

Université de Nantes

Faculté de médecine

Année 2003

N°58M

Thèse

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en médecine générale

Par

Florence BAUD

Présentée et soutenue publiquement le 27 novembre 2003

**ETUDE D'UNE METHODE DE SEVRAGE DES
BENZODIAZEPINES EN MEDECINE
GENERALE**

**Président : Monsieur le Professeur VENISSE
Directeur de thèse : Monsieur le Docteur CANEVET**

Monsieur le Professeur Venisse

Vous nous faites l'honneur de présider le jury de cette thèse.

J'ai beaucoup apprécié votre enseignement lors des cours à la Faculté.

Soyez assuré de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Canevet

Vous m'avez guidée de façon claire pour la réalisation de ce travail.
Je vous remercie pour votre éclairage sur le sujet.

Madame le Professeur Jolliet

Vous nous faites l'honneur d'être membre du jury de cette thèse.

Merci d'avoir accepté de prendre de votre temps pour juger ce travail.

Monsieur le Professeur Barrier

Vous nous faites l'honneur d'être membre du jury de cette thèse.

J' ai beaucoup appris lors de mon passage en Médecine Interne B en tant qu'externe et lors de vos cours à la Faculté. Soyez en remercié.

A mon père.

A ma mère.

A mes sœurs Cécile et Emilie.

A Bertrand.

A toutes mes amies de fac : Anne, Céline, Claire, Stéphanie D,
Stéphanie G, Patricia.

A tous mes amis, à Thierry, à toute ma famille et la famille Cherrier.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	3
TABLE DES MATIERES.....	8
INTRODUCTION.....	10
METHODES.....	14
1 Sélection.....	15
1. 1 Médecins	
1. 2 Patients	
2 Intervention.....	16
3 Observation.....	16
4 Evaluation.....	17
RESULTATS.....	19
1 Observations.....	20
2 Evaluation.....	34
2. 1 Les patientes	
2. 2 Leurs traitements	
2. 3 Le sevrage	
2. 4 Les réactions au sevrage	
2. 5 La prise en charge des réactions au sevrage	
2. 6 Au total	
DISCUSSION.....	44
1 Pourquoi sevrer des benzodiazépines ?.....	45
1. 1 Sédation, risque d'accidents	
1. 2 Syndrome dépressif	
1. 3 Troubles de mémoire, baisse des performances intellectuelles	
1. 4 Chutes, myorelaxation	
1. 5 Dépression respiratoire, syndrome d'apnée du sommeil	
1. 6 Déshinhibition, effet paradoxal	
1. 7 Dépendance, addiction	
1. 8 Syndrome de sevrage(définition, fréquence , mécanisme, description, facteur de risque)	
1. 9 Interactions et contre-indications	
1. 10 Tolérance	
2 Pourquoi en médecine générale ?.....	58
2. 1 Epidémiologie	
2. 2 Tentatives d'explication	
2. 3 La réglementation	
3 Qui sevrer ?Qui ne pas sevrer ?.....	66
3. 1 Les raisons de sevrer	
3. 2 Qui ne pas sevrer	

4 Comment sevrer ?.....	69
4. 1 Sevrage simple	
4. 2 Substitution par une benzodiazépine de demi-vie longue	
4. 3 Traitements adjuvants	
4. 4 Stratégies psychothérapeutiques	
5 Analyse des résultats.....	73
5. 1 La méthode	
5. 2 Les patientes	
5. 3 Leur traitement	
5. 4 Le sevrage	
5. 5 Les réactions au sevrage	
5. 6 La prise en charge des réactions au sevrage	
5. 7 Au total	
6 Autres études existantes sur le sevrage des benzodiazépines.....	78
7 Propositions pour l'avenir.....	84
7. 1 Déterminer et tester une méthode de sevrage plus facilement applicable en médecine générale	
7. 2 Déterminer les caractéristiques des consommateurs chroniques	
7. 3 Caractériser ce qui pousse le prescripteur à renouveler	
7. 4 Déterminer des facteurs pronostiques du sevrage	
7. 5 Informer et motiver médecins et patients	
CONCLUSION.....	88
BIBLIOGRAPHIE.....	90
ANNEXES... ..	97
Annexe 1 : présentation des benzodiazépines.....	98
Annexe 2 : indications des benzodiazépines.....	101
Annexe 3 : questionnaire distribué aux médecins généralistes en décembre 2002.....	104
Annexe 4 : interactions et contre-indications.....	113
Annexe 5 : recommandations ANAES.....	114
Annexe 6 : communiqué de l'AFSSAPS concernant les troubles du comportement.....	117
Annexe 7 : conseils pour l'hygiène du sommeil.....	119

INTRODUCTION

La France détient le record de consommation de médicaments psychotropes dont les benzodiazépines utilisées à visée anxiolytique et hypnotique. On ne peut nier l'efficacité de ces molécules dans des indications précises et sur une durée limitée, les benzodiazépines n'en ont pas moins des effets indésirables à long terme au sein desquels prédomine le problème de la dépendance d'où les mesures visant à limiter leur prescription et leur consommation (limitation de la durée légale de prescription, sensibilisation des professionnels de santé et du grand public). Malgré ces mesures, les benzodiazépines restent prescrites et renouvelées au long cours en majorité par les médecins généralistes, malgré les recommandations officielles et le RCP.

La diminution de la consommation passe à la fois par la proposition de solutions alternatives pour la prise en charge des troubles anxieux et des troubles du sommeil et par le sevrage des benzodiazépines lorsqu'il est indiqué et possible.

De nombreuses études décrivent les caractéristiques du sevrage des benzodiazépines, les facteurs influençant la survenue des symptômes du sevrage et donc son échec ou sa réussite et les moyens médicamenteux ou non permettant de prendre en charge ces symptômes de sevrage. Des lignes de conduites ont été données : décroissance progressive, substitution par une benzodiazépine de demi-vie longue, adjonction d'une molécule limitant les symptômes de sevrage. Cependant, il n'existe pas de protocole validé pour le sevrage des benzodiazépines en médecine ambulatoire.

Une méthode standardisée de sevrage par décroissance pourrait faciliter le sevrage des benzodiazépines en médecine générale. Le but de cette étude préliminaire sur un petit échantillon en médecine ambulatoire était de tester une méthode de sevrage par décroissance, d'observer les réactions au sevrage, et les solutions apportées par les médecins généralistes investigateurs.

MOTHER'S LITTLE HELPER THE ROLLING STONES

“ What a drag it is getting old
Kids are different today
I hear every mother say
Mother needs something today to calm her down
And though she's not really ill
There's a little yellow pill

She goes running for the shelter
Of a mother's little helper
And it helps her on the way
Gets her through her busy day

Things are different today
I hear every mother say
Cooking fresh food for her husband's just a drag
So she buys an instant cake
And she burns her frozen steak

Doctor, please
Some more of these
Outside the door
She took four more
What a drag it is getting old

Men aren't just the same today
I hear every mother say
They just don't appreciate that you get tired
They're so hard to satisfy
You can tranquilize your mind

So go running for the shelter
Of a mother's little helper
And four help you through the night

Help to minimize your plight
Life's just too hard today
I hear every mother say
The pursuit oh happiness just seems a bore
And if you take more of those
You will get an overdose

No more running for the shelter
Of her mother's little helper
They just help you on your way
Through your busy dying day"

METHODES

1 Sélection

1-1 DES MEDECINS

Les médecins investigateurs ont été recrutés selon leur intérêt supposé pour la question du sevrage des benzodiazépines en médecine générale. Ce sont tous des maitres de stage impliqués dans la recherche en médecine générale.

Un courrier électronique a été envoyé par le Département de Médecine Générale le 12/12/02 à 78 médecins généralistes maitres de stage de Vendée et Loire-Atlantique avec pour courrier joint le questionnaire décrivant la méthode de sevrage(Annexe 3). Il n'y a eu aucun retour suite à ce message électronique.

11 médecins généralistes maitres de stage en Loire-Atlantique et Vendée ont été contactés par téléphone afin de savoir s'ils étaient intéressés par une étude sur une méthode de sevrage des benzodiazépines. Si oui, rendez-vous était pris au cabinet pour présenter le questionnaire.

11 médecins ont donc été démarchés afin de leur présenter le questionnaire et la méthode de sevrage durant décembre 2002 et janvier 2003.

Les 11 médecins volontaires ont été recontactés durant février et mars 2003 pour savoir s'ils avaient pu inclure 1 ou 2 patients consommateur de benzodiazépine et comment se déroulait le sevrage selon la méthode proposée.

Finalement, il y avait 7 médecins investigateurs qui avaient pu inclure chacun 1 à 3 patients. 4 n'avaient finalement pas inclus de patients pour des raisons diverses.

En fin de compte, 10 patients consommateurs de benzodiazépine ont testé la méthode de sevrage. Les 10 questionnaires ont été récupérés entre juin et août 2003.

1-2 DES PATIENTS

Les critères d'inclusion étaient : patient ambulatoire ou en institution :

- Prenant une benzodiazépine à dose thérapeutique depuis plus de 3 mois.
- Consentant à arrêter progressivement son traitement par benzodiazépine, à revenir en consultation toutes les 3 semaines pendant 3 mois (soit 5 consultations), libre d'arrêter le sevrage quand il le désire.
- Indemne de toute pathologie organique sévère évolutive (exemple : cancer, poussée aigüe d'une maladie chronique).
- Indemne de toute pathologie psychiatrique sévère évolutive (exemple : psychose, dépression).
- Ne présentant pas d'addiction à une autre substance (exemple : alcool).

- N'étant pas épileptique.

2 Intervention

Les médecins investigateurs s'engageaient à l'issue de la première consultation à sevrer le patient consommateur de benzodiazépine avec la méthode par décroissance progressive : la dose de benzodiazépine était diminuée d'un quart de la dose initiale toutes les 3 semaines. Le patient était revu à la fin de chaque palier, c'est-à-dire toutes les 3 semaines pour observer l'apparition d'un syndrome de sevrage et sa prise en charge. Il y avait donc au total 5 consultations sur 3 mois, avec une consultation d'entrée au début du sevrage et une consultation après la fin théorique du sevrage. La périodicité de 3 semaines a été choisie car ce serait le temps de renouvellement des récepteurs GABA aux benzodiazépines.

En cas de difficulté de la mise en place du protocole de sevrage(exemple : la prise unique du comprimé non sécable le soir), les médecins pouvaient me joindre pour discuter de la mise en place d'une substitution par une benzodiazépine de demi-vie plus longue avant décroissance progressive ou de l'utilisation de placebo. 1 patiente a eu son traitement substitué par une benzodiazépine de demi-vie longue.

Les médecins investigateurs devaient également fournir une réponse thérapeutique médicamenteuse ou non en cas de symptôme attribuable au sevrage que ce symptôme soit signalé au cours d'une consultation de sevrage ou d'une consultation pour un autre motif. L'allongement de la durée du palier ou une plus petite décroissance(ex 1/6 ou 1/8 de la dose)restait une alternative en cas de syndrome de sevrage.

3 Observation

Lors de la première consultation, on observait d'abord :

- Date
- Identification
- Age
- Profession
- Situation de vie
- du patient acceptant le sevrage, puis
- Indication
- Ancienneté
- Spécialité
- Posologie

- Effets indésirables éventuels

du traitement par benzodiazépine pris, et enfin :

- Les raisons de sevrer
- La motivation du patient
- Le fait que le patient soit averti ou non des effets indésirables du sevrage
- Quel recours en cas de survenue d'un symptôme de sevrage
- La durée de la première consultation

Lors des consultations itératives toutes les 3 semaines(3 consultations), on observait :

- Date
- La survenue d'un syndrome de sevrage(symptômes de l'échelle de Lader)(1)
- La réponse médicamenteuse ou non du médecin investigateur
- Le nombre de consultations ou contacts téléphoniques concernant le sevrage en sus de ces consultations itératives
- La posologie de benzodiazépine effectivement prise durant chaque palier de 3 semaines
- La posologie de benzodiazépine prescrite durant chaque palier de 3 semaines
- La durée de chaque consultation

La dernière consultation permettait de noter(en plus des éléments observés lors des consultations itératives) :

- La dose de benzodiazépines prise au terme des 3 mois de l'étude(théoriquement 0 mg)
- Le ou les traitement(s) pris à visée psychotrope, qu'il(s) soit(ent) médicamenteux ou non
- Le niveau de bien-être général du patient à l'issue du sevrage par rapport à avant le sevrage
- La « faisabilité » de ce type de sevrage par le médecin investigateur

4 Evaluation

- Des caractéristiques des patients(âge, sexe, pathologie, motivation)

- Des caractéristiques de leur traitement (spécialités, doses, ancienneté, effets indésirables, autres traitements, psychotropes ou non)
- Des modalités du sevrage (1^è tentative, raisons de sevrer, informations sur les réactions possibles au sevrage, disponibilité téléphonique, nombre, rythme et durée des consultations)
- Réactions au sevrage (syndrome de sevrage, récurrence, rebond)
- Prise en charge des réactions au sevrage (médicamenteuses ou non, ralentissement ou arrêt de la décroissance)
- Succès ou échec du sevrage à 6 mois
- Confort pour le patient, faisabilité pour le médecin

RESULTATS

1 Observations

PATIENTE A

Mme B, 55 ans, enseignante en invalidité, divorcée, prend du clorazépate dipotassique 35 mg/jour depuis plus de 1 an (au moins 6 ans), dans le cadre d'une dépression chronique avec trouble de la personnalité.

Elle prend aussi comme traitement psychotrope : venlafexine, loxapine, valpromide et comme traitement non psychotrope : aspirine, céliprolol, cétirizine. Elle vient régulièrement au cabinet pour une psychothérapie de soutien.

Il ne s'agit pas de la première tentative de sevrage. Celui-ci avait échoué du fait d'une évolutivité des troubles psychiatriques.

La patiente présente des troubles de la structure du sommeil en rapport avec la prise de benzodiazépines au long cours.

Le médecin investigateur souhaite le sevrage en raison de ces troubles du sommeil. La patiente n' a pas de motivation particulière pour le sevrage.

Elle est prévenue du risque de sevrage et peut appeler pour une consultation téléphonique en cas de symptôme évoquant un sevrage.

Il lui est prescrit clorazépate 25 mg/jour pour les 3 prochaines semaines. La consultation a duré plus de 30 min.

Lors de la deuxième consultation, 3 semaines plus tard, la patiente ne présente pas de symptôme pouvant être lié au sevrage. Par contre la situation conjoncturelle a réactivé une anxiété diurne (problème relationnel dans entourage) à laquelle le médecin pallie par une psychothérapie de soutien.

Du fait de la réactivation de l'anxiété, il lui est à nouveau prescrit clorazépate 25 mg/jour pour les 3 semaines suivantes. La consultation a duré plus de 30 min.

Lors de la troisième consultation, 3 semaines plus tard, la patiente ne présente toujours pas de symptômes pouvant être lié au sevrage. La situation conjoncturelle restant difficile, la posologie de benzodiazépine n'est pas diminuée, il lui est à nouveau prescrit clorazépate 25 mg/jour pour les 3 semaines suivantes. On ne sait pas combien de temps a duré la consultation.

Il n'y a pas eu de 4^e et 5^e consultation.

PATIENTE B

Mme G, 66 ans, sans profession, vivant seule, prend de l'alprazolam 1 mg depuis plus d'un an (au moins 14 ans) pour une insomnie.

Elle ne prend pas d'autre traitement psychotrope. Elle prend par ailleurs pravastatine, flécainide, promestriène, et EDUCTYL®.

Il ne s'agit pas de la première tentative de sevrage de benzodiazépine; avant 1989, elle prenait une trithérapie de benzodiazépines qui a été transformée au fil des ans en monothérapie.

La patiente décrit des troubles de la mémoire en rapport avec la prise de benzodiazépines au long cours.

Le médecin souhaite un sevrage pour la patiente car elle n'a plus d'insomnie.

La patiente semble très motivée.

Elle est prévenue du risque d'apparition d'un syndrome de sevrage et sait qu'elle peut joindre le médecin pour une consultation téléphonique en cas de symptôme évoquant un sevrage.

Il lui est prescrit alprazolam 0.75 mg/jour pour les 3 prochaines semaines.

La consultation a duré entre 15 et 30 min.

Lors de la deuxième consultation, 3 semaines plus tard, la patiente ne présente pas de symptôme pouvant être lié au sevrage.

Il lui est prescrit pour les 3 semaines suivantes : alprazolam 0.50 mg/jour.

La consultation a duré entre 15 et 30 min.

Lors de la troisième consultation, 3 semaines plus tard, la patiente ne présente toujours pas de symptôme en rapport avec le sevrage.

Il lui est prescrit alprazolam 0.375 mg/jour pour les 3 semaines suivantes.

La consultation a duré entre 15 et 30 min.

Lors de la quatrième consultation, 3 semaines plus tard, la patiente ne présente toujours pas de symptôme en relation avec le sevrage. Par contre, une chute ayant traumatisé un genou opéré lui a occasionné des troubles du sommeil.

La décroissance n'a donc pas été poursuivie pour ne pas aggraver ces troubles du sommeil réactionnels à la chute. L'ordonnance alprazolam 0.375 mg/jour a donc été reconduite pour les 3 semaines suivantes.

La consultation a duré entre 15 et 30 min.

Il n'y a pas eu de 4^e et 5^e consultation.

PATIENTE C

Mme N, 25 ans, aide- ménagère qui ne vit pas seule, prend depuis plus de 1 an (depuis 6 ans) de l'alprazolam 0. 50 mg 1 à 3 comprimé par jour pour les indications suivantes : trouble panique et vertiges.

Elle ne prend pas d'autre traitement psychotrope. Elle prend par ailleurs du PRAXINOR ®. Il n'y a pas de thérapie non médicamenteuse.

Il y a déjà eu une tentative de sevrage qui a échoué à cause de la réapparition de vertiges.

La patiente décrit des troubles de mémoire en rapport avec la prise de benzodiazépines au long cours.

Le médecin souhaite le sevrage car il y a désir de grossesse, l'action du médicament est épuisée et à cause des troubles de mémoire.

La patiente semble moyennement motivée.

Elle est prévenue du risque de syndrome de sevrage et sait qu'elle peut appeler pour une consultation téléphonique ou prendre rendez-vous quand elle veut pour une consultation.

La prescription pour les 3 prochaines semaines est : alprazolam 0. 50 mg 2 cp/j + alprazolam 0. 25 mg 1 cp/j.

La consultation a duré entre 15 et 30 min.

Lors de la deuxième consultation, 3 semaines plus tard, la patiente présente un syndrome de sevrage à type de vertiges et de symptômes orthostatiques; elle n' a pas appelé ou consulté depuis la consultation précédente.

La réponse du médecin est non médicamenteuse, consistant en une psychothérapie de soutien, mais aussi en négociant la prise d'un antidépresseur sérotoninergique indiqué dans les troubles paniques.

La prescription pour les 3 prochaines semaines est : alprazolam 0. 50 1 cp le matin + alprazolam 0. 25 1 cp midi et soir.

La consultation a duré entre 15 et 30 min.

Lors de la troisième consultation, un peu plus de 3 semaines plus tard, la patiente présente de plus en plus de symptômes en rapport avec le sevrage : fatigue physique, troubles du sommeil, céphalées, vertiges, symptômes orthostatiques. Elle n' pas pour autant appelé ou consulté depuis la dernière consultation.

La réponse du médecin reste non médicamenteuse, de type psychothérapie de soutien. La prescription pour les 3 semaines suivantes est : alprazolam 0. 25 3 cp/j. La consultation a duré plus de 30 min.

Lors de la quatrième consultation, un peu plus de 3 semaines plus tard, la patiente a toujours le syndrome de sevrage (fatigue physique, troubles du sommeil, céphalées, vertiges, symptômes orthostatiques). La réponse du médecin reste non médicamenteuse et la décroissance est arrêtée. L'ordonnance alprazolam 0.25mg 3 cp /j est donc reconduite pour les 3 semaines suivantes.

La consultation a duré entre 15 et 30 min.

Lors de la cinquième et dernière consultation, 3 semaines après, le syndrome de sevrage persiste (fatigue physique, troubles du sommeil, céphalées, vertiges).

Le médecin continue de rassurer en insistant sur le fait qu'il n'y a pas d'aggravation des symptômes. Des séances de sophrologie doivent être débutées.

L'ordonnance alprazolam 0.25 3 cp/j est renouvelée.

Au total, à l'issue de l'expérience :

Mme N. prend alprazolam 0.25 3cp/j (ce qui correspond à la moitié de la dose initiale). Elle prend aussi de la sertaline 1 cp/j mais on ne sait pas à quel moment ce traitement a été débuté et elle suit des séances de sophrologie.

Par rapport à avant le sevrage, Mme N. ne se sent ni mieux ni pire qu'avant. Le sevrage n'a pas changé son niveau de bien-être (ou de mal-être) général.

Pour le médecin, le sevrage a été difficile car la patiente reste dépendante de l'effet myorelaxant de la benzodiazépine et sa motivation est moyenne. Des consultations de soutien seront encore nécessaires .

PATIENTE D

Mme P. , 68 ans, sans profession, ne vivant pas seule, prend 25 mg de clorazépate par jour pour anxiété généralisée et insomnie depuis plus de 1 an (2 ans).

Elle prend un traitement psychotrope : miansérine 60 mg/j et venlafexine 100mg par jour. Elle prend par ailleurs metformine, pravastatine, lisinopril.

Il n'y a jamais eu de tentative de sevrage.

La patiente se plaint d'une somnolence diurne, en rapport avec le traitement par benzodiazépine au long cours.

Le médecin souhaite un sevrage car la maladie initiale est guérie, l'action du clorazépate est épuisée et il existe une somnolence diurne qui pourrait être due au clorazépate.

La patiente semble moyennement motivée.

Elle est prévenue du risque de syndrome de sevrage et sait qu'elle peut appeler le médecin en cas de symptôme pouvant être lié au sevrage.

La posologie prescrite pour les 3 prochaines semaines est 25 mg/j de clorazépate.

La consultation a duré entre 15 et 30 min.

Lors de la deuxième consultation, 3 semaines plus tard, la patiente ne présente pas de symptômes pouvant être lié au sevrage. Il y a cependant eu 2 contacts téléphoniques depuis la première consultation mais on ne sait pas pour quel motif.

Il lui est donc prescrit clorazépate 15 mg/j pour les 3 semaines suivantes.

La consultation a duré entre 15 et 30 min.

La patiente a eu une troisième consultation téléphonique. Devant l'absence de symptôme pouvant être lié au sevrage, il lui est proposé de prendre 10 mg/j de clorazépate.

Elle revient 6 semaines après la deuxième consultation au cabinet pour la quatrième et dernière consultation. Elle ne présente pas de symptômes en rapport avec le sevrage.

La posologie prescrite pour les 3 semaines suivantes est clorazépate 5 mg/j.

La consultation a duré entre 15 et 30 min.

A l'issue de cette quatrième consultation, la patiente prend 5 mg/j de clorazépate. Le reste de son traitement est inchangé.

Au niveau du bien-être général, Mme P. ne se sent ni mieux ni moins bien qu'avant le sevrage.

Pour le médecin, ce sevrage a été facilement réalisable car la patiente a bien adhéré au projet en acceptant une diminution progressive de son traitement par benzodiazépine. Les contacts téléphoniques réguliers ont eu pour but de rassurer la patiente et de reconduire le traitement.

PATIENTE E

Mme G, âge inconnu, sans profession, ne vivant pas seule, prend depuis plus de 1 an (depuis 6 ans) 8 cp d'alprazolam 0.50mg par jour (soit 4 mg) pour le traitement d'un trouble panique avec agoraphobie.

Elle prend aussi du SYMPATHYL®.

Il n'y a jamais eu de tentative de sevrage.

La patiente signale en rapport avec le traitement au long cours par benzodiazépine des troubles de la concentration et des altérations psychomotrices.

Pour le médecin, les raisons les plus pertinentes pour tenter un sevrage sont :

- désir d'indépendance
- action épuisée
- effets indésirables

La patiente semble très motivée.

Elle est prévenue du risque d'apparition de symptômes de sevrage et sait qu'elle peut joindre le médecin par téléphone en cas de symptômes de sevrage. Le médecin lui a aussi donné des conseils comportementaux à mettre en œuvre en cas de symptômes de sevrage.

La posologie prescrite pour les 3 prochaines semaines est 6 cp d'alprazolam 0.50 par jour.

La consultation a duré entre 15 et 30 min.

Lors de la deuxième consultation, 3 semaines plus tard, la patiente présente des symptômes pouvant être en rapport avec le sevrage : fatigue physique, vertiges, tremblements. Elle n'a pas cherché à joindre le médecin depuis la dernière consultation et a réaugmenté d'elle-même la posologie à 8 cp/j d'alprazolam 0.50.

Devant ce syndrome de sevrage, la réponse du médecin a été non médicamenteuse de type psychothérapie.

Il est prescrit à la patiente pour les 3 semaines suivantes alprazolam 0.50 7 cp/j.

La consultation a duré entre 15 et 30 min.

Lors de la troisième consultation, 3 semaines plus tard, la patiente continue d'avoir quelques symptômes de sevrage : vertiges, palpitations, tremblements.

Le médecin lui prescrit propranolol 40 ½cp 2 fois par jour et lui donne des conseils comportementaux.

Il est prescrit pour les 3 prochaines semaines de l'alprazolam 0.50 6 cp/j.

La consultation a duré entre 15 et 30 min.

A la quatrième consultation, 3 semaines plus tard, la patiente a toujours des symptômes de sevrage : vertiges, palpitations, tremblements. Elle n' a pas téléphoné ou consulté depuis la troisième consultation.

Elle dit avoir tiré bénéfice du propranolol mais la poursuite de la décroissance est compromise par des difficultés actuelles qui réactivent l'anxiété.

L'ordonnance pour les 3 prochaines semaines consiste en alprazolam 0. 50 5 à 6 cp/j.

La consultation a duré entre 15 et 30 min.

Lors de la cinquième consultation, la patiente se plaint toujours de palpitations et tremblements.

La réponse du médecin est non médicamenteuse de type psychothérapie. Des difficultés familiales en cours handicapent la démarche.

L'ordonnance : alprazolam 0. 5 6 cp/j est reconduite.

La consultation a duré moins de 15 minutes.

A l'issue de l'expérience, la patiente prend :

-alprazolam 0. 50 6 cp/j

-paroxétine 20 mg 1 cp/j

-propranolol 40 ½ cp 2 fois par jour

Elle continue de voir le médecin pour un soutien psychothérapeutique.

Au niveau bien-être général, la patiente dit se sentir mieux à ce stade du sevrage qu'avant le sevrage.

Pour le médecin, ce sevrage avec cette méthode a été difficilement réalisable car les circonstances existentielles étaient difficiles, ce qui a atténué le résultat. Cependant , la prise en charge plus cadrée a été bénéfique et se poursuit au-delà de l'étude.

PATIENTE F

Mme C. , 48 ans, coiffeuse, ne vivant pas seule, prend depuis plus d'un an(2 ans)6 mg de bromazépam par jour avec pour indication : anxiété généralisée et insomnie.

Elle ne prend pas d'autre traitement psychotrope. Elle prend comme autre traitement aténolol et trimétazidine. Il n'y a pas d'autre traitement.

C'est la première tentative de sevrage.

La patiente signale des effets indésirables en rapport avec le traitement par benzodiazépine au long cours : difficultés à se concentrer, troubles de la mémoire.

Pour le médecin, les 3 raisons les plus pertinentes pour tenter le sevrage sont :

1/action épuisée

2/effets indésirables

3/désir d'indépendance vis à vis de la molécule

La patiente semble moyennement motivée.

Elle est prévenue du risque d'apparition d'un syndrome de sevrage. Elle sait qu'elle peut appeler le médecin en cas de problème lié au sevrage.

Il lui est prescrit pour les 3 prochaines semaines bromazépam 4. 5 mg/jour.

La consultation a duré entre 15 et 30 min.

Lors de la deuxième consultation, 3 semaines plus tard, la patiente signale des symptômes de sevrage : fatigue physique, vertiges, constipation. Il y a eu 1 contact téléphonique en ce sens depuis la première consultation.

La réponse du médecin est non médicamenteuse : psychothérapie de soutien, entretien de la motivation, conseils pour l'hygiène de vie : modification du rythme de vie et des activités physiques.

La posologie prescrite pour les 3 semaines suivantes est 3 mg de bromazépam.

La consultation a duré entre 15 et 30 min.

Lors de la troisième consultation, 1 mois plus tard, la patiente signale de nouveau des symptômes de sevrage : troubles du sommeil, céphalées, palpitations. Il y a eu un contact téléphonique en ce sens depuis la consultation précédente.

La réponse du médecin reste non médicamenteuse : psychothérapie de soutien, valorisation, relaxation, conseils diététiques(boissons chaudes le soir).

Il est prescrit pour les 3 semaines suivantes : bromazépam 1. 5 mg/j .

La consultation a duré plus de 30 min.

Lors de la quatrième consultation 1 mois plus tard, la patiente signale une fatigue physique. Il y a eu 2 contacts téléphoniques depuis la dernière consultation.

La réponse du médecin reste non médicamenteuse : psychothérapie de soutien, conseils hygiéno-diététiques.

Il est prescrit bromazépan 1. 5 mg/j pendant 10 jours puis arrêt.

La consultation a duré entre 15 et 30 min.

Lors de la cinquième consultation, 3 semaines plus tard, la patiente ne signale aucun symptôme pouvant évoquer un syndrome de sevrage.

La consultation a duré entre 15 et 30 min .

A l'issue de l'expérience, la patiente ne prend plus de benzodiazépine, ni aucun traitement psychotrope, médicamenteux ou non.

Elle se sent mieux qu'avant le sevrage.

Pour le médecin, le sevrage a été facilement réalisable avec cette méthode car la patiente s'est bien investie dans le sevrage avec une motivation croissante au fil des contacts téléphoniques ou au cabinet. Les conseils hygiéno-diététiques et les modifications de style de vie ont permis de supporter et dépasser le syndrome de sevrage. Le sevrage de la benzodiazépine a permis l'amélioration de l'image et de l'estime de soi.

PATIENTE G

Mme M. , 47 ans , assistante sociale, ne vivant pas seule, prend depuis plus de 1 an(en fait depuis plus de 10 ans) 3 mg de bromazépam par jour pour anxiété(type d'anxiété non précisé) Elle prend aussi cyamémazine 1 mg/j. Elle n' a pas d'autre traitement.

Il s'agit de la première tentative de sevrage.

La patiente signale un émoussement des émotions, une diminution de la spontanéité, qu'on estime en rapport avec la prise de benzodiazépines au long cours.

Pour le médecin, les 3 raisons les plus pertinentes pour tenter un sevrage sont :

1/désir d'indépendance vis à vis de la benzodiazépine

2/les effets indésirables (altérations psycho-motrices)

3/maladie guérie (du moins très améliorée)

La patiente semble très motivée.

Elle est prévenue du risque de syndrome de sevrage. Il n'y a pas de conseils particulier en cas de symptômes de sevrage.

Il est prescrit bromazépam 3 mg/j pendant une semaine puis 1. 5 mg/j pendant 2 semaines.

La consultation a duré entre 15 et 30 min.

Lors de la deuxième consultation qui a lieu 1 mois plus tard, la patiente a un syndrome de sevrage : troubles du sommeil, palpitations, tremblements; elle décrit aussi : tension des masséters, irritabilité, trouble de l'élocution, selles plus fréquentes.

La réponse du médecin : arrêt de la décroissance. Il est prescrit bromazépam 1. 5 mg/j pour les 3 prochaines semaines. La consultation a duré entre 15 et 30 min.

Le sevrage n' a pas été poursuivi au dela. Il ny a pas eu d'autres consultations.

PATIENTE H

Mme D. 69 ans, retraitée ne vivant pas seule, prend depuis plus de 10 ans 20 mg d'oxazépam le soir (SERESTA® 50 mg/jour pendant plus de 10 ans, SERESTA® 20 mg/jour depuis 2 ans) pour de l'insomnie. Elle prend par ailleurs du fénofibrate 300 et un anti-arythmique.

Il ne s'agit pas de la première tentative de sevrage. Le ou les sevrages précédents ont échoué du fait d'un rebond d'insomnie mal supporté.

La patiente signale des troubles de la mémoire en rapport avec la prise au long cours de l'oxazépam.

Pour le médecin, les raisons les plus pertinentes pour tenter le sevrage sont :

- 1/action épuisée (la patiente dit dormir 3 à 4 heures par nuit malgré son traitement)
- 2/effets indésirables

La patiente semble moyennement motivée.

Elle est prévenue du risque de sevrage et sait qu'elle peut appeler en cas de problème. Pour les 3 prochaines semaines est prescrit du prazépam 20 gouttes par jour.

La consultation a duré entre 15 et 30 min.

Lors de la deuxième consultation, la patiente ne signale aucun symptôme pouvant être en rapport avec un sevrage. La substitution s'est bien passée. Il lui est prescrit pour les 3 prochaines semaines 18 mg/jour de prazépam.

La patiente est revue 3 mois plus tard. Elle est spontanément passée de 18 mg/jour à 16 mg/jour de prazépam depuis 2 mois. Elle a eu quelques symptômes de sevrage : troubles du sommeil, vertiges, hypotension orthostatique au décours de ce palier. La réponse a été non médicamenteuse : explication sur le traitement, le syndrome de sevrage et les symptômes anxieux. Les troubles décrits évoquent plus pour le médecin de l'anxiété plutôt qu'un sevrage.

La posologie prescrite pour les 3 prochaines semaines est prazépam 16 mg/j.

La consultation a duré entre 15 et 30 min.

A l'issue de l'étude, la patiente prend 16 mg/jour de prazépam.

Elle ne prend pas d'autre traitement.

Elle se sent aussi bien(ou aussi mal) qu'avant le sevrage.

Pour le médecin, le sevrage a été difficilement réalisable, car la patiente est attachée depuis longtemps à son médicament fétiche malgré son inefficacité.

PATIENTE I

Mme G. , 44 ans, secrétaire, vivant seule, prend depuis 18 mois 0. 50 mg d'alprazolam par jour pour anxiété généralisée.

Elle prend par ailleurs du citalopram.

Il s'agit de la première tentative de sevrage « médicale ». La patiente avait déjà tenté de sevrer mais avait échoué du fait d'un rebond d'insomnie.

Elle signale des effets indésirables pouvant être en rapport avec la prise prolongée de benzodiazépines : somnolence diurne, difficulté à se concentrer, troubles de la mémoire.

Pour le médecin, les 3 raisons rendant le sevrage souhaitable sont :

1/les effets indésirables

2/maladie si ce n'est guérie, du moins stabilisée

3/action épuisée

La patiente semble très motivée. Elle est prévenue du risque de sevrage et sait qu'elle peut appeler si besoin.

Il lui est prescrit pour les 3 prochaines semaines alprazolam 0. 375 mg/jour.

La consultation a duré entre 15 et 30 min.

La patiente revient 5 semaines plus tard pour la deuxième consultation. Elle signale des symptômes de sevrage : céphalées, palpitations, douleurs dans les jambes, régurgitations et ballonnements le matin.

La réponse du médecin est pédagogique, non médicamenteuse, à la fois informative et éducative : réexplication du syndrome de sevrage et temporisation(d'autant plus que les symptômes sont en voie d'amélioration spontanée).

La patiente avait elle-même descendu un palier en diminuant de 0. 25mg/jour à 0. 125 mg/jour quelques jour avant la consultation. Il lui est prescrit 0. 125 mg/jour d'alprazolam pour les 3 prochaines semaines.

La consultation a duré entre 15 et 30 min.

Il n'y a pas eu de troisième et quatrième consultation.

La patiente est revue 10 semaines plus tard. Elle a terminé son sevrage un mois après la dernière consultation en passant de 0. 125 à 0 mg d'alprazolam. Elle a eu quelques symptômes de sevrage : fatigue physique et troubles du sommeil pour lesquels le médecin lui a prescrit de l'EUPHYTOSE®. La dernière consultation a duré entre 15 et 30 min.

A l'issue de la période d'observation, la patiente ne prend plus de benzodiazépine. Elle prend à la place 4 cp d'EUPHYTOSE® par jour. Elle dit se sentir mieux à l'issue du sevrage. Pour le médecin, ce sevrage a été facilement réalisable.

PATIENTE J

Mme B. , 64 ans, retraitée, veuve vivant seule, prend depuis 20 ans 5 mg de lorazépam par jour pour anxiété généralisée.

Elle prend par ailleurs paroxétine 20 mg/jour et ½ NOCTRAN® le soir (clorazébate et phénothiazines)+KARDEGIC®, ALDACTONE®, MOPRAL®, ZOCOR®, FORADIL®, QVAR®, COMBIVENT®.

Il s'agit d'une première tentative de sevrage.

La patiente ne décrit pas d'effets indésirables pouvant être en rapport avec la prise de benzodiazépines au long cours.

Le médecin souhaite la sevrer car il juge l'action du médicament épuisée.

La patiente semble moyennement motivée.

Elle est prévenue du risque de sevrage et peut appeler si besoin.

Pour les 3 prochaines semaines, il lui est prescrit lorazépam 4. 5 mg/j.

La consultation a duré entre 15 et 30 min.

Lors de la deuxième consultation, 2 semaines plus tard, la patiente ne signale pas de symptômes en rapport avec un éventuel syndrome de sevrage.

Il lui est prescrit lorazépam 4 mg/jour pour les 3 semaines à venir.

La consultation a duré entre 15 et 30 min.

La troisième consultation a lieu 8 semaines plus tard. La patiente est spontanément passée du palier 4 mg au palier 3. 5 mg/jour.

Elle ne signale aucune réaction au sevrage.

On lui prescrit lorazépam 3. 5 mg/jour pour les 3 prochaines semaines.

La consultation a duré entre 15 et 30 min.

La quatrième consultation a lieu 9 semaines plus tard. La patiente n' a pas appelé le médecin.

Elle signale des troubles du sommeil lors du passage 3. 5 à 3 mg/jour. Elle est donc restée au palier 3. 5 mg . La réponse du médecin a été informative : explication sur le sevrage. Par ailleurs, l'amélioration de la thymie a permis de baisser la dose de paroxétine à 10 mg/jour.

Il est prescrit pour les 3 prochaines semaines 3 mg/jour de lorazépam.

La consultation a duré entre 15 et 30 min.

4 semaines plus tard , on interroge la patiente par téléphone : elle ne décrit pas de symptômes de sevrage. Elle prend 3 mg/jour de lorazépam depuis 2 semaines.

A l'issue de l'étude, la patiente prend 3 mg/jour de lorazépam. Elle prend par ailleurs paroxétine 10 mg/jour.

Elle dit se sentir mieux qu'avant le sevrage.

Pour le médecin, le sevrage a été difficile du fait de l'ancienneté de la prise médicamenteuse et de l'attachement obsessionnel au médicament.

2 Evaluation

...78 médecins ont été contactés

...7 ont acceptés d'être médecins investigateurs

...10 patientes ont testé la méthode de sevrage

2. 1 LES PATIENTES

Ce sont toutes des femmes, âgées en moyenne de 54 ans (de 27 à 69 ans). On ne connaît pas l'âge pour l'une d'entre elles.

7 patientes sur 10 prennent des benzodiazépines avec pour indication initiale anxiété généralisée et / ou insomnie, 2 patientes pour trouble panique et 1 patiente pour dépression chronique avec troubles de la personnalité.

4 patientes semblent fortement motivées pour le sevrage, 5 semblent moyennement motivées et la motivation n'est pas connue pour l'une d'entre elles.

2. 2 LEUR TRAITEMENT

4 patientes prennent du XANAX®, 2 patientes du LEXOMIL®, 2 patientes du TRANXENE®, 1 patiente du SERESTA® et 1 patiente du TEMESTA®.

Les traitements sont chroniques, pris depuis plus d'un an dans tous les cas, avec des extrêmes variant de 1. 5 ans à 20 ans.

Des effets indésirables attribués au traitement par benzodiazépines sont retrouvés dans 9 cas sur 10, principalement des troubles de la mémoire(cité 5 fois), des difficultés pour se concentrer(cité 3 fois), une somnolence diurne(cité 2 fois) et de façon plus anecdotique : troubles de la structure du sommeil, émoussement des émotions et manque de spontanéité, altérations psycho-motrices.

Le traitement par benzodiazépines est le seul traitement prescrit pour 2 patientes (les 2 patientes traitées pour un trouble panique). Les benzodiazépines sont associées à un traitement psychotrope chez 5 patientes(antidépresseurs sérotoninergiques chez 4 patientes, miansérine chez une patiente, neuroleptiques chez 2 patientes, thymorégulateur chez une

patiente et NOCTRAN® chez une patiente). 6 patientes prennent des médicaments pour une ou des pathologies somatiques.

2.3 LE SEVRAGE

Pour 6 patientes, il s'agit d'une première tentative de sevrage. 4 patientes ont déjà eu des tentatives de sevrage. 1 patiente a échoué du fait d'une pathologie instable, 1 autre à cause d'un syndrome de sevrage et pour 2 autres patientes, les échecs sont relatifs, puisque le sevrage a permis une nette réduction de la consommation de benzodiazépines sans pour autant la supprimer.

Les raisons de proposer un sevrage à leur patientes étaient pour les médecins, en accord avec leur patientes :

- effets indésirables, cité 8 fois
- action épuisée, cité 7 fois
- maladie stabilisée, cité 4 fois
- désir d'indépendance, cité 3 fois
- désir de grossesse, cité 1 fois

Les patientes étaient toutes prévenues du risque de réactions au sevrage. 6 médecins ont informé leur patient qu'ils étaient joignables par téléphone aux heures ouvrables en cas de problème avec le sevrage. 3 patientes ont utilisé le téléphone lors de leur sevrage.

Concernant le nombre de consultations, 2 patientes (C et F) sont venues à 6 consultations, soit les 5 consultations initialement prévues plus une, 2 patientes ont eu 5 consultations, 1 patiente a eu 4 consultations, 3 patientes ont eu 3 consultations et 2 patientes ont eu 2 consultations ce qui correspond à une moyenne de 3.7 consultations sur 6 mois.

Concernant le rythme des consultations, le rythme d'une consultation toutes les 2 à 4 semaines est retrouvé dans 4 cas. Pour les autres patientes, étant donné le nombre moyen de consultations, le rythme est très variable(jusqu' à 3 mois entre 2 consultations).

Concernant la durée des consultations, pour la plupart, elles durent 15 à 30 min. 2 patientes ont eu chacune une consultation de plus de 30 min. Une consultation a duré moins de 15 min.

2. 4 REACTIONS AU SEVRAGE

Concernant le syndrome de sevrage, 7 patientes le ressentent au cours de l'étude, le nombre de symptômes étant variable(de 1 à 6). Il n'y a pas d'informations sur leur durée ou sur leur intensité. Les symptômes de sevrage ressentis sont par ordre de fréquence :

- troubles du sommeil(cité 6 fois)
- asthénie(cité 5 fois)
- palpitations (cité 5 fois)
- vertiges(cité 4 fois)
- céphalées(cité 3 fois)
- symptomes orthostatiques(cité 2 fois)
- tremblements (cité 2 fois)
- constipation(citée 1 fois)

D'autres symptômes non répertoriés dans l'échelle de sevrage de Lader sont cités : tension des masséters, troubles de l'élocution, irritabilité, douleurs dans les jambes, diarrhée, régurgitations, ballonnements.

Concernant la récurrence de la pathologie initiale, 2 patientes ont eu une récurrence de la pathologie initiale : anxiété réactivée pour la patiente A, en rapport avec des événements anxiogènes contemporains du sevrage, insomnie pour la patiente B provoquée non par le sevrage mais par des douleurs suite à un traumatisme d'un genou.

1 patiente n' a eu ni syndrome de sevrage, ni rebond , ni récurrence.

2. 5 LA PRISE EN CHARGE DES REACTIONS AU SEVRAGE

Les solutions apportées par les médecins au syndrome de sevrage ont été les suivantes :

-non médicamenteuses : de la psychothérapie de soutien (cité 4 fois) aux conseils comportementaux en passant par les conseils sur hygiène de vie(sport, tisane, ...), les explications pédagogiques et la sophrologie, les solutions non médicamenteuses ont été utilisées pour les 7 patientes.

-médicamenteuse : un ralentissement de la décroissance est utilisée pour 6 patientes sur 7. 2 patientes reçoivent une prescription d'antidépresseurs (patientes C et E initialement traitées pour trouble panique). Une patiente prend du propranolol pour atténuer ses palpitations et une autre de l'EUPHYTOSE.

2. 6 AU TOTAL

2 patientes sont totalement sevrées :

La patiente F traitée depuis 2 ans par 6 mg de bromazépam pour anxiété et insomnie semblait moyennement motivée au début. Elle a ressenti un syndrome de sevrage assez floride, ce qui ne l' a pourtant pas empêché de compléter le sevrage.

La patiente I traitée depuis 1. 5 ans par 0. 5 mg d'alprazolam pour anxiété (+SEROPRAM®)était très motivée au début de l'étude. Cette patiente a également ressenti de nombreux symptômes de sevrage.

Ces 2 patientes disent se sentir mieux à l'issue du sevrage.

Ces 2 sevrages ont semblé facile pour les médecins du fait de la motivation des patientes.

4 patientes ont diminué au moins de moitié la dose quotidienne de benzodiazépines

La patiente B est passée de 1 mg d'alprazolam à 0. 375 mg sans syndrome de sevrage. Une prolongation de palier a eu lieu à cause d'une insomnie due à un problème somatique douloureux transitoire. On peut espère que le sevrage pourra se poursuivre au-delà de l'étude. On ne sait pas ce qu'ont pensé du sevrage la patiente et son médecin(faisabilité, confort).

La patiente C est passée difficilement d'1. 5 mg à 0. 75 mg d'alprazolam. Elle reçoit du ZOLOFT® dans le cadre du traitement d'un trouble panique et a débuté des séances de sophrologie. La poursuite du sevrage reste incertaine du fait d'une dépendance physique à l'effet myorelaxant, de la survenue de vertiges qui semblent récalcitrants.

La patiente n' a pas ressenti de mieux-être et le sevrage semble difficile pour le médecin du fait de la dépendance.

La patiente D est passée de 25 mg à 10 mg de clorazépate sans syndrome de sevrage. La patiente prenait déjà ATHYMIL® et EFFEXOR® pour anxiété et insomnie. Pour une raison inconnue, la patiente n' a pas eu de 3è et 4è consultations, la décroissance n' a pu être poursuivie alors que le sevrage s'annonçait plutôt bien. La patiente n' a pas ressenti de changement au niveau du bien-être général . Le sevrage a été facile pour le médecin chez cette patiente qui n' a pas eu de symptôme de manque. On peut espérer que le sevrage se poursuive au-delà de l'étude.

La patiente G a diminué sa consommation de 3 mg de bromazépam à 1.5 mg ce qui correspond à une dose quasi-homéopathique au prix d'un syndrome de sevrage assez floride (tension des masseters, troubles d'élocution, etc.). Malheureusement, la patiente n' a eu que 2 consultations et on ne sait pas quel a été le devenir du sevrage chez cette patiente très motivée. On ne sait pas ce qu'ont pensé du sevrage la patiente et son médecin.

Les 4 autres patientes n'ont que très modérément diminué leur consommation de benzodiazépines. Aucune ne l' a augmenté.

La patiente A n' a pu poursuivre le sevrage car des soucis contemporains du sevrage ont réveillé des troubles psychiatriques chez une patiente fragile. On ne sait pas ce qu'ont pensé du sevrage la patiente et son médecin.

La patiente E atteinte de trouble panique avec agoraphobie, qui prenait la posologie maximale autorisée d'alprazolam a difficilement baissé sa consommation du fait d'un syndrome de sevrage et de soucis extérieurs ayant réveillé une pathologie instable. Malgré 5 consultations, un traitement adjuvant par propranolol pour les palpitations, l'instauration du DEROXAT® dans le cadre du trouble panique et la prolongation des paliers, le syndrome de sevrage et la récurrence de la pathologie initiale n'ont pas permis le sevrage.

La patiente dit pourtant se sentir mieux à la fin de l'étude. Pour le médecin, le sevrage a paru difficile car des difficultés extérieures ont entravé la démarche. Peut-être, l'atteinte d'un équilibre avec le DEROXAT® permettra-t-elle plus tard le sevrage de la benzodiazépine.

Pour la patiente H qui prenait oxazépam 20 mg pour insomnie depuis plus de 10 ans, il a fallu opérer au préalable une substitution par prazépam gouttes pour diminuer progressivement par palier, ce qui a retardé le sevrage. La patiente H n'est pas revenue en consultation, elle n' a été vue que 2 fois + une consultation téléphonique qui a rapporté que le sevrage ne s'était pas poursuivi du fait d'un syndrome de sevrage. Le sevrage paraissait difficile pour le médecin du fait d'une grande dépendance au médicament malgré (ou à cause de) son inefficacité.

Pour la patiente J, les troubles du sommeil ont ralenti fortement la décroissance. Pourtant la patiente se sent mieux à la fin de l'étude, l'amélioration de la thymie ayant permis d'amorcer

le sevrage en DEROXAT®. Le sevrage a paru difficile pour le médecin, la dépendance semblant bien ancrée.

PATIENTE	A	B	C	D	E
Age	56	67	27	68	?
Motivation	?	forte	moyenne	moyenne	forte
Raisons de sevrer	Effets indésirables	Maladie stabilisée	Désir de grossesse, action épuisée, effets indésirables	Maladie stable, action épuisée, effets indésirables	Désir d'indépendance, action épuisée, effets indésirables
Indication	Dépression chronique	insomnie	Tb panique	Anxiété généralisée et insomnie	Tb panique ac agoraphobie
Specialite	TRANXENE	XANAX	XANAX	TRANXENE	XANAX
Posologie	35 mg	1 mg	1. 5 mg	25 mg	4 mg
Durée	>6 ans	>14 ans	6 ans	2 ans	6 ans
Effets indésirables	Tb de structure du sommeil	Tb de mémoire	Tb de mémoire	Somnolence diurne	Tb de concentration, altérations psychomotrices

Autre ttt initial psy	EFFEXOR LOXAPAC DEPAKOTE	0	0	ATHYMIL EFFEXOR	SYMPATHYL
Nb de cs	2	4	5	3	5
Sd de sevrage	Non	Non	oui	non	oui
Réponse thérapeutique	soutien	Prolongation palier	Soutien, prologation du palier, sophrologie, ZOLOFT	0	Propanolol, DEROXAT Soutien, prolongation paliers, conseils comportementaux
Posologie finale	25 mg	0. 375 mg	0. 75 mg	10 mg	3 mg
Autre ttt final	inchangé	0	ZOLOFT sophrologie	inchangé	Propanolol DEROXAT
Durée des cs	1 CS>30 min	15 à 30 min	1 CS>30 min	15 à 30 min	15 à 30 min
Faisabilité	?	?	Difficile(dépendance +++)	facile	difficile
Utilisation tél	non	non	oui	oui	non
PATIENTE	F	G	H	I	J

Age	48	47	69	44	64
Motivation	moyenne	forte	moyenne	forte	moyenne
Raisons de sevrer	Action, épuisée, effets indésirables, désir d'indépendance	Désir d'indépendance, effets indésirables, maladie stabilisée	Action épuisée, effets indésirables	Effets indésirables, maladie stabilisée, action épuisée	Action épuisée
Indication du ttt	Anxiété généralisée, insomnie	Anxiété généralisée	insomnie	Anxiété généralisée	Anxiété généralisée
Spécialité	bromazéпам	bromazéпам	oxazéпам	alprazolam	lorazéпам
Posologie	6 mg	3 mg	20 mg	0.5 mg	5 mg
durée	2 ans	>10 ans	>10 ans	1.5 ans	20 ans
Effets indésirables	Difficultés à se concentrer, tb de mémoire	Emoussement des émotions, manque de spontanéité	Tb de mémoire	Somnolence diurne, difficultés à se concentrer, tb de mémoire	0

Autre ttt psy initial	0	TERCIAN 1 mg	0	SEROPRAM	DEROXAT 1/j NOCTRAN ½ j
Nb de cs	5	2	3	3	5
Sd de sevrage	oui	oui	oui	oui	oui
Réponse thérapeutique	Soutien, conseils hygiéno-diététiques et comportementaux	Prolongation de palier	Explication pédagogique, prolongation de palier	Explication pédagogique, prolongation de palier, EUPHYTOSE	Explication pédagogique,
Posologie finale	0	1. 5 mg	Prazépam 16 gouttes	0	3
Autre ttt psy final	0				
Durée des cs	15 à 30 min 1>30 min	15 à 30 min	15 à 30 min	15 à 30 min	15 à 30 min
faisabilité	Facile car patiente motivée	?	Difficile attachement ancien médic fétiche	Facile patiente motivée	Difficile attachement obsessionnel ttt
Utilisation tél	oui	non	non	non	non

DISCUSSION

1 POURQUOI SEVRER LES BENZODIAZEPINES ?

Malgré leur indéniable efficacité, l'agrément de leur usage et leur auréole habilement entretenue d'innocuité, il persiste de nombreuses interrogations quant aux effets à long terme pas toujours bien connus; de plus, elles ont quand même quelques contre-indications et il existe quelques interactions (médicamenteuses ou non) non négligeables. (2, 3)

1. 1 sédation, risque d'accident(2, 3, 4, 5, 6)

Cette sédation est à la fois :

- liée à un effet sédatif direct surtout en début de traitement.
- liée à un effet résiduel surtout en cas de molécule à demi-vie longue et quand la cinétique est ralentie (personnes âgées, insuffisance hépatique, insuffisance rénale).
- liée à une réduction de vigilance secondaire à une insomnie rebond de deuxième partie de nuit concernant les benzodiazépines de demi-vie courte.
- liée à l'aggravation par les benzodiazépines d'un éventuel syndrome d'apnée du sommeil

L'effet sédatif des benzodiazépines couvre un large éventail, de l'effet anxiolytique recherché avec vigilance normale au coma des tentatives de suicides, du reste de bon pronostic quand les benzodiazépines sont utilisées seules, en passant par la somnolence diurne et les troubles de la concentration. On comprend alors quelles peuvent être les conséquences sur la conduite automobile ou la manipulation de machines dangereuses.

De nombreuses études ont cherché à démontrer les relations entre accidents de la voie publique et prise de benzodiazépines. Mais il existe tellement de facteurs accidentogènes (plus ou moins intriqués d'ailleurs : benzodiazépines, psychotropes divers dont antidépresseurs, alcool, anxiété elle-même qui diminue la vigilance , ...) qu'il est difficile de préciser quelle est la part des benzodiazépines dans la genèse des accidents et même quel est le mécanisme induit par les benzodiazépines qui favorise la survenue des accidents (effet sédatif des benzodiazépines, levée d'inhibition provoquant un accident « volontaire », excès d'optimisme pouvant aller jusqu'à l'inconscience du péril). Il n' a pas été démontré formellement que les consommateurs de benzodiazépines étaient surreprésentés parmi les conducteurs impliqués dans les accidents. Il ressort néanmoins que les benzodiazépines constitueraient un facteur péjoratif, à partir d'une certaine dose, (les benzodiazépines peuvent modifier le comportement au volant, en diminuant les aptitudes à conduire normalement) ce qui n'est pas retrouvé dans toutes les études; il est par contre constamment retrouvé que les

anti-dépresseurs constitueraient un facteur plus péjoratif que les benzodiazépines dans la survenue d'accidents de la route.

1. 2 syndrome dépressif(2, 7, 8, 9, 13)

Les données manquent pour affirmer ou infirmer que les benzodiazépines peuvent causer ou exacerber un syndrome dépressif, sachant qu'il existe une comorbidité importante entre troubles anxieux et épisode dépressif, ce qui complique le problème. Cependant :

-L'effet sédatif des benzodiazépines peut mimer une symptomatologie dépressive.

-Les benzodiazépines levant l'inhibition anxieuse peuvent provoquer un passage à l'acte en cas de syndrome dépressif sous-jacent. Il était habituel de prescrire une benzodiazépine afin de « sédater » le patient en attendant l'effet de l'anti-dépresseur, mais le tranquillisant peut avoir l'inconvénient de lever l'inhibition anxieuse et par là-même entraîner le passage à l'acte; du fait de cet effet indésirable possible des benzodiazépines, la coprescription n'est plus systématique. Les données restent assez contradictoires : dans une étude comparant l'efficacité du prazépam et celle de la clomipramine pour traiter des patients déprimés en ambulatoire, il semble que le prazépam ait une certaine efficacité et soit mieux accepté que la clomipramine, plus efficace mais moins bien tolérée. (8)D'un autre côté, le même auteur explique que ce n'est pas rendre service aux patients déprimés que de leur prescrire systématiquement un hypnotique benzodiazépinique pour agir sur les troubles du sommeil (l'insomnie serait à la dépression ce que la fièvre est à l'infection ou ce que la douleur est à l'angine, un symptôme à soulager selon son intensité). (9)En tout cas, il est bien précisé dans les monographies Vidal que les benzodiazépines ne doivent pas être utilisées seules pour traiter la dépression ou l'anxiété liée à la dépression dans la mesure où elles peuvent favoriser un passage à l'acte suicidaire. (annexe 4)

-On peut concevoir que les effets cognitifs (cf infra) des benzodiazépines puissent entraîner des difficultés d'élaboration et de résolution de la souffrance morale, un émoussement ou une anesthésie émotionnelle, pouvant mimer ou faire perdurer un syndrome dépressif.

1. 3 troubles de la mémoire, baisse des performances intellectuelles(2, 3, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18)

L'amnésie est un effet indésirable admis des benzodiazépines. Rien ne prouve qu'elle soit entièrement liée à l'effet sédatif. Le mécanisme est un affaiblissement de la fonction de fixation ou codage. Cette amnésie est comparable à celle qui survient lors de l'endormissement. Ces troubles de la mémoire serait donc surtout en rapport avec un

endormissement rapide en rapport avec un pic plasmatique brutal qui est l'apanage des molécules à demi-vie courte. Le rappel différé est plus altéré que le rappel immédiat. (3, 17)

Il n'y a pas d'altérations de la conservation des informations. Les conclusions concernant les effets sur le rappel des informations sont divergentes. (17)

Les effets de la consommation chronique de benzodiazépines sur les performances psychointellectuelles n'ont pas été étudiés rigoureusement. (3, 13) Certaines études suggèrent une altération des performances cognitives mais elles ne sont pas concluantes. Les résultats des études sont contradictoires quant à la réversibilité de ces effets s'ils existent. (3, 15, 16). Il semble aussi que si ces effets existent, ils diminueraient avec le temps contrairement aux effets sur la mémoire. (3)

Cependant il est également prouvé qu'un trouble anxieux généralisé entrave les efforts intellectuels...(Tous les excès sont néfastes)

1. 4 chutes, myorelaxation(3, 19, 20)

Plusieurs études ont tenté de mettre en évidence une relation entre prise de benzodiazépines et risque de chute ou prise de benzodiazépines et fracture du col du fémur. De même qu'avec les accidents de la voie publique, il n'a pas été démontré une relation linéaire entre prise de benzodiazépines et chutes /fractures du col étant donné le grand nombre de causes de chutes en particulier chez la personne âgée, plusieurs causes étant le plus souvent intriquées. Plusieurs études ont suggéré l'association chutes/médicaments tels que antihypertenseurs, tranquillisants, neuroleptiques. L'étude de Ray indique les benzodiazépines de courte demi-vie ne sont pas associées avec une augmentation du risque de fracture. (19) Plusieurs études ont identifiés le déficit neurologique quel qu'il soit comme facteur de risque de chutes. (20)

La myorelaxation est un effet recherché en cas de contracture musculaire douloureuse mais peut dévoiler ou aggraver une myasthénie.

1. 5 dépression respiratoire, SAS(Syndrome d'Apnée du Sommeil)(2)

L'effet déprimeur respiratoire des produits sédatifs est connu depuis longtemps et en fait une contre-indication classique en cas d'insuffisance respiratoire. Cet effet délétère sur la respiration peut être lié à au moins 3 mécanismes :

- Un effet déprimeur direct sur le tronc cérébral (siège de la formation réticulée contrôlant la vigilance et siège des centres respiratoires).
- Une élévation du seuil d'éveil(en cas de prédisposition à un SAS, les apnées n'en seront que favorisées).

-Une augmentation des résistances respiratoires(chute du tonus des voies aériennes supérieures)entraînant les mêmes conséquences.

De la même façon que pour les accidents de la route et les chutes, les benzodiazépines apparaissent comme le démaquillant de certaines pathologies qu'elles ne déclenchent pas mais favorisent chez des personnes prédisposées. Il semblerait cependant que les benzodiazépines à demi-vie courte soit dénuées d'effet respiratoire délétère. Lemoine préconise de poser systématiquement la question du ronflement au patient et son entourage , en particulier s'il est à risque (obèse, somnolent, asthénique, alcoolique, hypertendu, angineux) avant de prescrire une benzodiazépine, à fortiori si elle est à demi-vie longue. Il est à noter que cette interaction benzodiazépine/apnées du sommeil n'est pas clairement signalée dans le dictionnaire Vidal .

1. 6 désinhibition, effet paradoxal(2, 21)

Les benzodiazépines peuvent provoquer un excès d'optimisme pouvant aller jusqu'à l'inconscience. Il a été ainsi démontré que le refus de prorité serait plus fréquent chez les consommateurs de benzodiazépines.

En ce qui concerne l'agressivité, l'action des benzodiazépines semble particulièrement complexe puisque :

-D'une part, elles semblent capables de la réduire voire de l'inhiber chez l'animal comme chez l'homme, mais que

-D'autre part, certains actes violents accompagnés ou non d'amnésie ont pu être commis sous leur emprise. Un certain nombre de ces actes violents semble avoir été accompli au cours du sommeil ou au cours d'états proches du sommeil ou comportant certaines caractéristiques du sommeil.

Les benzodiazépines semblent capables d'induire une dissociation des différents composants du sommeil paradoxal pouvant permettre à l'onirisme de prendre forme. Les effets semblent variables selon les molécules. La question est celle de la capacité des benzodiazépines à induire un pseudo-sommeil paradoxal dissocié comportant des hallucinations hypnagogiques ou des activités automatiques plus ou moins agressives accompagnées d'amnésie plus ou moins complète. L'effet paradoxal déshinibiteur des benzodiazépines a été particulièrement mis en évidence avec le triazolam, molécule à demi-vie courte, impliquée dans les syndromes d'amnésie-automatisme, ce qui a conduit à des mesures réglementaires entourant sa prescription en France et à sa suppression dans plusieurs pays notamment au Royaume-Uni en 1991. Les autres hypothèses retrouvées pour expliquer les effets paradoxaux des

benzodiazépines sont la présence au sein d'un groupe(modèle animal) ou la présence d'un élément de frustration. (21)

1. 7 Dépendance, addiction (22 à 25)

-dépendance : « besoin compulsif d'absorber une substance pour faire cesser le malaise psychique(dépendance psychique) ou les troubles physiques (dépendance physique)dus au sevrage. »(Petit Larousse 2003)

-pharmacodépendance : « ensemble des phénomènes psychiques et physiques qui rendent après un temps d'utilisation variable, certains médicaments indispensables à l'équilibre physiologique du patient. »(Dictionnaire de médecine Flammarion 1991)

-addiction ou toxicomanie (Drug abuse) : « abus compulsif de drogues ou de médicaments divers, caractérisé par un irrésistible entraînement vers l'utilisation de ces substances déviées de leur but thérapeutique habituellement admis; par le besoin de s'en assurer un approvisionnement; ainsi que par une forte tendance à la rechute après sevrage ou désintoxication. »(Dictionnaire de médecine Flammarion 1991)La toxicomanie s'appliquerait plutôt aux drogues illégales tandis que l'addiction revêt un sens plus général (substances légales ou illégales, activités diverses : alimentation, jeu, sport, travail, ...)

Il est difficile de préciser quel est exactement l'usage toxicomaniaque des benzodiazépines du point de vue qualitatif et quantitatif; il semble toutefois que l'usage toxicomaniaque, à des doses non thérapeutiques de ces drogues légales, le plus souvent en association à d'autres drogues illégales, soit le fait d'une minorité, comparé à l'usage « par habitude », à dose thérapeutique, de nombreux consommateurs chroniques. Le risque de devenir toxicomane, abuseur de benzodiazépines avec des conséquences somatiques, psychologiques et sociales invalidantes semble relativement faible comparé aux barbituriques, au tabac ou à l'alcool, étant donné l'exposition massive dans notre société. (22, 23, 24)

Un potentiel addictif a été suggéré pour certaines molécules(diazépam, alprazolam, flunitrazépam)sans que cela soit confirmé. Il semble qu'il s'agisse plutôt d'un effet de mode. (25, 2)

La majorité des consommateurs chroniques sont dépendants de doses « thérapeutiques » sans qu'on sache s'ils sont dépendants car leur pathologie est chronique et nécessite un traitement chronique ou s'ils sont dépendants de type « drug-addict »non pour une recherche de sensation mais plutôt pour éviter les désagréments du syndrome de sevrage. Selon les recommandations officielles, aucune pathologie chronique ne justifie une prescription de benzodiazépine prolongée au-delà de 3 mois(ou alors il faut se tourner vers d'autres

thérapeutiques). Les patients consommateurs chroniques seraient donc tous des « drogués » et leurs médecins des « dealers » ? Que doit traiter le médecin ? Une personnalité, des symptômes, une maladie ? Avec quels moyens et quels risques d'aliénation ? Toutes ces questions se retrouvent dans le comportement paradoxal du médecin qui prescrit un médicament uniquement dans le cadre d'une dépendance parce qu'on ne lui ou il ne se donne pas les moyens de faire autrement.

1. 8 Syndrome de sevrage(26 à 38)

DEFINITION

Théoriquement, 3 types de manifestations désagréables pouvant entraver l'arrêt du médicament :

- Le rebond d'anxiété ou d'insomnie (symptomatologie initiale en plus intense, et transitoire). Encore faut-il connaître la pathologie initiale qui a motivé la prescription.
- La récurrence de la pathologie initiale (symptômes similaires à la pathologie initiale). Id : encore faut-il connaître les symptômes initiaux.
- Le syndrome de sevrage (symptômes spécifiques du sevrage, survenant plus ou moins précocément à l'arrêt de la benzodiazépines selon sa demi-vie et durant en moyenne de 2 à 6 semaines)

En pratique, il est souvent difficile de distinguer les 3 types de manifestations car :

-il n'y a pas de symptôme pathognomonique

-les 3 types de manifestations peuvent se chevaucher

-les variations cinétiques individuelles sont telles qu'il est difficile d'identifier un des tableaux à partir de sa chronologie, d'autant plus qu'il existerait d'authentiques syndromes de sevrage prolongés. (36, 37, 38)

Les consommateurs chroniques sont-ils dépendants à cause de la survenue d'un syndrome de sevrage ou d'un rebond ou d'une rechute de la maladie ou à cause de la peur de la dépendance ? Si elles n'ont pas tenté de les arrêter, pourquoi ? Pour des raisons pratiques, nous regrouperons toutes les manifestations désagréables survenant à l'arrêt du médicament sous le nom de syndrome de sevrage. On ne connaît pas la proportion d'usagers chroniques anxieux ou insomniaques chroniques, ni la proportion ou le devenir des patients qui ont un rebond de leur pathologie initiale.

FREQUENCE

Selon différentes études, 5 à 45% des consommateurs prenant des benzodiazépines depuis plus de 4 semaines vont développer une dépendance suffisante pour être incapables d'arrêter le traitement au terme de la durée prévue. (27) Il est donc important de préciser que la majorité des usagers prenant des benzodiazépines ne développerait de syndrome de sevrage à l'arrêt. Selon Marriott et Tyrer, le tapage médiatique sur la dépendance aux tranquillisants serait à l'origine d'une perception négative des benzodiazépines et même d'un effet nocebo, effet nocebo bien démontré par des études en double-aveugle montrant un syndrome de sevrage chez des patients pensant être sevrés alors qu'ils ne l'étaient pas en réalité. (29)

MECANISME(2, 3)

On explique la dépendance par la modification des récepteurs GABA des benzodiazépines exposés de façon chronique aux benzodiazépines (moins de récepteurs, récepteurs moins sensibles=down regulation). L'arrêt de l'exposition aux benzodiazépines entraînerait des modifications d'autres récepteurs(GABA, adrénérgiques) responsables des manifestations de sevrage. D'autres hypothèses ont été avancées pour expliquer la dépendance aux benzodiazépines. Les benzodiazépines sont des substances qui agissent sur les récepteurs GABA, en se fixant sur un sous-récepteur aux benzodiazépines. Ces récepteurs aux benzodiazépines existeraient sans qu'il existe de ligands endogènes ou endobenzodiazépine. Comme d'autres avaient cherché les endorphines, on a recherché des endotranquillisants . La découverte d'endozépines et d'endobenzodiazépines reste l'objet de controverse. La question est également de savoir si ces substances sont d'origine endogène ou exogène et si on peut expliquer la survenue d'une dépendance par une carence en endozépines, qu'elle soit d'apport ou de synthèse.

Lemoine P cite de nombreuses études animales dont il ressort que la dépendance physiologique est très difficile à obtenir et qu'elle serait obtenue au mieux avec des produits à action précoce et brève administrés longtemps et en continu.

Le mécanisme de dépendance reste donc inexpliqué du point de vue cellulaire et chimique. .

DESCRIPTION

De nombreux questionnaires ont été évalués pour tenter d'approcher au mieux le syndrome de sevrage.

Les symptômes de sevrage les plus communs sont listés ci-dessous (dans un ordre approximatif de spécificité, d'après Tyrer) :

- crise comitiale
- secousse myoclonique
- délire psychotique paranoïde
- confusion
- hallucinations visuelles et auditives
- prurit
- sensation vertigineuse
- acouphènes
- paresthesies
- dépersonnalisation, déréalisation (altération de la conscience de soi et de l'environnement)
- nausées, anorexie
- céphalées persistantes
- goût anormal (métallique)
- dépression
- troubles de la concentration
- distorsion perceptuelle olfactive
- tremblements
- palpitations
- sueurs
- syndrome grippal

Afin de distinguer les symptômes liés à l'anxiété de ceux liés à un syndrome de sevrage, une échelle a été évaluée puis validé par Lader. Les signes les plus souvent retrouvés lors d'un sevrage par les anxiolytiques sont la fatigue physique, les céphalées, les vertiges, les tremblements; d'autres symptômes cependant sont évalués par cette échelle de sevrage. (1)

Si nous comparons l'échelle de sevrage de Lader à l'échelle d'anxiété d'Hamilton, il existe quelques points communs :

- Fatigue physique : pour Hamilton, ils'agit de douleurs et courbatures musculaires, voire de raideur musculaire ; ici le patient est fatigué avec besoin de s'allonger.
- Perturbation du sommeil : dans le cas d'un sevrage, le sujet ne peut dormir sans hypnotiques ou très mal malgré les hypnotiques.
- Céphalées : elles sont assez spécifiques d'un sevrage aux benzodiazépines chez des malades habituellement peu sujets à ce symptôme. Chez la plupart des malades, les céphalées disparaissent à la prise de la benzodiazépine induisant la dépendance .

- Vertiges : ces symptômes ne sont pas mentionnés dans l'échelle d'Hamilton qui insiste plutôt sur le tintement d'oreilles, la vision brouillée et les bouffées de chaleur ou de froid.
- Symptômes orthostatiques : ils sont particuliers au syndrome de sevrage et correspondent à une hypotension orthostatique assez inhabituelle dans l'anxiété. L'échelle d'Hamilton fait mention de sensations syncopales.
- Palpitations : ils'agit de symptômes cardiovasculaires retrouvés chez l'anxieux.
- Tremblements : ils apparaissent aussi dans l'échelle d'Hamilton mais en cas de sevrage leur ampleur est plus importante et comparable à ceux retrouvés en cas de sevrage alcoolique.
- Sudation : cet item n'apparaît pas clairement dans l'échelle d'Hamilton si ce n'est dans les symptômes du système nerveux autonome (tendance à la sudation).
- Sécheresse buccale : là encore cet item n'apparaît dans l'anxiété qu'au milieu des troubles du système nerveux autonome.
- Constipation : ce n'est qu'un des signes digestifs de l'échelle d'Hamilton.
- Troubles de la miction : dans l'anxiété, il s'agit plutôt de mictions fréquentes.

Cette échelle paraît intéressante, utilisée en parallèle avec celle d'Hamilton pour mettre en évidence le potentiel de dépendance d'une molécule ou pour mettre en évidence des syndromes de sevrage chez des patients traités par anxiolytiques pour lesquels l'arrêt du traitement est problématique.

FACTEURS DE RISQUE

On peut distinguer les facteurs liés au traitement(molécule, demi-vie, posologie, durée du traitement, modalités du sevrage) des facteurs liés à l'usager(âge, sexe, facteurs psychologiques).

Molécule(25)

Certaines molécules auraient un potentiel plus dépendogènes que d'autres indépendamment de leur demi-vie. Pour Tyrer, les molécules les plus à risque de dépendance seraient l'alprazolam, le lorazépam et le triazolam. Tyrer avance outre l'explication pharmacocinétique une explication pharmacodynamique, certaines molécules ayant une plus grande affinité pour les récepteurs des benzodiazépines. Mais ce potentiel dépendogène n' a pas été confirmé.

Concernant le flunitrazépam et son usage chez les toxicomanes, il semble qu'il n'induit pas plus de dépendance que les autres molécules d'autant plus que sa demi-vie est longue. Le flunitrazépam ne serait plus utilisé par les toxicomanes que du fait de sa notoriété !(2)

Demi-vie(2, 3, 27, 29, 31, 33)

Les molécules à demi-vie courte sont susceptibles d'entraîner un syndrome de sevrage plus rapide et plus marqué en cas de sevrage abrupt (comparaison diazépam-chlordiazépoxyde vs alprazolam-lorazépam dans 2 groupes sevrés abruptement) mais il n'existe pas de différence en cas de sevrage progressif. Le syndrome de sevrage des benzodiazépines à demi-vie longue apparaîtrait de façon plus retardée, serait moins intense, mais plus prolongé tandis que le sevrage des benzodiazépines de demi-vie courte apparaîtrait plus rapidement, serait plus intense, mais aussi plus court. (3) Pour d'autres, c'est plus le délai d'action de la molécule que sa demi-vie qui est responsable de la dépendance. Une molécule sera en effet plus recherchée si elle est rapidement agréable. (2)

Durée(2, 3, 27, 29, 31, 33)

Il est plus probable qu'un patient qui a pris des benzodiazépines pendant une longue période devienne dépendant qu'un patient qui en prend depuis peu de temps. Les études chez l'animal montrent qu'en effet que la dépendance aux benzodiazépines est fonction de la dose utilisée et de la durée d'imprégnation; (rappelons cependant que la dépendance est difficile à obtenir chez l'animal car les benzodiazépines sont des produits faiblement addictifs, étant donné la théorie généralement admise selon laquelle les substances génératrices de dépendance agissent par l'intermédiaire des récepteurs dopaminergiques, sur lesquels les benzodiazépines ne sont pas directement actives). (2) Cependant la durée du traitement au-delà de laquelle la dépendance survient n'a pu être déterminée de façon précise. Il est prouvé qu'au-delà de 4 à 6 semaines de traitement par benzodiazépine, un arrêt brutal provoque un rebond d'anxiété ou d'insomnie (ce qui ne survient pas avec un placebo ou la buspirone). Ce rebond est similaire au syndrome de sevrage observé après un traitement plus long et diffère seulement dans son intensité. En fait ce n'est pas le risque de dépendance qui est directement proportionnel à la durée du traitement mais plutôt l'intensité du syndrome de sevrage. Et même, ce qui semble le plus important, c'est la dose cumulée de benzodiazépines prise au cours de la vie. Une dépendance surviendra de façon plus probable chez un patient qui prend une forte dose pendant un certain temps que chez un patient qui en prend à plus faible dose depuis plus longtemps ou de façon occasionnelle. Plus précisément, c'est parce qu'ils développent des réactions de sevrage très précoces à chaque tentative d'interruption que certains sujets deviennent consommateurs chroniques, faute de pouvoir s'arrêter à temps sans subir un syndrome de sevrage. En d'autres termes « ce n'est pas parce que l'on continue que l'on ne peut s'arrêter mais c'est parce que l'on ne peut s'arrêter que l'on continue ».

Posologie

Il n'y a pas de différence fondamentale entre les symptômes de sevrage des patients prenant de fortes doses et ceux des patients prenant de faibles doses mais le syndrome de sevrage est tout de même plus intense après des doses suprathérapeutiques (usage toxicomaniaque). Dans le cadre d'un usage thérapeutique, il est également plus probable de souffrir d'un syndrome de sevrage à dose élevée qu'à dose faible, sans que cela ait été démontré de façon significative.

Modalités du sevrage(2, 3, 27, 29, 31, 33)

Il est prouvé qu'un sevrage progressif des benzodiazépines à demi-vie courte permet de diminuer la durée et l'intensité du syndrome de sevrage. Cependant, le sevrage progressif des benzodiazépines quelles qu'elles soient n'empêche pas complètement l'apparition d'un syndrome de sevrage. (3) Par contre, il n'existe pas de consensus quant à la vitesse du sevrage.

Age et sexe

Les études sont contradictoires concernant ces facteurs de risque de syndrome de sevrage.

Personnalité(2, 3, 29, 33, 34)

Curieusement, alors que ce sont les facteurs de personnalité qui semblent les plus importants dans la survenue d'une dépendance, ce sont ceux qui ont été le moins étudiés (sans doute parce que plus difficiles à étudier).

L'importance du facteur personnalité est illustré ci-dessous (d'après Marriott et Tyrer, 29)

Tyrer et ses collaborateurs ont démontré en particulier qu'une personnalité de type passif-dépendant telle que définie dans le DSM3R ou IICD 10 est beaucoup plus fréquente dans le groupe de patients qui deviennent dépendants. (33)

Rickels et al. (dans Woods et al.)ont chercher à corrélér certains facteurs de personnalité à l'intensité du syndrome de sevrage; les auteurs ont utilisés une sous-échelle du MMPI(Minnesota Multiphasic Personal Inventory) baptisée échelle de dépendance comportant des items psychocomportementaux et ont démontré la relation entre le conformisme et l'intensité du syndrome de sevrage. Le conformisme était également un facteur prédictif de la placebo sensibilité. (3)Le MMPI ou inventaire multiphasique de personnalité du Minnesota est un questionnaire utilisé par les psychologues à des fins de recherche, d'orientation, de sélection ou dans le champ de la clinique. Ses 550 items en font un outil d'exploration des multiple aspects de l'individu. Y a-t-il pour autant un portrait-robot de la personne à risque ?Les personnes à risque sont peut-être les « chercheurs de sensation », ceux qui ne supportent pas la moindre frustration ou le moindre inconfort, ont besoin de satisfaction immédiate, ont un manque à combler, ceux qui non seulement sont angoissés mais de plus ne tolèrent pas leur angoisse. Quelle est la frontière entre angoisse tolérable et angoisse intolérable ?(angoisse normale et pathologique ?)Que penser de la satisfaction immédiate des désirs dans la survenue ultérieure de cette intolérance au stress ?Comment acquérir les mécanismes de défense permettant de supporter ses angoisses ?

1. 9 interactions et contre-indications (annexe 4)

Concernant les interactions, elles sont peu nombreuses, surtout avec les médicaments d'usage courant en médecine générale. La plus importante et sans doute la plus fréquente est l'interaction avec l'alcool. A signaler, les interactions du diazépam avec les prokinétiques et la phénytoïne et les interactions du triazolam avec certains antifongiques, certains macrolides et certaines antiprotéases.

Assez curieusement, il est rarement précisé une interaction médicamenteuse entre 2 benzodiazépines (il est souvent précisé qu'il existe une interaction entre la benzodiazépine et les anxiolytiques autres c'est-à-dire captodiamine, carbamates, etifoxine sans précision sur les interactions benzo-benzo).

Pour ce qui est des contre-indications, les contre-indications absolues sont rares : les plus fréquentes à rechercher sont l'insuffisance hépatique sévère, l'insuffisance respiratoire sévère et le syndrome d'apnée du sommeil. Les contre-indications relatives sont plus nombreuses et font discuter la balance risques sur bénéfices : insuffisance respiratoire ou hépatique non sévère, personne âgée, insuffisance rénale : réduire la posologie de moitié par exemple; chez l'enfant, l'utilisation est déconseillée du fait du risque accru de réactions paradoxales; en cas

de grossesse, les benzodiazépines peuvent être prescrites pendant le premier trimestre si nécessaire; en cas d'allaitement, l'enfant subit les effets sédatifs.

Les benzodiazépines sont déconseillées chez les utilisateurs et conducteurs de machine du fait de leur effet sédatif.

1. 10 tolérance(3, 39, 40)

Qu'en est-il de la tolérance de l'organisme envers les benzodiazépines, c'est-à-dire de la moindre sensibilité que ce soit à ses effets recherchés ou indésirables ?

Il semble qu'une tolérance à l'effet hypnotique se développe plus rapidement qu'une tolérance à l'effet anxiolytique. D'après Benoit O, avec de nombreux hypnotiques benzodiazépiniques, on observe une diminution du sommeil lent profond, voire du sommeil paradoxal, c'est-à-dire des 2 stades du sommeil jugés habituellement les plus indispensables. Des études transversales comparant le sommeil d'insomniaques chroniques prenant depuis plus de 6 mois un traitement hypnotique régulier à celui d'insomniaques du même âge ne prenant pas de traitement hypnotique montrent que le sommeil des premiers est significativement plus mauvais que celui des seconds. (40)

Concernant l'effet anxiolytique, il semble que la tolérance se développe lentement et de façon limitée.

Pour ce qui est de la tolérance envers les troubles cognitifs, il existe de grandes variations dans le développement de cette tolérance que ce soit selon les individus ou selon les tâches. Il est démontré que les usagers chroniques présentent des troubles de mémoire dans une période brève qui suit la prise.

L'efficacité à long terme des benzodiazépines n'a pas été établie. Le traitement est souvent poursuivi uniquement pour éviter les désagréments du syndrome de sevrage. Les doses sont rarement augmentées en dépit du phénomène de tolérance, restant dans la fourchette thérapeutique recommandée.

2 POURQUOI ESSAYER UNE METHODE DE SEVRAGE EN MEDECINE GENERALE ?

Parce que les benzodiazépines sont prescrites et surtout renouvelées en majorité par les médecins généralistes :

2. 1 Epidémiologie (43 à 51)

Evolution des vente de psychotropes :

D'après le rapport Zarifian, l'évolution des ventes de psychotropes, en nombre de boites vendues, montre une discrète tendance à la hausse avec une évolution moyenne de 1. 10% par an entre 1990 et 1994. Sur la même période, la classe des tranquillisants a connu une baisse en moyenne de 1. 74% par an, les hypnotiques sont restés stables avec une baisse moyenne de 0. 52%par an, les neuroleptiques sont aussi restés stables avec une baisse moyenne de 0. 33%. L'augmentation du nombre de boites vendues est due à l'augmentation des ventes d'antidépresseurs, +5. 63%par an en moyenne.

L'évolution en chiffres d'affaires sur la même période est la suivante : hausse des dépenses en psychotropes de 6. 13% en moyenne par an se décomposant comme suit : tranquillisants – 0. 69%, hypnotiques +3. 61%, neuroleptiques +2. 44%, antidépresseurs +9. 63%.

Place des benzodiazépines au sein des psychotropes :

-Si on considère les ventes de médicaments par unité : le Temesta® est 10è, le Lexomil® 22è et le Prozac® 24è

-Si on considère les ventes de médicaments en chiffres d'affaire, le Prozac® est 2è , juste après le Mopral®

-Si on considère les ventes de médicaments en prescription, le Lexomil® est 5è, le Temesta® 7è et le Prozac® 17è. (41)

Il s'est vendu en 1994 en France très exactement 79 606 700 boites de tranquillisants et 67 046 500 boites d'hypnotiques. A titre de comparaison, il s'est vendu 42 725 600 boites d'antidépresseurs et 22 229 000 boites de neuroleptiques. Parmi les tranquillisants, les 6 produits les plus utilisés sont des benzodiazépines et représentent 70. 8 % du marché.

Même si les benzodiazépines font partie des psychotropes les moins onéreux, le volume de prescription est tel, qu'elles occasionnent un coût important pour la collectivité, alors que rien n'est sûr concernant leur efficacité à long terme, et qu'elles sont le plus souvent renouvelées dans un contexte de dépendance, ce qui semble peu justifiable du point de vue médical.

En reprenant l'étude du CREDES 1991-92 de Th Lecomte et V Paris, sur la consommation pharmaceutique en Europe, il ressort que la consommation française de tranquillisants et hypnotiques qu'on peut grossièrement assimiler aux benzodiazépines est 2 à 4 fois supérieure à celle de l'Italie, de la RFA et du Royaume-Uni.

Consommation d'hypnotiques et de tranquillisants en nombre de DDD/1000 personnes/jour (DDD=Daily Defined Dose)

Pays	RFA	France	Italie	Royaume-Uni
hypnotiques	17. 4	49. 9	19. 7	22. 3
tranquillisants	12. 6	69. 2	28. 9	7. 1
total	30	119. 1	48. 6	29. 4

Il convient de rester prudent dans la comparaison de données d'un pays à l'autre. Il est difficile de comparer sur un même plan des pays aux systèmes de soins différents, aux données culturelles différentes. (place importante de la phytothérapie en Allemagne, délivrance des médicaments hospitalière plus fréquente en Grande-Bretagne). (41, 42, 43)

L'étude IMS (Institut Médico-Statistique (à la demande du SNIP) avait permis une étude du marché des benzodiazépines dans différents pays(Belgique, Finlande, Royaume-Uni, Italie, Pays-Bas, Allemagne et Etats-Unis)entre 1982 et 1989. La consommation française de benzodiazépines est environ 3 fois supérieure à celle de l' Allemagne ou du Royaume-Uni. L'évolution est significative : la consommation baisse de 32 % au pays-Bas, de 47% en RFA, et de 57% au Royaume-Uni, tandis qu'en France, elle s'élève légèrement entre 1981 et 1987, puis se stabilise.

Le rapport Legrain (ou rapport du groupe de réflexion du SNIP=Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique) citait dans l'une des ses conclusions : « Au total, les différentes études comparables donnent des résultats concordants sur la consommation globale des tranquillisants et des hypnotiques en France. Entre 25 et 30% des Français ont consommé un de ces produits au moins une fois dans l'année écoulée. La moitié des consommateurs en a un usage occasionnel(prise irrégulière de moins d'un mois). Environ 25 à 30 % des consommateurs utilisent les tranquillisants et hypnotiques d'une façon chronique(quasi quotidiennement depuis plus d'un an). » (44)

A la suite du rapport Legrain 1990 sur la consommation de tranquillisants et hypnotiques, les durées de prescription ont été limitées (12 semaines pour les anxiolytiques, 4 semaines pour les hypnotiques).

Une enquête nationale a été menée par le service médical du régime général de l'assurance maladie (CNAMTS 1993C Megnigbeto, P Finder, M Ricatte) sur « le comportement des

médecins et pharmaciens face à la limitation réglementaire de la durée de prescription des anxiolytiques et des hypnotiques en mai 1993 », qui s'est particulièrement intéressée au problème des anxiolytiques et hypnotiques. Celle-ci montre que :

Près de 15% des ordonnances comportent au moins un anxiolytique ou un hypnotique. 83% de ces ordonnances sont rédigées par un généraliste contre 70 % toutes ordonnances confondues. Parmi les produits anxiolytiques et hypnotiques prescrits, près de 70 % sont des anxiolytiques.

Concernant les anxiolytiques, le TEMESTA® et le LEXOMIL® sont les spécialités les plus prescrites, respectivement 3^e et 5^e médicaments les plus prescrits parmi tous les médicaments. Dans 70% des cas, ils sont prescrits seuls.

Concernant les hypnotiques, l'IMOVANE®, le STILNOX® et le ROHYPNOL® sont les spécialités les plus prescrites (58% des hypnotiques). Ils sont prescrits seuls dans 60% des cas.

Il y a significativement plus de médicaments sur une ordonnance lorsque celle-ci comporte un anxiolytique ou un hypnotique. Concernant la prescription d'anxiolytique ou d'hypnotique à proprement parler, la posologie est mentionnée dans 87% des cas, la durée de la prescription dans 61% des cas, le nombre de boîtes dans 38% des cas. 10% des prescriptions d'anxiolytiques ou d'hypnotiques ne mentionnent que le nombre de boîtes. Les ordonnances d'antibiotiques sont significativement mieux rédigées que les ordonnances d'anxiolytiques et d'hypnotiques .

Concernant la durée de prescription, les médecins ont respecté les règles dans 78. 5% des cas(l'étude ne fait pas état des renouvellements)(50)

Une étude du CREDES sur la santé et les soins médicaux réalisée entre 1991 et 1992 par C Sermet sur un échantillon de 12000 ménages (21500 personnes) suivis chacun pendant 12 semaines nous fournit de précieuses informations sur la consommation d'anxiolytiques et d'hypnotiques en France.

En 12 semaines, 11% de l'échantillon effectue au moins un achat d'anxiolytique ou d'hypnotique. Ces produits représentent 2. 7% de la dépense pharmaceutique.

58% des adultes ayant acquis un anxiolytique ou un hypnotique déclare en consommer régulièrement (au moins une fois par semaine depuis au moins 6 mois). Près de 8 personnes sur 10 consomment des anxiolytiques et 5 sur 10 des hypnotiques

La consommation est principalement féminine et augmente avec l'âge. Chez les enfants, les garçons consomment plus que les filles puis la tendance s'inverse à partir de la classe 16-39

ans. Entre 65 et 79 ans une femme sur 3 et plus d'un homme sur 5 ont acheté au moins une fois des anxiolytiques ou des hypnotiques.

Pour ce qui est de la consommation régulière, elle devient prépondérante chez les plus de 40 ans (60 à 70 % des consommateurs). Le taux de consommateurs réguliers progresse d'ailleurs avec l'âge, de 1.3% chez les 16-39 ans à 25 % chez les plus de 80 ans.

Le consommateur régulier acquiert en moyenne 14.4 boîtes par an. Les consommateurs réguliers dépensent 68 % de la dépense totale d'anxiolytique et d'hypnotique. (47)

Ces données sont retrouvées par une enquête SOFRES réalisée en 1990 à partir d'un échantillon national représentatif de la population française qui montre que le pourcentage d'utilisateurs réguliers est influencé par le sexe(8% chez les femmes contre 5% chez les hommes)et par l'âge(17% d'utilisateurs réguliers chez les 65 ans et +, 12% chez les 55-64, et seulement 2% chez les moins de 45 ans). Par contre l'utilisation occasionnelle est peu âge dépendante.

Pour ce qui est des motifs de consommation, la dépression, les troubles du sommeil et l'anxiété sont les principaux motifs de consommation. Les anxiolytiques sont prescrits de préférence en cas de dépression(37%), puis en cas d'anxiété(26%), enfin en cas de troubles du sommeil(22%).

Ce qui favorise la consommation d'anxiolytiques et d'hypnotiques :

-Un mauvais état de santé d'autant plus que le pronostic est mauvais

-Une invalidité d'autant plus que le degré est élevé

-L'isolement et les difficultés familiales, situations non désirées (veuvage) ou instables (instance de divorce), le chômage et les difficultés d'insertion professionnelle génèrent une forte consommation de ces produits ; ainsi les chômeurs ont un fort taux de consommation ; paradoxalement, cet effet du chômage ne se fait pas sentir chez les femmes, elles consomment plutôt des antidépresseurs.

-L'échelle sociale(catégorie socio-professionnelle, revenus, diplômes). Les écarts observés traduisent une spécificité des anxiolytiques et hypnotiques : les ouvriers et employés, les non-diplômés et les revenus modestes consomment plus souvent ces produits que les cadres supérieurs et les professions intellectuelles alors que les cadres sont plus souvent surconsommateurs de pharmacie que les milieux ouvriers. La consommation de pharmacie augmente avec les revenus et la consommation d'anxiolytiques et d'hypnotiques augmente avec le bas niveau socio-économique. (44)

Enquête sur la prescription des benzodiazépines dans la circonscription de Haguenau en 1991 : cette enquête réalisée dans le cadre de la CNAM par JJ Zamperini et M Trutt a été publiée

dans la Revue Médicale de l'Assurance Maladie en 1993. Cette enquête se proposait de répondre à 3 questions :

Qui sont les prescripteurs ? Qui sont les consommateurs ? Quelles sont les indications ?

Sur la première phase de l'enquête, qui portait sur la totalité des prescriptions remboursées pendant 3 jours fin 1991 :

91. 5% des prescriptions sont faites par des généralistes. Une fois sur deux, le prescripteur actuel n'est pas celui qui a initié le traitement. Le changement de prescripteur correspond souvent à un changement de généraliste. 13% des traitements ont été initiés lors d'une hospitalisation.

Les consommateurs réguliers (plus d'un an) représentent plus de 86% de l'échantillon. 55. 3% des consommateurs ont 60 ans et plus. 62% sont des femmes.

Les hypnotiques représentent 26. 2% des prescriptions, les anxiolytiques 73. 8%. Dans 83. 5%, les benzodiazépines sont prescrites en monothérapie, dans 15. 3% des cas en bithérapie et dans 1. 2% des cas en trithérapie. le TEMESTA® représente 27. 9% des prescriptions.

La deuxième phase de l'enquête concernait les consommateurs ayant débuté le traitement en 1991.

88. 2% des prescriptions sont faites par les généralistes. Dans 89 % des cas, il s'agit d'une monothérapie. Il existe un flou dans les indications : dans 40 % des cas, il n'y a pas de diagnostic posé. Des anxiolytiques sont prescrits seuls pour traiter des syndromes dépressifs.

Il est très difficile de savoir pour quel diagnostic, quels symptômes et dans quelles conditions ces médicaments sont prescrits. Des panels comme le DOREMA fournissent bien quelques indications, mais les conditions méthodologiques ne permettent pas de généraliser. De manière très approximative, on pense que dans 60% des cas environ, la prescription s'effectue pour des troubles anxieux, des troubles de la personnalité, des pathologies organiques ou d'autres troubles neuropsychiatriques. On ne dispose d'aucune information pour 15 % des cas environ.

Les règles de prescriptions sont-elles respectées ?

Au cours de la deuxième phase d'enquête (prescriptions de benzodiazépines initiées courant 1991), on remarque que dans 38 % des cas la posologie n'est pas précisée. Au bout de 7 mois, le traitement est poursuivi dans 45 % des cas. Plus de 10% des nouveaux consommateurs entreraient chaque année dans le groupe des consommateurs réguliers (depuis plus d'un an). Par rapport à 1984, le pourcentage de consommateurs réguliers de benzodiazépines a régulièrement augmenté, même si la consommation globale est restée stable ou a diminué légèrement.

Si non quelles sont les causes de non-respect ?

Dans un nombre non négligeable de cas, l'arrêt du traitement est impossible par phénomène de rebond ou de sevrage. Dans 56. 8% des cas, l'assuré a demandé explicitement la prescription.

Toutes ces données montrent que les obligations légales de limite de la durée de prescription issues du rapport Legrain ont eu peu d'impact sur les habitudes de prescriptions et de consommations . (48)

2 études plus modestes réalisées par des médecins généralistes à 8 ans d'intervalle retrouvent des résultats superposables :

Etude de S Marquet 1989-90 : 6 médecins généralistes ont étudiés 460 prescriptions de benzodiazépines sur 2 mois : 69. 8% des prescriptions concernait des femmes, la prescription progressait avec l'âge, 53% des prescriptions étaient à visée hypnotique, 42% à visée anxiolytique, la prescription était au long cours (plus de 1 mois) dans 76 % des cas, les produits les plus prescrits étaient le lorazépam puis le bromazépam, les prescriptions concernaient souvent les femmes au foyer, les chômeurs, les retraités et les autres inactifs. (45)

Etude de E Klein 1998 : questionnaire adressé à 50 médecins généralistes et analyse de 336 ordonnances contenant des hypnotiques choisies au hasard parmi celles reçues par la CPAM de Nancy sur 1 mois; l'analyse des modalités de prescription et de consommation a révélé une prévalence des consommateurs d'hypnotiques de 7% en Meurthe et Moselle avec une nette prépondérance des femmes et des personnes de plus de 60 ans. L'incidence était de 1% et le taux de renouvellement des prescriptions était important(84%) avec 69% depuis plus de 1 an. Les hypnotiques apparentés aux benzodiazépines(zolpidem et zopiclone) étaient les plus prescrits et 7. 5 à 9. 5% des prescriptions ne respectaient pas les recommandations. (49)

Peu d'études évoquent la consommation en dehors du milieu ambulatoire :

-la consommation chez les sujets de plus de 65 ans a été étudiée sur la cohorte PAQUID entre 1988 et 1995 dans la Gironde et la Dordogne. Parmi les sujets vivants à domicile, 31. 9% consomment des benzodiazépines; près de 20% des consommateurs sont des consommateurs réguliers ; 14. 5% des consommateurs en consomment deux. Parmi les sujets vivants en institution, 42. 9% consomment des benzodiazépines. (51)

-en ce qui concerne la consommation en milieu hospitalier, Pelissolo et coll. signalent un taux élevé de prescriptions qui peut concerner plus de 30 % des patients, non seulement en milieu psychiatrique mais aussi au sein d'autres disciplines comme la médecine interne. Le

pourcentage de consommateurs est moins élevé au moment de la sortie de l'hôpital qu'à l'entrée et en cours d'hospitalisation. (46)

2. 2 Tentatives d'explication de la forte consommation française par rapport à d'autres pays européens(53 à 57, 74)

Il est difficile d'envisager les responsabilités individuelles des différents acteurs qui constituent le système de santé (industrie pharmaceutique, organismes sociaux, médecins et pharmaciens, patients, médicaments) car ces responsabilités sont étroitement intriquées. et sans doute serait-il aussi difficile d'expliquer cette consommation par des approches politique, économique, pharmacologique ou psychologique car ces différents facteurs s'entremêlent aussi. Néanmoins, on peut tenter d'expliquer l'absence de diminution de la consommation par le système de rémunération à l'acte : ce type de rémunération est fondé sur une vision ponctuelle, technique et pharmaceutique de la médecine (une plainte, une maladie, un médicament) qui ne permet pas la prise en charge globale et durable des pathologies chroniques, ni la prévention ou le dépistage-qui sont des entreprises de longue haleine-dans le cadre de la Santé Publique . Le dernier avenant à la convention qui lie les médecins généralistes et la caisse maladie fait reculer cette conception avec la mise en place de contrat de Santé publique et d'un forfait mensuel pour les généralistes participant à la coordination des soins palliatifs.

2. 3 Mesures réglementaires concernant la prescriptions de benzodiazépines

Suite au rapport Legrain, par l'arrêté du 7/10/1991, les pouvoirs publics ont limité la durée de prescription des benzodiazépines à 12 semaines pour les anxiolytiques, 4 semaines pour les hypnotiques, 2 semaines pour le triazolam ; il n'existe en revanche aucune contrainte pour le renouvellement des ordonnances, ce qui est facilité par les propriétés pharmacologiques des benzodiazépines.

En 1993 sont en mises en place les RMO (Références Médicales Opposables) dont le double objectif était la maîtrise des dépenses de santé et l'amélioration de la qualité des soins. Elles ne furent appliquées qu'à partir de 1995.

Extrait du JO du 5 mars 1995 :

«1-II n y a pas lieu d'associer deux benzodiazépines pour un traitement anxiolytique.

2-II n'y a pas lieu d'associer deux hypnotiques.

3-II n'y a pas lieu de prescrire des anxiolytiques et/ou des hypnotiques sans tenir compte des durées de prescription maximales réglementaires (incluant la période de sevrage et avec réévaluation régulière) : 12 semaines pour les tranquillisants, 4 semaines pour les hypnotiques, 2 semaines pour le triazolam.

4-II n'y a pas lieu d'initier une prescription d'anxiolytique ou d'hypnotique sans respecter les posologies officielles recommandées et sans débiter par la posologie la plus faible possible.

5-II n'y a pas lieu de reconduire systématiquement sans réévaluation une prescription d'anxiolytique ou d'hypnotique »

Ces RMO ont été reconduites telles quelles le 14/11/1998

Eles ne sont plus opposables depuis l'année 2000 mais restent d'actualité au même titre que celles issues de l'ANAES.

En mars 2001, le service des recommandations et références professionnelles de l'ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé) publiait ses recommandations pour la prise en charge en ambulatoire du trouble anxieux généralisé chez l'adulte (annexe 5).

L'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) a elle aussi émis des communiqués et pris des mesures :

Certaines benzodiazépines hypnotiques ont été retirées du marché : HALCION 0.5® en 1987, HALCION 0.25® en 1991, ROHYPNOL 2® en 1996. Les autres benzodiazépines ont été maintenues sur le marché sous surveillance des CEIP (Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance).

Le LYSANXIA 40® a été déremboursé en 1998. Le ROHYPNOL 1® a fait l'objet de mesures spécifiques : restriction d'indication thérapeutique aux « troubles sévères du sommeil » en 1996, modification de la formule en 1998, réduction de la taille du conditionnement en 1999 (boîtes de 20 remplacées par des boîtes de 14 et de 7). Résultat : la consommation de ROHYPNOL® a baissé de 40 % entre 1997 et 1999. L'appétence restant grande pour les toxicomanes, les conditions de prescription et de délivrance des stupéfiants lui ont été appliquées en 2001 : prescription écrite en toutes lettres sur ordonnance sécurisée, pour une durée maximale de 14 jours avec une délivrance fractionnée de 7 jours.

Au début de l'année 2000, la rubrique « précautions d'emploi » du RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) des benzodiazépines a été modifiée pour informer sur les risques de passage à l'acte suicidaire lorsque ces médicaments sont prescrits seuls chez les patients dépressifs.

En septembre 2001, l'AFSSAPS éditait une mise au point sur les troubles du comportement liés à l'utilisation des benzodiazépines et produits apparentés ainsi qu'un rappel du bon usage des benzodiazépines (annexe 6)

3 QUI SEVRER ? QUI NE PAS SEVRER ?(2)

3. 1 Les raisons de sevrer

3. 1. 1 Désir philosophique d'indépendance

Il s'agit sans doute d'une des meilleures raisons mais les demandes spontanées ne sont pas légion. Le pronostic du sevrage est variable selon la motivation du patient.

3. 1. 2 Présence d'effets indésirables

Les troubles de la mémoire, la somnolence diurne, les chutes, la dépression respiratoire sont de bonnes raisons de sevrer même si ces effets indésirables ne sont pas toujours imputables de façon formelle aux benzodiazépines (chutes, troubles de la mémoire)

3. 1. 3 La maladie traitée est guérie, ou du moins stabilisée

L'anxiété ou l'insomnie qui motivait le traitement n'était que transitoire, mais pour le savoir, encore faut-il arrêter le traitement.

3. 1. 4 Action épuisée, phénomène de tolérance

Cf paragraphe sur la tolérance. C'est sans doute la raison la plus difficile à faire admettre, surtout concernant les hypnotiques : le patient insomniaque prenant son somnifère a l'illusion de dormir alors que l'enregistrement du sommeil est le même que sans somnifère. Cette énigme est attribuée à l'effet amnésiant des benzodiazépines(40)

3. 1. 5 Diagnostic incorrect ou incomplet. Indication à un traitement validé plus adapté

Les troubles panique et les troubles obsessionnels compulsifs peuvent bénéficier de psychothérapie de type cognitivo-comportementales et de traitements antidépresseurs.
Les troubles phobiques peuvent bénéficier de psychothérapie cognitivo-comportementales.

3. 1. 6 Désir de grossesse ou grossesse en cours

Le risque tératogène des benzodiazépines semble écarté après des années d'incertitudes par rapport au bec de lièvre ou aux malformations cardiaques. Par contre des détresses respiratoires et des syndromes de sevrage sont observés chez les nourrissons dont les mères

prenaient des benzodiazépines en fin de grossesse. D'où la recommandation de diminuer voire d'arrêter les benzodiazépines en fin de grossesse.

3. 2 Qui ne pas sevrer ?

3. 2. 1 Patients toxicomanes ou alcooliques

Il s'agit d'abord de sevrer la drogue « illicite » avant de sevrer les benzodiazépines qui ont somme toute moins d'effets indésirables que d'autres « drogues ».

3. 2. 2 Patients psychotiques

La plupart des études concernant l'utilisation des benzodiazépines chez des patients psychotiques sont disparates, hétérogènes et ne permettent pas une généralisation des résultats. Cependant, force est de reconnaître que même si on ne dispose pas d'étude probante, les benzodiazépines permettent parfois de réduire les neuroleptiques, avec un profil d'effets indésirables nettement plus avantageux.

3. 3. 3 Patients névrosés ?

Il existe certainement des patients anxieux ou insomniaques qui comme le diabétique dépend de son insuline, dépendent de leur comprimé, de leur entourage, de leur médecin, qui ont peur d'être angoissé ou insomniaque à l'arrêt de leur comprimé et qui décrivent des symptômes non répertoriés en relation avec l'arrêt du médicament (spasmes, cuisson, crampes, brûlures, etc.). Chez ces patients chez qui le sevrage a déjà provoqué des symptômes multiples, variés plus ou moins « farfelus », faut-il s'acharner à vouloir arrêter la pilule sacrée qui soulage tous les maux sans effet délétère ? Le mieux est parfois l'ennemi du bien. Ces patients ne sont sans doute pas les plus nombreux parmi les consommateurs chroniques. D'un autre côté cet attachement obsessionnel au médicament n'est-il pas une manifestation névrotique contre laquelle il conviendrait de lutter ? Peut-on tolérer cette manifestation névrotique ? En tout cas, la bataille s'annonce ardue : Schweizer et Rickels ont démontré que la persistance de syndromes anxieux ou dépressifs au début du sevrage diminuait le taux de réussite de ce sevrage. (59) Certains troubles de la personnalité (personnalité névrosée, mesurée par le score d'Eysenck, personnalité dépendante, mesurée par le MMPI-Minnesota Multiphasic Personality Inventory) diminuent aussi les chances de réussir le sevrage, indépendamment des niveaux d'anxiété et de dépression.

3. 3. 4 Patients souffrant d'acouphènes ou de vertiges

Les benzodiazépines sont régulièrement utilisées de façon empirique par les ORL en derniers recours pour traiter ces pathologies qui sont parfois très invalidantes. Il est donc difficile de proposer à un patient qui a souvent souffert longtemps de ses acouphènes ou vertiges de risquer de retrouver ces symptômes.

3. 3. 5 Patients épileptiques ou souffrant de dyskinésies tardives , de tremblement essentiel.

3. 3. 6 Patients fragiles, personnes âgées

Il est licite de ne pas « embêter » avec un sevrage les patients qui souffrent de problèmes de santé évolutifs, qu'ils soient organique ou non. Il est souhaitable de ne sevrer que les patients qui sont « stables » sur le plan somatique et psychologique.

Concernant les personnes âgées, la situation est discutable au cas par cas ; si la personne est consentante après avoir été éclairée sur les enjeux du sevrage, il paraît possible de tenter un sevrage; nombre de personnes âgées se plaignent de troubles de mémoire ou chutent régulièrement; même si ces troubles sont sans doute multifactoriels, on peut essayer d'agir sur un facteur.

Si la prise d'une dose de benzodiazépine souvent faible fait partie d'un rituel immuable auquel la personne est très attachée, et qu'elle s'en porte bien, mieux vaut ne pas insister.

Il convient donc d'examiner au cas par cas la balance avantages/inconvénients avant de décider d'un sevrage chez des personnes âgées.

4 COMMENT SEVRER LES PATIENTS DES BENZODIAZEPINES ?(2, 58 à 72)

Il existe 3 méthodes de sevrage définies de façon empirique : aucun consensus, aucune recommandation généralement admise ne permet de guider le médecin. Les questions qui se posent sont :

Quelle vitesse de réduction adopter ?

Faut-il substituer ou adjoindre un traitement à la réduction ?

4. 1 Sevrage simple :

Il doit être structuré avec une décroissance posologique définie à l'avance, afin d'éviter une prolongation inutile et souvent vouée à l'échec, mais sans être trop rigide pour ménager le confort du patient. La période de décroissance après une période de stabilisation de la posologie si nécessaire peut se faire par paliers de 25 % de la dose initiale tous les 15 jours. L'attitude générale est de réduire progressivement les doses en adaptant la cadence du sevrage à la personnalité du patient. Lemoine adopte des paliers de 3 semaines car c'est le temps de renouvellement des récepteurs GABA aux benzodiazépines. Un suivi en consultation à l'issue de chaque palier est indispensable. Une répartition de la posologie quotidienne en 3 ou 4 prises est préférable, afin d'éviter de trop brusques variations des concentrations plasmatiques sur le nyctémère. Le dernier quart de la dose est souvent le plus difficile à supprimer, et peut nécessiter des étapes supplémentaires. Le patient est averti de la nature des symptômes et de leur caractère transitoire.

La méthode utilisant des placebos décrite par Lemoine n'est pas toujours utilisable car les pharmaciens n'ont pas le droit de conditionner des principes actifs dans des gélules. Il reste cependant la méthode apparentée des boulettes de pain ou de pâte d'amande, qui peut être utile pour le sevrage des hypnotiques : la première semaine, on fait préparer (au mieux par le conjoint) 7 boulettes de pain dont 2 ne contiennent pas le somnifère, idem pour la deuxième semaine ; la troisième semaine, on fait préparer les 7 boulettes de pain dont 4 ne contiennent pas de somnifère, idem en 4^e semaine ; la cinquième semaine, on fait préparer les 7 boulettes dont 6 ne contiennent pas de somnifères, idem pour la 6^e semaine ; la 7^e semaine, on prépare 7 boulettes, aucune ne contenant de somnifère. Cette méthode nécessite une parfaite adéquation du patient qui ne doit pas différencier la boulette somnifère de la boulette placebo. Elle n'est pas non plus de façon stricte une méthode par décroissance, du fait du caractère aléatoire de la distribution, 2 boulettes placebo pouvant survenir 2 jours consécutifs. Elle

semble intéressante en cas de dépendance purement psychologique, sans symptômes physique de sevrage.

Dans l'éventualité où ce programme standard ne s'avère pas suffisant en raison de la sévérité du syndrome de sevrage, il est nécessaire de faire appel à des stratégies spécifiques, psychothérapeutiques ou médicamenteuses.

4. 2 Substitution par une benzodiazépine de demi-vie longue ou par un hypnotique apparenté aux benzodiazépine(zopiclone, zolpidem)

Dans certains cas, il peut-être utile de substituer une benzodiazépine de demi-vie courte par une benzodiazépine de demi-vie longue car le syndrome de sevrage serait moins fréquent et moins intense (il est surtout plus retardé, plus étalé et de la sorte atténué ?). Cette substitution donne par ailleurs l'avantage de pouvoir recourir aux formes buvables, beaucoup plus pratiques pour le fractionnement des doses (diazépam, prazépam). Là aussi, la hauteur et la longueur des paliers sont à définir à l'avance, tout en sachant qu'il est toujours possible de modifier la hauteur et la longueur de ces paliers en fonction des symptômes ressentis par le patient. Il existe des tables de correspondance facilitant ces substitutions(66)

Lemoine utilise volontiers le clonazépam car :

Ce médicament n'est pas classé comme anxiolytique mais comme anti-épileptique, les patients ne connaissant pas ce médicament voudront peut-être s'en sevrer plus rapidement.

La demi-vie de 32 h est suffisamment longue pour permettre le sevrage progressif.

Le clonazépam existe sous forme de gouttes buvables.

Cette utilisation du clonazépam est hors AMM et engage la responsabilité de celui qui la pratique.

Concernant les hypnotiques, y a-t-il intérêt à les substituer par du zopiclone ou du zolpidem ?

Ces molécules ont le même mode d'action que les benzodiazépines (facilitation de la transmission GABAergique) tout en se fixant sur un récepteur différent. Elles ont les mêmes propriétés pharmacologique que les benzodiazépines(hypnotique, anxiolytique, anti-convulsivante, myorelaxante). Elles ont une demi-vie moyenne (5 à 7 h). Elles exposent au même problème de dépendance et de syndrome de sevrage que les benzodiazépines. Leur seul intérêt : elles n'altéreraient pas le sommeil paradoxal.

Lemoine conseille cependant d'utiliser la zopiclone en substitution progressive pour sevrer les patients d'hypnotiques benzodiazépiniques. Il serait alors plus facile de sevrer la zopiclone et même pour ceux qui ne parviennent pas à arrêter la zopiclone, la qualité de leur sommeil en

serait améliorée. Par contre, pour arrêter le triazolam, il recommande une substitution brutale par zopiclone du fait des caractéristiques pharmacocinétiques du triazolam.

4. 3 Traitement adjuvants contre les symptômes de sevrage

A partir de résultats expérimentaux obtenus chez l'animal , puis chez l'homme, certains auteurs ont proposé des traitements médicamenteux pour faciliter le sevrage des benzodiazépines. Ils doivent naturellement être conçus comme des traitements d'accompagnement prescrits pour une durée limitée et n'exposant pas à un risque de dépendance propre. Diverses substances ont été essayées avec des résultats variables. Il semble que le propranolol (par atténuation des symptômes bêta-adrénergiques), la clonidine (par atténuation des symptômes alpha-adrénergiques), la progestérone(par des métabolites apparentés aux barbituriques)et le flumazénil (antagonistes des benzodiazépines agissant par upregulation des récepteurs) n'influencent pas le taux de réussite des sevrages, même s'ils atténuent certains symptômes de sevrage.

L'utilisation de la buspirone dans le syndrome de sevrage des benzodiazépines reste controversée.

Le valproate de sodium , la carbamazépine(par action sur le système GABA ergique), l'imipramine, la trazodone et la fluvoxamine (antidépresseurs) ont montré qu'ils pouvait améliorer le taux de réussite des sevrages. Reste à déterminer le profil d'effets indésirables de ces traitements par rapport à la poursuite du traitement par benzodiazépines. Les antidépresseurs tricycliques doivent être maniés avec prudence dans ce contexte du fait du risque convulsif.

Si on utilise un traitement adjuvant, il doit être mis en place une à deux semaines avant le début de la réduction de la dose.

Sont également utilisés de façon plus ou moins empirique et/ ou font l'objet d'étude : la cyamémazine, l'hydroxyzine, la miansérine, la mélatonine et des placebos impurs tels que le magnésium, vitaminothérapie, phytothérapie, homéopathie, ...

4. 4 Stratégies psychothérapeutiques

Des procédures de prise en charge psychothérapeutique du sevrage des benzodiazépines ont également été proposées, notamment par des équipes de psychologues anglo-saxons. Ces stratégies, essentiellement d'inspiration cognitivo-comportementales, peuvent en effet être intéressantes lorsque l'anxiété liée au sevrage est importante et notamment chez les patients

phobiques pour lesquels l'anticipation des troubles est la plus intense. En raison de la spécificité de ces techniques et du temps nécessaire à leur mise en place, elles doivent être réservées à des patients particuliers, même si les praticiens peuvent s'inspirer de certains de leurs aspects pour conduire des sevrage simples.

Sur le plan comportemental, l'apprentissage de la relaxation est le plus souvent proposé pour réduire l'anxiété liée au sevrage, notamment dans sa composante somatique. Les techniques classiques sont utilisées (Schultz et Jacobson) de même que des procédures plus souples et plus facilement applicables dans la vie quotidienne. Dans les cas particuliers d'antécédents de trouble panique ou d'attaque de panique lors du sevrage des benzodiazépines, les psychothérapies habituellement préconisées dans cette pathologie peuvent être utilisées, basées sur la désensibilisation aux stimuli internes notamment.

Sur le plan cognitif, les programmes de sevrage s'inspirent également des psychothérapies utilisées dans l'anxiété. Ils comportent le plus souvent une auto-observation des émotions, des pensées et des réactions physiologiques vis à vis des prises médicamenteuses et du renoncement à ces prises. L'objectif principal du traitement est de restaurer les capacités d'adaptation et de gestion du stress, souvent émoussées après une longue période d'utilisation régulière (et à la demande) d'anxiolytiques. L'abord cognitif permet également d'attribuer les symptômes à leur origine : sevrage ou pathologie sous-jacente. Certains auteurs ont également proposé des psychothérapies de groupe, mais ces thérapies sont peu développées en France.

5 ANALYSE DES RESULTATS

5. 1 La méthode

L'étude qui se voulait initialement expérimentale est finalement une étude descriptive, faute de population suffisante. Le mode de recrutement des médecins investigateurs aurait constitué de toute façon un biais important qui aurait limité l'interprétation des résultats. Le problème de recrutement peut s'expliquer de plusieurs façons :

Manque de temps : les médecins sollicités étaient tous maîtres de stage, avec souvent des emplois du temps chargés. Les difficultés pour obtenir un rendez-vous reflètent la surcharge des emplois du temps.

Manque d'intérêt : l'étude de M GUIN montre que les effets indésirables des benzodiazépines sont parfois sous-estimés, ce qui peut expliquer le manque d'intérêt pour la question du sevrage des benzodiazépines. (73) Il est vrai qu'il existe d'autres sevrages (tabac, alcool, . . .) avec des enjeux médicaux autrement plus évidents que ceux du sevrage des benzodiazépines.

Manque de patients : les médecins sollicités étaient peut-être des médecins sensibilisés qui ont peu eu l'occasion de croiser des patients consommateurs chroniques de benzodiazépines car déjà sevrés .

Protocole difficilement applicable en médecine générale : les paliers d' un quart de dose ne sont pas toujours possibles selon la posologie et la galénique initiales. La périodicité de 3 semaines n'est pas très logique compte tenu du conditionnement des médicaments en général pour 28 jours et de la périodicité des renouvellements (tous les 1, 2 ou 3 mois); elle obligeait à reconvoquer le patient ce qui représente une contrainte qui n'est pas forcément souhaitable. La durée de l'étude est la fois trop longue et trop courte pour juger de la réussite ou de l'échec d'un sevrage.

Le questionnaire était long et fastidieux, ce qui a sans doute rebuté plus d'un médecin et ce qui explique le nombre élevé de questionnaires incomplets.

Ce travail, éloigné des pratiques habituelles (nous sommes surtout formés pour répondre à une demande du patient selon la succession : signes/diagnostic/traitement) demandait

-une action difficile : proposer un sevrage à un patient qui ne demande rien

-un engagement long avec le problème des reconvoqueries systématiques ou non : dans notre système libéral, le patient est censé venir librement chez le médecin ; provoquer un acte, c'est

provoquer une dépense pour la collectivité pour une intervention ; comment rémunérer justement une seule intervention fractionnée ?

5. 2 Les patientes

Ce sont toutes des femmes âgées en moyenne de 54 ans, souffrant initialement pour la plupart d'anxiété généralisée avec ou sans insomnie. Cette population pourtant très restreinte est représentative des données épidémiologiques : la majorité des consommateurs serait des consommatrices, âgées de plus de 40 ans. On peut regretter l'absence de patients vivant en institution. L'anxiété généralisée et l'insomnie sont les indications électives des traitements par benzodiazépines.

La motivation mesurée de façon subjective à un instant donné par les médecins n' a qu'une valeur toute relative ; on peut se demander si cette mesure de la motivation peut influencer les réponses thérapeutiques que le médecin apportera en fonction des réactions au sevrage. Il n'existe pas d'échelle de motivation pour le sevrage des benzodiazépines comme pour le sevrage tabagique . Il aurait été peut-être plus significatif de noter si le patient était plutôt demandeur , réticent ou indifférent à la proposition de sevrage.

5. 3 Leur traitement

Les patientes prennent pour la plupart des benzodiazépines anxiolytiques de demi-vie courte , inférieure à 24 h (2 patientes prennent du TRANXENE® demi-vie longue), réputées plus difficiles à sevrer. Les données de la littérature indiquent que le bromazépam et le lorazépam sont les 5^e et 7^e médicaments les plus prescrits en France. (40)Les posologies sont usuelles et les consommations chroniques depuis plus d'un an dans tous les cas. On peut regretter l'absence de benzodiazépines hypnotiques dont le sevrage entraîne souvent une insomnie rebond qu'il aurait été intéressant d'observer.

Les effets indésirables signalés, même s'il est difficile de les imputer au traitement par benzodiazépines, remettent en cause leur apparente innocuité.

Les benzodiazépines sont le seul traitement de l'ordonnance pour 2 patientes (les 2 patientes souffrant de troubles panique). 5 patientes ont un traitement psychotrope. 6 patientes ont un traitement pour des pathologies somatiques. L'étude de Megnigbeto retrouvaient des ordonnances significativement plus longues lorsqu'elles comportaient un anxiolytique ou un hypnotique. (50)Est-ce la multiplicité des atteintes organiques qui augmente l'anxiété ou est-ce une certaine appétence pour les médicaments qui allonge l'ordonnance ?

5. 4 Le sevrage

Pour 6 patientes, il s'agissait de la première tentative de sevrage, dont la patiente consommant depuis au moins 20 ans. Pour 4 patientes, il ne s'agissait pas de la première tentative et pour 2, elle avait été un demi-succès puisqu'elle avait quand même permis de réduire la consommation. Il serait intéressant de connaître le pourcentage de consommateurs chroniques ayant déjà tenté un sevrage, que ce soit seul ou avec leur médecin.

Concernant les motivations du sevrage, les effets indésirables apparaissent en tête, contredisant l'apparente innocuité des benzodiazépines. Il s'agit sans doute d'un biais, car on demande de détailler juste avant les effets indésirables éventuels en rapport avec les benzodiazépines. Les motivations pour le sevrage n'étaient hélas pas très explicites (par exemple, pour une patiente, les cases action épuisée et maladie stabilisée ont été cochées en même temps). Ces raisons d'arrêter pourraient aider à déterminer quels sont les consommateurs chroniques susceptibles de bénéficier d'un sevrage. C'est au couple médecin-patient de mettre en évidence ces raisons d'arrêter. On aurait pu ajouter dans les raisons d'arrêter : diagnostic initial erroné ou indication pour un autre traitement(exemple trouble panique). En théorie, cette case ne devrait-elle pas être cochée dans tous les cas, puisque selon les recommandations officielles, il n'y a pas lieu de poursuivre un traitement au-delà de 3 mois et qu'il existe des alternatives dans tous les cas ? Il n'existerait pas alors de raisons de ne pas sevrer ? Il en est autrement dans la pratique, P Lemoine exposant quelques raisons de ne pas sevrer.

Pour les raisons déjà évoquées, le protocole n' a pas pu être observé de façon stricte. Les patientes ont eu en moyenne 3. 7 consultations sur une durée de 6 mois. On ne sait pas si les patientes ont été reconvoquées de façon systématique ou si elles venaient librement sur conseil du médecin à la fin de chaque palier ou en cas de réactions au sevrage. Vaut-il mieux fixer un rendez-vous à l'avance ou laisser le patient revenir spontanément pour le prochain rendez-vous ? Sans doute est-il important de mettre cela au point dès la première consultation dans le cadre d'un contrat de sevrage. D'un côté, on peut penser que le patient étant l'acteur principal de son sevrage, c'est à lui à se prendre en charge et revenir spontanément en consultation, d'un autre côté, une prise en charge un peu plus directive par le médecin permet peut-être d'obtenir de meilleurs résultats à court terme, mais rien ne le prouve.

Le téléphone a été utilisé par 3 patientes concernant le sevrage. Quel est l'impact d'une consultation téléphonique ? Sans doute a-t-elle permis de rassurer quand les réactions au sevrage n'étaient pas trop sévères ? L'utilisation du téléphone est sans doute très variable d'une pratique à une autre.

La plupart des consultations durent entre 15 et 30 min, ce qui en fait des consultations plutôt longues. On dispose de trop peu de patientes pour voir si le temps passé en consultation est corrélé à la réussite du sevrage.

5. 5 Les réactions au sevrage

Elles sont de 3 types

-Symptômes de sevrage répertoriés dans l'échelle de Lader

-Récidive de la maladie initiale

-Rebond, c'est-à-dire symptômes de la maladie initiale en plus intense et de façon transitoire.

En pratique, il est difficile de faire la différence et de diagnostiquer les réactions au début car souvent les symptômes imitent la pathologie initiale. Bourin apporte quelques éléments pour distinguer sevrage et anxiété. (1) Pour simplifier, on pourrait dire que des signes nouveaux et transitoires correspondent à un syndrome de sevrage et des signes déjà observés qui se pérennisent correspondent à une rechute mais il existe des syndromes de sevrage prolongés (36, 37, 38) et une rechute peut être transitoire (patiente B). Les troubles du sommeil par exemple peuvent participer aux 3 catégories. Il n'existe donc pas ou peu de signe spécifique. Comment savoir s'il faut persévérer dans le sevrage, puisque si c'est un sevrage, les signes vont disparaître ou bien s'il faut débiter un nouveau traitement pour la rechute ? Il faut savoir négocier au cas par cas en fonction de la tolérance et de l'évolution des réactions au sevrage la solution la moins mauvaise pour le patient. Il serait intéressant de savoir parmi les consommateurs chroniques, quels sont ceux qui sont dépendants et quels sont ceux qui sont des anxieux et ou des insomniaques chroniques.

On peut aussi se poser la question : le succès ou l'échec du sevrage est-il corrélé au syndrome de sevrage ? La patiente F parvient à se sevrer assez facilement malgré un syndrome de sevrage floride et la patiente J n'y parvient pas alors qu'il n'est mentionné qu'une fois des troubles du sommeil ? Sans doute faut-il mettre en balance réactions indésirables au sevrage et motivation + combativité du patient.

L'étude de Wright montrait que les patients ayant déjà subi un syndrome de sevrage doutaient beaucoup plus des effets bénéfiques du traitement que ceux qui n'avaient pas éprouvé de syndrome de sevrage. (84)

Le syndrome de sevrage n'est pas inéluctable, on l'a déjà vu, mais dans le cadre de l'étude, seule une patiente n'a eu aucun symptôme désagréable. Elle n'a pas pour autant complété le sevrage à la fin de l'étude .

5. 6 La prise en charge des réactions au sevrage

Pour les 7 patientes ayant éprouvé un syndrome de sevrage, les médecins ont utilisé en priorité des traitements non médicamenteux : psychothérapie de soutien avec explications pédagogiques, psychothérapie d'inspiration comportementale, mesures hygiéno-diététiques, orientation vers un sophrologue. Malheureusement on ne sait pas quelle est l'efficacité de ces mesures.

La substitution a été utilisée pour une patiente (H) et le simple fait de substituer a entraîné un syndrome de sevrage.

Les traitements adjuvants pour diminuer le syndrome de sevrage ont été utilisés pour 4 patientes : antidépresseurs prescrits pour les 2 patientes qui souffraient de trouble panique et étaient dépendantes de leur benzodiazépines, propranolol efficace pour le traitement des palpitations d'une patiente, et EUPHYTOSE® efficace pour le traitement des troubles du sommeil d'une patiente.

5. 7 Au total

2 patientes ont stoppé leur traitement, 4 l'ont diminué de manière significative.

Ya -t-il des facteurs prédictifs de l'échec ou de la réussite du sevrage ?

En dehors des facteurs liés au médicament et au consommateur, la qualité de la relation patient-médecin joue certainement un rôle prépondérant difficile voire impossible à évaluer dans l'issue du sevrage. La capacité du médecin à proposer le sevrage, analyser les obstacles au sevrage, négocier les objectifs et les moyens, contractualiser cette négociation, écouter et soutenir les patienten cas de sevrage difficile tout en lui proposant des solutions adaptées nécessite disponibilité, formation et motivation. Cet investissement relationnel illustre le concept de médecin-médicament de Balint et l'influence de la relation médecin-patient sur le patient et sa pathologie. (52)

6 ETUDES EXISTANTES SUR LE SEVRAGE DES BENZODIAZEPINES EN MILIEU AMBULATOIRE (74 à 83)

6. 1 Etude descriptive sur la prescription et l'arrêt des tranquillisants et hypnotiques en médecine générale(74)

Cette étude faite par l'UNAFORMEC (Union Nationale des Associations de FORMation Médicale Continue) a largement inspiré le sujet de la thèse. 355 médecins ont participé à ce travail qui a porté sur 1760 patients consommateurs : 70, 3 % étaient des femmes, 59, 3 % prenaient leur traitement depuis plus d'un an. Les indications les plus fréquentes étaient l'anxiété(63. 7 %)et l'insomnie(59. 5%). La proportion de patients ayant une insomnie augmentait avec l'âge ; 75, 4% des ordonnances ne contenaient qu'un seul médicament. Il a été proposé un arrêt ou une diminution du traitement à 1083 patients. Parmi les 674 qui ont accepté, 1 mois plus tard, 16, 9% avaient arrêté leur traitement, et 57, 8% l'avaient diminué. Les résultats variaient en fonction de l'indication et de l'ancienneté du traitement.

Ces données suggèrent qu'il est possible de proposer un arrêt ou une diminution du traitement dans le cadre d'un contrat thérapeutique avec le patient, même en cas de consommation chronique. Cette étude réalisée sur 1 mois ne parle pas des modalités de sevrage et des facteurs pronostiques du sevrage.

6. 2 Evaluation d'une courte intervention en médecine générale pour diminuer la consommation chronique des benzodiazépines versus témoin(75)

Cette étude réalisée en 1992 en Grande-Bretagne par 11 cabinets de médecine générale avec 109 patients avait pour but d'évaluer l'efficacité d'un conseil complété par une brochure pour sevrer des patients consommateurs chroniques de benzodiazépines et de déterminer les conséquences psychologiques d'une telle intervention. Les médecins recrutaient les consommateurs chroniques(plus d'un an) de benzodiazépines et, soit leur conseillaient d'arrêter leur traitement en leur fournissant une brochure(informations sur les benzodiazépines, conseils pour arrêter, techniques alternatives pour anxiété et insomnie) au cours d'une consultation(=groupe intervention), soit leur prodiguaient les soins habituels(=groupe témoin). Les patients devaient compléter 2 questionnaires au début de l'étude, puis à 3 mois et 6 mois : 1 questionnaire de santé générale et 1 questionnaire sur les

symptômes de sevrage aux benzodiazépines. Résultats : 18 %(soit 9 patients sur 50) du groupe intervention contre 5%(soit 3 patients sur 50) avaient diminué leur consommation. Les patients du groupe intervention avaient plus de symptômes de sevrage que les patients du groupe témoin. Le nombre de consultations n'avaient pas augmenté dans le groupe intervention au cours des 6 mois. Conclusion : certains consommateurs chroniques peuvent diminuer leur consommation de benzodiazépines sur la simple demande de leur médecin généraliste sans traumatisme psychologique ou augmentation du nombre de consultations. Critiques : l'épidémiologie de la prescription de benzodiazépine et l'organisation du système de santé britanniques ne permettent pas d'extrapoler les résultats à la population française. Les consommateurs chroniques de l'étude consommaient en moyenne depuis 14 ans , et dans la moitié des cas avec des indications non psychiatriques(céphalées) ou des indications inconnues. Le critère de diminution de la consommation apparaît compliqué. On ne parle pas des facteurs pronostiques de cette diminution de consommation.

6. 3 Conséquences d'une intervention minimale par un médecin généraliste sur la consommation chronique de benzodiazépines(76)

Cette étude est britannique et date de 1988. 71 consommateurs chroniques ont été sollicités par leur médecin généraliste par courrier ou lors d'une consultation en vue de diminuer leur consommation. 22 patients sont parvenus à arrêter ou diminuer leur consommation de façon significative. Il n'a pas été retrouvé de prédicteur de succès, que ce soit les caractéristiques du patient, les caractéristiques du traitement(ancienneté du traitement, demi-vie de la benzodiazépine) ou la méthode de sevrage choisie. Cependant, le fait d'être traité par une faible posologie était un facteur significatif pour le bon pronostic du sevrage. Cela implique donc qu'il est licite de proposer un sevrage à certains consommateurs chroniques, en particulier ceux traités par une petite dose. Cette étude décrit également les causes de certains échecs(38 patients ont accepté de consulter un psychologue au bout des 6 mois) : troubles psychologiques(incluant anxiété, dépression) : 15 patients; habitude : 7 patients; insomnie : 5 patients; facteurs anxiogènes externes(ex s'occuper d'un conjoint malade) : 5 patients; symptômes somatiques (apparentés syndrome de sevrage) : 4 patients; maladie organique : 1 patient ; ordre du médecin : 1 patient. Où l'on s'aperçoit que nombre de consommateurs chroniques le sont car souffrant de troubles anxieux chroniques, ce qui remet difficilement en cause leur traitement. Critiques : on peut regretter que dans cette étude les consommateurs chroniques susceptibles de bénéficier d'un sevrage n'aient pas été ciblés : les patients de plus de 65 ans étaient exclus et certains patients souffrant de pathologie organique ou

psychiatrique évolutive étaient inclus. L'étude ne s'est pas intéressée au syndrome de sevrage et à sa prise en charge.

6. 4 Temazepam planpak : essai de sevrage planifié d'un hypnotique(77)

Cette étude anglaise a été faite au début des années 90. 44 patients de médecine générale ont participé à un essai afin démontrer l'efficacité d'un sevrage planifié d'une benzodiazépine hypnotique, le témazépam. La durée de sevrage était de 6 semaines. Les diminutions de doses se sont faites de 10 mg à 5 mg et 2 mg par paliers de 2 semaines, les comprimés étant conditionnés spécialement pour le sevrage. Les patients étaient revus 3 mois et 6 mois après le sevrage. 4 patients n'ont pu achever la phase de sevrage à cause de troubles du sommeil. Pendant la phase de suivi, 5 personnes qui avaient achevé le sevrage ont du reprendre le traitement du fait de syndrome de sevrage et 2 patients qui n'avaient pu arrêter pendant la phase de sevrage y sont parvenus pendant la phase de suivi. Au total 26 patients ont pu dormir sans hypnotique à l'issue de la phase de sevrage et 23 patients dormaient sans hypnotique à 6 mois. Comme dans d'autres études, la faible posologie initiale a été un facteur prédictif de réussite du sevrage. On peut reprocher à cette étude de ne pas s'être intéressée au syndrome de sevrage. On ne sait pas pourquoi ceux qui continuent de prendre l'hypnotique ont échoué. De même cette étude est restreinte aux consommateurs de témazépam et il semble difficile de substituer toutes les benzodiazépines par une seule molécule. Dans une autre étude sur 250 patients, le même auteur ne met pas en évidence de facteur pronostique de la réussite d'un sevrage.

6. 5 Essai d'une méthode pour diminuer la consommation chronique des benzodiazépines parmi les résidents d'une maison de retraite(78, 83)

Cette étude australienne de 1993 avait pour postulat : l'apprentissage et la pratique de la relaxation par les patients et l'information des soignants sur les traitements alternatifs peuvent diminuer la consommation de benzodiazépines parmi les résidents d'une maison de retraite. 2 maisons de retraite ont été choisies : une maison testant la méthode, l'autre non, servant de témoin. 27 patients du groupe intervention et 33 patients du groupe témoin ont été interrogés avant l'intervention, après l'intervention et à distance de l'intervention. Ont été mesurés : le pourcentage de patients consommant des benzodiazépines, la consommation médicale totale, les performances cognitives(MMS), les capacités émotionnelles, et des indices subjectifs sur la santé, le sommeil et le bien-être. Le pourcentage de consommateurs de benzodiazépines a significativement diminué après l'intervention et cette baisse a persisté pendant les 3 mois

suiuants. Il n'y a pas eu d'effets indésirables associés à l'arrêt des benzodiazépines. Une amélioration des capacités émotionnelles a été observée chez les patients ayant arrêté les benzodiazépines. Critiques : les résultats semblent idylliques mais on ne sait rien des caractéristiques des traitements par benzodiazépines et on sait peu des patients (grabataires, déments et personnes gravement malades ont été exclus) et on ne sait rien des sevrages(a priori pas de syndrome de sevrage ?). Les paramètres mesurés semblent difficilement mesurables on sait que les patients du groupe intervention ont reçu 8* 40 min de cours de relaxation, mais quels ont été les rôles respectifs des soignants ? Comment peut-on mesurer des capacités émotionnelles ? Enfin, il apparaît tout de même qu'information et éducation fournies par les soignants disponibles et motivés à des patients ouverts et attentifs ne peuvent que les aider dans le sevrage des benzodiazépines, même si on ne sait pas dans quelle mesure. (illustration du rôle thérapeutique de la relation soignant-patient)

6. 6 Une méthode de sevrage rapide des benzodiazépines dans un service de gériatrie : taux de succès et conséquences sur le sommeil subjectif(79)

Cette étude faite en Belgique en 1999 avait pour postulat : il est possible de sevrer des benzodiazépines des patients âgés hospitalisés avec un programme court. On a demandé à 56 patients consommateurs de benzodiazépines depuis au moins 3 mois d'arrêter leur traitement lors de leur hospitalisation. Le traitement habituel était remplacé soit par du lormétazépam 1 mg, soit par de la trazodone 50 mg donné le soir au coucher. Le traitement de substitution était arrêté au bout d'une semaine. La qualité du sommeil était appréciée de façon subjective 4 fois pendant 6 semaines. Résultats : parmi les 49 patients qui ont accepté le sevrage, 4 ont repris leur benzodiazépine au cours de l'hospitalisation et 7 ont repris après leur sortie. Il n' a pas été relevé de syndrome de sevrage important et la qualité du sommeil n' a pas changé au cours du sevrage. Il n'y a pas eu de différence entre les 2 groupes(lormétazépam ou trazodone). L'auteur conclut qu'il est possible de sevrer 2/3 des patients hospitalisés en gériatrie avec un programme court sans détérioration du sommeil ou syndrome de sevrage important.

Critiques : d'après cette étude, il semble que l'âge élevé serait un facteur favorable pour le sevrage, les résultats à ce sujet sont assez divergents. On peut penser que le fait que le sevrage ait eu lieu en milieu hospitalier a favorisé le succès car les patients étaient soutenus par le personnel soignant. Les bons résultats sur le maintien de la qualité du sommeil sont peut-être dus au fait que le sommeil était déjà altéré par l'hospitalisation. L'étude est trop courte pour juger du maintien du sevrage à long terme .

6. 7 La sensibilisation et l'information des médecins généralistes permettent-elles de diminuer la prescription chronique de diazépam ?(80)

Cette étude publiée en 1986 a été faite aux Etats-Unis. 43 médecins ont été visité par un « médecin-conseil » au cours d'une visite « éducative et informative » sur le sevrage du diazépam. 51 % des médecins visités ont essayé de sevrer un ou des patients consommateurs chroniques de diazépam; 26 % des médecins visités ont suivi le schéma de sevrage proposé par le médecin conseil. Le pourcentage de consommateurs chroniques de diazépam a baissé de 18 % dans le groupe médecins visités comparativement à un groupe de médecins témoins dans l'année qui a suivi la visite conseil. Le sous-groupe de médecins visités ayant appliqué le schéma de sevrage proposé a eu les meilleurs résultats. Les taux de prescription étaient obtenus directement auprès des caisses d'assurance. Ces résultats tendent à montrer que le fait d'informer et de conseiller les médecins sur le sevrage des benzodiazépine est un bon moyen pour diminuer la consommation.

Critiques : cette étude a été faite aux Etats-Unis à une époque où le diazépam était la benzodiazépine la plus prescrite au début de la prise de conscience de la surprescription des benzodiazépines au vu de leurs effets indésirables. Les médecins démarchés étaient connus pour être prescripteurs généreux de diazépam, ce qui peut expliquer les diminutions importantes. On peut difficilement envisager une situation aussi interventionniste en France où le médecin conseil démarcherait les médecins qui prescrivent trop de benzodiazépines.

6. 8 Formation individuelle et prescription de benzodiazépines en médecine générale(81)

Cette étude australienne a été publiée en 1994. Elle reprend le principe de l'étude précédente. 137 médecins généralistes ont reçu la visite d'un médecin ou pharmacien formé dans le but d'informer et de motiver les médecins en faveur du sevrage des benzodiazépines. Des cassettes de relaxation et des brochures sur les problèmes du sevrage étaient remises aux médecins. L'approche du médecin était précautionneuse : d'abord le contact était établi, puis le matériel introduit et finalement le visiteur demandait au médecin de sevrer 5 patients consommateurs chroniques de benzodiazépines. Les 137 médecins ont bien reçu les visiteurs. Les taux de prescriptions de benzodiazépines ont été recueillis au bout de 7 mois après la première visite directement auprès des médecins généralistes. Des échelles ont été créés afin de mesurer l'intérêt et la motivation des médecins. Il n' a été retrouvé aucune corrélation entre la motivation déclarée des médecins et la diminution des prescriptions. Ceci montre qu'on ne dit pas toujours ce qu'on fait et qu'on ne fait pas toujours ce qu'on pense.

Critiques : cette étude, en apparence contradiction avec la précédente, en est différente par certains points; elle a été faite plus tard, alors que la prise de conscience au sujet des benzodiazépines était bien amorcée dans le monde anglo saxon; les démarcheurs n'étaient pas comme dans l'étude précédente des médecins des caisses d'assurance. Il n'y a aucune information sur les patients consommateurs, leur traitement, leur sevrage. Cette étude a le mérite de montrer que les bonnes intentions ne sont pas suffisantes.

6. 9 Prescription et sevrage des benzodiazépines chez 3234 patients au sein de 15 groupes médicaux(82)

Cette étude anglaise publiée en 1994 est un audit de la prescription et du sevrage des benzodiazépines sur 8 mois parmi les 87900 patients de 15 groupes médicaux. 3234 patients consommaient des benzodiazépines au début de l'étude. 16 % de ces consommateurs avaient arrêté leur traitement à l'issue des 6 mois. A part le jeune âge(<65 ans) et le fait d'être résident en maison de retraite, il n' a été retrouvé aucun facteur prédictif de l' arrêt des benzodiazépines(pourcentage initial de prescription, caractéristiques patient, caractéristiques traitement, caractéristique du sevrage).

Critiques : cette étude de grande envergure montre que le simple fait de mener un audit permet de diminuer les prescriptions sans que l'on puisse préciser grâce ou à cause de quoi(facteur mesurable) la consommation baisse.

7 PROPOSITIONS POUR L'AVENIR

7. 1 Déterminer et tester une méthode de sevrage plus facilement applicable en médecine générale

La méthode de sevrage par décroissance toutes les 3 semaines avait ceci de séduisant : basée sur des faits scientifiques et permettant un sevrage sur une période assez courte si elle était bien observée. La pratique montre qu'elle a difficilement pu être appliquée à la lettre sans doute parce qu'elle n'était pas pratique, qu'elle était mal présentée et que les protagonistes n'étaient pas suffisamment motivés. Plusieurs questions se posent :

Faut-il proposer aux patients un sevrage directif avec des paliers imposés strictement et des rendez-vous fixés à l'avance, les consultations ayant pour unique objet le sevrage de la benzodiazépine ?

ou bien

Faut-il proposer des sevrages plus passifs, par exemple paliers de 1 , 2 ou 3 mois, à l'occasion de renouvellement ou parce que le contexte se prête à la proposition, le sevrage n'étant pas alors l'objet principal de la consultation ?

Des méthodes de sevrage pourraient être testées en médecine générale, mais avec le soutien et l'impulsion d'un pilier central politique ou associatif fort (organisme de Santé Publique, association régionale ou nationale de FMC) et la nécessité de communications entre les différents investigateurs pour renforcer la motivation, confronter ses expériences afin de trouver des solutions, un peu comme dans les groupes Balint.

7. 2 Déterminer les caractéristiques des consommateurs chroniques

Ceci pourrait faire l'objet d'une étude descriptive transversale en médecine générale. Plusieurs études de ce type ont été réalisées par des Caisses d'Assurance Maladie permettant de cerner quelques caractéristiques démographiques (la plupart des consommateurs chroniques sont des femmes de plus de 40 ans, ...) mais ces études ne précisent pas :

Pourquoi les patients continuent-ils de prendre des benzodiazépines ? Par habitude ? Par crainte du syndrome de sevrage ? Par crainte d'un rebond de la pathologie initiale ? Dans l'étude de Wright, la moitié des 55 patients souhaite continuer le traitement. (80) King MB et coll. ont interviewé 64 consommateurs chroniques de benzodiazépines au sein de cabinets de médecine générale au sud de Londres. Sur les 64 personnes, 55 avaient une bonne raison de poursuivre les benzodiazépines, le plus souvent pour dormir ou se tranquilliser. 12 seulement

avaient un médecin qui les incitait à arrêter. Cette étude suggère qu'il n'y a pas de portait robot du consommateur chronique et que les médecins n'aident certainement pas assez les personnes qui souhaitent arrêter. (81)

Quelle est la pathologie initiale qui avait motivé le traitement ? Cette pathologie est-elle guérie, en rémission ou toujours présente ?

Les usagers chroniques ont-ils déjà essayé d'arrêter ? Si oui, comment ont-ils fait et pourquoi ont-ils échoué ?

Quels sont les autres traitements pris ?

Ressentent-ils des effets indésirables attribuables au traitement par benzodiazépines ?

Quelles sont les motivations pour arrêter les benzodiazépines ?

7. 3 Caractériser ce qui pousse le prescripteur à renouveler

La surconsommation implique au moins deux acteurs principaux : le patient et le médecin. Il paraît plus difficile d'étudier les médecins que les patients. P Lemoine propose une étude originale pour observer les pratiques de la profession, sans les biais des enquêtes d'opinion (de façon plus ou moins consciente, les médecins sont plus ou moins sincères quand ils répondent à un sondage). Il propose d'observer la gestion d'une demande de renouvellement de benzodiazépines par des enquêteuses comédiennes qui enregistreraient secrètement la consultation. Les médecins étudiés auraient donné leur consentement plusieurs mois à l'avance pour être l'objet d'une «étude sur le sevrage des benzodiazépines» sans en connaître les modalités exactes. (2)

Cette proposition suscite tout de même quelques critiques : la sélection des médecins consentants impliquerait forcément un biais, puisque ce serait sans doute les médecins les plus motivés et les plus intéressés qui signeraient, de plus, ce n'est pas en les pointant du doigt que les prescripteurs seront aidés pour aider leurs patients.

7. 4 Déterminer des facteurs pronostiques pour la réussite ou l'échec d'un sevrage des benzodiazépines en médecine générale

Ceci ne pourrait être étudié que par une étude prospective de grande envergure après avoir déterminé les points précédents.

Les facteurs pharmacologiques liés au traitement et aux modalités de sevrage ont déjà été étudiés (syndrome de sevrage plus fréquent après sevrage rapide d'une molécule de demi-vie courte consommée depuis longtemps) mais qu'en est-il :

- Du patient : son âge, son sexe (les résultats des études existantes sont divergentes), sa pathologie initiale et actuelle, ses motivations pour arrêter ou continuer son traitement
- De son traitement : nombre de médicaments, prise de psychotropes, que penser des traitements par anti-dépresseurs indiqués dans les troubles anxieux généralisés sans limites de durée ?
- Du sevrage : caractère directif ou passif ? Décroissance plus ou moins substitution ? Plus ou moins traitements adjuvants ? Traitements non médicamenteux ?
- Du médecin : disponibilité, motivation, intérêt pour la question, autant d'item qu'il est impossible de mesurer car distillés dans la relation médecin patient qui ne peut se traduire en chiffres.

7. 5 Informer et motiver les médecins et les patients

C'est sans doute le point le plus important, avant de pouvoir réaliser des études, il faut convaincre les protagonistes de l'intérêt de la question.

L'étude de M Guin montre que les médecins connaissent certains effets indésirables mais en négligent d'autres, il est vrai moins bien prouvés (chutes, accidents, tolérance, syndrome dépressif), qu'ils ont du mal à distinguer syndrome de sevrage, récurrence et rebond.

Ils connaissent bien le sevrage par décroissance et appliquent en majorité des diminutions de 20 à 30 % toutes les 1 à 2 semaines, ce qui donne des sevrages sur des périodes de 4 à 12 semaines. La grande majorité appliquent des stratégies non médicamenteuses en association.

Les médecins doutent parfois des indications du sevrage (patients jeunes ? patients âgés ? effets indésirables ?) et des contre-indications, la définition de facteurs pronostiques favorables ou défavorables pourrait aider pour savoir à qui proposer le sevrage en priorité.

Dans cette étude, les médecins souhaitent des formations dans le cadre de la FMC (Formation Médicale Continue)) pour les aider à sevrer leur patients consommateurs chroniques et à prendre en charge les troubles anxieux et les troubles du sommeil sans médicaments; ils souhaitent aussi des campagnes publiques de prévention afin d'informer leur patients consommateurs chroniques. (73)

J Gabe décrit les différentes stratégies pour promouvoir les sevrage des benzodiazépines : individuelles ou collectives, imposées ou négociées. (86) Les actions individuelles sont faites par les médecins : engagement dans une procédure de sevrage de façon plus ou moins autotitaire ou accompagnée (certaines études ont montré que le simple fait de suggérer aux patient de cesser sa consommation avait une certaine efficacité). Les actions collectives

relèvent de l'Etat (mesures réglementaires, campagnes d'information de la Sécurité Sociale), des médias(informations sur les prescription de tranquillisants), des associations(associations de FMC, associations de consommateurs TRANX en Grande-Bretagne(87), narcotiques anonymes en France), de l'industrie(prix, conditionnement, galénique, fabrication de placebo). Sans doute faudrait-il une combinaison savante de toutes ces stratégies pour promouvoir le sevrage des benzodiazépines.

La récente baisse de prescription des antibiotiques montre qu'une action combinée del'Etat, des médias et des associations(FMC TDR) peut-être efficace pour de tels enjeux de Santé Publique.

CONCLUSION

A partir de constatations sur les dépenses de santé et sur les effets indésirables des benzodiazépines consommées au long cours, l'idée de départ était d'essayer une méthode de sevrage des benzodiazépines en médecine générale, afin d'observer les problèmes rencontrés, leurs résolutions possibles et d'identifier leurs causes.

La méthode employée, certes critiquable, n'a pas permis de recruter suffisamment de médecins investigateurs et de patients consommateurs pour concrétiser cette idée. Quelques questions ont cependant été soulevées : quels sont les facteurs pronostiques du sevrage des benzodiazépines ? Au delà des facteurs démographiques, pharmacologiques, la bonne indication du sevrage et les volontés conjuguées du patient et de son médecin au sein de la relation médecin-patient ne seraient-elles pas les meilleurs moyens de se sevrer des benzodiazépines ? Il faudrait d'autres études pour répondre à ces questions.

Ceci montre qu'il est nécessaire d'informer et de motiver les médecins et les patients sur les enjeux du sevrage des benzodiazépines, dans le but d'améliorer la qualité des soins et de maîtriser les dépenses de santé.

Le rôle du médecin est prépondérant dans cette tâche. Le temps et le savoir-faire lui sont indispensables pour assumer la prise en charge de ce sevrage et des troubles psychologiques et psychiatriques en général. Dans le contexte démographique et réglementaire actuel, comment le médecin peut-il se former aux traitements psychothérapeutiques et prendre le temps de négocier un sevrage de benzodiazépines avec ses patients ? A fortiori, comment peut-il participer à des études prospectives en médecine générale ? Une politique volontariste impliquant tous les acteurs du système de santé (responsables de Santé Publique, organismes sociaux, médias, associations) permettrait sans doute de faire avancer les choses.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 BOURIN M. Une échelle pour évaluer le sevrage induit par les anxiolytiques. *L'Encéphale*, 1988 ; XIV : 283-85
- 2 LEMOINE P. Tranquillisants et hypnotiques, vivre avec ou sans, risques et bénéfices de la sérénité chimique Flammarion, 1999 133 pages Collection Médecine-Sciences
- 3 WOODS JH. , KATZ JL. , WINGER G. Benzodiazepines : use, abuse and consequences. *Pharmacological Reviews*, 1992 ; vol 44 n°2 : 1-323
- 4 CONSENSUS REPORT. Drug concentration and driving impairment. *JAMA*, 1985, 254 : 2618-21
- 5 LEMOINE P. , OHAYON M. Le mésusage des psychotropes au volant . *L'Encéphale*, 1996, 22 : 1-6
- 6 LAGIER G. Livre Blanc : Sécurité routière, drogues licites ou illicites et médicaments : Rapport au Premier Ministre. Comité interministériel de Sécurité Routière. Rédigé par un comité de rédaction présidé par G. Lagier. 1996. 190 pages
- 7 LONGO LP. , JOHNSON B. Addiction : part I Benzodiazepines : side-effets, abuse risk and alternatives. *Am FamPhysician*, 2000; 61 : 2121-8
- 8 LEMOINE P. , BOULENGER JP. et al. Compared efficacy of prazepam and clomipramine in major depression with anxiety : a multicenter controlled study. *Pharmacopsychiatr* 24, 1991 : 175-9
- 9 LEMOINE P. Hypnotiques et dépression. *Synapse*, n° spécial ; déc 1991 : 36-40
- 10 CURRAN HV. Memory functions, alertness and mood of long-term benzodiazepine users : a preliminary investigation of the effects of a normal daily dose. *Journal of Psychopharmacology*. 1992; 6 : 69-72
- 11 ROHERS T. , MERLOTTI L. , ZORICK F. , ROTH T. Sedative, memory and performance effects of hypnotics. *Psychopharmacology*, 1994; 116 : 130-4
- 12 ROHERS F. , FRANK J. et al. Effects of hypnotics on memory. *J Clin Psychopharmacol*, 1993 ; 3 : 310-3
- 13 SALZMAN C. The benzodiazepine controversy : therapeutic effects versus dependence, withdrawal and toxicity. *Harvard Rev Psychiatry*, 1997; 4 : 279-82
- 14 CLOSSER MH. Benzodiazepines and the elderly : a review of potential problems. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 1991; 8 : 35-41
- 15 SALZMAN C. Cognitive improvement after benzodiazepine discontinuation
- 16 TATA PR. , ROLLINGS J. Lack of recovery following withdrawal of long-term benzodiazepine use. *Psychological Medicine*, 1994; 24 : 203-13
- 17 BOURIN M. Les benzodiazépines. De la pharmacocinétique à la dépendance. 2è édition Ellipses. 160 pages.

- 18 RICKELS K. Clinical management of benzodiazepine dependence. *BMJ*, 7 dec 1985 ; 291 : 1649.
- 19 RAY WA. , GRIFFIN MR. , DOWNEY W. Benzodiazepines of long and short elimination half-life and the risk of hip fracture. *JAMA*, 15 dec 1989; vol262, n°23 : 3303-7
- 20 TINETTI ME. , SPEECHLEY M. , GINTER SF. Risk factors for fall among elderly persons living in the community. *The New England Journal of Medicine*, 1988; vol 319, n°26 : 1701-7.
- 21 Anonyme. Tranquillizers causing aggression. *BMJ*, 18 jan 1975; 113-4.
- 22 ALEXANIAN D. , VOSS E. , SCHIEDERMAYER D. The benzodiazepine-addicted patient in general practice. *Wisconsin Medical Journal*, avril 1993; 188-92.
- 23 MILLER NS. , MAHLER JC. Addiction to and dependence on benzodiazepines : diagnostic confusion in clinical practice and research studies. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 1991; vol 8 : 61-7.
- 24 EBERHARD H. , UHLENHUTH H. , DEWIT H. , BALTER MB. Et al. Risks and benefits of long-term benzodiazepine use. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 1988; vol 8, n°3 : 161-7.
- 25 JUERGENS S. Alprazolam and diazepam : addiction potential. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 1991; vol 8 : 43-51.
- 26 LADER M. History of benzodiazepine dependence. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 1991; vol 8 : 53-9.
- 27 GERSON M. La dépendance aux benzodiazépines. *Prescrire*, mars 1987 ; tome 7, n°63 : 125-6.
- 28 AULAS JJ. Sevrage des benzodiazépines. *Prescrire*, sept 1991 ; tome 11, n°110 : 438-9.
- 29 MARRIOTT S. , TYRER P. Benzodiazepine dependence : avoidance and withdrawal. *Drug Safety*, 1993; 9(2) : 93-103.
- 30 RUSSELL NOYES JR. , GARVEY MJ. , COOK BL. Et al. Benzodiazepine withdrawal : a review of the evidence. *J Clin Psychiatry*, oct 1988; 49(10) : 382-9.
- 31 ROY-BYRNE PP. , HOMMER D. Benzodiazepine withdrawal : overview and implications for the treatment of anxiety. *The American Journal of Medicine*, 1988; 84 : 1041-52.
- 32 RICKELS K. , SCHWEIZER E. Et al. Long-term therapeutic use of benzodiazepines. *Arch Gen Psychiatry*, oct 1990; vol 47 : 899-907.
- 33 RICKELS K. , SCHWEIZER E. Et al. Risk factors in benzodiazepine misuse and dependence. *Psychopharmacology Bulletin*, 1988; vol 24, n°3 : 415-20.

- 34 SCHWEIZER E. , RICKELS K. The effects of personality on withdrawal severity and taper outcome in benzodiazepine dependent patients. *Psychological Medicine*, 1998; 28 : 713-20.
- 35 TYRER P. , MURPHY S. The benzodiazepine withdrawal questionnaire. *Journal of Affective Disorders*, 1990; 19 : 53-61.
- 36 HIGGITT A. , FONAGY P. Et al. The prolonged benzodiazepine withdrawal syndrom : anxiety or hysteria? *Acta Psychiatr Scand*, 1990 : 82 : 165-8.
- 37 RICKELS K. , CASE WG. Et al. Long-term benzodiazepine users 3 years after participation in a discontinuation program. *Am J Psychiatry*, 1991; 148 : 757-61.
- 38 ASHTON H. Protracted withdrawal syndrom from benzodiazepines. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 1988; 8 : 19-28.
- 39 BUSTO U. , SELLERS EM. Pharmacologic aspects of benzodiazepine tolerance and dependence. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 1991; 8 : 29-33.
- 40 BENOIT O. Comment arrêter les hypnotiques : une question en germe dans chaque prescription. *La Revue du Praticien Médecine Générale*, oct 1996 ; tome 10, n°356 : 11-14.
- 41 ZARIFIAN E. Le prix du bien-être. *Psychotropes et société*, 1996. Editions Odile Jacob. 282 pages.
- 42 ZARIFIAN E. Des paradis plein la tête, 1994. Editions Odile Jacob. 217 pages.
- 43 LECOMTE T. , PARIS V. Consommation de pharmacie en Europe, 1992 : Allemagne, France, Italie, Royaume-Uni. CREDES, biblio n°1048 ; 120pages.
- 44 LEGRAIN M. , LECOMTE T. la consommation de psychotropes en France et dans quelques pays européens. *Bull Acad Ntle Méd*, 1997 ; 181, n°6 : 1073-87.
- 45 MARQUET S. , GAUTIER J. Prescription de benzodiazepines en médecine générale. *Exercer n° spécial recherche*, 1993 ; 18-24.
- 46 PELISSOLO A. , BOYER P. Epidémiologie de la consommation des anxiolytiques et des hypnotiques en France et dans le monde. *L'Encéphale*, 1996 ; XXII : 187-96.
- 47 SERMET C. Les spécificités de la consommation d'anxiolytiques et d'hypnotiques. *Enquête sur la santé et les soins médicaux*. 1991-92 ; CREDES, biblio n°1050. 16 pages.
- 48 ZAMPERINI JJ. , TRUTT M. , TRUTT B. Les prescriptions de benzodiazépines. *Revue Médicale de l'Assurance Maladie*, 1993 ; 3 : 134-42.
- 49 KLEIN E. , BOIVIN JM. Et al. Prescription des hypnotiques en médecine générale. *La revue du Praticien Médecine Générale*, 2002 ; tome 16, n°591 : 1617-22.

- 50 MEGNIGBETO CA. , FENDER P. , RICATTE M. Prescription des anxiolytiques en médecine ambulatoire en mai 93. *J Eco Med*, 1996 ; 45 : 595-9.
- 51 FOURRIER A. et coll. Consommation de médicaments psychotropes chez le sujet âgé à partir de la cohorte PAQUID : déterminants socio-économiques , état de santé, qualité de vie. Rapport-mission sur les médicaments psychotropes 1997. Ministère des Affaires Sociales de la Santé et de la Ville.
- 52 BALINT M. *Le médecin, son malade et la maladie*. 3^e édition. Paris Viè : éditions Payot et Rivages, 1988, 425 pages.
- 53 PINONCELY P. , CATHEBRAS P. Prescription de psychotropes : quel processus de décision? *La Revue du Praticien Médecine Générale*, 2003 ; tome 17, n°610 : 561-5.
- 54 LE MOIGNE P. De la médiation médicale. Les conventions d'usage des médicaments psychotropes. *Sciences Sociales et Santé*, 2002 ; 20(1) : 13-33.
- 55 ROBBINS JM. , KIRMAYER LJ. Et al. Physician characteristics and the recognition of depression and anxiety in primary care. *Medical care*, 1994; 32(8) : 795-812.
- 56 KISELY S. , BELLANTUONO C. Why are patients prescribed psychotropic drugs by general practitioners? Results of an international study. *Psychological Medicine*, 2000; 30 : 1217-25.
- 57 BRITTEN N. Patients' demands for prescription in primary care. *BMJ*, 1995; 310 : 1084-5.
- 58 ONYETT SR. The benzodiazepine withdrawal syndrome and its management. *Journal of the Royal College of General Practitioners*, 1989; 39 : 160-3.
- 59 SCHWEIZER E. , RICKELS K. Benzodiazepine dependence and withdrawal : a review of the syndrome and its clinical management. *Act Psychiatr Scand*, 1998; 98(393) : 95-101.
- 60 GOLDENBERG F. La technique du sevrage. *Le Généraliste*, 2000 ; 2038-9.
- 61 PELISSOLO A. , BISSERBE JC. Programme de sevrage des benzodiazépines. Entretiens de Bichat. *Thérapeutique*. 30 sept 1994. 130-2.
- 62 RICKELS K. , CASE WG. Benzodiazepine dependence : management of discontinuation. *Psychopharmacology Bulletin*, 1990; 26(1) : 63-8.
- 63 RICKELS K. , DEMARTINIS M. Pharmacologic strategies for discontinuing benzodiazepine treatment. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 1999; 19(6, S2) : 12S-16S.
- 64 MARKS J. Techniques of benzodiazepine withdrawal in clinical practice. a consensus workshop report. *Medical Toxicology*, 1988; 3 : 324-33.
- 65 LADER M. Management of benzodiazepine dependence. *British Journal of Addiction*, 1986; 81 : 7-10.

- 66 HIGGIT AC. , LADER MH. , FONAGY P. Clinical management of benzodiazepine dependence. *BMJ*, 1985; 291 : 688-90.
- 67 DUPONT RL. A practical approach to benzodiazepine discontinuation. *J Psychiat Res*, 1990; 24(2) : 81-90.
- 68 DUPONT RL. A physician's guide to discontinuing benzodiazepine therapy. *The Western Journal of Medicine*, 1990; 152 : 600-3.
- 69 MONTGOMERY SA. , TYRER P. Benzodiazepines : time to withdraw, 1988; *Journal of the Royal College of General Practitioners*, 1988; 147-8.
- 70 SPIEGEL DA. Psychological strategies for discontinuing benzodiazepine treatment. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 1999; 19(6), S2 : 17s-22S.
- 71 GILHOOLY TC. , WEBSTER MJ. Et al. What happens when doctors stop prescribing temazepam? Use of alternative therapies. *British Journal of General Practice*, 1998; 48 : 1601-2.
- 72 CLARKS WI. Benzodiazepine withdrawal. *The Lancet*, 21 oct 1989.
ELCOCK P. Benzodiazepine withdrawal. *The Lancet*, 9 dec 1989.
JONES RS. Benzodiazepine withdrawal. *The Lancet*, 6 jan 1990.
- 73 GUIN M. Le sevrage des benzodiazépines. Th. Médecine Générale. Nantes. 1997
- 74 ARCHAMBAULT P. , BOYER P. , CRAPPIER JJ. Etude descriptive sur la prescription et l'arrêt des tranquillisants et des hypnotiques en médecine générale. *La Revue du Praticien Médecine Générale*, 1999 ; 12(453) : 495-500.
- 75 BASHIR K. , KING M. , ASHWORTH M. Controlled evaluation of brief intervention by general practitioners to reduce chronic use of benzodiazepines. *British Journal of General Practice*, 1994; 44 : 408-12.
- 76 CORMACK MA. , OWENS RG. , DEWEY ME. The effect of minimal interventions by general practitioners on long-term benzodiazepine use. *Journal of the Royal College of General Practitioners*, 1989; 39 : 408-11.
- 77 DRAKE J. Temazepam Planpak : a multicenter general practice trial in planned benzodiazepine withdrawal. *Current Medical Research and Opinion*, 1991; 12(6) : 390-3.
DRAKE J. Temazepam Planpak : a fixed dose reduction regimen for withdrawing benzodiazepine hypnotics : results of a general practice survey. *Current Medical Research and Opinion*, 1991; 12(6) : 394-400.
- 78 GILBERT A. , OWEN N. Trial of an intervention to reduce chronic benzodiazepine use among resident of age-care accomodation. *Aust NZ J Med*, 1993; 23 : 343-7.
- 79 PETROVIC M. , PEVERNAGIE D. et al. A program for short-term withdrawal from benzodiazepines in geriatric hospital in-patients : success rate and effect on subjective sleep quality. *Int J Geriatr Psychiatry*, 1999; 14 : 754-60.

- 80 RAY WA. , BLAZER DG. Et al. Reducing long-term diazepam prescribing in office practice. JAMA, 1986; 256(18) : 2536-9.
- 81 YEO GT. , DE BURGH S. , et al. Educational visiting and hypnotic prescribing in general practice. Family Practice, 1994; 11(1) : 57-61.
- 82 HOLDEN JD. , HUGHES IM. Et al. Benzodiazepines prescribing and withdrawal for 3234 patients in 15 general practices. Family Practice, 1994; 11(4) : 358-62.
- 83 AVORN J et coll. A randomized trial of a program to reduce the use of psychoactive drug in nursing homes. N Engl J Med, 1992; 327 : 168-73.
- 84 WRIGHT N. , CAPLAN R. , PAYNE S. Community survey of long-term day-time use of benzodiazepines. BMJ, 1994; 309 : 27-28.
- 85 King MB et coll. Long-term use of benzodiazepines : the view of patients. British J Gen Pract, 1990; 40 : 194-6.
- 86 GABE J. Promoting benzodiazepine withdrawal. Addiction, 1994; 89 : 1497-1504.
- 87 TATTERSALL ML. , HALLSTROM C. Self-help and benzodiazepine withdrawal. Journal of Affective Disorders, 1992; 24 : 193-8.
- 88 TILLER JW. Reducing the use of benzodiazepine in general practice. BMJ, 1994; 309 : 3-4.

ANNEXES

ANNEXE 1 : PRESENTATION DES BENZODIAZEPINES

D'après Dorosz 2003 et Bourin M. : les benzodiazépines de la pharmacocinétique à la dépendance. Editions Ellipses.

Benzodiazépine indication anxiolytique

DEMI-VIE COURTE OU INTERMEDIAIRE(<24 heures) :

DCI et spécialité	Formes galéniques	Posologie usuelle	Demi-vie	Métabolites actifs
Clotiazépam VERATRAN®	Cp séc 5 mg Cp séc 10 mg	5 à 30 mg/j en 2 à 3 prises	5 h	0
Oxazépam SERESTA®	Cp séc 10 mg Cp séc 50 mg	10 à 50 mg/j(jusqu'à 150 mg/j)	10 h	0
Alprazolam XANAX® ALPRAZOLAM	Cp séc 0. 25 mg Cp séc 0. 5 mg	0. 5 à 4 mg/j en 2 à 3 prises par jour	12 h	+
Lorazépam TEMESTA® LORAZEPAM QUIETAM®	Cp séc 1 mg Cp séc 2. 5 mg	1 à 7. 5 mg/j en 2 à 3 prises	12 h	0
Bromazépam LEXOMIL® ANXYREX® BROMAZEPAM QUIETILINE®	Cp quadriséables 6 mg	3 à 12 mg/j en 2 à 3 prises (dose max 36 mg chez sujet hospitalisé)	20 h	0

DEMI-VIE LONGUE(>24 h)

DCI et spécialité	Formes galéniques	Posologie usuelle	Demi-vie	Métabolites actifs
Diazépam VALIUM®	Cp séc 2 mg Cp séc 5 mg Cp séc 10 mg Gouttes 1% 3 gouttes=1mg	5 à 20 mg /j (jusqu'à 40 mg/j)en 2 à 3 prises	32 h	+
Clorazébate dipotassique TRANXENE®	Gél 5 mg Gél 10 mg Cp séc 50 mg	10 à 50 mg/j (jusqu'à 200 mg/j chez sujet hospitalisé)	40 h	+
TRANXENE INJECTABLE®	Flacons à 20, 50 , 100 mg	20 à 200 mg/j par voie IVL ou IM	Pic plasmatique en 30 min	+
Clobazam URBANYL®	Gél 5 mg Cp séc 10 mg cp 20 mg	5 à 40 mg/j (jusqu'à 120 mg/j chez le sujet hospitalisé)	20 à 50 h	+
Prazépam LYSANXIA®	Cp séc 10 mg Cp séc 40 mg Gouttes 15mg/ml	10 à 30 mg/j(jusqu'à 60 mg/j) en 1 à 2 prises	65 h	+

Nordazépam NORDAZ®	Cp séc 7.5 mg Cp séc 15 mg	7.5 à 15 mg/j en une prise le soir	65 h	+
Loflazépaté d'éthyle VICTAN®	Cp séc 2 mg	1 à 3 mg/j en une prise le soir	77 h	+

Benzodiazépine indication hypnotique :

DCI et spécialité	Formes galéniques	Posologie usuelle	Demi-vie	Métabolites actifs
Nitrazépam MOGADON®	Cp séc 20 mg	2.5 à 5 mg au coucher	23 h	0
Estazolam NUCTALON®	Cp séc 2 mg	1 à 2 mg au coucher	17 h	+
Flunitrazépam ROHYPNOL®	Cp séc 1 mg	0.5 à 1 mg au coucher	19 h	0
Loprazolam HAVLANE®	Cp séc 1 mg	0.5 à 1 mg au coucher	8 h	+
Lormétazépam NOCTAMIDE®	Cp séc 1 mg Cp séc 2 mg	0.5 à 2 mg au coucher	10 h	
Témazépam NORMISON®	Caps molles 10 mg et 20 mg	10 à 20 mg au coucher	8 à 10 h	0
Triazolam HALCION®	Cp à 125µg	125µg au coucher	3 h	+
Clorazépaté+acépromazine+acéprométazine NOCTRAN®	Cp séc 10 mg	5 à 20 mg au coucher	40 h	+

Benzodiazépine indication anticonvulsivante :

DCI et spécialité	Formes galéniques	Posologie usuelle	Demi-vie	Métabolites actifs
Diazépam VALIUM INJECTABLE®	Ampoules 2ml=10mg	Voie rectale : Adulte : 10mg Enfant et nourrisson : 0.5mg/kg Voie IVL ou IM : Adulte : 10 à 20mg Enfant : 0.2 à 0.3mg/kg Renouvelable 4 à 6 fois par 24h	32h	+
Diazépam VALIUM®	Cp séc 2, 5, 10mg Gouttes 1% : 3 gouttes=1mg	Adulte : 5 à 40 mg/j Enfant et nourrisson : 0.5mg/kg/j En 2 à 3 prises/j	32 h	+
Clonazépam	Ampoules 1ml=1mg	Voie IVL ou IM :	32 à 38 h	

RIVOTRIL INJECTABLE®		Adulte : 1 à 2 mg Enfant 0.2 à 0.5 mg Renouvelable 4 à 6 fois par 24h		
Clonazépam RIVOTRIL®	Cp quadriséc 2 mg Gouttes 0.25% : 1 goutte=0.1 mg	Adulte : 0.05 à 0. 1mg/kg/j Enfant et nourrisson : 0.1mg/kg/j En 1 à 3 prises	32 à 38 h	

Benzodiazépine indication myorelaxante :

DCI et spécialité	Forme galénique	Posologie usuelle	Demi-vie	Métabolites actifs
Tétrazépam MYOLASTAN® PANOS® MEGAVIX® TETRAZEPAM®	Cp séc 50 mg	25 mg le soir puis jusqu'à 100 mg par jour en 4 prises		

Benzodiazépine utilisée en anesthésie et soins palliatifs

DCI et spécialité	Forme galénique	posologie	Demi-vie	Métabolites actifs
Midazolam HYPNOVEL®	Ampoules injectables ou par voie rectale 5mg=1ml 5mg=5ml 50mg=10ml	variable	2 à 3 h	+

ANNEXE 2 : INDICATIONS DES BENZODIAZEPINES

D'après le VIDAL 2002 , DSM IV et Lemoine P : tranquillisants, hypnotiques, vivre avec ou sans.

Pour les benzodiazépines dites anxiolytiques (clotiazépam=VERATRAN®, oxazépam=SERESTA®, alprazolam=XANAX®, lorazépam=TEMESTA®, bromazépam=LEXOMIL®, diazépam=VALIUM®, clorazépate dipotassique=TRANXENE®, clobazam=URBANYL®, prazépam=LYSANXIA®, nordazépam=NORDAZ®, loflazépate d'éthyle=VICTAN®)

-anxiété réactionnelle, notamment les troubles de l'adaptation avec humeur anxieuse et l'anxiété post-traumatique

-traitement d'appoint de l'anxiété au cours des névroses, notamment hystérie, hypochondrie, phobie

-anxiété associée à une affection somatique sévère ou douloureuse

-anxiété généralisée

-crise d'angoisse

-prévention et traitement du délirium tremens

-sevrage alcoolique

Le trouble panique n'est pas une indication (bien précisé sur chaque monographie)

Les benzodiazépines et produits apparentés ne doivent pas être utilisés seuls pour traiter la dépression ou l'anxiété associée à la dépression, dans la mesure où ils peuvent favoriser un passage à l'acte suicidaire.

Les benzodiazépines et produits apparentés ne constituent pas le traitement principal des troubles psychotiques.

Pour le diazépam, il est de nouveau précisé : les benzodiazépines ne sont indiquées qu'en cas de trouble anxieux ou de manifestations somatiques d'angoisse, sévères ou invalidantes.

Indications particulières (en plus de celles sus-citées)

Pour le diazépam solution buvable :

Chez l'enfant : prévention des convulsions fébriles à l'occasion d'une fièvre lorsque la prévention est jugée nécessaire ou en présence de facteurs de risque de récurrence.

Pour le diazépam injectable :

-urgences neuropsychiatriques :

traitement d'urgence de l'état de mal épileptique de l'enfant et de l'adulte

crise d'angoisse paroxystique

état d'agitation

delirium tremens

le trouble panique n'est pas une indication du valium

-pédiatrie

traitement d'urgence par voie rectale des crises convulsives de l'enfant et du nourrisson

-anesthésie

prémedication à l'endoscopie

induction et potentialisation de l'anesthésie

-tétanos

Pour le clorazépate dipotassique injectable :

-urgences neuropsychiatriques

crise d'angoisse paroxystique

crise d'agitation

delirium tremens

-autres indications :

prémedication à certaines explorations fonctionnelles

tétanos (Tranxene 100 mg)

Pour le clobazam 10 mg :

En association à un autre traitement anti-épileptique chez l'adulte et l'enfant :

Traitement des épilepsies généralisées : crises toniques, cloniques, tonico-cloniques, absences, crises myocloniques, atoniques, spasmes infantiles et syndrome de Lennox-Gastaut

Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire

Pour les benzodiazépines dites hypnotiques(triazolam=HALCION, loprazolam=HAVLANE, lormetazepam=NOCTAMIDE, témazepam=NORMISON, nitrazépam=MOGADON, estazolam=NUCTALON, flunitrazépam=ROHYPNOL)

-insomnie occasionnelle

-insomnie transitoire

-insomnie chronique

(sauf l'HALCION et le ROHYPNOL qui n'ont pas d'indication pour l'insomnie chronique)

PSYCHIATRIQUES

-anxiété réactionnelle notamment les troubles de l'adaptation avec humeur anxieuse et anxiété post-traumatique

ou DSMIV : état de stress post-traumatique(ancienne névrose post-traumatique)

-traitement d'appoint de l'anxiété au cours des névroses(notamment hystérie, hypocondrie, phobie)

DSM IV : phobie spécifique, phobie sociale, trouble de conversion, hypocondrie(anciennes névroses phobique et hystérique)

-anxiété associée à une affection somatique sévère ou douloureuse

DSM IV : trouble anxieux du à une affection médicale générale

-anxiété généralisée

DSM IV : anxiété généralisée

-crise d'angoisse

DSM IV : état de stress aigu

-prévention et traitement du délirium tremens (dont clorazépate, diazépam injectables)

-sevrage alcoolique

-crise d'agitation(clorazépate et diazépam injectables)

-insomnie occasionnelle, transitoire ou chronique(sauf pour le flunitrazépam et le triazolam)

EN DEHORS DE LA PSYCHIATRIE

-épilepsie

⊙prévention des convulsions hyperthermiquesà l'occasion d'une fièvre lorsque la prévention est jugée nécessaire ou en présence de facteur de risque de récurrence(diazépam gouttes)

⊙traitement d'urgence de l'état de mal épileptique chez l'adulte et l'enfant(diazépam et clonazépam injectables)

⊙épilepsies généralisées(tonique, clonique, tonico-clonique, absence, crise myoclonique, atonique, spasmes infantiles et syndrome de Lennox-Gastaut)(clonazépam)

-anesthésie : prémédication avant examen pénible, induction et entretien de l'anesthésie (diazépam ou midazolam en association avec d'autres substances)

-tétanos (diazépam ou clorazépate injectable)

-traitement d'appoint des contractures musculaires douloureuses en rhumatologie(tétrazépam)

HORS MENTIONS LEGALES

-douleurs de déafférentation fulgurantes(clonazépam gouttes)

-névralgies trigéminales(clonazépam gouttes)

-soins palliatifs(midazolam, clorazépate, ...)

-tremblement essentiel

-syndrome extra-pyramidal précoce de type akathisie, tasykinésie du aux neuroleptiques, dyskinésies tardives dues aux neuroleptiques

-troubles psychotiques : la prescription des benzodiazépines est très répandue chez les psychotiques sans que leur intérêt ait été réellement démontré par des études valides. Le principal intérêt de la prescription de benzodiazépines chez les schizophrènes est la réduction des neuroleptiques car les effets secondaires des benzodiazépines restent tout de même moindre que ceux des neuroleptiques.

-vertiges et acouphènes : ils ne sont parfois soulagés que par les benzodiazépines.

AU TOTAL, EN MEDECINE GENERALE

Les principales indications de traitements transitoires par benzodiazépines dites anxiolytiques sont l'anxiété généralisée et l'anxiété réactionnelle. L'anxiété dépressive et l'anxiété obsessionnelle ne sont pas de bonnes indications (antidépresseurs, IRS).

L'attaque de panique et la crise d'angoisse sont des indications pour un traitement pncuel par benzodiazépines mais les benzodiazépines ne sont pas le traitement de fond du trouble panique. Les benzodiazépines hypnotiques sont indiquées dans les insomnies transitoires et réactionnelles.

ANNEXE 3 : QUESTIONNAIRE DISTRIBUE AUX MEDECINS GENERALISTE EN DECEMBRE 2002

Mle BAUD Florence
Paul
35, rue de Verdun
44000 NANTES
tél 06 74 40 79 05
ou 02 51 72 79 28

Directeur de thèse : Dr Canevet Jean-
Département de Médecine Générale
Faculté de Médecine de Nantes
1, rue Gaston Veil
44000 NANTES

Nantes, le 12 novembre 2002

Chère consoeur, cher confrère

Actuellement remplaçante en médecine générale, je réalise pour ma thèse un travail sur les pratiques de sevrage des benzodiazépines en médecine générale et j'aurai besoin de votre concours pour l'observation de ces pratiques .

Mon étude a pour but d'analyser et de tester une méthode de sevrage applicable en ambulatoire qui est la méthode par décroissance : elle consiste à diminuer d' un quart de dose toutes les 3 semaines la dose initiale journalière de benzodiazépine. Je vous demande de reconvoquer le patient à la fin de chaque palier pour noter les évènements survenus en rapport avec le sevrage et vos réactions en rapport avec ces évènements .

Les critères d'inclusion sont :

- ①-patient prenant une benzodiazépine à dose thérapeutique depuis plus de 3 mois
- ②-patient consentant à arrêter progressivement son traitement par BZD, à revenir en consultation toutes les 3 semaines pendant 3 mois (soit 5 consultations de base), libre d'arrêter le sevrage quand il le désire
- ③-indemne de toute pathologie organique sévère évolutive (exemple cancer, poussée aigue d'une maladie chronique)
- ④-indemne de toute pathologie psychiatrique sévère évolutive(exemple psychose, dépression)
- ⑤-ne présentant pas d'addiction à une (autre) substance(exemple alcool)
- ⑥-n'étant pas épileptique

La durée de l'étude est de 3 mois et celle de l'inclusion de 2 mois, aussi je reprendrai contact en mai 2003 pour récupérer le questionnaire complété. D'ici là, je suis à votre disposition pour répondre à toute question concernant le sevrage et le questionnaire.

Votre aide m'est indispensable pour la réalisation de cette thèse. Je vous serai reconnaissante de suivre un ou deux patients selon votre disponibilité et votre intérêt pour ce travail et vous informerai bien sur des résultats de cette étude.

En vous remerciant de prêter attention à mon courrier, et dans l'attente d'avoir à me réjouir de votre participation, veuillez agréer, chère consœur, cher confrère, l'expression de mes salutations respectueuses.

PREMIERE CONSULTATION (attention 2 pages) DATE :

Nom(première lettre) :

Prénom :

Date de naissance :

Profession :

Situation de vie :

- vit seul
- ne vit pas seul
- vit en collectivité

Indication du traitement par benzodiazépine (BZD) :

ANXIETE (précisez si possible)

anxiété généralisée

trouble panique

agoraphobie

phobie sociale

trouble obsessionnel compulsif

stress post-traumatique

trouble somatoforme

ne sait pas quel type d'anxiété

INSOMNIE

AUTRE

NE SAIT PAS

Ancienneté du traitement par BZD :

entre 3 mois et 1 an

plus de 1 an ; précisez le nombre d'année si possible :

Spécialité prise :

Posologie (en milligrammes) :

Autre traitement pris au long cours :

médicamenteux psychotrope; précisez spécialité et doses

① ④
② ⑤
③ ⑥

médicamenteux non psychotropes; précisez spécialités

① ④
② ⑤
③ ⑥

non médicamenteux à visée psychotrope; précisez :

①
②
③
④

S'agit-il d'une première tentative de sevrage ?

- oui
- non

Si non, quelle(s) a(ont) été la(les) cause(s) de l'(des) échec(s) du sevrage ?

.....
.....

Le patient a-t-il des effets indésirables en rapport avec les BZD prises au long cours ?

- non
- oui, le(s)quel(s)?Précisez :
 - somnolence diurne
 - difficultés à se concentrer
 - troubles de la mémoire
 - altérations psycho-motrices(chutes, AVP,
 - potentialisation d'autres substances médicamenteuses ou non
 - dépression respiratoire(aggravation chez un Insuf Resp Chron, Synd Apnée du Somm...)
 - autre ; précisez :

Quelles sont , pour vous médecin, les 3 raisons qui vous semblent les plus pertinentes pour proposer un sevrage à votre patient ?(veuillez numéroté par ordre de décroissance, la n°1 étant la raison la plus pertinente) :

- effets indésirables
- maladie guérie
- action épuisée
- désir de grossesse
- autre ; précisez.....

Votre patient vous semble-t-il :

- très motivé
- moyennement motivé
- peu motivé
- pas motivé

Avez-vous prévenu le patient du risque d'apparition d'un syndrome de sevrage ?

- oui
- non

Que lui avez-vous dit de faire en cas de symptômes évoquant un sevrage ?

- de vous appeler pour une consultation téléphonique
- de vous appeler pour une consultation au cabinet
- autre; précisez :

Quelles est la posologie de BZD en milligrammes prescrite pour les 3 prochaines semaines ?

.....

Combien de temps a duré la consultation ?

- moins de 15 min
- entre 15 et 30 min
- plus de 30 min

DEUXIEME CONSULTATION (officielle, fin du premier palier, environ Semaine 3=Jour 21) DATE :

Ya-t-il eu au cours des 3 dernières semaines

- contact(s) téléphonique(s) Combien ? :
- consultation(s) au cabinet Combien ?.....

Depuis la PREMIERE CONSULTATION, le patient a-t-il présenté des symptômes pouvant être liés au sevrage ?

- pas de symptômes
- fatigue physique
- troubles du sommeil
- céphalées
- vertiges
- symptômes orthostatiques
- palpitations
- tremblements
- troubles de la sudation
- bouche sèche
- constipation
- troubles de la miction
- autre ;

précisez.....
.....

Quelle a(ont) été votre(vos) réponse(s) ?

- médicamenteuse ; précisez :
.....
.....

- non médicamenteuse ; précisez :
.....
.....
.....

Quelle a(ont) été la(les) posologie(s) en mg de BZD effectivement prise(s) au cours des 3 dernières semaines ?(Précisez la chronologie ex. X mg pdt n jours puis Y mg pdt n' jours, etc .)

.....
.....

Quelle est la posologie en mg de BZD prescrite pour les 3 prochaines semaines,

.....
.....

Combien de temps a duré la consultation ?

- moins de 15 min
- entre 15 et 30 min

plus de 30 min

TROISIEME CONSULTATION (officielle, fin du deuxième palier, environ Semaine 6=Jour 42) DATE :

Ya-t-il eu au cours des 3 dernières semaines

contact(s) téléphonique(s) ; Combien ? :

consultation(s) au cabinet ; Combien ?.....

Depuis la DEUXIEME CONSULTATION, le patient a-t-il présenté des symptômes pouvant être liés au sevrage ?

pas de symptômes

fatigue physique

troubles du sommeil

céphalées

vertiges

symptômes orthostatiques

palpitations

tremblements

troubles de la sudation

bouche sèche

constipation

troubles de la miction

autre ; précisez :

.....
.....

Quelle a(ont) été votre(vos) réponse(s) ?

médicamenteuse ; précisez :

.....
.....
.....

non médicamenteuse ; précisez :

.....
.....
.....

Quelle a(ont) été la(les) posologie(s) en mg de BZD effectivement prise(s) au cours des 3 dernières semaines ?(Précisez la chronologie ex. X mg pdt n jours puis Y mg pdt n' jours, etc .)

.....
.....

Quelle est la posologie en mg de BZD prescrite pour les 3 prochaines semaines,

.....
.....

Combien de temps a duré la consultation ?

- moins de 15 min
- entre 15 et 30 min
- plus de 30 min

QUATRIEME CONSULTATION (officielle, fin du troisième palier, environ Semaine 9=Jour 63) DATE :

Ya-t-il eu au cours des 3 dernières semaines

- contact(s) téléphonique(s) ; Combien ? :
- consultation(s) au cabinet ; Combien ?

Depuis la TROISIEME CONSULTATION, le patient a-t-il présenté des symptômes pouvant être liés au sevrage ?

- pas de symptômes
- fatigue physique
- troubles du sommeil
- céphalées
- vertiges
- symptômes orthostatiques
- palpitations
- tremblements
- troubles de la sudation
- bouche sèche
- constipation
- troubles de la miction
- autre ; précisez :

.....
.....

Quelle a(ont) été votre(vos) réponse(s) ?

- médicamenteuse ; précisez :

.....
.....
.....

- non médicamenteuse ; précisez :

.....
.....
.....

Quelle a(ont) été la(les) posologie(s) en mg de BZD effectivement prise(s) au cours des 3 dernières semaines ?(Précisez la chronologie ex. X mg pdt n jours puis Y mg pdt n' jours, etc .)

.....
.....

Quelle est la posologie en mg de BZD prescrite pour les 3 prochaines semaines,

.....
.....

Combien de temps a duré la consultation ?

- moins de 15 min
- entre 15 et 30 min
- plus de 30 min

CINQUIEME ET DERNIERE CONSULTATION (officielle, fin du quatrième palier, environ Semaine 12=Jour 84)ATTENTION 2 PAGES DATE :

Ya-t-il eu au cours des 3 dernières semaines

- contact(s) téléphonique(s) ; Combien ? :
- consultation(s) au cabinet ; Combien ?.....

Depuis la QUATRIEME CONSULTATION, le patient a-t-il présenté des symptômes pouvant être liés au sevrage ?

- pas de symptômes
- fatigue physique
- troubles du sommeil
- céphalées
- vertiges
- symptômes orthostatiques
- palpitations
- tremblements
- troubles de la sudation
- bouche sèche
- constipation
- troubles de la miction
- autre ; précisez :

.....
.....

Quelle a(ont) été votre(vos) réponse(s) ?

- médicamenteuse ; précisez :

.....
.....
.....

- non médicamenteuse ; précisez :

.....
.....
.....

Quelle a(ont) été la(les) posologie(s) en mg de BZD effectivement prise(s) au cours des 3 dernières semaines ?(Précisez la chronologie ex. X mg pdt n jours puis Y mg pdt n' jours, etc .)

.....
.....
Quelle est la posologie en mg de BZD prescrite pour les 3 prochaines semaines,

Combien de temps a duré la consultation ?

- moins de 15 min
- entre 15 et 30 min
- plus de 30 min

Le patient prend-il des BZD ?

- oui, à quelle posologie, en mg ? Précisez :
- non

Le patient prend-il un traitement médicamenteux non BZD à visée psychotrope ?

- oui, précisez DCI et posologie :
- non

Le patient bénéficie-t-il d'un traitement non médicamenteux à visée psychotrope ?

- oui, précisez lequel :
- non

Par rapport au niveau de bien-être général à J0, le patient se sent-il à S12 :

- mieux
- aussi bien(ou aussi mal)
- moins bien

Pour vous, médecin, le sevrage avec cette méthode vous a-t-il semblé

- facilement réalisable
- difficilement réalisable;

pourquoi ?.....

impossible à réaliser; pourquoi ?..... ;

Si votre patient prend par exemple une gélule de TRANXENE 5 par jour et que vous voulez le sevrer , vous pouvez lui proposer le protocole suivant en mettant à contribution le pharmacien . Faites préparer par le pharmacien :

-les 3 premières semaines : 21 gélules d'apparence identique dont 16 gélules contenant le principe actif et 5 gélules contenant un placebo

-les 3 semaines suivantes : 21 gélules d'apparence identique dont 11 gélules contenant le principe actif et 10 gélules contenant un placebo

-les 3 semaines suivantes : 21 gélules d'apparence identique dont 6 gélules contenant le principe actif et 15 gélules contenant un placebo

-les 3 dernières semaines : 21 gélules d'apparence identique , toutes contenant du placebo sauf une

Le patient doit être d'accord avec le principe de prendre une gélule au hasard qui peut contenir soit du principe actif soit du placebo

ANNEXE 4 : INTERACTIONS ET CONTRE-INDICATIONS(Vidal 2002)

-Alcool : majoration des effets sédatifs. Eviter de prendre boissons alcoolisées et médicaments contenant de l'alcool.

-Autres déprimeurs du système nerveux central à prendre en compte : dérivés morphiniques(antalgiques et antitussifs), barbituriques, antidépresseurs sédatifs, antihistaminiques H1 sédatifs, neuroleptiques, barbituriques, antihypertenseurs centraux(clonidine et apparentés), hypnotiques, anxiolytiques(y compris autres que benzodiazépines : carbamates, captodiamine, etifoxine), baclofène, thalidomide

-Clozapine : risque accru d'arrêt respiratoire et/ou cardiaque

Pour le diazépam :

-Cimetidine sup à 800mg jour : risque accru de somnolence

-Phénytoïne : variations imprévisibles des concentrations de phénytoïne

-Cisapride : majoration transitoire de l'effet sédatif du diazépam par augmentation de sa vitesse d'absorption

Pour le triazolam :

-itraconazole : augmentation du taux plasmatique de triazolam par diminution de son métabolisme, avec majoration de la sédation

-kétoconazole : idem.

-érythromycine, josamycine : quelques cas de majoration des effets indésirables du triazolam(troubles du comportement)ont été rapportés

-clarythromycine : augmentation des taux plasmatiques de triazolam par diminution du métabolisme hépatique, avec majoration de la sédation

-ritonavir : augmentation des taux plasmatiques du triazolam par diminution de son métabolisme avec majoration de la sédation

-indinavir : idem

Assez curieusement, il est rarement précisé une interaction médicamenteuses entre 2 benzodiazépines (il est souvent précisé qu'il existe une interaction entre la benzodiazépine et les anxiolytiques autres c'est-à-dire captodiamine, carbamates, etifoxine sans précision sur les interactions benzo-benzo)

Contre-indications absolues :

-hypersensibilité aux benzodiazépines

-insuffisance respiratoire sévère

-syndrome d'apnée du sommeil

-insuffisance hépatique sévère(risque d'encephalopathie)

du à la présence de lactose dans certaines spécialités

-galactosémie congénitale

-syndrome de malabsorption glucose galactose

-déficit en lactase

Contre-indications relatives

-myasthénie(l'administration d'une benzodiazépine aggrave les symptômes; il est recommandé de l'utiliser exceptionnellement et sous surveillance accrue)

-insuffisant respiratoire : il convient de prendre en compte l'effet déprimeur des benzodiazépines (d'autant que l'anxiété et l'agitation peuvent constituer des signes d'appel d'une décompensation respiratoire qui justifie le passage en soins intensifs)

-sujet âgé, insuffisant rénal ou hépatique(réduire la posologie de moitié par exemple)

-enfant : en raison du risque accru de réactions paradoxales , l'utilisation des benzodiazépines n'est pas recommandée chez les enfants

-grossesse : les benzodiazépines ne seront prescrites durant le premier trimestre que si nécessaire. Au cours du dernier trimestre, il convient d'éviter de prescrire des doses élevées

-allaitement : effets sédatifs chez l'enfant

ANNEXE 5 : RECOMMANDATIONS ANAES 2001

En mars 2001, le service des recommandations et références professionnelles de l'ANAES(Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé) publiait ses recommandations pour la prise en charge en ambulatoire du trouble anxieux généralisé chez l'adulte :

« I quels sont les critères diagnostiques du TAG ?

Le DSM-IV définit le TAG comme une anxiété et des soucis excessifs, incontrôlables, chroniques, relatifs à des situations réalistes, banales, à l'origine d'un état de souffrance qui altère le fonctionnement du patient dans sa vie courante, associés à des symptômes physiques traduisant la tension motrice et l'hypervigilance.

En l'absence de critères diagnostiques plus performants, les critères du DSM-IV sont recommandés pour diagnostiquer le TAG en pratique courante : le sujet ayant un TAG présente :

-pendant une durée de 6 mois au moins

-une anxiété sévère/des soucis excessifs, incontrôlables, chroniques, avec impression permanente de nervosité, tension

-et des symptômes physiques à l'origine d'une détresse importante. 3 symptômes au moins sur les 6 des groupes tension motrice et hypervigilance sont requis pour le diagnostic

1. tension motrice : fatigue, tension musculaire, agitation ou surexcitation

2. hypervigilance : difficultés de concentration, troubles du sommeil, irritabilité

3. troubles associés : mains froides et humides, bouche sèche, sueurs, nausées ou diarrhée, pollakiurie, difficultés à avaler ou sensation de boule dans la gorge, tremblement, contractions, douleurs, endolorissement musculaire, syndrome du colon irritable, céphalées

Il est recommandé de rechercher l'association au TAG d'un autre trouble psychiatrique tel que dépression, autres troubles anxieux, abus/dépendance à l'alcool/drogue psychoactive, traits de personnalité pathologique évitante/dépendante

II diagnostic différentiel du TAG

Selon le DSM-IV, le TAG doit être différencié de :

-l'anxiété normale qui n'est pas perçue comme une souffrance par le sujet qui a le sentiment de garder le contrôle des soucis

-l'anxiété due à la prise de café ou de médicament anxiogène, à l'abus de substances psychoactives dont l'alcool ou à leur sevrage

-l'anxiété due à une affection médicale générale

-l'anxiété due à une maladie organique grave, à un événement stressant, à un trouble de l'adaptation

-l'anxiété liée à un autre trouble anxieux : trouble panique, phobies, trouble obsessionnel compulsif

-l'anxiété habituelle des états dépressifs

-l'anxiété habituelle des troubles psychotiques

-l'anxiété liée à l'anorexie mentale, aux troubles somatoformes, à l'hypochondrie ou à l'anxiété de séparation

III Existe-t-il des outils de mesure de l'anxiété en pratique courante

L'échelle d'Hamilton est surtout utilisée en recherche clinique. L'échelle HAD ou l'échelle de Covi peuvent aider en pratique courante.

IV Quels sont les moyens de la prise en charge du TAG

Mesures générales

- psychothérapie d'accompagnement non spécialisée(...)
- mesures hygiéno-diététiques(...)

Psychothérapies

- thérapies cognitivo-comportementales(...)
- psychothérapies analytiques(...)
- thérapies non directive de Rogers(...)
- techniques alternatives(...)

Traitements médicamenteux

De nombreuses molécules ont été évaluées dans le TAG. Parmi elles, seules les benzodiazépines, la buspirone, la venlafexine LP (et depuis peu la paroxétine) ont l'AMM dans l'indication anxiété généralisée.

Les benzodiazépines, quelle que soit leur demi-vie sont recommandées dans le traitement du TAG. Elles ont un effet anxiolytique rapide sur les signes somatiques d'anxiété. Les experts soulignent leur efficacité. Elles exposent au risque de somnolence dès le début du traitement et de dépendance à l'arrêt. Le sevrage progressif des benzodiazépines, quelle que soit leur demi-vie est recommandé, même après un traitement de courte durée. Il est recommandé de prescrire un traitement par benzodiazépines sur une courte durée. En l'absence de données concordantes dans la littérature précisant cette durée, la durée légale maximale de traitement préconisée est de 12 semaines, sevrage progressif inclus.

La buspirone(...)

La venlafexine(...)

Médicaments efficaces dans le TAG et n'ayant pas l'AMM dans cette indication : hydroxyzine, imipramine, euphytose

V Quelques principes de stratégie thérapeutique

- Les mesures générales, incluant les règles hygiéno-diététiques (...) et une psychothérapie non spécialisée sont indispensables
- Les psychothérapies structurées(...) doivent être privilégiées par rapport aux traitements médicamenteux
- La durée de traitement du TAG est de 6 mois au moins (...)
- Parmi les traitements médicamenteux, plusieurs options sont possibles
 - les benzodiazépines dont la prescription ne peut être envisagée que sur une courte période de 6 mois maximum, incluant la période de sevrage
 - la venlafexine LP ou la buspirone
 - l'imipramine ou la paroxétine

A l'exception des benzodiazépines dont l'effet anxiolytique est rapide, toutes les molécules citées ont un délai d'action de 1 à 3 semaines.

-Les formes modérées de TAG peuvent bénéficier d'un traitement par hydroxyzine ou phytothérapie. La combinaison de l'acupuncture à la thérapie cognitivo-comportementale est une alternative.

-En cas d'anxiété associée à un trouble de la personnalité, la thérapie cognitive ou la psychothérapie analytique sont conseillées, en fonction des attentes des patients

-La combinaison du traitement médicamenteux à la thérapie cognitivo-comportementale ou à la psychothérapie analytique constitue une alternative selon les experts

-Chez le sujet âgé, le traitement du TAG est peu documenté. Le risque de toxicité des traitements médicamenteux est majoré. La prescription à demi-dose des benzodiazépines est recommandée. Leur usage dans ce groupe d'âge doit être limité en raison du risque de chutes. Les thérapies cognitivo-comportementales ou la thérapie non directive de Rogers sont

conseillées seules ou associées à un anxiolytique. Une activité physique régulière est recommandée. La prise en charge par l'entourage et le soutien social sont indispensables

-Chez l'alcoolique, il est indispensable de réévaluer le TAG après obtention d'une abstinence ou d'une tempéance avant d'envisager un traitement complémentaire. Il est recommandé d'éviter les benzodiazépines hors sevrage thérapeutique(...) »

ANNEXE 6 : COMMUNIQUE AFSSAPS SUR LES TROUBLES DU COMPORTEMENT LIES AUX BENZODIAZEPINES(2001)

« les benzodiazépines et produits apparentés ont été rarement impliqués dans la survenue de troubles du comportement, parfois appelés syndromes paradoxaux, pouvant induire un risque pour le patient lui-même ou pour autrui. Toutefois de telles manifestations ont été observées sous posologie normale, indépendamment de la durée du traitement. Elles semblent être favorisées par des facteurs liés au patient mais aussi à la prescription. (...). Ce risque, rare mais potentiellement grave, peut être évité en respectant les recommandations de bon usage rappelées dans la mise au point jointe :

La prescription des benzodiazépines n'est pas anodine. Elle ne constitue pas le traitement de fond d'un trouble anxieux. Une dépression doit être systématiquement recherchée.

1 Troubles du comportement liés à la prise de benzodiazépines

-Quels sont-ils ?

Les benzodiazépines peuvent entraîner un syndrome associant, à des degrés divers, une altération de l'état de conscience à des troubles du comportement et de la mémoire, c'est-à-dire :

- désinhibition avec impulsivité
- euphorie, irritabilité
- amnésie, typiquement de fixation
- suggestibilité

Ce syndrome peut s'accompagner de troubles potentiellement dangereux pour le patient ou pour autrui, à type de :

- comportement inhabituel pour le patient
- comportement agressif, notamment si l'entourage tente d'entraver l'activité du patient
- conduites automatiques avec amnésie post-événementielle(ex : voyages lointains)

L'individualisation de ce syndrome est difficile. Il doit être distingué d'autres entités cliniquement proches(ictus amnésique, amnésie lacunaire observée au décours d'une alcoolisation aigue). Toutes les benzodiazépines et produits apparentés sont conservés.

-Quand surviennent-ils ?

A n'importe quel moment du traitement : lors d'une administration même unique, même à posologie habituelle, quelle que soit la durée de traitement

-Quels sont les facteurs favorisants ?

Ils ne sont pas formellement identifiés. Certains semblent probables :

- une consommation concomitante d'alcool, des ATCD d'ivresse pathologique(avec troubles du comportement)
- l'utilisation de benzodiazépines à courte durée d'action
- l'association à un autre psychotrope
- certains comportement à type d'intolérance à la frustration, tels qu'observés chez les personnes présentant un trouble de la personnalité
- une dépression non traitée(majoration du risque suicidaire)

Afin d'évaluer au mieux ces troubles, toute suspicion en relation avec la prise de benzodiazépines doit être signalée aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance

2 Rappel du bon usage des benzodiazépines

-Ne pas prescrire en dehors des indications, s'assurer du bon diagnostic

En raison du danger potentiel lié à l'utilisation des benzodiazépines, le rapport bénéfice/risque de toute prescription doit être évalué avant le début du traitement et réévalué pour tout

renouvellement d'ordonnance. Une dépression doit être systématiquement recherchée.
(Attention : une insomnie ou des troubles anxieux peuvent être associés à une dépression et en être les principaux symptômes chez certains patients)

Chez le sujet anxieux, les benzodiazépines ne sont qu'un traitement symptomatique et ne constituent pas la seule prise en charge. Leur prescription n'est pas toujours justifiée.

Chez le sujet déprimé, les benzodiazépines ne doivent pas être prescrites seules car elles laissent la dépression évoluer pour son propre compte avec persistance du risque suicidaire(notamment par intoxication médicamenteuse). Chez les sujets avec anxiété et troubles du sommeil, elles peuvent être utiles en début de traitement de la dépression, en raison des effets retardés des antidépresseurs(2 à 4 semaines)

-Respecter la dose

Débuter le traitement par la dose minimale préconisée.

Augmenter, si nécessaire, jusqu'à la dose minimale efficace pour le patient.

Ne pas dépasser la dose maximale préconisée.

-Respecter la durée de prescription

Elle doit être aussi brève que possible, notamment de 8 à 12 semaines dans les troubles anxieux, réduction de posologie comprise, de 2 à 5 jours en cas d'insomnie occasionnelle et de 2 à 3 semaines en cas d'insomnie transitoire(excepté pour le flunitrazépam et triazolam maximum 14 jours).

-Respecter les contre-indications

Les benzodiazépines ne doivent jamais être utilisées en cas de : insuffisance respiratoire sévère, syndrome d'apnée du sommeil, insuffisance hépatique sévère, hypersensibilité connue.

Elles sont généralement déconseillées en cas de : myasthénie, grossesse, allaitement, association à l'alcool, enfant de moins de 15 ans

ANNEXE 7 : CONSEILS HYGIENO-DIETETIQUES POUR LES INSOMNIAQUES CHRONIQUES (D APRES O BENOIT ET F GOLDENBERG)

- restreindre le temps passé au lit pour qu'il soit pratiquement égal au temps où l'on dort
- aller au lit seulement quand on tombe de sommeil
- sortir du lit quand on ne peut pas s'endormir ou se rendormir au bout de 10-15 min. Se lever et faire quelque chose jusqu'à ce qu'on ait sommeil. Répéter cette manœuvre aussi souvent que nécessaire.
- se coucher et se lever à heure régulière, même le week-end, même si la nuit a été mauvaise
- ne pas faire de sieste dans la journée
- se détendre avant le coucher : pas de sport violent après 18 h, prendre une boisson chaude
- réservé le lit et la chambre au sommeil et à l'activité sexuelle (pas de télé, radio, lecture ou repas au lit...) Cette pièce doit être calme, tempérée.

BAUD FLORENCE

TITRE :

ETUDE D'UNE METHODE DE SEVRAGE DES BENZODIAZEPINES EN MEDECINE GENERALE

RESUME :

Partant des constatations sur la grande consommation de tranquillisants en France et sur les effets indésirables des benzodiazépines, l'idée était de tester une méthode de sevrage des benzodiazépines en médecine générale.

Un questionnaire proposant de sevrer progressivement sur 3 mois 1 ou 2 patients consommateurs chroniques de benzodiazépines a été soumis auprès de médecins généralistes courant décembre 2002. 7 médecins ont accepté de tester la méthode par décroissance auprès de 10 patients consentantes entre janvier et juin 2003.

Au terme de l'étude, 2 patientes ne consommaient plus de benzodiazépines, 4 patientes avaient diminué leur consommation de plus de moitié et 4 patientes avaient peu ou pas diminué leur consommation. 7 patientes ont eu un syndrome de sevrage, 2 patientes ont eu une récurrence de leur pathologie initiale, 1 patiente n'a eu aucune réaction au cours du sevrage. Pour les 7 patientes ayant souffert d'un syndrome de sevrage, le médecin a apporté une solution non médicamenteuse type psychothérapie, explication, sophrologie. Pour 6 patientes, la décroissance a été ralentie. 2 patientes ont eu des prescriptions d'anti-dépresseurs. 2 patientes ont eu des traitements adjuvants.

Après avoir discuté les effets indésirables des benzodiazépines, l'épidémiologie de leur prescription, les indications proposées pour le sevrage et les stratégies utilisables, l'objectif était d'identifier des facteurs pronostiques pour le sevrage. La petite taille de l'échantillon n'a pas permis d'identifier des facteurs liés au patient ou au médicament mais a permis d'aborder l'importance de la relation médecin-patient dans la proposition, le déroulement et l'issue du sevrage. Les perspectives sont les déterminations d'une méthode de sevrage facilement applicable en médecine générale, des caractéristiques des consommateurs chroniques, de facteurs pronostiques pour le sevrage. Une politique volontariste impliquant tous les acteurs du système de santé est nécessaire pour mener à bien ces projets.

MOTS-CLES : sevrage. tranquillisants. benzodiazépine. médecine générale.