



<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>

**THESE**

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 2 mars 2016 par

Mme CLAVEL Chloé

Née le 11/05/1992

A Vénissieux (69)

\*\*\*\*\*

**Evolution des doses prescrites de benzodiazépines de 2000 à 2012 :**

**Évaluation de l'impact de la collaboration médico-pharmaceutique dans deux établissements pénitentiaires (maison d'arrêt de Lyon et centre pénitentiaire de Saint-Quentin-Fallavier)**

\*\*\*\*\*

JURY

M. ZIMMER Luc, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Mme CABELGUENNE Delphine, Praticien Hospitalier - Pharmacien

Mme BERTIN Camille, Praticien Hospitalier - Pharmacien

Mme PICARD Camille, Praticien Hospitalier – Pharmacien

M. MEUNIER Frédéric, Praticien Hospitalier – Psychiatre

## UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

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

## Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

### SANTE

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

### SCIENCES ET TECHNOLOGIES

- Faculté des Sciences et Technologies Directeur : M. Fabien DE MARCHI
- UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS) Directeur : M. Yannick VANPOULLE
- Ecole Polytechnique Universitaire de Lyon (ex ISTIL) Directeur : M. Pascal FOURNIER

- I.U.T. LYON 1
- Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA)

Directeur : M. Christophe VITON

Directeur : M. Nicolas LEBOISNE

- ESPE

Directeur : M. Alain MOUGNIOTTE

**ISPB – Faculté de Pharmacie Lyon**  
**LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES**

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHEMIE ET PHARMACIE GALENIQUE**

- **CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**

Monsieur Raphaël TERREUX (Pr)  
Monsieur Pierre TOULHOAT (Pr - PAST)  
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)  
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)  
Madame Christelle MACHON (AHU)

- **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)  
Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)  
Madame Françoise FALSON (Pr)  
Monsieur Hatem FESSI (Pr)  
Monsieur Fabrice PIROT (PU - PH)  
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)  
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)  
Madame Ghania HAMDY-DEGOBERT (MCU-HDR)  
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)  
Monsieur Damien SALMON (AHU)

- **BIOPHYSIQUE**

Monsieur Richard COHEN (PU – PH)  
Madame Laurence HEINRICH (MCU)  
Monsieur David KRYZA (MCU – PH - HDR)  
Madame Sophie LANCELOT (MCU - PH)  
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (MCU-HDR)  
Madame Elise LEVIGOUREUX (AHU)

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE**

- **DROIT DE LA SANTE**

Monsieur François LOCHER (PU – PH)  
Madame Valérie SIRANYAN (MCU - HDR)

- **ECONOMIE DE LA SANTE**

Madame Nora FERDJAQUI MOUMJID (MCU - HDR)  
  
Madame Carole SIANI (MCU – HDR)  
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)

- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)

- **HYGIENE, NUTRITION, HYDROLOGIE ET ENVIRONNEMENT**

Madame Joëlle GOUDABLE (PU – PH)

- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**

Monsieur Gilles AULAGNER (PU – PH)  
Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)

- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**

Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBault (MCU)  
Monsieur Vincent GROS (MCU-PAST)  
Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)

Madame Pascale PREYNAT (MCU PAST)

- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**

Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH)

Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)

Madame Marie-Paule PAULTRE (MCU - HDR)

#### **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT**

- **CHIMIE ORGANIQUE**

Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)

Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)

Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU - HDR)

Madame Christelle MARMINON (MCU)

Madame Sylvie RADIX (MCU -HDR)

Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU - HDR)

- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**

Monsieur Roland BARRET (Pr)

Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)

Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU - HDR)

Monsieur Thierry LOMBERGET (MCU - HDR)

Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)

- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**

Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)

Madame Marie-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)

Madame Isabelle KERZAON (MCU)

Monsieur Serge MICHALET (MCU)

- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**

Madame Roselyne BOULIEU (PU – PH)

Madame Magali BOLON-LARGER (MCU - PH)

Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (MCU-PH)

Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)

Madame Catherine RIOUFOL (MCU- PH-HDR)

#### **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE**

- **TOXICOLOGIE**

Monsieur Jérôme GUITTON (PU – PH)

Madame Léa PAYEN (PU-PH)

Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)

Monsieur Sylvain GOUTELLE (MCU-PH)

- **PHYSIOLOGIE**

Monsieur Christian BARRES (Pr)

Monsieur Daniel BENZONI (Pr)

Madame Kiao Ling LIU (MCU)

Monsieur Ming LO (MCU - HDR)

- **PHARMACOLOGIE**

Monsieur Michel TOD (PU – PH)

Monsieur Luc ZIMMER (PU – PH)

Monsieur Roger BESANCON (MCU)  
Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU-PH)  
Madame Evelyne CHANUT (MCU)  
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)  
Madame Dominique MARCEL CHATELAIN (MCU-HDR)

- **COMMUNICATION**

Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)

- **ENSEIGNANTS ASSOCIES TEMPORAIRES**

Monsieur Olivier CATALA (Pr-PAST)  
Madame Corinne FEUTRIER (MCU-PAST)  
Madame Mélanie THUDEROZ (MCU-PAST)

## **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A**

- **IMMUNOLOGIE**

Monsieur Jacques BIENVENU (PU – PH)  
Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)  
Madame Cécile BALTER-VEYSSEYRE (MCU - HDR)  
Monsieur Sébastien VIEL (AHU)

- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**

Madame Christine VINCIGUERRA (PU - PH)  
Madame Brigitte DURAND (MCU - PH)  
Monsieur Yohann JOURDY (AHU)

- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIE INDUSTRIELLES**

Monsieur Patrick BOIRON (Pr)  
Monsieur Jean FRENEY (PU – PH)  
Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH-HDR)  
Madame Florence MORFIN (PU – PH)  
Monsieur Didier BLAHA (MCU)  
Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)  
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH)  
Madame Emilie FROBERT (MCU - PH)  
Madame Véronica RODRIGUEZ-NAVA (MCU-HDR)

- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**

Monsieur Philippe LAWTON (Pr)  
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)  
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU - HDR)

## **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B**

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (Pr)  
Monsieur Alain PUISIEUX (PU - PH)  
Madame Emilie BLOND (MCU-PH)  
Monsieur Karim CHIKH (MCU - PH)  
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU - PH-HDR)  
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)  
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)  
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU)  
Madame Caroline MOYRET-LALLE (MCU – HDR)

Madame Angélique MULARONI (MCU)  
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)  
Monsieur Anthony FOURIER (AHU)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)  
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU - HDR)

- **INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)  
Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)  
Monsieur Philippe LAWTON (Pr)  
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)  
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)  
Madame Alexandra MONTEBAULT (MCU)  
Madame Angélique MULARONI (MCU)  
Madame Valérie VOIRON (MCU - PAST)

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

Madame Florence RANCHON

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

Madame Charlotte BOUARD (86<sup>ème</sup> section)

Madame Laure-Estelle CASSAGNES (85<sup>ème</sup> section)

Monsieur Karim MILADI (85<sup>ème</sup> section)

Madame Laurence PAGES (87<sup>ème</sup> section)

**Pr** : Professeur

**PU-PH** : Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

**MCU** : Maître de Conférences des Universités

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

**HDR** : Habilitation à Diriger des Recherches

**AHU** : Assistant Hospitalier Universitaire

**PAST** : Personnel Associé Temps Partiel

## Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier les membres du jury qui ont accepté de juger mon travail de thèse,

Pr Luc Zimmer, merci d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse,

Dr Delphine Cabelguenne, merci de m'avoir encadrée tout au long de cette thèse. Merci pour vos conseils, votre réactivité et votre disponibilité. Et merci de m'avoir permis de faire ce stage très enrichissant ainsi que ma thèse avec vous.

Dr Camille Bertin, Dr Camille Picard et Dr Frédéric Meunier, merci de me faire l'honneur de faire partie de ce jury.

Merci à Christine, Sandrine, Mylène, Marion pour votre accueil au sein de la pharmacie et pour tous ces thés bus en votre compagnie.

Merci Chloé, mon binôme, du soutien pendant ces trois mois de stage (et de préparation de thèse) et pour ces bons moments passés ensemble.

Merci à mes parents d'avoir toujours été là pour moi et de continuer à l'être chaque jour. Merci pour tout.

Merci Léa et Eve, mes deux sœurs chéries, pour tout ce que vous m'apportez. Désolée Lélé, mes remerciements ne valent pas les tiens. Merci à vous d'être toujours là. Et merci Karim d'être là pour nous tous, et surtout pour Léa. Merci d'avance à la bête encore informe qui a pourtant déjà 17 semaines et des chaussettes NYC.

Merci aux mamies (et merci aux papis) sans qui je ne serais pas là où j'en suis aujourd'hui. Et, bien sûr, merci au reste de la famille, Nestor et flatounet compris.

Merci Raggy de me supporter, et Dieu sait que tu as du mérite. Merci de m'avoir soutenue et encouragée tout au long de ma thèse et merci de me soutenir toujours. Merci pour tous ces moments passés ensemble.

Merci à tous mes amis. Merci à mon chameau, merci aux bibiches, merci aux moules de Shanghai, merci à tous les autres que je n'ai pas cités mais (j'ai de la chance) la liste est trop longue, de m'accompagner toujours. Merci de bien vouloir être mes amis.

# Table des matières

<b>Introduction .....</b>	<b>15</b>
<b>Partie I : Revue Bibliographique .....</b>	<b>18</b>
1. Rappels pharmacologiques sur les benzodiazépines .....	19
1.1. Mécanisme d'action .....	19
1.2. Pharmacocinétique .....	20
1.3. Indications des benzodiazépines.....	22
1.4. Les effets indésirables .....	25
1.5. Les interactions médicamenteuses.....	27
2. Tolérance, dépendance et syndrome de sevrage des benzodiazépines.....	28
2.1. Tolérance.....	28
2.2. Dépendance .....	29
2.3. Syndrome de sevrage et recommandations .....	33
3. Bon usage du médicament.....	41
3.1. Modalités de prescription .....	41
3.2. Nouvelles recommandations en France.....	45
4. Pharmaco-épidémiologie des benzodiazépines.....	47
4.1. Prescription des benzodiazépines en France .....	47
4.2. Consommation des benzodiazépines en France .....	48
<b>Partie II : Patients et méthodes .....</b>	<b>50</b>
1. Contexte de l'étude.....	51
1.1. Population carcérale en France.....	51
1.2. Consommation de benzodiazépines en détention .....	52
1.3. Les établissements pénitentiaires étudiés .....	53
1.4. Prise en charge sanitaire des détenus.....	56
1.5. Prescription des BZD à la MA de Lyon.....	62

2. Patients.....	63
2.1. Critères d'inclusion et d'exclusion .....	63
2.2. Choix des périodes d'étude.....	63
2.3. Stratification en sous-groupes .....	64
3. Méthodes .....	64
3.1. Variables utilisées.....	64
3.2. Recueil des données.....	64
3.3. Traitement des données .....	65
<b>Partie III : Résultats.....</b>	<b>67</b>
1. Cohortes étudiées .....	68
1.1. MA de Lyon.....	68
1.2. CP de Saint-Quentin-Fallavier .....	68
2. Evolution des doses prescrites au CP de Saint-Quentin-Fallavier.....	69
2.1. Benzodiazépines prescrites.....	69
2.2. Comparaison des doses quotidiennes totales prescrites de benzodiazépines entre 2000 et 2012 .....	71
2.3. Comparaison des doses quotidiennes prescrites de benzodiazépines hypnotiques entre 2000 et 2012.....	72
2.4. Comparaison des doses quotidiennes prescrites des benzodiazépines anxiolytiques entre 2000 et 2012.....	73
3. Comparaison des résultats trouvés pour la MA de Lyon et pour le CP de Saint-Quentin-Fallavier .....	74
3.1. Comparaison des doses quotidiennes totales prescrites à la MA de Lyon et au CP de Saint-Quentin-Fallavier .....	74
3.2. Comparaison des doses quotidiennes totales prescrites dans le groupe doses prescrites inférieures à 60 mg/j ED entre 2000 et 2012 .....	75
3.3. Evolution des doses totales de benzodiazépines prescrites dans le groupe doses prescrites supérieures à 60 mg/j ED .....	76
4. Analyse par sous-groupe en fonction des médicaments co-prescrits .....	77
4.1. Comparaison des doses totales prescrites de benzodiazépines selon la co-administration ou non d'un TSO .....	77
4.2. Comparaison des doses totales de benzodiazépines prescrites en fonction de la co-administration d'un traitement antidépresseur (AD) .....	78
	10

<b>Partie IV : Discussion .....</b>	<b>80</b>
1. Evolution des effectifs.....	81
2. Evolution des doses prescrites de benzodiazépines au CP de Saint-Quentin-Fallavier .	81
3. Comparaison des résultats trouvés pour la MA de Lyon et pour le CP de Saint-Quentin-Fallavier .....	82
4. Co-prescription de médicaments avec les BZD .....	87
5. Limites de l'étude .....	89
6. Conclusion et perspectives.....	90
<b>Conclusions .....</b>	<b>92</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>95</b>
<b>Annexes .....</b>	<b>103</b>

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Tableau des équivalences diazépam des différentes benzodiazépines .....	39
Tableau 2 : Pourcentages des détenus bénéficiant d'un traitement médicamenteux à la MA de Lyon entre 2000 et 2012 .....	54
Tableau 3 : Pourcentages des détenus bénéficiant d'un traitement médicamenteux aux CP de Saint-Quentin-Fallavier entre 2000 et 2012.....	56
Tableau 4 : Bonnes Pratiques de Prescription des benzodiazépines au sein des Prisons de Lyon établies lors des réunions de concertation médico-pharmaceutiques mis à jour en 2015.....	60
Tableau 5 : Doses maximales de benzodiazépines et autres médicaments à visée sédativ prescrits au sein des établissements pénitentiaires de Lyon, mise à jour en 2015.....	61
Tableau 6 : Moyenne d'âge des patients à la MA de Lyon.....	68
Tableau 7: Moyenne d'âge des patients .....	69
Tableau 8 : Comparaison des doses quotidiennes totales prescrites au CP de Saint-Quentin-Fallavier entre 2000 et 2012 .....	72
Tableau 9 : Comparaison des doses quotidiennes prescrites de benzodiazépines hypnotiques au CP de Saint-Quentin-Fallavier entre 2000 et 2012.....	72
Tableau 10 : Evolution des doses prescrites de benzodiazépines anxiolytiques entre 2000 et 2012.....	73
Tableau 11 : Comparaison des doses quotidiennes totales prescrites de benzodiazépines en ED entre la MA de Lyon et le CP de Saint-Quentin-Fallavier de 2000 à 2012 .....	74
Tableau 12 : Comparaison de l'évolution des doses quotidiennes totales prescrites de benzodiazépines en ED pour les prescriptions inférieures a 60 mg/j ED sur les périodes 2000, 2004, 2008 et 2012 .....	75
Tableau 13 : Comparaison de l'évolution des doses quotidiennes totales prescrites de benzodiazépines en ED pour les prescriptions supérieures à 60 mg/j ED sur les périodes 2000, 2004, 2008 et 2012 .....	76
Tableau 14 : Comparaison des doses totales quotidiennes prescrites de benzodiazépines en ED suivant la co-administration ou non de TSO pour l'ensemble des détenus (MA et CP) sur l'ensemble des périodes 2004, 2008 et 2012 .....	78
Tableau 15 : Comparaison des doses quotidiennes totales prescrites de benzodiazépines en ED en fonction de la co-administration ou non d'AD pour l'ensemble des détenus (MA et CP) sur l'ensemble des périodes 2004, 2008 et 2012 .....	79

## Liste des figures

Figure 1 : Le récepteur GABA <sub>A</sub> .....	19
Figure 2 : Le mécanisme d'action des benzodiazépines .....	20
Figure 3 : Le métabolisme des principales benzodiazépines .....	21
Figure 4 : Le modèle "en étoile" des benzodiazépines .....	23
Figure 5 : Répartition des indications des benzodiazépines en France en 2012 .....	25
Figure 6 : Echelle cognitive d'attachement aux benzodiazépines (ECAB).....	32
Figure 7 : Tableau synthétique du syndrome de sevrage, effet rebond et rechute .....	34
Figure 8 : Signes du syndrome sevrage aux benzodiazépines .....	35
Figure 9 : Proportions des prescriptions parmi les quatre benzodiazépines les plus prescrites « hors recommandations » .....	70
Figure 10 : Proportions des patients prenant un anxiolytique seul, un hypnotique seul ou les deux.....	71
Figure 11 : Proportions des détenus recevant ou non un traitement de substitution aux opiacés .....	77

## Liste des abréviations

**BZD** : Benzodiazépines

**IP** : Interventions pharmaceutiques

**MA** : Maison d'arrêt

**CP** : Centre pénitentiaire

**CD** : Centre de détention

**MP** : médico-pharmaceutique

**BP** : Bonnes pratiques

**ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

**HAS** : Haute Autorité de Santé

**SMR** : Service Médical Rendu

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**HR** : Hors Recommandations

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**DSM** : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

**CIM** : Classification Internationale du Médicament

**ED** : Equivalent Diazépam

**RMO** : Références Médicales Opposables

**DGS** : Direction Générale de la Santé

**IDE** : Infirmiers Diplômés d'Etat

# Introduction

Les benzodiazépines (BZD) sont des médicaments psychotropes principalement utilisés dans le traitement des troubles anxieux, des troubles du sommeil et comme anticonvulsivants. Les BZD et dérivés représentent l'une des classes de médicaments les plus largement prescrites en France. En 2012, 11.5 millions de Français ont consommé au moins une fois une BZD et 131 millions de boîtes de BZD ont été vendues, soit près de 4% de la consommation française totale de médicaments sur cette année (1). En milieu carcéral, la consommation de BZD est plus importante par rapport à la population générale du fait du stress lié à l'enfermement, de l'inactivité des détenus, de leurs conditions de vie et de la forte prévalence de troubles psychiatriques (2). Cependant, malgré leur balance bénéfice/risque favorable, ces molécules peuvent entraîner, à forte doses ou lors d'un usage prolongé, une dépendance chez les patients.

Le pharmacien est chargé, au travers de l'analyse d'ordonnances, de vérifier la pertinence de la prescription des médicaments et de réaliser des interventions pharmaceutiques (IP) si un problème est détecté. Les IP sont définies comme « toute action initiée par un pharmacien qui induit directement une modification de la prise en charge du patient » (3). A la maison d'arrêt (MA) de Lyon, une collaboration médico-pharmaceutique (MP) a été mise en place dès 2001. Celle-ci a deux composantes : l'analyse d'ordonnances avec propositions d'optimisation de la prise en charge médicamenteuse des patients sous la forme des IP et l'élaboration de bonnes pratiques (BP) de prescription dans le cadre de réunions mensuelles. Au centre pénitentiaire (CP) de Saint-Quentin-Fallavier, seule l'analyse d'ordonnances a été mise en place en 2006.

Plusieurs travaux ont été réalisés à la MA de Lyon, afin d'évaluer l'impact de cette collaboration MP sur la prescription des BZD. Deux études rétrospectives sur les doses de BZD prescrites ont été réalisées entre 2000 et 2008 par MC Lerat (4) puis par Jessica Jonker (5). Ces études avaient démontré l'efficacité des IP sur la réduction des doses quotidiennes prescrites aux patients. Les prescriptions de BZD anxiolytiques avaient diminué de 19% en 2004 par rapport à 2000 et de 23% en 2008 par rapport à 2000.

A présent, la question posée est le suivi de l'évolution des doses quotidiennes prescrites de BZD chez les patients détenus au CP de Saint-Quentin-Fallavier comparativement à l'évolution déjà étudiée à la MA de Lyon.

Cette thèse a donc un double objectif : 1/ étudier l'évolution des doses prescrites de BZD au CP de Saint-Quentin-Fallavier de 2000 à 2012 ; 2/ Evaluer l'impact de la collaboration MP sur la réduction des doses prescrites de BZD au CP de Saint-Quentin-Fallavier comparativement à la MA de Lyon.

Dans une première partie, cette thèse traitera dans la revue bibliographique de la pharmacologie des BZD, des notions de tolérance, de dépendance et de syndrome de sevrage, du bon usage des BZD ainsi que de leur pharmaco-épidémiologie. Dans une seconde partie, les patients inclus dans l'étude et les méthodes utilisées seront abordés. Les résultats seront ensuite exposés puis discutés respectivement dans les troisième et quatrième parties.

# **Partie I :**

# **Revue Bibliographique**

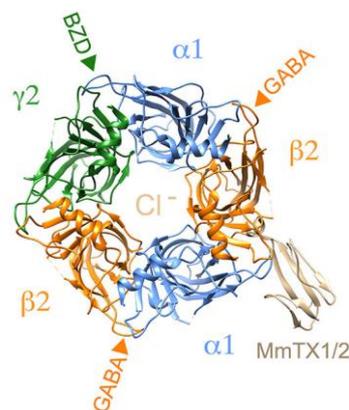
# 1. Rappels pharmacologiques sur les benzodiazépines

## 1.1. Mécanisme d'action

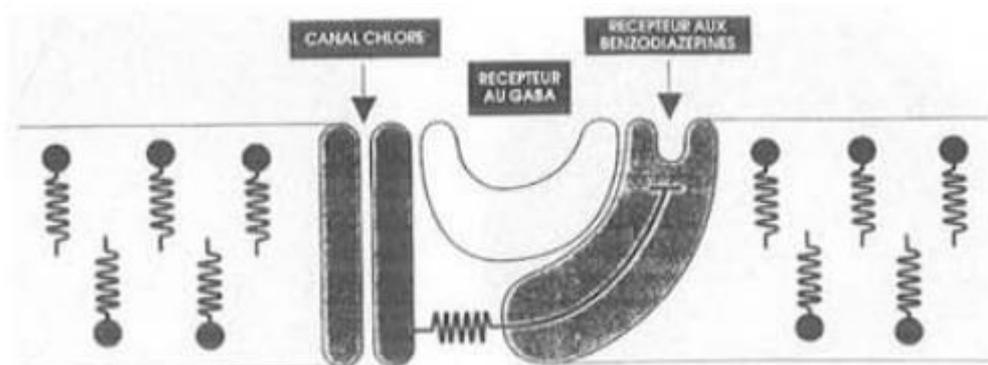
Le GABA (acide  $\gamma$ -aminobutyrique) est le principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central, présent dans environ 40% des neurones (6). Il joue chez l'Homme un rôle très important en empêchant l'excitation prolongée des neurones. Il exerce son effet en se fixant sur deux types de récepteurs : les récepteurs GABA<sub>A</sub> et GABA<sub>B</sub>. Les récepteurs qui seront ciblés par les BZD sont les récepteurs GABA<sub>A</sub>. Ces récepteurs sont formés de deux sous-unités  $\alpha$ , deux sous-unités  $\beta$  et une sous-unité  $\gamma$ . Pour chaque type de sous-unités ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ), il existe plusieurs sous-types ( $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\alpha_3$ ...).

Les BZD vont renforcer l'action du GABA. En effet, la fixation des BZD sur les récepteurs GABA<sub>A</sub>, à l'interface des sous-unités  $\alpha$  et  $\gamma$ , va augmenter l'affinité du GABA à son site de liaison, à la jonction des sous-unités  $\alpha$  et  $\beta$ , et va par conséquent augmenter la fréquence et la durée d'ouverture du canal chlore induites par la fixation du GABA à son site de liaison. L'élévation des ions chlorures intracellulaires qui s'ensuit va immédiatement hyper polariser le neurone et le rendre moins excitable (6).

**Figure 1 : D'après le CNRS, le récepteur GABA<sub>A</sub> (7)**



**Figure 2 : D'après Anseau, le mécanisme d'action des benzodiazépines (8)**



Deux molécules sont dites apparentées aux BZD : le zolpidem et le zopiclone. Elles sont communément appelées les Z-drugs. Elles ont le même mode d'action que les BZD mais pas la même structure chimique. Elles agissent par fixation sur un site différent des récepteurs GABA<sub>A</sub>. Les Z-drugs se lient spécifiquement aux récepteurs contenant des sous-unités  $\alpha_1$  tandis que les BZD n'ont pas cette sélectivité et peuvent se lier aux récepteurs contenant des sous-unités  $\alpha_2$  et  $\alpha_3$ . Les récepteurs contenant des sous-unités  $\alpha_1$  seraient plutôt associés à un effet sédatif tandis que les récepteurs  $\alpha_2$  et  $\alpha_3$  sont plus associés aux effets anxiolytiques, ce qui expliquerait l'effet essentiellement hypnotique des Z-drugs (9).

## **1.2. Pharmacocinétique**

Les BZD sont des composés de faible poids moléculaire très liposolubles, d'où leur passage rapide vers le système nerveux central et leur grand volume de distribution.

### **1.2.1. Absorption**

Per os, l'absorption est rapide et importante (70 à 90%) avec toutefois une variabilité interindividuelle. Les pics plasmatiques sont obtenus entre 30 minutes et 4 heures sauf le pic plasmatique du prazépam qui peut survenir jusqu'à 6 heures après la prise (4). L'effet sédatif est souvent majoré en cas de résorption très rapide.

Il existe différentes voies d'administration en fonction de l'indication ou de la population : per os, intramusculaire, intraveineux ou intra-rectal.

### 1.2.2. Distribution

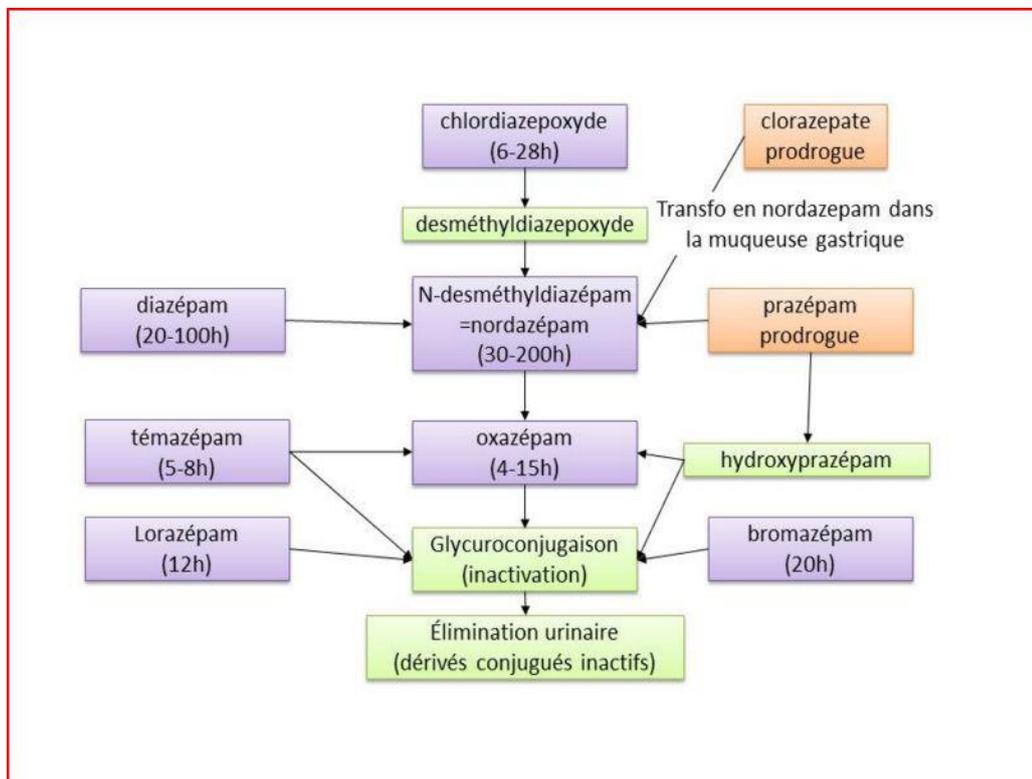
La fixation aux protéines plasmatiques est généralement élevée, le volume de distribution moyen est de 1 L/kg de poids corporel ce qui suggère une accumulation tissulaire.

### 1.2.3. Métabolisme

Le métabolisme est très variable en fonction des molécules et en fonction de la formation ou non de métabolites actifs, parfois de très longue durée d'action. Ceci explique les différences importantes qui existent entre les demi-vies des différentes molécules (4).

La demi-vie et le temps d'attente du pic plasmatique ( $T_{max}$ ) sont les caractéristiques principales orientant le choix de la BZD.

**Figure 3 : D'après le site du Collège National de Pharmacologie Médicale, le métabolisme des principales benzodiazépines (9)**



Le métabolisme est essentiellement hépatique. Seul un faible pourcentage de la dose administrée est éliminé sous forme inchangée. Les principales réactions sont des réactions d'oxydation microsomiales (déméthylation et hydroxylation) qui donnent naissance à des composés actifs. Les métabolites sont dans un deuxième temps glucuroconjugués (ce qui les rend inactifs) (10).

#### ***1.2.4. Elimination***

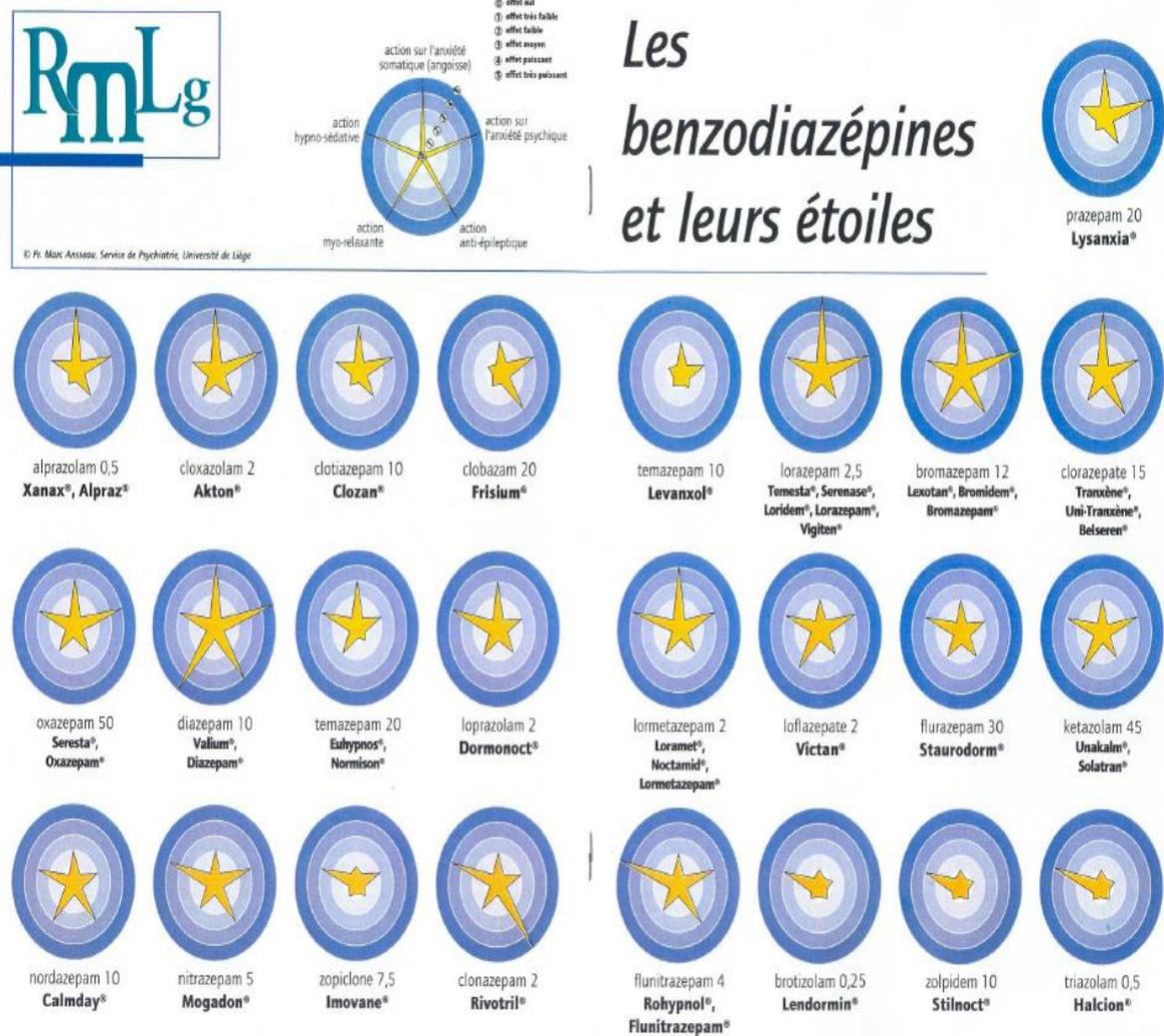
L'élimination des BZD et de leurs métabolites se fait par voie urinaire.

### **1.3. Indications des benzodiazépines**

Les BZD possèdent toutes les mêmes propriétés pharmacologiques. Elles sont à la fois anxiolytiques, sédatives, hypnotiques, myorelaxantes et anti-convulsivantes. Elles présentent des différences pharmacodynamiques : chaque BZD a une affinité propre pour un certain sous-type de récepteur GABA. L'impact clinique de ces différences pharmacodynamiques reste cependant incertain. Les différentes indications des BZD sont donc dues à la fois aux caractéristiques de la molécule et à la stratégie de commercialisation du fabricant (10).

Ces potentielles différences pharmacodynamiques selon les molécules ont été représentées par des chercheurs belges, qui ont mis au point un modèle « en étoile » afin de mettre en évidence les différences entre les benzodiazépines. Cependant, les bases de construction de ce modèle n'ont pas été clairement identifiées par les auteurs (11).

Figure 4 : D'après Bocquet et Cloos, le modèle "en étoile" des benzodiazépines (11)



Chaque année, dans son rapport annuel concernant l'utilisation des benzodiazépines en France, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) revient sur les différentes indications des BZD (1).

Toutes les BZD anxiolytiques (onze sur les 22 BZD commercialisées en France) possèdent les deux indications suivantes :

- Le traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes
- La prévention et le traitement du *delirium tremens* et des autres manifestations du sevrage alcoolique.

Les BZD représentent effectivement le traitement de référence pour le sevrage alcoolique, préventif ou curatif, en association avec de la thiamine et une hydratation. Elles diminuent significativement la sévérité du syndrome de sevrage, l'incidence du delirium tremens et le risque de crises comitiales. L'efficacité est maximale lors d'un sevrage alcoolique avec une BZD à demi-vie longue, comme le diazépam pendant 7 à 8 jours. En cas d'insuffisance hépatocellulaire, les BZD à demi-vie courte seront cependant préférées pour éviter l'accumulation de métabolites dans le corps. L'oxazépam ou le lorazépam seront alors les molécules de référence (12).

Les BZD hypnotiques ou sédatives (neuf en France) possèdent essentiellement des indications contre les troubles sévères du sommeil dans les cas d'insomnie transitoire ou occasionnelle. Certaines d'entre elles possèdent cependant des indications relatives à la sédation rapide ou l'anesthésie (midazolam). La balance bénéfices/risques des BZD hypnotiques et molécules apparentées (zolpidem et zopiclone) a été réévaluée en 2014 par la Commission de la Transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS). Le service médical rendu (SMR) de ces molécules a été évalué faible, en raison de la dépendance qu'elles peuvent entraîner, même sans facteur de risque de dépendance et parce qu'elles peuvent être un facteur d'entretien de l'insomnie par le phénomène de rebond qu'elles sont susceptibles d'induire à l'arrêt. D'après le rapport d'évaluation publié par la Commission de la Transparence de la HAS en juin 2014, ces molécules ne doivent être utilisées que dans des stratégies à court terme, en seconde intention si les règles d'hygiène du sommeil n'ont pas suffi (13).

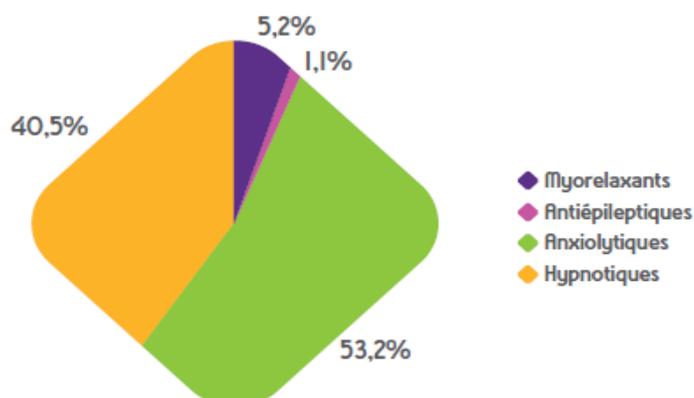
Une autre indication des BZD est le traitement des contractures musculaires douloureuses. C'est le cas du tétrazépam en France, qui est un myorelaxant d'action centrale. Celui-ci a fait l'objet d'une réévaluation importante en 2013 en raison d'effets indésirables graves. A l'issue de cette réévaluation, l'ANSM a suspendu les autorisations de mise sur le marché (AMM) des médicaments à base de tétrazépam.

Enfin, les BZD peuvent être utilisées dans le traitement des épilepsies totales ou partielles. Cette indication est réservée au clonazépam et au clobazam. Les conditions de prescription et de délivrance du clonazépam ont été restreintes en 2013 en France en raison de trop nombreuses prescriptions hors AMM et du fort risque de mésusage. La prescription de clonazépam est maintenant limitée à 12 semaines, sur ordonnance

sécurisée et sa prescription initiale et le renouvellement annuel sont réservés aux neurologues et médecins pédiatres, y compris dans le cadre d'une hospitalisation. Les restrictions ne concernent pas la forme injectable du clonazépam.

Les indications des BZD en France en 2012 étaient réparties comme suit.

**Figure 5 : D'après l'ANSM, répartition des indications des benzodiazépines en France en 2012 (1)**



#### **1.4. Les effets indésirables**

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors de la consommation de BZD sont la fatigue, la somnolence et la faiblesse musculaire. Les effets indésirables sont en rapport avec la dose ingérée et la sensibilité individuelle du patient à ces molécules (6, 14) Dans cette partie ne seront pas traités les phénomènes de tolérance et de dépendance, qui seront détaillés ultérieurement.

##### ***1.4.1. Effets indésirables neuropsychiatriques***

Les principaux effets indésirables des BZD sont d'ordre neuropsychiatrique du fait de leur action inhibitrice sur le système nerveux central.

Les effets les plus fréquemment observés chez les patients traités avec des BZD sont une confusion, une baisse de vigilance voire une somnolence (particulièrement chez le sujet âgé) accompagnées d'insomnie, de cauchemars et de tension.

Une amnésie antérograde peut survenir aux doses thérapeutiques, le risque augmentant proportionnellement à la dose. En effet, ces molécules causent un déficit spécifique de la mémoire "épisodique", soit le souvenir d'événements récents, les circonstances dans lesquelles ils sont survenus et leur séquence dans le temps.

Des troubles du comportement, des modifications de la conscience, une irritabilité, de l'agressivité et de l'agitation peuvent également être observés lors de la consommation de BZD. Ces réactions paradoxales surviennent essentiellement chez des personnalités pathologiques, surtout de type psychopathique. Elles restent cependant rares puisqu'elles concernent 0.3 à 0.7% des personnes traitées avec des BZD (15).

Des états ébrioux avec sédation, ataxie et dysarthrie peuvent parfois survenir. Ces effets sont comparables aux effets observés sous l'emprise d'alcool, et peuvent être accompagnés de céphalées.

Des modifications de la libido peuvent également être imputées à la consommation de ces molécules.

Les BZD augmenteraient également le risque de démence chez les personnes âgées de plus de 65 ans. Des études récentes confirment effectivement l'existence, dans la population française vivant à domicile, d'une association entre la prise de BZD et le risque de démence chez les personnes âgées de plus de 65 ans (16). Chez les personnes âgées de plus de 65 ans, elles augmenteraient également le risque de chutes (1).

#### ***1.4.2. Effets indésirables cutanés***

Les BZD peuvent provoquer des éruptions cutanées, prurigineuses ou non. Le tétrazépam notamment est à l'origine de nombreux effets indésirables cutanés, parmi lesquels des effets rares mais graves, voire mortels, tels que des syndromes de Stevens-Johnson, de Lyell et d'hypersensibilité médicamenteuse (17).

#### ***1.4.3. Effets indésirables respiratoires***

Les BZD peuvent provoquer une hypotonie musculaire. Cette hypotonie musculaire peut également entraîner pour toutes les BZD une dépression respiratoire, engendrée par une hypotonie des muscles de la gorge. Cette hypotonie musculaire est

due aux propriétés myorelaxantes du médicament, et a le plus souvent lieu lorsque les BZD sont administrées par voie intraveineuse et à trop fortes doses ou lors d'administration de BZD par voie orale chez le sujet atteint d'insuffisance respiratoire grave ou d'apnée du sommeil. Ces deux conditions représentent une contre-indication à la consommation de BZD (14).

### 1.5. Les interactions médicamenteuses (14)

L'association de certaines substances avec les BZD fait l'objet d'interactions médicamenteuses.

Interactions médicamenteuses	Association déconseillée	Association à prendre en compte
Alcool	X	
Médicaments sédatifs		X
Dépresseurs respiratoires		X
Clozapine		X

L'association d'alcool avec les BZD est déconseillée. L'effet sédatif des BZD est majoré par l'alcool et l'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

L'association des BZD avec des médicaments sédatifs est à prendre en compte. Les médicaments sédatifs sont les dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution aux opiacés), les neuroleptiques, les barbituriques, les anxiolytiques (benzodiazépines et autres), les antidépresseurs sédatifs comme la miansérine, la doxépine, l'amitriptyline, le baclofène, les antihistaminiques H1 sédatifs, les antihypertenseurs centraux, la thalidomide et le pizotifène.

L'association des BZD avec des dépresseurs respiratoires est à prendre en compte car elle majore le risque de dépression respiratoire pouvant être fatale en cas de surdosage. Les dépresseurs respiratoires sont les dérivés morphiniques, les barbituriques

et la buprénorphine. La balance bénéfiques/risques de l'association BZD/buprénorphine doit être attentivement évaluée et le patient bien informé de la nécessité de respecter les doses prescrites.

Enfin, l'association de BZD avec la clozapine est à prendre en compte puisqu'elle accroît le risque de collapsus avec arrêt respiratoire et/ou cardiaque.

## **2. Tolérance, dépendance et syndrome de sevrage des benzodiazépines**

### **2.1. Tolérance**

La tolérance est caractérisée par une diminution de l'effet thérapeutique pour une même dose administrée pendant plusieurs semaines. C'est un mécanisme d'adaptation de l'organisme à la prise régulière d'une substance qui se traduit par un état d'hypo-réactivité. Cet état induit une diminution de la réponse à la substance et une capacité à supporter des doses élevées qui sont habituellement toxiques (18).

Il existe plusieurs types de tolérance (18) :

La tolérance naturelle ou innée est liée à des facteurs génétiques et s'observe donc dès la première administration d'un psychotrope. Elle explique pourquoi de nouveaux consommateurs peuvent réagir différemment à une même dose ingérée.

La tolérance acquise à l'administration chronique de BZD résulte de processus neuro-adaptatifs impliqués dans la désensibilisation des récepteurs GABA et dans la sensibilisation des récepteurs glutaminergiques, circuit excitateur (6). Après administrations répétées, le patient est amené à augmenter la dose.

La tolérance aiguë ou tachyphylaxie se caractérise par une réduction rapide de la réponse à un psychotrope. Elle résulte d'une désensibilisation des neurones impliqués dans la réponse pharmacologique. Le consommateur doit s'abstenir pendant plusieurs jours pour restaurer la sensibilité du système nerveux central et retrouver l'effet de la substance.

La tolérance croisée réfère au fait que, lorsqu'un patient devient tolérant à un psychotrope, il devient également tolérant à d'autres substances apparentées du point de vue pharmacologique, sans même avoir consommé ces dernières. C'est le cas des BZD avec l'alcool et les barbituriques.

Et enfin, la tolérance inversée, elle, est caractérisée par un phénomène de sensibilisation à l'opposé de la tolérance. Il se caractérise par une augmentation de la réponse avec une même dose de psychotrope.

La tolérance varie donc selon les individus, du fait de différences d'ordre pharmacogénétique, pharmacologique et pharmacodynamique interindividuelles. Cette tolérance mène souvent les médecins à augmenter les doses ou à ajouter une benzodiazépine, ce qui en fait l'une des principales raisons pour lesquelles les patients deviennent dépendants.

D'après C.H. Ashton, la tolérance aux effets des BZD anxiolytiques et hypnotiques se manifeste à des vitesses différentes mais aussi à des degrés différents (19). La tolérance aux effets hypnotiques se développe rapidement et les phases du sommeil reviennent au même niveau qu'avant initiation du traitement après seulement quelques semaines de prise régulière de la BZD hypnotique. Les consommateurs qui l'absorbent durant la journée pour traiter leur anxiété, eux, ne ressentent plus l'effet de somnolence au bout de quelques jours.

La tolérance aux effets anxiolytiques se développe plus lentement. Les BZD semblent perdre toute efficacité après quelques mois de traitement et l'absorption au long cours de BZD anxiolytiques peut même aggraver les troubles de l'anxiété. Le patient va alors assister à un retour des symptômes d'anxiété qui vont augmenter continuellement. Les symptômes induits par la tolérance aux BZD anxiolytiques ressemblent aux symptômes de sevrage (6).

## **2.2. Dépendance**

Le syndrome de dépendance est défini par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme un ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et

physiologiques dans lesquels l'utilisation d'une substance psycho-active spécifique ou d'une catégorie de substances entraîne un désinvestissement progressif des autres activités (20).

Il existe deux grands types de dépendance: la dépendance physique et la dépendance psychologique.

La notion de dépendance physique se définit par l'existence d'un syndrome de sevrage lors de l'arrêt de la prise du médicament. Ce syndrome de sevrage se traduit par des troubles organiques dès que le médicament cesse d'être consommé, comme un rebond d'insomnie, de l'anxiété, de l'agitation, des myalgies, des tremblements et/ou des convulsions. Le syndrome de sevrage disparaît si le médicament est administré à nouveau.

La dépendance psychologique, elle, traduit un attachement subjectif du patient à son traitement et est caractérisée par le besoin du patient de consommer son traitement. Lorsque le patient est privé de son traitement, il va pouvoir ressentir une tristesse, une lassitude mais aussi des difficultés de concentration (21).

Tout traitement par les BZD et apparentées, et plus particulièrement en cas d'utilisation prolongée, peut entraîner un état de pharmacodépendance physique et psychique. Divers facteurs semblent favoriser la survenue de la dépendance : la durée du traitement, la dose et les antécédents d'autres dépendances, médicamenteuses ou non, y compris alcoolique. L'association de plusieurs BZD risque également, quelle qu'en soit l'indication, d'accroître le risque de pharmacodépendance. Enfin, les BZD à demi-vie courte (inférieure à 8h) constituent un autre facteur prédictif de dépendance tout comme l'apparition d'un phénomène de tolérance. La pharmacodépendance peut malgré tout survenir à doses thérapeutiques et/ou chez des patients sans facteur de risque particulier.

Les critères de diagnostic de la dépendance les plus communément acceptés sont ceux de l'Association Américaine de Psychiatrie, avec le Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM IV) ainsi que ceux élaborés par l'OMS dans la Classification Internationale des Maladies (CIM 10). Le DSM IV, représenté dans l'annexe I, a sept critères (22) tandis que le CIM 10 en a six (23) (annexe II). Dans les

deux cas, au moins trois critères doivent être présents pour qu'un diagnostic de dépendance puisse être établi (24).

D'autres échelles existent pour évaluer la dépendance aux benzodiazépines (25) :

- The Severity of Dependence Scale (SDS) évalue la dépendance psychologique aux benzodiazépines à travers un autoquestionnaire de 5 items.
- The Benzodiazepine Dependence Self Report Questionnaire ou Bendep-SRQ apparaît utile avant la mise en place du processus d'arrêt. Cet autoquestionnaire n'est cependant pas validé en langue française donc pas utilisé en France.
- Le Benzodiazepine Craving Questionnaire (BCQ) est un outil multidimensionnel évaluant le manque lié à la consommation de benzodiazépines
- L'échelle cognitive d'attachement aux benzodiazépines (ECAB), échelle mise en place par la Haute Autorité de Santé qui doit être remplie par le patient. Cette échelle est disponible au format d'une fiche mémo sur le site de la HAS afin de permettre aux médecins en ambulatoire d'évaluer la dépendance ou non aux benzodiazépines de leurs patients. Elle est présentée ci-dessous dans la figure 6.

Figure 6 : D'après la HAS, échelle cognitive d'attachement aux benzodiazépines (ECAB) (25)

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

Le questionnaire ECAB est constitué de 10 items cotés 1 ou 0. Le score total au questionnaire est obtenu par la somme des points aux différents items. Un score  $\geq 6$  permet de différencier les patients dépendants des patients non dépendants avec une sensibilité de 94 % et une spécificité de 81 %.

D'après C.H. Ashton, il existe trois types de populations dépendantes aux BZD (19):

- Les dépendants aux doses thérapeutiques habituelles qui sont les plus nombreux. Ils sont devenus dépendants involontairement par la prise répétée de BZD sur de longues durées mais en restant toujours à des doses thérapeutiques.

- Les dépendants à des doses de BZD très élevées. Cette catégorie de patients dépendants est minoritaire. Ce sont des personnes qui, de leur propre initiative, ont fortement augmenté leurs doses de BZD, et qui recourent à un nomadisme médical.
- Les personnes qui prennent des BZD dans un contexte de toxicomanie, en association avec d'autres substances psycho-actives. L'abus de BZD survient le plus souvent dans le cadre de comportements d'abus poly-médicamenteux. Effectivement, les BZD augmentent et prolongent l'effet de l'héroïne, des opioïdes, de la cocaïne et des amphétamines. Elles diminuent les effets de sevrage des autres drogues, y compris de l'alcool. Elles diminuent aussi l'anxiété liée à l'alcoolisme chronique.

Toutes les personnes dépendantes aux BZD, qu'elles appartiennent à un groupe ou à l'autre, vont avoir un syndrome de sevrage lors de l'arrêt brutal de la consommation.

### **2.3. Syndrome de sevrage et recommandations**

A l'arrêt du traitement par BZD peuvent survenir un effet rebond, une rechute ou un syndrome de sevrage (26).

**Figure 7 : D'après [www.sante-gouv.fr](http://www.sante-gouv.fr), tableau synthétique du syndrome de sevrage, effet rebond et rechute (26)**

	DÉFINITION	SYMPTÔMES	DÉLAIS D'APPARITION
Syndrome de sevrage	Apparition de signes nouveaux dus à l'arrêt ou la diminution de la prise.	Signes généraux fréquents : anxiété, insomnie, céphalées. Signes plus spécifiques : confusion, hallucination. Plus rarement : troubles de la vigilance, convulsions, incoordination motrice, coma.	Apparition possible pendant la réduction de posologie pouvant durer jusqu'à quelques jours après la dernière prise. Atténuation progressive.
Effet rebond	Réapparition de signes cliniques antérieurs au traitement dont l'intensité est augmentée.	Le plus souvent : anxiété et insomnie.	Apparition quelques heures à quelques jours après la dernière prise. Atténuation progressive (1 à 3 semaines).
Rechute	Réapparition de signes cliniques antérieurs au traitement.	Anxiété, insomnie, attaques de panique, phobies, etc.	Apparition plusieurs jours à plusieurs semaines après la dernière prise.

L'effet rebond peut apparaître à l'arrêt du traitement sous la forme d'une recrudescence de l'anxiété ou de l'insomnie survenant de façon brutale. Il se différencie de la récurrence de la pathologie ayant motivé la prescription par sa précocité, puisqu'il apparaît quelques heures à quelques jours après l'arrêt du traitement, et par sa sévérité.

La rechute se caractérise par la reprise des symptômes ayant motivé la prescription initiale comme l'anxiété, les attaques de panique, l'insomnie, les phobies. Elle apparaît plusieurs jours à plusieurs semaines après la dernière prise et s'atténue progressivement en une à trois semaines. C'est son délai d'apparition et d'atténuation qui permet de différencier très nettement la rechute du syndrome de sevrage.

Le syndrome de sevrage est défini par un « état de manque » physique survenant à distance de la dernière prise d'une substance, lors de l'arrêt brutal de l'intoxication chronique. Le syndrome de sevrage traduit la dépendance physique du patient et se caractérise par l'apparition de nouveaux symptômes dus à l'arrêt ou à la diminution du traitement. Les symptômes les plus fréquents qui apparaissent lors d'un syndrome de sevrage aux BZD sont l'anxiété, l'insomnie et des céphalées. Plus spécifiquement, il est

possible d'observer une certaine confusion ainsi que des hallucinations. Plus rarement enfin, des troubles de la vigilance, des convulsions, une incoordination motrice et même un coma peuvent survenir lors du syndrome de sevrage aux BZD.

**Figure 8 : D'après [www.sante-gouv.fr](http://www.sante-gouv.fr), signes du syndrome sevrage aux benzodiazépines (26)**

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
Confusion	
Convulsions (rare)	
Délire	
Dépersonnalisation	
Distorsion perceptuelle	
Fasciculations	
Hypotension orthostatique	
Mauvaise coordination ou incoordination motrice	
Nausées, vomissements	
Tachycardie, palpitations	
Tremblements	
Vertiges	

La sévérité et la durée du syndrome de sevrage varient en fonction du patient, de sa symptomatologie, du type de BZD et notamment de leur pharmacocinétique, et des modalités de sevrage. Différents facteurs sont associés à la sévérité du syndrome de sevrage (21) :

- Une trop grande rapidité du sevrage quand la posologie est élevée
- La consommation de BZD à demi-vie courte, qui entraîne un syndrome de sevrage plus intense bien que moins long qu'avec des BZD à demi-vie longue

- L'existence d'une anxiété importante au début du sevrage
- L'existence d'une dépression associée
- Une surconsommation régulière d'alcool (3 verres/jour pour les hommes et 2 verres/jour pour les femmes) ou d'autres substances psycho-actives.

Pour prévenir le syndrome de sevrage, l'arrêt doit donc toujours être progressif et peut s'étaler sur une durée de quelques semaines à plusieurs mois. Il est à noter que, chez le patient âgé, le syndrome de sevrage est sous-diagnostiqué : les symptômes sont plutôt associés à l'âge ou à d'autres maladies.

### ***2.3.1. Quand sevrer ?***

L'idéal est de prévoir l'arrêt d'une BZD dès son instauration et de sevrer tous les patients au-delà de 3 mois de traitement. Pour les patients prenant de fortes doses de BZD, l'intérêt du sevrage ne se discute pas. Pour les patients prenant des BZD aux doses thérapeutiques, la question semble plus controversée. Selon la Société Scientifique de Médecine Générale belge, le sevrage doit être envisagé lorsque la balance bénéfices/risques des BZD devient défavorable pour le patient (27).

Dans tous les cas, il est préférable que le patient soit motivé et engagé pour commencer le processus de sevrage. Il faut en effet éviter un arrêt forcé : les rechutes sont plus fréquentes et peuvent être à l'origine de décès par overdose si le patient reprend directement la même quantité qu'avant le sevrage (24).

### ***2.3.2. Comment sevrer ?***

L'arrêt des BZD doit être progressif et le patient doit faire l'objet d'un suivi rapproché durant toute la période de sevrage. Un questionnaire, the Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire, peut être administré au patient afin de suivre et quantifier la symptomatologie au cours du sevrage (28). Celui-ci est présenté dans l'annexe III.

Préalablement au sevrage, toute comorbidité psychique ou physique doit être traitée ou stabilisée afin d'augmenter les chances de réussite du sevrage.

Le patient doit être informé sur le principe de sevrage dégressif, sur les symptômes de rebond et de sevrage.

Une prise en charge psychothérapeutique doit être proposée.

Des traitements alternatifs de l'anxiété peuvent être initiés avant le sevrage mais dans la plupart des cas, le sevrage se fait sans substitution médicamenteuse autre qu'une BZD (24).

Ensuite, la dose prescrite doit être diminuée progressivement, de 10 à 25% par semaine, la vitesse de diminution des doses étant adaptable à chaque patient. L'absorption au long cours des BZD interfère sur la neurotransmission GABA-ergique en diminuant le nombre de récepteurs GABA dans le cerveau. Lorsque les doses sont fortes, elles vont pouvoir être plus largement diminuées tandis que sur la fin du sevrage, les diminutions de doses se feront plus lentement et seront moindres (4, 24)

La diminution de la dose doit donc être étalée sur le temps nécessaire à chaque patient. L'idéal serait d'étaler le sevrage sur une période de 6 à 8 semaines (24). Cependant, la vitesse de progression du sevrage est spécifique à chaque individu et dépend de plusieurs facteurs comme la dose, le principe actif, la durée de consommation ou encore la personnalité du patient et ses comorbidités. Le sevrage peut donc être plus lent et peut s'étaler sur plusieurs mois pour certains patients. Cette diminution progressive en paliers et la participation active du patient aux décisions sont utiles pour réduire les symptômes de sevrage, pour calmer l'anxiété et pour réduire les risques d'automédication. La durée du sevrage a en réalité peu d'importance, tant que le patient va toujours de l'avant et n'augmente pas à nouveau sa consommation (19). En effet, même si le but de la thérapie reste, dans la mesure du possible, l'arrêt total des BZD, une diminution de la consommation constitue un résultat encourageant et le sevrage doit être effectué sur un rythme adapté à chaque patient.

Enfin, lors du sevrage, il est préférable de prendre le relais par une seule BZD à durée d'action intermédiaire ou longue afin de maintenir des concentrations plasmatiques suffisantes et d'éviter les symptômes de manque et le risque de rechute. Avec des BZD à courte demi-vie comme l'alprazolam (Xanax®), le lorazépam (Temesta®) et l'oxazépam (Seresta®), il est difficile d'avoir une baisse progressive des

concentrations sanguines. Les médicaments sont éliminés trop rapidement et le besoin de consommer entre chaque dose est donc plus important. Chez les personnes âgées, le recours à des molécules à durée d'action intermédiaire sans métabolite actif à demi-vie longue sera choisi, afin d'éviter une accumulation des métabolites dans l'organisme. Pour substituer la BZD, un tableau d'équivalence peut être utilisé par les médecins et pharmaciens afin de calculer le dosage initial à administrer. Les doses sont converties en équivalent diazépam (ED), c'est-à-dire en prenant le diazépam comme référence (4).

**Tableau 1 : D'après MC Lerat, tableau des équivalences diazépam des différentes benzodiazépines (4)**

Benzodiazépines	dosage (mg)	Nombre de comprimés							Equivalent Diazépam*
		0,5	1	2	3	4	5	6	
<b>Xanax</b> (Alprazolam)	0,25	2,5	5	10	15	20	25	30	20
	0,5	5	10	20	30	40	50	60	20
	1	10	20	40	60,0	80	100	120	20
<b>Lexomil</b> (Bromazépam)	6	6	12	24	36	48	60	72	2
<b>Lysanxia</b> (Prazépam)	10	3,3	6,7	13,3	20	26,7	33,3	40	0,67
	40	13,3	26,7	53,3	80	106,7	133,3	160	0,67
<b>Rivotril</b> (Clonazépam)	2	20	40	80	120	160	200	240	20
<b>Séresta</b> (Oxazépam)	10		5	10	15	20	25	30	0,5
	50	12,5	25	50	75	100	125	150	0,5
<b>Témesta</b> (Lorazépam)	1	5	10	20	30	40	50	60	10
	2,5	12,5	25	50	75	100	125	150	10
<b>Tranxène</b> (Clorazépate)	5		3,3	6,7	10	13,3	16,7	20	0,67
	10	3,3	6,7	13,3	20	26,7	33,3	40	0,67
<b>Urbanyl</b> (Clobazam)	5		2,5	5	7,5	10	12,5	15	0,5
	10	2,5	5	10	15	20	25	30	0,5
	20	5	10	20	30	40	50	60	0,5
<b>Valium</b> (Diazépam)	2	1	2	4	6	8	10	12	1
	5	2,5	5	10	15	20	25	30	1
	10	5	10	20	30	40	50	60	1
<b>Mogadon</b> (Nitrazépam)	5	2,5	5	10					1
<b>Noctran</b> (Clorazépate)	10	3,3	6,7	13,3					0,67
<b>Noctamide</b> (Lormetazepam)	1	3,3	6,7	13,3					6,66
	2	6,7	13,3						6,66
<b>Stilnox</b> (Zopidem)	10		5	10					0,5
<b>Imovane</b> (Zopiclone)	3,75		2,5	5					0,67
	7,5	2,5	5	10					0,67

\*1 mg de la benzodiazépine choisie correspond à x mg de diazépam

Selon certains auteurs, pour éviter des variations trop importantes du taux plasmatique, il conviendrait de répartir la dose quotidienne sur deux à quatre prises. Selon eux, cela vaut aussi pour les patients qui avaient une seule prise, nocturne, par jour : on leur conseille de prendre au moins un tiers ou un quart de leur dose le matin. La molécule choisie pour le sevrage doit donc être facilement fractionnable (24).

Enfin, le patient doit être informé des dénominations commerciales et des principes actifs des BZD et substances apparentées disponibles sur le marché (29).

Le médecin, tout au long du processus de sevrage, a un rôle important auprès du patient (30). Des consultations de suivi doivent être programmées pour permettre :

- d'analyser les symptômes liés à l'arrêt ou d'autres symptômes nouveaux
- d'évaluer l'adhésion au protocole d'arrêt
- d'encourager le patient à poser des questions et à poursuivre sa démarche de diminution posologique
- de rechercher une augmentation de la consommation d'alcool, de tabac ou d'autres substances psycho-actives pendant la phase d'arrêt.

Il doit également rappeler à son patient qu'en dehors des consultations, il peut se rapprocher de son pharmacien qui peut aussi l'aider dans son sevrage.

Après l'arrêt total des BZD, enfin, le médecin programmera une consultation de suivi dans les 3 à 7 jours après la dernière prise afin de vérifier l'absence de symptômes de sevrage voire d'effet rebond de l'insomnie et/ou de l'anxiété. Il est important de rappeler ici que le sevrage n'est achevé qu'une fois que le patient a totalement cessé la consommation de BZD.

### **3. Bon usage du médicament**

#### **3.1. Modalités de prescription**

La prescription de BZD est soumise à de nombreuses règles en raison des risques de ces médicaments. La consommation de BZD entraîne en effet des risques d'abus, de dépendance, de chutes et de troubles de la mémoire et du comportement, surtout lorsque les BZD sont consommées à trop fortes doses ou trop longtemps. Ces règles ont donc pour but de limiter le mésusage, l'abus éventuel ainsi que la consommation prolongée des BZD.

##### ***3.1.1. Recommandations de prescription dans la population générale***

Tout d'abord, la prescription des BZD 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. Les hypnotiques particulièrement ne seront donc prescrits que si les règles d'hygiène du sommeil n'ont pas suffi.

Dans le cadre de la prescription de BZD, selon les références médicales opposables (RMO) du 14 Novembre 1998 (31) :

- Il n'y a pas lieu, dans le traitement de l'anxiété, d'associer deux anxiolytiques (BZD ou autre)
- Il n'y a pas lieu d'associer deux hypnotiques
- L'association de BZD doit être limitée : le nombre de BZD prescrites doit être au maximum d'une BZD anxiolytique et d'une BZD hypnotique
- Il n'y a pas lieu de prescrire une BZD sans commencer par la posologie la plus faible, sans rechercher la posologie minimale efficace pour chaque patient, ni de dépasser les posologies maximales recommandées.

Aussi, selon l'arrêté du 7 Octobre 1991, la prescription doit être la plus courte possible et ne doit pas dépasser les durées préconisées dans le cadre de l'AMM, qui sont de 12 semaines pour les BZD anxiolytiques et de 4 semaines pour les BZD hypnotiques, cette durée incluant la période de réduction de la posologie (32). En effet, bien que l'efficacité à court terme des BZD anxiolytiques soit démontrée, leur efficacité au long terme est moins bien établie et risque en outre de créer une dépendance. Elles ne doivent donc pas être utilisées en traitement de fond.

La prescription doit être régulièrement réévaluée quant à son efficacité et ses effets indésirables.

Enfin, le patient doit être informé des risques liés à cette consommation et accompagné dans l'arrêt de sa consommation dont on sait qu'il peut être difficile quand la dépendance est installée. Il doit également être informé des modalités d'arrêt de traitement.

### ***3.1.2. Modalités de prescription chez les personnes âgées***

Chez le sujet âgé, une posologie réduite doit être utilisée du fait des modifications pharmacocinétiques liées au vieillissement (insuffisance rénale fonctionnelle par exemple) et d'une augmentation possible de sensibilité des récepteurs. La prescription à demi-dose des hypnotiques est recommandée chez les patients de plus de 65 ans (14).

### ***3.1.3. Modalités de prescription chez les patients polyaddictifs (5)***

Des médecins généralistes anglais ont publié des recommandations relatives à la prescription de BZD aux usagers de drogues en médecine de ville. La prescription de BZD chez ces personnes peut comporter plusieurs risques :

- elle incite à la dépendance. Il est a priori plus difficile de cesser de consommer des BZD que des opiacés
- une prescription prolongée est fortement susceptible d'aboutir à une augmentation des comportements à risque et des dommages induits

- dans certains cas, des doses importantes de BZD, supérieures à 30 mg ED, entraînent des déficiences cognitives
- elle peut être responsable de décès par associations avec des opiacés en provoquant des dépressions respiratoires sévères.

En contrepartie, une brève prescription peut s'avérer bénéfique dans le cas du sevrage car elle peut permettre aux usagers de drogues de contrôler leur consommation. Une BZD avec une demi-vie longue est préférable. Chez les personnes trop dépendantes pour pouvoir s'arrêter, elle soulage les problèmes de manque. Elle peut également limiter l'approvisionnement au marché noir et inciter les usagers à un suivi médical. Et elle peut permettre de réduire la rechute alcoolique chez certains patients.

La prescription de BZD ne devra être envisagée que si le patient a été initialement stabilisé avec un médicament de substitution aux opiacés et qu'il souhaite contrôler sa prise illicite de BZD et réduire sa consommation de substances psycho-actives.

Le médecin et le patient sont tout à fait conscients que la prescription d'un médicament de substitution peut permettre d'atteindre ces objectifs :

- Les BZD doivent être délivrées quotidiennement, en cas de mésusage
- Au moins deux tests urinaires positifs pour la présence de BZD
- Confirmation de la dépendance par les antécédents médicaux et les symptômes de manque.

Les recommandations de prescription pour les usagers de drogues sont :

- ne prescrire qu'une seule BZD à la fois
- en cas de problème, le diazépam doit être choisi en priorité
- si le patient consomme plus d'une BZD, modifier le traitement afin de n'administrer qu'une seule
- préférer les BZD à action longue, tel que le diazépam ou le prazépam
- toujours commencer par des faibles doses, puis adapter la posologie jusqu'à un maximum de 30 mg de diazépam

- les doses quotidiennes supérieures à 30mg de diazépam doivent être exceptionnelles
- tous les changements doivent être réalisés en accord avec le patient
- réserver une partie de la dose quotidienne pour une prise le soir pour passer la nuit
- le patient ne doit pas être intoxiqué, « défoncé » ou somnolent au cours de la journée.

#### ***3.1.4. Modalités de prescription pour les autres cas : contre-indications et précautions d'emploi (14)***

Les BZD sont absolument contre-indiquées en cas d'insuffisance respiratoire sévère, de myasthénie ou de syndrome d'apnée du sommeil. Si elles doivent être prescrites malgré tout, la posologie doit être diminuée et l'administration nécessite une surveillance étroite.

L'insuffisance hépatique sévère, aigue ou chronique, représente également une contre-indication absolue à la prescription des BZD à cause du risque de survenue d'une encéphalopathie.

Chez le nouveau-né, le nourrisson et l'enfant de moins de 6 ans, l'utilisation de benzodiazépines est absolument contre-indiquée. Chez l'enfant de plus de 6 ans et chez l'adulte jeune (15-17 ans), l'utilisation est déconseillée.

La prescription de BZD chez la femme enceinte est envisageable à condition de respecter strictement les indications et les posologies. En effet, en cas de prise de BZD à fortes doses aux deuxième et/ou troisième trimestres de grossesse, une diminution des mouvements actifs fœtaux et de la variabilité du rythme cardiaque fœtal ont été décrits. De plus, à doses élevées, une dépression respiratoire ou des apnées et une hypothermie réversibles peuvent apparaître chez le nouveau-né. Par ailleurs, un syndrome de sevrage néonatal est possible, même en l'absence de signes d'imprégnation. Il est caractérisé notamment par une hyperexcitabilité, une agitation et des trémulations du nouveau-né survenant à distance de l'accouchement. Le délai de survenue dépend de la demi-vie d'élimination du médicament et peut être important quand celle-ci est longue. Un

traitement en fin de grossesse par BZD même à faibles doses peut être responsable chez le nouveau-né de signes d'imprégnation tels qu'hypotonie axiale, troubles de la succion entraînant une mauvaise prise de poids. Ces signes sont réversibles, mais peuvent durer 1 à 3 semaines en fonction de la demi-vie de la BZD prescrite.

### **3.2. Nouvelles recommandations en France**

Malgré ces règles de bon usage, la France reste aujourd'hui encore la plus grosse consommatrice européenne de BZD avec le Portugal et la Suède. La limitation des durées de prescription n'est globalement pas respectée puisque les durées de consommation observées sont 2 à 7 fois plus longues que celles recommandées. Il semblerait effectivement que la durée de consommation de BZD en France soit de 7 mois dans la population générale et de plusieurs années chez les personnes âgées de plus de 65 ans (33).

Devant cette situation plutôt alarmante, la France met depuis plusieurs années des actions en place pour limiter la consommation de BZD et favoriser le bon usage de ces médicaments, en plus des règles de bon usage établies.

En 2006, un rapport sur le bon usage des médicaments psychotropes a été établi à l'Assemblée Nationale dont l'objectif essentiel était de promouvoir un meilleur usage des médicaments psychotropes (21). Cela passait par différentes mesures comme le développement d'un suivi pharmaco-épidémiologique des populations les plus exposées aux risques, la systématisation des études d'évaluation bénéfices/risques en situation réelle des médicaments psychotropes, une information des prescripteurs sur les syndromes de sevrage allant de pair avec une formation sur les protocoles existants, mais aussi la mise en œuvre de campagnes de promotion du bon usage de ces médicaments et de campagne de promotion des règles d'hygiène de vie particulièrement concernant le sommeil.

En septembre 2012, devant une consommation toujours très élevée des benzodiazépines en France, la Direction générale de la santé (DGS), la Haute autorité de santé (HAS) et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) se sont engagées dans un plan d'action concerté. La HAS a lancé une

campagne d'information pour inciter à une réduction de la prescription des médicaments hypnotiques et à une meilleure prise en charge des troubles du sommeil chez les personnes âgées, grandes consommatrices de BZD. Des outils d'aide à l'arrêt des BZD et à une meilleure prise en charge des troubles du sommeil ont été diffusés et des documents ont été intégrés aux logiciels d'aide à la prescription fin 2012 pour améliorer la prise en charge des patients. L'ANSM a, elle, soulevé la nécessité de bien évaluer l'intérêt de la première prescription, de limiter les posologies et la durée du traitement, de ne pas associer plusieurs BZD entre elles et de réévaluer régulièrement la pertinence du traitement. Le ministère de la Santé, quant à lui, s'est engagé à renforcer les actions de formation des médecins sur ces médicaments (29).

Les efforts pour limiter la prescription et la consommation des BZD en France continuent aujourd'hui, car malgré des améliorations dans le bon usage de ces médicaments, la consommation de BZD n'a pas diminué depuis la mise en place du plan d'action. En effet, d'après le rapport de l'ANSM publié en décembre 2013, le temps d'exposition annuel aux BZD anxiolytiques est de 5 mois environ. Le temps d'exposition aux BZD hypnotiques est lui d'environ 4 mois, avec 55% des consommateurs les utilisant plus de 3 mois consécutifs, tandis que le RCP limite la prescription des hypnotiques à 4 semaines (1).

Devant ce constat, la balance bénéfices/risques des BZD hypnotiques a été réévaluée en 2014 dans le cadre de la Commission de la Transparence de la HAS. A l'issue de cette réévaluation, le SMR des BZD hypnotiques a été évalué faible, baissant le remboursement de ces médicaments à 15%. Les hypnotiques doivent désormais être utilisés uniquement dans des stratégies à court terme en seconde intention si les règles d'hygiène du sommeil n'ont pas suffi.

En 2015, la HAS, dans un communiqué de presse, rappelle que les BZD restent une solution temporaire. Une fiche mémo est mise en place afin d'aider les médecins à proposer une stratégie d'arrêt progressif. Cette fiche mémo aborde les différentes étapes de l'arrêt depuis la préparation jusqu'à son suivi ainsi que la prise en charge de situations particulières (30). Elle est présentée dans l'annexe IV. Des questions posées à l'assemblée nationale ont également permis de faire ressortir les actions mises en place actuellement et celles à mettre en place. Des communications auprès du public et des

professionnels de santé pour promouvoir le bon usage du médicament sont faites dans la continuité des communications déjà mises en place. Aussi, des actions spécifiques dans les maisons de retraites permettant de limiter la consommation de BZD chez les personnes âgées sont réalisées. Enfin, un renforcement de l'encadrement des prescriptions des BZD en limitant la prescription à 28 jours sur ordonnance sécurisée est à l'étude (34).

## **4. Pharmaco-épidémiologie des benzodiazépines**

### **4.1. Prescription des benzodiazépines en France**

Le nomadisme médical, qui réfère aux patients consultant plus de 4 prescripteurs dans l'année, ne concerne que 0.5% des utilisateurs de BZD anxiolytiques et hypnotiques. Les 99.5% autres utilisateurs de BZD se voient prescrire leurs BZD par leur médecin traitant. Près de 90% des prescriptions de BZD proviennent de prescripteurs libéraux parmi lesquels les médecins généralistes prescrivent près de 90% des BZD anxiolytiques et hypnotiques.

En 2012, un nouveau système de rétribution a été mis en place pour tenter de limiter les prescriptions de BZD. Dans le cadre d'un accord passé avec le Ministère de la Santé, les médecins généralistes français se sont vus demandé de réduire la proportion de patients continuant leur traitement au-delà des 12 semaines règlementaires, et également de diminuer les prescriptions de BZD à demi-vies longues chez les patients âgés de plus de 65 ans. En retour, les médecins généralistes pouvaient espérer jusqu'à 490€ de rémunération supplémentaires par an. Ce système s'est révélé inefficace : le nombre de prescriptions de BZD à demi-vies courtes a effectivement augmenté entre 2011 et 2012. Cependant, la prescription de BZD à demi-vie courte est associée à de plus hauts taux de prolongation du traitement (35).

D'autres mesures ont été mises en place pour limiter la réduction des BZD, et notamment des benzodiazépines hypnotiques. En 2014, les BZD hypnotiques ont été évaluées comme ayant un SMR faible, et leur remboursement est donc passé à 15%. D'après une étude menée à Poitiers, il semblerait que cette mesure ait été efficace. Alors que la prescription de zopiclone ou zolpidem seuls, sans association à une BZD, était

majoritaire jusqu'en 2010, elle a fortement diminué et était inférieure à celle de benzodiazépine seule pendant les trois années suivantes (36).

#### **4.2. Consommation des benzodiazépines en France**

Au niveau européen, la France était en 2009 la deuxième plus grosse consommatrice de BZD anxiolytiques derrière l'Espagne et le Portugal, et la deuxième plus grosse consommatrice de BZD hypnotiques derrière la Suède (1).

En 2006, la part de la population française ayant pris un médicament psychotrope au cours des douze derniers mois (environ 25%) était deux fois plus élevée que la moyenne des pays européens limitrophes de la France (1).

De nombreux plans d'actions ont été mis en place depuis 20 ans pour limiter la consommation des BZD en France. En 2000, le chiffre d'affaires des 22 BZD commercialisées en France s'élevait à 260 millions d'euros et représentait 1.5 % du montant des ventes totales de médicaments. En 2012, ce chiffre d'affaires était de 172 millions d'euros, soit 0.6 % du montant des ventes totales. Le chiffre d'affaires des BZD a donc diminué de plus d'un tiers entre 2000 et 2012 (1).

Néanmoins, cette tendance à la baisse semble interrompue depuis 2008, et l'on observe, en 2010 comme en 2012, une reprise de la consommation. A noter, la consommation des BZD anxiolytiques et hypnotiques a progressé tandis que la consommation de tétrazépam a diminué de 35 % entre 2010 et 2012 et que la celle du clonazépam a chuté de 70 % entre 2011 et 2012. Cela s'explique par le retrait du marché du tétrazépam en 2013 et par les restrictions de prescription touchant le clonazépam depuis 2011. Celui-ci ne peut désormais être prescrit que par des pédiatres et neurologues, sur ordonnance sécurisée (1).

En 2012, l'aprazolam était la BZD la plus consommée, avec près de 2.5 millions d'utilisateurs, juste devant le zolpidem et le bromazépam. Il est intéressant de noter que ces trois BZD ont des demi-vies courtes (le bromazépam et l'alprazolam ont des demi-vies courtes par rapport aux autres BZD anxiolytiques tandis que le zolpidem a une demi-vie plus courte que le zopiclone). Or, il a été montré que les patients consommant

des BZD à demi-vie courte ont plus de risques de développer une dépendance sur le long terme (37).

En revanche, si l'on regarde le nombre de consommateurs, celui-ci est stable depuis 2007. En 2012, 11,5 millions de Français avaient consommé au moins une fois une BZD : 7 millions avaient consommé une BZD anxiolytique, 4.2 millions avaient consommé une BZD hypnotique et 0.3 millions du clonazépam. Cela montre que les Français consomment des doses plus fortes de BZD.

Parmi ces 11.5 millions de Français consommateurs de BZD, près du quart a eu recours à deux BZD en 2012 (22.2 %).

Par ailleurs, la consommation de BZD augmente avec l'âge. En 2012, les consommateurs de BZD étaient âgés en moyenne de 56 ans et 64.2% d'entre eux étaient des femmes. Un tiers des femmes de plus de 65 ans consomment une BZD anxiolytique et près d'un cinquième de ces femmes consomment une BZD hypnotique (1).

Malgré une consommation plus forte de BZD de la part des personnes âgées, certaines études montrent qu'ils sont moins dépendants que les adultes aux BZD. 35 % des personnes âgées seraient dépendantes contre 50% des adultes (38).

# **Partie II :**

# **Patients et méthodes**

## 1. Contexte de l'étude

### 1.1. Population carcérale en France

La population carcérale est en constante augmentation en France depuis plusieurs décennies. Le nombre de personnes écrouées a doublé depuis 1980. En 2014, 77 883 personnes étaient écrouées en France dont 67 075 étaient détenus (39).

Dans la région de Lyon, cette augmentation du nombre de personnes détenues est très marquée : on comptait en 2014, 5773 personnes détenues contre 4882 en 2008, ce qui correspond à une augmentation de la population carcérale de près de 20% en 6 ans. Dans ce contexte, les prisons restent surpeuplées : en 2014, la densité carcérale était de 116.6 pour 100 places, soit une surpopulation d'environ un détenu sur six. On observe également un vieillissement de la population carcérale et un allongement des peines (39).

Selon l'avis n°64 du Comité Consultatif National d'Ethique pour les Sciences de la Vie et de la Santé concernant la santé et la médecine en prison, près d'un tiers des entrants sont toxicomanes, plus de 15% sont illettrés, 10% sont sans domicile fixe au moment de l'incarcération (40). Concernant la toxicomanie, 78% des entrants sont dépendants au tabac, 31% abusent de l'alcool et un tiers ont consommé des drogues dans l'année. 14% de la population carcérale seulement a un niveau supérieur au baccalauréat contre 34% dans la population générale et les détenus sont moins nombreux à avoir des revenus réguliers et une activité professionnelle (respectivement 31% et 27% contre 48% et 40% dans la population générale) (41). La population carcérale ne reflète donc pas la population générale, puisqu'il s'agit d'une population souvent jeune, marginalisée, pauvre et désinsérée de la société.

L'état de santé des détenus lors de leur mise en détention est globalement fragilisé, puisqu'ils ont avant leur incarcération un faible accès et recours aux soins et, plus souvent que dans la population générale, des comportements à risque et des troubles mentaux. 40% des entrants présentent des symptômes psychiatriques et 21% ont été suivis par un service psychiatrique public avant leur incarcération (42). Les troubles psychiatriques qui ressortent le plus fréquemment sont les troubles addictifs, les troubles anxieux et les troubles des conduites.

## 1.2. Consommation de benzodiazépines en détention

D'après une étude réalisée dans une prison de Genève, les détenus recevraient dix fois plus d'anxiolytiques et d'hypnotiques que la population générale. Cela peut être expliqué de différentes façons (43).

Tout d'abord, l'expérience de l'emprisonnement peut être particulièrement éprouvante pour les détenus. L'incarcération et l'attente du jugement peuvent provoquer chez le détenu une anxiété importante. Une dépression réactionnelle peut également être provoquée par la mise en détention, et s'accompagne le plus souvent d'insomnie. Enfin, les nuits sont longues et les détenus ont alors beaucoup de temps pour réfléchir au futur et à ce qui les attend, notamment à leur jugement. La plupart des suicides a lieu durant la nuit. L'emprisonnement a donc de nombreuses répercussions sur la psychologie des détenus. C'est l'une des raisons pour lesquelles la consommation des BZD est importante en lieux de détention, afin d'apaiser les détenus (44). En apaisant la douleur individuelle, les BZD contribuent également au calme de l'institution et à la sécurité des personnels (45).

La forte consommation de BZD peut également être imputée aux conditions de détention. Les conditions environnementales sont difficiles : le bruit incessant, provoqué par les détenus, la température, la lumière, la surpopulation des cellules, la promiscuité et le manque d'activité physique peuvent empêcher les détenus de dormir et provoquer des troubles du sommeil et une certaine anxiété. De plus, la nuit peut être dangereuse en détention : le détenu est forcé de partager sa cellule avec un autre détenu qui peut souffrir de troubles psychiatriques et être ou, du moins, sembler dangereux. En outre, les viols, violences et autres menaces entre détenus peuvent faire de la détention un cauchemar et priver certains détenus de sommeil mais aussi de tranquillité intérieure (44).

L'une des raisons qui peut ensuite expliquer l'insomnie des détenus, et donc leur plus forte tendance à consommer des BZD, est leur mauvaise hygiène de sommeil. L'ennui et l'inactivité les poussent à adopter de mauvaises habitudes comme le fait de faire des siestes durant la journée ou de regarder la télévision jusque tard dans la nuit (44).

La surconsommation de BZD en milieu carcéral peut aussi être expliquée par la condition des détenus. Comme vu précédemment, 40% des entrants souffrent de troubles psychiatriques et 30% de toxicomanie. Ces deux troubles sont connus pour provoquer une insomnie secondaire. Il semblerait également que les personnes les moins éduquées et que les personnes sans emploi soient plus touchées par l'insomnie, des classes plus représentées en détention que dans la population générale (44).

Enfin, les personnes incarcérées consomment avant leur incarcération plus de BZD et de substances psycho-actives que la population générale et les indicateurs de détournement de ces substances sont plus importants. Les futurs détenus se procurent plus souvent des BZD de manière illégale avec des doses significativement supérieures et sont plus nombreux à présenter une dépendance (41).

### **1.3. Les établissements pénitentiaires étudiés**

Cette thèse intègre les données de prescriptions de BZD à la MA de Lyon-Corbas (Rhône) ainsi qu'au CP de Saint-Quentin-Fallavier (Isère).

#### ***1.3.1. La maison d'arrêt de Lyon-Corbas***

Une maison d'arrêt (MA) est un établissement pénitentiaire qui reçoit les prévenus ou condamnés dont la peine ou le reliquat de peine n'excède pas deux ans. Les prévenus incarcérés sont des détenus qui n'ont pas encore été jugés ou dont la condamnation n'est pas définitive. Les condamnés sont, eux, des détenus dont la condamnation est définitive. La population d'une maison d'arrêt est donc composée de prévenus, de condamnés à des peines inférieures à deux ans, et de condamnés avec des peines supérieures à deux ans qui sont en attente d'affectation pour une maison centrale ou un centre de détention (46).

L'ancienne MA était située en centre-ville. Elle était organisée en trois quartiers dont deux quartiers hommes : les quartiers Saint Joseph et Saint Paul. Le nombre moyen de détenus par mois était de 535 en 2000, 889 en 2004, 745 en 2008 pour 330 places théoriques, soit un taux d'occupation supérieur à 200%.

En mai 2009, la nouvelle MA de Lyon-Corbas a ouvert dans la périphérie de Lyon, vers laquelle ont été transférés tous les détenus des quartiers Saint Joseph et Saint Paul. La MA de Lyon-Corbas recensait 806 détenus en 2012, pour 696 places théoriques. La MA comptait alors 746 hommes détenus et 60 femmes.

D'après le bilan d'activité de l'unité pharmaceutique pour les prisons de Lyon et les ordonnances recueillies lors de notre étude, les proportions de détenus qui nécessitent un traitement médicamenteux au long cours de type somatique et/ou psychiatrique, un traitement substitutif aux opiacés et un traitement par BZD de plus de 3 mois sont représentées dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 2 : Pourcentages des détenus bénéficiant d'un traitement médicamenteux à la MA de Lyon entre 2000 et 2012**

	2000	2004	2008	2012
<b>Traitement médicamenteux au long cours</b>	35%	33%	44%	52%
<b>Traitement médicamenteux type somatique</b>	18%	17%	26%	35%
<b>Traitement médicamenteux type psychiatrique</b>	21%	21%	29%	33%
<b>Traitement substitutif aux opiacés (buprénorphine ou méthadone)</b>	8%	7%	8%	11%
<b>Traitement par benzodiazépines (&gt;3mois)</b>	41%	28%	36%	34%

### *1.3.2. Le centre pénitentiaire de Saint-Quentin-Fallavier*

Un centre pénitentiaire (CP) est un établissement pénitentiaire qui comprend au moins deux quartiers de régime de détention différents : maison d'arrêt, centre de détention et/ou maison centrale (46). Le CP de Saint-Quentin-Fallavier regroupe une maison d'arrêt (MA) et un centre de détention (CD).

Un centre de détention accueille les personnes majeures condamnées pour des peines supérieures à deux ans présentant les perspectives de réinsertion les meilleures. Leur régime de détention est orienté principalement vers la resocialisation des détenus. Pour ce faire, les détenus peuvent ne pas être enfermés dans leur cellule et circuler librement (46). Pour le CP de Saint-Quentin-Fallavier, dans le quartier CD, c'est le cas pour les détenus dont les cellules se situent au troisième étage.

Le nombre moyen de détenus par mois au CP de Saint-Quentin-Fallavier était de 378 détenus en 2000, 485 en 2004, 563 en 2008 et 448 en 2012.

D'après le bilan d'activité de l'unité pharmaceutique pour le CP de Saint-Quentin-Fallavier et les ordonnances relevées lors de l'étude, les proportions de détenus qui nécessitent un traitement médicamenteux au long cours de type somatique et/ou psychiatrique, un traitement substitutif aux opiacés et un traitement par BZD de plus de 3 mois sont représentées dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 3 : Pourcentages des détenus bénéficiant d'un traitement médicamenteux aux CP de Saint-Quentin-Fallavier entre 2000 et 2012**

	2000	2004	2008	2012
<b>Traitement médicamenteux au long cours</b>	39%	33%	43%	44%
<b>Traitement médicamenteux type somatique</b>	13%	17%	21%	24%
<b>Traitement médicamenteux type psychiatrique</b>	28%	21%	31%	29%
<b>Traitement substitutif aux opiacés (buprénorphine ou méthadone)</b>	5%	7%	8%	8%
<b>Traitement par benzodiazépines (&gt;3mois)</b>	<b>34%</b>	<b>33%</b>	<b>34%</b>	<b>22%</b>

#### 1.4. Prise en charge sanitaire des détenus

Depuis la loi 94-43 du 18 janvier 1994, la médecine en prison relève du Ministère de la Santé et non plus du Ministère de la Justice (47). Deux structures se partagent la responsabilité de la médecine en prison, chacune rattachée à un service ou à un pôle hospitalier de proximité:

- Les Unités Sanitaires qui prennent en charge les problèmes somatiques (anciennement appelées Unités de Consultations et de Soins Ambulatoires). Elles ont pour missions les soins en milieu pénitentiaire : médecine générale, soins dentaires, soins infirmiers, consultations spécialisées, prévention et continuité des soins pour toutes les personnes détenues dont l'état de santé ne nécessite ni hospitalisation, ni consultations ou examens en milieu hospitalier.

- Les Unités sanitaires de type psychiatrique (anciennement appelés Services Médico-Psychologiques Régionaux) qui prennent en charge les problèmes psychiatriques par le biais de consultations des patients en détention (unité sanitaire de niveau 1) ou bien dans le cadre d'un « hébergement » qui pourrait être assimilé à un hôpital de jour (unité sanitaire de niveau 2). Tous les établissements pénitentiaires ne possèdent pas d'unité sanitaire psychiatrique. Celle de la MA de Lyon dispose de 25 lits pour les patients dont l'état mental est incompatible avec la détention : les hébergés.

Si une hospitalisation d'un patient est prévue, celui-ci est orienté vers les unités hospitalières sécurisées (niveau 3) : soit vers l'hôpital psychiatrique de proximité (Unité Hospitalière Spécialement Aménagée, UHSA) soit vers l'hôpital de rattachement pour les soins somatiques (Unité Hospitalière Sécurisée Interrégionale, UHSI).

L'équipe pharmaceutique est installée dans l'unité sanitaire somatique en lien direct avec les personnels médicaux et soignants pour les soins somatiques et psychiatriques.

La prise en charge médicamenteuse des patients détenus est basée sur trois étapes essentielles : la prescription des médicaments par les équipes médicales, leur dispensation par l'équipe pharmaceutique et leur administration par l'équipe soignante

#### ***1.4.1. La prescription des médicaments par les équipes médicales***

Celle-ci fait suite à différentes consultations. Tous les arrivants sont examinés par un médecin dans les 48h suivant leur arrivée afin de déceler toute affection contagieuse ou évolutive, de mettre en œuvre toute mesure thérapeutique appropriée notamment à l'égard des personnes présentant des conduites addictives et d'assurer la continuité des soins. Les prescriptions peuvent également faire suite à des consultations dentaires, psychiatriques ou spécialisées (pneumologue, ORL, ophtalmologue, infectiologue, hépatologue...). Elles sont réalisées sur ordonnances spécifiques papier dans l'attente du déploiement de l'informatisation de la prescription.

### ***1.4.2. La dispensation des médicaments par l'équipe pharmaceutique***

Les ordonnances sont ensuite transmises à la pharmacie par le biais du médecin ou de l'équipe soignante. La pharmacie va alors assurer leur analyse et leur validation et mettre en œuvre la délivrance nominative des médicaments. Les missions pharmaceutiques sont similaires à celles de l'hôpital. Centrées sur le patient, elles visent à optimiser sa prise en charge médicamenteuse en prenant appui sur la pharmacie clinique. Les pharmaciens réalisent une aide à la prescription en temps réel en cours de consultation médicale, la validation systématique des prescriptions médicamenteuses, l'organisation de réunions de concertation MP avec mise à disposition d'informations pour la promotion du bon usage des médicaments, l'organisation et le suivi des vigilances.

#### **1.4.2.1. Analyse pharmaceutique des ordonnances**

Les pharmaciens assurent l'analyse pharmaco-thérapeutique systématique de toutes les ordonnances, qu'elles soient somatiques ou psychiatriques, et valident ces dernières au regard des éléments du dossier médical contenant les données cliniques et paracliniques (analyse de niveau 3). L'analyse des ordonnances permet de vérifier la pertinence des indications, de contrôler les posologies et, s'il y a lieu, les associations et interactions médicamenteuses dans le but de prévenir le risque médicamenteux. Lors de l'analyse d'ordonnances, des problèmes médicamenteux peuvent être détectés et des propositions d'optimisation formulées aux cliniciens. Il s'agit alors d'interventions pharmaceutiques (IP). Entre 2012 et 2014, 22.4% des ordonnances analysées ont fait l'objet d'IP pour des problèmes d'observance, des posologies trop élevées ou pour non-conformité aux consensus et 78% de ces IP ont été acceptées (48).

L'analyse pharmaceutique des ordonnances a été mise en place en 2001 à la MA de Lyon, en 2006 au CP de Saint-Quentin-Fallavier et en 2011 à l'UHSI.

A l'origine, à la MA de Lyon, cette analyse systématique des ordonnances par le pharmacien a mis en évidence des doses prescrites élevées de psychotropes et notamment de BZD, voire des risques de surdosage, et des associations médicamenteuses à éviter ou à précautions d'emploi. En avril 2001, une rencontre mensuelle a donc été proposée par le pharmacien aux prescripteurs, en plus des IP

habituelles ponctuelles dans le cadre de la délivrance nominative, afin de pouvoir échanger sur les traitements médicamenteux somatiques et psychiatriques des patients (49). Ces réunions de concertation médico-pharmaceutique (MP) associent médecins généralistes, psychiatres et pharmaciens. Elles sont préparées par les pharmaciens sur la base de leurs avis pharmaceutiques lors de l'analyse des prescriptions. Elles contribuent à favoriser et à formaliser les échanges entre médecins généralistes et psychiatres. Les avis pharmaceutiques portent sur :

- les indications et les contre-indications des médicaments prescrits au regard du contexte physiopathologique

- les doses et la durée des prescriptions

- la tolérance du patient et le suivi biologique : suivi de la clairance de la créatinine, de la kaliémie, de l'hémogramme (etc...) et des concentrations plasmatiques des médicaments à marge thérapeutique étroite

- les interactions médicamenteuses détectées : risque de dépression respiratoire en cas d'association de buprénorphine haut dosage (HD) et de BZD, risque d'allongement de l'intervalle QT et d'apparition de torsades de pointe avec l'association de certains neuroleptiques, risque de syndrome sérotoninergique lors d'associations avec les antidépresseurs inhibant la recapture de la sérotonine, etc...

Compte tenu du risque de pharmacodépendance et autres effets indésirables des BZD, du risque de trafic et de mésusage des médicaments psychotropes en détention, des bonnes pratiques de prescription ont été établies par les pharmaciens en concertation avec les prescripteurs : nombre limité de BZD associées, doses maximales tolérées pour la buprénorphine HD, les BZD et autres médicaments hypnotiques, rythme de distribution des piluliers adapté en fonction des doses prescrites. Étant donné le caractère polyaddictif des patients, l'association BZD-buprénorphine HD est tolérée, malgré la majoration du risque de dépression respiratoire (48). Le changement de statut du flunitrazépam (Rohypnol®) en février 2001, du clorazépate (Tranxène) en 2005, la restriction de prescription du clonazépam (Rivotril) en 2012 ont conduit l'équipe pharmaceutique à réorganiser la mise à disposition des médicaments de liste I soumis à la législation des stupéfiants. Il a été décidé d'abandonner la prescription du

flunitrazépan du fait du risque d'abus et d'usage détourné. Idem pour le clorazépan dont les prescriptions ont été progressivement abandonnées, les doses maximales autorisées ayant été réduites à 90 mg/j au lieu de 150 mg/j. Idem pour le clonazépan (Rivotril) qui a vu ses conditions de prescriptions restreintes en 2012 et dont la prescription est désormais arrêtée avec une substitution proposée par une autre BZD. Les prescriptions dépassant le cadre établi, notamment les doses maximales, doivent être clairement identifiées par le médecin prescripteur sur l'ordonnance par la mention HR (hors recommandations) pour information de l'équipe pharmaceutique.

**Tableau 4 : Bonnes Pratiques de Prescription des benzodiazépines au sein des Prisons de Lyon établies lors des réunions de concertation médico-pharmaceutiques mis à jour en 2015**

<i>Thème</i>	<i>Bonnes Pratiques</i>
<i>Mentions légales de l'ordonnance</i>	Doivent être impérativement mentionnées sur l'ordonnance: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Identité et signature du prescripteur,</li> <li>- Date et durée de la prescription,</li> <li>- Nom, dosage et posologie des médicaments.</li> </ul>
<i>Position du patient en détention</i>	Elles doivent être impérativement mentionnées sur l'ordonnance. Afin de faciliter et sécuriser la dispensation et la distribution des médicaments en détention.
<i>Formulaires de prescription</i>	Pour limiter les risques d'erreurs lors de la prescription, de la dispensation ou lors de l'administration des médicaments, le nombre d'ordonnances en cours de validité doit être limité à une ordonnance « somatique » et une ordonnance « psychiatrique » par patient.
<i>Prescription de benzodiazépines</i>	① Association de benzodiazépines : Limiter le nombre de benzodiazépines prescrites (une anxiolytique et une hypnotique) ② Doses : respecter les doses maximales ③ Validité de l'ordonnance : 30 jours sauf flunitrazépan et clorazépan

**Tableau 5 : Doses maximales de benzodiazépines et autres médicaments à visée sédatrice prescrits au sein des établissements pénitentiaires de Lyon, mise à jour en 2015**

DCI	Spécialités	Posologies quotidiennes maximales
alimémazine	THERALENE	20 mg/j soit 4 cp ou 20 gouttes
alprazolam	XANAX	3 mg/j soit 3 cp (dosage à 1mg)
bromazépam	LEXOMIL	30 mg/j soit 5 cp
clobazam	URBANYL	60 mg/j soit 3 cp (dosage à 20mg)
clorazépate	TRANXENE	90mg/j
diazépam	VALIUM	60 mg/j soit 6 cp (dosage à 10mg)
hydroxyzine	ATARAX	300 mg/j soit 3 cp (dosage à 100 mg)
lorazépam	TEMESTA	6.25 mg/j soit 2.5 cp (dosage à 2,5 mg)
lormétazépam	NOCTAMIDE	2 mg/j
nitrazépam	MOGADON 5 mg	5 mg/j soit 1 cp
oxazépam	SERESTA 50 mg	- 150 mg/j soit 3 cp (dosage à 50 mg) - 4 cp/j si sevrage alcoolique avec posologie dégressive
prazépam	LYSANXIA	80 mg/j soit 2 cp (dosage à 40 mg)
zolpidem	STILNOX	10 mg/j soit 1 cp
zopiclone	IMOVANE	7,5 mg/j soit 1 cp (dosage à 7,5 mg)

#### 1.4.2.2. Délivrance et administration des médicaments

La délivrance des médicaments est nominative et manuelle. Elle s'effectue selon des rythmes d'administration différents (quotidien, bihebdomadaire ou hebdomadaire), selon l'appréciation de l'autonomie du patient par le médecin lors de la consultation et par l'équipe soignante lors de la distribution des médicaments. Les piluliers sont préparés par les préparatrices en pharmacie.

Après vérification par les IDE du contenu des piluliers par rapport à l'ordonnance, ceux-ci sont ensuite distribués à chaque patient par les équipes soignantes en détention.

Pour les médicaments psychotropes, une prise contrôlée peut s'avérer nécessaire si le médecin prescripteur le mentionne sur l'ordonnance. La distribution et le contrôle de la prise ont alors lieu en salle de soins des unités sanitaires en règle générale après convocation du patient sauf pour la méthadone (en salle d'activité en bâtiment).

### **1.5. Prescription des BZD à la MA de Lyon**

Suite à la mise en place des réunions de concertation MP à la MA de Lyon en 2001, une étude a été réalisée en 2004 pour évaluer l'impact de la collaboration MP sur les prescriptions de BZD aux Prisons de Lyon. Cette première étude a montré l'efficacité des réunions mensuelles sur les doses de BZD prescrites, avec une diminution de 26% des doses entre 2000 et 2004 (4). Un poster a été réalisé à l'issue de cette étude sur le bon usage des BZD chez les détenus dépendants en collaboration avec les psychiatres. Il est présenté dans l'annexe V.

Une seconde étude a été réalisée en 2010, dans la continuité de la première, afin de réévaluer l'impact de la collaboration MP et notamment des IP sur l'évolution des doses prescrites de BZD en 2008. Cette étude a montré que les IP continuaient à avoir un impact sept ans après la mise en place de la collaboration MP à la MA de Lyon. Les doses prescrites de BZD anxiolytiques avaient diminué de 19% en 2004 et de 23% en 2008 par rapport à 2000. Les doses prescrites de BZD hypnotiques avaient également diminué significativement sur les deux périodes (5). C'est à l'issue de cette deuxième étude qu'a été mis à disposition des équipes médicales le tableau représentant pour chaque BZD les doses en ED en fonction du nombre de comprimés prescrits et les doses maximales à ne pas dépasser. Ce tableau constitue une aide à la prescription pour les médecins et à l'optimisation pharmaco-thérapeutique pour les pharmaciens, notamment à l'aide de l'ED (tableau 1).

## **2. Patients**

### **2.1. Critères d'inclusion et d'exclusion**

Cette nouvelle étude rétrospective a été menée sur deux sites : à la MA de Lyon et au CP de Saint-Quentin-Fallavier. Les doses de BZD prescrites et l'âge des patients ont été relevés sur quatre périodes de 2000 à 2012 : en 2000, 2004, 2008 et 2012.

N'ont été inclus dans l'étude que les hommes avec une prescription de BZD d'une durée de plus de trois mois. Ce critère permet d'exclure les patients qui ont consommé des BZD de manière temporaire.

Ont été exclus de l'étude les femmes et les mineurs.

### **2.2. Choix des périodes d'étude**

Pour mémoire, l'objectif de cette thèse est d'observer l'évolution des doses prescrites de BZD en milieu carcéral entre 2000 et 2012 afin d'évaluer l'impact la collaboration MP sur les prescriptions de BZD. Les IP et les réunions de concertation MP ont débuté à la MA de Lyon en 2001. L'année 2000 a donc été choisie comme année de référence pour l'étude concernant les détenus de la MA de Lyon. Au CP de Saint-Quentin-Fallavier néanmoins, l'analyse d'ordonnances donnant lieu à des IP a débuté en 2006. Les réunions de concertation MP n'ont, elles, pas été mises en place sur ce site. L'année 2004 sert donc de référence pour la cohorte des détenus de Saint-Quentin-Fallavier. L'année 2000 reste également une référence pour l'observation de l'évolution des doses prescrites au CP de Saint-Quentin-Fallavier afin que les résultats puissent être comparés avec ceux de la MA de Lyon.

### **2.3. Stratification en sous-groupes**

Les détenus ont été classés selon différents critères. Ils ont été regroupés :

- Par période soit quatre groupes : 2000, 2004, 2008 et 2012
- Selon la co-prescription avec les BZD d'un traitement de substitution aux opiacés (TSO : buprénorphine ou méthadone) ou non.
- Selon la co-prescription d'un traitement antidépresseur (AD) ou non.
- En fonction des doses de BZD prescrites. La dose maximale recommandée pour les détenus selon les règles de BP est de 60 mg/j ED. Les patients ont donc été classés selon que leur prescription de BZD quotidienne est inférieure à 60mg/j ED ou supérieure ou égale à 60 mg/j ED.

A noter que cette valeur seuil a été fixée au démarrage de la collaboration MP en 2001 à 40 mg/j ED. En 2008, après les travaux de J. Jonker, elle a été réévaluée à 60 mg/j ED du fait de la mise en place du tableau d'équivalence des BZD en ED (cf tableau 1).

## **3. Méthodes**

### **3.1. Variables utilisées**

Trois variables ont été utilisées : l'âge, les doses de BZD prescrites en mg/j ED et les co-prescriptions de TSO ou d'AD.

### **3.2. Recueil des données**

Les données de prescription ont été recueillies après tri des ordonnances classées et archivées à la pharmacie. Seules les ordonnances répondant aux critères d'inclusion des patients ont été retenues.

### 3.3. Traitement des données

Afin de traiter les données recueillies pour cette étude, différents calculs et tests ont été réalisés avec le programme SPSS® version 19.

L'âge moyen a été calculé pour les différentes périodes. Le test de Kruskal-Wallis a alors été utilisé pour comparer cette variable d'une période à une autre.

Les doses prescrites ont été collectées patient par patient pour chacune des BZD. Cette dose a ensuite été transformée pour chacun des patients en mg d'ED à l'aide du tableau 1. Quand un patient bénéficiait de deux BZD, une à visée anxiolytique et une à visée hypnotique, ces doses étaient additionnées afin d'obtenir une dose totale en mg/j ED. Trois doses moyennes ont été calculées : les doses moyennes prescrites de BZD anxiolytiques, les doses moyennes prescrites de BZD hypnotiques et les doses moyennes totales prescrites. Ces calculs ont été réalisés à l'aide de statistiques descriptives et ont permis de donner les doses moyennes pour chaque période étudiée.

Ensuite, les sous-groupes ont été comparés entre eux à l'aide du test non paramétrique de Mann-Whitney. Ce test permet de comparer deux groupes entre eux pour des variables qui ne suivent pas la loi normale.

Les différentes comparaisons des doses prescrites de BZD ont été effectuées :

- 2004 VS 2000, 2008 VS 2000, 2012 VS 2000 pour le CP de Saint-Quentin-Fallavier et la MA de Lyon
- 2008 VS 2004, 2012 VS 2004 pour le CP de Saint-Quentin-Fallavier
- MA Lyon VS CP Saint-Quentin-Fallavier pour chacune des périodes
- 2004 VS 2000, 2008 VS 2000, 2012 VS 2000 pour les doses inférieures à 60 mg/j ED à la MA de Lyon et au CP de Saint-Quentin-Fallavier et 2008 VS 2004, 2012 VS 2004 pour le CP de Saint-Quentin-Fallavier
- 2004 VS 2000, 2008 VS 2000, 2012 VS 2000 pour les doses supérieures ou égales à 60 mg/j ED à la MA de Lyon et au CP de Saint-Quentin-Fallavier et 2008 VS 2004, 2012 VS 2004 pour le CP de Saint-Quentin-Fallavier

- No TSO VS Buprénorphine, no TSO VS méthadone, buprénorphine VS méthadone pour l'ensemble des deux établissements et l'ensemble des périodes 2004, 2008 et 2012
- No AD VS AD pour l'ensemble des deux établissements et l'ensemble des périodes 2004, 2008 et 2012

Le seuil de significativité des tests Kruskal-Wallis et Mann-Whitney était  $p=0.05$ .

# **Partie III :**

# **Résultats**

## 1. Cohortes étudiées

Cette étude inclut les 1583 patients répondant aux critères d'inclusion.

### 1.1. MA de Lyon

1001 des 1583 patients étudiés étaient ou sont incarcérés à la MA de Lyon. Ils sont répartis comme suit, selon les années : 222 patients en 2000, 253 en 2004, 271 en 2008 et 255 en 2012.

Le test de Kruskal-Wallis a été réalisé afin d'observer les différences potentielles dans la moyenne d'âge en fonction des années. Celui-ci a permis d'identifier une différence significative de la moyenne d'âge entre les années avec  $p = 0.000$ . La moyenne d'âge augmente effectivement de 2 ans tous les 4 ans. Elle est représentée dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 6 : Moyenne d'âge des patients à la MA de Lyon**

	2000	2004	2008	2012
<b>Effectif</b>	222	253	271	255
<b>Age moyen</b>	33	35	37	39

La moyenne d'âge restant dans la tranche des 30 à 40 ans, nous avons tout de même considéré que les différences de moyennes d'âge n'influaient pas sur les pratiques de prescriptions et donc sur les doses de BZD prescrites. Les deux cohortes ont donc été considérées comparables au niveau des doses de BZD.

### 1.2. CP de Saint-Quentin-Fallavier

Les 582 autres patients inclus dans l'étude sont des détenus du CP de Saint-Quentin-Fallavier. Ils sont répartis comme suit : 127 en 2000, 162 en 2004, 193 en 2008 et 100 en 2012.

Un test de Kruskal-Wallis a également été réalisé sur la cohorte du CP de Saint-Quentin-Fallavier et a permis de valider l'homogénéité des groupes en termes d'âge de 2000 à 2012 ( $p > 0.05$ )

**Tableau 7: Moyenne d'âge des patients**

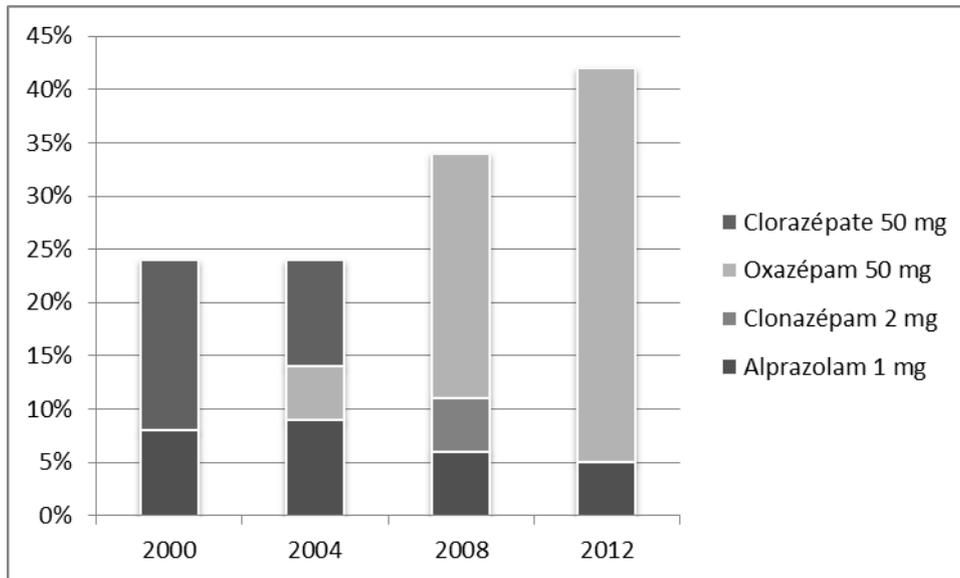
	2000	2004	2008	2012
<b>Effectif total</b>	127	162	193	100
<b>Age moyen</b>	39	37	38	39

## **2. Evolution des doses prescrites au CP de Saint-Quentin-Fallavier**

### **2.1. Benzodiazépines prescrites**

Du fait de la multiplicité des médicaments dans la classe des BZD, nous nous sommes intéressés aux spécialités prescrites et notamment au clorazébate 50 mg (Tranxène® 50 mg), alprazolam 1 mg (Xanax® 1 mg), clonazépam 2 mg (Rivotril® 2mg) et oxazépam 50 mg (Seresta® 50mg). En effet, entre 2000 et 2012, les habitudes de prescription ont pu changer en raison de l'évolution des réglementations mais aussi des règles de bonnes pratiques fixées en réunions de concertation MP.

**Figure 9 : Proportions des prescriptions parmi les quatre benzodiazépines les plus prescrites « hors recommandations »**



On peut voir qu'en 2000, 16% des prescriptions de BZD étaient des prescriptions de clorazébate 50 mg et qu'en 2004, ces prescriptions représentaient 10% des prescriptions totales de BZD. Le clorazébate au dosage de 50 mg a ensuite disparu du fait de son arrêt de commercialisation en 2005 et de son remplacement au dosage de 20 mg. Le dosage à 10 mg est resté autorisé à la prescription mais appartient désormais à la liste I et est soumis à la réglementation des médicaments stupéfiants avec une réduction des doses quotidiennes prescrites de 150 mg à 90 mg. La prescription de clorazébate a donc été progressivement abandonnée et seul le dosage à 10 mg est resté au livret thérapeutique des HCL.

En revanche, les prescriptions d'oxazépam 50mg ont fortement augmenté entre 2000 et 2012. L'oxazépam 50 mg n'était effectivement pas du tout prescrit en 2000 alors qu'il représentait plus du tiers des prescriptions de BZD d'une durée supérieure à 3 mois au CP de Saint-Quentin-Fallavier en 2012.

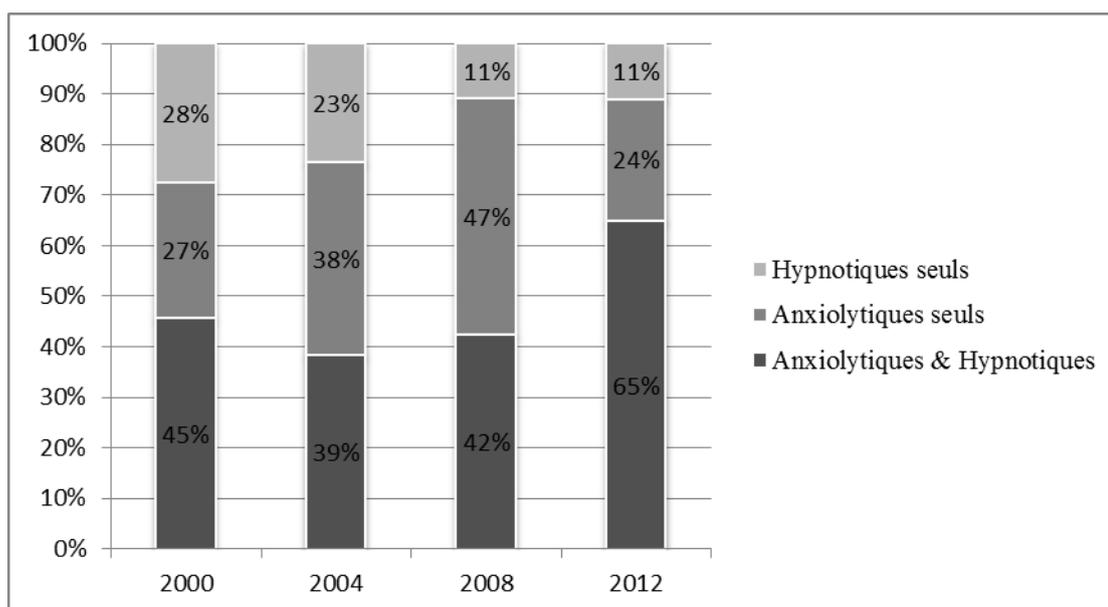
La proportion des prescriptions d'alprazolam 1mg, elle, reste globalement stable entre 2000 et 2012 avec une légère tendance à la baisse tandis qu'après une augmentation en 2008, la proportion des prescriptions de clonazépam redevient nulle en 2012. Cela est dû aux modifications de prescription et de délivrance qui ont touché le clonazépam. En septembre 2011, la prescription du clonazépam 2mg est passée sur ordonnance sécurisée et en mars 2012, la prescription initiale a été restreinte aux

pédiatres et neurologues, et la prescription du clonazépam a donc été limitée aux cas des patients qui bénéficiaient d'une prescription initiale par un neurologue.

## 2.2. Comparaison des doses quotidiennes totales prescrites de benzodiazépines entre 2000 et 2012

Les doses quotidiennes totales englobent les doses quotidiennes prescrites de BZD hypnotiques et les doses quotidiennes prescrites de BZD anxiolytiques. Les pourcentages de patients prenant soit une BZD anxiolytique seule, soit une BZD hypnotique seule, soit une BZD anxiolytique et une BZD hypnotique sont représentés dans le tableau suivant.

**Figure 10 : Proportion des patients prenant un anxiolytique seul, un hypnotique seul ou les deux**



Les doses quotidiennes totales prescrites ont été comparées deux à deux à l'aide du test de Mann-Whitney. Les années 2000 et 2004 servent de référence. Le tableau 8 détaille les résultats obtenus.

**Tableau 8 : Comparaison des doses quotidiennes totales prescrites au CP de Saint-Quentin-Fallavier entre 2000 et 2012**

	2000	2004	2008	2012
<b>Effectif</b>	127	162	193	100
<b>Age Moyen</b>	39	37	38	39
<b>Doses moyennes (mg/j ED)</b>	<b>32 ± 6</b>	<b>35 ± 5</b>	<b>37 ± 4</b>	<b>43 ± 6</b>
<b>p (vs 2000)</b>	-	0,132	0,020	0,000
<b>p (vs 2004)</b>	-	-	0,409	0,003

D'un point de vue effectif, on observe une augmentation du nombre de patients sous BZD de 2000 à 2008 et une réduction de moitié en 2012.

Les doses moyennes totales prescrites augmentent significativement entre 2000 et 2012. Cette augmentation des doses totales prescrites est régulière sur les différentes périodes, et devient significative en 2008 par rapport à 2000, avec  $p=0.020$ . Les doses continuent ensuite à augmenter jusqu'en 2012 avec une différence statistiquement significative de 11 mg/j ED ( $p=0.000$ ).

### 2.3. Comparaison des doses quotidiennes prescrites de benzodiazépines hypnotiques entre 2000 et 2012

Les doses de BZD hypnotiques ont ensuite été comparées par période, deux à deux, avec toujours les années 2000 et 2004 en références.

**Tableau 9 : Comparaison des doses quotidiennes prescrites de benzodiazépines hypnotiques au CP de Saint-Quentin-Fallavier entre 2000 et 2012**

	2000	2004	2008	2012
<b>Effectif</b>	93	100	103	76
<b>Age Moyen</b>	39	37	38	39
<b>Doses moyennes (mg/j ED)</b>	<b>9 ± 1</b>	<b>9 ± 1</b>	<b>6 ± 1</b>	<b>8 ± 1</b>
<b>p (vs 2000)</b>	-	0,546	0,010	0,496
<b>p (vs 2004)</b>	-	-	0,000	0,179

Les doses moyennes de BZD hypnotiques prescrites ont significativement diminué (- 3 mg/j ED) au CP de Saint-Quentin-Fallavier entre 2000 et 2008 ( $p=0.000$ ) et entre 2004 et 2008 ( $p=0.010$ ). Les doses de BZD hypnotiques ont en effet diminué de 3 mg/j ED entre en 2008 par rapport à 2000 et 2004.

En 2012 cependant, une observe une augmentation des doses de BZD hypnotiques prescrites. La diminution des doses d'hypnotiques n'est donc plus significative en 2012 par rapport à 2000 et 2004 ( $p>0.05$ ).

#### 2.4. Comparaison des doses quotidiennes prescrites des benzodiazépines anxiolytiques entre 2000 et 2012

Les doses quotidiennes prescrites de BZD anxiolytiques ont été calculées afin d'observer leur évolution entre 2000 et 2012.

**Tableau 10 : Evolution des doses prescrites de benzodiazépines anxiolytiques entre 2000 et 2012**

	2000	2004	2008	2012
<b>Effectif</b>	92	124	172	89
<b>Age Moyen</b>	39	37	38	39
<b>Doses moyennes (mg/j ED)</b>	<b>35 ± 7</b>	<b>39 ± 6</b>	<b>38 ± 4</b>	<b>43 ± 6</b>
<b>p (vs 2000)</b>	-	0,051	0,234	0,005
<b>p (vs 2004)</b>	-	-	0,443	0,130

Les résultats montrent une augmentation significative des doses de BZD anxiolytiques prescrites entre 2000 et 2012 ( $p = 0.005$ ). Les doses ont en effet augmenté de 8 mg/j ED entre 2000 et 2012.

En 2004, les doses avaient tout de même augmenté de manière non significative par rapport à 2000 ( $p>0.05$ ) avec des doses d'anxiolytiques prescrites supérieures de 4 mg/j ED en 2004. En 2008, on observe une stabilisation des doses prescrites d'anxiolytiques par rapport à 2004. En 2012, une augmentation des doses est encore observée par rapport à 2008 (+5mg/j ED), de façon non significative par rapport à 2004.

### 3. Comparaison des résultats trouvés pour la MA de Lyon et pour le CP de Saint-Quentin-Fallavier

#### 3.1. Comparaison des doses quotidiennes totales prescrites à la MA de Lyon et au CP de Saint-Quentin-Fallavier

Les doses quotidiennes totales ont été comparées selon l'établissement : MA de Lyon ou CP de Saint-Quentin-Fallavier.

**Tableau 11 : Comparaison des doses quotidiennes totales prescrites de benzodiazépines en ED entre la MA de Lyon et le CP de Saint-Quentin-Fallavier de 2000 à 2012**

	2000		2004		2008		2012	
	MA	CP	MA	CP	MA	CP	MA	CP
<b>Effectif</b>	222	127	253	162	271	193	255	100
<b>Age moyen</b>	33	39	35	37	37	38	39	39
<b>Doses moyennes (mg/j ED)</b>	<b>42 ± 5</b>	<b>32 ± 6</b>	<b>30 ± 4</b>	<b>35 ± 5</b>	<b>31 ± 4</b>	<b>37 ± 4</b>	<b>35 ± 3</b>	<b>43 ± 6</b>
<b>p = 0,05</b>	0,002		0,097		0,009		0,009	

En 2000, les doses quotidiennes totales prescrites de BZD étaient significativement différentes à la MA de Lyon et au CP de Saint-Quentin-Fallavier ( $p=0.002$ ). Les doses de la MA de Lyon étaient supérieures de 10 mg/j ED à celles du CP de Saint-Quentin-Fallavier.

En revanche, en 2004, on observe une inversion des tendances. Les doses totales prescrites sont alors inférieures (pas de significativité) à la MA de Lyon : -5 mg/j ED environ. En 2008 et 2012, cette différence se confirme avec respectivement -6 mg/j ED et -9 mg/j ED, les différences étant statistiquement significatives (avec  $p=0.009$  dans les deux cas).

### 3.2. Comparaison des doses quotidiennes totales prescrites dans le groupe doses prescrites inférieures à 60 mg/j ED entre 2000 et 2012

Pour mémoire, un groupe de patients a été constitué sur la base de la dose quotidienne prescrite qui devait être inférieure à 60 mg/j ED. Les doses quotidiennes totales prescrites ont été comparées en fonction des années (2000, 2004, 2008 ou 2012) au sein de chaque établissement puis sur l'ensemble des deux établissements (MA de Lyon et CP de Saint-Quentin-Fallavier).

**Tableau 12 : Comparaison de l'évolution des doses quotidiennes totales prescrites de benzodiazépines en ED pour les prescriptions inférieures à 60 mg/j ED sur les périodes 2000, 2004, 2008 et 2012**

		2000	2004	2008	2012
MA	Effectif	162	212	233	210
	Age moyen	34	35	37	39
	Doses moyennes (mg/j ED)	23 ± 2	20 ± 2	21 ± 2	26 ± 2
	p (vs 2000)	-	0,013	0,075	0,271
	p (vs 2004)	NC	-	0,631	0,001
CP	Effectif	108	133	148	71
	Age moyen	39	38	39	39
	Doses moyennes (mg/j ED)	20 ± 3	23 ± 3	23 ± 2	28 ± 4
	p (vs 2000)	-	0,127	0,106	0,001
	p (vs 2004)	NC	-	0,934	0,040

Dans le tableau 12, on remarque que les effectifs de patients dont les doses prescrites sont inférieures à 60 mg/j ED sont en augmentation pour la MA de Lyon : 73% des patients en 2000, 84% en 2004, 86% en 2008 et 82% en 2012. Pour le CP de Saint-Quentin-Fallavier, la tendance est inversée : 85% en 2000, 82% en 2004, 77% en 2008 et 71% en 2012.

Dans ce groupe de patients pour lesquels les doses totales quotidiennes prescrites sont inférieures à 60 mg/j ED, la dose moyenne prescrite se situe entre 20 et 26 mg/j ED à la MA de Lyon et entre 20 mg/j ED et 28 mg/j ED au CP de Saint-Quentin-Fallavier.

A la MA de Lyon, les doses moyennes ont significativement diminué entre 2000 et 2004 : - 3mg/j ED (p=0.013) au moment de la mise en place des réunions mensuelles de concertation MP. En revanche, de 2004 à 2012, on assiste à une augmentation des doses : + 3 mg/j ED en 2012 vs 2000, la différence étant non significative (p>0.05).

Au CP de Saint-Quentin-Fallavier, les doses moyennes ont statistiquement augmenté en 2012 vs 2000 et vs 2004 avec respectivement + 8 mg/j ED et + 5 mg/j ED.

### 3.3. Evolution des doses totales de benzodiazépines prescrites dans le groupe doses prescrites supérieures à 60 mg/j ED

Pour ce groupe, les résultats sont retranscrits dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 13 : Comparaison de l'évolution des doses quotidiennes totales prescrites de benzodiazépines en ED pour les prescriptions supérieures à 60 mg/j ED sur les périodes 2000, 2004, 2008 et 2012**

		2000	2004	2008	2012
MA	Effectif	60	41	38	45
	Age moyen	31	36	38	39
	Doses moyennes (mg/j ED)	92 ± 6	83 ± 7	92 ± 12	80 ± 7
	p (vs 2000)	-	0,029	0,388	0,001
	p (vs 2004)	NC	-	0,115	0,245
CP	Effectif	19	29	45	29
	Age moyen	37	34	36	39
	Doses moyennes (mg/j ED)	99 ± 16	90 ± 14	85 ± 6	83 ± 5
	p (vs 2000)	-	0,212	0,196	0,133
	p (vs 2004)	NC	-	0,964	0,492

En termes d'effectifs, on remarque que le nombre de patients dont les doses prescrites sont supérieures ou égales à 60 mg/j ED est en diminution pour la MA de Lyon : 27% des patients en 2000, 16% en 2004, 14% en 2008 et 18% en 2012. Pour le

CP de Saint-Quentin-Fallavier, la tendance est inversée : 15% en 2000, 18% en 2004, 23% en 2008 et 29% en 2012.

A la MA de Lyon, les doses moyennes prescrites chez les patients recevant des doses quotidiennes supérieures à 60 mg ont significativement diminué entre 2000 et 2012 : - 12 mg/j ED ( $p=0.001$ ).

Au CP de Saint-Quentin-Fallavier, les doses moyennes prescrites ont également diminué de 7 mg/j ED entre 2000 et 2012. Ces différences sont non significatives ( $p>0.05$ ).

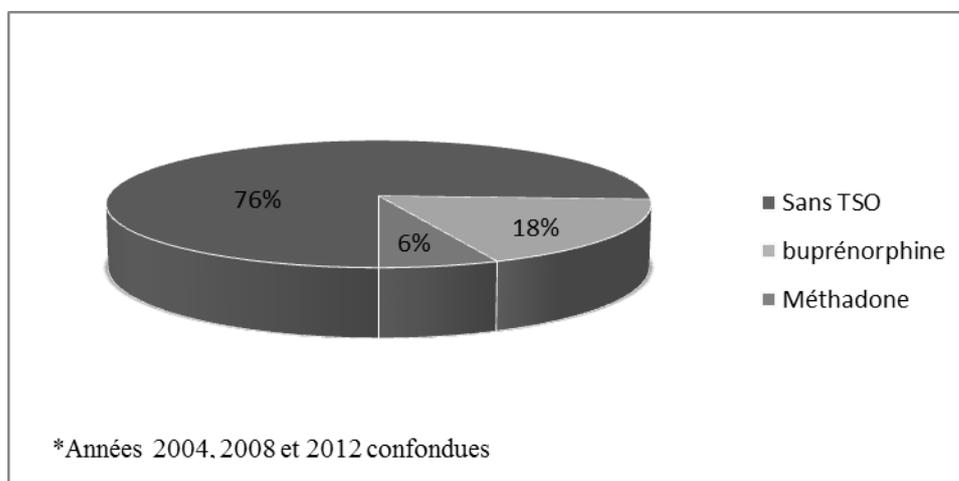
#### 4. Analyse par sous-groupe en fonction des médicaments co-prescrits

Pour mémoire, les groupes de patients constitués sur la base de la co-prescription soit d'un TSO soit d'un AD ont été issus de l'échantillon total : MA de Lyon et CP de Saint-Quentin-Fallavier sur l'ensemble des périodes 2004, 2008 et 2012.

##### 4.1. Comparaison des doses totales prescrites de benzodiazépines selon la co-administration ou non d'un TSO

Les patients pouvaient être sans TSO (groupe NO TSO), avec buprénorphine (groupe BUP) ou avec méthadone (groupe METH). Les résultats obtenus, effectifs et doses moyennes prescrites sont représentés dans la figure 11 et le tableau 14.

**Figure 11 : Proportions des détenus recevant ou non un traitement de substitution aux opiacés**



**Tableau 14 : Comparaison des doses totales quotidiennes prescrites de benzodiazépines en ED suivant la co-administration ou non de TSO pour l'ensemble des détenus (MA et CP) sur l'ensemble des périodes 2004, 2008 et 2012**

	NO TSO	BUP	METH
<b>Effectif</b>	935	220	78
<b>Doses moyennes (mg/j ED)</b>	<b>32 ± 2</b>	<b>40 ± 4</b>	<b>43 ± 9</b>
<b>p (vs no TSO)</b>	-	0,000	0,004
<b>p (meth vs bup)</b>	NC	-	0,821

Les doses totales prescrites de BZD sont plus élevées chez les détenus qui reçoivent un TSO, buprénorphine ou méthadone, que ceux qui n'en ont pas : +8 mg/j ED et +11 mg/j ED respectivement. Les différences sont statistiquement significatives avec respectivement  $p=0.000$  et  $p=0.004$ .

Les doses moyennes totales prescrites chez les patients sous buprénorphine sont inférieures à celles prescrites chez les patients sous méthadone (-3 mg/j ED). La différence n'est pas statistiquement significative ( $p>0.05$ ). Il est intéressant de noter que la variabilité des doses prescrites chez les patients sous méthadone est plus grande que chez les patients sous buprénorphine avec des doses moyennes prescrites égales à 43mg/j ED  $\pm$  9 mg/j ED VS 40 mg/j ED  $\pm$  3 mg/j ED respectivement.

#### **4.2. Comparaison des doses totales de benzodiazépines prescrites en fonction de la co-administration d'un traitement antidépresseur (AD)**

Les doses totales de BZD prescrites ont été comparées selon la co-administration ou non d'un traitement AD sur l'ensemble des deux cohortes (MA de Lyon et CP de Saint-Quentin-Fallavier) pour les années 2004, 2008 et 2012. Les résultats sont représentés dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 15 : Comparaison des doses quotidiennes totales prescrites de benzodiazépines en ED en fonction de la co-administration ou non d'AD pour l'ensemble des détenus (MA et CP) sur l'ensemble des périodes 2004, 2008 et 2012**

	Sans AD	Avec AD
<b>Effectif</b>	860	371
<b>Doses moyennes (mg/j ED)</b>	32 ± 2	39 ± 3
<b>p = 0,05</b>	0,000	

Les résultats montrent qu'il existe une différence significative dans les doses totales prescrites de BZD chez les patients ayant un traitement AD et chez les patients n'en ayant pas (p=0.000) : les patients sous AD ont en moyenne 7 mg/j ED de BZD en plus.

# **Partie IV :**

# **Discussion**

## **1. Evolution des effectifs**

La proportion de patients dont la prescription de BZD excède trois mois a globalement diminué entre 2000 et 2012 à la MA de Lyon, passant de 40% du nombre total de détenus en 2000 à 28% en 2004 et 34% en 2012. Cette proportion est restée relativement stable au CP de Saint-Quentin-Fallavier entre 2000 et 2008, avec environ 34% des détenus sous BZD pour une durée supérieure à trois mois, puis a ensuite fortement diminué en 2012, avec seulement 22% des détenus recevant des BZD pour plus de trois mois. Ce faible pourcentage obtenu en 2012 est peut-être à imputer à un faible nombre de patients inclus cette année-là (100 patients contre 193 en 2008). Cette différence dans l'évolution des doses prescrites entre CP et MA constitue le premier indicateur de l'impact de la collaboration MP sur la réduction des doses prescrites de BZD, différent pour la MA et le CP. En effet, la vérification de la pertinence de la prescription des BZD au long cours est la première action à effectuer par le médecin et le pharmacien.

## **2. Evolution des doses prescrites de benzodiazépines au CP de Saint-Quentin-Fallavier**

Les doses prescrites totales de BZD ont significativement augmenté de 11 mg/j ED entre 2000 et 2012. Cette augmentation est à imputer à l'augmentation significative des doses prescrites de BZD anxiolytiques entre 2000 et 2012 tandis que les doses prescrites de BZD hypnotiques sont restées stables. La stabilité des doses prescrites de BZD hypnotiques peut être expliquée par le fait que la posologie recommandée est toujours d'un comprimé par jour au moment du coucher. Cela facilite la mémorisation des bonnes pratiques de prescription par le médecin et limite par conséquent les écarts dans les prescriptions. En revanche, il est peut-être difficile pour les médecins de retenir les doses maximales à prescrire pour les BZD anxiolytiques qui sont plus nombreuses, du fait également de leurs différentes équivalences diazepam et de leurs différents dosages.

Une autre explication à l'augmentation des doses prescrites de BZD est le changement dans les pratiques de prescription et notamment le choix du médicament.

Les prescriptions de clorazépatate 50 mg (Tranxène 50mg) ont été abandonnées après le retrait d'AMM de ce dosage en 2005 ainsi que la réduction des doses maximales autorisées. Celles-ci sont passées de 150 mg/j à 90 mg/j autorisés. Les prescriptions de clonazépam (Rivotril) ont également été suspendues après les restrictions des conditions de prescription de ce médicament en 2011 et 2012. Les prescriptions d'oxazépam au dosage de 50 mg (Seresta), en revanche, ont fortement augmenté entre 2000 et 2012 et ont probablement impacté le nombre de patients dont les prescriptions dépassent le cadre réglementaire de 60 mg/j ED. Le Seresta 50 mg est en effet majoritairement prescrit HR, 4 cp/j représentant 200 mg/j ED. Ceci peut donc être l'une des explications à l'augmentation globale moyenne des doses prescrites de BZD de 2000 à 2012.

Il faut également rappeler que les détenus souffrent souvent de morbidités psychiatriques : 40% des sujets entrant en détention souffrent de symptômes psychiatriques, essentiellement de troubles addictifs et de troubles anxieux, 21% ont été suivis dans un service psychiatrique public avant l'entrée en détention (42). 65% des sujets entrant en détention consomment au moins un produit illicite, ce qui est plus que dans la population générale: le cannabis (45%), la cocaïne (24%) et l'héroïne (16%). Or, les troubles psychiatriques et troubles d'addiction peuvent tous deux augmenter la consommation de BZD. Les sujets dépendants à des substances psychotropes ont effectivement moins de maîtrise quant à leur consommation de BZD et, d'autre part, les deux troubles semblent augmenter les troubles du sommeil (41).

### **3. Comparaison des résultats trouvés pour la MA de Lyon et pour le CP de Saint-Quentin-Fallavier**

Les résultats trouvés montrent qu'en 2000, les doses prescrites de BZD étaient significativement plus basses au CP de Saint-Quentin-Fallavier qu'à la MA de Lyon (-10 mg/j ED). En revanche à partir de 2004, la tendance s'est inversée et en 2008 et 2012, les doses prescrites au CP de Saint-Quentin-Fallavier étaient significativement plus fortes qu'à la MA de Lyon (+6 mg/j ED et +9 mg/j ED respectivement).

Cette inversion des tendances est certainement due à la diminution des doses prescrites à la MA de Lyon alors qu'au CP de Saint-Quentin-Fallavier on observe une

augmentation des doses prescrites dans la même période. Elle survient entre 2000 et 2004, alors que la collaboration MP a été mise en place à la MA de Lyon en 2001. Pour mémoire, cette collaboration à la MA de Lyon recouvre deux aspects : d'une part, l'analyse d'ordonnance visant à optimiser la prise en charge des patients au travers d'IP et d'autre part, l'élaboration de règles de bonnes pratiques de prescription dans le cadre de réunions mensuelles entre médecins et pharmaciens. Pour les BZD, cette collaboration s'est concrétisée par la limitation du nombre de BZD à prescrire (maximum une BZD anxiolytique et une BZD hypnotique) et la définition de doses maximales quotidiennes. Les résultats montrent que cette collaboration a donc eu un impact sur la réduction des doses prescrites à la MA de Lyon, la significativité statistique étant maintenue jusqu'à 2008. Entre 2008 et 2012 en revanche, les doses augmentent à nouveau à la MA de Lyon. Cela pourrait être dû à l'augmentation du seuil pour les doses maximales recommandées, qui sont passées en 2008 de 40 mg/j ED à 60 mg/j ED, suite à la définition d'équivalence entre BZD au regard des ED (5).

Au CP de Saint-Quentin-Fallavier, on observe que les doses de BZD prescrites augmentent significativement entre 2000 et 2012, malgré la mise en place d'une collaboration MP en 2006. Rappelons que cette collaboration n'a ici qu'une seule composante : l'analyse d'ordonnances et la proposition d'IP en vue d'optimiser la prise en charge médicamenteuse des patients. L'écart entre les doses prescrites au CP de Saint-Quentin-Fallavier et celles prescrites à la MA de Lyon augmente. En 2004, les doses prescrites étaient supérieures de 5 mg/j ED au CP de Saint-Quentin-Fallavier, de 6 mg/j ED en 2008 et de 9 mg/j ED en 2012. Pour expliquer cet écart, l'hypothèse principale est liée à l'organisation de la collaboration MP différente au CP de Saint-Quentin-Fallavier par rapport à la MA de Lyon, et aux pratiques de prescription des médecins psychiatres.

En effet, les pratiques de prescription et l'organisation de la collaboration MP sont différentes dans les deux établissements.

Au CP de Saint-Quentin-Fallavier, seule l'analyse d'ordonnances a été mise en place en 2006 tandis qu'à la MA de Lyon, des réunions de concertations MP ont été mises en place en plus de l'analyse d'ordonnances dès 2001. Les médecins du CP de Saint-Quentin-Fallavier n'ont pas participé à l'élaboration et à la mise en place des

règles de bonnes pratiques et ont dû s'adapter au cadre de prescription fixé dans le cadre de la concertation MP à la MA de Lyon. Au vu des résultats et du différentiel dans l'évolution des doses prescrites entre 2000 et 2012 au CP de Saint-Quentin-Fallavier, cela montre l'importance de mettre en place une dynamique de groupe (médecins et pharmaciens). Dans le cas de la MA, cette dynamique a été impulsée par le déploiement d'une action d'évaluation des pratiques professionnelles (EPP) dans laquelle l'évolution des doses prescrites de BZD est un indicateur d'amélioration de la qualité des soins.

Ensuite, la chronologie de la mise en place des actions a été différente. La collaboration MP et l'analyse d'ordonnances ont été mises en place en 2001 à la MA de Lyon tandis que l'analyse d'ordonnances a été déployée en 2006 au CP de Saint-Quentin-Fallavier, ce qui a pu avoir un impact. En pratique, d'après les résultats, il n'y a pas d'effet de cette différente chronologie dans les changements d'organisation sur les doses prescrites de BZD.

Enfin, les modalités d'exercice médical et pharmaceutique diffèrent dans les deux établissements. Les équipes médicales sont différentes. Au CP de Saint-Quentin-Fallavier, deux psychiatres praticiens hospitaliers étaient en poste de 2000 à 2012 avec une activité de consultation très cloisonnée en termes de répartition et de suivi des patients. Les deux psychiatres étaient rattachés à deux établissements différents (Centre Hospitalier du Vinatier et Centre Hospitalier de Saint Egrève). A la MA de Lyon il s'agit d'une équipe composée de plusieurs psychiatres praticiens hospitaliers, assistants et internes, l'exercice étant moins cloisonné. A propos de l'exercice pharmaceutique, à la MA de Lyon, un pharmacien était présent quasiment tous les jours de la semaine (de 2000 à 2008, quatre jours sur cinq), assurant donc une permanence pharmaceutique quotidienne permettant l'analyse régulière des ordonnances et un signalement des problèmes aux cliniciens en temps réel. Au CP de Saint-Quentin-Fallavier, un pharmacien n'était présent qu'un jour par semaine de 2000 à 2012. L'analyse d'ordonnances et le signalement des IP ne pouvaient donc être réalisés en temps réel et le suivi médicamenteux des patients était discontinu.

Ainsi, cet écart significatif entre les doses de BZD prescrites à la MA de Lyon et celles au CP de Saint-Quentin-Fallavier entre 2004 et 2012 montre que : 1/les réunions de concertation MP ont une importance dans l'adhésion des médecins au cadre de

prescription puisque ceux-ci participent à l'élaboration des règles de bonnes pratiques ;

2/ l'analyse d'ordonnances est efficace sur la réduction des doses prescrites de BZD lorsqu'elle est réalisée systématiquement, avec la présence quotidienne d'un pharmacien permettant de réaliser des IP. Les IP sont très importantes pour les médicaments psychotropes puisque ceux-ci présentent des risques d'iatrogénie et que la consommation de psychotropes en France est au-dessus de la moyenne européenne. D'après une étude réalisée sur le plan national, 22% des IP concernant un médicament psychotrope concernent une BZD soit près d'une IP sur quatre. Les quatre BZD et apparentées impliquant le plus d'IP sont l'alprazolam, le diazépam, le zolpidem et le zopiclone. Le problème médicamenteux entraînant le plus fréquemment une IP pour les médicaments psychotropes est une posologie supra-thérapeutique. 27% des IP concernent effectivement des surdosages et 43% de ceux-ci impliquent des BZD hypnotiques (zolpidem et zopiclone) prescrits chez des patients de plus de 65 ans. Ces IP présentent néanmoins le taux d'acceptation le plus faible (45,4%) (50). A la MA de Lyon et au CP de Saint-Quentin-Fallavier, les posologies supra-thérapeutiques représentent le troisième problème le plus fréquemment rencontré et la classe pharmacologique la plus concernée est celle des anxiolytiques (48). D'après nos résultats, la réalisation d'IP sur une base quotidienne permet donc d'optimiser la prise en charge médicamenteuse des patients et notamment de réduire les doses prescrites de BZD.

Les IP et les réunions de concertation MP visent à réduire les doses prescrites de BZD en sensibilisant les médecins et en modifiant leurs pratiques de prescription. Une étude souligne cependant le fait que ces méthodes pourraient avoir une efficacité limitée en raison des difficultés des médecins à respecter un cadre de prescription. Ils sont habitués à prendre seuls des décisions difficiles et valorisent l'autonomie. Pour ces raisons, il est souvent difficile de montrer un réel impact des règles de bonnes pratiques sur l'exercice des médecins (51). En revanche, les médecins respectent leurs pairs et sont souvent influencés par la pratique de ceux-ci. En partant de ce constat, une étude a montré l'intérêt de mettre les médecins en concurrence afin qu'ils se comparent les uns aux autres et changent leurs pratiques de prescription. Cette méthode a été particulièrement efficace dans la réduction des prescriptions de BZD et une baisse de

38% du nombre de détenus recevant des BZD était observée 20 mois après l'étude (52). Cette méthode pourrait être une action à proposer.

A la MA de Lyon, l'action d'EPP, validée en 2007 par la Commission Médicale d'Etablissement et intitulée « Staff EPP sur l'optimisation de la prise en charge médicamenteuse des patients détenus à la MA de Lyon-Corbas » a certainement contribué à la dynamique du groupe médecin-pharmacien dans le sens de l'évolution des pratiques.

La sensibilisation des médecins à la problématique des BZD ne serait cependant pas le seul moyen pour réduire les doses de BZD chez les patients. Certaines études ont effectivement démontré l'intérêt de sensibiliser les patients eux-mêmes aux risques et effets secondaires des BZD. Une étude américaine réalisée chez des patients âgés consommant des BZD au long-cours montre que 27% des patients avaient arrêté leur consommation après six mois d'éducation sur les BZD contre 5% dans le groupe contrôle (53).

Une revue des interventions mises en place à travers le monde pour améliorer les pratiques de prescription et la consommation des BZD depuis 20 ans a également été réalisée. Elle montre que les interventions les plus efficaces étaient des interventions multi-facettes ciblant à la fois les médecins et les patients (54). Pour une réduction des prescriptions de BZD et de leur consommation, il est donc nécessaire de sensibiliser et d'impliquer à la fois le médecin et le patient.

A propos de l'analyse avec stratification sur la base de la dose seuil de 60 mg/j ED, dans le groupe dose < 60 mg/j ED, les doses ont augmenté de 3 mg/j ED à 8 mg/j ED entre 2000 et 2012. Dans ce groupe, la dose moyenne prescrite se situe à moins de 30 mg/j ED, 30 mg/j ED étant la dose seuil, selon Ashton (19) pour laquelle le risque de pharmacodépendance est moindre. Les doses prescrites de BZD ont diminué de 12 mg/j ED à 16 mg/j ED chez les patients dont les prescriptions dépassent le cadre réglementaire établi de 60 mg/j ED. Par ailleurs, à la MA de Lyon, le nombre de patients recevant des doses < 60mg/j ED a augmenté entre 2000 et 2012, passant de 73% en 2000 à 82% en 2012 (dose moyenne = 26 mg/j ED en 2012). Cette évolution est plutôt positive. En effet, en 2012, 80% des patients bénéficiant d'un traitement par BZD ont une dose prescrite qui respecte la dose maximale de 60 mg/j ED. En revanche, au

CP de Saint-Quentin-Fallavier, la tendance est inversée et le nombre de patients ayant des doses prescrites de BZD < 60 mg/j ED est passé de 85% en 2000 à 71% en 2012, avec une dose moyenne de 28 mg/j ED en 2012. Cette évolution peut être due aux changements dans les pratiques de prescription et notamment dans le choix des BZD. En effet, tandis que l'oxazépam 50 mg n'était pas prescrit en 2000, il représente, en 2012, 37% des prescriptions de BZD et pourrait être à l'origine de l'augmentation du nombre de patients dont les prescriptions dépassent le cadre établi de 60 mg/j ED. 60% des prescriptions d'oxazépam au dosage de 50mg sont hors recommandations, avec des prescriptions de 3 comprimés par jour ou plus, soit au moins 75 mg/j ED et jusqu'à 100 mg/j ED (22 ordonnances sur les 37 ordonnances d'oxazépam au dosage de 50 mg recensées en 2012).

L'autre résultat encourageant est lié au fait que, dans les deux établissements, les doses prescrites dans le groupe de patients avec des doses  $\geq$  60 mg/j ED ont diminué depuis 2000. Il s'agit d'un résultat positif de la collaboration MP puisque les très fortes doses ont été diminuées de 12 mg/j ED à 16 mg/j ED, ce qui va dans le sens d'un moindre risque de survenue d'effets indésirables graves comme la dépression respiratoire ou dépression du système nerveux central.

#### **4. Co-prescription de médicaments avec les BZD**

Les résultats ont montré que les doses totales prescrites de BZD sont significativement plus élevées chez les détenus qui reçoivent un TSO que chez ceux qui n'en ont pas. Ce constat est en cohérence avec ceux d'autres auteurs. Il peut avoir comme explications les antécédents d'addiction à de multiples substances psychoactives des patients et des comorbidités psychiatriques anxieuses ou dépressives plus fréquentes chez les patients toxicomanes que dans la population générale (55).

Les sujets dépendants à une substance ont sept fois plus de risques de développer une dépendance à une autre substance (56). Certaines études montrent que jusqu'à 60% des sujets sous TSO seraient dépendants aux BZD et/ou auraient une surconsommation de BZD (56, 57). Le recours aux BZD est plus important chez les patients sous TSO car ceux-ci recherchent un plaisir que ne procurent pas les seuls TSO par rapport à la

drogue prise originellement comme l'héroïne. En effet, la consommation de BZD chez les patients sous TSO peut être à visée thérapeutique mais aussi à visée hédonique. Une étude montre que la moitié des patients concernés a une consommation « mixte » c'est-à-dire à la fois à visée thérapeutique et hédonique, un tiers des patients ne consomme des BZD qu'à visée thérapeutique et 15% des patients admettent avoir recours aux BZD dans un but hédonique, voire de « défonce » (58). Il n'est donc pas étonnant de constater que les doses prescrites sont plus élevées chez les patients poly-dépendants.

La deuxième explication possible à ces doses élevées de BZD est la forte prévalence de troubles anxieux chez les patients sous TSO (59). L'arrêt de la drogue consommée et l'initiation du TSO peuvent provoquer une anxiété et une insomnie chez les patients qui peuvent être calmées par les BZD (60). De plus, les patients dépendants à des substances psycho-actives souffrent plus souvent de comorbidités psychiatriques que la population générale. La fréquence de la co-morbidité psychiatrique chez les sujets dépendants à des substances psycho-actives est de 70 à 90% chez les patients demandeurs de soins (61). D'après une étude menée en 1998, drogues et psychopathologie « influencent réciproquement leurs manifestations et leurs évolutions en se succédant, s'intriquant et parfois se confondant » (62).

Il ne faut néanmoins pas oublier le risque de cette association entre TSO et BZD. En effet, la co-prescription des deux est à haut risque de dépression du système respiratoire pouvant mener à la mort dans des cas de surdosage. Certaines études ont également mis en avant une potentielle altération du métabolisme des TSO après utilisation répétée de BZD. Il est donc important de tenter de limiter les doses prescrites de BZD chez les sujets recevant également un TSO (63).

Les doses prescrites de BZD chez les patients sous méthadone sont supérieures à celles prescrites chez les patients sous buprénorphine, la différence n'étant pas statistiquement significative ( $p > 0.05$ ). Une explication possible est que les patients sous méthadone sont des patients qui ont des antécédents d'addiction plus complexes que les patients sous buprénorphine. Ils nécessitent un meilleur encadrement et ont souvent des antécédents de toxicomanie plus forts. Ce peut être des patients chez qui le traitement par buprénorphine a échoué du fait d'un problème de mésusage qui sont ensuite basculés vers un traitement sous méthadone. Une autre explication possible est que la

consommation de BZD chez les patients sous méthadone provoque des effets de sédation et des effets d'euphorie plus marqués que chez les patients sous buprénorphine, pouvant amener les patients sous méthadone à réclamer de plus fortes doses de BZD pour obtenir ces effets (55). La co-administration de BZD avec de la méthadone doit cependant être particulièrement surveillée, la toxicité de cette co-administration étant plus grande qu'avec de la buprénorphine (64).

Les doses de BZD prescrites chez les patients recevant un traitement AD sont significativement supérieures de 7 mg/j ED en moyenne à celles prescrites chez les patients sans traitement AD. Ceci avait déjà été observé en 2008 par Jessica Jonker et n'était alors pas attendu notamment du fait que les laboratoires pharmaceutiques revendiquent une composante anxiolytique pour les AD qu'ils commercialisent (5). La consommation concomitante des BZD et d'AD n'est pas surprenante du fait des troubles anxieux et des troubles du sommeil que provoquent les dépressions. Une BZD peut également être instaurée lors de la mise en place d'un traitement AD pour prévenir le risque de passage à l'acte suicidaire induit par l'AD. L'association BZD/AD peut également être mise en place lors du sevrage aux BZD. Le sujet peut alors souffrir de dépression durant cette période et un AD peut être instauré (24). L'intérêt de l'association BZD et AD serait donc mutuel pour certains auteurs même si celle-ci n'est pas recommandée dans tous les cas par l'ANSM (5). En revanche, la supériorité des doses de BZD prescrites lors de la co-prescription d'un traitement AD reste difficile à expliquer. Une hypothèse pourrait être l'iatrogénie des AD.

## **5. Limites de l'étude**

La première limite est liée au choix d'un recueil rétrospectif des données. Les ordonnances papiers archivées dans les pharmacies des deux établissements pénitentiaires ont été recueillies et analysées. Le risque de biais dans le recueil des données est possible en l'absence d'informatisation des dossiers patients sur toutes les périodes. En 2012, un biais est d'ailleurs suspecté dans le recueil de données au CP de Saint-Quentin-Fallavier puisque l'effectif des patients est bien en-dessous des effectifs des autres années, et quasiment deux fois plus faible que l'effectif observé sur la période

précédente, en 2008, avec 100 patients contre 193 en 2008. Un défaut d'exhaustivité des données recueillies est envisageable.

Il existe également un biais lié au fait que les données de prescription ne sont pas forcément transposables en données de consommation notamment du fait du trafic des BZD et autres psychotropes en détention. En effet, le mésusage des BZD, l'utilisation comme monnaie d'échange ou le stockage en vue d'une prise massive existent en milieu fermé, tout comme en milieu libre, mais sont difficiles à évaluer. Les médecins subissent souvent de fortes pressions pour augmenter les posologies et il est parfois difficile de savoir quelle sera la finalité de la prescription pour un patient à risque de mésusage (5).

Le vieillissement des patients peut également représenter un biais dans cette étude. En effet, le test de Kruskal-Wallis à la MA de Lyon a révélé que les quatre groupes (2000, 2004, 2008 et 2012) n'étaient pas comparables en termes d'âge. L'âge moyen de la population de la MA est en légère augmentation sur chaque période de 2000 à 2012. En revanche, au CP de Saint-Quentin-Fallavier, l'âge moyen est stable sur les différentes périodes, mais est plus élevé qu'à la MA de Lyon. Ainsi, bien que la moyenne d'âge des patients des deux établissements se situe entre 30 et 40 ans, des différences existent et peuvent représenter un biais.

Enfin, les patients eux-mêmes peuvent représenter une limite à l'étude. En effet, tous les patients n'ont pas le même profil, certains ont des morbidités psychiatriques que d'autres n'ont pas et la population n'est pas forcément équivalente. Les doses prescrites de BZD peuvent donc varier sur la base des différents antécédents psychiatriques.

## **6. Conclusion et perspectives**

La collaboration MP est très importante pour une meilleure prise en charge médicamenteuse des patients, et pour les BZD, pour une réduction du risque médicamenteux. Cette collaboration incite médecins et pharmaciens à réévaluer

régulièrement la pertinence des médicaments prescrits, les doses prescrites, notamment sur la base de l'analyse d'ordonnances par les pharmaciens.

Cette étude montre que la collaboration MP a été plus efficace à la MA de Lyon qu'au CP de Saint-Quentin-Fallavier au niveau des réductions des doses prescrites de BZD. Les doses prescrites ont diminué à la MA de Lyon entre 2000 et 2012 tandis qu'elles augmentent depuis 2000 au CP de Saint-Quentin-Fallavier. La collaboration telle qu'elle a été mise en place à la MA de Lyon repose sur les points suivants : présence quotidienne du pharmacien, analyse d'ordonnances en temps réel, concertation régulière avec les médecins lors de l'élaboration et la mise en place des règles de bonnes pratiques lors des réunions mensuelles. La dynamique de cette collaboration tient également au fait que la mise en œuvre de l'action d'EPP « optimisation de la prise en charge médicamenteuse des patients détenus » insuffle une dynamique dans le changement des pratiques de prescription. C'est probablement sur ce modèle qu'il serait nécessaire de faire évoluer la collaboration MP du CP de Saint-Quentin-Fallavier afin d'optimiser cette prise en charge et garantir la sécurité des patients.

# Conclusions

## CONCLUSIONS

THESE SOUTENUE PAR : Mme Chloé Clavel

Les benzodiazépines sont des médicaments psychotropes principalement utilisés dans le traitement des troubles anxieux, des troubles du sommeil et comme anticonvulsivants. Elles font l'objet d'une large prescription en France avec 131 millions de boîtes vendues en 2012. Elles peuvent être à l'origine d'effets indésirables : sédation, amnésie, dépression respiratoire, dépendance. Le pharmacien est chargé, au travers de l'analyse d'ordonnances, de vérifier la pertinence de la prescription de ces médicaments et de réaliser des interventions pharmaceutiques si un problème est détecté. Les interventions pharmaceutiques sont définies comme « toute action initiée par un pharmacien qui induit directement une modification de la prise en charge du patient ». A la maison d'arrêt de Lyon, une collaboration médico-pharmaceutique a été mise en place dès 2001. Celle-ci a deux composantes : l'analyse d'ordonnances avec propositions d'optimisation de la prise en charge médicamenteuse des patients sous la forme des interventions pharmaceutiques et l'élaboration de bonnes pratiques de prescription dans le cadre de réunions mensuelles. Au centre pénitentiaire de Saint-Quentin-Fallavier, seule l'analyse d'ordonnances a été mise en place en 2006.

Cette thèse a un double objectif : 1/ étudier l'évolution des doses prescrites de benzodiazépines au centre pénitentiaire de Saint-Quentin-Fallavier de 2000 à 2012 ; 2/ Evaluer l'impact de la collaboration médico-pharmaceutique sur la réduction des doses prescrites de benzodiazépines au centre pénitentiaire de Saint-Quentin-Fallavier comparativement à la maison d'arrêt de Lyon.

Une étude rétrospective a été menée sur quatre périodes en 2000, 2004, 2008 et 2012. Pour cela, les ordonnances archivées dans les pharmacies des deux établissements pénitentiaires ont été analysées. Seuls les hommes avec une prescription de benzodiazépines dont la durée excède trois mois ont été inclus. Les patients ont été regroupés par année (2000, 2004, 2008 ou 2012) puis en fonction de la dose prescrite (inférieure ou supérieure à 60 mg/j en équivalent diazépam). Pour pouvoir comparer les doses prescrites pour les différentes benzodiazépines, celles-ci ont été converties en équivalent diazépam (ED) grâce à un tableau d'équivalence. Les données ont ensuite été analysées à l'aide de tests non paramétriques.

Les résultats ont montré une augmentation significative (+11 mg/j ED) des doses prescrites de benzodiazépines au centre pénitentiaire de Saint-Quentin-Fallavier entre 2000 et 2012 ( $p=0.003$ ). Cette augmentation est à imputer à l'augmentation des doses prescrites de benzodiazépines

anxiolytiques ( $p=0.005$ ) tandis que les doses prescrites de benzodiazépines hypnotiques sont restées stables entre 2000 et 2012 ( $p > 0.05$ ). En 2000, les doses prescrites à la maison d'arrêt de Lyon étaient significativement supérieures de 10 mg/j ED à celles prescrites au centre pénitentiaire de Saint-Quentin-Fallavier ( $p=0.002$ ). En 2004, 2008 et 2012, la tendance s'est inversée : les doses prescrites au centre pénitentiaire de Saint-Quentin-Fallavier étaient significativement supérieures de 6 mg/j ED en 2008 et 9 mg/j ED en 2012, à celles de la maison d'arrêt de Lyon ( $p=0.009$ ). Les doses prescrites chez les patients dont les prescriptions étaient inférieures à 60 mg/j ED ont augmenté non significativement (+ 3 mg/j ED) entre 2000 et 2012 ( $p > 0.05$ ) à la maison d'arrêt de Lyon et ont augmenté de façon significative (+ 8 mg/j ED) au centre pénitentiaire de Saint-Quentin-Fallavier ( $p=0.008$ ). Au contraire, les doses prescrites chez les patients dont les prescriptions dépassaient le cadre fixé de 60 mg/j ED ont diminué dans les deux établissements avec une diminution significative de 12 mg/j ED à la maison d'arrêt de Lyon et une diminution non significative de 7 mg/j ED au centre pénitentiaire de Saint-Quentin-Fallavier ( $p > 0.05$ ).

Cette étude montre que la collaboration médico-pharmaceutique a mieux fonctionné à la maison d'arrêt de Lyon qu'au centre pénitentiaire de Saint-Quentin-Fallavier en termes de réduction des doses prescrites de benzodiazépines. Au regard de ces résultats, nous pouvons conclure que, pour être efficace, la collaboration médico-pharmaceutique doit plutôt reposer sur le modèle suivant : présence quotidienne du pharmacien, analyse d'ordonnances en temps réel, concertation régulière avec les médecins lors de l'élaboration et la mise en place des règles de bonnes pratiques.

**Le Président de la thèse,**

Nom :

L. ZIMMER

Signature :



**Professeur Luc ZIMMER**  
Faculté de Pharmacie-Université Lyon 1  
Hospices Civils de Lyon

Vu et permis d'imprimer, Lyon, le 29 JAN 2015  
Vu, la Directrice de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et  
Biologiques, Faculté de Pharmacie

Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1,



**Professeure C. VINCIGUERRA**

# Références bibliographiques

- (1) ANSM. Etat des lieux en 2013 de la consommation des benzodiazépines en France.  
<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> (consulté le 29.10.15)
- (2) Harcouët L, Hazebroucq G. Particularités de l'exercice pharmaceutique en prison : expérience de l'unité de consultations et soins ambulatoires (UCSA) de la maison d'arrêt Paris-La Santé. J Pharm Clin. 2000;19 (2) :149-56
- (3) Jean-Bart E, Charpiat B, Conort O, Rose F-X, Juste M, Bedouch P, Roubille R, Allenet B. Formulation et contextualisation des avis accompagnant les interventions pharmaceutiques. Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien. 2012;47 :127-131
- (4) Lerat MC. Les benzodiazépines : règles de bon usage, pharmacodépendance et sevrage – Collaboration médico-pharmaceutique et conséquences sur les prescriptions de benzodiazépines aux Prisons de Lyon entre 2000 et 2004. Thèse d'exercice : Pharmacie : Lyon 1 ; 2007
- (5) Jonker J. Collaboration médico-pharmaceutique sur la réduction des doses prescrites de benzodiazépines : étude rétrospective en milieu carcéral. La prescription d'antidépresseurs contribue-t-elle à réduire les doses de benzodiazépines co-prescrites ? Thèse d'exercice : Pharmacie : Lyon 1 ; 2010
- (6) Landry Y, Gies JP. Pharmacologie Des cibles vers l'indication thérapeutique. 2è éd. Dunod ; 2009. P 82 ; 220-222
- (7) CNRS. Des benzodiazépines dans les venins de serpent.  
<http://www.cnrs.fr/insb/recherche/parutions/articles2015/pe-bougis.html> (consulté le 10.01.16)
- (8) Anseau M. Les benzodiazépines. Rev Med Liège. 1996 ; 1 :70-77
- (9) Collège National de Pharmacologie Médicale. Devenir normal du médicament dans l'organisme.  
<http://pharmacomedicale.org/pharmacologie/devenir-normal-du-medicament-dans-l-organisme/36-etapes-du-devenir> (consulté le 09.01.16)
- (10) Centre Belge d'Information Pharmacologique. Benzodiazépines.  
[http://www.cbip.be/ggr/mpg/mpg\\_jaa.cfm](http://www.cbip.be/ggr/mpg/mpg_jaa.cfm) (consulté le 20/01/16)
- (11) Cloos JM, Bocquet V. Dangers des benzodiazépines : risques connus et données récentes. Rev Med Liège. 2013;68 : 5-6 : 303-310
- (12) Perney P, Rigole H, Blanc F. Alcoolodépendance : diagnostic et traitement. La Revue de médecine interne. 2008 ;29(1) :297-304 (consulté le 20.10.15)
- (13) HAS. Rapport d'Evaluation de la Commission de la Transparence du 25 juin 2014. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-07/havlane\\_reeval\\_ri\\_avis1\\_ct10978\\_ct13218\\_2014-07-24\\_10-48-32\\_904.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-07/havlane_reeval_ri_avis1_ct10978_ct13218_2014-07-24_10-48-32_904.pdf) (consulté le 20.11.15)
- (14) Résumé des Caractéristiques du produit pour les benzodiazépines
- (15) Michel L, Lang JP. Passage à l'acte criminel et benzodiazépines. L'Encéphale. 2003;29(1):479-85
- (16) Billioti de Gage S, Bégau B, Bazin F, Verdoux H, Dartigues JF, Pérès K, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. BMJ. 2012;345:e6231.

- (17) ANSM. Médicaments à base de tétrazépam, d'almitrine, de ranélate de strontium, et de codéine (chez l'enfant) : avis et recommandations du PRAC – Communiqué de l'EMA. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Travaux-de-l-Agence-Europeenne-des-Medicaments-EMA-Comite-pour-l-evaluation-des-risques-en-matiere-de-pharmacovigilance-PRAC/Medicaments-a-base-de-tetrazepam-d-almitrine-de-ranelate-de-strontium-et-de-codeine-chez-l-enfant-Retour-d-information-sur-le-PRAC> (consulté le 5.11.15)
- (18) Ben Amar M, Léonard L. Les psychotropes : pharmacologie et toxicomanie. Montréal : Les presses de l'Université de Montréal ; 2002 pp 141-159.
- (19) Ashton H. Les benzodiazépines : comment agissent-elles et comment s'en sevrer ? <http://www.benzo.org.uk/freman/bzcha01.htm> (consulté le 13.11.15)
- (20) OMS. Prise en charge de l'abus de substances psychoactives. [http://www.who.int/substance\\_abuse/terminology/definition1/fr/](http://www.who.int/substance_abuse/terminology/definition1/fr/) consulté le 05/11/15
- (21) Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé (OPEPS). Rapport sur le bon usage des médicaments psychotropes du 22 juin 2006. <http://www.assemblee-nationale.fr/12/rap-off/i3187.asp> (consulté le 20.11.2015)
- (22) American-Psychiatric-Association. DSM-IV. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4<sup>e</sup> édition. Washington DC, USA ; 1994
- (23) World-Health-Organisation. The IDC-10 Classification of Mental and Behaviour disorders. Genève : WHO ; 1994
- (24) Cloos JM, Stein R, Koch P, Chouinard G. Addictions aux benzodiazépines : prevalence, diagnostic et traitement. Elsevier Masson. 2011;37-396-A-17
- (25) HAS. Modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé - Recommandations professionnelles. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_601509/modalites-d-arret-des-benzodiazepines-et-medicaments-apparentes-chez-le-patient-age](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_601509/modalites-d-arret-des-benzodiazepines-et-medicaments-apparentes-chez-le-patient-age) (consulté le 08.11.15)
- (26) Ministère des Affaires Sociales, de la Santé et des Droits des Femmes. Benzodiazépines : rappel sur le syndrome de sevrage, l'effet rebond et la rechute. <http://www.sante.gouv.fr/benzodiazepines-rappel-sur-le-syndrome-de-sevrage-l-effet-rebond-et-la-rechute.html> (consulté le 20.11.15)
- (27) Société Scientifique de Médecine Générale . Recommandations de Bonne pratique. <http://www.ssmg.be/publications/recommandations-de-bonne-pratique> (consulté le 15.11.15)
- (28) Tyrer P, Murphy S, Riley P. The Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire. J Affect Disord. 1990;19:53-61
- (29) HAS. Communiqué de presse - Des mesures contre le mésusage des benzodiazépines. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-09/des\\_mesures\\_contre\\_le\\_mesusage\\_des\\_benzodiazepines\\_has\\_-\\_dgs\\_-\\_ansm.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-09/des_mesures_contre_le_mesusage_des_benzodiazepines_has_-_dgs_-_ansm.pdf) (consulté le 2.12.15)
- (30) HAS. Arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés : démarche du médecin traitant en ambulatoire. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2038262/fr/arret-des-benzodiazepines-et-medicaments-apparentes-demarche-du-medecin-traitant-en-ambulatoire](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2038262/fr/arret-des-benzodiazepines-et-medicaments-apparentes-demarche-du-medecin-traitant-en-ambulatoire) (consulté le 25/11/15)

- (31) Arrêté du 13 novembre 1998 portant règlement conventionnel minimal applicable aux médecins en l'absence de convention médicale. J.O.R.F. 14 novembre 1998
- (32) Arrêté du 7 Octobre 1991 fixant la liste des substances de la liste I des substances vénéneuses à propriété anxiolytique et/ou hypnotique et dont la durée de prescription est réduite. J.O.R.F. 21 octobre 1991
- (33) Bégaud B., Costagliola D. Rapport sur la surveillance et la promotion du bon usage du médicament en France. <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/134000617.pdf> (consulté le 29.10.15)
- (34) Questions à l'assemblée nationale. <http://www.questions.assemblee-nationale.fr> (consulté le 25.11.15)
- (35) Rat C, Penhouet G, Gaultier A, Chaslerie A, Pivette J, Nguyen JM, Victorri-Vigneau C. Did the new French pay-for-performance system modify benzodiazepine prescribing practices ? BMC Health Services Research. 2014;14:301
- (36) Dejean C, Chabaud F, Pigeot E, Bouet R, Richard D, Levy-Chavagnat D. Evolution des pratiques de prescription des benzodiazépines et apparentées. Qu'en est-il de leur association ? European Psychiatry. 2014 ;2 :645-676
- (37) Fang SY, Chen CY, Chang IS, Wu ECH, Chang CM, Lin KM. Predictors of the incidence and discontinuation of long-term use of benzodiazepines: a population-based study. Drug and Alcohol Dependence. 2009;104(1-2), 140-146
- (38) Guerlais M, Grall-Bronnec M, Feuillet F, Gérardin M, Jolliet P, Victorri-Vigneau C. Dependence on Prescription Benzodiazepines and Z-drugs among young to middle-aged patients in France. Substance Use & Misuse. 2015;50 :3, 320-327
- (39) Ministère de la Justice. Séries statistiques des personnes placées sous main de justice : 1980-2014. <http://www.justice.gouv.fr/prison-et-reinsertion-10036/les-chiffres-clefs-10041/series-statistiques-des-personnes-placees-sous-main-de-justice-26147.html> (consulté le 6.12.15)
- (40) Deschamps C. La santé et la médecine en prison. Avis n°94 du Comité Consultatif National d'Éthique pour les Sciences de la Vie et de la Santé. 2005.
- (41) Pauly V, Frauger E, Rouby F, Sirere S, Monier S, Paulet C, Gibaga V, Micallef J, Thirion X. Evaluation des conduites addictives chez les personnes entrant en milieu pénitentiaire à partir du programme OPPIDUM du réseau des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP). L'Encéphale. 2010;36, 122-131
- (42) Prieto N, Faure P. La santé mentale des détenus entrants ou suivis dans les prisons françaises comportant un SMPR. L'Encéphale. 2004;30(1), 525-31
- (43) Elger BS, Goehring C, Antonini Revaz S, Morabia A. Prescription of hypnotics and tranquillisers at the Geneva prison's out patient service in comparison to an urban out patient medical service. Präventivmed. 2002;47:001-005
- (44) Elger BS. Prisoners' insomnia : to treat or not to treat ? Medical decision-making in places of detention. Med. Sci. Law. 2007 ; 48(4)

- (45) Monceau M, Jaeger M. La consommation des médicaments psychotropes en prison. Soins. 1995 ;598 :41-44
- (46) Ministère de la Justice. Les mots-clés de la justice – Lexique. <http://www.justice.gouv.fr/les-mots-clés-de-la-justice-lexique-11199/> (consulté le 26.11.15)
- (47) Loi n°94-43 du 18 janvier 1994 relative à la santé publique et à la protection sociale. Titre 1, chapitre 2 : Soins en milieu pénitentiaire et protection des détenus. n.d.
- (48) Lalande L, Bertin C, Rioufol C, Boleor P, Cabelguenne D. Prise en charge médicamenteuse en milieu carcéral : contribution de l'équipe pharmaceutique à la sécurité des patients. Ann Pharm Fr. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharma.2015.07.006>
- (49) Arques E, Cabelguenne D, Meunier F, Lassia J, Barlet P, Doucet J. Impact d'une collaboration médico-pharmaceutique sur les prescriptions de benzodiazépines et de buprénorphine en milieu carcéral. Journal de Pharmacie Clinique. 2004 ; 23(3)
- (50) Parent G, et al. Interventions pharmaceutiques émises par les pharmaciens sur les psychotropes. L'Encéphale. 2014 ; <http://dx.doi.org/10.1016/j.encep.2014.10.001>
- (51) Eve R, Golton I, Hodgkin P, Munro J, Musson G. Beyond guidelines : Promoting clinical change in the real world. Journal of Management in Medicine. 1996;10:16-25
- (52) Reeves R. Guideline, education, and peer comparison to reduce prescriptions of benzodiazepines and low-dose quetiapine in prison. J Correct Health Care. 2012;18(1):45-52
- (53) Tannenbaum C, Martin P, Tamblyn R, Benedetti A, Ahmed S. Reduction of Inappropriate Benzodiazepine Prescriptions Among Older Adults Through Direct Patient Education - The EMPOWER Cluster Randomized Trial. JAMA Intern Med. 2014;174(6):890-898
- (54) Smith AJ, Tett SE. Improving the use of benzodiazepines-Is it possible ? A non-systematic review of interventions tried in the last 20 years. BMC Health Services Research. 2010;10:321
- (55) Laqueille X, Launay C, Dervaux A, Kanit M. Abus d'alcool et de benzodiazépines lors des traitements de substitution chez l'héroïnomanie : une revue de littérature. L'Encéphale. 2009 ;35, 220-225
- (56) Gelkopf M, Bleich A, Hayward R, et al. Characteristics of benzodiazepine abuse in methadone maintenance treatment patients: 1-year prospective study in an Israeli clinic. Drug and Alcohol Dependence. 1999;55:63-8
- (57) Stitzer ML, Griffiths RR, McLellan AT, et al. Diazepam use among methadone maintenance patients: patterns and dosages. Drug and Alcohol Dependence. 1981;8:189-99
- (58) Fatseas M, Lavie E, Denis C, Auriacombe M. Self-perceived motivation for benzodiazepine use and behavior related to benzodiazepine use among opiate-dependent patients. J Subst Abuse Treat 2009, 37 : 407-411
- (59) Bramness JG, Kornor H. Benzodiazepine prescription for patients in opioid maintenance treatment in Norway. Drug and Alcohol Dependence. 2007; 203-209
- (60) Lintzeris N, Mitchell TB, Bond A, Nestor L, Strang J. Interactions on mixing diazepam with methadone or buprenorphine in maintenance patients. J. Clin. Psychopharmacol. 2006;26: 5-72

(61) Morel A. Troubles psychiatriques associés à la toxicomanie. Le flyer HS. 2004 ;2(3)

(62) Farges F. Approche communautaire des toxicomanies. PUF Paris. 128 coll. Médecine et société. 1998 ;64(2) :439-440

(63) Reynaud M, Tracqui A, Petit G, Potard D, Courty P. Six deaths linked to concomitant use of buprenorphine and benzodiazepines. *Addiction*. 18;3 : 1385-139257 Morel A. Troubles psychiatriques associés à la toxicomanie. Le flyer HS. 2004;3(2)

(64) Nielsen S, Dietze P, Lee N, Dunlop A, Taylor D. Concurrent buprenorphine and benzodiazepines use and self-reported opioid toxicity in opioid substitution treatment. *Addiction*. 2007;102,616-622

# Annexes

## Annexe I : Critères de diagnostic de la dépendance du DSM IV

La dépendance est un mode d'utilisation inadapté d'une substance, conduisant à une altération du fonctionnement ou une souffrance cliniquement significative, comme en témoignent trois (ou plus) des manifestations suivantes, survenant à un moment quelconque d'une période continue de douze mois :

1. La tolérance, définie par l'une des manifestations suivantes :
  - Besoin de quantités nettement majorées de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré,
  - Effet nettement diminué en cas d'usage continu de la même quantité de substance ;
2. Le sevrage, caractérisé par l'une des manifestations suivantes :
  - Syndrome de sevrage caractéristique de la substance,
  - La même substance (ou une substance apparentée) est prise dans le but de soulager ou éviter les symptômes de sevrage ;
3. La substance est souvent prise en quantité supérieure ou pendant une période plus prolongée que prévu ;
4. Il y a un désir persistant ou des efforts infructueux pour réduire ou contrôler l'utilisation de la substance ;
5. Un temps considérable est passé à faire le nécessaire pour se procurer la substance (par exemple : consultation de nombreux médecins ou déplacement sur de longues distances), la consommer ou récupérer ses effets ;
6. D'importantes activités sociales, occupationnelles ou de loisirs sont abandonnées ou réduites en raison de l'utilisation de la substance ;
7. L'utilisation de la substance est poursuivie malgré la connaissance de l'existence d'un problème physique ou psychologique persistant ou récurrent déterminé ou exacerbé par la substance

Il est précisé : avec dépendance physique : signes de tolérance ou de sevrage (item 1 ou 2 présents) ; sans dépendance physique : pas de signes de tolérance ou de sevrage (item 1 ou 2 absents).

Cette dernière précision conduit à infirmer que la dépendance physique n'est pas absolument indispensable pour parler de dépendance aux substances psychoactives. Cette définition a aussi le mérite d'intégrer des données d'ordre biologique (item 1-2), d'ordre psychologique (item 3-4) et des critères de comportement social (item 5-7)

## Annexe II : Critères de diagnostic de la dépendance de la CIM 10

Certains symptômes du trouble ont persisté au moins un mois, ou sont survenus de façon répétée sur une période prolongée.

Au moins trois des manifestations suivantes sont présentes en même temps au cours de la dernière année :

- Désir puissant ou compulsif d'utiliser une substance psychoactive ;
- Difficultés à contrôler l'utilisation de la substance (début ou interruption de la consommation au niveau de l'utilisation) ;
- Syndrome de sevrage physiologique quand le sujet diminue ou arrête la consommation d'une substance psychoactive, comme en témoignent la survenue d'un syndrome de sevrage caractéristique de la substance, ou l'utilisation de la même substance (ou d'une substance apparentée) pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage ;
- Mise en évidence d'une tolérance aux effets de la substance psychoactive : le sujet a besoin d'une quantité plus importante de la substance pour obtenir l'effet désiré ;
- Abandon progressif d'autres sources de plaisir et d'intérêt au profit de l'utilisation de la substance psychoactive, et augmentation du temps passé à se procurer la substance, la consommer ou récupérer ses effets ;
- Poursuite de la consommation de la substance malgré la survenue de conséquences manifestement nocives

### Annexe III : The Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire

Each moderate score is given a rating of 1 and each severe score a rating of 2.

The maximum score possible is 40, unless of course additional symptoms are included.

Note also whether the symptoms occurred when the tablets were reduced or stopped, or if the symptoms occurred when the tablets were the same.

	No severe	Yes - moderate	Yes - severe
Feeling unreal	0	1	2
Very sensitive to noise	0	1	2
Very sensitive to light	0	1	2
Very sensitive to smell	0	1	2
Very sensitive to touch	0	1	2
Peculiar taste in mouth	0	1	2
Pains in muscles	0	1	2
Muscle twitching	0	1	2
Pins and needles	0	1	2
Dizziness	0	1	2
Feeling faint	0	1	2
Feeling sick	0	1	2
Feeling depressed	0	1	2
Sore eyes	0	1	2
Feeling of things moving when they are still	0	1	2
Seeing or hearing things that are not really there (hallucinations)	0	1	2
Unable to control your movements	0	1	2
Loss of memory	0	1	2

Loss of appetite
Any new symptoms (describe each below) 1. 2. 3. 4.
If the individual attains an overall score above 20 seek specialist medical help. If the individual endorses a number of severe symptoms seek specialist medical help. If the individual reports a number of new symptoms seek specialist medical help.

## **Annexe IV : Fiche mémo – Arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés : démarche du médecin traitant en ambulatoire**

### **Préambule**

L'objectif est de réduire les prescriptions au long cours de benzodiazépines (BZD) et médicaments apparentés dans l'anxiété et l'insomnie<sup>2</sup>, du fait d'un rapport bénéfice/risque défavorable. Malgré une durée de prescription limitée dans le temps<sup>3</sup>, il est observé une consommation pouvant s'étendre sur plusieurs mois, voire plusieurs années. Or, au-delà de quelques semaines, les risques d'effets délétères augmentent : somnolence diurne, chutes, accidents, troubles de la mémoire, etc., ainsi que celui de dépendance.

1. Dérivés de la famille imidazopyridines, dérivés de la famille des cyclopyrrolones.
2. Sont hors-champ de cette fiche mémo, les BZD utilisées pour leurs propriétés antispasmodiques et myorelaxantes dans le traitement des maladies neurologiques.
3. - de quelques jours (y compris phase de réduction de la posologie) pour des insomnies sévères occasionnelles du sommeil à 4 semaines pour des insomnies sévères transitoires (y compris phase de réduction de la posologie) ;  
- de 8 à 12 semaines (y compris phase de réduction de la posologie) pour le traitement symptomatique de manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes.

### **Messages clés**

- Toute prescription de BZD ou médicaments apparentés doit respecter les indications et les durées de traitements prévues par l'autorisation de mise sur le marché (AMM).
- Les indications à la prescription de BZD et son maintien sont à évaluer au cas par cas et selon la situation médico-psycho-sociale du patient.
- Les effets secondaires et les modalités d'arrêt du traitement sont à expliquer au patient dès son instauration.
- L'arrêt doit toujours être progressif, sur une durée de quelques semaines à plusieurs mois [en cas de traitement chronique].
- Si l'objectif de la démarche est l'arrêt, l'obtention d'une diminution de posologie doit déjà être considérée comme un résultat favorable.

### **Respecter les indications et anticiper l'arrêt**

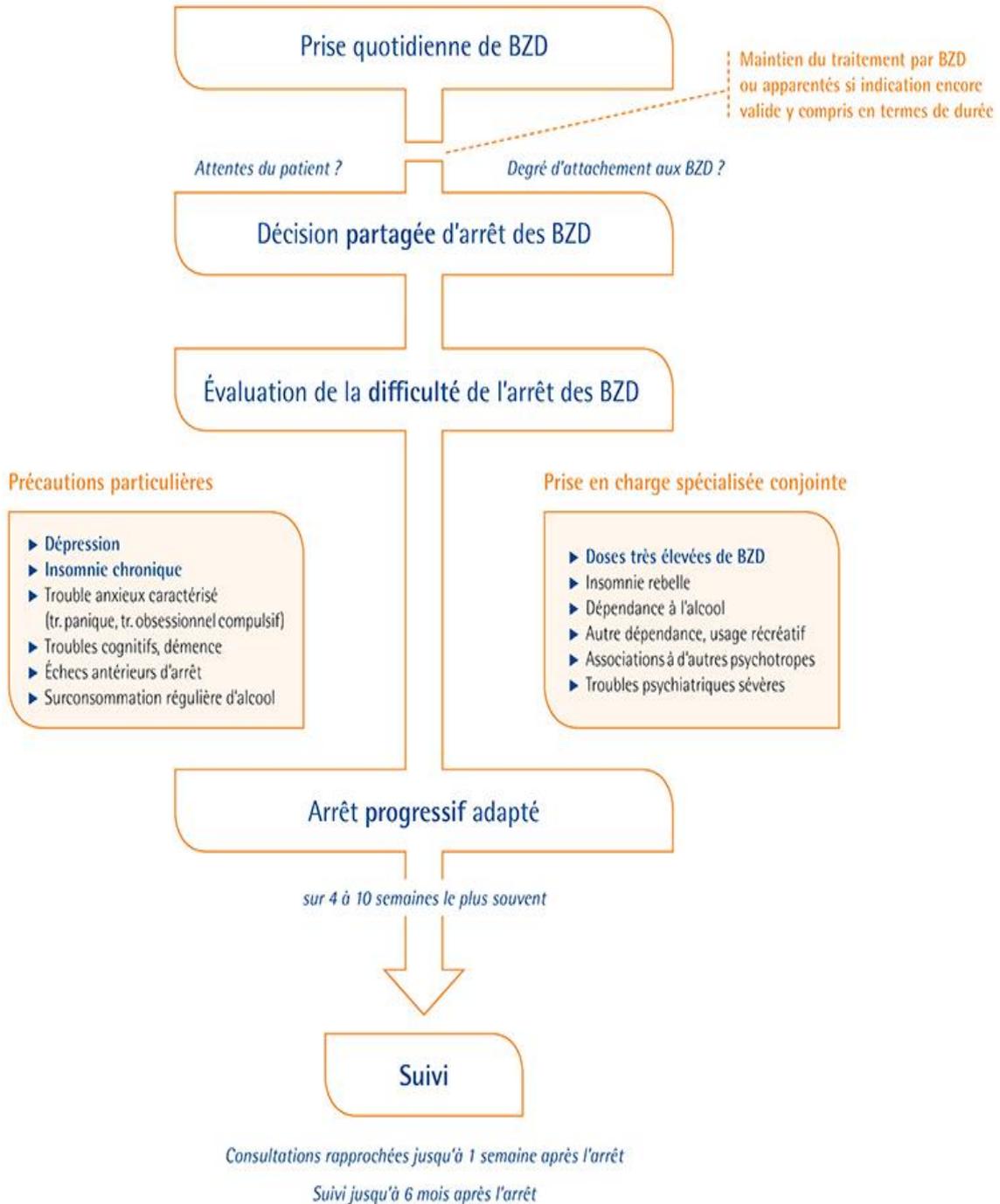
- Il est recommandé de réserver la prescription de BZD ou de médicaments apparentés aux indications validées et de respecter les durées de prescription prévues par l'AMM<sup>4</sup>.
- Dès l'instauration d'un traitement, il est recommandé d'expliquer au patient la durée du traitement, les risques liés au traitement, notamment du risque de dépendance et ses modalités d'arrêt du fait de ces risques.
- Il est recommandé de s'interroger sur la mise en œuvre d'un arrêt lors de toute demande de renouvellement du traitement.
- Chez tout patient traité quotidiennement depuis plus de 30 jours, il est recommandé de proposer une stratégie d'arrêt de la consommation de BZD ou de médicaments apparentés.

### **Évaluer la dépendance et préparer l'arrêt**

- Les personnes sont considérées comme en capacité<sup>5</sup> d'entreprendre un arrêt des BZD si elles :
  - le souhaitent, sont conciliantes et motivées ;
  - ont un support social adéquat (insertion sociale, présence d'un environnement aidant) ;

- □ n'ont pas d'antécédents de complications à l'arrêt de médicaments ;
- peuvent être régulièrement revues.
- Il est recommandé d'offrir l'assurance au patient qu'il est acteur du processus d'arrêt, en particulier sur le choix du rythme qui lui convient. L'arrêt peut prendre de 3 mois à un an, ou plus si nécessaire.
- Au moment d'entreprendre un arrêt, il convient de
  - évaluer les attentes du patient, son degré « d'attachement » aux benzodiazépines, pour aboutir à une décision partagée et évaluer les facteurs pronostiques. Le médecin peut s'appuyer sur les items du questionnaire ECAB (échelle cognitive d'attachement aux benzodiazépines, voir outils) ;
  - distinguer les situations nécessitant une stratégie particulière (dépression, consommation chronique ou excessive, usagers de drogues, etc.).
- Si la proposition d'arrêt des benzodiazépines n'est pas acceptée par le patient, il est recommandé de renouveler l'information lors d'une consultation ultérieure.
- Quelle que soit la stratégie choisie, avec ou sans prise en charge spécialisée, l'arrêt doit toujours être progressif, sur une durée de quelques semaines (4 à 10 semaines le plus souvent) à plusieurs mois (consommations de longue durée, posologies élevées).
- L'objectif de la démarche est l'arrêt de la consommation de benzodiazépine. Cependant, diminuer la posologie est cependant un résultat favorable.

## ARRÊT DES BENZODIAZÉPINES (BZD) ET APPARENTÉS DÉMARCHE DU MÉDECIN TRAITANT EN AMBULATOIRE



# Prise en charge par un médecin généraliste

## 1) Intervention brève

→ Une première intervention réalisée par le médecin traitant peut être proposée, en particulier chez le patient dépendant à dose thérapeutique ou chez le sujet âgé.

Cette intervention peut être proposée au patient selon deux modalités : information orale lors d'une consultation ou information écrite, argumentée, personnalisée, remise au patient par le médecin.

→ Elle se poursuit par une consultation spécifique centrée sur les modalités d'arrêt de la BZD.

## 2) Consultation d'arrêt

→ Au cours de cette consultation, il est recommandé de :

- informer le patient sur la BZD consommée : nom de molécule, propriétés anxiolytiques et sédatives ;

- présenter les risques de la consommation de BZD au long cours, en les hiérarchisant selon l'âge et l'activité du patient : troubles mnésiques, diminution des réflexes et de la concentration, risque de dépendance, risque de chutes, suspicion de démence, etc. ;

- présenter les bénéfices de l'arrêt, voire d'une simple réduction de posologie ;

- informer des signes pouvant apparaître pendant l'arrêt des BZD ;

- informer sur les alternatives non médicamenteuses : relaxation, etc. ;

- informer les autres médecins en charge d'une pathologie intercurrente de l'existence du sevrage.

→ La tenue d'un agenda de sommeil et/ou d'un calendrier de décroissance posologique (avec relevé des symptômes inhabituels) peut également être utile et proposée.

→ Si le patient le souhaite, le médecin pourra impliquer dans la démarche d'arrêt son entourage et des professionnels de santé.

→ En accord avec le patient, un protocole pluriprofessionnel de sevrage des BZD associant le médecin traitant prescripteur, le médecin spécialiste si présent dans le suivi de la maladie, le pharmacien, l'infirmière du patient et l'entourage, peut être mis en place. Ce protocole définit le rôle de chacun des acteurs, l'utilisation des documents porteurs du message, le suivi du sevrage, le protocole de partage de l'information, le niveau des signes d'alerte et les modalités de circulation de l'information.

## 3) Suivi après l'arrêt

### Rythme de surveillance

→ Le rythme de la surveillance dépend du patient et de la modalité de suivi choisie. Les nouveaux outils de communication sécurisés faciliteront les échanges entre les professionnels de santé et en conséquence le suivi de ces patients.

→ Chez les patients qui ont plusieurs facteurs de risque d'échec ou de syndrome de sevrage ou chez lesquels l'arrêt s'avère difficile, il est recommandé de renforcer et d'adapter le protocole de suivi (appel quotidien, délivrance fractionnée en accord avec le pharmacien, suivi de l'observance à distance, etc.).

→ Quel que soit le rythme de suivi mis en place, il est utile que le patient ait la possibilité d'avoir un contact téléphonique avec le praticien et/ou d'autres professionnels de santé.

## Consultation de suivi

→ Les consultations de suivi pendant la réduction de dose permettent :

- d'analyser les symptômes liés à l'arrêt ou d'autres symptômes nouveaux ;
- d'évaluer l'adhésion au protocole d'arrêt et d'encourager le patient à poser des questions ;
- de rechercher une augmentation de la consommation d'alcool, de tabac ou d'autres substances psychoactives ;
- de titrer la réduction de posologie (récupération des comprimés non utilisés) et de réaliser du renforcement positif vis-à-vis de la diminution posologique.

→ Si le patient trouve que la diminution est trop rapide ou s'il a des symptômes liés à l'arrêt, il est recommandé de ralentir la vitesse de réduction ou d'allonger la durée des paliers posologiques ; si les signes sont importants, il faut revenir à la posologie précédente.

Un accompagnement psychologique de soutien par le médecin traitant ou un autre professionnel (psychiatre, psychologue, addictologue, etc.) peut être nécessaire, en particulier dans certains cas : troubles anxieux, dépressifs, facteurs de stress importants, arrêt réalisé sur une longue période.

## Surveillance après l'arrêt

→ À court terme, 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 afin d'évaluer les symptômes liés à l'arrêt et d'informer sur le rebond d'insomnie et/ou d'anxiété. Il est recommandé de proposer au patient de ramener les autres boîtes de BZD qu'il possède à son pharmacien d'officine, pour limiter le risque de reprise ou de consommation par une personne de son entourage.

→ À moyen terme, un suivi est à proposer, tout particulièrement durant les 6 premiers mois qui suivent l'arrêt (période la plus à risque de reprise). Il est utile que le patient ait la possibilité d'avoir un contact téléphonique avec le médecin.

## Prise en charge spécialisée conjointe

En cas de doses très élevées de BZD, insomnie rebelle, dépendance à l'alcool, autre dépendance, usage récréatif, associations à d'autres psychotropes, troubles psychiatriques sévères.

L'arrêt des BZD comprend une évaluation de la dépendance et du type de consommation qui conditionne la prise en charge.

L'avis d'un spécialiste (psychiatre, addictologue, psychologue, etc.) ou l'envoi vers une prise en charge spécialisée est à considérer dans les cas suivants :

- historique d'alcoolisme ou autre dépendance,
- pathologies sévères concomitantes ou désordres psychiatriques ou troubles de la personnalité,
- antécédent(s) d'abandon de sevrage médicamenteux.

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 médicamenteux, consommation de molécules à action brève, à effet puissant ou ne permettant pas aisément de réaliser une réduction, consommation concomitante de plusieurs BZD.

# Syndrome de sevrage

## Evaluation

→ L'arrêt doit être progressif pour minimiser les effets du sevrage.

## Prise en charge

→ **Si des signes sans gravité surviennent lors de la phase de décroissance des BZD ou médicaments apparentés**, il est recommandé de revenir au palier posologique antérieur, puis de décroître ensuite plus progressivement.

→ **Si des signes sans gravité surviennent après l'arrêt complet des BZD ou médicaments apparentés**, 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 dans le cadre d'un diagnostic précis (dépression, troubles anxieux, insomnie avérée, etc.).

→ **Si le patient a des signes graves de syndrome de sevrage aux BZD (confusion, hallucinations, troubles de vigilance, convulsions, coma)**, il doit être hospitalisé pour traitement symptomatique.

## Annexe V : Bon usage des benzodiazépines chez les détenus addictifs, collaboration entre psychiatres et équipe pharmaceutique



**BON USAGE DES BENZODIAZEPINES CHEZ LES DETENUS ADDICTIFS, COLLABORATION ENTRE PSYCHIATRES ET EQUIPE PHARMACEUTIQUE**

**M.C. LERAT\*, D. CABELGUENNE\*, J. LASSIA\*\*, F. MEUNIER\*\*, J. DOUCET\***

\*Pharmaciens, Centre Hospitalier Lyon Sud  
\*\*Psychiatres, Service Médico Psychologique Régional, Prisons de Lyon



**INTRODUCTION**  
Les benzodiazépines (bzd) sont fréquemment consommées par les détenus addictifs et parfois détournées de leurs objectifs et de leurs doses thérapeutiques. Depuis 2001, équipes médicale et pharmaceutique collaborent à la discussion des doses prescrites.

→ En 2005, mettre au point des bonnes pratiques de prescription des bzd pour limiter le risque iatrogène.

**MATERIEL ET METHODES**  
Revue de la littérature sur la pharmacologie, le bon usage et le sevrage des bzd administrées au long cours

**MODE D'ACTION ET PROPRIETES**

- Se lient à des récepteurs spécifiques au niveau cérébral
- Facilitent la transmission GABAergique : anxiolytique, hypnotique, myorelaxante, anti-convulsivante, amnésiante
- Orientation de leur activité en fonction des différences structurales

PHARMACOCINETIQUE			
Principes actifs	Propriétés	Tmax	Demi-vies d'élimination
Alprazolam XANAX®	ANX	1-2h	10-20h
Bromazépam LEXOMIL®	ANX	0.5-1.5h	20h
Clobazam URBANYL®	ANX, ANCONV	0,5-4h	20h
Clonazépam RIVOTRIL®	ANX, ANCONV	1-4h	20-60h
Clorazépate TRANXENE®	ANX, HYP	1h	45h
Diazépam VALIUM®	ANX	0.5-1.5h	36h
Flunitrazépam ROHYPNOL®	HYP	1-1.5h	20h
Lorazépam TEMESTA®	ANX	0.5-4h	12h
Lormazépam NOCTAMIDE®	HYP	3h	10h
Loprazolam HAVLANE®	HYP	1h	8h
Nitrazépam MOGADON®	HYP	2-3h	16-48h
Oxazépam SERESTA®	ANX	2h	8-10h
Prazépam LYSANXIA®	ANX	4-6h	65h
Témazépam NORMISON®	HYP	0.75-4h	5-8h
Zolpidem STILNOX®	HYP	0.5-3h	0.7-3.5h
Zopiclone IMOVANE®	HYP	1.5-2h	5h

ANX anxiolytique, HYP hypnotique, ANCONV anti-convulsivant

**BON USAGE-RISQUE DE MESUSAGE**

- Limiter le nombre de bzd prescrites : une hypnotique + une anxiolytique au maximum
- Respecter les doses maximales
- Tmax court : risque de mésusage, recherche d'un « effet flash »
- Demi-vie courte : risque de prises répétées si bzd anxiolytiques et donc de dépendance ; si bzd hypnotiques moins d'effets indésirables au réveil mais risque de réveils nocturnes
- Demi-vie longue : prise quotidienne unique adaptée à la mise en œuvre d'un sevrage
- Apparentés aux bzd (zolpidem et zopiclone) : risque de dépendance




**RESULTATS DISCUSSION**

- Contrairement en milieu libre, les patients détenus sont soumis à une prescription et à une délivrance unique de leurs bzd à des doses limitées, avec tout au plus une à visée anxiolytique et l'autre hypnotique. Ils sont également limités dans leur consommation d'alcool.
- Une diminution progressive des doses administrées sera préférée à une diminution brutale afin de prévenir les symptômes de sevrage. Elle doit être adaptée au patient et s'accompagner d'une surveillance régulière. Elle doit s'effectuer par palier de 10% de dose avec des pauses plus ou moins longues en évitant d'augmenter à nouveau les doses.
- Lors d'un sevrage, il est conseillé de passer à une benzodiazépine à longue durée d'action en substituant d'abord la dose du soir et en utilisant des doses équivalents diazépam.
- Parmi les benzodiazépines à longue demi-vie, le prazépam est celle dont la Tmax est la plus longue. Ce serait donc le médicament de choix dans un programme de sevrage.
- Il convient d'éviter toute consommation de produits pouvant compenser l'effet des benzodiazépines (cannabis notamment).
- L'utilisation d'un médicament relais type hydroxyzine (25 à 300mg/j) permet de diminuer les symptômes survenant lors du sevrage et donc d'aider le patient.

**CONCLUSION**  
Equipes médicale et pharmaceutique ont élaboré des bonnes pratiques de prescription des benzodiazépines dans une optique de bon usage tout en limitant le risque de survenue d'un syndrome de sevrage chez les détenus addictifs.

Poster AQT-58, Congrès de la SFPC, Bordeaux, 1-2 février 2006

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon est engagé dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait, une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation d'une méthode de recherche de similitudes.