

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Conditions de prescription des benzodiazépines en soins premiers
dans le cadre du sevrage des consommations problématiques de
boissons alcoolisées dans le Nord et le Pas de Calais**

Présentée et soutenue publiquement le 11 mars 2021 à 18h
au Pôle Formation

par Victor LEDOUE

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Olivier COTTENCIN

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Nassir MESSAADI

Monsieur le Docteur Ali AMAD

Directeurs de thèse :

Monsieur le Docteur Yannick MILLOT

Monsieur le Professeur Jean-Marc LEFEBVRE

AVERTISSEMENT

« La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs. »

TABLE DES MATIERES

I. ABREVIATIONS	5
II. RESUME	6
III. INTRODUCTION	7
IV. MATERIEL ET METHODE	9
1. L'étude et les critères d'inclusion	9
2. Le questionnaire {annexe 2}	9
3. L'échantillon des médecins interrogés	10
4. L'envoi des questionnaires	11
5. L'analyse des résultats	12
V. RESULTATS	13
1. Taux de réponses	13
2. Résultats	14
2.1. Résultats concernant les caractéristiques socio-démographiques des MG MSU du NPdC ayant répondu au questionnaire	14
2.2. Résultats concernant l'activité addictologique dans le cadre des consommations problématiques de boissons alcoolisées	16
2.3. Résultats concernant la prescription des benzodiazépines dans le cadre du sevrage alcoolique	18
2.4. Résultats concernant le suivi du patient présentant un trouble de consommation de boissons alcoolisées	23
VI. DISCUSSION	24
1. Limites et biais de l'étude	24
2. Résultats principaux de l'étude	25
VII. CONCLUSION	28
VIII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	30
IX. ANNEXES	37
1. Annexe 1	38
2. Annexe 2	40
3. Annexe 3	49
4. Annexe 4	51

I. ABREVIATIONS

ARS : Agence Régionale de Santé

BZD : Benzodiazépine

CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire

CNGE : Collège National des Généralistes Enseignants

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

DPC : Développement Personnel Continu

DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux)

FMC : Formation Médicale Continue

HAS : Haute Autorité de Santé

IC 95% : Intervalle de Confiance à 95%

MG : Médecin Généraliste

MSU : Maître de Stage Universitaire

NFS : Numération Formule Sanguine

NPdC : Nord et Pas de Calais

OH : Alcool

uOH/j : Unité d'Alcool par Jour

II. RESUME

Titre : Conditions de prescription des benzodiazépines en soins premiers dans le cadre du sevrage des consommations problématiques de boissons alcoolisées dans le Nord et le Pas de Calais.

Introduction : Les personnes consommant de manière importante et chronique de l'alcool peuvent présenter, dans les 24 heures suivant l'arrêt de la consommation, un syndrome de sevrage. Depuis la conférence de consensus de 1999 {61}, il a été recommandé, afin de protéger le patient de ces symptômes lors d'un sevrage alcoolique, d'utiliser les benzodiazépines. Mais ces molécules ne sont pas dénuées d'effets indésirables. La question de recherche était d'identifier les modalités de prescription de ces médicaments dans le cadre du sevrage alcoolique dans le Nord et le Pas de Calais.

Méthode : Il a été réalisé une étude descriptive, transversale, par questionnaires anonymes, adressés à 100 médecins généralistes maîtres de stage universitaire, tirés au sort, en soins premiers, dans des zones citadines, semi-rurales et rurales, dans les départements du Nord et du Pas de Calais.

Résultats : En moyenne, les répondants prenaient en charge 23 patients par an pour des troubles de consommation en boissons alcoolisées, dans la moitié des cas sans intervention d'autres spécialistes. La majorité des répondants prescrivait des benzodiazépines dans le cadre du sevrage alcoolique afin d'éviter les signes de sevrage pour 92% (75), le delirium tremens pour 67% (55) ou les convulsions pour 53% (43). Les répondants débutaient pour 27% (22) d'entre eux un traitement par benzodiazépine lors d'un sevrage alcoolique, en fonction de la quantité d'alcool bue déclarée, et ce en moyenne à partir de 9 verres doses quotidiens. En adéquation avec les recommandations actuelles, les répondants prescrivait en majorité du Diazépam pour 84% (69) et de l'Oxazépam pour 57% (47). Les mises en garde principales données aux patients vis-à-vis du traitement étaient les risques avec la conduite automobile pour 55% (42), la somnolence pour 40% (31), les risques de dépendance pour 30% (23) et la nécessité de s'abstenir de consommer de l'alcool pendant le traitement pour 20% (15). Les posologies et durées de traitement prescrites n'étaient pas identiques aux recommandations actuelles ; les répondants prescrivait en moyenne 32.3mg/j de Diazépam ou 80.4mg/j d'Oxazépam, et ce pendant 49 jours en moyenne. Les répondants réévaluaient en moyenne après 9 jours de traitement leurs patients en étant attentif à leur consommation d'alcool et leur prise du traitement pour 94% (77), aux signes de manque pour 88% (72) et de sevrage alcoolique pour 85% (70), à la tolérance clinique du traitement pour 81% (66), ainsi qu'à la possible émergence d'une comorbidité psychiatrique pour 55% (45).

Conclusion : Il y avait des différences entre les recommandations actuelles concernant la prescription de benzodiazépines dans le cadre du sevrage alcoolique et les pratiques proposées par les répondants. Néanmoins, les recommandations actuelles ne prenaient pas nécessairement en compte l'adaptation du praticien au cas par cas, son isolement professionnel, le manque de formation ou de temps à la réalisation de ce type de prise en charge, ainsi que l'absence d'alternatives thérapeutiques disponibles.

III. INTRODUCTION

La France est un des pays européens les plus consommateurs de médicaments psychotropes, avec notamment une part importante d'anxiolytiques {11}. En 2012, 11,5 millions de français ont consommé au moins une fois une benzodiazépine {69}. L'alcool est, quant à lui, responsable de 49.000 décès en 2009 en France. Ce chiffre correspond à 13% de la mortalité annuelle, dont les deux tiers sont liés aux cancers, aux maladies cardiovasculaires et aux accidents de la route {62}.

L'alcool entraîne de nombreuses pathologies diverses et variées pouvant être mortelles comme les cancers oropharyngés, les cirrhoses et les carcinomes hépatocellulaires {80}. Les effets de l'intoxication éthylique aigue très populaire dans un cadre récréatif en raison de ses propriétés euphorisantes et désinhibantes peuvent être mortels (troubles de la vigilance, hypothermie, bradypnée, accidents de la route, coma éthylique, etc.) {53}.

Les troubles liés à la consommation d'une substance psychoactive se définissent selon le DSM-V par 11 critères. Ces critères regroupent des ensembles de symptômes relatifs à la réduction du contrôle sur la consommation du produit, l'altération du fonctionnement social, la consommation risquée du produit ainsi que différents critères pharmacologiques de tolérance et de sevrage {annexe 1} {78}.

Les personnes consommant de l'alcool de manière chronique, peuvent présenter dans les 6 à 24h suivant l'arrêt de la consommation, un syndrome de sevrage {52}. Ce syndrome comprend des symptômes légers (sueurs, tremblements, anxiété, etc.), mais aussi sévères (déshydratation, hallucinations, convulsions, delirium tremens) {10, 34}.

La crise convulsive contemporaine du sevrage alcoolique est une crise tonico-clonique généralisée dans 95% des cas. Elle a un risque de survenue important dans les 48 heures suivant le dernier verre, avec un risque prolongé jusque 5 jours d'abstinence {34, 61}. Le delirium tremens se caractérise par une désorientation, des hallucinations, une agitation, et des symptômes liés à l'activation du système nerveux autonome via les hormones du stress tels la tachycardie, la fièvre, l'hypertension artérielle. Le delirium tremens apparaît généralement après 48h de sevrage d'alcool brutal, et peut durer jusque 3 à 4 jours {8}. Le syndrome de sevrage à l'alcool dure moins d'une semaine, et cède spontanément ou sous traitement {61}.

Lors du sevrage d'alcool sauvage (chirurgie non programmée, coma, etc.) ou programmé, il a été recommandé d'utiliser les benzodiazépines pour protéger le patient des symptômes qui lui sont liés {45}. Les benzodiazépines sont des molécules psychotropes, réduisant l'anxiété, ayant un effet sédatif, ainsi que des propriétés anti-convulsivantes, faisant de ces molécules des médicaments de premier choix pour le traitement du syndrome de sevrage alcoolique {33, 61}.

Mais ces molécules ne sont pas dénués d'effets indésirables, à commencer par un effet sédatif ainsi qu'une bradypnée, pouvant être majorés s'il y a une prise d'alcool concomitante {33, 69}. Les autres effets indésirables sont les troubles du comportement, l'ataxie, la sensation ébrieuse, la confusion, le risque de chute chez la personne âgée {44}. Certaines benzodiazépines ont un potentiel addictif important, notamment celles à demi-vie courte ; et leur emploi chez des personnes dépendantes de l'alcool, voire présentant des poly-addictions, doit être prudent et mesuré {33}. Plusieurs études nord-américaines échelonnées des années 1990 à nos jours ont démontré la problématique de la conduite automobile et de l'usage des benzodiazépines ; elles augmentent fortement le risque d'accident de la route dont la mortalité induite est encore fortement sous-estimée {48, 52, 58, 59, 60, 68}.

De nos jours, les médecins généralistes sont souvent confrontés à des patients présentant des consommations problématiques d'alcool et amenés à entreprendre des sevrages alcooliques en ambulatoire {30, 37}. 80% des prescriptions de médicaments psychotropes, notamment des benzodiazépines, ont été réalisées par les médecins généralistes {69}. En France, afin de sécuriser la prescription des benzodiazépines lors du sevrage alcoolique, deux aides ont été proposées aux médecins généralistes, la conférence de consensus de mars 1999 {61} et les recommandations de la HAS {41}.

L'objectif principal de ce travail était de faire un état des lieux des conditions de prescription des benzodiazépines dans le cadre du sevrage alcoolique en soins premiers par les maîtres de stage universitaire. Ce travail a été initialement débuté avec le Docteur Yannick MILLOT, malheureusement décédé en Novembre 2020. Le projet a été repris et validé rétrospectivement par le Professeur associé de médecine générale Jean-Marc LEFEBVRE.

IV. MATERIEL ET METHODE

1. L'étude et les critères d'inclusion

Il s'agissait d'une étude observationnelle descriptive transversale, s'appuyant sur un questionnaire anonyme.

Les critères d'inclusion étaient:

- Être médecin généraliste,
- Avoir la formation de maître de stage universitaire auprès de la faculté de médecine d'état de Lille Henri Warembourg,
- Exercer dans le Nord ou le Pas de Calais.

2. Le questionnaire {annexe 2}

Le questionnaire a été élaboré en format papier puis en version PDF avec la collaboration du Docteur Yannick MILLOT, initialement directeur de ce travail de recherche pour la thèse. L'objectif consistait à faire un état des lieux sociodémographique des différents répondants, de leur activité addictologique respective, du recours aux benzodiazépines dans le cadre de consommations problématiques de boissons alcoolisées, ainsi que du suivi. L'objectif principal de ce travail de recherche était de pouvoir recueillir les prescriptions de benzodiazépines dans le cadre du sevrage alcoolique en soins premiers dans le Nord et le Pas-de-Calais, et de les comparer aux recommandations actuelles. Pour cela, un travail de recherche bibliographique et l'avis de médecins généralistes ayant une activité d'addictologie ont été nécessaires.

Une version du questionnaire en ligne a été élaborée sur le logiciel LimeSurvey, avec l'aide du Professeur associé de médecine générale Marc Bayen, webmaster du logiciel. Cette plateforme en ligne permet une collecte des réponses reçues sans risque de doublon.

Le questionnaire en ligne permettait également aux répondants de conserver leur anonymat. Une demande d'autorisation a été formulée à la CNIL (Commission nationale de l'informatique et des libertés) et son avis a été favorable, préconisant une exonération de déclaration en raison d'une anonymisation à la source {annexe 4}.

Le questionnaire se composait de 27 questions courtes, dont 17 obligatoires, formant quatre parties.

La première partie concernait les caractéristiques sociodémographiques des répondants que sont leur genre, leur âge, leur année d'installation, leur mode, type et lieu d'exercice, et la participation à des formations continues. Pour l'âge et l'année d'installation, des fourchettes de réponses ont été proposées aux répondants afin d'éviter toute identification indirecte et garantir leur anonymat.

La deuxième partie portait sur l'activité addictologique dans le cadre des consommations problématiques de boissons alcoolisées. Elle interrogeait les médecins généralistes sur le nombre de patients concernés par an et leurs modalités d'orientation pour la prise en charge.

La troisième partie se rapportait à la prescription des benzodiazépines dans le cadre du sevrage alcoolique. Cette section s'informait sur les indications retenues pour ces prescriptions, le choix des molécules, leurs posologies respectives, les précautions énoncées aux patients, la durée de la première prescription, le délai de réévaluation, et ses modalités lors de la consultation avec les médecins généralistes.

La quatrième et dernière partie s'intéressait au suivi du patient alcoolo-dépendant. Elle sondait les médecins généralistes sur la fréquence de consultations de suivi, sur la décroissance des posologies de benzodiazépines et ses modalités, ainsi que l'adaptation de la prise en charge en fonction de l'évolution du patient.

Il y a eu 2 médecins bêta testeurs. La durée de temps nécessaire au remplissage du questionnaire était estimée à moins de 10 minutes.

3. L'échantillon des médecins interrogés

La population cible concernait les médecins généralistes du Nord et du Pas de Calais maîtres de stages universitaires.

Afin de pouvoir obtenir des données statistiques représentatives de la population cible, le Pr Alain DUHAMEL, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier en Bio statistiques au CHRU de Lille, a effectué un échantillonnage des résultats attendus {annexe 3}.

Les médecins généralistes maîtres de stages universitaires dans le Nord et le Pas de Calais ont été répartis en 3 catégories, citadins (population > 20.000 habitants), semi ruraux (20.000 - 5.000 habitants) et ruraux (< 5.000 habitants).

Il y avait 241 médecins généralistes maîtres de stage universitaires dans le Nord et le Pas de Calais au début de l'étude. 76 MG MSU étaient citadins, 84 étaient semi ruraux et 81 étaient ruraux.

Le nombre de sujets nécessaires a été estimé sur la base d'une question considérée comme principale dans ce travail qui était « Prescrivez-vous des benzodiazépines dans le cadre d'un sevrage en boissons alcoolisées ? ». Le calcul reposait sur la précision de l'estimation de la fréquence de réponses positives à cette question. D'après les données du « Baromètre de Santé Publique France Médecins 2009 », le nombre de médecins généralistes français prescripteurs de benzodiazépines dans le cadre du sevrage alcoolique était de 52% {32}.

En prenant en compte une fréquence théorique de 50%, et en fixant la précision à 10% (demi largeur de l'intervalle de confiance à 95%), le calcul d'échantillonnage montrait qu'il fallait disposer de 97 personnes, nombre arrondi à 100 répondants.

Cela correspondait à un prorata de 31 répondants médecins généralistes maîtres de stage universitaires du Nord et du Pas de Calais citadins, 35 répondants semi ruraux, et 34 répondants ruraux. La base de sondage étant de 241 médecins maîtres de stage universitaires, il était nécessaire que le taux de répondants soit d'au moins 40%.

4. L'envoi des questionnaires

Les médecins généralistes ont été placés dans leur catégorie respective, puis ont été triés dans un ordre aléatoire. Ils ont été ensuite tirés au sort selon cet ordre. Le travail de recrutement a été fait au fil de l'eau.

Les médecins généralistes maîtres de stages universitaires du Nord et du Pas de Calais tirés au sort ont été contactés par téléphone, avec parfois une relance, afin de donner une information sur le travail de recherche en cours, et invités à participer au questionnaire. Si le médecin généraliste acceptait de participer, le lien LimeSurvey du questionnaire lui était adressé par mail. Dans le cas contraire, le prochain sur la liste était contacté jusqu'au nombre de répondants de chaque catégorie permettant d'être représentatif.

5. L'analyse des résultats

Il a été réalisée une analyse descriptive univariée de l'ensemble des variables obtenues. Les résultats ont été ensuite comparés aux recommandations actuelles à propos de la prescription des benzodiazépines dans le cadre du sevrage alcoolique.

V. RESULTATS

1. Taux de réponses

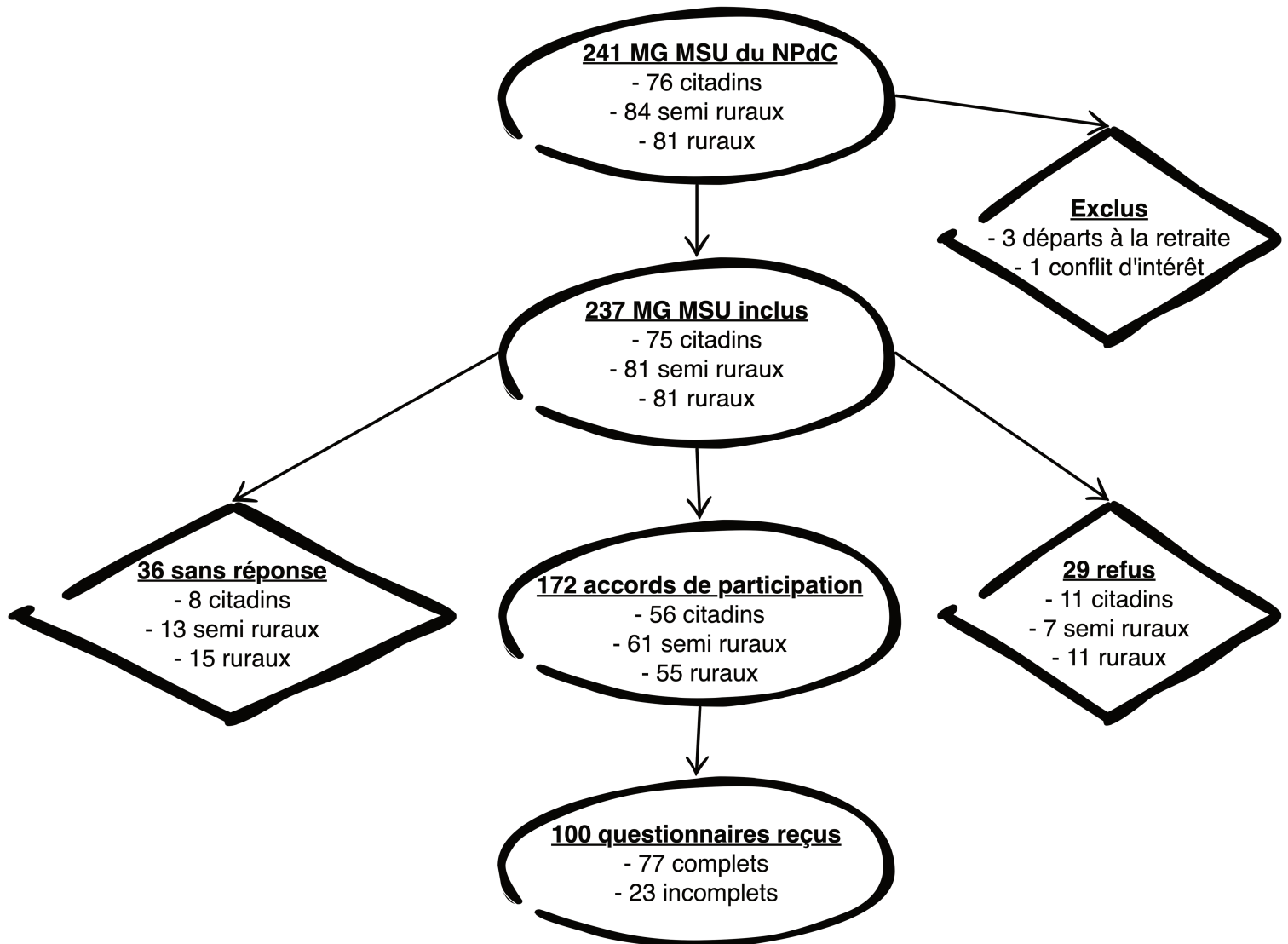


Figure 1. Diagramme de flux du travail de thèse sur les conditions de prescription des benzodiazépines dans le cadre de troubles de consommation de boissons alcoolisées dans le NPdC en soins premiers.

2. Résultats

2.1. Résultats concernant les caractéristiques socio-démographiques des MG MSU du NPdC ayant répondu au questionnaire

La répartition des genres est représentée à la figure 2.

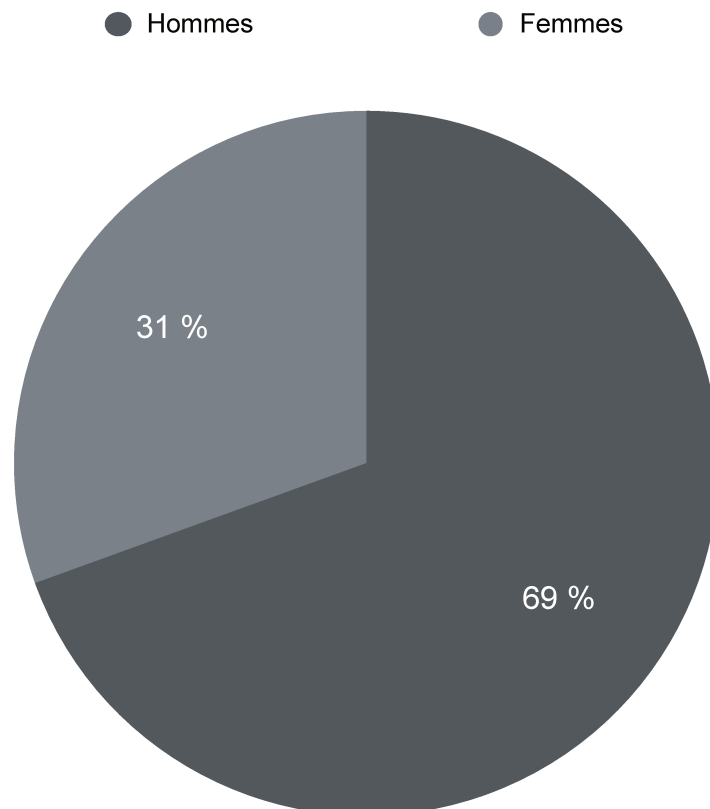


Figure 2. Répartition des MG MSU du NPdC en fonction de leur genre (en pourcentages arrondis à une valeur entière).

La répartition des âges est représentée à la figure 3.

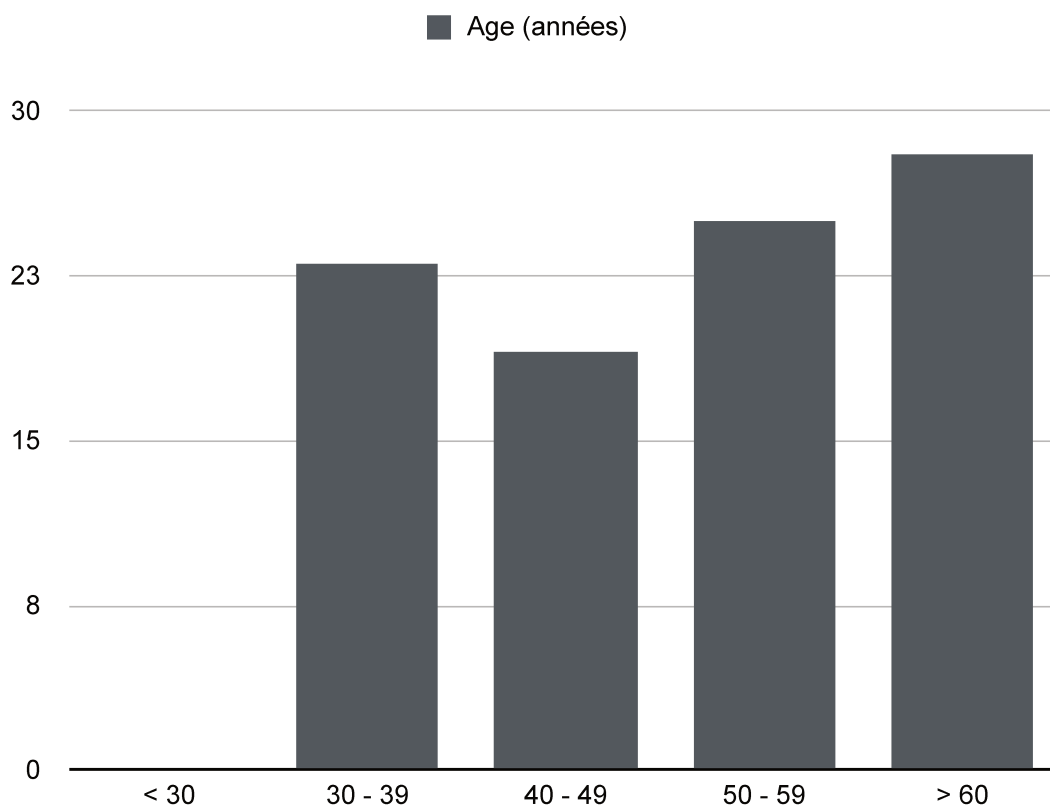


Figure 3. Répartition des MG MSU du NPdC en fonction de leur âge.

Pour ce qui est de l'année d'installation, 30% (28) des répondants se sont installés après 2010, 19% (18) des répondants se sont installés entre 2000 et 2010, 27% (26) des répondants entre 1990 et 1999, 24% (23) des répondants entre 1980 et 1989, et aucun entre 1970 et 1979.

29% (27) des MG MSU du NPdC exerçaient seuls, 67% (64) des MG MSU exerçaient en cabinet de groupe, et 4% (4) des MG MSU ont une activité dans la catégorie « Autres ».

87% (83) des répondants exerçaient en libéral, 1% (1) des répondants exerçaient en tant que salarié, et 12% (11) des répondants avaient une activité mixte.

44% (42) des répondants ont répondu exercer en zone citadine, 35% (33) des répondants en zone semi-rurale, et 21% (20) des répondants en zone rurale.

La dernière question de la première partie de ce questionnaire concernait la participation ou non à des formations continues. 93% (88) des MG MSU du NPdC ont répondu « OUI », 6% (6) des MG MSU ont répondu « NON » et 1% (1) des MG MSU ont répondu « Ne Sait Pas ».

Il était possible à cette question de mettre un commentaire libre afin de préciser les formations continues concernées. Il y avait 67 commentaires libres.

Réponses en lien avec:	Nombre de réponses
FMC (formation médicale continue)	57% (38)
DPC (développement personnel continu)	39% (26)
Activités en lien avec le CNGE (Collège National des Généralistes Enseignants)	18% (12)
Congrès médicaux	15% (10)
Groupes de pairs	15% (10)
Revue médicale	12% (8)

Tableau 1. Diverses formations continues auxquelles participaient les MG MSU du NPdC ayant répondu à cette étude.

2.2. Résultats concernant l'activité addictologique dans le cadre des consommations problématiques de boissons alcoolisées

Pour cette partie, et afin d'avoir plus de clarté, les résultats sont présentés sous forme de tableaux, avec pour chaque question, la moyenne obtenue, ainsi que la médiane, les valeurs extrêmes, l'écart-type et l'intervalle de confiance à 95% sur la moyenne.

Les MG MSU du NPdC prenaient en charge en moyenne 23 patients par an pour des troubles de consommation de boissons alcoolisées (valeur minimale 0 patient / an; valeur maximale 400 patients / an; médiane 10 patients / an). La figure 5 représente les résultats obtenus à cette question.

La moitié de ces patients étaient pris en charge par leur seul médecin généraliste.

Question	Moyenne	Médiane	Valeur(s) minimale(s)	Valeur(s) maximale(s)	Ecart-type	IC 95% sur la moyenne
Les MG MSU du NPdC ayant répondu les prenaient en charge seul pour	50 %	50 %	0 %	100 %	33.23	42.58 - 56.62

Tableau 2. Pourcentage de patients pris en charge seuls par les MG MSU du NPdC (dans le cadre de troubles de consommation de boissons alcoolisées).

Il était demandé aux MG MSU du NPdC si ils étaient amenés à solliciter dans leur prise en charge différents spécialistes dans ce contexte de troubles de consommation de boissons alcoolisées.

Question	Moyenne	Médiane	Valeur(s) minimale(s)	Valeur(s) maximale(s)
Les MG MSU les orientaient vers un addictologue en ambulatoire pour	30 %	15 %	0 %	100 %
Les MG MSU les orientaient vers un addictologue en hospitalier pour	35 %	25 %	0 %	100 %
Les MG MSU les orientaient vers un psychiatre pour	15 %	10 %	0 %	100 %
Les MG MSU les orientaient vers un autre spécialiste pour	11 %	10 %	0 %	50 %

Tableau 3. Orientation des patients par les MG MSU du NPdC dans le cadre de la prise en charge de troubles de consommation de boissons alcoolisées.

Les MG MSU du NPdC ayant répondu au questionnaire, et orientant le patient vers un autre spécialiste, avaient la possibilité de préciser en commentaire libre la spécialité concernée. Il y avait 16 commentaires libres.

Spécialité concernée	Nombre de réponses
Hépto-gastro-entérologie	69% (11)
Neurologie	6% (1)
Psychologie	6% (1)
Non précisé	19% (3)

Tableau 4. Récapitulatif des spécialités vers lesquelles les MG MSU du NPdC orientaient leurs patients ayant des troubles de consommations de boissons alcoolisées (en dehors des médecins généralistes, des addictologues et des psychiatres).

2.3. Résultats concernant la prescription des benzodiazépines dans le cadre du sevrage alcoolique

Dans ce paragraphe, la première question consistait à préciser l'indication de prescription des benzodiazépines dans le cadre de troubles de consommation d'alcool.

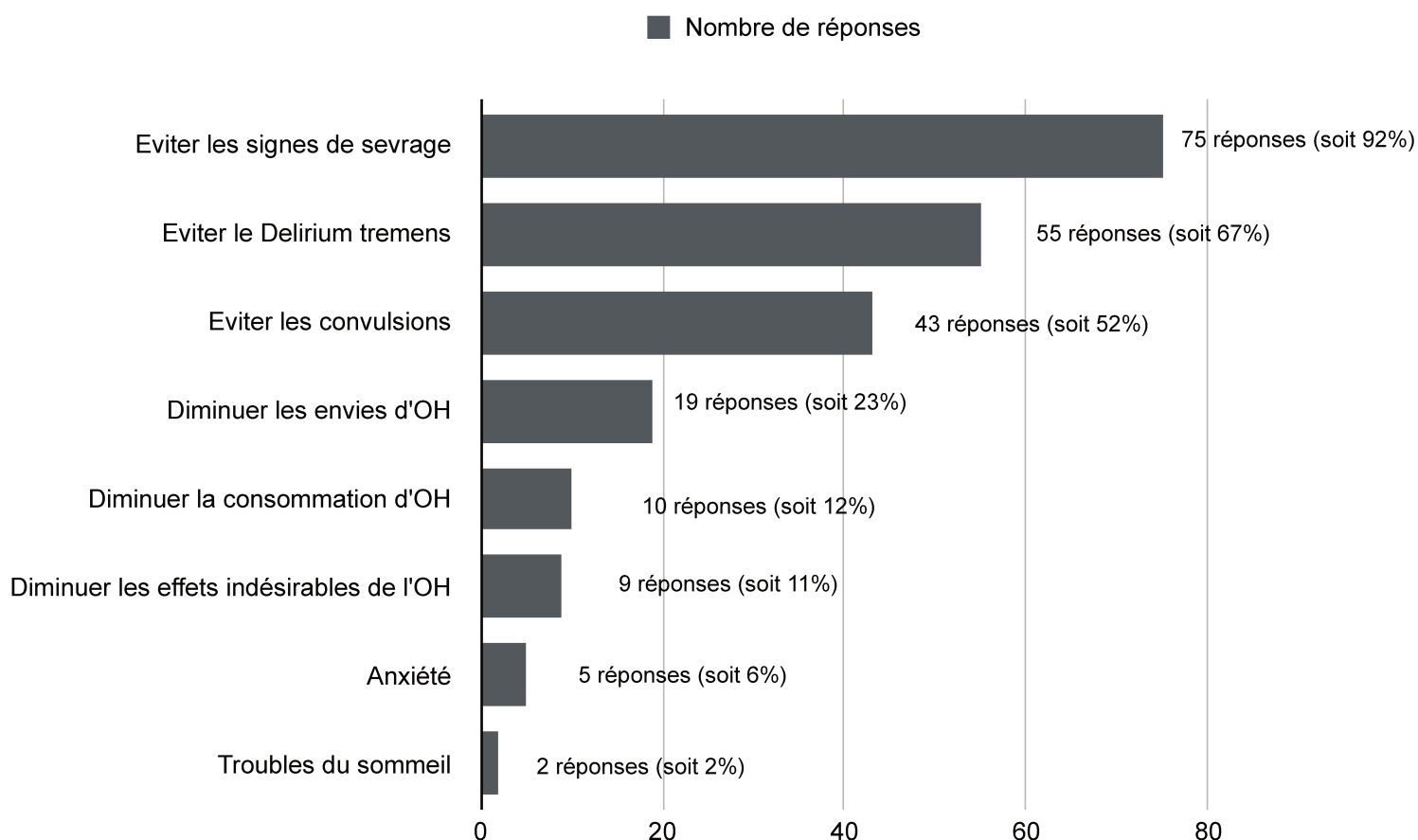


Figure 4. Indications de prescription des BZD, par les MG MSU du NPdC, dans le cadre de troubles de consommation de boissons alcoolisées.

La deuxième question consistait à connaître si la quantité d'alcool bue déclarée par le patient conditionnait le recours aux BZD. 65% (53) des MG MSU ont répondu « NON », 27% (22) ont répondu « OUI », et 8% (7) ont répondu « Ne Sait Pas ».

Par ailleurs, il était demandé de préciser à partir de quelle quantité d'alcool bue déclarée ils avaient recours aux BZD. Il y avait 24 commentaires libres, dont 13 étaient quantifiables. La quantité d'alcool bue déclarée moyenne conditionnant un recours aux BZD était de 9 verres doses / jour (valeur minimale 3 verres doses / jour; valeur maximale 20 verres doses / jour; médiane 6 verres doses / jour).

La quantité d'alcool bue se définit en unité d'alcool par jour (uOH/j). Une unité d'OH (ou un verre dose) correspond à 10 grammes d'alcool pur, soit une quantité de 25 cL d'une bière à 5%, ou 12.5 cL de vin (généralement entre 10 et 12%), ou 3 cL d'un alcool fort (40-45%).

La troisième question recensait les BZD utilisées dans le cadre de troubles de consommation de boissons alcoolisées, et ce sous forme de QCM.

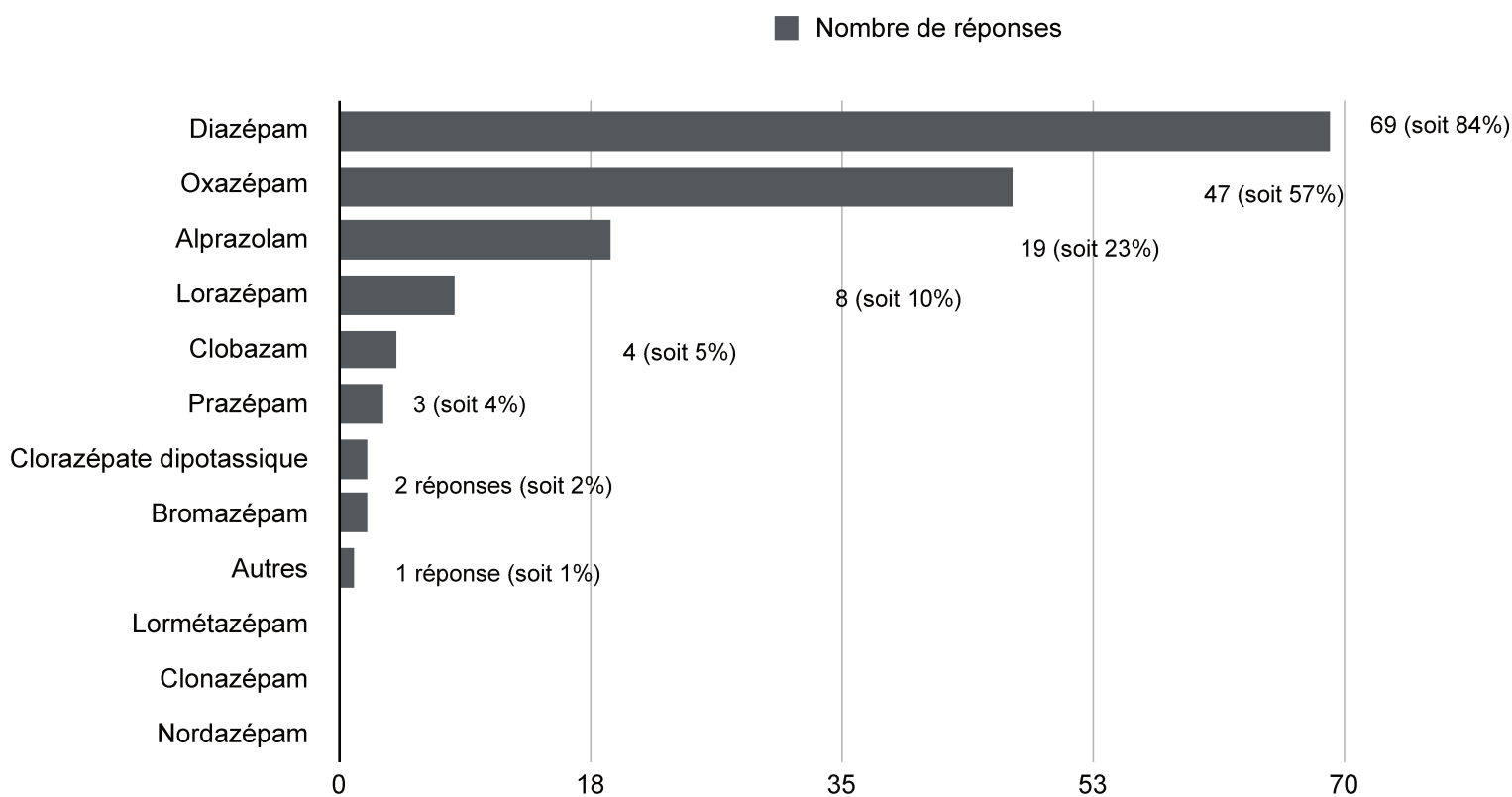


Figure 5. BZD prescrites dans le cadre de troubles de consommation de boissons alcoolisées par les MG MSU du NPdC.

La posologie de BZD prescrite dans le cadre de troubles de consommation de boissons alcoolisées était renseignée pour 79 MSU, dont 68 étaient quantifiables.

BZD	Nombre réponses	Moyenne	Valeur minimale	Valeur maximale	Médiane	Ecart type	IC 95%
Diazepam	63	32.3 mg/j	6 mg/j	60 mg/j	30 mg/j	14.1 mg/j	28.8 - 35.8
Oxazepam	28	80.4 mg/j	30 mg/j	500 mg/j	45 mg/j	93.1 mg/j	44.3 - 116.5
Alprazolam	15	1.27 mg/j	0.75 mg/j	2 mg/j	1.5 mg/j	0.39 mg/j	1.05 - 1.49
Lorazepam	5	3.3 mg/j	2 mg/j	4.5 mg/j	3 mg/j	0.97 mg/j	2.1 - 4.5

Tableau 5. Posologies quotidiennes de BZD prescrites dans le cadre de troubles de consommations de boissons alcoolisées par les MG MSU du NPdC, et recueillies dans ce questionnaire.

BZD	Nombre réponses	Moyenne	Valeur minimale	Valeur maximale	Médiane	Ecart type	IC 95%
Diazepam	60	3.6 fois / jour	2 fois / jour	6 fois / jour	3 fois / jour	1.06 fois / jour	3.33 - 3.87
Oxazepam	27	3.4 fois / jour	2 fois / jour	5 fois / jour	3 fois / jour	0.64 fois / jour	3.15 - 3.65
Alprazolam	15	3.5 fois / jour	2 fois / jour	6 fois / jour	3 fois / jour	1.13 fois / jour	2.87 - 4.13
Lorazepam	6	3 fois / jour	2 fois / jour	4 fois / jour	3 fois / jour	0.63 fois / jour	2.34 - 3.66

Tableau 6. Nombre de prises quotidiennes de BZD prescrites dans le cadre de troubles de consommations de boissons alcoolisées par les MG MSU du NPdC, et recueillies dans ce questionnaire.

Il était demandé quelles étaient les mises en gardes préconisées par les MG MSU du NPdC auprès de leurs patients lorsqu'ils étaient amenés à prescrire des BZD dans le cadre de troubles de la consommation de boissons alcoolisées.

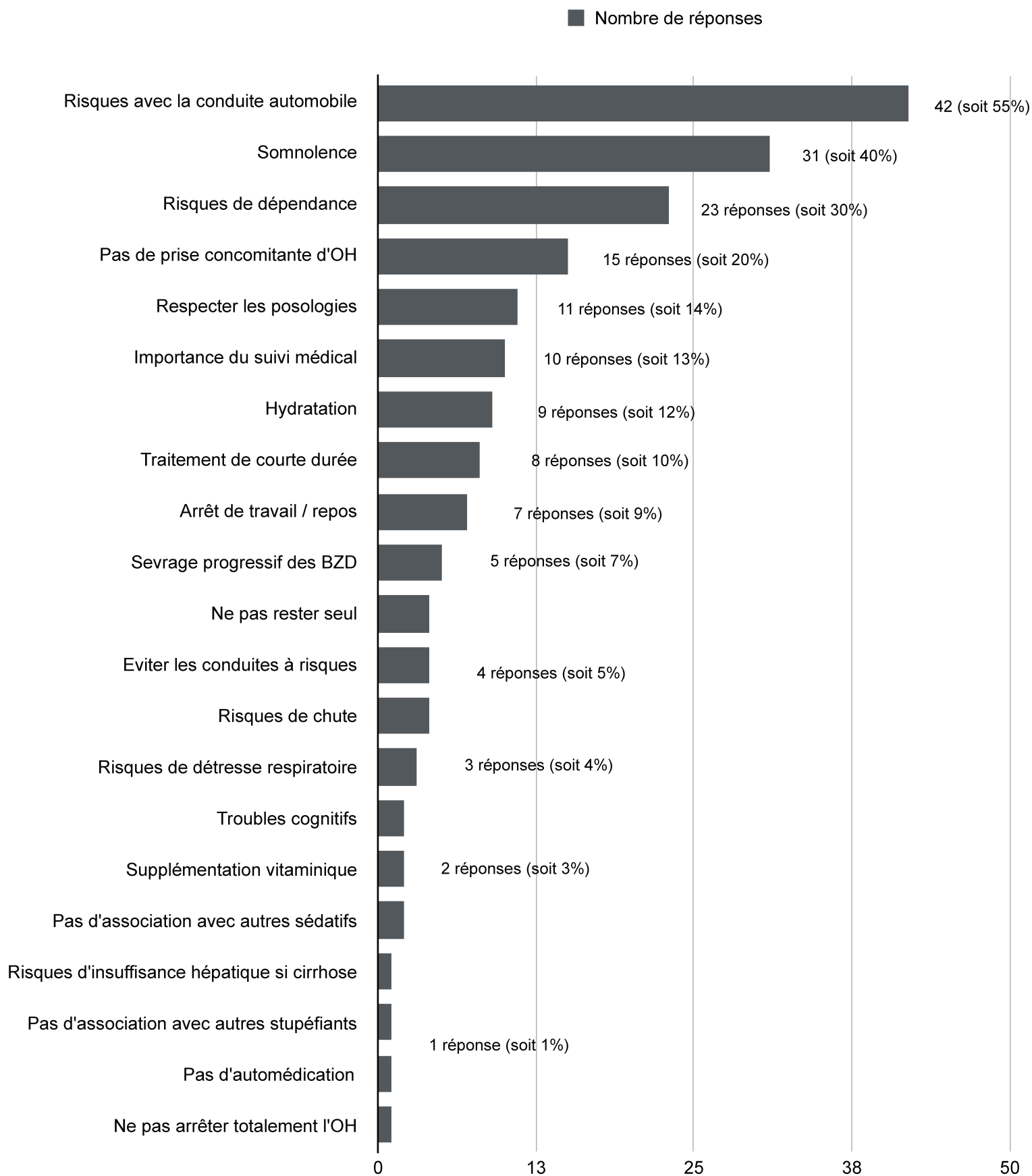


Figure 6. Mises en gardes préconisées lors de la prescription de BZD par les MG MSU du NPdC.

La durée moyenne de la première prescription de BZD était de 15 jours (valeur minimale 3 jours; valeur maximale 180 jours; médiane 12 jours).

Il était demandé aux répondants le délai de reconsultation proposé aux patients. 77 réponses étaient obtenues dont 76 étaient quantifiables. Le délai moyen de reconsultation proposé était de 9 jours (valeur minimale 1 jour; valeur maximale 30 jours; médiane 7 jours).

Concernant la prescription de BZD dans le cadre de troubles de consommation de boissons alcoolisées, il était demandé aux MG MSU leurs critères de réévaluation lors de la consultation de suivi. La figure 7 reprend les détails des 82 réponses obtenues (plusieurs réponses par MG MSU étaient possibles).

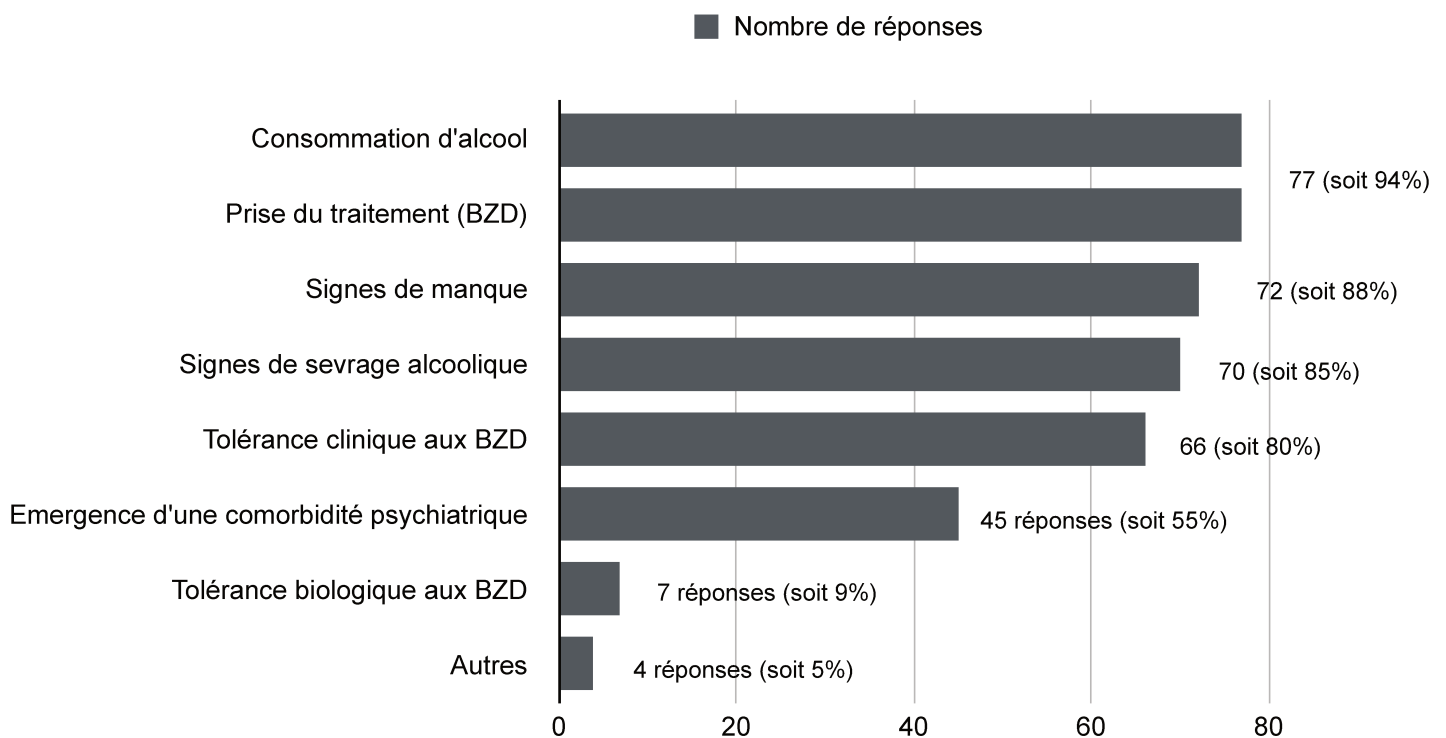


Figure 7. Critères d'évaluation utilisés par les MG MSU du NPdC lors de la consultation de suivi des patients présentant un trouble de consommation de boissons alcoolisées, et sous BZD.

2.4. Résultats concernant le suivi du patient présentant un trouble de consommation de boissons alcoolisées

La moyenne obtenue pour la fréquence des consultations était de 17 jours (valeur minimale 2 jours; valeur maximale 30 jours; médiane 15 jours).

Il était demandé aux MG MSU du NPdC si ils mettaient en place une surveillance biologique en cas de prescription de BZD chez leur patient. 12% (9) ont répondu « OUI », 65% (51) ont répondu « NON » et 23% (18) ont répondu « Ne Sait Pas ».

Dans le cas où une surveillance biologique était prescrite, il était demandé de la préciser. 69% (11) ont répondu prescrire un bilan hépatique, 19% (3) une fonction rénale et 6% (1) une numération formule sanguine.

La durée moyenne de prescription totale de BZD dans le cadre de troubles de consommation de boissons alcoolisées était de 49 jours (valeur minimale 7 jours; valeur maximale 180 jours; médiane 30 jours).

Pour conclure le questionnaire, il était réclamé aux MG MSU du NPdC leur conduite à tenir vis-à-vis de la diminution de la posologie des BZD. Pour cela, il était demandé la diminution en pourcentage de la posologie, ainsi que la fréquence de diminution en jours. Il y avait 57 réponses (dont 50 quantifiables pour la posologie, et 57 pour la fréquence).

Question	Moyenne	Valeur minimale	Valeur maximale	Médiane	Ecart type	IC 95%
Diminution de la posologie (en %)	27	10	70	25	12	23.67 - 30.33
Tous les (en jours)	7	1	30	7	6	5.44 - 8.56

Tableau 7. Résultats concernant la diminution de la posologie des BZD prescrites par les MG MSU du NPdC dans le cadre de troubles de consommation de boissons alcoolisées, ainsi que sa fréquence de réalisation.

VI. DISCUSSION

1. Limites et biais de l'étude

Sur les 100 questionnaires reçus, 23 étaient incomplets (au moins une question obligatoire n'avait pas de réponse). Le nombre de questionnaires complets diminuait au fur et à mesure de l'avancée du questionnaire, avec un nombre initial de 95 questionnaires complets pour la première partie, et un nombre final de 77 questionnaires complets pour la dernière partie.

Il y avait un biais de sélection, l'échantillon pouvant ne plus être considéré comme représentatif de la population des MG MSU du NPdC ; il y avait aussi un biais d'interprétation, les résultats obtenus n'étant eux-même plus représentatif de l'ensemble de l'échantillon.

Les lieux d'exercices des MG MSU du NPdC différaient entre l'échantillon et la population. Les MG MSU citadins étaient nettement plus nombreux dans l'échantillon que dans la population initiale (respectivement 44% contre 32%), et les MG MSU ruraux étaient moins nombreux (respectivement 21% contre 34%). La part de MG MSU semi-ruraux était similaire entre l'échantillon et la population (respectivement 35% contre 35%).

Ces différences observées entre les deux groupes pouvaient également constituer un autre biais de sélection.

Certaines questions souffraient d'une mauvaise formulation, et ont pu engendrer une interprétation inadaptée de la part des répondants.

En effet, dans la partie C du questionnaire, il était demandé aux MG MSU quelles étaient leurs indications de prescriptions des BZD dans le cadre du sevrage alcoolique. Des indications telles que les troubles anxieux pour 6% (5) des cas ou les troubles du sommeil pour 2% (2) des cas étaient alors retrouvées, et étaient en effet des indications de prescription de BZD dans certains cas, mais hors contexte dans le cadre du sevrage alcoolique.

Dans la même partie du questionnaire, il était également demandé quelle était la durée initiale de prescription des benzodiazépines, et une donnée paraissait déraisonnable (180 jours).

L'origine de ces résultats pouvait être une mauvaise formulation des questions, entraînant donc un biais d'interprétation lors de l'analyse des variables.

2. Résultats principaux de l'étude

Concernant les troubles de consommation de boissons alcoolisées, et plus particulièrement dans le cadre du sevrage alcoolique, la grande majorité des MG MSU ayant répondu prescrivait des BZD afin d'éviter les signes de sevrage pour 92% (75). Pour ce qui était des symptômes sévères du syndrome de sevrage alcoolique, une majorité avec 67% (55) des cas prescrivait des BZD pour éviter le delirium tremens (appelé aussi syndrome confuso-onirique). En revanche, seulement 52% (43) des MG MSU ayant répondu mentionnaient la prévention des convulsions. Certaines indications de prescription des MG MSU mentionnées dans les réponses étaient hors recommandations. Une faible part des répondants prescrivait des BZD afin de diminuer les effets indésirables de l'alcool pour 11% (9).

Les MG MSU mettaient en place une prescription de BZD, dans le cadre d'un projet ambulatoire de sevrage alcoolique, à partir d'une consommation quotidienne de 9 verres doses (soit 90 grammes d'alcool pur / jour, ou 9 uOH/j). Les recommandations à ce sujet étaient en réalité très peu nombreuses dans la littérature internationale. Les britanniques avaient considéré en 2003 que le risque de syndrome de sevrage alcoolique, en cas d'arrêt ou de diminution de la consommation, était important au-delà de 15 verres doses quotidiens chez l'homme, et 10 chez la femme, et nécessitait l'utilisation de BZD en cas de sevrage {53, 75}. Plus récemment, une étude canadienne avait estimé ce risque au-delà de 12 verres doses quotidiens, tout genre confondu {25}.

Pour ce qui était des BZD utilisées dans le cadre du sevrage en boissons alcoolisées, les MG MSU utilisaient en priorité le Diazépam pour 84% (69), puis l'Oxazépam pour 57% (47), l'Alprazolam pour 23% (19) et le Lorazépam pour 10% (8). La plupart des études de la littérature internationale avaient préconisé l'utilisation du Diazépam dans le cadre du sevrage alcoolique, dont la conférence de consensus de 1999 {53, 61}. La raison

principale était que le Diazépam possédait une demie vie longue (estimée entre 30 et 60h), et permettait donc de couvrir la durée où persistait le risque convulsif lors du sevrage {21, 28, 34, 63, 78, 88}. En revanche, l'utilisation des BZD comme l'Alprazolam avait été fortement déconseillée en raison du risque de convulsions persistant {37}.

Pour ce qui était des posologies des BZD utilisées, les MG MSU ont répondu qu'ils prescrivait en moyenne 32.3 mg/j de Diazépam (en 3.6 prises) et 80.4 mg/j d'Oxazépam (en 3.4 prises). En France, la conférence de consensus de 1999, et la Société Française d'Alcoologie en 2015, avaient préconisé l'usage du Diazépam avec deux schémas de posologies, soit une phase plateau à 40 mg/j pendant 1 à 3 jours, suivie d'une phase de décroissance jusque l'arrêt en 4 à 7 jours c'est à dire soit une posologie initiale de 60 mg/j suivie d'une décroissance d'un comprimé de 10 mg par jour {61, 78}. Quant à la littérature internationale, les canadiens et les australiens avaient préconisé, au début des années 2000, l'usage du Diazépam selon plusieurs schémas de posologie {8, 34}.

La majorité des MG MSU mettaient en garde leurs patients lors de la prise de BZD contre les risques associés avec la conduite automobile pour 55% (42) et les troubles de vigilance pour 40% (31). Il avait été mis en évidence, dans la littérature française et internationale, une corrélation significative du risque d'accident de la route liée à la consommation de BZD et ce après ajustement sur de nombreux critères (âge, genre, catégorie socioprofessionnelle) {48, 52, 58, 59, 60, 68, 69}. Environ un tiers des MG MSU mettaient en garde leurs patient contre le risque de dépendance lors de la prise de BZD pour 30% (23). Ainsi, 7% (5) des MG MSU mettaient en avant l'importance d'un sevrage progressif, et 10% (8) des MG MSU la nécessité d'un traitement de courte durée. 20% (15) des MG MSU mettaient en garde contre la consommation concomitante d'alcool. En majorant la dépression centrale et l'altération de la vigilance induites par les BZD, l'alcool augmentait l'effet sédatif de ces molécules. En outre, comme le rappellent 4% (3) des MG MSU, le risque de dépression respiratoire était également majoré, pouvant mener au décès {33, 69}.

Une faible part des MG MSU mettait en garde contre le risque d'insuffisance hépatique en cas d'hépatopathie sous-jacente, contre l'association avec d'autres sédatifs ou des stupéfiants respectivement pour 1% (1), ainsi que contre l'automédication pour 3% (2). Une mise en garde mentionnée dans les réponses, qui était de ne pas arrêter totalement les boissons alcoolisées lors de la prise de BZD, n'avait pas été préconisé dans les

recommandations actuelles (1% des MG MSU, soit 1 répondant). La conclusion de la conférence de consensus de 1999 était de ne pas prescrire de BZD chez un patient alcoololo dépendant non sevré {61}.

Les MG MSU ont répondu prescrire en moyenne et ce dans le cadre de troubles de consommation de boissons alcoolisées, des BZD pendant 49 jours avec une prescription initiale moyenne de 15 jours. La grande majorité des recommandations actuelles françaises et internationales avaient préconisé, en cas de prescription de BZD, dans le cadre de troubles de consommation de boissons alcoolisées, une durée de traitement de 7 à 10 jours, sans raison de poursuivre au-delà {8, 15, 21, 30, 53, 61, 75, 77, 78}.

Les répondeurs proposaient en moyenne à leurs patients une consultation de réévaluation au bout de 9 jours et une fréquence de consultation tous les 17 jours. La littérature internationale avait été peu exhaustive sur ce sujet précis, toutefois la Société Française d'Alcoologie et un article canadien avaient évoqué l'importance d'une consultation de réévaluation précoce, dans les 48 à 72 heures suivant la prescription initiale des BZD {25, 77}.

Une minorité de MG MSU prescrivait une surveillance biologique lors de la prescription de BZD (12%, soit 9 répondants). Parmi ces MG MSU, 73% (11) prescrivait un bilan hépatique, 20% (3) une fonction rénale, et 7% (1) une numération formule sanguine. La littérature internationale et française avaient préconisé une surveillance biologique reposant sur un bilan hépatique et une numération formule sanguine, afin de dépister une hépatopathie sous jacente et d'évaluer certains stigmates biologiques d'une consommation de boissons alcoolisées {66, 78, 80}.

Les MG MSU ayant répondu diminuaient en moyenne de 27% la posologie quotidienne tous les 7 jours. Il n'existait pas de recommandation précise dans la littérature internationale sur le pourcentage de posologie quotidienne pouvant être diminué. En revanche, les articles avaient préconisé un sevrage progressif en BZD, avec un traitement total de 7 à 10 jours dans le cadre de troubles de consommation de boissons alcoolisées {15, 21, 53, 61, 70, 75, 77, 78}.

VII. CONCLUSION

Il y avait une différence entre les recommandations actuelles concernant la prescription de BZD dans le cadre du sevrage alcoolique et les pratiques proposées par les MG MSU du NPdC ayant répondu au questionnaire.

Néanmoins, il est très important de rappeler que nombreuses sont les recommandations s'appliquant au milieu hospitalier dans la littérature internationale. En ambulatoire le suivi et la surveillance d'un patient, même régulière, ne peuvent être continues et cela impliquait une adaptation du praticien en soins premiers sur le plan thérapeutique ; chaque patient est unique, de par son état de santé, ses antécédents et son parcours de vie.

Les MG étant de plus en plus impliqués dans la prise en charge addictologique des patients {17} et notamment la prescription de BZD {45, 69, 72, 75, 80}, les autorités sanitaires françaises ont essayé de venir en aide aux libéraux par le biais de circulaires d'informations {3, 9, 27, 76}.

Mais les MG faisaient aussi face à d'autres difficultés par rapport à la prescription des BZD, comme le manque de coordination interprofessionnelle, l'isolement, les contraintes de temps, certaines exigences du patient ou pressions sociales, et un manque de formation en terme d'addictologie pouvant permettre d'avoir les aptitudes professionnelles requises et des alternatives thérapeutiques {30}.

L'addictologie souffre encore de nos jours d'une mauvaise réputation dans notre société ; les patients sont souvent marginalisés, et les praticiens peu enclins à l'exercer, sans parler du manque de formation. L'idéal serait une augmentation du nombre d'heures d'enseignement, même légère, et la promotion de formations thématiques sur des journées afin de faire découvrir cette facette de la médecine aux étudiants. Ceci pourrait amener un nombre plus important de postulants au diplôme universitaire d'addictologie, entraînant un nombre de MG MSU formés sur ce sujet plus nombreux, et une mise à disposition de lieux de stages ambulatoires ou hospitaliers plus large pour les étudiants, leur permettant d'avoir des notions dans le domaine et de découvrir une vocation.

Par ailleurs, les associations d'aide aux patients et de soutien pour les proches existent mais mériteraient une publicité plus importante, et l'addictologie de manière générale une

place prépondérante dans les campagnes de santé publique à venir. La mortalité liée à l'alcool en France en 2009 a tué 10 fois plus que les accidents de la route {61}.

VIII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Afssaps. Modifications des conditions de prescriptions du Rivotril. 2011.
2. Afssaps. Point d'information concernant le Rohypnol. 2001.
3. Afssaps. Retrait de l'AMM de Noctran et de Mépronizine : l'Afssaps émet des recommandations sur la conduite à tenir pour arrêter un traitement par hypnotique - Communiqué. 2011.
4. Allan DT et coll. The Royal College of Physicians report on alcohol : guidelines for managing Wernicke's encephalopathy in the accident and emergency department. *Alc & Alc* 2002;37(6):513-21.
5. Al-Sanouri I, Dikin M, Soubani AO. Critical Care Aspects of Alcohol Abuse. *South Med J* 2005;98:372-81.
6. Amato L, Minozzi S, Vecchi S, Davoli M. Benzodiazepines for alcohol withdrawal. In : The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester : John Wiley & Sons, Ltd ; 2010.
7. ANSM. Point d'information sur le Rohypnol. 2013.
8. Asplund CA, Aaronson JW, Aaronson HE. 3 regimens for alcohol withdrawal and detoxification. *J Fam Pract* 2004;53(7):1-10.
9. Aubry M, Strauss-Kahn D, Glavany J, Kouchner B, Sautter C. Prescription des hypnotiques et des anxiolytiques. *Référence Médicale Opposable : Assurance Maladie*. 14 novembre 1998
10. Bayard M, McIntyre J, Hill K, Woodside J. Alcohol withdrawal syndrome. *Am Fam Physician* 2004;69:1443-50.
11. Beck F., Guignard R., Haxaire C., Le moigne P. *La Santé en action*, 2014, n°. 427, p. 47-49
12. Benard V, Rolland B, Messaadi N, Petit A, Cottencin O, Karila L. [Cannabis use: what to do in general practice?]. *Presse Med*. 2015 Aug;44(7-8):707-15.
13. Bestawros N. Thiamine: comment l'utiliser dans la prévention et le traitement de l'encéphalopathie de Wernicke. *Pharmactuel*. 2014
14. Brathen G, Ben-Menachem E, Brodtkorb E, Galvin R, Garcia-Monco JC, Halasz P et coll. EFNS guideline on the diagnosis and management of alcohol related seizures: report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2005;12:575-81.
15. British Psychological Society. National Collaborating Centre for Mental Health. *Alcohol-use disorders: diagnosis, assessment and management of harmful drinking and alcohol dependence*. 2011.

16. Brousse G, Geneste-Saelens J, Cabe J, Cottencin O. [Alcohol and emergencies]. *Presse Med.* 2018 Aug;47(7-8 Pt 1):667–76.
17. Chopra K, Tiwari V. Alcoholic neuropathy: possible mechanisms and future treatment possibilities. *Br J Clin Pharmacol.* mars 2012;73(3):348-362.
18. Cook CC et coll. B-complex vitamins in prophylaxis and treatment of Wernicke Korsakoff syndrome. *Brit J Hosp Medicine* 1997;57(9):461-5.
19. Cook CC et coll. B-vitamin deficiency and neuro-psychiatric syndromes in alcohol misuse. *Alc. & Alc* 1998;33:317-36.
20. Cottencin O. [Severe depression and addictions]. *Encephale.* 2009 Dec;35 Suppl 7:S264-268.
21. Cottencin O. Traitements médicamenteux et psychothérapeutiques de l'alcoolodépendance. 2018 Aug 3.
22. Daepfen JB, Gache P, Landry U, Sekera E, Schweizer V, Gloor S, et al. Symptom-triggered vs fixed-schedule doses of benzodiazepine for alcohol withdrawal: a randomized treatment trial. *Arch Intern Med.* 2002 May 27 ; 162 (10) : 1117-21.
23. DeBellis R, Smith BS, Choi S, Malloy M. Management of delirium tremens. *J Intensive Care Med* 2005;20:164-73.
24. De Ternay J, Naassila M, Nourredine M, Louvet A, Bailly F, Sescousse G, et al. Therapeutic Prospects of Cannabidiol for Alcohol Use Disorder and Alcohol-Related Damages on the Liver and the Brain. *Front Pharmacol.* 2019;10:627.
25. Dumont J. Diantre! Un autre sevrage d'alcool au cabinet! *Med Quebec.* Février 2009;44(2):43-49.
26. Dunn C, Deroo L, Rivara FP. The use of brief interventions adapted from motivational interviewing across behavioural domains: a systematic review. *Addiction* 2001;96(12):1725-42
27. Durieux B. Arrêté du 7 octobre 1991 fixant la liste des substances de la liste I des substances vénéneuses à propriétés hypnotique et/ou anxiolytique dont la durée de prescription est réduite. Paris : Journal Officiel de la République Française. 1991
28. Etchepare F. Etude du respect des recommandations de prescription et d'utilisation des médicaments psychotropes chez les sujets âgés en France. :254.
29. European Medicines Agency. Guideline on the development of medicinal products for the treatment of alcohol dependence. London : European Medicines Agency ; 2010. p. 17.

30. Fourrier A, Letenneur L, Dartigues JF, Moore N, Begaud B. Benzodiazepine use in an elderly community-dwelling population. Characteristics of users and factors associated with subsequent use. *Eur J Clin Pharmacol* 2001; 57: 419-25.
31. Galvin R, Bråthen G, Ivashynka A, Hillbom M, Tanasescu R, Leone MA. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. *Eur J Neurol*. 1 déc 2010;17(12):1408-1418.
32. Gautier A. Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (France). Baromètre santé médecins généralistes 2009. Saint-Denis: INPES éd.; 2011.
33. Haber P, Australia, Department of Health and Ageing. Guidelines for the treatment of alcohol problems. Canberra : Department of Health and Ageing ; 2009.
34. Hall W, Zador D. The alcohol withdrawal syndrome. *Lancet* 1997; 349:1897-900.
35. Hayashida M, Alterman AI, McLellan AT, O'Brien CP, Purtill JJ, Volpicelli JR, et al. Comparative effectiveness and costs of inpatient and outpatient detoxification of patients with mild-to-moderate alcohol withdrawal syndrome. *N Engl J Med* 1989;320(6):358-65
36. Hemmelgarn B, Suissa S, Huang A et al. Benzodiazepine use and the risk of motor vehicle crash in the elderly. *JAMA* 1997 ;278:27-31.
37. Hill A, Williams D. Hazards associated with the use of benzodiazepines in alcohol detoxification. *J Subst Abuse Treat* 1993;10(5):449-51.
38. Holbrook AM, Crowther R, Lotter A, Cheng C, King D. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of acute alcohol withdrawal. *CMAJ* 1999; 160:649-55.
39. Jaeger TM, Lohr RH, Pankratz VS. Symptom-triggered therapy for alcohol withdrawal syndrome in medical inpatients. *Mayo Clin Proc* 2001;76(7):695-701.
40. Jardin M, Bocquier A, Cortaredona S, et al. [Potentially inappropriate prescriptions for the elderly: a study of health insurance reimbursements in Southeastern France]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2012; 60: 121-30.
41. Kitio B, Dosquet P. Modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé. Paris : HAS. 2007.
42. Kosten, Thomas R., et Patrick G. O'Connor. 2003. « Management of Drug and Alcohol Withdrawal ». *The New England Journal of Medicine* 348 (18):1786-95.
43. Kraemer KL, Mayo-Smith MF, Calkins DR. Impact of age on the severity, course, and complications of alcohol withdrawal. *Arch Intern Med* 1997;157(19):2234-41.
44. Lacoïn F, CMG. Prescription des benzodiazépines. Primo-prescription des benzodiazépines : peser les risques, évaluer les bénéfices. Apr 2017.

45. Lagnaoui R, Depont F, Fourrier A, et al. Patterns and correlates of benzodiazepine use in the French general population. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60: 523-9.
46. Larivière, Batel P. La prescription médicamenteuse dans le traitement de l'alcoolodépendance. *Le Carnet PSY*. 2001;n° 61(1):25–8.
47. Lechevallier N, Fourrier A, Berr C. Utilisation de benzodiazépines chez le sujet âgé : données de la cohorte EVA. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2003; 51: 317-26.
48. Leveille SG, Buchner DM, Koepsell TD et al. Psychoactive medications and injurious motor vehicle collisions involving older drivers. *Epidemiology* 1994 ;5:591-8.
49. Manikant S, Tripathi BM, Chavan BS. Loading dose diazepam therapy for alcohol withdrawal state. *Indian J Med Res* 1993;98:170-3.
50. Mason BJ. Treatment of alcohol-dependent outpatients with acamprosate: a clinical review. *J Clin Psychiatry* 2001 ; 62 (suppl. 20) : 42-8.
51. Mayo-Smith MF. Pharmacological management of alcohol withdrawal. A meta-analysis and evidence-based practice guideline. American Society of Addiction Medicine Working Group on Pharmacological Management of Alcohol Withdrawal. *JAMA*. 1997 Jul 9 ; 278 (2) : 144-51.
52. McGwin G, Jr., Sims RV, Pulley L et al. Relations among chronic medical conditions, medications, and automobile crashes in the elderly: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 2000 ;152:424-31.
53. McIntosh C, Chick J. Alcohol and the nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(suppl III):iii16-21.
54. Messaadi N, Barjaud M, Cottencin O. [Preliminary investigation on the long-term follow-up by the general practitioner of patients receiving methadone maintenance]. *Presse Med*. 2010 Jun;39(6):722–3.
55. Messaadi N, Pansu A, Cohen O, Cottencin O. Pharmacists' role in the continued care of patients under opiate substitution treatment. *Thérapie*. 2013 Dec;68(6):393–400.
56. Miller WC Jr, McCurdy L. A double-blind comparison of the efficacy and safety of lorazepam and diazepam in the treatment of the acute alcohol withdrawal syndrome. *Clin Ther* 1984;6(3):364-71.
57. Moscowitz G, Chalmers TC, Sacks HS, Fagerstrom RH, Smith H Jr. Deficiencies of clinical trials of alcohol withdrawal. *Alcohol Clin Exp Res* 1983;7(1):42-6. 92. Sellers EM, Naranjo CA, Harrison M, Devenyi P, Roach C, Sykora K. Diazepam loading: simplified treatment of alcohol withdrawal. *Clin Pharmacol Ther* 1983;34(6):822-6.
58. Orriols L, Gbaguidi GN, Contrand B, Gadegbeku B, Lagarde E. Trends in benzodiazepine anxiolytics and z-hypnotics use among French drivers involved in road

- traffic crashes from 2005 to 2015: a responsibility case-control study. *Inj Epidemiol.* 2019 Jul 1;6.
59. Orriols L, Lagarde E. Médicaments psychotropes et insécurité routière. INSERM.
60. Orriols L, Salmi LR, Philip P. The impact of medicinal drugs on traffic safety: a systematic review of epidemiological studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009 Aug; 18(8):647-58
61. Paille F, Adès J, Balmès J, Barrucand D, Bénard J, Membrolle L, et al. COMITÉ D'ORGANISATION. :16.
62. Paille, Francois. 2006. « Traitement médicamenteux du sevrage alcoolique et de l'aide au maintien de l'abstinence ». In *Traité d'Addictologie, Médecine-Sciences* Flammarion, 418-24. Paris: Reynaud, M.
63. Paré C, Fortier J. Le traitement du syndrome de sevrage de l'alcool. *Pharmactuel.* 2007.
64. Pignon B, Sescousse G, Amad A, Benradia I, Vaiva G, Thomas P, et al. Alcohol Use Disorder Is Differently Associated With Psychotic Symptoms According To Underlying Psychiatric Disorders: A General Population Study. *Alcohol Alcohol.* 2020 Feb 7;55(1):112–20.
65. Preville M, Bosse C, Vasiliadis HM, et al. Correlates of potentially inappropriate prescriptions of benzodiazepines among older adults: results from the ESA study. *Can J Aging* 2012; 31: 313-22.
66. Raistrick D, Heather N, Godfrey C. Review of the effectiveness of treatment for alcohol problems. London : National Health Service, National Treatment Agency for Substance Misuse ; 2006.
67. Rat C, Penhouet G, Gaultier A, Chaslerie A, Pivette J, Nguyen JM, et al. Did the new French pay-for-performance system modify benzodiazepine prescribing practices? *BMC Health Serv Res.* 2014 Jul 11;14:301.
68. Ray WA, Fought RL, Decker MD. Psychoactive drugs and the risk of injurious motor vehicle crashes in elderly drivers. *Am J Epidemiol* 1992 ;136:873-83.
69. Richard N. Etat des lieux de la consommation des benzodiazepines en France. 2013;82.
70. Ritson B, Chick J. Comparison of two benzodiazepines in the treatment of alcohol withdrawal: effects on symptoms and cognitive recovery. *Drug Alcohol Depend* 1986;18(4):329-34.
71. Rose D. Modulations de la réponse GABA-A : l'alcool.

72. Rosman S, Le Vaillant M, Pelletier-Fleury N. Gaining insight into benzodiazepine prescribing in General Practice in France: a data-based study. *BMC Fam Pract*. 2011 May 11;12:28.
73. Rosner S, Leuch S, Lehert P et coll. Acamprosate supports abstinence. Naltrexone prevents excessive drinking: evidence from a meta-analysis with unreported outcomes *J Psychopharmacol* 2008 ; 22 (11) : 10-23.
74. Saitz R, Mayo-Smith MF, Roberts MS, Redmond HA, Bernard DR, Calkins DR. Individualized treatment for alcohol withdrawal. A randomized double-blind controlled trial. *JAMA* 1994;272(7):519-23.
75. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. The management of harmful drinking and alcohol dependence in primary care, 2003. SIGN.
76. Serrie A. Mise au point Clonazépam per os hors AMM – Pourquoi et comment arrêter ? *Afssaps* 2011.
77. Société Française d'Alcoologie. 2006. « Évaluation des pratiques professionnelles en Alcoologie. Référentiel de bonnes pratiques cliniques. Sevrage simple en alcool. »
78. Société Française d'Alcoologie. 2015. « Mésusage de l'alcool dépistage, diagnostic et traitement. Recommandation de bonne pratique ». *Alcoologie et Addictologie*, 2015, sect. 37.
79. Société Française d'Alcoologie. 2017. « Communiqué de la Société Française d'Alcoologie du 2 août 2017 », 2017.
80. Société Française d'Alcoologie. Les mésusages d'alcool en dehors de la dépendance. Usage à risque, usage nocif. Recommandations de la SFA 2003. *Alcoologie et Addictologie*. 2003 ; 25 (4S) : 1S-92S.
81. Sonne J, Andreasen PB, Loft S, Døssing M, Andreasen F. Glucuronidation of oxazepam is not spared in patients with hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 1990 Jun ; 11 (6) : 951-6.
82. Srisurapanont M, Jarusuraisin N. Opioid antagonists for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev* (1) : CD001867.
83. Stuppaeck CH, Barnas C, et al. Assessment of the alcohol withdrawal syndrome - validity and reliability of the translated and modified Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol scale (CIWA-A). *Addiction*. 1994; 89:1287-1292
84. Sullivan JT, Sykora K, Schneiderman J, Naranjo CA, Sellers EM. Assessment of alcohol withdrawal: the revised clinical institute withdrawal assessment for alcohol scale (CIWA-Ar). *Br J Addict*. 1989 Nov ; 84 (11) : 1353-7.

85. Trin S, D'enfert J. Informations importantes sur le bon usage du Rivotril et sur la réduction du conditionnement des comprimés. Afssaps 2008.
86. UK Alcohol Forum. Guidelines for the management of alcohol problems in primary care and general psychiatry. London: The Forum; 2001.
87. Wetterling T, Driessen M, Kanitz RD, Junghanns K. The severity of alcohol withdrawal is not age dependent. Alcohol Alcohol 2001;36(1):75-8.
88. Williams D, McBride AJ. The drug treatment of alcohol withdrawal symptoms: a systematic review. Alcohol Alcohol 1998;33(2):103-15.
89. Witkiewitz K, Hallgren K, Kranzler H. World Health Organization – Department of Mental Health and Substance Dependence. International guide for monitoring alcohol consumption and related harm. Geneva : WHO ; 2000. p. 193.

IX. ANNEXES

1. Annexe 1

Evaluation de l'Addiction : DSM-5

1. Le produit est souvent pris en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu
2. Il existe un désir persistant ou des efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'utilisation du produit
3. Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir le produit, utiliser le produit ou récupérer de leurs effets
4. Craving ou une envie intense de consommer le produit
5. Utilisation répétée du produit conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison
6. Utilisation du produit malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets du produit
7. Des activités sociales, occupationnelles ou récréatives importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation du produit
8. Utilisation répétée du produit dans des situations où cela peut être physiquement dangereux
9. L'utilisation du produit est poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par cette substance
10. Tolérance, définie par l'un des symptômes suivants:
 - a. besoin de quantités notablement plus fortes du produit pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré
 - b. effet notablement diminué en cas d'utilisation continu d'une même quantité du produit
11. Sevrage, caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes:

- a. syndrome de sevrage du produit caractérisé (cf diagnostic du syndrome de sevrage du produit)
- b. le produit (ou une substance proche) sont pris pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.

- Présence de 2 à 3 critères : ADDICTION LÉGÈRE
- Présence de 4 à 5 critères : ADDICTION MODÉRÉE
- Présence de 6 critères ou plus : ADDICTION SÉVÈRE

2. Annexe 2

Conditions de prescription des benzodiazépines en soins premiers dans le cadre du sevrage des consommations problématiques de boissons alcoolisées dans le Nord Pas de Calais

Chère Consœur, Cher Confrère,

Actuellement interne en dernière année de DES de médecine générale, je prépare ma thèse d'exercice avec l'aide de mon directeur de thèse le Dr MILLOT Yannick, médecin généraliste à Hem.

Mon sujet de recherche consiste à évaluer les conditions de prescription des benzodiazépines chez les médecins généralistes MSU du Nord Pas de Calais, dans le cadre d'accompagnements de patients désirant arrêter ou diminuer leur consommation de boissons alcoolisées.

Ce travail de recherche s'appuiera sur une étude observationnelle descriptive quantitative par questionnaire s'adressant aux MSU du Nord Pas de Calais tirés au hasard au sein de la liste émise.

Le but principal est de faire un état des lieux et d'évaluer s'il faut sécuriser la prescription de ces molécules et comment le faire, dans le cadre du sevrage en boissons alcoolisées.

Vous trouverez donc ci-joint un lien vers la plateforme Lime Survey pour un questionnaire anonyme comportant 27 questions rapides (durée estimée moins de 10 min). Une fois rempli, le questionnaire se valide automatiquement grâce à la plateforme.

Je vous remercie par avance de l'attention que vous porterez à ce travail et vous prie d'agréer, chère Consœur, cher Confrère, l'expression de mes sentiments les meilleurs.

Victor LEDOUE interne de MG,
175 Rue de la Carnoy, 59130 Lambersart.

A). Vous êtes:

- 1) Quel est votre genre ? Féminin Masculin

- 2) Quel est votre âge ?

< 30 ans

30 - 39 ans

40 - 49 ans

50 - 59 ans

> 60 ans

- 3) Quelle est votre année d'installation ?

> 2010

2000 - 2009

1990 - 1999

1980 - 1989

1970 - 1979

- 4) Quel est votre mode d'exercice ?

Seul

Cabinet de groupe

Autre :

- 5) Quel est votre type d'exercice ?

Libéral

Salarié

Mixte

- 6) Quel est votre lieu d'exercice ?

Citadin (> 20.000 habitants)

Semi rural (5.000 - 20.000 habitants)

Rural (< 5.000 habitants)

- 7) Participez-vous à des formations continues ? DPC ?

Oui

Non

Si oui, quelles formations ?

B). Concernant l'aide à la diminution d'alcool:

- 1) A combien chiffrez-vous le nombre de patients concernés par an ?

- 2) Pour ces patients,

a. Vous les prenez en charge seul pour %

b. Vous les orientez vers un addictologue en ville pour %

c. Vous les orientez vers un addictologue en hospitalier pour %

d. Vous les orientez vers un psychiatre pour %

e. Vous les orientez vers un autre spécialiste pour %

Si à la question B) 2) e) le pourcentage est supérieur à 0%, pouvez-vous indiquer la ou les spécialités concernées:

C). Concernant le recours aux benzodiazépines lors du sevrage aux boissons alcoolisées:

- **1) Vous prescrivez des benzodiazépines pour:** *(plusieurs choix possibles)*

Eviter les convulsions

Eviter les signes de sevrage (tremblements, anxiété, sudation, tachycardie,..)

Eviter le Delirium Tremens (syndrome confuso onirique)

Diminuer la consommation d'alcool

Diminuer les envies d'alcool

Diminuer les effets indésirables d'une consommation d'alcool

Autre(s) raison(s) :

.....

- **2) La quantité d'alcool bue déclarée conditionne-t-elle le recours aux benzodiazépines ?**

Oui

Non

NSP

Si oui, à partir de quelle quantité déclarée pensez-vous utile la prescription de benzodiazépines ?

- 3) Quelle(s) benzodiazépine(s) prescrivez-vous lors du sevrage complet ou partiel ?

Alprazolam (Xanax)

Prazépam (Lysanxia)

Diazépam (Valium)

Oxazépam (Seresta)

Lorazépam (Temesta)

Clorzépate dipotassique (Tranxene)

Lormétazépam (Noctamide)

Bromazépam (Lexomil)

Clobazam (Urbanyl)

Clonazépam (Rivotril)

Nordazépam (Nordaz)

Autre :

.....

- 4) Pour les benzodiazépines que vous prescrivez, pouvez-vous préciser la posologie:

(jusque 5 exemples maximum si la question est adaptée à votre pratique)

Nom: Posologie: mg/jour en prises

Nom: Posologie: mg/jour en prises

Nom: Posologie: mg/jour en prises

Nom: Posologie: mg/jour en prises

Nom: Posologie: mg/jour en prises

- 5) Lors de l'instauration d'une benzodiazépine, quels sont les mises en garde que vous préconisez ? *(Maximum 10 si la question est adaptée à votre pratique)*

-> ->

-> ->

-> ->

-> ->

-> ->

- 6) Dans le cadre d'un arrêt ou d'une diminution de consommation de boissons alcoolisées, quelle est la durée moyenne de votre première prescription de benzodiazépines ? *(réponse non obligatoire si la question n'est pas adaptée à votre pratique)*

- 7) A quel délai revoyez-vous le patient suite à cette première prescription ?
(réponse non obligatoire si la question n'est pas adaptée à votre pratique)

- 8) Qu'évaluez-vous lors de cette première consultation de suivi ? (plusieurs choix possibles)

La consommation d'alcool

La prise du traitement en benzodiazépines

Les signes de sevrage

Les signes de manque

L'émergence d'une comorbidité psychiatrique

La tolérance clinique aux benzodiazépines

La tolérance biologique aux benzodiazépines

D). Concernant le suivi du patient

- 1) Quelle fréquence de consultation de suivi proposez-vous ? (réponse non obligatoire si la question n'est pas adaptée à votre pratique)

- 2) En cas de poursuite de la consommation d'alcool, que proposez-vous concernant la posologie de la benzodiazépine ?

Majoration

Diminution

Maintien

Arrêt

- 3) En cas de diminution de la consommation d'alcool, que proposez-vous concernant la posologie de la benzodiazépine ?

Majoration

Diminution

Maintien

Arrêt

- 4) En cas de majoration de la consommation d'alcool, que proposez-vous concernant la posologie de la benzodiazépine ?

Majoration

Diminution

Maintien

Arrêt

- 5) En cas d'arrêt de la consommation d'alcool, que proposez-vous concernant la posologie de la benzodiazépine ?

Majoration

Diminution

Maintien

Arrêt

- 6) Mettez vous en place une surveillance biologique en cas de prescription de benzodiazépines ?

Oui

Non

Si oui, laquelle:

.....

- 7) Quelle est votre durée totale de prescription de benzodiazépines dans l'aide au sevrage des boissons alcoolisées ? *(réponse non obligatoire si la question n'est pas adaptée à votre pratique)*

- 8) Quels paliers posologiques utilisez-vous lors de la diminution des benzodiazépines ? *(réponse non obligatoire si la question n'est pas adaptée à votre pratique)*

Diminution de % de la posologie tous les jours

3. Annexe 3

Conditions de prescription des benzodiazépines en soins premiers dans le cadre du sevrage des consommations problématiques de boissons alcoolisées dans le Nord Pas de Calais: Détails de la recherche de représentativité statistique

Pour rappel, ce travail de thèse concernait les prescriptions de benzodiazépines par les médecins généralistes dans le cadre du sevrage alcoolique. Le directeur de thèse initial était le Dr Yannick Millot, malheureusement décédé en Novembre 2020, et remplacé par le Pr Jean-Marc Lefebvre, exerçant tout deux sur les communes de Hem et Roubaix, et également à la polyclinique du bois (Lille) pour le Dr Millot. Alain Duhamel, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier en Biostatistiques au CHRU de Lille, a été sollicité pour l'aspect statistique du travail de thèse.

La population cible concernait les médecins généralistes du Nord et du Pas de Calais étant maîtres universitaires de stage.

Ce travail de thèse s'appuyait sur un questionnaire quantitatif anonyme via la plateforme LimeSurvey, qui a été envoyé aux médecins généralistes MSU du NPdC tirés au sort, ayant été contactés et ayant acceptés d'y participer.

La finalité de ce travail consistait à confronter les données recueillis aux recommandations existantes afin de proposer des pistes permettant de sécuriser ces prescriptions si il y avait lieu de le faire.

Les MG MSU du NPdC ont été répartis en 3 catégories: citadins (population > 20.000 habitants), semi ruraux (20.000 - 5.000 habitants) et ruraux (< 5.000 habitants).

Il y avait 241 médecins généralistes MSU dans le NPdC, avec 3 catégories : 76 citadins, 84 semi ruraux, et 81 ruraux. Les médecins généralistes ont été classés dans leur catégorie respective, puis un tri des médecins dans un ordre aléatoire a été effectué dans chaque catégorie. Une fois le nombre de praticien défini, ils étaient successivement contacté dans l'ordre aléatoire défini, jusqu'à obtenir le nombre de répondants requis de chaque catégorie. Ceci permettra d'obtenir un échantillon représentatif des médecins MSU.

Le nombre de sujets nécessaires a été estimé sur la base d'une question considérée comme principale par rapport au sujet de la thèse. Il s'agissait de la question « Prescrivez-vous des benzodiazépines dans le cadre d'un sevrage en boissons alcoolisées ? ». Le calcul reposait sur la précision de l'estimation de la fréquence de réponses positives à cette question. D'après les données du « Baromètre de Santé Publique France Médecins 2009 », le nombre de médecins généralistes français prescripteurs de benzodiazépines dans le cadre du sevrage alcoolique a été estimé à 52% {32}.

En considérant une fréquence théorique de 50%, et en fixant la précision à 10% (demi largeur de l'intervalle de confiance à 95%), il fallait disposer de 97 répondants. Cela correspondait donc à 31 répondants MG MSU du NPdC citadins, 35 répondants semi ruraux, et 34 répondants ruraux. La base de sondage étant de 241 médecins MSU, il était nécessaire que le taux de répondants soit d'au moins 40%.

Si cet objectif était atteint, le questionnaire quantitatif anonyme, sur lequel reposait le travail de thèse, aurait été représentatif de la population interrogée, en l'occurrence des médecins généralistes maitres de stages universitaires du Nord Pas de Calais.

4. Annexe 4



RÉCÉPISSÉ DÉCLARATION DE CONFORMITÉ

Délégué à la protection des données (DPO) Jean-Luc TESSIER

Responsable administrative Yasmine GUEMRA

La délivrance de ce récépissé atteste que votre traitement est conforme à la réglementation applicable à la protection des données personnelles. Vous pouvez désormais mettre en œuvre votre traitement dans le strict respect des mesures qui ont été élaborées avec le DPO et qui figurent sur votre déclaration.

Toute modification doit être signalée dans les plus brefs délais: dpo@univ-lille.fr

Responsable du traitement

Nom : Université de Lille	SIREN: 13 00 23583 00011
Adresse : 42 rue Paul Duez 59000 LILLE	Code NAF: 8542Z Tél. : +33 (0) 3 62 26 90 00

Traitement déclaré

Intitulé : Conditions de prescription des benzodiazépines en soins premiers dans le cadre du sevrage des consommations problématiques de boissons alcoolisées dans le Nord Pas de Calais
Référence Registre DPO : 2020-26
Responsable scientifique/ Chargé (e) de la mise en œuvre: M. Victor LEDOUE
Spécificités : Absence de collecte de données personnelles (Exonération de déclaration pour anonymisation à la source)

Fait à Lille,

Le 17 février 2020

Jean-Luc TESSIER

Délégué à la Protection des Données

 **Bureau DPO**
42 rue Paul Duez - 59000 LILLE
Téléphone: 03 62 26 91 28
dpo@univ-lille.fr

AUTEUR : LEDOUE Victor

Date de soutenance : 11 mars 2021

Titre de la thèse : Conditions de prescription des benzodiazépines en soins premiers dans le cadre du sevrage des consommations problématiques de boissons alcoolisées dans le Nord et le Pas de Calais

Thèse - Médecine - Lille 2021

DES + spécialité : DES Médecine Générale

Mots-clés : addictologie, sevrage alcoolique, benzodiazépines, médecine générale, soins primaires

Résumé :

Introduction : Les personnes consommant de manière importante et chronique de l'alcool peuvent présenter, dans les 24 heures suivant l'arrêt de la consommation, un syndrome de sevrage. Depuis la conférence de consensus de 1999 [61], il a été recommandé, afin de protéger le patient de ces symptômes lors d'un sevrage alcoolique, d'utiliser les benzodiazépines. Mais ces molécules ne sont pas dénuées d'effets indésirables. La question de recherche était d'identifier les modalités de prescription de ces médicaments dans le cadre du sevrage alcoolique dans le Nord et le Pas de Calais.

Méthode : Il a été réalisé une étude descriptive, transversale, par questionnaires anonymes, adressés à 100 médecins généralistes maîtres de stage universitaire, tirés au sort, en soins premiers, dans des zones citadines, semi-rurales et rurales, dans les départements du Nord et du Pas de Calais.

Résultats : En moyenne, les répondants prenaient en charge 23 patients par an pour des troubles de consommation en boissons alcoolisées, dans la moitié des cas sans intervention d'autres spécialistes. La majorité des répondants prescrivait des benzodiazépines dans le cadre du sevrage alcoolique afin d'éviter les signes de sevrage pour 92% (75), le delirium tremens pour 67% (55) ou les convulsions pour 53% (43). Les répondants débutaient pour 27% (22) d'entre eux un traitement par benzodiazépine lors d'un sevrage alcoolique, en fonction de la quantité d'alcool bue déclarée, et ce en moyenne à partir de 9 verres doses quotidiens. En adéquation avec les recommandations actuelles, les répondants prescrivaient en majorité du Diazépam pour 84% (69) et de l'Oxazépam pour 57% (47). Les mises en garde principales données aux patients vis-à-vis du traitement étaient les risques avec la conduite automobile pour 55% (42), la somnolence pour 40% (31), les risques de dépendance pour 30% (23) et la nécessité de s'abstenir de consommer de l'alcool pendant le traitement pour 20% (15). Les posologies et durées de traitement prescrites n'étaient pas identiques aux recommandations actuelles ; les répondants prescrivaient en moyenne 32.3mg/j de Diazépam ou 80.4mg/j d'Oxazépam, et ce pendant 49 jours en moyenne. Les répondants réévaluaient en moyenne après 9 jours de traitement leurs patients en étant attentif à leur consommation d'alcool et leur prise du traitement pour 94% (77), aux signes de manque pour 88% (72) et de sevrage alcoolique pour 85% (70), à la tolérance clinique du traitement pour 81% (66), ainsi qu'à la possible émergence d'une comorbidité psychiatrique pour 55% (45).

Conclusion : Il y avait des différences entre les recommandations actuelles concernant la prescription de benzodiazépines dans le cadre du sevrage alcoolique et les pratiques proposées par les répondants. Néanmoins, les recommandations actuelles ne prenaient pas nécessairement en compte l'adaptation du praticien au cas par cas, son isolement professionnel, le manque de formation ou de temps à la réalisation de ce type de prise en charge, ainsi que l'absence d'alternatives thérapeutiques disponibles.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Olivier COTTENCIN

**Assesseurs : Monsieur le Docteur Nassir MESSAADI
Monsieur le Docteur Ali AMAD**

**Directeurs de thèse : Monsieur le Docteur Yannick MILLOT
Monsieur le Professeur Jean-Marc LEFEBVRE**