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

Tableau 42 a : comparaison *des durées moyennes des paliers* selon l'atteinte des objectifs et la dose de BZD consommée à la date de début de PEC.

		objectif atteint			objectif non atteint		
		dose de BZD en début de PEC			dose de BZD en début de PEC		
		≤ 20	entre 20,01 et 40	> 40	≤ 20	entre 20,01 et 40	> 40
Durée moyenne des paliers (semaine)	moyenne	11,75	26,13	13,5	10,21	8,4	12,56
	médiane	5	10,25	10	7	7	8,5
	[Q1 ; Q3]	[5 ; 8]	[6,88 ; 29,5]	[6,63 ; 18]	[6,5 ; 9,75]	[7 ; 8]	[7 ; 16]
	minimale	2,25	0,5	2	5	7	2
	maximale	38,5	83,5	31,5	27	13	33

Tableau 42 b : comparaison des *diminutions moyennes de doses par palier* selon l'atteinte des objectifs et la dose de BZD consommée à la date de début de PEC.

		objectif atteint			objectif non atteint		
		dose de BZD en début de PEC			dose de BZD en début de PEC		
		≤ 20	entre 20,01 et 40	> 40	≤ 20	entre 20,01 et 40	> 40
diminution moyenne de doses (mg/j éq. diaz.)	moyenne	3,27	7,88	15,21	4,25	11,59	17,16
	médiane	3,8	7,3	15,6	3,88	11,2	12
	[Q1 ; Q3]	[1,58 ; 4,83]	[6,98 ; 8,2]	[9,98 ; 19,68]	[2,9 ; 4,5]	[8,75 ; 14,2]	[8,13 ; 25]
	minimale	1	6	5	1,35	4	4,55
	maximale	5	10,9	27,5	10	20	35

éq. diaz.= équivalent diazépam

Tableau 43 : comparaison des vitesses théoriques de décroissance (médiane, en mg/j/semaine) **des PEC selon l'atteinte des objectifs et la dose de BZD consommée à la date de début de PEC.**

		vitesse théorique de décroissance (médiane)	
		objectif atteint	objectif non atteint
dose de BZD en début de PEC (mg/j équivalent diazépam)	≤ 20	0,44	0,28
	entre 20,01 et 40	0,65	1,4
	> 40	0,9	1,63

b) Survenue d'événements indésirables :

❖ ***Symptômes de sevrage :***

Des symptômes potentiellement attribuables à un sevrage de BZD ont été rapportés au cours de 34% (17/50) des protocoles de décroissance. Pour ces PEC, la médiane des diminutions moyennes des doses de BZD était de 7 mg/j équivalent diazépam (cf. tableau 45).

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

Le tableau 44 liste les symptômes déclarés au cours de décroissances de doses de BZD, pouvant être en lien avec un sevrage de BZD.

Tableau 44 : symptômes potentiellement en lien avec un sevrage de BZD, survenus au cours des protocoles de décroissances.

Symptômes	nombre de PEC
anxiété	10
céphalée	2
dysphorie	2
fatigue	3
insomnie	8
irritabilité	1
nervosité	1
tremblements	2

❖ ***Augmentation des doses au cours d'un protocole de décroissance :***

Au moins une augmentation des doses de BZD a été effectuée au cours de 62% (31/50) des protocoles de décroissance. Pour ces PEC, la médiane des diminutions moyennes des doses de BZD était de 10 mg/j équivalent diazépam (cf. tableau 45).

❖ ***Surconsommations en fin de PEC :***

Des surconsommations en fin de PEC ont été déclarées au cours de 8% (4/50) des protocoles de décroissance. Pour ces PEC, la médiane des diminutions moyennes des doses de BZD était de 22 mg/j équivalent diazépam (cf. tableau 45).

❖ ***Usage compensatoire d'une SPA (hors BZD) :***

Un usage compensatoire d'une SPA a été rapporté au cours de 18% (9/50) des protocoles de décroissance. Pour ces PEC, la médiane des diminutions moyennes des doses de BZD était de 13 mg/j équivalent diazépam (cf. tableau 45).

Au final, dans 22% (11/50) des PEC, il n'y a eu aucun événement indésirable déclaré (symptômes de sevrage, augmentation des doses de BZD, surconsommations en fin de PEC, usage compensatoire d'une SPA). Pour ces PEC, la médiane des diminutions moyennes des doses de BZD était de 5 mg/j équivalent diazépam (cf. tableau 45).

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

Tableau 45 : comparaison des protocoles de décroissance selon la survenue ou non d'événements indésirables.
Nombre total de PEC = 50.

	survenue d'événements indésirables				sans évènements indésirables
	symptômes de sevrage	augmentation des doses	surconsommations en fin de PEC	usage d'une SPA (hors BZD)	
nombre de PEC	17	31	4	9	11
durée moyenne des paliers (semaine)					
moyenne	9,94	15,06	7,63	13	12,68
médiane	7,75	10	7,75	8,5	7,25
[Q1 ; Q3]	[7 ; 10,56]	[7 ; 15,5]	[5,75 ; 9,63]	[6 ; 18,5]	[5 ; 16,38]
minimale	0,5	2	2	2	2,25
maximale	31	83,5	13	31,5	38,5
diminution moyenne des doses par palier (mg/j éq. diaz.)					
moyenne	11,41	11,79	18,95	16,62	9,87
médiane	7,3	10	21,65	12,9	5
[Q1 ; Q3]	[4 ; 18,8]	[5,5 ; 14,5]	[16,88 ; 23,73]	[10 ; 23,3]	[3,1 ; 16,05]
minimale	1,35	1,7	7,5	4,3	1
maximale	35	35	25	35	33,3

éq. diaz.= équivalent diazépam

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

4. Evaluation des PEC selon les objectifs :

Tableau 46 : comparaison des PEC selon l'atteinte des différents objectifs.

	stabilisation		diminution		arrêt		maintien abstinence	
objectif atteint	oui	non	oui	non	oui	non	oui	non
nombre de PEC	6	3	18	10	7	18	3	1
durée de PEC médiane (semaine)	30,57	247,86	66,14	75,51	109,14	36,79	42,71	14,15
au moins une consultation médicale par mois, n (%)	6 (100%)	3 (100%)	15 (83%)	6 (60%)	4 (57%)	12 (67%)	3 (100%)	1 (100%)
Traitement en cours de PEC, n (%)								
médicamenteux	4 (67%)	2 (67%)	16 (89%)	7 (70%)	6 (86%)	13 (72%)	3 (100%)	1 (100%)
non médicamenteux	4 (67%)	3 (100%)	8 (44%)	2 (20%)	3 (43%)	6 (33%)	3 (100%)	0
médicamenteux et non médicamenteux	3 (50%)	2 (67%)	6 (33%)	1 (10%)	2 (29%)	3 (17%)	3 (100%)	0
dose de BZD en début de PEC (médiane, en mg/j)	57,5	55	60,45	45,4	21,8	35		
dose de BZD en fin de PEC (médiane, en mg/j)	51,65	42,5	25	40		18,2		
délivrance fractionnée, n (%)	6 (100%)	2 (67%)	9 (50%)	3 (30%)	1 (14%)	2 (11%)		
protocole de soins, n (%)	2 (33%)	0	1 (6%)	0	0	0		
Protocole de décroissance :								
- durée moyenne des paliers (médiane, en semaine)			8,5	8,25	11,5	7		
- diminution moyenne des doses (médiane, en mg/j)			9,98	8,15	7,3	7,81		
- vitesse théorique de décroissance (médiane, en mg/j /semaine)			0,86	0,75	0,61	0,68		
- durée théorique de décroissance (médiane, en semaine)					34,34	33,18		

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

5. Survenue de crises d'épilepsie en cours de PEC :

Un seul patient aurait présenté au cours de sa PEC plusieurs crises d'épilepsie favorisées par des sevrages de BZD. Il avait des antécédents de crises d'épilepsie « parfois liées à des tentatives de sevrage de BZD mais pas toujours ». Il n'y avait pas de médicament antiépileptique prescrit à la date de début de PEC. L'objectif du patient était la stabilisation de ses consommations.

La 1ère crise d'épilepsie déclarée au cours de la PEC est survenue dans un contexte de forte surconsommation de BZD responsable d'une rupture prématurée involontaire du traitement de BZD. La dose de BZD alors prescrite était de 50 mg/j équivalent diazépam, avec des consommations réelles déclarées pouvant aller jusqu'à 200 mg/j équivalent diazépam. Le seul médicament hors BZD prescrit était un antidépresseur inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine. Suite à la prescription d'un médicament antiépileptique, il n'a pas été déclaré de récidive des crises d'épilepsie malgré la poursuite des surconsommations et l'ajout d'un antipsychotique.

6. Usage compensatoire de SPA (hors BZD) en cours de PEC :

Un usage nouveau ou augmenté d'une autre SPA a été déclaré dans 23% (15/66) des PEC. Leur taux de réussite était de 47% (7/15). Parmi ces PEC, un antécédent de troubles liés à l'usage d'une SPA (hors BZD) avait été déclaré dans 93% (14/15) des cas, et une consommation quotidienne d'une SPA (hors BZD) était présente à la date de début de PEC dans 80% (12/15) des cas. Au cours de ces PEC, un traitement médicamenteux a été prescrit dans 93% (14/15) des cas et un traitement non médicamenteux a été suivi dans 53% (8/15) des cas. La liste des SPA d'usage nouveau ou augmenté figure en Annexe XI.

7. Effets indésirables des médicaments (hors BZD) prescrits en cours de PEC :

Suite à l'introduction d'un traitement médicamenteux, ou à l'augmentation des posologies de médicaments déjà en cours à la date de début de PEC, la survenue d'effets indésirables a été rapportée dans 35% (18/52) des cas.

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

8. Interventions décrites comme bénéfiques :

Le tableau 47 répertorie les interventions que les patients ont qualifiées de bénéfiques à la gestion de leur consommation de BZD, d'après les remarques retranscrites dans les dossiers médicaux par les soignants (n=11 PEC). La délivrance fractionnée des BZD a été citée 6 fois.

Tableau 47 : interventions décrites par les patients comme ayant aidé à la gestion des consommations de BZD au cours des PEC.

délivrance fractionnée des BZD	traitements hors BZD	suivi médical
"délivrance bi hebdomadaire"	"amitriptyline"	"consultations au centre"
"délivrance du traitement sur le CSAPA"	"double suivi psychologue"	"rendez-vous rapprochés"
"délivrance fractionnée"	"étifoxine"	
"délivrance hebdomadaire au centre"	"paroxétine"	
"délivrance quotidienne à la pharmacie"	"propranolol"	
"prise quotidienne à la pharmacie"	"stabilisation de la méthadone"	
	"tiapride"	

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

D. DISCUSSION

I. Principaux biais et limites :

1. Sélection des dossiers :

a) Lieux de l'étude :

Seulement 8 centres parmi les 21 initialement contactés (58), ont accepté de participer à cette étude (soit 6/9 CSAPA, 1/9 ELSA et 1/3 centres hospitaliers). Toutefois, les ELSA étant des équipes de liaison, elles n'ont pas pour vocation de faire du suivi à moyen ou long terme, de même les services hospitaliers d'addictologie n'assurent pas nécessairement le suivi ambulatoire de leurs patients hospitalisés.
Les PEC des patients vus en consultation jeune consommateur (CJC) n'ont pas pu être inclus, les CJC des structures contactées n'étant pas assurées par des médecins.

La spécialisation des lieux de recrutement constitue un biais de sélection. La population suivie au sein des CSAPA pour un trouble lié à l'usage des BZD, n'est pas forcément la même que celle suivie par des médecins généralistes en cabinet. De ce fait les PEC de la population étudiée peuvent avoir des spécificités non extrapolables à la population générale.

b) Période de recrutement :

Compte tenu de la très faible proportion de patients consultant pour un trouble lié à l'usage des BZD, il a été choisi d'effectuer la sélection des dossiers sans restriction de date afin d'augmenter la taille de l'échantillon étudié. Les plus vieux dossiers disponibles dataient de 1978. Or, bien que les BZD soient commercialisées depuis le début des années 1960, les preuves scientifiques de la dépendance aux BZD ont émergé dans les années 1980. Le délai de prise de conscience des risques liés à l'utilisation à long terme des BZD peut avoir limité, au cours de cette période, le nombre de consultations médicales pour PEC d'un trouble de leur usage. Néanmoins dès 1961 Hollister et al. avaient étudié les réactions de sevrage à l'arrêt du chlordiazépoxide (59) et les campagnes de sensibilisation ont commencé dans les années 1970 (33). Quoi qu'il en soit, la plus ancienne PEC incluse date de 1999. Le nombre de dossiers

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

disponibles avant cette date est probablement très faible. La majorité des médicaments (hors BZD) prescrits au cours des PEC étudiées était déjà commercialisée en 1999 (14).

c) Mode de recrutement :

Il y a probablement un certain nombre de patients qui n'ont pas pu être sélectionnés et donc inclus du fait du mode de recrutement. Pour les CSAPA notamment, la sélection des dossiers a été conditionnée par le bon remplissage des fiches d'accueil et leurs mises à jour.

2. Recueil des données :

Les données recueillies ont été limitées aux informations retranscrites dans les dossiers médicaux. Des éléments ont pu être omis. De ce fait il est possible qu'il y ait une sous-estimation de certaines données notamment des comorbidités somatiques, des antécédents de troubles mentaux et des traitements non médicamenteux antérieurs ou concomitants aux PEC. Les différents types de psychothérapie dont ont bénéficiés certains patients ont très rarement été précisés. Il n'a ainsi pas été possible de les analyser malgré la pertinence de cette information.

Selon le DSM-V, le diagnostic d'un trouble de l'usage d'un sédatif, hypnotique ou anxiolytique s'évalue sur une période de 12 mois. La durée d'utilisation des BZD n'était pas systématiquement renseignée dans les dossiers médicaux et elle n'a pas été définie comme un critère de sélection. Il a été considéré, peut être parfois par excès, que le recours à des consultations d'addictologie faisait suite à un long parcours de consommation de produits.

D'une façon générale, les analyses portant sur des données déclaratives sont potentiellement biaisées. Ainsi les doses de BZD consommées en fin de PEC sont très probablement sous-estimées car elles ne prennent pas forcément en compte d'éventuelles surconsommations. De même, il est possible que les doses de BZD consommées en début de PEC soient également sous-estimées. En effet, il n'a pas toujours été précisé quelle dose de BZD le patient déclarait consommer lors de la première consultation médicale. Dans ce cas c'est la posologie de la première prescription qui a été retenue, et il est possible que des médecins aient initialement abaissé les hauts dosages. Il est possible également que des patients aient déclaré des doses consommées inférieures aux consommations réelles afin de préserver une présentation favorable d'eux-mêmes lors d'une première consultation. L'existence d'une sous-estimation

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

des doses initiales pourrait par ailleurs expliquer l'augmentation des doses de BZD effectuée au début de certaines PEC.

L'estimation de la fréquence des consultations médicales a été limitée par de nombreuses imprécisions, notamment l'existence d'ordonnances non associées à un mot d'observation. Par défaut, toute ordonnance a été considérée comme associée à une consultation médicale, surestimant potentiellement leur nombre. Pour réduire ce biais, la fréquence des consultations a été analysée de façon binaire (au moins une consultation médicale par mois ou moins d'une consultation par mois), ce qui limite l'analyse des résultats.

La conversion des doses de BZD en une unité équivalente a été nécessaire pour la comparaison des PEC mais génératrice d'imprécisions pouvant biaiser les résultats. Il ne semble pas exister de consensus concernant la table d'équivalence à utiliser. Les doses exprimées en équivalence diazépam ne sont ainsi pas strictement comparables d'une étude à l'autre selon la table utilisée. D'autre part, les différents niveaux de consommation considérés dans notre étude ont été définis selon les doses recommandées par l'AMM pour le diazépam. Or elles ne correspondent pas nécessairement aux doses recommandées de chacune des autres molécules de BZD (cf. Annexe III).

3. Durée minimale de PEC :

Un suivi médical ambulatoire minimal de 12 semaines a été requis pour l'inclusion des PEC, afin d'avoir un recul suffisant sur les différentes stratégies mises en place. Ce choix est critiquable. D'un côté un suivi minimal de 12 semaines peut paraître trop restrictif puisqu'il ne permet pas d'évaluer d'éventuelles PEC menées sur quelques semaines ; la décroissance des BZD pouvant dans certains cas s'envisager sur 4 à 10 semaines (39). D'un autre côté, 12 semaines peuvent paraître insuffisantes pour évaluer une PEC si le début des interventions survient à distance de la date de début de PEC. Néanmoins, la durée médiane de PEC dans cette étude étant de 13 mois, on peut considérer cette dernière éventualité comme marginale.

4. Perdus de vue :

L'évaluation des PEC a pu être biaisée par le nombre relativement important de patients perdus de vue. Une surestimation du taux de réussite des PEC est probable mais cela est à

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

pondérer par le fait que seul un tiers des PEC des patients perdus de vue ont atteint leur objectif.

II. Points forts :

Le déroulement de l'étude sur 8 sites géographiquement distincts a permis, à défaut d'être exhaustif, d'améliorer la représentativité de la population étudiée.

Au sein de chaque centre la sélection a été effectuée en revanche de la façon la plus exhaustive possible en considérant l'ensemble des dossiers disponibles.

La consultation conjointe, quasi systématique pour chaque patient, des dossiers médicaux papiers et informatisés a permis un recueil de données complet sans biais de mémorisation.

La durée médiane des PEC étudiées était de 13 mois. Cela semble donner suffisamment de temps pour à la fois mettre en place différentes stratégies thérapeutiques et d'en évaluer leur impact sur les consommations de BZD à moyen terme, et ainsi permettre une évaluation pertinente des PEC.

Cette étude a adopté un point de vue centré sur le patient. Seuls les patients demandeurs d'une PEC ont été inclus. Il a semblé plus pertinent d'évaluer les PEC dont les patients ont été eux-mêmes les déterminants. Le risque d'échec d'une PEC lié à un défaut de motivation ou d'adhésion thérapeutique a ainsi été probablement réduit.

Notre étude ne s'est pas seulement intéressée au sevrage et au maintien de l'abstinence, mais considère également la diminution ou la stabilisation des BZD comme objectif de PEC en tant que tel, prenant acte de l'évolution des paradigmes en addictologie qui sortent du dogme de l'abstinence. Ainsi, la réussite d'une PEC n'a pas été conditionnée par l'absence de consommation mais par l'atteinte des objectifs fixés par les patients pour eux-mêmes. Ne pas se restreindre aux demandes de sevrage c'est également prendre en compte la réalité clinique d'une médecine ambulatoire qui doit quotidiennement s'adapter aux demandes des patients en constante évolution.

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

III. Résultats et confrontation aux données de la littérature :

Le nombre de PEC incluses dans cette étude peut sembler faible en regard de l'importance de la consommation de BZD dans la population générale (3), mais semble correspondre aux situations observées dans les CSAPA. En 2015, 21% des patients vus au sein des CSAPA avaient déclaré consommer des BZD (18). En revanche, ils n'étaient que 0,6% dont le produit à l'origine de prises en charge était les BZD (60). Dans un article de revue, Soyka M. (11) fait le même constat d'un écart frappant entre la forte prévalence de la dépendance aux BZD et les très faibles taux de traitement, en particulier au sein des centres d'addictologie.

La comparaison des résultats aux données de la littérature est limitée par le manque d'uniformité dans les définitions des termes employés, notamment les définitions d'un usage à long terme, de consommations de hautes doses de BZD, ou encore des durées de demi-vie d'élimination.

1. Population étudiée :

La population étudiée était en majorité masculine avec une moyenne d'âge en début de PEC de 40 ans, en accord avec la description des personnes accueillies dans les CSAPA par l'OFDT qui souligne la surreprésentation des hommes et des 30-39 ans (38). En population générale, le profil des consommateurs de BZD est différent, avec une majorité de femmes et un âge médian de 57 ans (3).

Près de la moitié des patients avaient des antécédents rapportés de troubles de l'humeur et pour près d'un tiers des antécédents de troubles névrotiques. En comparaison, en population générale en France, les troubles de l'humeur concernent environ 11% des hommes et 16% des femmes, et les troubles anxieux environ 17% des hommes et 25% des femmes (61). Les antécédents de troubles mentaux seraient significativement associés avec un risque de dépendance aux BZD (11), il n'est donc pas surprenant de retrouver dans notre étude des taux plus élevés. On aurait d'ailleurs pu s'attendre à une plus forte prévalence des troubles névrotiques. Vorma et al. ont rapporté des prévalences de 48% de troubles dépressifs et 49% de troubles anxieux parmi 76 patients présentant une dépendance aux BZD (62).

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

La prévalence des tentatives de suicide dans notre étude était de 24% versus 3% en population générale (63). Selon les données de l'étude RECAP (60), elle serait d'environ 17% parmi les patients suivi en CSAPA, toutes SPA confondues (à interpréter avec prudence compte tenu d'un taux de réponse inférieur à 50%). La forte prévalence observée dans notre étude soulève la question d'un lien de causalité entre consommations de BZD et tentatives de suicide, bien qu'il n'ait pas été évalué si les tentatives de suicide avaient été concomitantes à la prise de BZD. Ce lien a été évoquée par Asthon H. en 1987 (64). Dans son étude, 20 % des patients avaient présenté une overdose médicamenteuse au cours d'une utilisation chronique de BZD. Dans une récente revue de la littérature, trois quart des articles inclus retrouvaient une association statistiquement significative entre consommation de BZD et élévation du risque suicidaire (65). Toutefois, l'auteur pondère ses résultats en rappelant le possible rôle protecteur des BZD pour certains patients. Il suggère l'utilisation d'antipsychotiques atypiques pour la gestion de l'insomnie et des manifestations anxieuses aiguës chez les patients à risque suicidaire.

Dix pour cent des patients avaient déclaré avoir un antécédent de crises d'épilepsie en lien avec un sevrage de BZD. La fréquence de survenue de crises d'épilepsie au décours de sevrages de BZD semble difficile à estimer, puisque qualifiée de « très occasionnelle » (66) à « assez fréquente » (11) selon les auteurs. Elles surviendraient essentiellement en cas d'arrêt brusque ou de sevrage rapide de haute dose de BZD (7,11,66,67). Seivewright et Dougal ont également estimé leur prévalence à environ 10% (68). Selon l'étude de Harnod et al. (69), l'usage des BZD serait associé à la survenue de crises d'épilepsie, en particulier en cas d'utilisation de doses élevées et d'usage prolongé. Le risque d'épilepsie persisterait pendant plus de 6 mois après l'arrêt de l'utilisation des BZD.

Trois quarts des patients de notre étude avaient un antécédent de troubles de l'usage d'une ou plusieurs SPA (tabac non inclus), en majorité des opiacés. Ce taux élevé est à mettre en lien avec les lieux de recrutement des PEC, qui suivent un grand nombre de patients sous TSO. D'autre part, le risque de dépendance aux BZD serait associé à l'utilisation et à la dépendance à d'autres SPA (7,11). Il n'est donc pas surprenant d'avoir une prévalence des troubles liés à l'usage de SPA plus élevée qu'en population générale (22). Dans une étude ayant inclus des patients hospitalisés pour un sevrage de BZD (70), le taux d'utilisation d'autres SPA s'élevait à 80%, l'héroïne étant la plus utilisée (46%).

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

Les doses de BZD consommées en début de PEC dans notre étude étaient en moyenne de 62mg/j équivalent diazépam avec des doses supérieures à 40 mg/j équivalent diazépam déclarées dans 56% des cas. En comparaison, les doses moyennes de BZD consommées dans les études incluant des patients dépendants aux BZD varient de 13,2 à 114 mg/j équivalent diazépam (2,62,70).

Dans notre étude, plus d'un tiers des patients consommaient au moins 2 BZD en début de PEC, bien que l'association de BZD soient déconseillée car elle majore le risque d'effets indésirables dont le risque de dépendance (14). On observe des doses de BZD consommées en début de PEC plus importante lorsque 2 ou 3 BZD sont associées. Cet usage pourrait résulter du développement d'une tolérance, entraînant une escalade des doses des BZD. L'association de BZD éviterait de dépasser les doses préconisées par l'AMM. Une étude a suivi une population d'usagers de BZD sur une période de 10 ans (71). Onze pour cent des patients consommaient plus d'une BZD en début d'étude, versus 21% au terme des 10 ans de suivi. Dans 2 autres études, la proportion de patients associant plusieurs BZD était de 17% parmi une population de patients consommant en moyenne 9,52 mg/j (72) versus 66% parmi une population consommant en moyenne 114 mg/j d'équivalent diazépam (70).

D'après la répartition des PEC selon la demi-vie d'élimination et le Tmax des BZD consommées en début de PEC, les résultats de notre étude, tout comme ceux de De Las Cuevas et al. (73) ne permettent pas de soutenir l'hypothèse selon laquelle les BZD à demi-vie courte et à action rapide induiraient plus d'addictions (1,7,73), puisqu'elles représentent dans notre étude une minorité de patients.

2. Description des PEC :

Les 66 PEC étudiées ont été réparties selon 4 objectifs : la diminution (42% des PEC), l'arrêt (38%), la stabilisation des consommations de BZD (14%) et le maintien de l'abstinence aux BZD (6%).

Un traitement médicamenteux (hors BZD) a été utilisé au cours de la majorité des PEC, bien que l'intérêt de la prescription de pharmacothérapies complémentaires n'ait pas été prouvé (74). Au vu de la prépondérance des antécédents de troubles mentaux au sein de la population étudiée, il est entendu qu'un certain nombre de prescriptions ont eu pour but de stabiliser

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

d'éventuelles comorbidités. Néanmoins, deux tiers des médicaments ont été introduits pour juguler des troubles anxieux et la majorité d'entre eux ont été prescrits chez des patients n'ayant pas d'antécédent de troubles anxieux. Cela laisse supposer que de nombreux médicaments ont été prescrits spécifiquement pour la gestion des troubles liés à l'usage des BZD.

Compte tenu des doses de BZD initialement consommées et de la fréquence des antécédents de crises d'épilepsie au sein de la population étudiée, on aurait pu s'attendre à une large prescription de médicaments antiépileptiques. Certains auteurs évoquent en effet leur utilisation pour faciliter et sécuriser le sevrage de BZD (7,67). Néanmoins, ils n'ont été prescrits que dans 3% des cas. Des crises d'épilepsie déclarées en lien avec un sevrage de BZD, sont survenues au cours d'une PEC. Le patient concerné faisait parti des 8 patients aux antécédents de crises d'épilepsie sans traitement antiépileptique en début de PEC. Il serait périlleux de faire des généralisations à partir d'un cas isolé. Néanmoins, cette observation amène à reconsidérer l'intérêt des antiépileptiques dans le cadre des PEC des troubles liés à l'usage des BZD, en particulier en cas d'antécédents de crises d'épilepsie. Tout en gardant à l'esprit le risque d'abus et de dépendance des analogues de l'acide gamma-aminobutyrique, en particulier de la prégabaline (11,75).

Concernant les patients sous TSO, une augmentation des doses de leur traitement de substitution a été effectuée dans moins d'un quart des cas et un traitement par méthadone a été remplacé par de la buprénorphine dans 1 PEC. L'impact de ces modifications n'a pas été évalué dans notre étude. D'après Diaper et al. (76), il y aurait moins de symptômes de sevrage en cas d'utilisation de la buprénorphine. Cependant, il ne semblerait pas opportun de changer le traitement d'un patient bien stabilisé sous méthadone. En revanche, si un patient désire arrêter tous ses traitements, il est recommandé d'effectuer d'abord le sevrage des BZD en maintenant le TSO à une dose stable (11,76). Il peut d'ailleurs être nécessaire d'en augmenter la dose, potentiellement sous-estimée par la prise concomitante de BZD (11).

Une délivrance fractionnée des traitements de BZD a été instaurée dans 37% des PEC. Cette pratique semble être issue des habitudes de prescriptions des TSO au sein des CSAPA. Elle fait partie des rares interventions que les patients ont qualifiées de bénéfiques, d'après les remarques retranscrites dans les dossiers médicaux par les soignants. La délivrance fractionnée pourrait être un outil thérapeutique supplémentaire pour améliorer l'accompagnement des patients, y compris en dehors des centres d'addictologies. En effet, dans notre étude, les deux tiers des délivrances se sont effectués en pharmacie de ville.

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

Cependant, cet outil semble peu utilisé en pratique générale. Parmi les articles proposant une synthèse des modalités de PEC des addictions aux BZD (7,11,66,67,77,78), un seul évoque brièvement la possibilité et l'intérêt de la délivrance fractionnée (78). Néanmoins, une limite de son utilisation en médecine ambulatoire, en particulier si la délivrance est quotidienne, est l'actuelle interdiction du déconditionnement des boîtes de médicaments en pharmacie de ville. Une modification de la législation en faveur du conditionnement à l'unité faciliterait l'utilisation de la délivrance fractionnée.

Dans seulement 5% des PEC, un protocole de soins, avec détermination d'un médecin prescripteur et d'une pharmacie de référence, a été mis en place. On aurait pu s'attendre à un taux plus élevé, en particulier parmi les patients suivis pour une stabilisation de leur consommation pour lesquelles un encadrement plus strict semblerait approprié. Il serait intéressant d'étudier les freins à la mise en place d'un tel protocole (méconnaissance du protocole de soins ? scepticisme quant à son utilité ? manque d'adhésion du patient ? indisponibilité des différents acteurs en jeu ?..).

Il est généralement recommandé de remplacer une BZD à demi-vie d'élimination courte par une dose équivalente de BZD à demi-vie longue, et de stabiliser les consommations sur une unique molécule de BZD avant d'entreprendre un sevrage (1,2,6,7,11,67,76). L'argumentaire avancé est notamment que les BZD à demi-vie longue assureraient une meilleur stabilité des taux plasmatiques, entraînant moins de craving, et moins de symptômes de sevrage (1). D'après les résultats de notre étude, ces principes sont loin d'être systématiquement appliqués. Moins d'un tiers des BZD à demi-vie courte ont été substituées par une BZD à demi-vie longue. Le regroupement sur une molécule lors des consommations de plusieurs BZD a été effectué dans un peu plus de la moitié des cas. Il a même été observé le phénomène inverse, avec la prescription de BZD supplémentaires au cours de 1/10ème des PEC. Cette pratique semble empirique. L'ajout de BZD a conduit à une augmentation des doses totales dans moins de la moitié des cas. On peut ainsi supposer que l'ajout d'une BZD faisait paradoxalement partie des stratégies de décroissance des doses de BZD. Il s'agirait peut être d'une approche individuelle, le praticien recherchant le traitement le mieux adapté au patient d'un point de vu pharmacocinétique.

S'il existe dans la littérature un consensus sur l'importance de mener un sevrage de façon progressive, les préconisations concernant le rythme de décroissance sont variables et parfois contradictoires (2,7,11,66,67,76,78,79). Certains auteurs recommandent un sevrage d'autant

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

plus long que la dose et la durée du traitement ont été élevées, pouvant s'étendre sur plus d'un an en s'adaptant aux besoins des patients. D'autres autorisent une décroissance initialement plus rapide pour les hauts dosages, préconisent un programme de décroissance relativement fixe et déconseillent des durées de sevrage supérieures à 6 mois. Le rythme de diminution généralement recommandé varie de 1/10ème à 25% de la dose quotidienne toutes les 1 à 2 semaines. Une durée de sevrage de 4 à 8 semaines serait adaptée à la plupart des patients (11). Voshaar et al. soulignent que les différents programmes de sevrage n'ont jamais été directement comparés au cours d'études contrôlées randomisées (79). Dans notre étude, le rythme de décroissance observé lors des PEC ayant pour objectif une diminution ou un arrêt des consommations de BZD était, en valeur médiane, de 8 mg/j équivalent diazépam toutes les 8 semaines. La durée théorique de décroissances des PEC ayant un objectif d'arrêt, s'étend de 2 à 162 semaines, avec une moyenne de 51 semaines. Ces chiffres semblent extrêmement élevés comparés aux données citées ci-dessus. Les doses de BZD consommées en début de PEC ne permettent pas d'expliquer l'écart observé puisque, même en cas de doses usuelles, les durées théoriques de décroissance sont également élevées. La durée des paliers ne semble être liée ni à la dose initiale ni à la diminution moyenne des doses au cours de la décroissance. Ces observations semblent refléter l'absence de protocole et une approche plutôt individuelle, adaptée aux patients. Cela pourrait expliquer les durées de décroissances si importantes de notre étude. Une étude évaluant le sevrage de BZD selon un rythme adapté à chaque patient retrouve également des durées de sevrage plus longues, entre 1 semaine et 15 mois (64). Enfin, dans notre étude, les diminutions moyennes de doses de BZD par palier semblent proportionnelles aux doses initialement consommées, rejoignant les recommandations en faveur d'une décroissance plus rapide en cas de fort dosage.

Dans notre étude, lors d'un changement de BZD associé à une diminution de posologie, la différence de doses de BZD avant et après le remplacement de molécules est en moyenne 3 fois plus importante que les diminutions moyennes de doses observées au cours des protocoles de décroissance. Un constat similaire a pu être fait concernant les diminutions de doses obtenues après le regroupement de plusieurs BZD sur une molécule unique, bien supérieures à celles des protocoles de décroissance. Cela soulève deux points. L'importance du recours systématique aux tables de conversion pour permettre des modifications de traitement à dose équivalente. D'autre part, les doses maximales des différentes BZD recommandées par l'AMM ne sont pas équivalentes entre elles (cf. Annexe III). Le

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

changement de molécules à doses équivalentes peut générer des prescriptions de doses hors AMM pouvant inciter les praticiens à abaisser les doses prescrites.

Si l'on compare les PEC de notre étude selon leur objectif, des similitudes sont observées. Dans la majorité des cas, quel que soit l'objectif, les patients ont eu au moins une consultation médicale par mois, des médicaments (hors BZD) ont été prescrits, et des diminutions de doses ont été effectuées parmi les consommateurs non abstinents. Les taux d'augmentation initiale des doses de BZD et de remplacement des BZD à demi-vie courte par une BZD à demi-vie longue sont également comparables entre les différents groupes de PEC.

Concernant les principales divergences observées, on note une utilisation de traitements non médicamenteux deux fois plus fréquente parmi les PEC avec objectifs de stabilisation et de maintien de l'abstinence. La principale spécificité des PEC avec objectif de stabilisation semble être la mise en place quasi systémique d'une délivrance fractionnée des BZD.

Dans la littérature, il existe peu d'alternatives thérapeutiques à l'abstinence dans le cadre de la dépendance aux BZD (1,7,10). Certains auteurs évoquent l'intérêt de réduire les doses consommées à un niveau thérapeutique chez les consommateurs de hauts dosages (76,80). D'autres proposent, à l'image des thérapies de substitution pour la dépendance aux opiacés, le maintien au long cours d'une dose d'entretien de BZD chez certains patients dépendants (1,10,81). Cela impliquerait idéalement une substitution par la plus petite dose possible d'une BZD à demi-vie longue. Il est à noter que dans notre étude, les doses consommées en fin de PEC lors des objectifs de stabilisation restent en moyenne supérieures aux doses thérapeutiques, et que l'usage d'une BZD unique ou de BZD à demi vie longue reste minoritaire. Liebrenz et al. (1) précise que la stratégie de maintien des BZD n'est pas totalement comparable à la substitution en opiacés car son usage à long terme expose à un risque d'altération des fonctions cognitives, et ne devrait être proposée qu'en cas d'échec des autres stratégies thérapeutiques.

Au final, l'analyse des résultats de notre étude montre une hétérogénéité des pratiques au sein des PEC qui ne semblent pas suivre de protocoles standardisés mais plutôt s'adapter aux objectifs et aux spécificités des patients.

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

A la date de fin de PEC, les patients ont continué le suivi auprès de leur médecin traitant dans seulement 8% des cas. On peut supposer que le suivi à long terme des patients est facteur de prévention de la rechute, bien qu'il ne semble pas avoir été identifié en tant que tel (78,80). Ce taux de relais paraît ainsi extrêmement faible mais doit tenir compte du nombre important de patients toujours en cours de suivi à la date de fin de PEC.

1/6ème des PEC ont abouti à une hospitalisation. Les doses de BZD consommées au début de ces PEC étaient en moyenne de 98 mg/j équivalent diazépam. Ce constat rejoint la recommandation de Soyka M. (11) d'envisager l'hospitalisation pour le sevrage des patients ayant des doses supérieures ou égales à 100 mg/j équivalent diazépam.

3. Evaluation des PEC :

Les objectifs de PEC fixés par les patients ont été atteints dans la moitié des cas. Le taux de réussite le plus élevé est celui des objectifs de maintien de l'abstinence (75%) et le taux le plus faible celui des arrêts des consommations (28%). Les différents taux de réussite retrouvés dans la littérature sont difficilement comparables du fait de la pluralité des protocoles, des populations étudiées et de la durée du suivi post intervention (6,7,11,62,64,67,71,72,78,80–82). Une étude ouverte a comparé deux stratégies thérapeutiques pour le traitement de la dépendance aux BZD de patients sous TSO (81) : à partir d'une dose fixe de 6mg de clonazépam, a été effectué soit un sevrage progressif soit une décroissance progressive jusqu'à une dose d'entretien. Les résultats obtenus sont assez comparables aux nôtres, avec 27,3% de succès parmi les sevrages et 78,8% de réussite parmi les patients avec un traitement d'entretien.

L'hypothèse de Vorma et al. selon laquelle la réduction à des doses thérapeutiques permettrait un meilleur contrôle des consommations de BZD (80) n'est qu'en partie vérifiée dans notre étude. Les PEC ayant atteint leur objectif de diminution ont réduit leur dose initiale de 44% en moyenne. Ce taux peut paraître modeste, mais permet d'atteindre une dose finale médiane comprise dans la fourchette thérapeutique. En revanche, pour les objectifs de stabilisation, ce sont les PEC n'ayant pas atteint leur objectif qui ont le plus réduit leur dose vers une dose thérapeutique (dose finale médiane = 43mg/j équivalent diazépam) contrairement aux PEC ayant réussi (dose finale médiane = 52mg/j).

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

L'analyse des résultats est limitée par le faible effectif de la population étudiée. Cependant la comparaison des PEC ayant atteint ou non leur objectif suggère certaines tendances : probable impact positif du suivi régulier, de l'utilisation de traitements médicamenteux (hors BZD) et/ou non médicamenteux, de la mise en place d'une délivrance fractionnée des BZD et d'un protocole de soin. La confrontation de ces résultats aux données de la littérature est limitée car la plupart des études évaluent uniquement les techniques de sevrage.

Dans notre étude, il a été observé un taux de réussite plus important parmi les patients ayant eu au moins une consultation médicale mensuelle versus ceux vus en consultation moins d'une fois par mois. Il serait intéressant de confirmer ce résultat par la recherche d'une corrélation entre fréquence des consultations médicales et taux de réussite, d'autant qu'il semble y avoir peu de données sur ce sujet dans la littérature. Une étude évaluant l'efficacité de deux interventions d'arrêt des BZD parmi des usagers chroniques (6) semble contredire cette hypothèse. L'arrêt progressif des BZD associé à un suivi médical programmé toutes les 2 ou 3 semaines a été comparé à l'arrêt progressif avec envoi d'instructions par courriers sans suivi programmé. Les auteurs ont conclu à une efficacité similaire des deux méthodes malgré un moindre suivi médical dans la 2ème intervention.

Dans notre étude, ont également été observés des taux de réussite plus importants parmi les patients ayant eu au cours de leur PEC un traitement médicamenteux autre qu'une BZD, un traitement non médicamenteux, ou l'association d'un traitement médicamenteux et non médicamenteux versus les patients n'ayant pas eu ces traitements. La généralisation de ces résultats est cependant limitée, car les différents traitements utilisés, en particulier médicamenteux, sont très variables d'une PEC à l'autre. Parmi les 3 molécules les plus prescrites au cours des PEC étudiées, seule la paroxétine augmenterait les chances de réussite de sevrage des BZD selon une méta-analyse (74). L'utilisation de la cyamémazine n'améliorerait pas les chances de réussite des sevrages (74) mais elle pourrait favoriser le maintien de l'abstinence (10). Enfin il n'a pas été trouvé dans la littérature de bénéfice à l'utilisation de l'hydroxyzine pour la gestion du sevrage ou le maintien de l'abstinence (2). Concernant les traitements non médicamenteux, il y aurait, selon Parr et al. (74), un léger intérêt à associer la décroissance progressive des BZD avec des interventions psychologiques, en particulier les thérapies cognitivo-comportementales (83). Il n'y aurait par contre pas de preuves évidentes soutenant l'intérêt des entretiens motivationnels (83).

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

Enfin, un taux de réussite plus élevé a été observé dans le groupe de PEC avec délivrance fractionnée des BZD versus absence de délivrance fractionnée, toutes PEC confondues (hors maintien de l'abstinence). Cette tendance semble se conserver quel que soit l'objectif de PEC. Malgré le très faible effectif concerné, il est intéressant de noter que les PEC au cours desquelles un protocole de soins a été mis en place ont toutes atteint leur objectif. Il existe un biais de confusion puisque tous les protocoles de soins sont associés à la mise en place d'une délivrance fractionnée. Néanmoins, ces 2 mesures sont complémentaires et vont dans le sens d'un renforcement de l'encadrement des consommations.

Il n'a pas été trouvé dans la littérature d'études contrôlées évaluant l'intérêt de la délivrance fractionnée des BZD ou de la mise en place de protocole de soins. Un article évoque l'utilisation de la délivrance fractionnée, jugée efficace à la fois pour l'arrêt des BZD ou le maintien d'une dose d'entretien (78), mais ne fait référence à aucune étude pour corroborer ces propos. Des investigations complémentaires semblent essentielles pour confirmer l'éventuel bénéfice de telles pratiques.

L'évaluation des taux de réussite des PEC selon le nombre de BZD consommées et les propriétés pharmacocinétiques des dernières BZD prescrites ne permet pas de soutenir l'éventuel intérêt de l'usage d'une BZD unique à demi-vie longue. D'après les données de la littérature, le remplacement d'une BZD à demi-vie courte par une demi-vie longue ne serait pas associé à un meilleur résultat (2,11).

Il ne semble pas y avoir de différences fondamentales dans les protocoles de décroissance des PEC selon qu'elles aient ou non atteint leur objectif. Les durées des paliers sont en moyenne plus longues parmi les PEC ayant atteint leur objectif, mais on observe globalement les mêmes tendances quelle que soit l'issue des PEC à savoir un rythme de décroissance plus lent en cas de doses de BZD initialement consommées inférieures à 20mg/j équivalent diazépam. En revanche, on observe des diminutions moyennes de doses 2,5 à 4 fois plus importantes parmi les PEC au cours desquelles surviennent, lors de décroissances, des surconsommations ou un usage compensatoire d'une autre SPA, comparées aux PEC sans survenue d'événements indésirables. Ces observations semblent suggérer que la décroissance progressive est une condition nécessaire mais non suffisante pour la réussite des PEC ayant pour objectif la diminution ou l'arrêt des consommations.

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

Il peut sembler surprenant d'observer un taux de réussite 2 fois plus faible parmi les PEC ayant un objectif d'arrêt des consommations, alors que ces dernières ont les doses de BZD initialement consommées les plus faibles. Il est concevable qu'il soit plus difficile d'arrêter totalement une SPA que d'en diminuer ou stabiliser la consommation. En comparant les PEC selon leur objectif, on observe que les PEC ayant un objectif d'arrêt des consommations ont des consultations médicales moins fréquentes, et des taux d'utilisation de traitement non médicamenteux ainsi que des taux de recours à la délivrance fractionnée plus faibles que les autres PEC. S'agissant de mesures précédemment décrites comme potentiellement bénéfiques, ces différences de PEC pourraient en partie expliquer l'écart des taux de réussite observé.

La population étudiée a certaines spécificités inhérentes aux lieux de recrutement, se traduisant notamment par une large utilisation des TSO. Cela devrait théoriquement limiter la généralisation des résultats de cette étude. Néanmoins les différentes mesures mises en place au cours des PEC décrites semblent tout à fait réalisables en médecine générale, hormis peut-être la délivrance quotidienne des BZD en pharmacie de ville actuellement limitée par le cadre législatif. Au final, il serait intéressant d'étudier l'apport de la délivrance fractionnée des BZD dans les PEC des troubles liés à leur usage, et son applicabilité en médecine générale ambulatoire.

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

E. CONCLUSIONS

Faculté de Médecine

Nom, prénom du candidat : Nachat, Florence

CONCLUSIONS

Les objectifs de cette étude étaient de décrire et d'évaluer les prises en charge (PEC) médicales des patients suivis en ambulatoire au sein de centres d'addictologie pour des troubles liés à l'usage des benzodiazépines et apparentés (BZD). Les données recueillies et analysées sont issues de dossiers médicaux sélectionnés de façon rétrospective. Au total, 8 centres du département du Rhône ont participé à cette étude et 66 PEC ont été incluses de 1999 à 2017.

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD FACULTÉ DE MÉDECINE LYON EST LYON

Il a été défini 4 objectifs de PEC selon les demandes initiales des patients : stabilisation (n=9 PEC), diminution (n=28), arrêt (n=25) des consommations de BZD et maintien de l'abstinence (n=4).

La durée médiane des PEC était de 13 mois. Les patients ont été suivis au moins une fois par mois dans 76% des PEC. Un traitement médicamenteux autre qu'une BZD a été prescrit dans 79% des PEC. Les 3 molécules les plus prescrites étaient la cyamémazine (n=10), l'hydroxyzine (n=9) et la paroxétine (n=7). Un traitement non médicamenteux a été suivi dans 44% des PEC, de type psychothérapeutique dans 86% des cas. Des traitements médicamenteux et non médicamenteux ont été associés dans 30% des PEC.

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD FACULTÉ DE MÉDECINE LYON EST LYON

Concernant les PEC des patients consommant des BZD en début de PEC, c'est à dire les PEC hors maintien de l'abstinence, une délivrance fractionnée des BZD a été mise en place dans 37% des cas. La délivrance du traitement était quotidienne, hebdomadaire ou bimensuelle selon les besoins et disponibilités des patients et avait lieu en pharmacie dans 61% des cas et au sein d'un centre d'addictologie dans 39% des cas. Dans 5% des PEC, un protocole de soins avec désignation d'un médecin prescripteur et d'une pharmacie de référence a été établi. Un changement de BZD a été effectué dans 24% des PEC. Dans 60% des cas il s'agissait de BZD à demi-vie d'élimination courte (soit inférieure à 10 heures) ou intermédiaire (soit entre 10 et 24 heures) remplacées par des BZD à demi-vie longue (soit supérieure à 24 heures). Lorsque le traitement initial comportait plus d'une molécule de BZD (n=23), un regroupement sur une molécule s'est effectué dans 57% des cas.

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

Concernant les PEC dont l'objectif initial était la diminution ou l'arrêt des consommations de BZD, des protocoles de décroissance par paliers ont été définis. En considérant les valeurs médianes, les doses journalières de BZD ont été diminuées de 8 mg/j d'équivalent diazépam toutes les 8 semaines.

Au total, à la date de fin de PEC, l'objectif initialement fixé par les patients a été atteint dans 52% des PEC.

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD FACULTÉ DE MÉDECINE LYON EST LYON

L'analyse des résultats est limitée par le faible effectif de la population étudiée mais suggère des tendances qui ouvrent des perspectives pour l'amélioration des pratiques. Dans cette étude, on observe un taux de réussite plus important parmi les patients ayant eu au cours de leur PEC un traitement médicamenteux autre qu'une BZD (56%), un traitement non médicamenteux (62%), ou l'association d'un traitement médicamenteux et non médicamenteux (70%) versus les patients n'ayant pas eu ces traitements (respectivement 36%, 43% et 43%). Le taux de réussite est également plus important parmi les patients ayant eu au moins une consultation médicale mensuelle (56%) versus ceux vus en consultation moins d'une fois par mois (38%). Il serait intéressant de confirmer et d'enrichir ce résultat par la recherche d'une corrélation entre fréquence des consultations médicales et taux de réussite. En revanche, l'utilisation ou non de BZD à demi-vie longue et le nombre de BZD consommées égal ou supérieur à 1 ne semblent pas impacter l'issue de la PEC. Les protocoles de décroissance semblent comparables, hormis peut-être les durées moyennes de paliers plus longues dans le groupe de PEC ayant atteint son objectif initial (9 semaines, intervalle interquartile [5 ; 17]) versus le groupe ne l'ayant pas atteint (8 semaines, [7 ; 12]).

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD FACULTÉ DE MÉDECINE LYON EST LYON

Un des principaux résultats de cette étude est la mise en évidence de l'intérêt de la délivrance fractionnée des BZD. Le taux de réussite s'élève à 70% dans le groupe de PEC avec délivrance fractionnée versus 38% dans le groupe sans délivrance fractionnée, toutes PEC confondues (hors maintien de l'abstinence). Cette tendance semble se conserver quel que soit l'objectif initial : stabilisation, diminution ou arrêt des consommations de BZD.

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

Faculté de Médecine
Lyon Est

La PEC des troubles liés à l'usage des BZD, comme toute PEC en addictologie, se conçoit de façon médico-psycho-sociale et doit être adaptée au mieux aux besoins et spécificités de chaque patient. Il paraîtrait aussi utopique qu'insensé de tenter d'établir une PEC optimale universelle. Néanmoins, les résultats de notre étude semblent suggérer l'intérêt de certaines mesures dont l'application pourrait contribuer à l'amélioration des PEC : le suivi médical rapproché, l'utilisation complémentaire de traitement médicamenteux (hors BZD) et non médicamenteux, la mise en place d'une délivrance fractionnée des BZD consolidée au besoin par l'établissement d'un protocole de soin. Autrement dit, il s'agirait essentiellement de renforcer l'accompagnement des patients et l'encadrement de leur consommation.

La population étudiée a certaines spécificités inhérentes aux lieux de recrutement, et n'est pas totalement comparable aux nombreux patients suivis en médecine générale pour les mêmes troubles. Il ne semble toutefois pas y avoir d'obstacles majeurs à l'application en médecine générale des mesures mises en place au cours des PEC décrites dans notre étude.

Tout cela reste bien évidemment à confirmer par des investigations complémentaires.

Le Président de la thèse,
Pr. d'AMATO Thierry

Vu
Pour Le Président de l'Université
Le Doyen de l'UFR de Médecine Lyon Est

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON FACULTÉ DE MÉDECINE LYON EST

Professeur Gilles RODE

Vu et permis d'imprimer
Lyon, le 27 SEP. 2017

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

F. BIBLIOGRAPHIE

1. Liebrenz M, Boesch L, Stohler R, Caflisch C. Agonist substitution--a treatment alternative for high-dose benzodiazepine-dependent patients? Addict Abingdon Engl. nov 2010;105(11):1870‑4.

2. Denis C, Fatséas M, Lavie E, Auriacombe M. Pharmacological interventions for benzodiazepine mono-dependence management in outpatient settings. Cochrane Database Syst Rev. 19 juill 2006;(3):CD005194.

3. ANSM. Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines - Point d'Information. [En ligne]. 2017 [cité 3 août 2017]. Disponible: http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etat-des-lieux-de-la-consommation-des-benzodiazepines-Point-d-Information

4. Reynaud M, Karila L, Aubin H-J, Benyamina A, Jourdain-Menninger D, éditeurs. Traité d'addictologie. 2e édition. Paris: Lavoisier Médecine-Sciences; 2016. 900 p.

5. ANSM. Etat des lieux en 2013 de la consommation des benzodiazépines en France - Point d'Information. [En ligne]. 2014 [cité 10 oct 2017]. Disponible: http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etat-des-lieux-en-2013-de-la-consommation-des-benzodiazepines-en-France-Point-d-Information

6. Vicens C, Sempere E, Bejarano F, Socias I, Mateu C, Fiol F, et al. Efficacy of two interventions on the discontinuation of benzodiazepines in long-term users: 36-month follow-up of a cluster randomised trial in primary care. Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract. févr 2016;66(643):e85-91.

7. Cloos J-M, Stein R, Rauchs P, Koch P, Chouinard G. Addictions aux benzodiazépines : prévalence, diagnostic et traitement. Dans: Encyclo Méd Chir, Psychiatrie [37-396-A-17], 2011.

8. HAS - Arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés : démarche du médecin traitant en ambulatoire [En ligne]. 2015 [cité 10 oct 2017]. Disponible: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2038262/fr/arret-des-benzodiazepines-et-medicaments-apparentes-demarche-du-medecin-traitant-en-ambulatoire

9. Morel A, Couteron J-P, Fouilland P. Aide-mémoire - Addictologie - 2e éd.: en 49 notions. Dunod; 2015. 605 p.

10. Sabioni P, Bertram J, Le Foll B. Off-Label Use of Medications for Treatment of Benzodiazepine Use Disorder. Curr Pharm Des. 2015;21(23):3306‑10.

11. Soyka M. Treatment of Benzodiazepine Dependence. N Engl J Med. 23 2017;376(12):1147‑57.

12. Boussofara M, Raucoules-Aimé M. Pharmacologie des benzodiazépines utilisées en anesthésie-réanimation. Dans: Encyclo Méd Chir, Anesthésie-Réanimation [74592], 2016.

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

13. Landry P, Gervais M, O'Connor KP. Mise à jour sur les considérations pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et les interactions médicamenteuses dans le choix d'une benzodiazépine. Annales médico-psychologiques. Août 2008;166(7):585-594.

14. ANSM. Répertoire des spécialités pharmaceutiques [En ligne]. [cité 10 oct 2017]. Disponible: http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php

15. Dassanayake T, Michie P, Carter G, Jones A. Effects of benzodiazepines, antidepressants and opioids on driving: a systematic review and meta-analysis of epidemiological and experimental evidence. Drug Saf. 1 févr 2011;34(2):125‑56.

16. CRAT. Anxiolytiques et grossesse [En ligne]. 2016 [cité 30 janv 2017]. Disponible: http://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=21

17. OFDT. Drogues et addictions, données essentielles. [En ligne]. 2013 [cité 26 nov 2016]. Disponible: http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/da13com.pdf

18. Centre d'addictovigilance PACA Corse. Résultats OPPIDUM 2015. [En ligne]. 2016 [cité 7 nov 2016]. Disponible: http://www.addictovigilance.fr/IMG/pdf/resultats_oppidum_2015.pdf

19. Addictovigilance.fr . Résultats nationaux de l'enquête OSIAP 2016. [En ligne]. [cité 7 nov 2016]. Disponible: http://www.addictovigilance.fr/IMG/pdf/resume_osiap_2016_pdf.pdf

20. ANSM. Consommation des benzodiazépines : Bien respecter les règles de bon usage pour limiter les risques dont celui de démence - Point d'information. [En ligne]. 2012 [cité 13 oct 2017]. Disponible: http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Consommation-des-benzodiazepines-Bien-respecter-les-regles-de-bon-usage-pour-limiter-les-risques-dont-celui-de-demence-Point-d-information

21. Association AP, Crocq M-A, Guelfi J-D, Boyer P, Pull C-B, Pull M-C. Mini DSM-5 Critères Diagnostiques. Elsevier Masson; 2016. 405 p.

22. OFDT. Drogues, chiffres clés - 7ème édition. [En ligne]. 2017 [cité 6 oct 2017]. Disponible: https://www.ofdt.fr/publications/collections/periodiques/drogues-chiffres-cles/7eme-edition-2017/

23. Centre d'addictovigilance PACA Corse, centre associé. OPEMA enquête n°7. [En ligne]. 2015 [cité 7 nov 2016]. Disponible: http://www.addictovigilance.fr/IMG/pdf/plaquette_resultats_opema_2015.pdf

24. Gasquet I, Nègre-Pagès L, Fourrier A, Nachbaur G, El-Hasnaoui A, Kovess V, et al. Psychotropic drug use and mental psychiatric disorders in France; results of the general population ESEMeD/MHEDEA 2000 epidemiological study. L'Encephale. avr 2005;31(2):195‑206.

25. Lagnaoui R, Depont F, Fourrier A, Abouelfath A, Bégaud B, Verdoux H, et al. Patterns and correlates of benzodiazepine use in the French general population. Eur J Clin Pharmacol. sept 2004;60(7):523‑9.

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

26. François Beck, Romain Guignard, Jean-Baptiste Richard. Usages de drogues et pratiques addictives en France, analyses du baromètre santé 2010. [En ligne]. La documentation française; 2014. 256 p. Disponible: http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1627.pdf

27. Salinsky JV, Doré CJ. Characteristics of long term benzodiazepine users in general practice. J R Coll Gen Pract. mai 1987;37(298):202‑4.

28. Pélissolo A, Maniere F, Boutges B, Allouche M, Richard-Berthe C, Corruble E. Anxiety and depressive disorders in 4,425 long term benzodiazepine users in general practice. L'Encephale. févr 2007;33(1):32‑8.

29. van Hulten R, Teeuw KB, Bakker AB, Bakker A, Leufkens HG. Characteristics of current benzodiazepine users as indicators of differences in physical and mental health. Pharm World Sci PWS. juin 2000;22(3):96‑101.

30. Nordfjærn T. A population-based cohort study of anxiety, depression, sleep and alcohol outcomes among benzodiazepine and z-hypnotic users. Addict Behav. oct 2012;37(10):1151‑7.

31. Nordfjærn T, Bjerkeset O, Bratberg G, Moylan S, Berk M, Gråwe R. Socio-demographic, lifestyle and psychological predictors of benzodiazepine and z-hypnotic use patterns. Nord J Psychiatry. févr 2014;68(2):107‑16.

32. Cosci F, Mansueto G, Faccini M, Casari R, Lugoboni F. Socio-demographic and clinical characteristics of benzodiazepine long-term users: Results from a tertiary care center. Compr Psychiatry. août 2016;69:211‑5.

33. Kurko T a. T, Saastamoinen LK, Tähkäpää S, Tuulio-Henriksson A, Taiminen T, Tiihonen J, et al. Long-term use of benzodiazepines: Definitions, prevalence and usage patterns - a systematic review of register-based studies. Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr. nov 2015;30(8):1037‑47.

34. Zandstra SM, Van Rijswijk E, Rijnders CAT, Van De Lisdonk EH, Bor JHJ, Van Weel C, et al. Long-term benzodiazepine users in family practice: differences from short-term users in mental health, coping behaviour and psychological characteristics. Fam Pract. juin 2004;21(3):266‑9.

35. Konopka A, Pełka-Wysiecka J, Grzywacz A, Samochowiec J. Psychosocial characteristics of benzodiazepine addicts compared to not addicted benzodiazepine users. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 10 janv 2013;40:229‑35.

36. OFDT. Psychotropes et dépendanes, profils des consommateurs et trajectoires de leurs comportements. [En ligne]. Mai 2001 [cité 7 nov 2016]. Disponible: http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/psydependance.pdf

37. Kan CC, Hilberink SR, Breteler MHM. Determination of the main risk factors for benzodiazepine dependence using a multivariate and multidimensional approach. Compr Psychiatry. avr 2004;45(2):88‑94.

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

38. OFDT. Les personnes accueillies dans les CSAPA. [En ligne]. juin 2016 [cité 28 oct 2016]. Disponible: http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eftxcpw6.pdf

39. HAS. Fiche Mémo - Arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés. [En ligne]. Juin 2015 [cité 4 déc 2016]. Disponible: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-06/fiche_memo_arret_benzodiazepines_pour_mel_2015_06_16.pdf

40. WHO. mhGAP Intervention Guide for mental, neurological and substance use disorders in non-specialized health settings - Version 2.0. [En ligne]. 2016 [cité 26 nov 2016]. Disponible: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250239/1/9789241549790-eng.pdf?ua=1

41. WHO Western Pacific Region. Clinical guidelines for withdrawal management and treatment or drug dependence in closed setting. [En ligne]. 2009 [cité 1 déc 2016]. Disponible: http://www.wpro.who.int/publications/docs/ClinicalGuidelines_forweb.pdf

42. HAS. Arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés - Rapport d'élaboration. [En ligne]. Juin 2015 [cité 26 nov 2016]. Disponible: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-06/fiche_memo_rapport_elaboration_arret_benzodiazepines__2015_06_17.pdf

43. NHS Fife. Guidelines for Benzodiazepine Prescribing in Benzodiazepine Dependence. [En ligne]. Avril 2016 [cité 27 nov 2016]. Disponible: http://www.fifeadtc.scot.nhs.uk/media/7023/a12-guidelines-for-benzodiazepine-prescribing-in-benzodiazepine-dependence-final.pdf

44. Lingford-Hughes AR, Welch S, Peters L, Nutt DJ, British Association for Psychopharmacology, Expert Reviewers Group. BAP updated guidelines: evidence-based guidelines for the pharmacological management of substance abuse, harmful use, addiction and comorbidity: recommendations from BAP. J Psychopharmacol Oxf Engl. juill 2012;26(7):899‑952.

45. Ashton H. Benzodiazepines: How They Work and How to Withdraw. [En ligne]. 2002 [cité 26 nov 2016]. Disponible: http://www.benzo.org.uk/manual/contents.htm

46. Addictions Medical Advisory Committee. Concurrent disorders and withdrawal management protocols - guidelines and services. [En ligne]. 2008 [cité 29 nov 2016]. Disponible: http://www.sken.ca/wp-content/uploads/2014/11/VSUCP%2002%20Emerg%20Med%20&%20Psych%20Triage%20hyperlinks/EMTR%2002%20%20Concurrent%20Disorder%20and%20Withdrawal%20Management%20Protocols%20-%20AMAC.pdf

47. National Centre for Education and Training on Addiction (NCETA) Consortium. Alcohol and Other Drugs: A Handbook for Health Professionals. [En ligne]. Australian Government; 2004. 319p. Disponible: http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/E5203E6D5CBAA696CA257BF0001E02ED/$File/aodgp.pdf

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

48. NSW. Drug and alcohol withdrawal clinical practice guidelines. [En ligne]. NSW Department of Health; 2007. 102 p. Disponible: http://www1.health.nsw.gov.au/pds/ActivePDSDocuments/GL2008_011.pdf

49. Turning Point Alcohol and Drug Centre. Alcohol and other drug withdrawal, practice guidelines. [En ligne]. State of Victoria; 2012. 214 p. Disponible: https://www.clinicalguidelines.gov.au/portal/2492/alcohol-and-other-drug-withdrawal-practice-guidelines

50. Drug and Alcohol Services South Australia. Benzodiazepines information for GPs. [En ligne]. Department for Health and Ageing, Government of South Australia; 2014. 5 p.Disponible: http://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/dbd6d500407749f193d6bb222b2948cf/Benzodiazepines+-+GPs+2017.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=dbd6d500407749f193d6bb222b2948cf

51. RACGP. Prescribing drugs of dependence in general practice, Part B - Benzodiazepines. [En ligne]. Melbourne: The Royal Australian College of General Practitioners; 2015. 101p. Disponible: http://www.racgp.org.au/download/Documents/Guidelines/Addictive-drugs/Addictive-drugs-guide-B.pdf

52. New York City Department of Health and Mental Hygiene. Judicious prescribing of benzodiazepines. [En ligne]. City Health Information. 2016;35(2):13-20. Disponible: http://www1.nyc.gov/assets/doh/downloads/pdf/chi/chi-35-2.pdf

53. JPS, Behavioural Health Virtual Resource. Guidelines for prescribing and tapering benzodiazepines in an outpatient setting. [En ligne]. 2014 [cité 1 déc 2016]. Disponible: http://www.jpshealthnet.org/sites/default/files/prescribing_and_tapering_benzodiapines.pdf

54. Maine Benzodiazepine Study Group. Guidelines for the use of benzodiazepines in office practice in the state of Maine. [En ligne]. 2008 [cité 1 déc 2016]. Disponible: http://www.benzos.une.edu/documents/prescribingguidelines3-26-08.pdf

55. Center for Substance Abuse Treatment. Detoxification and Substance Abuse Treatment – a Treatment Improvement Protocol Series 45. [En ligne]. U.S Department of Health and Human Services; 2006. 269 p. Disponible: https://www.naabt.org/documents/TIP45.pdf

56. Matua Raki. Substance Withdrawal Management: Guidelines for medical and nursing practitioners in primary health, specialist addiction, custodial and general hospital settings. [En ligne]. Matua Raki, Wellington; 2011. 92 p. Disponible: http://www.matuaraki.org.nz/uploads/files/resource-assets/substance-withdrawal-management-guidelines-for-medical-and-nursing-practitioners.pdf

57. Ashton H. Benzodiazepine Equivalence Table. [En ligne]. 2007 [cité 30 juill 2017]. Disponible: http://www.benzo.org.uk/bzequiv.htm

58. Réseau d'Alcoologie et de Recherche sur les Conduites Addictives en Isère. Soins et Accompagnement en Addictologie - Lyon et Agglomération. [En ligne]. 2013 [cité 6 sept 2017]. Disponible: http://alcoolreseau.isere.free.fr/IMG/pdf/Plaquette_-_Soins_et_Accompagnement_en_Addicto_2013.pdf

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

59. Hollister LE, Motzenbecker FP, Degan RO. Withdrawal reactions from chlordiazepoxide (« Librium »). Psychopharmacologia. 20 févr 1961;2:63‑8.

60. OFDT. RECAP (REcueil Commun sur les Addictions et les Prises en charge) - Données 2015. [En ligne]. [cité 13 sept 2017]. Disponible: https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/RECAP_2015.pdf

61. INVS. Prévalence des troubles de santé mentale et conséquences sur l'activité professionnelle en France dans l'enquête "Santé mentale en population générale : images et réalités". [En ligne]. Août 2007 [cité 6 oct 2017]. Disponible: http://invs.santepubliquefrance.fr/publications/2007/prevalence_sante_mentale/index.html

62. Vorma H, Naukkarinen H, Sarna S, Kuoppasalmi K. Treatment of out-patients with complicated benzodiazepine dependence: comparison of two approaches. Addict Abingdon Engl. juill 2002;97(7):851‑9.

63. Nicoli M, Bouchez S, Nieto I, Gasquet I, Kovess V, Lépine J-P. Idéation et conduites suicidaires en France : prévalence sur la vie et facteurs de risque dans l'étude ESEMeD. L'Encephale. sept 2012;38(4):296‑303.

64. Ashton H. Benzodiazepine withdrawal: outcome in 50 patients. Br J Addict. juin 1987;82(6):665‑71.

65. Dodds TJ. Prescribed Benzodiazepines and Suicide Risk: A Review of the Literature. Prim Care Companion CNS Disord. 2 mars 2017;19(2).

66. Lader M, Tylee A, Donoghue J. Withdrawing benzodiazepines in primary care. CNS Drugs. 2009;23(1):19‑34.

67. Ashton H. The diagnosis and management of benzodiazepine dependence. Curr Opin Psychiatry. mai 2005;18(3):249‑55.

68. Seivewright N, Dougal W. Withdrawal symptoms from high dose benzodiazepines in poly drug users. Drug Alcohol Depend. mars 1993;32(1):15‑23.

69. Harnod T, Wang Y-C, Kao C-H. Association Between Benzodiazepine Use and Epilepsy Occurrence: A Nationwide Population-Based Case-Control Study. Medicine (Baltimore). sept 2015;94(37):e1571.

70. McGregor C, Machin A, White JM. In-patient benzodiazepine withdrawal: comparison of fixed and symptom-triggered taper methods. Drug Alcohol Rev. juin 2003;22(2):175‑80.

71. de Gier N a. H, Gorgels WJMJ, Lucassen PLBJ, Oude Voshaar R, Mulder J, Zitman F. Discontinuation of long-term benzodiazepine use: 10-year follow-up. Fam Pract. juin 2011;28(3):253‑9.

72. Morin CM, Bastien C, Guay B, Radouco-Thomas M, Leblanc J, Vallières A. Randomized clinical trial of supervised tapering and cognitive behavior therapy to

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

facilitate benzodiazepine discontinuation in older adults with chronic insomnia. Am J Psychiatry. févr 2004;161(2):332‑42.

73. de las Cuevas C, Sanz E, de la Fuente J. Benzodiazepines: more « behavioural » addiction than dependence. Psychopharmacology (Berl). mai 2003;167(3):297‑303.

74. Parr JM, Kavanagh DJ, Cahill L, Mitchell G, McD Young R. Effectiveness of current treatment approaches for benzodiazepine discontinuation: a meta-analysis. Addict Abingdon Engl. janv 2009;104(1):13‑24.

75. ANSM. Risques d'abus, de mésusage et de pharmacodépendance liés à l'utilisation de la prégabaline (Lyrica et génériques) - Point d'Information. [En ligne]. 30/06/2016 [cité 3 août 2017]. Disponible: http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Risques-d-abus-de-mesusage-et-de-pharmacodependance-lies-a-l-utilisation-de-la-pregabaline-Lyrica-et-generiques-Point-d-Information

76. Diaper AM, Law FD, Melichar JK. Pharmacological strategies for detoxification. Br J Clin Pharmacol. févr 2014;77(2):302‑14.

77. Lader M. Benzodiazepine harm: how can it be reduced? Br J Clin Pharmacol. févr 2014;77(2):295‑301.

78. Brett J, Murnion B. Management of benzodiazepine misuse and dependence. Aust Prescr. oct 2015;38(5):152‑5.

79. Voshaar RCO, Couvée JE, van Balkom AJLM, Mulder PGH, Zitman FG. Strategies for discontinuing long-term benzodiazepine use: meta-analysis. Br J Psychiatry J Ment Sci. sept 2006;189:213‑20.

80. Vorma H, Naukkarinen H, Sarna S, Kuoppasalmi K. Long-term outcome after benzodiazepine withdrawal treatment in subjects with complicated dependence. Drug Alcohol Depend. 5 juin 2003;70(3):309‑14.

81. Weizman T, Gelkopf M, Melamed Y, Adelson M, Bleich A. Treatment of benzodiazepine dependence in methadone maintenance treatment patients: a comparison of two therapeutic modalities and the role of psychiatric comorbidity. Aust N Z J Psychiatry. août 2003;37(4):458‑63.

82. Voshaar RCO, Gorgels WJMJ, Mol AJJ, van Balkom AJLM, van de Lisdonk EH, Breteler MHM, et al. Tapering off long-term benzodiazepine use with or without group cognitive-behavioural therapy: three-condition, randomised controlled trial. Br J Psychiatry J Ment Sci. juin 2003;182:498‑504.

83. Darker CD, Sweeney BP, Barry JM, Farrell MF, Donnelly-Swift E. Psychosocial interventions for benzodiazepine harmful use, abuse or dependence. Cochrane Database Syst Rev. 11 mai 2015;5:CD009652.

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

ANNEXES

Annexe I : critères diagnostiques des troubles de l'usage des sédatifs, hypnotiques ou anxiolytiques (DSM - 5ème édition).

Mode d'usage problématique d'un sédatif, hypnotique ou anxiolytique conduisant à une altération du fonctionnement ou un souffrance cliniquement significative, caractérisé par la présence d'au moins deux des manifestations suivantes, au cours d'une période de 12 mois :
Les sédatifs, hypnotiques ou anxiolytiques sont souvent pris en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu.
Il y a un désir persistant, ou des efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'usage des sédatifs, hypnotiques ou anxiolytiques.
Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir des sédatifs, hypnotiques ou anxiolytiques ou à récupérer de leurs effets.
Envie impérieuse, fort désir ou besoin pressant d'utiliser des sédatifs, hypnotiques ou anxiolytiques.
Usage répété d'un sédatif, hypnotique ou anxiolytique conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures.
Usage continu d'un sédatif, hypnotique ou anxiolytique malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets des sédatifs, hypnotiques ou anxiolytiques.
Des activités sociales, professionnelles ou de loisirs importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'usage d'un sédatif, hypnotique ou anxiolytique.
Usage répété d'un sédatif, hypnotique ou anxiolytique dans des situations où cela peut être physiquement dangereux.
L'usage d'un sédatif, hypnotique ou anxiolytique est poursuivi bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par le sédatif, hypnotique ou anxiolytique.
Besoin de quantités notablement plus fortes d'un sédatif, hypnotique ou anxiolytique pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré et/ou effet notablement diminué en cas d'usage continu de la même quantité d'un sédatif, hypnotique ou anxiolytique.
Syndrome de sevrage caractéristique des sédatifs, hypnotiques ou anxiolytiques et/ou sédatifs, hypnotiques ou anxiolytiques pris pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.
La sévérité du trouble est qualifiée de : - Léger : si présence de 2-3 critères - Moyen : si présence de 4-5 critères - Grave : si présence de 6 critères ou plus

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

Annexe II : liste des signes rapportés lors de l'arrêt graduel des BZD chez des patients prenant des BZD depuis plus de 1 an.

HAS
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés : démarche du médecin traitant en ambulatoire

Juin 2015

Liste[1] des signes rapportés lors de l'arrêt des BZD

Intensité	Signes
Modérée	Agitation
	Anxiété, nervosité
	Céphalées
	Diaphorèse
	Diarrhée
	Dysphorie
	Étourdissement
	Faiblesses ou raideurs musculaires
	Fatigue
	Goût métallique dans la bouche
	Impatience
	Insomnie
	Irritabilité
	Léthargie
	Manque de motivation
	Perte d'appétit
	Sensibilité accrue aux bruits et aux odeurs
	Trouble de concentration
Sévère	Cauchemars
	Confusion
	Convulsions (rare)
	Délire
	Dépersonnalisation
	Distorsion perceptuelle
	Fasciculations
	Hypotension orthostatique
	Mauvaise coordination ou incoordination motrice
	Nausées, vomissements
	Tachycardie, palpitations
	Tremblements
	Vertiges

[1] Signes le plus souvent rapportés lors de l'arrêt graduel des BZD chez des patients qui prenant des BZD depuis plus de 1 an.

Ce document a été validé par le Collège de la Haute Autorité de Santé en juin 2015 - © Haute Autorité de santé – 2015
La fiche mémo et le rapport d'élaborationsont téléchargeables sur www.has-sante.fr

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

Annexe III : demi-vie d'élimination (courte, intermédiaire, longue), Tmax, Dose maximale recommandée, dose maximale recommandée en équivalence diazépam des différentes molécules de BZD.

Molécule	Demi-vie d'élimination (a)			Tmax (a) (heure)	Dose maximale chez l'adulte (a)	équivalence diazépam (g)
Anxiolytiques	molécule mère (heure)	métabolite actif (heure)	(b)			
alprazolam	10-20	10-20	inter	0,5-2	4 mg/j	80 mg/j
bromazépam	20	faible effet pharmacologique	inter	0,5-4	36 mg/j	65,5 mg/j
clobazam	20	50	longue	0,5-4	30 mg/j	15 mg/j
clorazépate potassique		30-150	longue	1	90 mg/j	60 mg/j
clotiazépam	4		longue	1	30 mg/j	40 mg/j
diazépam	32 - 47	30 - 150	longue	0,5-1,5	40 mg/j	40 mg/j
éthyl loflazépate		77	longue	1,5	3 mg/j (*)	20 mg/j
lorazépam	10-20		inter	0,5-4	4 mg/j (*)	40 mg/j
nordazépam	30 - 150	(oxazépam)	longue	1,5	15 mg/j (*)	15 mg/j
oxazépam	8		courte	2	150 mg/j	75 mg/j
prazépam		+/- 65	longue	4-6	60 mg/j	40 mg/j
Hypnotiques						
estazolam	17		inter	np	2 mg/j	13,3 mg/j
flunitrazépam (c)	16-35	23-33	longue	np	1 mg/j	10 mg/j
loprazolam	8		courte	1	2 mg/j	13,3 mg/j
lormétazépam	10		inter	1,5	2 mg/j	13,3 mg/j
midazolam (d)	1,5 - 2,5	< 1	courte	0,5		
nitrazépam	16 - 48		longue	2	5 mg/j	5 mg/j
Apparentées aux BZD						
zolpidem	0,7 - 3,5		courte	0,5-3	10 mg/j	5 mg/j
zopiclone	5	7,5	courte	1,5-2	7,5 mg/j	5 mg/j
Antiépileptiques						
clonazépam	20 - 60		longue	1-4	0,1 mg/kg/j	2 mg/kg/j
midazolam (e)	0.45 - 3.4		courte	0,5		
Myorelaxant						
tétrazépam (f)	22		inter	np	150 mg/j	42,9 mg/j

(a) source : RCP
(b) définitions : demi-vie courte < 10h, demi-vie intermédiaire 10-24h, demi-vie longue > 24h. Source : ANSM. Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines. Avril 2017.
(c) arrêt commercialisation en 2013
(d) agent sédatif puissant, indications restreintes (anesthésie)
(e) indications restreintes à la pédiatrie
(f) AMM suspendue en 2013
(g) selon la table d'équivalence décrite en Annexe IV
(*) ces doses peuvent éventuellement être augmentées dans les cas sévères, notamment en milieu psychiatrique.
inter : intermédiaire ; np : non précisé

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

Annexe IV : table d'équivalence des Benzodiazépines.

Benzodiazépines	**Approximately Equivalent Oral dosages (mg)** (a)	**Doses retenues (mg)**
Alprazolam	0,5	0,5
Bromazépam	5-6	5,5
Clobazam	20	20
Clonazépam	0,5	0,5
Clorazépate	15	15
Clotiazépam		7,5 (*)
Diazépam	10	10
Estazolam	1-2	1,5
Ethyl loflazépate		1,5 (*)
Flunitrazépam	1	1
Loprazolam	1-2	1,5
Lorazépam	1	1
Lormetazépam	1-2	1,5
Nitrazépam	10	10
Nordazépam	10	10
Oxazépam	20	20
Prazépam	10-20	15
Tétrazépam		35 (*)
Zolpidem	20	20
Zopiclone	15	15

(a) Ashton H. Benzodiazepine Equivalence Table. [En ligne]. 2007. Disponible: http://www.benzo.org.uk/bzequiv.htm

(*) d'après l'article de Cloos J-M, Stein R, Rauchs P, Koch P, Chouinard G. Addictions aux benzodiazépines : prévalence, diagnostic et traitement. Dans: Encyclo Méd Chir, Psychiatrie [37-396-A-17], 2011.

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

Annexe V : liste des médicaments psychotropes consommés à la date de début de PEC.

Médicaments en cours en début de PEC	nombre de PEC
méthadone	14
buprénorphine	13
cyamémazine	10
escitalopram	6
amitriptyline	4
aripiprazole	4
clomipramine	4
lévomépromazine	3
mirtazapine	3
paroxétine	3
quétiapine	3
venlafaxine	3
duloxétine	2
fluoxétine	2
hydroxyzine	2
nicotine	2
sertraline	2
valpromide	2
acamprosate	1
amisulpride	1
doxylamine	1
lévétiracétam	1
naltrexone	1
oxcarbazépine	1
phytothérapie	1
prégabaline	1
pyridostigmine	1
rispéridone	1
tiapride	1
codéine	1

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

Annexe VI : liste des BZD consommées à la date de début de PEC.

DCI	nombre de PEC
oxazépam	18
alprazolam	15
bromazépam	13
zolpidem	6
clonazépam	5
diazépam	5
lormétazépam	5
prazépam	4
zopiclone	4
clobazam	3
loflazépate	3
lorazépam	3
clorazépate	1
flunitrazépam	1
loprazolam	1

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

Annexe VII : liste des médicaments (hors BZD) prescrits en cours de PEC.

DCI	nombre de PEC
cyamémazine	10
hydroxyzine	9
paroxétine	7
escitalopram	6
venlafaxine	6
alimémazine	5
amitriptyline	4
aripiprazole	4
buspirone	4
complément alimentaire	4
fluoxétine	4
phytothérapie	4
quétiapine	4
méthadone	4
lévomépromazine	3
loxapine	3
propranolol	3
sertraline	3
buprénorphine	3
divalproate de sodium	2
étifoxine	2
miansérine	2
olanzapine	2
agomélatine	1
amisulpride	1
carbamazépine	1
cyproheptadine	1
duloxétine	1
homéopathie	1
lévétiracétam	1
milnacipran	1
rispéridone	1
sulpiride	1
tiapride	1

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

Annexe VIII : répartition des médicaments (hors BZD) prescrits en cours de PEC par indications.

trouble anxieux		trouble de l'humeur		trouble du sommeil	
DCI	nombre de PEC	DCI	nombre de PEC	DCI	nombre de PEC
cyamémazine	7	paroxétine	4	alimémazine	5
hydroxyzine	5	escitalopram	4	hydroxyzine	3
paroxétine	5	aripiprazole	4	complément alimentaire	2
escitalopram	3	venlafaxine	3	cyamémazine	2
venlafaxine	3	quétiapine	3	lévomépromazine	2
buspirone	3	amitriptyline	1	loxapine	2
fluoxétine	3	sertraline	1	olanzapine	2
sertraline	3	divalproate de sodium	1	amitriptyline	1
loxapine	2	miansérine	1	cyproheptadine	1
étifoxine	2	agomélatine	1	homéopathie	1
amitriptyline	1	carbamazépine	1	miansérine	1
phytothérapie	1	duloxétine	1		
quétiapine	1				
lévomépromazine	1				
olanzapine	1				
propranolol	1				
amisulpride	1				
duloxétine	1				
milnacipran	1				
sulpiride	1				

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

Annexe IX : liste des BZD consommées en fin de PEC, avant éventuel arrêt des consommations.

DCI	nombre de PEC
oxazépam	14
alprazolam	13
diazépam	11
bromazépam	10
zolpidem	6
prazépam	5
clonazépam	4
zopiclone	4
lormétazépam	3
loflazépate	3
lorazépam	2
clobazam	1
clorazépate	1

Annexe X : répartition des PEC par objectif selon le statut des consommations de BZD à la date de fin de PEC. Les PEC avec hospitalisation sont décrites séparément**.**

		statut des consommations de BZD en fin de la PEC					
		stabilisées	diminuées	arrêtées	abstinence maintenue	surconsommations	hospitalisation en fin de PEC
objectif de PEC	stabilisation	3	3	0		2	1
	diminution	7	18	0		0	3
	arrêt	3	9	7		0	6
	maintien abstinence				3		1

Annexe XI : SPA (hors BZD) d'usage nouveau ou augmenté au cours des PEC.

SPA	nombre de PEC
cannabis	4
alcool	3
opiacés	3
tabac	3
caféine	2
TSO	2
amitriptyline	1
cocaïne	1
doxylamine	1

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT

Université Claude Bernard Lyon 1

UFR de MEDECINE LYON-EST

NACHAT Florence

Troubles liés à l'usage des benzodiazépines : Étude multicentrique des prises en charge médicales ambulatoires de patients suivis en centre d'addictologie dans le département du Rhône.

RESUME :

Introduction : les objectifs de cette étude étaient de décrire et évaluer les prises en charge (PEC) médicales des patients suivis en ambulatoire au sein de centres d'addictologie pour des troubles liés à l'usage des benzodiazépines et apparentés (BZD).

Matériel et Méthode : il s'agit d'une étude observationnelle multicentrique basée sur un recueil rétrospectif de données issues de dossiers médicaux. Les PEC ont été évaluées selon l'atteinte des objectifs fixés par les patients eux-mêmes. Il a été défini 4 objectifs de PEC : le maintien de l'abstinence et la stabilisation, diminution ou l'arrêt des consommations de BZD.

Résultats : entre le 27/01/2017 et le 06/07/2017, 8 centres ont participé à cette étude, 624 dossiers ont été sélectionnés et 66 PEC ont été incluses. La durée médiane de PEC était de 13 mois. L'analyse des résultats retrouve une hétérogénéité des pratiques. Au final, les taux de réussite étaient respectivement de 75% (3/4), 67% (6/9), 64% (18/28) et 28% (7/25) parmi les PEC ayant un objectif de maintien de l'abstinence, de stabilisation, de diminution ou d'arrêt des consommations. Il a été observé des taux de réussite plus élevé parmi les PEC au cours desquelles ont été mis en place un traitement médicamenteux (hors BZD) et/ou non médicamenteux, une délivrance fractionnée des BZD ou un protocole de soins, versus les PEC sans ces interventions. Il a également été observé un taux de réussite plus élevé parmi les PEC des patients vus en consultation médicale au mois une fois par mois versus moins d'une fois par mois.

Conclusions : dans cette étude, les mesures renforçant l'accompagnement des patients et l'encadrement de leur consommation semblent améliorer les PEC des patients suivis pour un trouble lié à l'usage des BZD. Il serait intéressant d'étudier plus spécifiquement l'apport de la délivrance fractionnée des BZD et son applicabilité en médecine générale.

MOTS CLES : benzodiazépines, troubles liés à l'usage, prise en charge, traitement, ambulatoire, délivrance fractionnée.

JURY :

Président : Monsieur le Professeur D'Amato Thierry

Membres : Monsieur le Professeur Saoud Mohamed

Madame la Professeure Flori Marie

Monsieur le Docteur Canat Antoine

DATE DE SOUTENANCE : le 10/11/2017

EMAIL DE L'AUTEUR : florence.nachat@gmail.com

CC BY-NC-ND 2.0
NACHAT