

UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Prescription de benzodiazépines au Centre d'Accueil et de Crise du  
CHRU de Lille : facteurs influençant l'arrêt à trois mois**

Présentée et soutenue publiquement le 7 octobre 2021 à 16H00  
au Pôle Recherche

**par Marion VAQUETTE**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Guillaume VAIVA**

**Assesseurs :**

**Madame le Docteur Amélie PORTE**

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Docteur Benoit GRANON**

---

## **Avertissement**

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

# Abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

CMP : Centre médico-psychologique

CAC : Centre d'Accueil et de Crise

MT : Médecin traitant

HAS : Haute Autorité de Santé

CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire

DPO : Data Protection Officer

F2RSM Psy : Fédération Française de Recherche en Psychiatrie et Santé Mentale

CMU-c : Couverture Maladie Universelle complémentaire

DDJ : Dose Définie Journalière

EVA : Echelle Visuelle Analogique

<b>Résumé</b>	<b>5</b>
<b>Introduction</b>	<b>7</b>
Définitions	7
Recommandations d'utilisation des benzodiazépines	8
Epidémiologie	10
Monde	10
France	11
Effets indésirables potentiels liés à la prescription de benzodiazépines	12
Objectifs	17
<b>Matériel et méthode</b>	<b>18</b>
Cadre de l'étude	18
Type d'étude	18
Période de l'étude	18
Population de l'étude	18
Population source	18
Critères d'inclusion	19
Critère d'exclusion	19
Déroulement de l'étude	19
Méthodes d'analyse des résultats	21
<b>Résultats</b>	<b>22</b>
<b>Caractéristiques de la population</b>	<b>22</b>
Données socio-démographiques	22
Données sur l'hospitalisation	23
Motifs et durées d'hospitalisation	23
Diagnostiques psychiatriques	24
Prescriptions des benzodiazépines	24
Orientation de sortie	25
Données sur la prise en charge post-hospitalisation	25
Accès aux soins	25
Prescriptions des benzodiazépines	27
Analyses bivariées	28
<b>Discussion</b>	<b>30</b>
Etat des lieux de la consommation de benzodiazépines à 12 semaines	31
Facteurs favorisant ou limitant l'arrêt des benzodiazépines	33
Prises en charge après une hospitalisation au CAC du CHRU de Lille	38
Limites	39
Perspectives	41
<b>Conclusion</b>	<b>43</b>

<b>Bibliographie</b>	<b>44</b>
<b>Annexes</b>	<b>47</b>

# Résumé

## Introduction :

Les benzodiazépines font partie des médicaments psychotropes les plus prescrits dans le monde, et bénéficient de recommandations de bon usage largement diffusées. Les études épidémiologiques retrouvent une part non négligeable d'usage dépassant le cadre recommandé (14 à 15% des nouveaux utilisateurs en France entre 2012 et 2015), avec de nombreux effets indésirables bien documentés. Les benzodiazépines sont un enjeu de santé publique, dès le premier contact d'un patient avec la molécule.

Dans cette étude nous nous sommes intéressés à l'introduction de ces traitements dans un contexte d'hospitalisation en service de psychiatrie et avons recherché les facteurs favorisant ou limitant leur arrêt à 12 semaines.

## Méthode :

Nous avons réalisé une étude de cohorte prospective monocentrique, incluant pendant 6 mois des patients hospitalisés au Centre d'Accueil et de Crise de l'hôpital Fontan ayant bénéficié d'une introduction de benzodiazépines, reconduites dans le traitement de sortie. Après 12 semaines nous avons contacté les différents intervenants médicaux afin de faire le point sur l'ordonnance et l'accès aux soins psychiatriques.

## Résultats :

76 patients ont été inclus dans l'étude (53.9% de femmes et 46.1% d'hommes) pour une moyenne d'âge de 28.1 ans. Nous avons pu récupérer les données nécessaires après 12 semaines pour 56 patients. 35.7% avaient arrêté leur traitement par benzodiazépines à 12 semaines. Parmi les facteurs potentiels d'influence étudiés, l'âge, le genre, le motif d'hospitalisation, la présence d'un conseil de décroissance sur l'ordonnance n'ont pas été associés à un impact significatif sur l'arrêt des prescriptions de benzodiazépines à 12 semaines. Seule la dose prescrite à la sortie d'hospitalisation semble avoir un impact significatif sur l'arrêt des prescriptions à 12 semaines : dose moyenne de 3.1 mg de lorazépam/jour (sd = 2.2 ; p = 0.03) dans le groupe arrêt des benzodiazépines à 12 semaines contre une dose moyenne de 4.8 mg lorazepam/jour (sd = 2.8, p = 0.03) dans le groupe poursuite des benzodiazépines.

Conclusion :

Dans notre population hospitalisée en service de psychiatrie, la proportion de patients poursuivant ces traitements à 12 semaines est importante. L'évaluation de la dose minimale nécessaire et efficace à la phase d'introduction du traitement peut avoir un impact sur la durée globale de traitement.

# I. Introduction

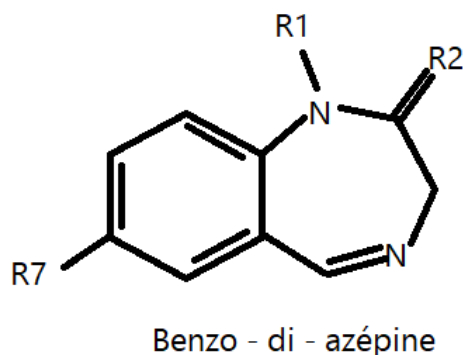
## A. Définitions

Les benzodiazépines sont une classe de médicament psychotrope découverts par le pharmacologue américain Léo Sternbach (1908 - 2005) dans les années 60, la première molécule étant le chlordiazépoxyde (librium) dont le brevet est déposé en 1958 puis le diazépam, commercialisé à partir de 1963 (1).

Elles conduisent au déclin d'autres médicaments plus anciens, les barbituriques, car ceux-ci présentent un risque important de tolérance, de dépendance et d'abus ainsi que d'intoxication létale (2).

Les benzodiazépines s'étoffent rapidement d'autres molécules dans les années 70 telles que le clorazébate, le lorazépam, l'oxazépam ou le bromazépam.

Sur le plan chimique, une benzodiazépine se compose systématiquement d'un cycle diazépine fusionné à un cycle benzène (Figure 1). Sont associés des radicaux variant selon la molécule et apportant leurs différentes propriétés (3).



**Figure 1** : formule chimique d'une benzodiazépine

Les benzodiazépines possèdent une action modulatrice positive sur la neurotransmission inhibitrice GABAergique en se fixant sur les récepteurs type A.



Toutes les benzodiazépines possèdent des propriétés communes (4):

- Anxiolytique : diminue les manifestations psychique et physique de l'anxiété,
- Hypnotique : à l'origine de somnolence, on retrouve une tolérance rapide et l'effet s'amenuise en quelques jours,
- Myorelaxant : elles diminuent le tonus musculaire des fibres striées par une action sur le système nerveux central. A forte dose on trouve une incoordination motrice. Elles ont également des propriétés anti-spastiques.
- Anticonvulsivant : elles augmentent le seuil épileptogène. Elles peuvent cependant favoriser des crises convulsives en cas de sevrage trop rapide après une prise chronique et à forte dose.
- Amnésiant : elles perturbent la mémoire épisodique, notamment l'étape d'acquisition de l'information. On ne retrouve pas d'effet sur la mémoire à court terme, procédurale et sémantique.

En psychiatrie, les benzodiazépines ont l'AMM dans le traitement de l'anxiété (5), des troubles du sommeil (6) et dans la prévention du sevrage en alcool (7).

En France, 11 molécules ont l'AMM comme traitement de l'anxiété et dans la prévention du sevrage alcoolique, et 7 sont classées parmi les hypnotiques et sédatifs.

Dans les autres disciplines médicales, les benzodiazépines sont également utilisées en traitement aigu des crises épileptiques ou en anesthésie.

## B. Recommandations d'utilisation des benzodiazépines

Les benzodiazépines sont des traitements dont l'efficacité a été largement démontrée face au placebo dans la symptomatologie anxieuse (8).

Elles sont classées dans les substances dites psychotropes et leur délivrance est réglementée depuis 1971 au niveau mondial, date à laquelle la convention sur les substances psychotropes a été adoptée par les Nations Unies, avec 71 pays signataires. Les benzodiazépines figurent dans le tableau IV de cette convention (9). En France, la réglementation concernant les médicaments anxiolytiques, hypnotiques et tranquillisants repose sur l'arrêté du 7 octobre 1991 et la HAS décrit les recommandations de prescription ci-dessous (Tableau 1).

Indications		Durées <sup>2</sup>	
BZD possédant une indication <b>Troubles du sommeil</b>	Les BZD sont limitées aux troubles sévères du sommeil dans les cas suivants : insomnie occasionnelle, insomnie transitoire.	Quelques jours à <b>4 semaines</b> , y compris la période de réduction de posologie.	<b>Insomnie occasionnelle</b> : par exemple lors d'un voyage, durée = <u>2 à 5 jours</u> .  <b>Insomnie transitoire</b> : par exemple lors de la survenue d'un événement grave, durée = <u>2 à 3 semaines</u> .
BZD possédant une indication <b>Anxiété</b>	Traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes.	La durée globale du traitement ne devrait pas excéder <b>8 à 12 semaines</b> pour la majorité des patients, y compris la période de réduction de la posologie.	
	Prévention et traitement du <i>delirium tremens</i> et des autres manifestations du sevrage alcoolique.	Traitement bref de l'ordre de 8 à 10 jours.	

**Tableau 1** : indications et durées du traitement par benzodiazépines et apparentés pour anxiété et insomnie

[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/recommandations\\_bzd\\_-\\_version\\_finale\\_2008.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/recommandations_bzd_-_version_finale_2008.pdf)

Les durées d'utilisations doivent intégrer le temps de décroissance du traitement s'il est nécessaire.

Dans le but de faciliter l'utilisation des benzodiazépines par le corps médical, une fiche de Bon Usage du Médicament (BUM) a été réalisée par la Haute Autorité de Santé (5).

Celle-ci reprend les recommandations d'utilisation suivantes :

- évaluation précise du contexte et de la sémiologie de l'anxiété
- prescription de la dose minimale efficace
- durée maximale de prescription de 12 semaines, phase de diminution comprise
- ne pas associer plusieurs benzodiazépines, anxiolytiques ou hypnotiques
- information claire au patient des modalités de prescription et des risques
- en complément, expliquer les règles hygiéno-diététiques et proposer une prise en charge psychologique si nécessaire
- nécessité d'une réévaluation rapide et avant chaque renouvellement du traitement
- arrêt progressif.

En dépit de ces recommandations et malgré l'absence totale d'effet curatif à long terme des benzodiazépines, ces traitements peuvent faire l'objet de prescriptions inadaptées dans les troubles anxieux, les troubles du sommeil, les troubles dépressifs soit par une durée de traitement excessive soit par un manque d'explications concernant les bénéfices et limites du traitement, engendrant des problématiques de santé publique (14).

## C. Epidémiologie

### 1. Monde

Les benzodiazépines font partie des médicaments psychotropes les plus prescrits dans les pays développés.

Aux Etats Unis, 5.2% de la population adulte entre 18 et 80 ans se sont vus prescrire au moins une ordonnance de benzodiazépine sur l'année 2008, dont 2.6%

entre 18 et 35 ans. Une majorité des prescriptions étaient réalisées par des médecins non psychiatre (10). En 2008 les taux de prescriptions étaient plus importants chez les femmes et augmentaient régulièrement avec l'âge (de 6,1% des hommes à 10,8% des femmes de 65-80 ans), jusqu'à atteindre un taux d'utilisation de 11.9% chez la femme de 80 ans (10). Chez les personnes âgées, les psychiatres prescrivent globalement moins de benzodiazépines (5.7%) que les médecins généralistes, quelque soit le sexe du patient.

L'usage à long terme des benzodiazépines aux Etats Unis est défini par une utilisation de plus de 120 jours. En 2008 cela concernait 14,7% des utilisateurs de benzodiazépines entre 18-35 ans et 31,4% des utilisateurs entre 65 et 80 ans (10).

En Australie, l'utilisation à long terme des benzodiazépines représentait 23.6% des prescriptions en 2015, long terme étant défini ici comme toute exposition de plus de 240 jours (11).

En Europe, on retrouve entre 5,7 à 17% d'utilisateurs de benzodiazépines par an selon les pays, entre 2001 et 2009 (12).

En Finlande par exemple, les statistiques de consommation sont élevés puisque  $\frac{1}{3}$  des personnes de moins de 65 ans ayant reçu une prescription de benzodiazépines développent un usage à long terme (défini par une utilisation de 180 jours ou plus dans ce pays), pour 55% chez les plus de 65 ans (13).

## 2. France

En France, l'ANSM a réalisé plusieurs états des lieux de la consommation de benzodiazépines ces 10 dernières années : en 2012, 2014 et 2017.

Ces bilans nous apprennent que la France est au second rang européen de la consommation de benzodiazépines à visée anxiolytique (14). Ces consommations sont en cours de diminution en Europe. La France en particulier a vu sa consommation globale diminuer de 17.5% d'utilisateurs en 2012 à 13.4% en 2015, toute indication confondues (14). De plus, entre 2012 et 2014, il a été constaté que 14 à 15% des nouveaux utilisateurs de benzodiazépines ont vu leurs prescriptions dépasser les durées recommandées par l'HAS.

Les traitements benzodiazépines sont initiés par les médecins généralistes, dans 82% des cas (14). Les benzodiazépines anxiolytiques les plus utilisées en France sont l'alprazolam, l'oxazépam et le bromazépam.

## D. Effets indésirables potentiels liés à la prescription de benzodiazépines

Les enjeux de d'une prescription inappropriée de benzodiazépines sont liés aux effets indésirables des benzodiazépines et aux risques associés à leur consommation.

Tout d'abord, leur usage peut entraîner des effets secondaires directement en lien avec leurs propriétés chimiques. Les troubles de la mémoire découlent des caractéristiques propres de la molécule avec une amnésie antérograde transitoire et donc un oubli des informations nouvelles durant la prise des traitements (15).

Sont également retrouvés une baisse de la vigilance et une somnolence, amenant à certaines restrictions. Ces molécules sont contre-indiquées en cas de conduite automobile et peuvent entraîner des accidents de circulation. En France, 3,4% des

accidents mortels de la circulation sont liés à une prise de médicaments, et il est considéré que les benzodiazépines sont responsables de la moitié de ces accidents (16) (17).

En 2017, une liste actualisée des médicaments du système nerveux central nécessitant un pictogramme d'alerte (Figure 2) paraît au journal officiel et dans laquelle les benzodiazépines passent du niveau 2 ("Soyez très prudent, ne pas conduire sans l'avis d'un professionnel de santé") au niveau 3 ("Attention danger : ne pas conduire. Pour la conduite, demandez l'avis d'un médecin"). Les benzodiazépines sont donc contre-indiquées de façon formelle dans la conduite automobile, et il est de la responsabilité des médecins prescripteurs d'en informer de façon claire et complète les patients. (18)



**Figure 2 :** Pictogrammes de sécurité routière sur les boites de médicaments

<https://www.vidal.fr/actualites/21096-conduite-automobile-actualisation-de-la-liste-des-medicaments-a-risque-de-somnolence.html>

Des "réactions paradoxales" sous benzodiazépines sont également décrites mais dont la survenue est rare, estimée à moins de 1% (19). Elles correspondent à des troubles du comportement à type de désinhibition, impulsivité, irritabilité voire

agressivité pouvant mettre en danger le patient ou son entourage, et souvent associé à une amnésie antérograde. Certains facteurs de risques ont été identifiés notamment le trouble de personnalité limite (20), la consommation associée d'alcool (21), une dose élevée de benzodiazépines (22), et un âge élevé (23).

Avec l'avancée en âge des patients, l'apparition de pathologies chroniques est de plus en plus fréquente notamment l'insuffisance hépatique ou l'insuffisance rénale, ce qui peut modifier la pharmacocinétique des molécules et entraîner un allongement de la demi-vie des molécules et donc risquer une accumulation de métabolites dans l'organisme.

A cela s'associe une plus grande sensibilité des récepteurs cérébraux aux benzodiazépines, majorant le risque d'effets indésirables par rapport au sujet plus jeune pour une même posologie (24).

Malgré le risque potentiel d'effets indésirables majorés chez les personnes âgées, on constate dans de nombreux pays que les posologies prescrites dans cette population sont plus élevées qu'en population générale(25). La prescription chez le sujet âgé peut entraîner une sédation, majorant le risque de chutes et de fractures de hanche(26). Une étude de Wang et al. (27) retrouve une majoration du risque de fracture du col du fémur associé à la prescription de benzodiazépines, en particulier à l'introduction du traitement (le premier mois).

Au vu de ces conséquences négatives, les prescriptions de benzodiazépines sont donc un problème de santé publique majeur. En Suisse, ces thérapeutiques font même partie du "top 5" des pratiques médicales à éviter en hospitalisation (28). Une étude anglaise de Dell'osso et al. rapporte en 2011 que seule  $\frac{1}{3}$  des prescriptions hospitalières de benzodiazépines étaient des prescriptions appropriées (29).

A noter qu'il existe des données contradictoires concernant le risque de développer des troubles cognitifs chez les personnes âgées ayant des prescriptions de benzodiazépines. En effet, certaines études dont une méta-analyse comprenant plus de 45 000 participants retrouvent un risque augmenté d'apparition de démence associé à l'utilisation de benzodiazépines en population âgée (30,31). Mais ces données contrastent avec d'autres auteurs ne retrouvant pas de liens voire retrouvant une action protectrice des benzodiazépines sur l'apparition de démence (32,33).

Le mésusage comprend l'usage à risque, l'usage nocif et la dépendance.

Tout d'abord, on définit comme usage à risque tout usage dont les prescriptions dépassent les recommandations en termes de durée, de dose, ou d'indication ainsi que toute prise de ces traitements en dehors d'une prescription et d'un suivi médical. Le mésusage peut donc être associé à un détournement de la molécule à visée récréative, comme c'est le cas du clonazépam, principalement dans des contextes de poly-toxicomanie (34).

L'usage devient nocif s'il s'associe à des complications médicales ou répercussions sociales prolongées (vol de traitement, falsifications d'ordonnance).

Les différents troubles de l'usage s'accompagnent d'une majoration des risques d'effets secondaires, et le nombre d'entrées aux urgences suite à la prise de benzodiazépines correspond à 10% des passages en lien avec des effets indésirables médicamenteux (35,36).

Plus alarmant encore, le nombre de décès impliquant une intoxication volontaire à visée suicidaire aux benzodiazépines a été multiplié par 4 entre 1990 et 2010 (37,38).



Pour finir, l'usage des benzodiazépines peut également être détourné à visée criminelle. Une enquête nationale du CEIP-addictovigilance et de l'AFSSAPS en 2007 alerte sur le rôle prépondérant des benzodiazépines dans les cas d'agressions sous soumission chimique (39). Les principales benzodiazépines retrouvées étaient le clonazépam et le diazépam.

On parle de dépendance lorsqu'il devient impossible d'arrêter les prises de benzodiazépines à cause de signes de sevrages physiques (dépendance physique) ou d'envies irrésistibles de consommer, associée à une anxiété anticipatoire à l'idée de ne plus en avoir (dépendance psychique).

Le prise de benzodiazépines au long court expose à ce risque. Celle-ci est estimée à 10% pour une utilisation inférieure à 1 an, et entre 25 à 50% pour une durée d'utilisation supérieure. Ce risque est présent y compris lorsque les benzodiazépines sont utilisés aux doses thérapeutiques (4).

Plusieurs facteurs de risques de dépendance ont été identifiés, principalement la durée de traitement dépassant 12 semaines, la prise de doses élevées, la présence d'un trouble de la personnalité ou d'une comorbidité addictive (40)(4).

L'arrêt des benzodiazépines expose à des signes de sevrage dès la phase de réduction de posologie pouvant durer jusqu'à quelques jours après la dernière prise. Ces signes sont principalement une anxiété, des insomnies et des céphalées. En cas de sevrage brutal, des symptômes tels que de la confusion ou des hallucinations sont possibles. Après un usage au long cours, un arrêt trop rapide peut également entraîner des troubles de la vigilance, des crises d'épilepsie voire un coma (4).

Dans les études de la littérature des caractéristiques communes à l'utilisation hors recommandations des benzodiazépines sont décrites : l'utilisation de benzodiazépines à demi-vie courte, le genre féminin, l'âge élevé...

Il existe de nombreuses publications s'intéressant à la prescription des benzodiazépines chez les personnes âgées, aux liens potentiels avec l'apparition de démence, ainsi que vis-à-vis des effets indésirables possibles. On compte également de multiples travaux autour du mode de prescription en médecine générale et l'initiation de ces molécules par les médecins traitants.

On retrouve cependant peu d'études centrées sur l'initiation de ces traitements en population jeune, ou sur l'évolution de prescriptions initiées en milieu spécialisé psychiatrique. On peut se questionner sur les facteurs qui, de manière précoce, peuvent jouer sur le bon usage de ces traitements.

## E. Objectifs

L'objectif principal de cette étude est de faire l'analyse de l'usage de benzodiazépines 12 semaines après une prescription initiale en milieu hospitalier en psychiatrie.

Les objectifs secondaires sont de rechercher de potentiels facteurs favorisant ou limitant le bon usage de benzodiazépines dans ce contexte spécifique, et notamment évaluer l'accès aux soins et à un suivi psychiatrique après une prise en charge au Centre d'Accueil et de Crise, à l'hôpital psychiatrique Fontan du CHRU de Lille.

### III. Matériel et méthode

#### A. Cadre de l'étude

L'investigateur principal de cette étude est Marion Vaquette (interne de psychiatrie) et le promoteur est la fédération régionale de recherche en psychiatrie et santé mentale Haut de France (F2RSM Psy).

#### B. Type d'étude

Nous avons réalisé une étude de cohorte prospective. Cette étude est monocentrique.

#### C. Période de l'étude

L'étude se déroulait du 28 août 2020 au 30 juin 2021.

Les patients étaient inclus du 28 août 2020 au 28 février 2021 puis les différents intervenants médicaux étaient contactés à partir de 12 semaines après la sortie d'hospitalisation.

Le traitement des données a débuté le 5 juillet 2021.

#### D. Population de l'étude

##### 1. Population source

Tout patient hospitalisé au Centre d'Accueil et de Crise de l'hôpital Fontan à Lille entre le 28 août 2020 et le 28 février 2021 qui a bénéficié d'une introduction de benzodiazépines en hospitalisation et qui étaient reconduites dans le traitement de sortie.

## 2. Critères d'inclusion

- Patient hospitalisé au Centre d'accueil et de Crise de l'hôpital Fontan à Lille durant plus de 24 heures
- Courrier de sortie d'hospitalisation disponible
- Présence de benzodiazépine sur le traitement de sortie

Nous avons défini une durée d'hospitalisation minimum de 24h, car dans le fonctionnement du CAC, en cas de sortie précoce du service aucun changement dans les traitements d'entrée ne sont réalisés par les médecins de l'unité.

## 3. Critère d'exclusion

- Présence de benzodiazépine sur le traitement d'entrée
- Absence de benzodiazépine dans le traitement de sortie

La présence de benzodiazépines sur l'ordonnance d'entrée étant rarement associée à une information précise sur sa date d'initiation, et sur les indications nous avons préféré exclure ces patients de l'étude afin de connaître avec précision le mode et la date d'introduction des benzodiazépines dans notre population.

## E. Déroulement de l'étude

Nous avons réalisé une étude de cohorte prospective afin d'évaluer l'évolution des prescriptions de benzodiazépines après une introduction en milieu hospitalier spécialisé.

Pour chaque patient sorti avec des benzodiazépines dans leur traitement, nous avons cherché à joindre leurs différents intervenants médicaux (médecin traitant, CMP, psychiatre) pouvant potentiellement réaliser des ordonnances. Nous avons questionné l'accès aux soins psychiatriques, la réalisation d'ordonnance et la

poursuite du suivi ou son absence avec le médecin traitant et avec le psychiatre. Afin de pouvoir comparer les prescriptions entre elles, nous avons souhaité nous baser sur une seule molécule. Nous avons choisi la plus utilisée dans le service, le lorazépam. Pour convertir les autres prescriptions, nous avons utilisé un tableau d'équivalence. Plusieurs sont disponibles (41,42), nous avons choisi de nous baser sur "le Manuel Ashton", qui décrit le tableau d'équivalence suivant (Tableau 2). A noter que ces équivalences sont basées sur un usage empirique et qu'il n'existe à ce jour aucune équivalence scientifiquement démontrée entre les différentes molécules. Néanmoins peu de patient bénéficiait d'un traitement hors lorazepam (15%) :

<b>Benzodiazépines</b>	<b>Demi-vie (en h)<sup>1</sup> [Métabolite actif]</b>	<b>But commercial<sup>2</sup></b>	<b>Équivalence approximative Doses orales en (mg)<sup>3</sup></b>
Alprazolam (Xanax)	6-12	a	0.5
Bromazépam (Lexotan, Lexomil)	10-20	a	5-6
Chlordiazépoxyde (Librium, Librax)	5-30 [36-200]	a	25
Clobazam (Frisium, Urbanyl)	12-60	a,e	20
Clonazépam (Klonopin, Rivotril)	18-50	a,e	0.5
Clorazépate (Tranxène)	[36-200]	a	15
Diazépam (Valium, Novazam)	20-100 [36-200]	a	10
Estazolam (ProSom, Nuctalon)	10-24	h	1-2
Flunitrazépam (Rohypnol)	18-26 [36-200]	h	1
Flurazépam (Dalmane, Somnal)	[40-250]	h	15-30
Halazépam (Paxipam)	[30-100]	a	20
Kétazolam (Anxon, Loftran)	30-100 [36-200]	a	15-30
Loprazolam (Dormonoc, Havlane)	6-12	h	1-2
Lorazépam (Ativan, Téresta)	10-20	a	1
Lormétazépam (Noctamid, Noctamide)	10-12	h	1-2
Médazépam (Nobrium)	36-200	a	10
Nitrazépam (Mogadon)	15-38	h	10
Nordazépam (Nordaz, Calmday)	36-200	a	10
Oxazépam (Serax, Serenid, Serepax, Séresta)	4-15	a	20
Prazépam (Centrax, Lysanxia)	[36-200]	a	10-20
Quazépam (Doral)	25-100	h	20
Témazépam (Restoril, Normison, Euhypnos)	8-22	h	20
Triazolam (Halcion)	2	h	0.5

- 1 : Temps requis pour la concentration sanguine à réduire de moitié sa valeur optimale après l'usage d'une seule dose.  
2 : Anxiolytique (a), hypnotique (h), anticonvulsif (e)  
3 : Ces équivalences sont basées sur l'expérience clinique du Pr Ashton.

**Tableau 2** : Tableau d'équivalence des benzodiazépines avec leur demies-vie, selon le Manuel Ashton (<https://www.benzo.org.uk/freman/bzcha01.htm#24>).

Critères d'évaluation de notre étude :

Le critère d'évaluation principal est la présence de benzodiazépines sur l'ordonnance à plus de 12 semaines de la prescription initiale.

Les critères d'évaluation secondaire sont :

- âge
- genre
- indication médicale d'hospitalisation
- contact rapide du patient avec son médecin traitant à la sortie
- orientation ou non vers un suivi spécialisé à la sortie du CAC
- accès à un suivi psychiatrique spécialisé (public ou libéral)
- posologie de traitement benzodiazépine prescrite (en équivalent lorazepam)
- présence ou absence de recommandation concernant la décroissance des traitements par benzodiazépines sur le courrier de sortie d'hospitalisation.

Cette étude répondant aux critères méthodologiques 004, une demande d'autorisation auprès du DPO du CHRU de Lille à été réalisée.

## F. Méthodes d'analyse des résultats

L'analyse a été réalisée en deux temps.

Dans un premier temps, les analyses univariées ont permis de décrire les caractéristiques de l'échantillon, et de déterminer l'incidence d'utilisation de plus de 12 semaines des benzodiazépines.

Dans un second temps, nous avons réalisé des analyses bivariées afin de comparer les données des patients ayant une utilisation longue des benzodiazépines et celles des patients dont les prescriptions ont respecté les règles de bon usage.

Les proportions sont comparées à l'aide d'un test paramétrique de Chi2 ou à l'aide d'un test non paramétrique de Fisher (lorsque les effectifs théoriques sont <5).

Les moyennes sont comparées à l'aide d'un test paramétrique de Student (Lorsque les groupes sont  $\geq 30$  ind/groupe, que leur distribution suit une loi Normale et que les variances sont égales) ou à l'aide d'un test non paramétrique de Wilcoxon (Lorsque les groupes sont  $< 30$  ind/groupe ou que les échantillons ne suivent pas les caractéristiques nécessaires).

Les résultats sont significatifs lorsque «  $p$  » est  $< 0.05$ .

Les analyses statistiques ont été réalisées par le Dr Vincent, de l'équipe de la F2RSM Psy en juillet 2021.

## IV. Résultats

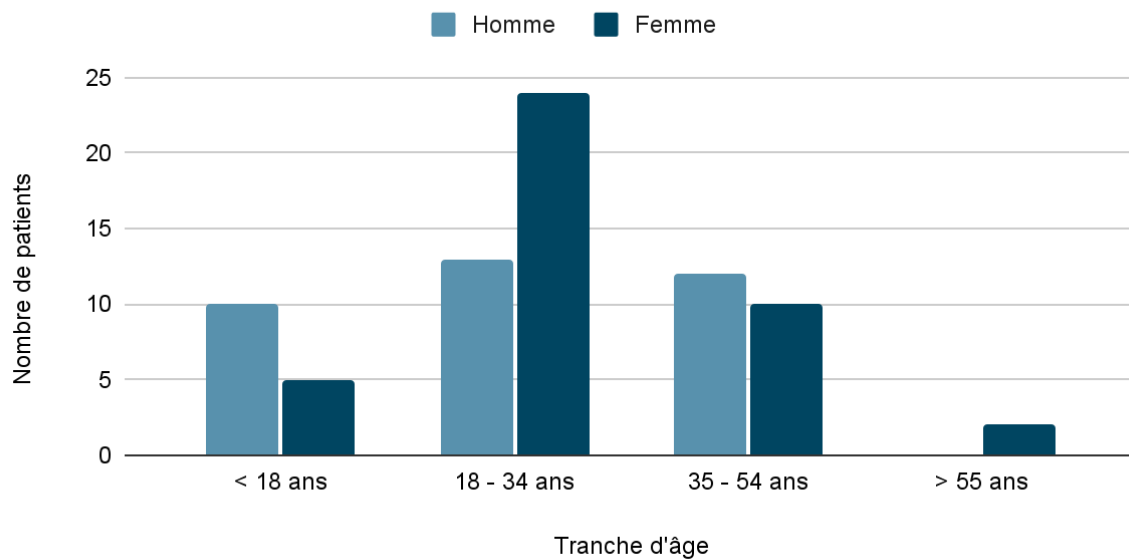
### A. Caractéristiques de la population

#### 1. Données socio-démographiques

Un total de 76 patients ont été inclus dans l'étude entre août 2020 et février 2021.

La population incluse est composée de 53.9% de femmes et 46.1% d'hommes (figure 3). L'âge médian est de 28,1 ans.

Figure 3 : Répartition de la population de l'étude selon l'âge et le genre



Dans cette population, nous avons pu récolter la totalité des informations de post-hospitalisation nécessaire pour 29 patients, des informations partielles pour 30 patients et aucune information pour 17 patients. Parmi ces derniers, 7 n'avaient pas indiqué de médecin traitant.

## 2. Données sur l'hospitalisation

### a. Motifs et durées d'hospitalisation

Les motifs d'hospitalisation sont :

- Idées suicidaires à 68.4%
- Suite d'une tentative de suicide pour 21.1%
- Autre : crise bio-psycho-sociale sans idées suicidaires pour 10.5%

La durée moyenne d'hospitalisation est de 6.5 jours.



#### b. Diagnostics psychiatriques

Parmi les patients inclus dans l'étude, plusieurs types de troubles psychiatriques ont été retrouvés :

- Trouble de l'humeur : 22 patients
- Trouble de l'adaptation : 33 patients
- Trouble anxieux : 4 patients
- Troubles psychotique : 4 patients

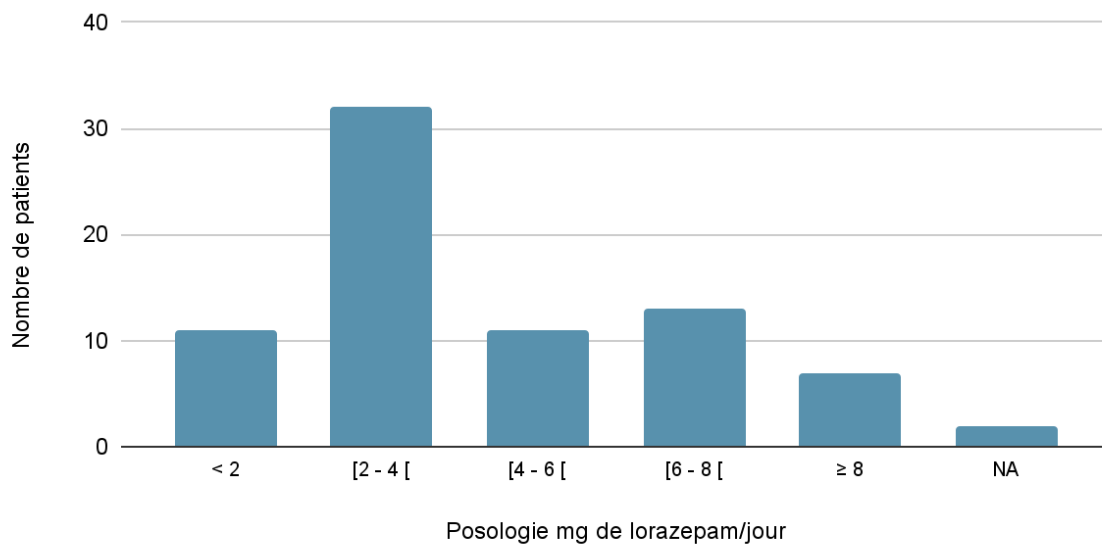
#### c. Prescriptions des benzodiazépines

Les benzodiazépines prescrites sont :

- Lorazepam : 84.2%
- Diazepam: 9.2%
- Oxazepam: 3.9 %
- Alprazolam : 2.6%

A visée de statistiques, nous avons réalisé des équivalences en lorazepam pour toutes les prescriptions de benzodiazépines, grâce à un tableau d'équivalence présenté plus haut. Les posologies de benzodiazépines à la sortie sont répartis tel que suit :

Figure 4 : Posologies bzd à la sortie d'hospitalisation, en équivalence lorazepam



#### d. Orientation de sortie

A la fin de l'hospitalisation, 18.4% des patients ont été transférés vers un autre service de psychiatrie, et 72.4% des patients sont rentrés au domicile avec une orientation vers un suivi spécialisé psychiatrique (dont 89.1% vers leur CMP de secteur, le reste en libéral).

54% des patients sont sortis avec une recommandation de décroissance des benzodiazépines sur le courrier de sortie destiné au médecin traitant.

### 3. Données sur la prise en charge post-hospitalisation

#### a. Accès aux soins

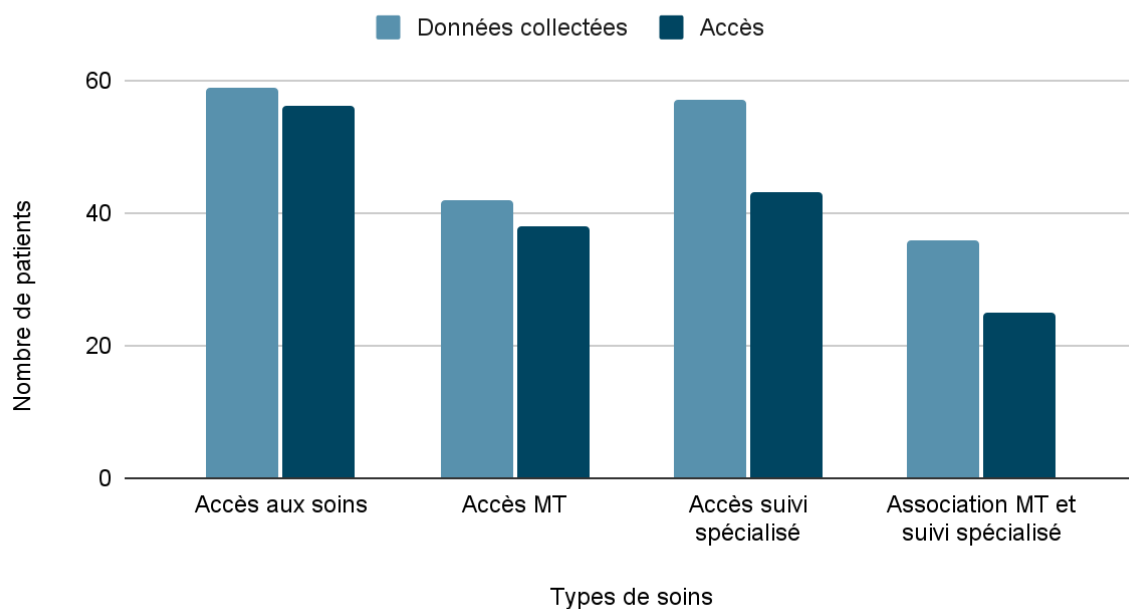
Les patients sortant d'une hospitalisation au CAC sont largement incités à prendre un RDV post-hospitalisation dans les 48h suivant la sortie avec leur médecin traitant, afin de réévaluer rapidement le traitement par benzodiazépines.

Les informations sur les prises en charge post-hospitalisation ont pu être récoltées (en totalité ou partiellement) pour 59 patients (figure 5).

Parmi eux, 56 patients (soit 95%) ont eu un contact avec les soins dans les 3 mois ayant suivi leur hospitalisation au Centre d'Accueil et de Crise, réparti comme suit :

- Médecin traitant : Sur 42 médecins généralistes contactés, 38 ont reçu leur patient en consultation post-hospitalisation, soit 90.5%.
- Suivi spécialisé : 43 patients ont eu un contact avec des soins en psychiatrie
  - 29 avec un psychiatre, soit 67.4%
  - 7 avec un psychologue, soit 16.3%
  - 7 avec un infirmier spécialisé au CMP, soit 16.3%
- Association médecin traitant et soins psychiatriques : 25 patients (69,4% des patients pour lesquels l'information a été récoltée).

Figure 5 : Accès à un suivi médical post-hospitalisation

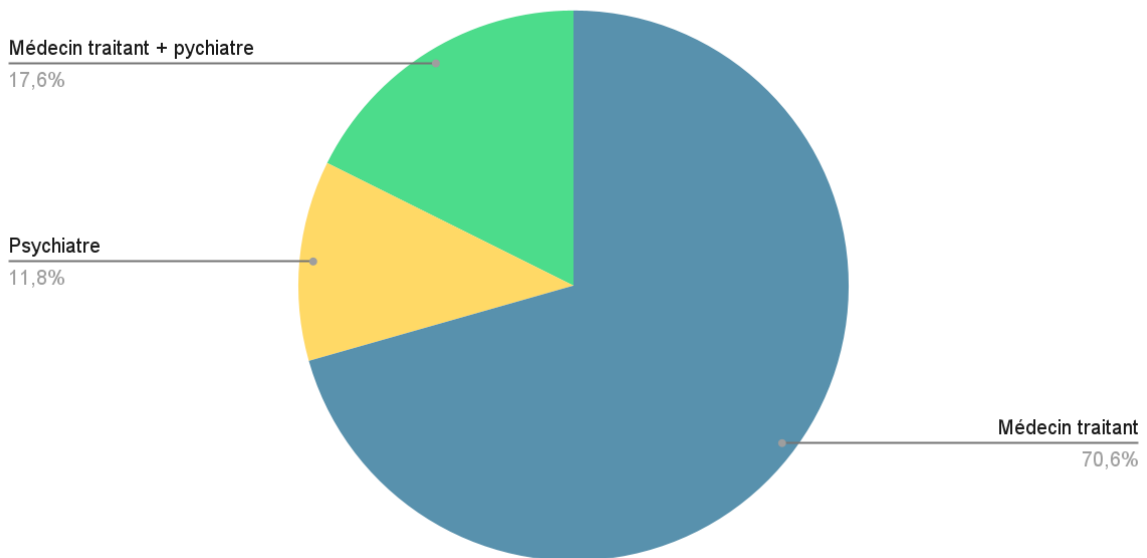


## b. Prescriptions des benzodiazépines

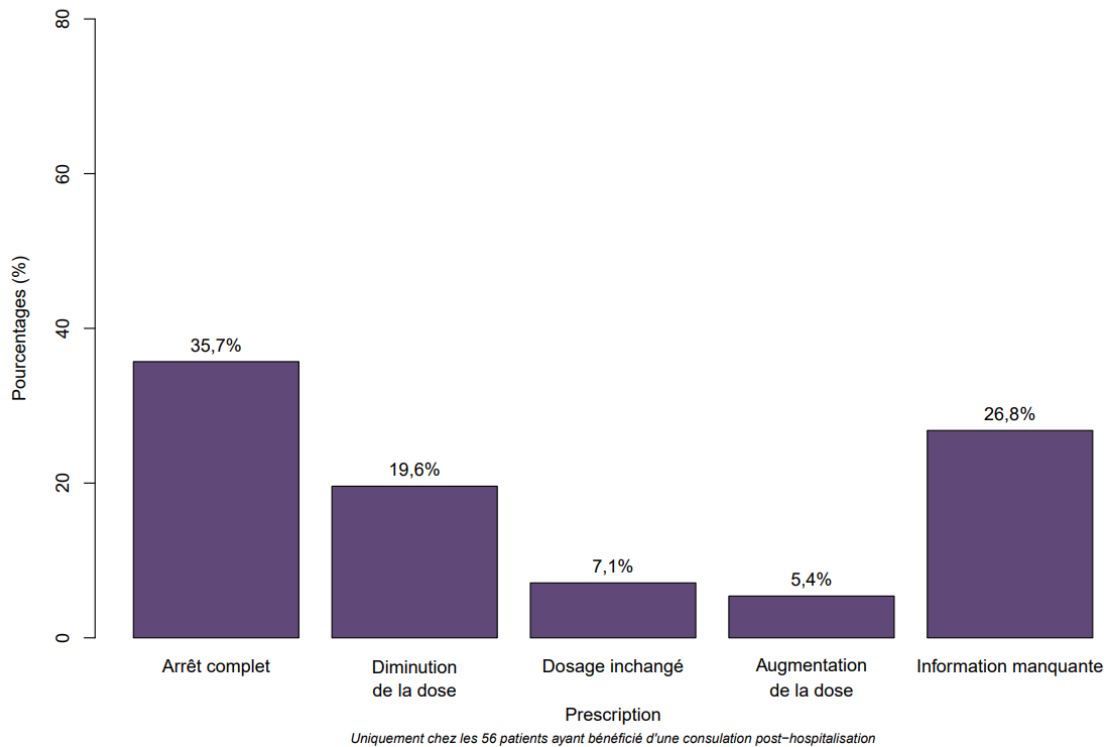
34 patients sur les 56 ayant eu un accès aux soins après leur hospitalisation au CAC ont bénéficié d'un renouvellement de leur traitement par benzodiazépines, soit 60.7% (figure 6).

### Figure 6 : Répartition des prescripteurs de benzodiazépines

Chez les 34 patients ayant bénéficié d'un renouvellement cette prescription



12 semaines après l'instauration, environ  $\frac{1}{3}$  des prescriptions de benzodiazépines étaient encore en cours (Figure 7).



**Figure 7** : Evolution de la dose de benzodiazépines prescrites entre la sortie d'hospitalisation et 12 semaines après

## B. Analyses bivariées

Nous avons comparé les patients selon plusieurs critères, les résultats sont présentés dans le tableau 3 ci dessous.

	<b>Arrêt complet des benzo à 12 semaines N = 20</b>	<b>Poursuite des benzo à 12 semaines N = 18</b>	<i>p</i>
<b>Age, moy (sd)</b>	27.5 (11.6)	25.7 (11.4)	0.529
<b>Age (classes), n (%)</b>			0.916
< 18 ans	4 (20.0)	5 (27.8)	
[18 - 30 ans]	9 (45.0)	8 (44.4)	

> 30 ans	7 (35.0)	5 (27.8)	
<b>Sexe, n (%)</b>			<b>1</b>
Homme	9 (45.0)	9 (50.0)	
Femme	11 (55.0)	9 (50.0)	
<b>Motif d'hospitalisation, n (%)</b>			<b>1</b>
IDS	16 (80.0)	13 (76.5)	
TS par IMV	4 (20.0)	4 (23.6)	
<b>Dose équivalent mg de lorazepam/jour, moy (sd)</b>	3.1 (2.2)	4.8 (2.8)	<b>0.03**</b>
<b>Conseil de décroissance (oui), n (%)</b>	10 (50.0)	10 (55.6)	0.983

**\*\*Résultats significatifs**

*sd : écart-type*

**Tableau 3** : Analyse comparative des patients ayant arrêté les benzodiazépines à 12 semaines versus ceux ayant poursuivi les prescriptions de benzodiazépines

a. Âge

On ne trouve pas de différence significative entre la moyenne d'âge des groupes "arrêt des benzodiazépines à 12 semaines" et "poursuite des benzodiazépines à 12 semaines".

b. Genre

On ne trouve pas de différence significative entre les prescriptions des hommes et des femmes 12 semaines après l'introduction de benzodiazépines.

#### c. Motif d'hospitalisation

On ne trouve pas de différence significative sur les prescriptions de benzodiazépines 12 semaines après l'introduction entre les groupes "idées suicidaires" et "tentative de suicide".

#### d. Présence d'un conseil de décroissance

La présence d'un conseil de décroissance sur les courriers de sortie n'est pas associée de manière significative à un arrêt ou une poursuite des benzodiazépines à 12 semaines.

#### e. Dose à la sortie

On retrouve une différence significative entre les doses prescrites à la sortie d'hospitalisation pour les groupes "arrêt des benzodiazépines à 12 semaines" et celles du groupe "poursuite des benzodiazépines à 12 semaines". La dose moyenne du groupe "arrêt des benzodiazépines à 12 semaines" est de 3.1 mg de lorazépam/jour, celle du groupe "poursuite des benzodiazépines à 12 semaines" est de 4.8 mg de lorazépam/jour, pour un  $p < 0.03$ .

## V. Discussion

Cette thèse a été menée dans la perspective de faire un état des lieux de la consommation de benzodiazépines après une introduction hospitalière en psychiatrie. Nous cherchions également à repérer de potentiels facteurs favorisant ou limitant l'arrêt de ces traitements.

Cette étude nous permet également de faire le bilan de l'accès aux soins psychiatriques après une hospitalisation en psychiatrie au Centre d'Accueil et de Crise de l'hôpital Fontan au CHRU de Lille.

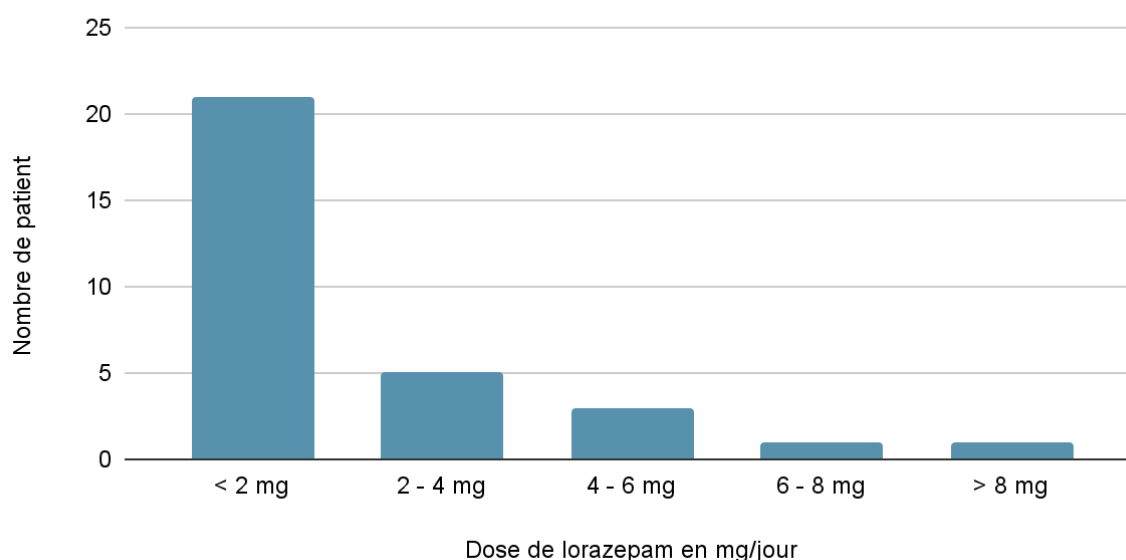
## A. Etat des lieux de la consommation de benzodiazépines à 12 semaines

Dans cette étude, 12 semaines après l'introduction de benzodiazépines en hospitalisation au CAC du CHRU de Lille, seul  $\frac{1}{3}$  des prescriptions de benzodiazépines étaient arrêtées.

L'évolution des ordonnances suit cependant une tendance à la diminution avec environ 20% des prescriptions en cours dont la dose journalière est en baisse.

**Figure 8 : Dose de lorazepam/jour prescrit à 12 semaines**

Chez les 34 patients pour lesquels les doses prescrites à 12 semaines sont connues



Ces résultats sont plus élevés que la moyenne nationale (pour rappel 14 à 15% des nouveaux utilisateurs avaient une durée d'utilisation non conforme aux recommandations entre 2012 et 2014) ainsi que celles d'autres pays décrits dans l'introduction de cette thèse.

On constate cependant dans la littérature une grande variabilité dans la définition d'un usage à long terme, et l'absence de consensus peut être une limite à la comparabilité des résultats.



On pourrait également expliquer la différence avec la moyenne nationale par l'association de troubles psychiatriques, plus fréquents dans notre étude que dans la population générale. Dans la littérature, les patients présentant des pathologies psychiatriques bénéficient en effet régulièrement de prescriptions de benzodiazépines concomitantes à l'introduction de traitements de fond (tant dans troubles anxieux, dépressifs que dans les troubles psychotiques et bipolaires). Ils sont également à risque de mésusages et notamment de prescriptions longues durées, de prescription à haut dosage et d'associations de plusieurs benzodiazépines (43). Il y a cependant peu de recherches étudiant la prévalence de ces pratiques.

On constate qu'il existe plusieurs cinétiques dans l'utilisation des benzodiazépines. Toutes les prescriptions ne s'orientent pas vers une diminution, et une part non négligeable des ordonnances ont été maintenues à posologie identique (7.1%), voire augmentées (5.4%). On retrouve dans la littérature des recherches sur les trajectoires d'utilisation des benzodiazépines, cherchant notamment à caractériser les profils d'usage non conforme (44,45). Ils décrivent comme facteurs prédictifs d'une utilisation déviante à l'initiation des traitements avoir un âge supérieur à 65 ans, être bénéficiaire de la CMU-c, avoir plus de 5 médicaments sur son ordonnance, être en ALD, avoir une dépendance à l'alcool, l'utilisation d'autres traitements psychotropes ainsi qu'un haut niveau de consommation de benzodiazépines les 3 premiers mois.

## B. Facteurs favorisant ou limitant l'arrêt des benzodiazépines

Suite à l'analyse de la littérature disponible, nous avons souhaité faire le parallèle avec notre étude et rechercher des facteurs influençant les prescriptions dans notre population.

Nous nous sommes questionnés sur l'influence de l'âge, et n'avons pas retrouvé de différence d'âge significative entre les groupes "arrêt" et "poursuite des benzodiazépines à 12 semaines". Notre étude était centrée sur une population différente de la population générale, en effet la moyenne d'âge était de 28.1 ans et quasi exclusivement de moins de 55 ans. Nous avons stratifié en classe d'âge les patients inclus afin d'observer un éventuel impact mais nous n'avons pas trouvé de différence significative entre elles.

Dans cette étude, nous constatons donc qu'en dessous de 55 ans, il n'y a pas de tranche d'âge plus à risque qu'une autre de dépasser la durée d'utilisation recommandée des benzodiazépines.

L'étude de (46) décrit l'épidémiologie du mésusage de traitements benzodiazépines dans les populations jeunes, et sa prévalence varie entre 5.8% pour les 18-25 ans et 4% pour les 26-34 ans. Cette proportion d'usage hors recommandation n'est pas anodine et il nous faut donc comprendre que si la littérature internationale nous alerte régulièrement sur la prescription chez les personnes âgées, l'utilisation chez les patients jeunes est aussi un enjeu clinique et de santé publique.

Dans cette étude, nous ne retrouvons pas de différence significative entre les hommes et les femmes concernant l'arrêt des benzodiazépines selon les

recommandations d'utilisation. Cependant, dans la littérature, le genre féminin est globalement associé à une utilisation à plus long terme des benzodiazépines. En termes de prévalence vie entière, les femmes sont significativement plus susceptibles que les hommes de développer un trouble anxieux (47). La prévalence d'utilisation de médicaments psychotropes de manière générale est plus élevée chez les femmes que chez les hommes, et une étude américaine caractérisant les utilisateurs adultes de médicaments psychotropes (antidépresseurs, anxiolytiques, antipsychotiques) retrouvait presque 2 fois plus de prescriptions chez les femmes que chez les hommes sur l'année 2013 (48).

Les motifs d'hospitalisations les plus fréquents au Centre d'Accueil et de Crise sont en général les idées suicidaires et les tentatives de suicide. Ceux-ci sont les symptômes de plusieurs cadres diagnostics, majoritairement les troubles anxieux, puis les troubles de l'humeur, et de façon minoritaire les troubles psychotiques.

Nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre ces groupes, tout du moins en sur cette courte période de l'initiation et de la durée théorique d'utilisation des benzodiazépines.

On peut s'interroger sur les risques d'une prescription de benzodiazépines chez les patients ayant des idées suicidaires, ou ayant fait un geste suicidaire récent. En effet, nous avons retrouvé plus tôt dans la littérature une multiplication par 4 des gestes suicidaires par intoxication volontaire aux benzodiazépines. Le lien entre gestes suicidaires et prescription est évidemment complexe puisque l'accès à des benzodiazépines pourrait être envisagé comme un facteur purement facilitant les tentatives de suicide alors qu'au contraire une absence de benzodiazépines et donc une anxiété incontrôlée pourrait entraîner une élévation du risque suicidaire. La

littérature est partagée à ce sujet. Une étude épidémiologique menée dans le Colorado entre 2015 et 2017 sur les décès par suicide retrouvait une prescription de benzodiazépines récente dans 20% des décès (49). Une revue de la littérature récente, incluant 17 études, décrit un lien de causalité entre prise de benzodiazépines et risque suicidaire, particulièrement pour des doses élevées favorisant un comportement impulsif et une désinhibition (50). Cependant, cette étude est critiquée pour sa méthodologie, la majorité des travaux inclus ne prenant pas en compte certains biais comme la gravité des troubles psychiatriques associés et la présence préalable d'idées suicidaires. De plus, elle n'avait pas inclus certaines études ne corroborant pas cette corrélation(51).

D'autres articles apportent des résultats plus nuancés, notamment une étude réalisée dans 47 hôpitaux psychiatriques en Allemagne (52) qui ne retrouvait pas de lien entre geste suicidaire et prescription de benzodiazépines chez des patients hospitalisés en psychiatrie. Un autre article étudiant les comportements auto ou hétéro agressif en hospitalisation psychiatrique (53) ne retrouvait pas d'association significative entre la prescription de benzodiazépines et ces comportements.

La crise suicidaire (crise psychique dont le risque majeur est le passage à l'acte suicidaire) est associée à une charge anxieuse massive, et il est indispensable de pouvoir soulager les patients.

Nous pouvons donc penser que les benzodiazépines bien utilisées, associées à un traitement de fond adapté et une psychothérapie font partie d'une prise en charge efficace de l'anxiété durant une crise suicidaire.

Au vu de ces éléments il serait donc logique d'envisager la prescription d'anxiolytiques benzodiazépines non pas comme une prescription "isolée" qui surviendrait indépendamment du patient mais plutôt comme un prolongement de

l'évaluation du risque suicidaire (voire même plus largement de l'évaluation clinique du patient). Ceci inciterait à prescrire pour chaque patient une dose optimale permettant d'obtenir une anxiolyse tout en minimisant les effets secondaires. A l'heure actuelle le choix de molécule ou de posologie est le plus souvent laissé à la seule expérience du clinicien mais il paraîtrait intéressant d'associer des modalités spécifiques en fonction des objectifs recherchés : passage systématique d'un infirmier libéral pour la délivrance en cas d'antécédent de tentative de suicide médicamenteuse, appel de la pharmacie en cas de risque de mésusage addictologique, arrêt des traitements dès la sortie d'hospitalisation ou précisé sur l'ordonnance de sortie avec délivrance stricte etc...

L'introduction d'une benzodiazépine par un psychiatre lors d'une hospitalisation, associée à une orientation vers un suivi psychiatrique aurait pu sembler un frein à la modification du traitement par le médecin traitant et donc à la décroissance du traitement. En effet on peut imaginer que le médecin généraliste préfère laisser le soin des prescriptions de psychotropes au spécialiste. A l'inverse, la présence d'un conseil de décroissance sur le courrier de sortie, plus ou moins précis, pouvait nous faire attendre un effet positif sur l'arrêt des benzodiazépines et éviter une re-prescription systématique par le médecin traitant.

Cependant, nous ne retrouvons pas ici d'éléments étayant cette hypothèse, et la présence d'un conseil de décroissance des benzodiazépines semble sans impact sur les résultats de cette étude. Toutefois, la présence de ce conseil d'arrêt permet un rappel des règles de bon usage des benzodiazépines (diminution progressive, durées maximales de prescription) et montre l'intérêt porté à la question par les praticiens du CAC.

La seule variable ayant un impact sur l'arrêt ou non des benzodiazépines à 12 semaines est la dose prescrite à la sortie. En effet, dans cette étude, une dose élevée par jour de benzodiazépines est associée à une poursuite des prescriptions à 12 semaines.

Cela nous pose un souci de sémantique, car les termes utilisés pour évoquer une utilisation à dose élevée des benzodiazépines sont variables entre les études, rendant difficile toute comparaison. Une revue de littérature très récente (54) s'est intéressée à cette problématique, sur laquelle nous allons nous baser pour définir clairement le terme "haut dosage". Nous utiliserons également le terme "dose thérapeutique habituelle" : pour le lorazépam, la dose thérapeutique habituelle va de 1 mg à 6 mg maximum par jour, avec une dose maximale à ne pas dépasser de 10 mg par jour, exceptionnellement recommandée. On parle de "dosage nettement augmenté" au-dessus de la dose thérapeutique habituelle, puis d'un "usage à haut dosage" comme le dépassement de la dose thérapeutique maximale sur une période de 1 an.

Dans notre étude, à la sortie d'hospitalisation,  $\frac{1}{4}$  des patients avaient une prescription à un dosage nettement augmenté. A 12 semaines, chez les patients pour qui nous avons pu récolter les informations, 5% avaient encore une prescription à un dosage nettement augmenté. On peut penser que chez ces patients, la symptomatologie anxieuse était plus invalidante, justifiant de ces dosages élevés. La diminution progressive du traitement qui a fait suite a probablement été plus lente, pouvant expliquer la persistance de prescription à faible dosage ( $\frac{2}{3}$  des prescriptions restantes correspondant à une dose < 2 mg/jour de lorazépam).

L'impact de l'utilisation de benzodiazépines à un dosage nettement augmenté sur les fonctions cognitives et la qualité de vie a fait l'objet de plusieurs articles ces dernières années. Une étude a fait passer une batterie de tests neuropsychologiques (mémoire verbale, visuo spatiale, mémoire de travail, attention et fonctions exécutives) à une cohorte de patient jeunes, sans troubles addictifs, après plus de 6 mois d'utilisation à un dosage nettement augmenté de différentes benzodiazépines. Les tests étaient significativement moins bons que dans le groupe contrôle traduisant un atteinte des fonctions cognitives (55). D'autres articles retrouvent des scores de qualité de vie plus bas chez les patients avec ce type de prescription de benzodiazépines (56).

La prescription de benzodiazépines à un dosage nettement augmenté est donc une problématique à ne pas négliger, à l'instauration comme au renouvellement car les conséquences sur le quotidien des patients sont loin d'être anecdotique.

### C. Prises en charge après une hospitalisation au CAC du CHRU de Lille

Le CAC du CHRU de Lille fonctionne de manière à favoriser la poursuite des soins après une prise en charge dans leur unité. Pour cela, le patient est systématiquement orienté vers son médecin traitant dans les 48h suivant la sortie, à l'exception des patients qui sont transférés directement dans une autre unité de soins, ou les patients n'ayant pas de médecin traitant déclaré. Dans cette étude nous constatons que 90.5% des patients ont effectivement rencontré leur médecin traitant dans les 48h, favorisant le lien et la communication interprofessionnels.

L'accès à une prise en charge spécialisée psychiatrique ou psychologique lorsqu'elle est nécessaire fait également partie des objectifs de l'unité du CAC et on retrouve une orientation vers ceux-ci dans 72,4% des courriers de sortie.

Les  $\frac{3}{4}$  de ces patients bénéficient au moins d'un premier RDV sur leur CMP de secteur et plus de la moitié rencontrent un psychiatre dans les 12 semaines suivant la sortie d'hospitalisation.

L'accès aux soins psychiatriques publiques sur les CMP peut être très variable, débutant généralement par un premier RDV avec un infirmier dont les délais vont de quelques jours d'attente à 3 mois. S'ajoutent ensuite le délais entre le RDV infirmier initiale et le relais avec le psychiatre ou psychothérapeute du CMP et donc l'accès à la prise en charge qui devrait être systématiquement associée aux benzodiazépines : l'introduction ou l'adaptation d'un traitement de fond et la psychothérapie.

Dans ce contexte où l'accès aux CMP est très disparate entre les secteurs, les données retrouvées dans notre étude sont intéressantes et semblent positives.

Toutefois, la durée de notre étude ne permet pas de se rendre compte de l'effectivité du suivi, car l'absentéisme et l'arrêt précoce des prises en charge est fréquent dans les CMP (18% des RDV ne sont pas honorés en psychiatrie adulte) (57).

## D. Limites

Cette étude présente des limites, et des biais peuvent être identifiés.

Le premier biais potentiel est le biais de sélection, car il y a eu de nombreux perdus de vue. En effet le nombre de patients inclus dans cette étude était de 76, cependant le nombre de patients pour lesquels la totalité des informations post-hospitalisation étaient disponibles est de 29, auxquels on ajoute 30 avec des informations partielles.



Deuxièmement, nous sommes exposés à un biais de mesure : nous avons récolté les informations concernant les prescriptions auprès des médecins identifiés, cependant nos informations ont pu changer pendant les 12 semaines séparant l'inclusion des rappels (départ en retraite des professionnels, déménagement des patients inclus...). De même les informations récoltées sur les prescriptions peuvent différer des prises effectives de traitements par les patients.

L'existence d'un suivi spécialisé au décours a été évaluée sur la base du contact avec le CMP de secteur (ou d'un professionnel libéral s'il était déjà renseigné lors de l'inclusion). Si l'information n'a pas été précisée par le médecin traitant lors du rappel, nous risquons donc de minimiser l'effectif de patients accédant à un suivi psychiatrique ou psychologique par manque d'information sur les suivis libéraux.

Ces limites ont pu entraver l'identification de facteurs favorisant ou limitant et la comparaison à la population générale était impossible.

Plusieurs éléments de méthodologie pourraient être améliorés dans notre étude.

La réévaluation des prescriptions auprès des professionnels de santé a été laborieuse. Cela a nécessité de multiplier les appels, tous les professionnels n'étaient pas joignables, et ne disposaient pas toujours de la totalité des informations concernant leur patient.

Le contact direct des patients aurait peut être facilité la récupération des données dans leur globalité et l'accès à la prise réelle des traitements.

La temporalité utilisée dans cette étude peut également sembler trop restrictive. L'évaluation sur une temporalité plus longue, sur 6 mois par exemple, aurait permis d'évaluer de manière plus précise les tendances et les trajectoires d'utilisation des

benzodiazépines, tout en évaluant la fréquence des suivis psychiatriques bien conduits.

## E. Perspectives

Ce travail a permis de mettre en lumière certains points de divergence entre la théorie des recommandations et la pratique dans une unité d'hospitalisation telle que le CAC.

Dans un contexte de crise, notamment en hospitalisation, la recherche d'une anxiolyse efficace et rapide amène peut être à une introduction de benzodiazépines à dosage trop élevé. L'évaluation précise de la symptomatologie anxieuse et la recherche de la posologie minimale efficace reste prioritaire. Il est à noter qu'il n'existe peu ou pas d'outil permettant d'évaluer la dose de benzodiazépines efficace d'un patient a priori, uniquement une observation clinique après la prise. Une étude française en 2018 s'est intéressée à l'utilisation d'une échelle visuelle analogique (EVA) dans l'évaluation de l'anxiété, et n'a pas retrouvé d'efficacité sur la diminution de la consommation de benzodiazépines (58).

Les organismes de santé en France mettent régulièrement à jour les fiches d'aide à la prescription et au bon usage des benzodiazépines. A ce jour il n'existe pas à notre connaissance de fiche explicative destinée aux patients, et il paraîtrait utile de réfléchir à un moyen simple et clair d'informer les patients de ces règles de bon usage. Une étude faite dans un contexte de consultations médicales type cardiologie, a montré que les patients renaient en moyenne 50% des recommandations et/ou décisions prises (59). Dans un contexte d'anxiété, en consultation, ou de crise suicidaire en hospitalisation par exemple, la quantité d'information retenue par le patient est probablement encore plus limitée. Une fiche

ne remplacera bien sûr pas une information orale directe cependant cela permettrait de compléter l'information et d'avoir un support fiable sur lequel le patient peut revenir par la suite. L'amélioration de l'information sur les bénéfices et les risques attendus ouvrirait peut-être la porte à une communication médecin-patient plus ouverte sur la décroissance de ces traitements.

Dans ma pratique future, je porterais une attention particulière à l'évaluation de la qualité de vie des patients sous benzodiazépines, celle-ci pouvant être un levier motivationnel à la diminution et l'arrêt des prescriptions.

Le constat de prescriptions simultanées entre médecin généraliste et psychiatre chez 17,6% des patients de notre étude met l'accent sur la nécessité d'une bonne communication entre praticiens. L'envoi d'un courrier au médecin traitant à chaque changement de traitement, ou le contact afin de s'accorder sur le rôle de chacun dans les prescriptions peut paraître chronophage, cependant il est indispensable. Ces difficultés de communication ont fait l'objet d'un état des lieux spécifique par la HAS en 2018. L'enquête retrouve plusieurs chiffres alarmant :

- 74% des médecins généralistes interrogés rapportaient ne recevoir aucun courrier d'information après avoir orienté un patient vers un psychiatre, notamment dans le cadre d'une crise suicidaire (60)
- Dans un CMP parisien, sur 143 dossiers, seuls 13 contenaient le nom du médecin traitant
- Les médecins traitants interrogés faisaient état de prescriptions croisées pour  $\frac{1}{3}$  des patients suivis par un psychiatre

Il est donc urgent de s'inscrire dans une dynamique de coordination des soins entre psychiatres et médecins généralistes.

L'arrivée progressive de dossiers informatisés partagés entre médecins hospitaliers et libéraux pourrait permettre d'accélérer et d'améliorer les contacts entre les soins spécialisés et les médecins traitants.

## VI. Conclusion

Dans le contexte de santé publique français actuel, la vigilance dans la prescription des benzodiazépines reste indispensable. Le respect des recommandations de bon usage dont la promotion est multipliée par les organisations de santé n'est pas toujours suivi chez l'adulte jeune, et notre étude constate que  $\frac{1}{3}$  des prescriptions de benzodiazépines initialement introduites au CAC dépassent les 12 semaines préconisées. Le genre, un âge inférieur à 55 ans, le motif d'hospitalisation ou la présence d'un conseil de décroissance n'ont pas démontré d'impact sur l'arrêt de ces traitements. Seule la dose prescrite, si elle est élevée (ici en moyenne 4.8 mg de lorazépam ou équivalent) semble être un facteur limitant l'arrêt des benzodiazépines à 12 semaines dans cette catégorie de population.

Dans l'objectif d'améliorer l'usage de ces traitements, il serait intéressant d'engager une réflexion autour du mode d'introduction des benzodiazépines, sur l'évaluation précise de la symptomatologie anxieuse et sur l'information faite au patient sur la balance bénéfice risque à attendre de ce traitement. Une meilleure communication, entre médecin et patient ainsi qu'entre professionnels de santé est un axe d'amélioration central, et le développement d'outils partagés pourrait faciliter leur progression. Un service comme le CAC, prenant en charge de nombreux patients en crise bio-psycho-sociale nécessitant une anxiolyse par benzodiazépines est un lieu privilégié pour poursuivre et approfondir ces considérations.

# Bibliographie

1. ANSSEAU P. Les Benzodiazépines. Rev Med Liege. 1996;51(1):70-7.
2. Barbiturates drug profile | www.emcdda.europa.eu  
[https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/barbiturates\\_fr](https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/barbiturates_fr)
3. Zhu S, Noviello CM, Teng J, Walsh RM, Kim JJ, Hibbs RE. Structure of a human synaptic GABA-A receptor. Nature. juill 2018;559(7712):67-72.
4. Benzodiazépines [Internet]. Pharmacomédicale.org. 2018  
<https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/benzodiazepines>
5. Quelle place pour les benzodiazépines dans l'anxiété ? Haute Autorité de Santé.  
[https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2863043/fr/quelle-place-pour-les-benzodiazepines-dans-l-anxiete](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2863043/fr/quelle-place-pour-les-benzodiazepines-dans-l-anxiete)
6. Quelle place pour les benzodiazépines dans l'insomnie ? Haute Autorité de Santé.  
[https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2015058/fr/quelle-place-pour-les-benzodiazepines-dans-l-insomnie](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2015058/fr/quelle-place-pour-les-benzodiazepines-dans-l-insomnie)
7. Recommandations Alcool : sevrage. VIDAL.  
<https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/alcool-sevrage-1502.html>
8. Boggs JM, Lindrooth RC, Battaglia C, Beck A, Ritzwoller DP, Ahmedani BK, et al. Association between suicide death and concordance with benzodiazepine treatment guidelines for anxiety and sleep disorders. Gen Hosp Psychiatry. 1 janv 2020;62:21-7.
9. United Nations Treaty Collection  
[https://treaties.un.org/Pages/ViewDetails.aspx?src=treaty&mtdsg\\_no=vi-16&chapter=6&clang=\\_fr](https://treaties.un.org/Pages/ViewDetails.aspx?src=treaty&mtdsg_no=vi-16&chapter=6&clang=_fr)
10. Olfson M, King M, Schoenbaum M. Benzodiazepine Use in the United States. JAMA Psychiatry. 1 févr 2015;72(2):136-42.
11. Brett J, Karanges EA, Daniels B, Buckley NA, Schneider C, Nassir A, et al. Psychotropic medication use in Australia, 2007 to 2015: Changes in annual incidence, prevalence and treatment exposure. Aust N Z J Psychiatry. oct 2017;51(10):990-9.
12. Huerta C, Abbing-Karahagopian V, Requena G, Oliva B, Alvarez Y, Gardarsdottir H, et al. Exposure to benzodiazepines (anxiolytics, hypnotics and related drugs) in seven European electronic healthcare databases: a cross-national descriptive study from the PROTECT-EU Project: Benzodiazepines exposure in healthcare. Pharmacoepidemiol Drug Saf. mars 2016;25:56-65.
13. Taipale H, Särkilä H, Tanskanen A, Kurko T, Taiminen T, Tiihonen J, et al. Incidence of and Characteristics Associated With Long-term Benzodiazepine Use in Finland. JAMA Netw Open. 29 oct 2020;3(10):e2019029.
14. État des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. 6 juin 2017;60.
15. Sauvageot V. Impact des benzodiazépines et apparentés sur les liens entre le sommeil et la mémoire : étude au sein d'une pharmacie d'officine. Toulouse III; 2019.
16. Chang C-M, Wu EC-H, Chen C-Y, Wu K-Y, Liang H-Y, Chau Y-L, et al. Psychotropic drugs and risk of motor vehicle accidents: a population-based case-control study. Br J Clin Pharmacol. avr 2013;75(4):1125-33.
17. Europäische Kommission, éditeur. Drugs and driving. Luxembourg: Office for Official Publ. of the Europ. Communities; 2007. 24 p. (Selected issue / European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction).
18. Monteiro SP, van Dijk L, Verstraete AG, Álvarez FJ, Heissing M, de Gier JJ. Predictors for patient knowledge and reported behaviour regarding driving under the influence of medicines: a multi-country survey. BMC Public Health. 20 janv 2012;12:59.
19. Mancuso CE, Tanzi MG, Gabay M. Paradoxical Reactions to Benzodiazepines: Literature Review and Treatment Options. Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther. 2004;24(9):1177-85.
20. Alprazolam-induced dyscontrol in borderline personality disorder. Am J Psychiatry. janv 1985;142(1):98-100.

21. Anna M. Daderman, Lars Lidberg. Flunitrazepam (Rohypnol) Abuse in Combination With Alcohol Causes Premeditated, Grievous Violence in Male Juvenile Offenders | Office of Justice Programs  
<https://www.ojp.gov/ncjrs/virtual-library/abstracts/flunitrazepam-rohypnol-abuse-combination-alcohol-causes>
22. Jones K. Benzodiazepines Their role in aggression and why GPs should prescribe with caution. *Aust Fam Physician*. nov 2011;40(11):862-4.
23. Saïas T, Gallarda T. Réactions d'agressivité sous benzodiazépines : une revue de la littérature. *L'Encéphale*. sept 2008;34(4):330-6.
24. Bourin M. Les problèmes posés par l'utilisation des benzodiazépines chez le patient âgé. *L'Encéphale*. sept 2010;36(4):340-7.
25. Benzodiazépines chez les patients âgés : le côté sombre d'une pilule magique. *Revue Medicale Suisse*.  
<https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2017/revue-medicale-suisse-547/benzodiazepines-chez-les-patients-ages-le-cote-sombre-d-une-pilule-magique>
26. Cumming RG, Contour DGL. Benzodiazepines and Risk of Hip Fractures in Older People. *CNS Drugs*. 1 sept 2003;17(11):825-37.
27. Schoen DC. Hazardous benzodiazepine regimens in the elderly: Effects of half-life, dosage, and duration on risk of hip fracture.: *Orthop Nurs*. juill 2003;22(4):309.
28. Gaspoz JM. « Smarter medicine » Et après !. *Revue Medicale Suisse*. 2017  
<https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2017/revue-medicale-suisse-547/smarter-medicine-et-apres-!>
29. Dell'osso B, Lader M. Do Benzodiazepines Still Deserve a Major Role in The Treatment of Psychiatric Disorders? A Critical Reappraisal. *Eur Psychiatry*. janv 2013;28(1):7-20.
30. Billioti de Gage S, Begaud B, Bazin F, Verdoux H, Dartigues J-F, Peres K, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ*. 27 sept 2012;345(sep27 4):e6231-e6231.
31. Zhong G, Wang Y, Zhang Y, Zhao Y. Association between Benzodiazepine Use and Dementia: A Meta-Analysis. *PLOS ONE*. 27 mai 2015;10(5):e0127836.
32. Gray SL, Dublin S, Yu O, Walker R, Anderson M, Hubbard RA, et al. Benzodiazepine use and risk of incident dementia or cognitive decline: prospective population based study. *BMJ*. 2 févr 2016;i90.
33. Fastbom J, Forsell Y, Winblad B. Benzodiazepines May Have Protective Effects Against Alzheimer Disease: *Alzheimer Dis Assoc Disord*. mars 1998;12(1):14-7.
34. Frauger E, Pradel V, Natali F, Thirion X, Reggio P, Micallef J. Détournement d'usage du clonazépam (Rivotril®) : tendances récentes. *Therapies*. janv 2006;61(1):49-55.
35. Emergency Department Visits Attributed to Adverse Events Involving Benzodiazepines, 2016–2017 - *American Journal of Preventive Medicine*  
[https://www.ajpmonline.org/article/S0749-3797\(20\)30007-6/fulltext](https://www.ajpmonline.org/article/S0749-3797(20)30007-6/fulltext)
36. Jones CM, McAninch JK. Emergency Department Visits and Overdose Deaths From Combined Use of Opioids and Benzodiazepines. *Am J Prev Med*. oct 2015;49(4):493-501.
37. Bachhuber MA, Hennessy S, Cunningham CO, Starrels JL. Increasing Benzodiazepine Prescriptions and Overdose Mortality in the United States, 1996–2013. *Am J Public Health*. 1 avr 2016;106(4):686-8.
38. VanHouten JP, Rudd RA, Ballesteros MF, Mack KA. Drug Overdose Deaths Among Women Aged 30–64 Years — United States, 1999–2017. *Morb Mortal Wkly Rep*. 11 janv 2019;68(1):1-5.
39. AFSSAPS. Soumission chimique, résultats de l'enquête nationale. AFSSAPS; 2007 p. 1-5.
40. de las Cuevas C, Sanz E, de la Fuente J. Benzodiazepines: more « behavioural » addiction than dependence. *Psychopharmacology (Berl)*. 1 mai 2003;167(3):297-303.
41. Clinical Guidelines on Drug Misuse and Dependence Update 2017 Independent Expert, Working Group. Drug misuse and dependence. *Glob Public Health*. :317.
42. Drug and alcohol service south australia. Benzodiazepines : informations for GPs .

Department for health and ageing;  
<https://www.sahealth.sa.gov.au/dassa>

43. Panes A. Usages et mésusages des benzodiazépines chez les patients souffrant de troubles psychiatriques. *la presse medicale*. 2018;47(10):886-91.
44. Pariente A, Maumus-Robert S, Jarne Munoz A, Bégaud B. Trajectoires d'utilisation des benzodiazépines en France (2007–2015) : caractérisation des profils d'usages non conformes aux recommandations. *Rev D'Épidémiologie Santé Publique*. mars 2018;66:S30-1.
45. Verger P, Mrenda BM, Cortaredona S, Tournier M, Verdoux H. Trajectory analysis of anxiolytic dispensing over 10 years among new users aged 50 and older. *Acta Psychiatr Scand*. 2018;137(4):328-41.
46. Votaw VR, Geyer R, Rieselbach MM, McHugh RK. The epidemiology of benzodiazepine misuse: A systematic review. *Drug Alcohol Depend*. 1 juill 2019;200:95-114.
47. McLean CP, Asnaani A, Litz BT, Hofmann SG. Gender differences in anxiety disorders: Prevalence, course of illness, comorbidity and burden of illness. *J Psychiatr Res*. août 2011;45(8):1027-35.
48. Moore TJ, Mattison DR. Adult Utilization of Psychiatric Drugs and Differences by Sex, Age, and Race. *JAMA Intern Med*. 1 févr 2017;177(2):274.
49. Ghosh T, Bol K, Butler M, Gabella B, Kingcade A, Kaplan G, et al. Epidemiologic assessment of benzodiazepine exposure among suicide deaths in Colorado, 2015–2017. *BMC Public Health*. déc 2020;20(1):1149.
50. Dodds TJ. Prescribed Benzodiazepines and Suicide Risk: A Review of the Literature. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2 mars 2017;19(2):0-0.
51. Rothschild AJ, Shindul-Rothschild JA. Benzodiazepines Do Not Cause Suicide or Suicide Attempts. *Prim Care Companion CNS Disord*. 5 oct 2017;19(5):0-0.
52. Neuner T, Hübner-Liebermann B, Haen E, Hausner H, Felber W, Wittmann M, et al. Completed Suicides in 47 Psychiatric Hospitals in Germany – Results from the AGATE-Study. *Pharmacopsychiatry*. nov 2011;44(07):324-30.
53. Rothschild AJ, Shindul-Rothschild JA, Viguera A, Murray M, Brewster S. Comparison of the Frequency of Behavioral Disinhibition on Alprazolam, Clonazepam, or No Benzodiazepine in Hospitalized Psychiatric Patients. *J Clin Psychopharmacol*. févr 2000;20(1):7-11.
54. Cloos J-M, Cow CYSL, Bocquet V. Benzodiazepine high-doses: The need for an accurate definition. *Int J Methods Psychiatr Res*. n/a(n/a):e1888.
55. Federico A, Tamburin S, Maier A, Faccini M, Casari R, Morbioli L, et al. Multifocal cognitive dysfunction in high-dose benzodiazepine users: a cross-sectional study. *Neurol Sci*. 1 janv 2017;38(1):137-42.
56. Lugoboni F, Mirijello A, Faccini M, Casari R, Cossari A, Musi G, et al. Quality of life in a cohort of high-dose benzodiazepine dependent patients. *Drug Alcohol Depend*. 1 sept 2014;142:105-9.
57. Dupays S, Emmanuelli DJ. Les centres médico-psychologiques de psychiatrie générale et leur place dans le parcours du patient. :132.
58. Fournis G, Avril C, Madieta L, Corbes J, Bourillon C, Garré J-B, et al. De l'intérêt d'évaluer l'anxiété : impact de l'utilisation d'une EVA sur la consommation de benzodiazépines. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr*. déc 2018;176(10):943-7.
59. Laws MB, Lee Y, Taubin T, Rogers WH, Wilson IB. Factors associated with patient recall of key information in ambulatory specialty care visits: Results of an innovative methodology. *PLOS ONE*. 1 févr 2018;13(2):e0191940.
60. Aubin-Auger I, Mercier A, Baumann-Coblentz L, Zerr P. La consultation du patient à risque suicidaire en médecine générale Généralistes et psychiatres : une relation compliquée. *Médecine*. 1 juin 2008;4(6):279-83.

# Annexes

## Annexe 1 : liste benzodiazépines disponibles en France,

Tableau tiré du rapport : “Etat des lieux de la consommation de benzodiazépines en France”, ANSM 2015

Substance active	Nom des spécialités commercialisées	Année de première AMM	Classe	Demi-vie (h)
<b>Anxiolytiques</b>				
Alprazolam	Xanax et génériques	1982	Anxiolytique	6-18
Bromazépam	Lexomil et génériques	1974	Anxiolytique	8-20
Clobazam	Urbanyl	1974	Anxiolytique	10-31
	Likozam	2016		
Clorazépate potassique	Tranxene	1974	Anxiolytique	2
Clotiazépam	Veratran	1982	Anxiolytique	4
Diazépam	Valium et génériques	1973	Anxiolytique	15-60
Ethyl loflazépate	Victan	1980	Anxiolytique	73-119
Lorazépam	Temesta et génériques	1977	Anxiolytique	9-20
Nitrazépam	Nordaz	1984	Anxiolytique	17-48
Oxazépam	Seresta et génériques	1968	Anxiolytique	4-11
Prazépam	Lysanxia et génériques	1975	Anxiolytique	1,3
<b>Hypnotiques</b>				
Estazolam	Nuctalon	1977	Hypnotique	10-31
Loprazolam	Havlane	1981	Hypnotique	3,3-14,8
Lormétazépam	Noctamide et génériques	1987	Hypnotique	10
Midazolam	Génériques	1986	Hypnotique	1-4
Nitrazépam	Mogadon	1965	Hypnotique	17-48
<b>Apparentés aux benzodiazépines</b>				
Zolpidem	Stilnox et génériques	1987	Hypnotique	0,7-3
Zopiclone	Imovane et génériques	1984	Hypnotique	5
<b>Anticonvulsivant</b>				
Clonazépam	Rivotril	1973	Antiépileptique	19-60
Midazolam	Buccolam	2011	Antiépileptique	1-4

**demi-vie courte < 10 h :** midazolam, clotiazépam

**demi-vie intermédiaire 10-24 h :** alprazolam, bromazépam, clobazam, estazolam,

loprazolam, lorazépam, lormétazépam, nitrazépam, oxazépam,

**demi-vie longue > 24 h :** clonazépam, diazépam, éthyl loflazépate

La **demi-vie** (T 1/2) d'élimination représente le temps que met une substance médicamenteuse à diminuer de moitié sa concentration plasmatique. Elle objective le temps durant lequel le médicament est dans l'organisme.



## Annexe 2 : Fiche HAS “Quelle place des benzodiazépines dans l’anxiété”



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

BON USAGE DU MEDICAMENT

# Quelle place pour les benzodiazépines dans l’anxiété ?

## L’ESSENTIEL

- Les benzodiazépines ne doivent **pas** être **banalisées** :
  - elles sont efficaces sur une courte période,
  - elles ne traitent pas les causes de l’anxiété,
  - elles sont responsables de nombreux effets indésirables aux conséquences parfois graves.
- Leur utilisation doit respecter :
  - la dose minimum utile,
  - la durée minimale d’utilisation et dans tous les cas une prescription maximale de 12 semaines,
  - l’information du patient sur leur intérêt, leurs risques, leurs modalités d’utilisation et d’arrêt,
  - l’anticipation, dès la 1<sup>e</sup> prescription, de la réévaluation de la situation du patient et des modalités d’arrêt.
- L’arrêt d’un traitement prolongé par benzodiazépines doit toujours être envisagé. Sa mise en œuvre doit être progressive.

## QUELLES SONT LES BENZODIAZEPINES CONCERNEES ?

- ⌚ Onze benzodiazépines par voie orale sont prises en charge dans le « traitement des manifestations anxieuses sévères et / ou invalidantes ». (Certains de ces médicaments possèdent également d’autres indications non concernées par ce document.)

Dénomination Commune Internationale (DCI)	Spécialité	Demi-vie
Clotiazépam	<b>VERATRAN</b>	4 h
Oxazépam	<b>SERESTA</b>	8 h
Alprazolam	<b>XANAX*</b>	10 - 20 h
Lorazépam	<b>TEMESTA*</b>	10 - 20 h
Bromazépam	<b>LEXOMIL*</b>	20 h
Clobazam	<b>URBANYL</b>	20 h
Clorazépate dipotassique	<b>TRANXENE</b>	30 - 150 h
Nordazépam	<b>NORDAZ</b>	30 – 150 h
Prazépam	<b>LYSANXIA*</b>	30 – 150 h
Diazépam	<b>VALIUM*</b>	32 - 47 h
Loflazépate d’éthyle	<b>VICTAN</b>	77 h

\* Spécialités génériques

- ① L'indication « manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes » regroupe deux situations distinctes :
  - les manifestations anxieuses liées à un trouble anxieux (trouble anxieux généralisé, trouble panique [avec ou sans agoraphobie], trouble de l'anxiété sociale ou phobie sociale, trouble obsessionnel compulsif [TOC] état de stress post-traumatique),
  - les manifestations anxieuses liées à un trouble de l'adaptation (ensemble de syndromes de réponse au stress qui se développent après un événement de vie difficile).
- ① Ces benzodiazépines, administrées par voie orale, se distinguent principalement par leur demi-vie et la présence de métabolites actifs. La durée de traitement doit être la plus brève possible et la durée de prescription est limitée au maximum à 12 semaines. La prescription est renouvelable. Les conditionnements contenant le moins d'unités de prises sont à privilégier.
- ① La dose minimale efficace est adaptée à la situation clinique des patients.

## QUAND ET COMMENT PRESCRIRE UNE BENZODIAZEPINE ANXIOLYTIQUE ?

- ① Les benzodiazépines anxiolytiques ne doivent être prescrites **qu'en cas de retentissement important des manifestations anxieuses sur le fonctionnement quotidien et la qualité de vie**, selon des règles strictes de prescription.

### Règles de prescription des benzodiazépines

- ① 1. Evaluer la situation du patient :
  - rechercher et prendre en charge spécifiquement une dépression ou un autre trouble psychiatrique à l'origine des manifestations anxieuses,
  - rechercher une origine somatique (hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie, phéochromocytome, hypoglycémie...) ou toxique (caféine, stimulants, alcool, drogues...) des symptômes anxieux,
  - confirmer la nécessité du traitement par benzodiazépine anxiolytique.
- ① 2. Limiter la prescription à **12 semaines**. Dans l'anxiété et l'insomnie, les benzodiazépines ont montré leur efficacité sur des durées brèves de traitement. Elles perdent leur intérêt thérapeutique en cas de traitement prolongé qui, dans la plupart des cas, devient injustifié alors qu'en parallèle les effets indésirables persistent.
- ① 3. Débuter par les **doses les plus faibles** adaptées à la situation clinique.
- ① 4. Ne pas associer plusieurs benzodiazépines anxiolytiques ou hypnotiques.
- ① 5. **Dès l'instauration d'un traitement par benzodiazépine**, expliquer au patient :
  - la durée brève du traitement,
  - ses modalités d'arrêt,
  - les risques associés : sédation, dépendance, interaction avec l'alcool, risque de la conduite automobile
- ① 6. En complément du traitement par benzodiazépine :
  - expliquer et vérifier le respect des règles hygiéno-diététiques,
  - proposer une prise en charge psychologique adaptée.
- ① 7. Ne pas reconduire une prescription sans **réévaluation régulière** de sa nécessité.
- ① 8. **Arrêter progressivement** le traitement (voir infra).

## CAS PARTICULIER DU SUJET ÂGE

- ① Spontanément le patient âgé peut ne pas se plaindre de symptômes anxieux. Il consulte le plus souvent pour des plaintes somatiques (douleurs, insomnie, sensation de gêne respiratoire, etc.), des plaintes émotionnelles (irritabilité) ou des troubles cognitifs (troubles de concentration ou de mémoire). Ces signes d'appel doivent alerter le médecin et lui faire rechercher une anxiété.
- ① Dans le cadre nosologique particulier d'un trouble anxieux généralisé isolé, la prise en charge repose soit sur un antidépresseur soit sur une thérapie cognitivo-comportementale (TCC). Qu'il s'agisse de symptômes anxieux associés à une maladie ou des troubles anxieux avérés, un soutien psychologique du patient et de son entourage, un suivi rapproché assorti d'une évaluation régulière de l'efficacité et de la tolérance des traitements sont nécessaires.
- ① La prescription de benzodiazépines anxiolytiques doit être particulièrement prudente et respecter les règles de prescription (voir encadré supra), notamment maintenir une faible posologie et réévaluer régulièrement la nécessité du traitement, son efficacité et sa tolérance.
- ① Les benzodiazépines à demi-vie longue sont considérées comme inappropriées chez les sujets âgés, du fait d'un sur-risque iatrogénique. La révision des prescriptions des benzodiazépines à demi vie longue doit en premier lieu conduire à se réinterroger sur les diagnostics à l'origine de la prescription et étudier l'ensemble des alternatives non médicamenteuses.
  - ① La prescription de benzodiazépines chez la personne âgée doit tenir compte de différents paramètres:
    - l'absence d'étude ayant évalué spécifiquement l'efficacité des benzodiazépines dans cette population ;
    - les modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamique liées à l'âge ;
    - la plus grande fréquence des comorbidités et de la poly-médication ;
    - la sensibilité accrue des personnes âgées aux effets indésirables des benzodiazépines incluant le risque de chutes, de perturbations cognitives et de réactions paradoxales.

## COMMENT ARRÊTER UN TRAITEMENT AU LONG COURS?

- ① **Dès l'instauration du traitement**, le médecin doit expliquer au patient l'intérêt d'une durée de traitement courte et ses modalités d'arrêt.
- ① L'arrêt doit toujours être **progressif**, sur une durée de quelques semaines (4 à 10 semaines habituellement) à plusieurs mois, particulièrement chez les utilisateurs au long cours ou recevant des posologies élevées, en raison du risque de syndrome de sevrage et d'effets rebonds.
- ① Bien que l'objectif soit l'arrêt complet, une diminution de la posologie est déjà un résultat favorable.
- ① Si la stratégie d'arrêt échoue, il est recommandé d'encourager le patient à recommencer ultérieurement après évaluation des raisons de l'échec.
- ① Il n'y a pas d'argument pour proposer un autre traitement médicamenteux lors du sevrage. L'accent doit être mis sur les mesures d'accompagnement non médicamenteuses qui peuvent être aussi prolongées que nécessaires.

## DONNEES CLINIQUES GENERALES

- ① **Efficacité**
  - L'efficacité des benzodiazépines anxiolytiques a été évaluée dans plus d'une cinquantaine d'études, principalement dans le trouble anxieux généralisé et le trouble panique. Les benzodiazépines les plus étudiées ont été : alprazolam, diazépam et lorazépam.
  - Les études ont le plus souvent été conduites sur des durées courtes, inférieures à 12 semaines bien que quelques données non comparatives soient disponibles sur des durées plus longues.



- Très peu d'études ont comparé l'efficacité des benzodiazépines à celle d'autres traitements actifs en particulier les antidépresseurs de la classe des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou de celle des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).
- Aucune donnée ne permet de conclure à une différence d'efficacité entre les benzodiazépines.

### ⌚ Tolérance

- Les principaux effets indésirables associés à l'usage des benzodiazépines sont des troubles de la mémoire, une baisse de vigilance voire une somnolence, des troubles du comportement et un risque accru de chutes en particulier chez le sujet âgé. Si l'altération de ces performances cognitives à court terme est reconnue, les données actuelles ne permettent pas de conclure à l'existence ou non d'une association entre la prise de benzodiazépines et la survenue de démence.
- L'exposition prolongée aux benzodiazépines et molécules apparentées expose à un risque de tolérance pharmacologique et un risque de dépendance psychique et physique.
- Les données ne permettent pas de conclure à une différence sur la survenue d'effets indésirables en fonction des caractéristiques pharmacocinétiques des produits.

### ⌚ Intérêt clinique

Le service médical rendu\* par les benzodiazépines anxiolytiques est important dans le traitement des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes.

\* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

HAS

Validé par le Collège de la HAS, ce document a été élaboré à partir des données de l'AMM, des études disponibles et de l'ensemble des avis de la commission de la transparence. Ces avis, comme l'ensemble des publications de la HAS, sont disponibles sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

Juin 2018

## Annexe 3 : Fiche HAS “ Quelle place pour les benzodiazépines dans l’insomnie ”



### Quelle place pour les benzodiazépines dans l’insomnie ?

- La prescription d'hypnotiques, benzodiazépines ou apparentés, ne doit pas être banalisée, car, si elle facilite le sommeil, elle ne résout pas les causes de l'insomnie et peut être à l'origine de nombreux effets indésirables aux conséquences parfois graves.
- Leur usage requiert le respect de règles précises : dose minimum utile, limitation dans le temps (< 28 j), information du patient sur la durée du traitement, ses modalités d'arrêt et ses effets indésirables, réévaluation programmée de la situation, anticipation sur les modalités d'arrêt.

#### QUELS SONT LES MÉDICAMENTS CONCERNÉS ?

Il s'agit de 5 benzodiazépines et 2 molécules apparentées qui sont remboursées dans la prise en charge des troubles sévères du sommeil à court terme. La durée de prescription est **limitée à 4 semaines**. **La prescription n'est pas renouvelable**.

DCI	Spécialités	DCI	Spécialités
<b>Benzodiazépines</b>		<b>Molécules apparentées</b>	
Estazolam	NUCTALON	Zolpidem	STILNOX et génériques
Loprazolam	HAVLANE	Zopiclone	IMOVANE et génériques
Lormétazépam	NOCTAMIDE et génériques		
Nitrazépam	MOGADON		

#### QUAND PEUT-ON PRESCRIRE UN HYPNOTIQUE ?

- Dans tous les cas d'insomnie, avant toute intervention thérapeutique, il convient de s'assurer que les règles de mises en conditions pour un sommeil sont réunies.

##### Règles d'hygiène du sommeil

- Dormir selon les besoins, mais pas plus ; éviter les siestes trop longues (> 1 h) ou trop tardives (après 16 h).
- Adopter un horaire régulier de lever et de coucher. Pour les personnes âgées, retarder le coucher.
- Limiter le bruit, la lumière et une température excessive dans la chambre à coucher.
- Éviter la caféine, l'alcool et la nicotine.
- Pratiquer un exercice physique dans la journée, mais en général pas après 17 h.
- Éviter les repas trop copieux trop gras le soir.

Ces règles peuvent parfois suffire à restaurer le sommeil en cas d'insomnies légères et sans comorbidité. Toutefois, elles peuvent être insuffisantes pour résoudre un problème d'insomnie modérée ou sévère.

Dans ce cas :

- La prescription d'un hypnotique ne doit s'inscrire que dans une **stratégie à court terme**.

La plus faible dose efficace, individuelle, doit être recherchée et prescrite pour une période limitée, de quelques jours à 4 semaines maximum incluant la période de diminution de la dose. **Le cumul de plusieurs médicaments à effet sédatif est à proscrire : il n'apporte pas d'effet supplémentaire mais potentialise les effets indésirables parfois graves.**

- Le choix d'un hypnotique est fonction :
  - du profil d'insomnie du patient (insomnie d'endormissement, difficulté de maintien du sommeil ou réveil matinal prématuré) ;
  - du délai et de la durée d'action du produit ;
  - du risque d'interactions médicamenteuses, notamment avec d'autres psychotropes (éviter si possible de cumuler plusieurs médicaments psychotropes) ;
  - de l'état physiologique du patient (âge, état rénal et hépatique) ;
  - du type d'activités susceptibles d'être pratiquées par le patient au décours de la prise.
- Le patient doit être informé des conditions du traitement, de ses effets indésirables et des précautions à respecter. En particulier, il doit être informé du faible effet de ces médicaments, des risques de troubles de la mémoire, de somnolence, de troubles du comportement et de chute ainsi que de phénomènes de tolérance pharmacologique et de dépendance.
- Le changement d'un médicament pour un autre n'est justifié que si le patient a des effets indésirables en rapport direct avec le produit utilisé.
- Quel que soit le choix thérapeutique, une seconde consultation au moins est recommandée à l'issue de la durée de prescription, en vue d'une réévaluation de la situation, ne serait-ce qu'en raison d'un risque de chronicisation du trouble.

Si la situation semble devoir durer plusieurs semaines, voire plus longtemps, il est recommandé de proposer un traitement non pharmacologique, notamment une prise en charge psychologique de type cognitivo-comportementale.

#### Attention

- Aucun médicament n'est indiqué dans le traitement de l'insomnie chronique.
- Une dépendance aux hypnotiques est possible, même en l'absence de facteur de risque de dépendance.
- Les hypnotiques peuvent être un facteur d'entretien de l'insomnie, notamment en raison du rebond d'insomnie qu'ils peuvent induire à l'arrêt.
- STILNOX (zolpidem) ou génériques : prescription sur ordonnance sécurisée.  
Nombre de comprimés et de prises en toutes lettres.  
Une nouvelle ordonnance ne peut pas être établie pendant la période déjà couverte par une précédente ordonnance.

## COMMENT ARRÊTER UN TRAITEMENT ?

Dès l'instauration du traitement, le médecin doit expliquer au patient la durée du traitement et ses modalités d'arrêt.

Chez les utilisateurs au long cours, quelle que soit la stratégie choisie, en ambulatoire ou à l'hôpital, avec ou sans prise en charge spécialisée, l'arrêt doit toujours être progressif, sur une durée de quelques semaines à plusieurs mois.

Bien que l'objectif soit l'arrêt complet, l'obtention d'une diminution de la posologie doit déjà être considérée comme un résultat favorable. Si la stratégie d'arrêt échoue, il est recommandé d'encourager le patient à recommencer ultérieurement après évaluation des raisons de l'échec.

Il n'y a pas d'argument pour proposer un autre traitement médicamenteux lors du sevrage. L'accent doit être mis sur les mesures d'accompagnement non médicamenteuses qui peuvent être aussi prolongées que nécessaires.

### Six erreurs à éviter

- Prescrire un hypnotique de façon systématique, sans évaluation de la situation du patient.
- Méconnaître une dépression ou un autre trouble psychiatrique à l'origine du trouble du sommeil.
- Négliger un symptôme évocateur de syndrome d'apnées du sommeil (ronflements sonores, somnolence diurne, céphalées au réveil, excès de poids).
- Associer plusieurs benzodiazépines, hypnotiques ou anxiolytiques.
- Reconduire une prescription sans réévaluer la situation du patient.
- Arrêter brutalement un traitement par benzodiazépine ou molécule apparentée.

## LE CAS PARTICULIER DU SUJET ÂGÉ

- La prise en charge des troubles du sommeil chez le sujet âgé doit tenir compte de différents paramètres :
  - les modifications physiologiques du sommeil avec l'âge (plus léger, plus fragmenté, plus étalé sur le nyctémère) ;
  - les conséquences diurnes de l'insomnie plus marquées qu'à l'âge moyen (ralentissement psycho-moteur) ;
  - un métabolisme moins performant, une élimination plus lente, ralentissant la pharmacocinétique des médicaments ;
  - une plus grande fréquence des comorbidités et de la polymédication.
- L'objectif général de la prise en charge de l'insomnie chez le sujet âgé doit être la promotion de l'éveil diurne, de la pratique d'activités physiques ou intellectuelles et du respect d'un rythme éveil/sommeil régulier avec un horaire de coucher retardé.

Les traitements non pharmacologiques sont à privilégier.

La prise d'un hypnotique expose tout particulièrement le patient âgé à des chutes et à leurs conséquences et complications parfois graves, ainsi qu'à des altérations cognitives et à des accidents de la voie publique.

- Certains patients âgés consomment des hypnotiques depuis longtemps. Un arrêt de traitement peut signifier pour eux la remise en cause d'un certain équilibre, voire d'un mode de vie auquel ils sont habitués. Il est donc recommandé d'analyser avec chaque patient les avantages et les risques associés à la consommation de benzodiazépine et à son interruption.



## DONNÉES CLINIQUES GÉNÉRALES

### ■ Efficacité

L'efficacité des hypnotiques a été démontrée par rapport au placebo dans le traitement de l'insomnie principalement dans le cadre d'évaluations subjectives du sommeil. **La quantité d'effet est faible**, de l'ordre d'une heure de sommeil gagnée par nuit. Cette efficacité a été essentiellement évaluée sur de courtes périodes (entre une nuit et 6 semaines). **Le maintien d'une efficacité à plus long terme n'a pas été démontré.**

Les données ne permettent pas de conclure à une différence d'efficacité entre les molécules. Les études les ayant comparées entre elles sont pour la plupart anciennes et de faible qualité méthodologique.

### ■ Effets indésirables

Les principaux effets indésirables associés à l'usage des benzodiazépines et molécules apparentées sont des troubles de la mémoire, une baisse de vigilance voire une somnolence, des troubles du comportement et un risque accru de chutes en particulier chez le sujet âgé. Des données épidémiologiques ont montré une association entre la consommation de benzodiazépines et un risque de survenue de démence, type Alzheimer. Il ne s'agit pas d'un lien causal mais d'une association.

L'exposition prolongée aux benzodiazépines et molécules apparentées expose à un risque de tolérance pharmacologique et **de dépendance psychique et physique** sans que l'on puisse identifier a priori les sujets à risque.

Les données ne permettent pas de conclure à une différence sur la survenue d'effets indésirables en fonction des caractéristiques pharmacocinétiques des produits.

### ■ Intérêt clinique

Le service médical rendu\* par les benzodiazépines hypnotiques et molécules apparentées est faible dans le traitement des troubles sévères du sommeil dans les cas suivants : insomnie occasionnelle, insomnie transitoire.

\* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

HAS

Validé par la Commission de la Transparence de la HAS, ce document a été élaboré à partir des données de l'AMM, des études disponibles et de l'ensemble des avis de la Transparence. Ces avis, comme l'ensemble des publications de la HAS, sont disponibles sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

Février 2015 – Dernière modification décembre 2017



**AUTEUR : Nom : Vaquette      Prénom : Marion**

**Date de soutenance : 07/10/2021**

**Titre de la thèse : Prescription de benzodiazépines au Centre d'Accueil et de Crise du**

**CHRU de Lille : facteurs influençant l'arrêt à 3 mois.**

**Thèse - Médecine - Lille 2021**

**Cadre de classement : *Psychiatrie***

**DES + spécialité : *DES psychiatrie***

**Mots-clés : Benzodiazépines, facteur favorisant, facteur limitant**

**Introduction** : Les benzodiazépines font partie des médicaments psychotropes les plus prescrits dans le monde, et bénéficient de recommandations de bon usage largement diffusées. Les études épidémiologiques retrouvent une part non négligeable d'usage dépassant le cadre recommandé (14 à 15% des nouveaux utilisateurs en France entre 2012 et 2015), avec de nombreux effets indésirables bien documentés. Les benzodiazépines sont un enjeu de santé publique, dès le premier contact d'un patient avec la molécule.

Dans cette étude nous nous sommes intéressés à l'introduction de ces traitements dans un contexte d'hospitalisation en service de psychiatrie et avons recherché les facteurs favorisant leur arrêt à 12 semaines.

**Méthode** : Nous avons réalisé une étude de cohorte prospective monocentrique, incluant pendant 6 mois des patients hospitalisés au Centre d'Accueil et de Crise de l'hôpital Fontan ayant bénéficié d'une introduction de benzodiazépines, reconduites dans le traitement de sortie. Après 12 semaines nous avons contacté les différents intervenants médicaux afin de faire le point sur l'ordonnance et l'accès aux soins psychiatriques.

**Résultats** : 76 patients ont été inclus dans l'étude (53.9% de femmes et 46.1% d'hommes) pour une moyenne d'âge de 28.1 ans. Nous avons pu récupérer les données nécessaires après 12 semaines pour 56 patients. 35.7% avaient arrêté leur traitement par benzodiazépines à 12 semaines. Parmi les facteurs potentiels d'influence étudiés, l'âge, le genre, le motif d'hospitalisation, la présence d'un conseil de décroissance sur l'ordonnance n'ont pas été associés à un impact significatif sur l'arrêt des prescriptions de benzodiazépines à 12 semaines. Seule la dose prescrite à la sortie d'hospitalisation semble avoir un impact significatif sur l'arrêt des prescriptions à 12 semaines : dose moyenne de 3.1 mg de lorazépam/jour (sd = 2.2 ; p = 0.03) dans le groupe arrêt des benzodiazépines à 12 semaines contre une dose moyenne de 4.8 mg lorazepam/jour (sd = 2.8, p = 0.03) dans le groupe poursuite des benzodiazépines.

**Conclusion** : Dans notre population hospitalisée en service de psychiatrie, la proportion de patients poursuivant ces traitements à 12 semaines est très importante. L'évaluation de la dose minimale nécessaire et efficace à la phase d'introduction du traitement peut avoir un impact sur la durée globale de traitement.

**Composition du Jury :**

**Président : Monsieur le Professeur VAIVA**

**Asseseurs : Madame le Docteur PORTE**

**Directeur de thèse : Monsieur le Docteur GRANON**