

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

Modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé

Argumentaire

Octobre 2007

Les recommandations sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de santé
Service communication
2 avenue du Stade de France - F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
Tél. : + 33 (0)1 55 93 70 00 - Fax : + 33 (0)1 55 93 74 00

Sommaire

Abréviations	4
Méthode de travail	5
1. Méthode « Recommandations pour la pratique clinique »	5
2. Recherche documentaire	7
2.1 Stratégie de recherche	7
2.2 Sources documentaires.....	7
Argumentaire	9
Introduction	9
1. Origine de l'étude	9
2. Objectifs de l'étude	9
3. Limitation du thème	9
4. Opportunité d'une évaluation économique.....	10
5. Cible professionnelle	10
Épidémiologie de la consommation des BZD chez le patient âgé	11
1. Prévalence de la consommation des BZD chez les patients âgés	11
2. Prévalence de la consommation à long terme	11
3. Incidence de la consommation de BZD chez les patients âgés.....	12
4. Synthèse.....	12
Quelle est la population-cible de ces recommandations ?	16
1. Définition de la dépendance aux BZD par le patient âgé ?.....	16
1.1 DSM IV (<i>Annexe I</i>).....	16
1.2 Définitions de la dépendance aux BZD utilisées dans la littérature	17
1.3 Synthèse.....	18
2. Quels outils utilisés pour évaluer l'usage aux BZD ?	18
2.1 <i>Severity of Dependence Scale</i> (SDS)	18
2.2 <i>Bendep-SRQ Benzodiazepine Dependence Self Report Questionnaire</i>	18
2.3 <i>Benzodiazepine Craving Questionnaire</i> (BCQ).....	18
2.4 Échelle cognitive d'attachement aux benzodiazépines (ECAB)	19
2.5 Synthèse.....	19
3. Quelles sont les caractéristiques des consommateurs de BZD au long cours à prendre en compte ?	19
3.1 Évaluation des attentes des consommateurs de BZD.	19
3.2 Facteurs associés à la consommation de BZD.....	20
3.4 Synthèse.....	21
Risques de la consommation des BZD et bénéfices de l'arrêt	28
1. Risques de chutes et de fractures.....	28
1.1. Association entre consommation de BZD et risque de chute	28
1.2. Association entre consommation de BZD et risque de fracture	29
1.3 Bénéfice de l'arrêt des BZD sur le risque de fracture	31
1.4 Synthèse.....	32
2. Risque d'altération des fonctions cognitives	32
2.1 Association entre consommation de BZD et altération des fonctions cognitives.....	32
2.2 Bénéfices à l'arrêt des BZD sur les fonctions cognitives et la qualité du sommeil	34
3.3 Synthèse.....	35
3. Risque d'accidents de la voie publique	35
3.1 Association entre BZD et risque d'accidents de la voie publique	35
3.2 Synthèse.....	37
4. Quels sont les bénéfices de l'arrêt de la consommation de BZD sur la qualité de vie ?	37
4.1 Biais potentiels à prendre en compte.....	38
4.2 Synthèse.....	38
Comment évaluer la difficulté de l'arrêt ?	63
1. Facteurs pronostics de succès d'une stratégie d'arrêt des BZD.....	63

1.1.	Présentation des études.....	63
1.2.	Synthèse.....	64
2.	Facteurs pronostics de reprise des BZD.....	65
2.1.	Présentation des études.....	65
2.2.	Synthèse.....	67
	Syndrome de sevrage.....	68
1.	Sevrage, rebond et rechute.....	68
1.1	Définition.....	68
1.2	Description du syndrome de sevrage aux BZD.....	68
2.	Quels sont les facteurs prédictifs de la sévérité du syndrome de sevrage ?.....	69
2.1	Facteurs liés au produit consommé.....	69
2.2	Rapidité de sevrage.....	70
2.3	Facteurs cliniques liés au patient :.....	70
3.	Prise en charge du syndrome de sevrage.....	71
3.1	Benzodiazépine.....	71
3.2	Autres thérapeutiques.....	71
3.3	Prise en charge non thérapeutique.....	71
4.	Outils d'évaluation du syndrome de sevrage.....	71
4.1	Évaluation symptomatique par des échelles visuelles (EVA) analogiques bipolaires.....	71
4.2	<i>Clinical Institute Withdrawal Assessment-B</i>	72
4.3	<i>Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire</i>	72
4.4	Synthèse.....	72
	Quelles sont les stratégies d'arrêt des benzodiazépines chez le patient âgé ?.....	89
1.	Faisabilité de l'arrêt des BZD en France.....	89
1.1	Quel est le bénéfice sur la consommation de BZD ?.....	89
1.2	Applicabilité.....	89
1.3	Existe-t-il des biais potentiels à prendre en compte ?.....	90
1.4	Synthèse.....	90
2.	Réduction progressive de la posologie chez le patient âgé.....	93
3.	Consultation ou information écrite sur l'arrêt des BZD.....	93
3.1	Quel est le bénéfice de ce protocole sur l'arrêt des BZD chez le patient âgé ?.....	93
3.2	Quels sont bénéfices de ce protocole sur les critères secondaires ?.....	95
3.3	Quels sont les effets indésirables décrits avec ce protocole ?.....	95
3.4	Applicabilité de ces protocoles ?.....	95
3.5	Existe-t-il des biais potentiels à prendre en compte dans l'interprétation de ces résultats ?.....	96
3.6	Synthèse.....	96
4	La réduction progressive rapide.....	103
4.1	Quel est le bénéfice de ce protocole sur l'arrêt des BZD chez sujets âgés ?.....	103
4.2	Quels sont les bénéfices de ce protocole sur les critères secondaires ?.....	103
4.3	Quels sont les effets indésirables décrits avec ce protocole ?.....	103
4.4	Applicabilité de ces protocoles ?.....	103
4.5	Existe-t-il des biais potentiels à prendre en compte dans l'interprétation de ces résultats ?.....	104
4.6	Synthèse.....	104
5	Arrêt progressif associé à la prescription d'un autre psychotrope.....	108
5.1	Quel est le bénéfice de ce protocole sur l'arrêt de la consommation ?.....	108
5.2	Quels sont les bénéfices de ce protocole sur les critères secondaires ?.....	108
5.3	Quels sont les effets indésirables décrits avec ce protocole ?.....	108
5.4	Applicabilité de ces protocoles.....	109
5.5	Existe-t-il des biais potentiels à prendre en compte dans l'interprétation de ces résultats ?.....	109
5.6	Synthèse.....	109
6	Arrêt progressif + thérapie cognitivo-comportementale (TCC).....	112
6.1	Quel est le bénéfice de ce protocole sur l'arrêt du traitement par BZD chez les sujets âgés ?.....	112
6.2	Quels sont les bénéfices de ce protocole sur les critères secondaires ?.....	112
6.3	Quels sont les effets indésirables décrits avec ce protocole ?.....	113
6.4	Applicabilité de ces protocoles ?.....	113

6.5	Existe-t-il des biais potentiels à prendre en compte dans l'interprétation de ces résultats ?.....	113
6.6	Synthèse.....	113
	Existe-t-il des précautions particulières à l'arrêt des BZD chez le patient âgé ?	117
	Annexes	125
	Références	140
	Participants	146
	Fiche descriptive	148

Abréviations

BCQ	Benzodiazepine Craving Questionnaire
Bendep-SRQ	Benzodiazepine Dependence Self Report Questionnaire
BWQ	Benzodiazepine withdrawal questionnaire
BWSQ	Benzodiazepine Withdrawal Symptoms Questionnaire
BZD	Benzodiazépine
CIWAB	Clinical Institute Withdrawal assessment-Benzodiazepine
CCQ	cocaine craving questionnaire
DSM-IV	Diagnostic and statistical manuel (version 4)
ECAB	Échelle cognitive d'attachement aux benzodiazépines
ET	écart type
EVA	Étude du Vieillissement artériel
EVA (10)	échelle visuelle analogique en 10 points
GSQ	Groningen Sleep Quality.
SDS	Severity of Dependence Scale
IC95 %	Intervalle de confiance à 95 %
MCMII-I	Million Multiaxial Inventory
MMSE	Mini mental scale exam
PAQUID	Personnes Âgées QUID ?
WPI	Widlöcher Pull Inventory

Méthode de travail

1. Méthode « Recommandations pour la pratique clinique »

Les recommandations professionnelles sont définies comme des « propositions développées selon une méthode explicite pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données. »

La méthode « Recommandations pour la pratique clinique » (RPC) est l'une des méthodes utilisées par la Haute Autorité de santé (HAS) pour élaborer des recommandations professionnelles. Elle repose, d'une part, sur l'analyse et la synthèse critiques de la littérature médicale disponible et, d'autre part, sur l'avis d'un groupe multidisciplinaire de professionnels concernés par le thème des recommandations.

1.1 Choix du thème de travail

Les thèmes des recommandations professionnelles sont choisis par le Collège de la HAS. Ce choix tient compte des priorités de santé publique et des demandes exprimées par les ministres chargés de la Santé et de la Sécurité sociale. Le Collège de la HAS peut également retenir des thèmes proposés par des sociétés savantes, l'Institut national du cancer, l'Union nationale des caisses d'assurance maladie, l'Union nationale des professions de santé, des organisations représentatives des professionnels ou des établissements de santé, des associations agréées d'usagers.

Pour chaque thème retenu, la méthode de travail comprend les étapes suivantes.

1.2 Comité d'organisation

Un Comité d'organisation est réuni par la HAS. Il est composé de représentants des sociétés savantes, des associations professionnelles ou d'usagers, et, si besoin, des agences sanitaires et des institutions concernées. Il définit précisément le thème de travail, les questions à traiter, les populations de patients et les cibles professionnelles concernées. Il signale les travaux pertinents existants, notamment les recommandations. Il propose des professionnels susceptibles de participer aux groupes de travail et de lecture. Ultérieurement, il participe au groupe de lecture.

1.3 Groupe de travail

Un groupe de travail multidisciplinaire et multiprofessionnel est constitué par la HAS. Il est composé de professionnels de la santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique ou d'écoles de pensées diverses, et, si besoin, d'autres professionnels concernés et de représentants d'associations de patients et d'usagers. Un président est désigné par la HAS pour coordonner le travail du groupe, en collaboration avec le chef de projet de la HAS. Un chargé de projet est également désigné par la HAS pour sélectionner, analyser et synthétiser la littérature médicale et scientifique pertinente. Il rédige ensuite l'argumentaire scientifique des recommandations en définissant le niveau de preuve des études retenues. Ce travail est réalisé sous le contrôle du chef de projet de la HAS et du président.

1.4 Rédaction de la première version des recommandations

Une première version des recommandations est rédigée par le groupe de travail à partir de cet argumentaire et des avis exprimés au cours des réunions de travail (habituellement deux réunions). Cette première version des recommandations est soumise à un groupe de lecture.

1.5 Groupe de lecture

Un groupe de lecture est constitué par la HAS selon les mêmes critères que le groupe de travail. Il est consulté par courrier, et donne un avis sur le fond et la forme de l'argumentaire et des recommandations, en particulier sur la lisibilité et l'applicabilité de ces dernières. Ce groupe de lecture externe est complété par des relecteurs de la commission spécialisée de la HAS en charge des recommandations professionnelles (commission « Évaluation des stratégies de santé »).

1.6 Version finale des recommandations

Les commentaires du groupe de lecture sont ensuite analysés et discutés par le groupe de travail, qui modifie si besoin l'argumentaire et rédige la version finale des recommandations et leur synthèse, au cours d'une réunion de travail.

La version finale de l'argumentaire et des recommandations et le processus de réalisation sont discutés par la commission « Évaluation des stratégies de santé ». À sa demande, l'argumentaire et les recommandations peuvent être revus par le groupe de travail. La commission rend son avis au Collège de la HAS.

1.7 Validation par le Collège de la HAS

Sur proposition de la commission « Évaluation des stratégies de santé », le Collège de la HAS valide le rapport final, et autorise sa diffusion.

1.8 Diffusion

La HAS met en ligne gratuitement sur son site (<http://www.has-sante.fr/>) l'intégralité de l'argumentaire, les recommandations et leur synthèse. La synthèse et les recommandations peuvent être éditées par la HAS.

1.9 Travail interne à la HAS

Un chef de projet de la HAS assure, suivant les principes méthodologiques de celle-ci, la conformité et la coordination de l'ensemble du travail.

Une recherche documentaire approfondie est effectuée par l'interrogation systématique des banques de données bibliographiques médicales et scientifiques, sur une période adaptée à chaque thème. En fonction du thème traité, elle est complétée, si besoin, par l'interrogation d'autres bases de données spécifiques. Une étape commune à toutes les études consiste à rechercher systématiquement les recommandations pour la pratique clinique, conférences de consensus, articles de décision médicale, revues systématiques, méta-analyses et autres travaux d'évaluation déjà publiés aux plans national et international. Tous les sites Internet utiles (agences gouvernementales, sociétés savantes, etc.) sont explorés. Les documents non accessibles par les circuits conventionnels de diffusion de l'information (littérature grise) sont recherchés par tous les moyens disponibles. Par ailleurs, les textes législatifs et réglementaires pouvant avoir un rapport avec le thème sont consultés. Les recherches initiales sont réalisées dès le démarrage du travail, et permettent de construire l'argumentaire. Elles sont mises à jour régulièrement jusqu'au terme du projet. L'examen des références citées dans les articles analysés permet de sélectionner des articles non identifiés lors de l'interrogation des différentes sources d'informations. Enfin, les membres des groupes de travail et de lecture peuvent transmettre des articles de leur propre fonds bibliographique. Les langues retenues sont le français et l'anglais.

1.10 Gradation des recommandations

Chaque article sélectionné est analysé selon les principes de lecture critique de la littérature à l'aide de grilles de lecture, ce qui permet d'affecter à chacun un niveau de preuve scientifique. Selon le niveau de preuve des études sur lesquelles elles sont fondées, les recommandations ont un grade variable, coté de A à C, selon l'échelle proposée par la HAS (cf. *annexe 1*). En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord professionnel au sein des groupes de travail et de lecture.

Pour en savoir plus sur la méthode d'élaboration des recommandations pour la pratique clinique, se référer au guide publiée par l'Anaes en 1999, *Les recommandations pour la pratique clinique – Base méthodologique pour leur réalisation en France*. Ce guide est téléchargeable gratuitement sur le site Internet de la HAS. www.has-sante.fr

2. Recherche documentaire

Une recherche documentaire systématique a été conduite selon la méthode d'élaboration des Recommandations de bonnes pratiques de la HAS.

2.1 Stratégie de recherche

La stratégie d'interrogation de Medline, Embase et Pascal précise les termes de recherche utilisés pour chaque sujet ou types d'étude et la période de recherche.

Les termes de recherche sont soit des termes issus d'un thesaurus (descripteurs du Mesh pour Medline), soit des termes du titre ou du résumé (mots libres).

Ils sont combinés en autant d'étapes que nécessaire à l'aide des opérateurs «et» «ou» «sauf».

Une présentation synthétique sous forme de tableau reprend les étapes successives et souligne les résultats en terme de :

- nombre total de références obtenues
- nombre d'articles analysés
- *nombre d'articles cités dans la bibliographie finale.*

2.2 Sources documentaires

► Bases de données bibliographiques automatisées :

- Medline (National library of medicine, *États-Unis*) ;
- Embase (Elsevier, Pays-bas) ;
- Psycinfo (APA) ;
- PASCAL ;
- Banque de donnée de santé publique ;
- Banque de donnée Cleirpa (FNG).

► Autres sources :

- françaises :
 - Bibliothèque *Lemanissier* www.bmlweb.org/consensus_lien.html ;
 - Site Internet du CHU de Rouen www.chu-rouen.fr ;
 - Site Internet des sociétés savantes pertinentes sur le thème traité.
- internationales :
 - *National guideline clearinghouse* (États-Unis) www.guideline.gov ;
 - Site Internet des sociétés savantes pertinentes sur le thème traité ;
 - *Cochrane Library* (Royaume-Uni) ;
 - *HTA Database* (*International network of agencies for health technology assessment – INAHTA*).
- Autres :
 - Sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié ;
 - Bibliographie des articles et documents sélectionnés ;

Stratégie de recherche documentaire

Type d'étude / sujet	Termes utilisés	Période de recherche	Nombre de références
Recommandations, méta-analyses, revues de littérature		Période	Nombres de références
Etape 1	<i>Benzodiazepine? ET (Substance Withdrawal Syndrome OU detoxification OU substance abuse OU drug dependence treatment)] OU (Benzodiazepine use/titre ou résumé OU benzodiazepine? dependence/titre ou résumé OU benzodiazepine? Discontinuation /titre ou résumé) ET ("Aged"[MeSH] OU "Aged, 80 and over"[MeSH]) OU "Geriatric Nursing"[MeSH] OU "Geriatric Psychiatry"[MeSH] OU "Frail Elderly"[MeSH] OU "Geriatrics"[MeSH])</i>	2000-2007	23
ET			
Etape 2	<i>guideline*[titre, descripteur, type de publication] OU practice guideline[descripteur, type de publication] OU health planning guidelines OU recommendation*[titre, descripteur OU consensus development conference*[descripteur, type de publication] OU consensus development conferences, NIH[descripteur, type de publication] OU consensus conference [titre, resume, descripteur] OU consensus statement[titre, resume]</i>		
Méta analyses, revues de littérature		2000-2007	49
Etape 1			
ET			
Etape 3	<i>(Meta analysis OU Review literature OU review OU Systematic review OU Review effectiveness)</i>		
Essais contrôlés randomisés		2000-2007	239
Etape 1			
ET			
Etape 4	<i>Controlled Clinical Trial OU Randomized Controlled Trial* OU Double-Blind Method OU Double Blind Procedure OU Random Allocation OU Randomization OU Random*[Titre</i>		
Les risques liés à la prise de benzodiazépines		1990-2007	157
Etape 1			
ET			
Etape 5	<i>Accidental Falls OU Accidents OU Accidents, Traffic OU Accidents, Home OU Accident Prevention OU Motor Vehicles OU Risk</i>		
Les questionnaires permettant d'évaluer la dépendance aux benzodiazépines		Sans limite	
Etape 1	<i>Bendenq-SRQ (Benzodiazepinedependence self report questionnaire) OU Severity deponce scale OU Echelle de Tyrer</i>		
Littérature française		2000-2007	65
Etape 6			
		Nombre total de références obtenues	686
		Nombre total d'articles analysés	450
		Nombre d'articles cités	124

Argumentaire

Introduction

1. Origine de l'étude

Le rapport de l'office parlementaire d'évaluation des politiques de santé (OPEPS) (1), publié en juin 2006, montre que la France est un des pays européens où la consommation de psychotropes est la plus élevée. Chez les patients âgés, la consommation de psychotrope est importante : un français de plus de 70 ans sur 2 fait usage de psychotropes : 20 % des 10 millions de personnes âgées consomment de façon chronique des anxiolytiques (majoritairement des benzodiazépines [BZD]). Cette consommation importante des personnes âgées aux BZD se fait souvent au long cours.

Une enquête de la CANAM de 1996 (1) auprès de praticiens montre que l'échec d'une tentative d'arrêt expliquerait 32 % des cas de poursuite des prescriptions d'hypnotiques. Dans une étude récente (2), réalisée en Angleterre auprès des médecins généralistes, 2/3 des praticiens considéraient que la réduction du nombre de patients avec une prescription prolongée de BZD constituait une « bonne pratique clinique ». Ces praticiens considéraient que les problèmes à anticiper avant la mise en place d'une stratégie d'arrêt des BZD était la gestion du rebond d'anxiété, d'insomnie et la dépression.

Dans le cadre de son programme de travail, la HAS a déjà élaboré des programmes de prescription médicamenteuse chez le sujet âgé (PMSA), dont l'un des objectifs était d'aider le prescripteur à réduire le risque iatrogénique chez le sujet âgé. Suite au rapport de l'OPEPS (1), la HAS a souhaité approfondir et poursuivre ses travaux antérieurs dans le domaine de prescription des psychotropes, pour améliorer les pratiques et le service médical rendu au patient.

Un **groupe de réflexion et de coopération** des différents intervenants sur ce thème a été mis en place par la HAS en octobre 2006. Parmi les travaux prévus par ce groupe, il a été décidé de réaliser des recommandations de bonnes pratiques des modalités d'arrêt des BZD chez le patient âgé.

2. Objectifs de l'étude

La finalité de la demande est de réduire la iatrogénie liée à l'exposition aux BZD chez le patient âgé.

L'objectif de ces recommandations est de proposer aux praticiens des stratégies validées pour faciliter l'arrêt des BZD chez les patients âgés. Ces stratégies prendront en compte les bénéfices et les risques associés au sevrage des patients âgés, et devront permettre de prévenir les rechutes.

3. Limitation du thème

Ce travail s'articule autour des questions suivantes :

- Quelle est la population cible ?
- Quels sont les risques de la consommation et les bénéfices de l'arrêt des BZD par les patients âgés de plus de 65 ans ?
- Le syndrome de sevrage aux BZD ?
- Comment évaluer la difficulté de l'arrêt ?
- Quelles sont les stratégies d'arrêt des BZD chez le patient âgé de plus de 65 ans ?
- Quelles sont les précautions particulières à l'arrêt des BZD chez le patient âgé de plus de 65 ans ?

4. Opportunité d'une évaluation économique

Le projet initialement identifié consistait à comparer les différentes stratégies d'arrêt des patients âgés traités par BZD. Une intervention économique, de type évaluation coût-efficacité des stratégies, a été jugée pertinente, afin de compléter la comparaison clinique des stratégies.

Une recherche des études de type coût-efficacité existantes n'a identifié que deux publications (3,4). Ces études étrangères ont été réalisées dans un contexte d'organisation des soins différent du contexte français, ce qui en rend les résultats difficilement transposables. Les données cliniques et économiques en contexte français sont insuffisantes pour permettre une modélisation économique des stratégies.

Face à ce manque de données, il a été décidé de ne pas réaliser d'intervention économique sur le thème des modalités d'arrêt des BZD chez le patient âgé.

5. Cible professionnelle

La cible professionnelle de ces recommandations est constituée de tous les médecins amenés à renouveler une prescription de BZD chez un patient âgé.

Épidémiologie de la consommation des BZD chez le patient âgé

1. Prévalence de la consommation des BZD chez les patients âgés

Plusieurs études pharmaco-épidémiologiques réalisées en France et incluant les patients âgés ont été identifiées dans la littérature (6-9). Les données de ces études et les données présentées dans le rapport de l'OPEPS (1) permettent d'avoir une estimation de la prévalence de la consommation des BZD par les patients âgés. Les études sont résumées dans le *tableau 1*.

En 1998, Paterniti *et al.* (6) ont publié une étude prospective, dont l'objectif principal était d'étudier les conséquences cognitives et vasculaires du vieillissement et leurs facteurs de risque. Cette cohorte comportait 1 389 patients (815 femmes, 574 hommes). Parmi ces patients, un tiers (32,5 %) des femmes et près d'un homme sur 5 (19,2 %) avaient pris régulièrement au moins un psychotrope au cours du mois précédent. Il s'agissait le plus souvent d'hypnotique et d'anxiolytique (*tableau 1*).

En 2001, Fourrier *et al.* (7) ont publié une étude prospective sur une cohorte 2 792 patients ambulatoires, âgés de plus de 65 ans. Les objectifs de cette étude étaient de décrire les profils de consommation des BZD dans cette population, et d'identifier les facteurs prédictifs de cette consommation. À l'entrée dans la cohorte, les patients étaient interrogés sur leur consommation de médicaments dans les 2 semaines précédentes. Près d'un tiers (31 %) des patients avait consommé des BZD dans les deux dernières semaines ; 86 % de ces patients consommaient une BZD, 13 % deux BZD et 1 % trois BZD (*tableau 1*).

En 2003, Lechevallier *et al.* (8) ont publié une étude prospective sur une cohorte de 1 272 patients âgés de 60 à 70 ans. Les objectifs de cette étude étaient de décrire chez le patient âgé et d'identifier les caractéristiques de cette consommation. Les patients remplissaient un autoquestionnaire qui évaluait s'ils consommaient ou avaient consommé des médicaments calmants et/ou des somnifères au cours des 6 derniers mois. Au total, 1 265 patients ont répondu aux questionnaires (741 femmes, 524 hommes). La prévalence de l'usage des BZD était estimée à 16,4 % chez les hommes et 33,1 % chez les femmes (*tableau 1*).

En 2004, Lagnaoui *et al.* (9) ont publié une étude transversale réalisée entre avril 2001 et mai 2001, sur un échantillon représentatif de la population (non institutionnalisée) française. L'échantillon était constitué à partir des numéros de téléphone de manière aléatoire, il était stratifié sur la région et la taille de la ville et à l'intérieur de chaque strate, la méthode des quotas était appliquée sur l'âge et le sexe pour respecter la structure de la population. Les patients répondaient à un questionnaire validé de consommation médicamenteuse. La prévalence de la prise régulière de BZD était estimée à 14,3 %, (IC 95 % [12,1 – 16,6]) chez les patients âgés de plus de 60 ans (*tableau 1*).

Le rapport de l'OPEPS (1) fournit également des données intéressantes issues des différentes Caisses d'assurance maladie. Les données pour les patients âgés sont résumées dans le *tableau 1*.

2. Prévalence de la consommation à long terme

Dans l'étude de Lagnaoui *et al.* en 2004 (9), la prévalence de la consommation régulière de BZD sur plus de 6 mois, chez les patients de plus de 60 ans était estimée à 12,7 % (*tableau 1*).

Dans l'étude de Fourier *et al* en 2001 (7), les patients ont été suivis sur une période de 5 ans, avec une évaluation de l'exposition à 1 an, 3 ans et 5 ans. La prévalence de la consommation des BZD dans les deux semaines qui précèdent la date de l'évaluation était assez constante au cours du suivi. Elle était de 31,62 % [29,5 – 33,7] à 1 an, 33,1 % [30,8 – 35,3] à 3 ans et 33,5 % [31,1 – 35,9] à 5 ans. Compte tenu du faible taux d'incidence de nouvelle prescription de BZD (5 pour 100 personnes-années), on peut conclure que la prévalence de la consommation à long terme de BZD n'était pas négligeable dans cette cohorte (*tableau 1*).

► **Durée de la consommation**

L'étude réalisée sur la base de données THALES a permis d'estimer les durées de consommations de BZD chez des patients âgés de plus de 65, et suivi régulièrement pendant 6 ans par un médecin généraliste. Après une primoprescription, la médiane de durées de la consommation sans interruption par patient, pour les BZD est estimée à 45 jours [min = 1 ; max = 2 418] (sur les 6 ans), pour le zolpidem 30 jours [min 1 – max 857], pour le zopiclone [30 min = 1 ; max = 1 107] (*tableau 1*).

3. Incidence de la consommation de BZD chez les patients âgés

Dans l'étude de cohorte réalisée par Fourier *et al.* (7), l'incidence de l'exposition aux BZD était estimée à 5,37 pour 100 personnes-années (5 % par année de suivi), IC 95 % [4,76 – 5,98 pour 100 personnes-années].

Dans le cadre de ce travail, la HAS a réalisé une étude de cohorte rétrospective (suivi de 2001 à 2006) sur la base de données de prescription THALES. Au total, 1 300 456 patients de plus de 65 ans, suivis par un médecin généraliste, non traités en 2000 par BZD et apparentés ont été suivis pendant 6 ans. L'incidence cumulée de la consommation de BZD était de 32,8 % sur 6 ans. Celle de Zolpidem et de Zopiclone était de 8,4 % et 6,0 % respectivement. L'incidence de la consommation de BZD est plus faible chez les hommes par rapport aux femmes (28,1 % *versus* 37,2 %). Cette tendance est retrouvée en fonction de l'âge (*tableau 1*).

4. Synthèse

L'analyse de ces données montre une variation importante de la prévalence de l'exposition aux BZD en fonction des études. Cette variabilité peut s'expliquer par les différences de définition de l'exposition, de la période d'observation et de la distribution des âges dans les différents échantillons. Ces données montrent un résultat constant qui est une consommation plus importante chez les femmes par rapport aux hommes. Si on considère les données de la CNAMTS (Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés), la prévalence annuelle de la consommation d'hypnotiques varie de 12 à 15 % pour les hommes et de 19 à 22 % chez les femmes. La prévalence de la consommation d'anxiolytiques varie entre 19 et 22 % chez l'homme et 36 à 39 % chez les femmes. L'étude de Fourier *et al.* (7) montre que la prévalence d'exposition aux BZD reste stable au cours du temps. En ambulatoire, l'incidence annuelle moyenne chez des patients régulièrement suivis par un médecin généraliste est estimée à 5,5 % pour les BZD, 1,4 % pour le Zopiclone et 1 % pour le Zolpidem. Au total, 50 % de ces primoprescriptions de BZD et apparentés ont une durée \geq 30 jours.

Tableau 1. Données épidémiologiques sur la consommation de BZD chez les patients âgés en France

Auteurs, année, pays	Type d'étude	Échantillon	Période d'observation	Définition de l'exposition	Prévalence
Paterniti et al., 1998 (6) France	Cohorte (EVA) recruté à Nantes entre 1991 et 1993	1 389 H = 574 F = 815	Mois précédent	Consommation régulière d'au moins un psychotrope	Homme 19,2 % Femme 33,2 %
Fourrier et al., 2001 (7) France	Cohorte (PAQUID) recruté en Aquitaine entre 1988 et 1989	2 792 personnes âgées de plus de 65 ans vivant à domicile choisies de manière aléatoire à partir des listes électorales	2 dernières semaines	Consommation d'au moins une BZD par interview à l'entrée dans la cohorte Au cours du suivi après 1, 3, et 5 ans	À l'entrée dans la cohorte 31 % 1 an de suivi = 31,62 % [29,5 – 33,7 %] 3 ans de suivi = 33,1 % [30,8 – 35,3] 5 ans de suivi = 33,5 % [31,1 – 35,9]
Lechavallier et al., 2003 (8) France	Cohorte (EVA) recruté à Nantes entre 1991 et 1993	1 265 H = 524 F = 741 Personnes âgées (60 – 70ans) vivant à domicile,	6 derniers mois	Consommation de mdts pour se détendre, se calmer ou pour dormir. (autoquestionnaire) En cas de consommation préciser la spécialité	Hommes 16,4 % Femmes 33,1 %
CNAM-TS 2000 Rapport Briot, 2006 (1)	Transversale		taux annuel de consommateur de psychotropes en France (au cours de l'année 2000)	Au moins un remboursement de psychotrope	Homme 60-69 ans 19,4 %/12,1 % 70 – 79 ans 21,2 %/14,4 % > 80 ans 20,3 %/15,6 % Femme 60 – 69 ans 35,7 %/19,0 % 70 – 79 ans 39,5 %/22,3 % > 80 ans 35,2 %/22,6 %

Tableau 1. Données épidémiologiques sur la consommation de BZD chez les patients âgés en France

Auteurs, année, pays	Type d'étude	Échantillon	Période d'observation	Définition de l'exposition	Prévalence
CANAM 1996 Rapport Briot, 2006 (1)	Transversale		Prévalence instantanée (1 jour)	remboursement de psychotrope	BZD Anxioly/BZD Hyno 51 – 70 ans 33,7 %/27,7 % > 70 ans 48,5 %/64 %
Lagnaoui et al., 2004 (9) France	Tranversale	4 007 patients interrogés par téléphone dont 989 patients de plus de 60 ans	(1) Utilisation actuelle (2) Plus de 6 mois consommation régulière de BZD	Utilisation d'au moins une BZD interview avec questionnaire validé	(1) Utilisateur actuel : > 60 ans 14,3 % [12,1 – 16,6] (2) plus de 6 mois d'utilisation régulière : > 60 ans 125/989 = 12,6 %
BDD 2007 France	Cohorte rétrospective Sur BDD THALES	1 300 456 patients de plus de 65 ans suivi par un médecin généraliste. Pas de prescription de BZD et apparentés en 2000 H = 627 752 F = 672 705	2001 – 2006 les patients ont tous des données enregistrées dans THALES régulièrement pendant 6 ans	Nouvelle prescription de BZD, Zolpidem ou Zopiclone	Incidence (%) BZD = 32,8 ; Zol = 8,4 ; Zop = 6,0 <i>Hommes</i> BZD, ≤ 75 ans = 28,1 ; > 75 ans = 27,9 Zol, ≤ 75 ans = 7,3 ; > 75 ans = 7,9 Zop ≤ 75 ans = 5,3 ; > 75 ans = 5,7 <i>Femmes</i> BZD, ≤ 75 ans = 39,2 ; > 75 ans = 32,0 Zol, ≤ 75 ans = 9,7 ; > 75 ans = 8,0 Zop, ≤ 75 ans = 6,8 ; > 75 ans = 6,1

Tableau 1. Données épidémiologiques sur la consommation de BZD chez les patients âgés en France

Auteurs, année, pays	Type d'étude	Échantillon	Période d'observation	Définition de l'exposition	Prévalence
BDD 2007-04-12 France	Cohorte rétrospective Sur BDD THALES	1 300 456 patients de plus de 65 ans suivi par un médecin généraliste. Pas de prescription de BZD et apparentés en 2000 H = 627 752 F = 672 705	2001 – 2006 les patients ont tous des données enregistrées dans THALES régulièrement pendant 6 ans	Durée sans interruption de toute nouvelle prescription de BZD et apparentés	Durée des périodes sans interruption (jours)/patient BZD Moyenne (ET) = 80,1 (113,4) Médiane = 45 Zol Moyenne (ET) = 46,4 (62,4) Médiane = 30 Zop Moyenne (ET) = 46,2 (68,3) Médiane = 30

H : hommes ; F : femmes ; PAQUID : Personnes Âgées QUID ? ; EVA : Étude du Vieillissement artériel ; anxioly/hypno : anxiolytiques/hypnotiques ; Zol : zolpidem, Zop : zopiclone ; BZD : Benzodiazépine

Quelle est la population-cible de ces recommandations ?

La définition de la population-cible est étroitement liée à la définition des attentes de l'usage des BZD par les consommateurs.

1. Définition de la dépendance aux BZD par le patient âgé ?

1.1 DSM IV (Annexe I)

D'après le DSMIV (10), le diagnostic de **dépendance** est réservé à une personne qui pendant une période continue de 12 mois a utilisé de manière inadaptée une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou une **souffrance**, cliniquement significative, caractérisée par la présence à un moment quelconque, d'au moins 3 critères de dépendances décrits dans l'*annexe 1*.

► Analyse des critères du DSMIV par rapport à la consommation des BZD par les personnes âgées

L'analyse de la littérature a identifié une étude (11) et une revue (12) qui ont évalué l'application des critères du DSMIV dans le cadre de la définition de la dépendance aux BZD chez le sujet âgé. La synthèse de ces données est présentée ci-dessous. La majorité des patients âgés ne répondent pas aux critères DSMIV.

Critère 1(a) : augmentation de la posologie à cause de la tolérance.

La consommation réelle des sujets âgés ne correspond pas toujours à ce qui est prescrit. En effet, plusieurs auteurs (13,14) sont concordants sur le fait que les modifications pharmacologiques et pharmacocinétiques liées à l'âge entraînent une augmentation de la demi-vie, une accumulation des principes actifs dans le sang et des effets prolongés après administration. On observe donc plus souvent une réduction des posologies de BZD chez les patients âgés.

Critère 3 : prise en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu.

La durée de consommation est plus influencée par les attitudes du médecin que par une intention personnelle.

Soumerai *et al.* (15) ont évalué l'augmentation de la posologie et de la fréquence de consommation de BZD, chez des patients consommateurs à long terme de BZD sur prescription médicale. Au total, 2 440 patients (dont 677 patients de plus de 65 ans) ont été identifiés, et l'incidence de l'augmentation de dose sur une période de suivi de 2 ans était de 1,6 %. La posologie médiane de BZD est restée stable au cours de la période de suivi. Un modèle de régression logistique a montré que les personnes âgées avaient moins de risque d'augmenter la posologie par rapport aux jeunes (OR = 0,4 [0,2 – 0,8])

Critère 4 : désir persistant ou des efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'utilisation de la substance.

Ce critère est difficile à appliquer chez les personnes âgées, étant donné que ce désir peut être occulté par le fait que la consommation est cautionnée par une autorité médicale.

Critère 5 : temps et énergie déployée pour obtenir la substance.

Les personnes âgées qui font un usage à risque de BZD ont rarement besoin de faire beaucoup d'effort pour obtenir le médicament, puisqu'il est obtenu aisément grâce à une prescription médicale. Par conséquent, cet item est souvent négatif chez les sujets âgés.

Critères 6 : réduction des activités à cause de la substance.

Il est difficile d'évaluer le retentissement social et professionnel dans la recherche du produit, car ceux-ci sont différents chez le sujet âgé ; la plupart sont donc sous-évalués ou mis sur le compte du vieillissement normal.

Critère 7 : utilisation de la substance malgré les effets indésirables.

La plupart des sujets âgés et leur médecin ne se posent pas la question du retentissement sur leur état de santé. De plus, les sujets âgés sont polymédiqués et polypathologiques, si bien que les effets négatifs sont souvent reliés à une comorbidité ou au vieillissement normal. Enfin, il est souvent difficile, en particulier chez les personnes âgées, d'établir la relation de causalité entre un effet indésirable à un médicament.

1.2 Définitions de la dépendance aux BZD utilisées dans la littérature

L'analyse de la littérature a permis d'identifier 6 revues (14,16-20) dans lesquelles est décrite l'évolution des critères de dépendance aux BZD. La synthèse de ces données est présentée ci-dessous.

Jusqu'à dans les années 90, la dépendance était définie par le développement d'une *tolérance* à la substance et la survenue de signes de sevrage, à l'arrêt ou la diminution de celle-ci (16). La *tolérance* se définit comme la perte de l'effet d'une substance lors de l'administration d'une dose identique de produit, si bien qu'il est nécessaire d'augmenter les doses pour obtenir le même effet. C'est un effet attendu de la prise régulière des doses qui reflète l'adaptation des récepteurs cibles (17,18). Elle varie selon les individus, du fait de différences pharmacologiques et pharmacodynamiques interindividuelles. La tolérance se distingue de l'addiction par l'absence de comportement compulsif lors de la prise du produit, et la perte de contrôle (18). Plusieurs revues de la littérature (14,16,19) montrent que le phénomène de tolérance aux BZD est bien documenté. D'après Petrovic *et al.* (14), il apparaît plus rapidement pour les BZD sédatives que pour les BZD anxiolytiques.

Il existe une dépendance physique et une dépendance psychologique rapportées avec les BZD

La **dépendance physique** se caractérise par la survenue de signes et de symptômes stéréotypés, et prédictibles à l'arrêt ou à la diminution des doses des BZD, et traduit la tolérance pharmacologique (18), c'est-à-dire le besoin de prendre le traitement pour éviter la survenue du syndrome de sevrage (14).

La **dépendance psychologique** connue, pour tous les produits, y compris les placebos, est liée aux effets bénéfiques que le sujet attribue au produit, malgré l'absence de preuve sur son effet thérapeutique (14). Elle traduit un attachement subjectif du patient à son traitement.

Dans une revue, Ashton (16) distingue **3 types de populations dépendantes aux BZD** :

- *Les dépendants aux doses thérapeutiques* : les plus nombreux, sont des patients qui, involontairement, sont devenus dépendants par la prise répétée de BZD, pendant des mois ou des années à des doses thérapeutiques. Une grande partie de ces sujets sont des femmes âgées prenant des hypnotiques depuis des années, des résidents de maisons de retraite ou des patients présentant des troubles psychopathologiques ou physiques ;
- *Les dépendants à des doses de BZD très élevées* : minoritaires, qui de leur propre initiative augmentent leur dose de BZD à des niveaux très importants, et recourent pour cela à un nomadisme médical pour augmenter leur prescriptions ;
- Les sujets qui prennent les BZD dans un contexte de toxicomanie avec consommation de drogues multiples.

L'**abus** se distingue de la dépendance dans le sens où l'utilisation de la substance est répétée dans des situations connues comme physiquement dangereuses, elle s'associe à des problèmes juridiques, et est poursuivie malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux (*Annexe I*) (10).

Dans le passé, l'abus se caractérisait par une utilisation intentionnelle et non médicale d'une substance (par exemple les BZD).

► **Autres définitions de la dépendance aux BZD**

En raison de la forte association entre durée de prise des BZD et la survenue de dépendance, la plupart des auteurs préfèrent utiliser la durée de la prise comme seul indicateur de la dépendance chez le patient âgé (11). Or, la durée minimum de consommation de BZD retenue dans les critères d'inclusion des études concernant les consommateurs chroniques de BZD varie de 30 jours à 1 an.

D'autres études définissent la dépendance comme la survenue du syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement (21).

1.3 Synthèse

Les patients âgés ne répondent pas fréquemment aux critères de dépendance aux BZD du DSM-IV. Ils sont souvent des usagers au long cours de BZD. La définition de la dépendance est très variable selon les auteurs et selon les études. Les critères de dépendance retenus dans les études varient fortement : des critères DSMIV à simplement la durée consommation de BZD ou la survenue de signes de sevrage. Les conséquences sont une grande variabilité des prévalences de dépendance aux BZD et une importante hétérogénéité des populations étudiées dans les études.

2. Quels outils utilisés pour évaluer l'usage aux BZD ?

Quatre échelles sont principalement utilisées dans les études mesurant la sévérité de l'usage (*tableau 2*).

2.1 Severity of Dependence Scale (SDS)

C'est un bref autoquestionnaire validé pour évaluer la dépendance chez les consommateurs de BZD (22). Elle comprend 5 questions concernant principalement la dépendance psychologique aux substances (23)

2.2 Bendep-SRQ Benzodiazepine Dependence Self Report Questionnaire

C'est questionnaire construit à partir d'une liste de critères spécifiques de dépendance aux BZD, par un groupe d'experts internationaux. Les 20 items retenus sont cotés de 1 à 5 (1 = ceci n'est absolument pas vrai pour moi ; 5 = ceci est totalement vrai pour moi). Dans l'étude de validation réalisée par Kan *et al.* (24), 4 sous-échelles de 5 items ont été identifiées :

- le degré de perception du problème de la prise de BZD ;
- la préoccupation à obtenir des BZD ;
- le manque d'observance à la prescription ;
- les signes de sevrage (l'impatience, le sentiment de déprime, la fatigue, l'irritabilité, les tremblements).

Cette échelle est utile avant la mise en place d'un protocole d'arrêt. Elle n'a pas été validée chez le patient âgé.

2.3 Benzodiazepine Craving Questionnaire (BCQ)

C'est un outil multidimensionnel évaluant le manque lié à la consommation de BZD (25). L'échelle est un autoquestionnaire rempli par le patient en présence de l'expérimentateur. Chaque item est quantifié sur une échelle en 7 points de Lickert (0 : pas du tout d'accord ; 7 : tout à fait d'accord).

L'étude de validation (25) a été réalisée sur un échantillon de 113 consommateurs chroniques de BZD, suivant un protocole d'arrêt en médecine ambulatoire, âgés en moyenne de 62,3 ans.

Le questionnaire est issu de l'association de 38 items du QSU (*questionnaire on smoking urge*) et de 18 items du CCQ (*cocaine craving questionnaire*). Huit experts ont ensuite analysé la validité pragmatique des items. L'analyse de structure a retenu 20 items présentant une homogénéité au modèle de Rash. La cohérence interne est bonne (KR-20 : 0,94), de même que la discrimination

d'item (Cochran's $Q_{test} = 0,86$). La validité discriminante entre sujet (entre ceux n'ayant pas arrêté les BZD et ceux ayant récemment arrêté) est significative pour 8 des 20 items (en gras). Le score pour distinguer le signe présent ou absent utilisé est de $> 4/7$ pour chaque item.

Cinq dimensions sont étudiées :

- désir d'arrêter ;
- anticipation d'une évolution positive ;
- crainte de symptômes de sevrage ou d'effet négatif à l'arrêt ;
- Intention de prise de traitement ;
- perte du contrôle.

Dans l'étude de validation initiale, la validité convergente avec d'autres instruments (BWSQ2 et Bendep-SRQ) n'est pas rapportée. L'analyse de la littérature n'a pas identifié d'études de sensibilité et spécificité avec cette échelle.

2.4 Échelle cognitive d'attachement aux benzodiazépines (ECAB)

C'est un autoquestionnaire en français (26) destiné à évaluer l'attachement du patient aux BZD. Ce questionnaire a été validé dans un échantillon de 52 patients psychiatriques, hospitalisés ou ambulatoires consommant des BZD quotidiennement depuis au moins 3 mois. Au total, 36 (70 %) des patients répondaient aux critères CIM 10 de la dépendance. Avec un score supérieur ou égal à 6, la sensibilité était estimée à 94 % et la spécificité à 81 %, avec les critères de la CIM 10 comme test de référence.

2.5 Synthèse

La Bendep-SRQ apparaît utile avant la mise en place du protocole d'arrêt et les scores de certaines sous échelles sont prédictifs de réussite. Bien qu'elle soit soumise à la subjectivité du patient (autoquestionnaire), elle a l'avantage de mesurer des symptômes de sevrages, mais aussi les préoccupations du patient face à son traitement et le manque de compliance. Elle n'est cependant pas validée dans la langue française. Les propriétés diagnostiques de l'échelle ECAB et le nombre de questions limitées, montrent qu'elle peut être utilisée en ambulatoire pour évaluer l'attachement du patient aux BZD.

3. Quelles sont les caractéristiques des consommateurs de BZD au long cours à prendre en compte ?

Les caractéristiques des consommateurs au long cours sont étudiées sous deux formes : 1^o) les attentes des consommateurs par rapport à leur consommation ou la volonté d'arrêter la prise de traitement, 2^o) l'étude des variables sociodémographiques et cliniques des consommateurs de BZD.

3.1 Évaluation des attentes des consommateurs de BZD.

Deux études seulement rapportent les comportements et attentes des consommateurs de BZD avant sevrage.

Van Hulten *et al.* (27) analysent les motivations et les croyances qui poussent les sujets à prendre leur traitement après une prescription de BZD à l'inclusion, à 15 jours et à 6 mois de traitement par BZD (la consommation est contrôlée par la délivrance des traitements par une pharmacie centrale). Cent sept patients ont ainsi répondu à des questionnaires évaluant leurs attitudes face à la consommation, la pression sociale ressentie et leur capacité à gérer cette consommation. Ont également été considérés la croyance et le ressenti de leur maladie (susceptibilité d'être malade, sévérité de la maladie, bénéfice thérapeutique attendu, et les coûts de traitement). À 6 mois, les éléments qui entrent en compte pour le changement de consommation sont le bénéfice ressenti pour les BZD ($p < 0,05$), la sévérité de la maladie perçue ($p < 0,001$). Par contre, les effets de la pertinence de la prescription par le médecin et l'opinion d'innocuité ou de risque du produit, présent à l'inclusion et après 14 jours de traitement, ont disparu à 6 mois.

En 1998, Linden *et al.* (28) ont publié une étude de cohorte, dont l'objectif était de comparer les caractéristiques des consommateurs à long terme et à faible posologie de BZD qui acceptent de participer à un protocole de sevrage par rapport à ceux qui refusent. Cent vingt-deux patients de moyenne d'âge 67,2 ans ont été inclus. Après une information sur le bénéfice de l'arrêt et le syndrome de sevrage, les patients étaient invités à arrêter la consommation de BZD (par une réduction progressive ou un arrêt rapide) pendant 3 semaines. Quatre-vingt-quatre patients ont refusé d'arrêter le traitement sur une courte période. Un modèle de régression logistique a montré que la consommation de BZD à longue durée d'action et l'évaluation du médecin permettaient d'identifier les patients qui refusaient d'arrêter. Les médecins considéraient que les patients qui refusaient avaient plus de plaintes, peu de satisfaction, et étaient très attachés à leurs médicaments.

L'évaluation des patients qui avaient refusé d'avoir un bref arrêt montrait que « malgré un bénéfice attendu faible, ils considéraient qu'ils avaient besoin du médicament, voire qu'ils ne pouvaient pas vivre sans le médicament. »

Bélanger *et al.* (29) ont développé un autoquestionnaire mesurant les attentes personnelles des sujets envisageant d'arrêter leur traitement par BZD. L'instrument a été construit à partir de 50 items considérés comme valides par 6 évaluateurs indépendants. Trois domaines sont concernés par ces items :

- un 1^{er} domaine évalue le dérangement ou la préoccupation par l'activité ou l'item proposé (côté de 0 pas du tout à +5 très) ;
- un 2^{ème} domaine estime la probabilité ressentie par le sujet que l'état décrit s'aggrave (-2) ou s'améliore (+2) à l'arrêt du produit ;
- le 3^{ème} domaine évalue la probabilité que cet état s'aggrave (-2) ou s'améliore (+2) si le sujet continue son traitement.

L'étude exploratoire a été faite chez 33 sujets âgés de 18 à 65 ans entrant dans un protocole de sevrage. Les attentes de ceux qui ont réussi le sevrage (n = 21) ont été comparées à ceux qui avaient échoué (n = 12). Huit items apparaissent comme les plus pertinents : « être capable de se détendre », « être nerveux »,

- « être capable de mieux se concentrer » ;
- « avoir une bonne mémoire » ;
- « avoir des peurs » ;
- « être impatient avec les gens » ;
- « être en forme » ;
- « être capable de se relaxer ».

Les limites de cette étude sont le faible effectif étudié et le jeune âge des sujets inclus (sujets de plus de 65 ans exclus).

3.2 Facteurs associés à la consommation de BZD

Il existe deux types d'études de consommation : les études comparant des consommateurs de BZD à des non-consommateurs (30,31), et les études de suivi comparant les facteurs de poursuite de la consommation de BZD dans une population donnée (31,32). Les données de ces études sont résumées dans le *tableau 3*

Les études comparant des consommateurs de BZD à non-consommateurs mettent en évidence des facteurs socio-démographiques contradictoires concernant l'âge élevé ou la prédominance féminine. Par contre, sont retrouvés des comorbidités chroniques, les douleurs, les situations de stress et d'anxiété, la dépression et certains troubles de la personnalité. Ces variables disparaissent dans le suivi de populations consommatrices de BZD.

La taille des échantillons est très variable, de même que le type de variables étudiées. De plus, les facteurs de risque identifiés dans la comparaison des consommateurs de BZD à la population générale ne sont pas concordants avec les facteurs de risque des consommateurs de BZD revus et suivis à distance.

3.4 Synthèse

Compte tenu des méthodologies différentes, les études ne suggèrent pas de profil type de consommateurs de BZD. La consommation de BZD est un facteur de risque de continuer la prise. Les facteurs de risques identifiés par la comparaison des consommateurs de BZD à la population générale ne sont pas concordants avec les facteurs de risque des consommateurs de BZD revus et suivis à distance.

Les études de motivation et d'attentes des patients face à leur consommation de BZD ont de nombreuses limites méthodologiques, mais permettent aux cliniciens de mieux identifier les raisons et les attentes des patients sous BZD, et pourraient les aider à mieux orienter leurs interventions thérapeutiques.

Propositions de recommandations :

Il est fortement recommandé de réserver la prescription des BZD et apparentés aux indications validées et de respecter les durées de prescription prévues par l'AMM.

Dès l'instauration d'un traitement, tout médecin doit expliquer au patient la durée du traitement et ses modalités d'arrêt du fait des risques liés au traitement, notamment le risque de dépendance.

Toute demande de renouvellement de traitement doit être l'occasion de s'interroger sur la mise en œuvre d'un arrêt.

Chez tout patient âgé traité quotidiennement depuis plus de 30 jours, il est recommandé de proposer une stratégie d'arrêt de la consommation de BZD et apparentés.

Au moment d'entreprendre un arrêt, il convient d'évaluer les attentes du patient et son degré « d'attachement » aux BZD pour aboutir à une décision partagée. Le médecin peut s'appuyer sur les items du questionnaire ECAB (échelle cognitive d'attachement aux benzodiazépines).

La proposition d'arrêt des BZD peut ne pas être acceptée par le patient. Il est alors recommandé de renouveler l'information lors d'une consultation ultérieure.

Tableau 2. Les instruments d'évaluations de la dépendance aux benzodiazépines

Auteurs, année, pays	Design	Échantillon	Procédures diagnostiques	Critères de jugement	Objectif	Statistiques	Résultats	Commentaires
Kan et al., 1999 (24)	<i>Validation study</i>	115 sujets suivis par MG 124 patients en psychiatrie 33 sujets sous BZD non suivis Âge moyen 48 (SD : 12) Durée moyenne de consommation (68 mois)	Bendep-SRQ MMPI Bendep SDI SCAN <i>Symptom Checklist-90 (SCL-90)</i> ASI-R	Validité de structure Validité interne (consistance interne ; validité discriminante) Validité concurrente Test retest	Validité de la Bendep-SRQ	Modèle de Rasch	4 sous-échelles Validité convergente avec les SCAN et le ASI-R Corrélation avec CIM10 $r = 0,68$ Validité prédictive d'échec : manque de compliance OR = 2,37 (1,1 – 5,13) préoccupation de son traitement OR = 1,38 (1,04 – 1,83) ; signes de sevrage OR = 1,48 (1,06 – 2,05)	Pas de validité concurrente recherchée avec échelles de sevrage (problématique d'utilisation, préoccupation pour obtenir le traitement, manque de compliance au traitement, les signes de sevrage) Pas d'étude de la sensibilité au changement (son objectif s'y prêtant peu) ; il n'existe pas de score seuil pour l'échelle Il n'existe pas d'étude de spécificité ou de sensibilité
Voyer et al., 2004 (11)	Enquête	45 patients âge moyen, 79 ans, BZD et autre psychotropes acceptant de participer à un programme d'activités physiques pour « bien-être » issus d'une population de 550 personnes âgées vivant à domicile	Interview structuré avec 20 questions concernant leur dépendance	Interview structuré Dépendance au BZD, leur consommation, Souhait de s'arrêter (sur un sous-groupe de 11)	Description de la dépendance par les utilisateurs eux mêmes		3/11 préoccupés par la dépendance Banalisation des BZD 75 % utilisent BZD si besoin 62 % ont déjà essayé d'arrêter 51 % expliquent pourquoi ils ne veulent pas arrêter (peur de rechuter, ou « à mon âge »)	Résultats descriptifs Pas de statistiques Petit échantillon Mais sujets âgés de > 65 ans Population hétérogène face à la consommation

Tableau 2. Les instruments d'évaluations de la dépendance aux benzodiazépines

Auteurs, année, pays	Design	Échantillon	Procédures diagnostiques	Critères de jugement	Objectif	Statistiques	Résultats	Commentaires
De la Cuevas <i>et al.</i> , 2000 (22)	Étude de validation	100 consommateurs réguliers de BZD	SDS CIDI	Score seuil Sensibilité et spécificité	Score seuil	Analyse ROC	Score seuil de 6 Sensibilité 97,9 % Spécificité 94,2 % Aire sous la courbe : 0,991	Plusieurs études de validité selon le type de substances absorbées
Pelissolo <i>et al.</i> , 1996 (26)	Étude de validation	52 patients psychiatriques hospitalisés ou ambulatoire sans pathologie psychotique avec consommation de BZD depuis au moins 3 mois	Comparaison avec la CIM 10	Sensibilité spécificité	Score seuil,		60 % des patients hospitalisés durée moyenne de consommation = 45,6 mois 36 (70 %) dépendants selon la CIM10 score seuil = 6 sensibilité = 94 % spécificité = 81 %	Les auteurs présentent également des valeurs prédictives positives = 0,91 Et la valeur prédictive négative = 0,86. À interpréter avec précaution, car ces indices sont très sensible à la prévalence

Tableau 3. Facteurs associés à l'usage prolongé des BZD

Auteur Année, pays	Design	Échantillon	Procédures diagnostiques	Critères de jugement	Objectif	Statistiques	Résultats		Commentaires
Petrovic <i>et al.</i>, 2002 (30)	cas-témoins	100 sujets âgés de 3 ans sous ZD ≥ 3 mois comparés à 40 sujets âgés de 80 ans non- consommateurs	patients âgés hospitalisés en gériatrie pendant 1 mois	consommation de ZD ≥ 3 mois ICMI-I critères sociodémographiques	caractéristiques socio- démographiques et de personnalités chez les sujets âgés consommateurs chroniques de ZD		prédicteurs consomma- tion BZD du SA Age	effet	patient très âgés sujets hospitalisés en gériatrie
							seuillage	= 0,0019	
							personnalité borderline	= 0,03 = 0,001	
							anxiété dysthymie dépendance alcool	< 0,001 < 0,001 = 0,02	
Gray <i>et al.</i>, 2003 (32)	Enquête	1 505 sujets de plus de 65 ans vivant dans la communauté et acceptant de participer à l'étude après mailing et suivis pendant 4 ans	Consomma- tion de BZD calculées d'après les ordonnances délivrées réparties en ocasionnelles, fréquentes (150-300 cp/an) et quotidiennes (> 300 cp/an) Variables démographiqu es, de santé, de bien-être, et score de maladies chroniques	Consommation de BZD Variables socio- démographiqu es et de santé	Facteurs associés à l'utilisation de BZD dans l'année précédente	Modèle multivarié	Femme	OR (IC95 %) 1,52 (1,14- 2,04)	Seul les OR significatifs sont rapportés
							Niveau éducation élevé	1,6 (1,04- 2,45)	
							Troubles nerveux (EVA 10)	2,83- (1,79- 4,48)	
							Stress (EVA 10)	1,06 (1,02- 1,11)	
							Douleur (EVA 10)	1,06 (1,01- 1,12)	
							≥ 4 comorbidit es chronique s	3,11	

Tableau 3. Facteurs associés à l'usage prolongé des BZD

Auteur Année, pays	Design	Échantillon	Procédures diagnostiques	Critères de jugement	Objectif	Statistiques	Résultats	Commentaires	
							consom- mation antérieure de BZD	(2,20- 4,39) 35,6 (25,6- 49,5)	
Neutel et al., 2003 (31)	transvers ale	Enquête auprès de 11 624 sujets > 20 ans	Interviews Variables socio- démographiqu es, état de santé (échelle en 5 points), traitement pris dans les 2 derniers jours	Prise de BZD	Facteurs de risque de consommation de BZD	Modèles de régression logistique	371 sujets prennent des BZD (3,2 %) Âge 40-59 Âge 60-79 Âge 80 + Anti- dépresseur État de santé (Mauvais/ bon) Douleur Comorbidi tés chronique ≥ 1 Alcool (< 3 verres/≥ 3	OR (IC95 %) 3,8 (2,6- 5,5) 8,3 (5,9- 11,8) 9,2 (5,8- 14,5) 10,7 (8,0- 14,4) 5,0 (4,0- 6,3) 3,9 (3,2- 4,9) 3,2 (2,3- 4,4) 1,5	Enquête en population générale

Tableau 3. Facteurs associés à l'usage prolongé des BZD

Auteur Année, pays	Design	Échantillon	Procédures diagnostiques	Critères de jugement	Objectif	Statistiques	Résultats		Commentaires
							verres	(1,2-1,9)	
Neutel et al., 2003 (31)	Transverse	Suivi à 2 ans des 371 adultes (> 20 ans) prenant des BZD et identifiés au cours d'une enquête	Interviews Variables socio-démographiques, état de santé (échelle en 5 points), traitement pris dans les 2 derniers jours	Prise de BZD	Facteurs de risque de poursuite de consommation de BZD	Modèles de régression logistique	Âge 60-74	OR (IC95 %) 2,8 (1,4-5,7)	Effet protecteur du grand âge ? Aucune variable socio-démographique ou de santé n'apparaît Les facteurs psychologiques ne sont pas évalués Seule la prise de BZD est évaluée et non le rythme de consommation
Simon et Ludman, 2006 (33)	Étude de suivi d'une cohorte	Suivi à deux mois de 129 patients mis sous BZD, ambulatoires issus d'une cohorte de sujets ≥ 60 ans inclus	Interviews téléphoniques Consommation de BZD Qualité de sommeil (Pittsburg Sleep Quality Index) Dépression	Poursuite de consommation quotidienne de BZD deux mois après la prescription initiale, comparaison des 2 groupes	Étude des caractéristiques cliniques des sujets consommant quotidiennement des BZD	Comparaison de groupes (χ^2 et test T)	30 % consommement des BZD au moins une fois par jour Score pittsburg	P = 0,18 P = 0,72	Les auteurs concluent que les prédicteurs les plus puissants sont l'âge élevé, et le nombre de cp délivrés

Tableau 3. Facteurs associés à l'usage prolongé des BZD

Auteur Année, pays	Design	Échantillon	Procédures diagnostiques	Critères de jugement	Objectif	Statistiques	Résultats	Commentaires
		dans un programme de prise en charge de soins	(Check list depression scale, Structured Clinical Interview for DSMIV)				SCL dépression	mais pas de tests rapportés

MCMII : *Million Multiaxial Inventory* : inventaire de 175 questions à réponse dichotomiques (oui/non) évaluant les caractéristiques psychologiques ; réparties en 20 échelles cliniques différentes regroupées en 4 catégories : personnalité, personnalités pathologiques sévères, syndromes cliniques et syndromes cliniques sévères), score seuil est de 75 pour la normalité, un score seuil de 85 et plus traduit un trouble avéré.

EVA (10) : échelle visuelle analogique en 10 points.

Risques de la consommation des BZD et bénéfices de l'arrêt

Plusieurs études épidémiologiques suggèrent une augmentation du risque de chute, de fracture, d'accidents de voitures et de détérioration des fonctions cognitives chez les personnes âgées exposées aux BZD. Ce chapitre évalue ces risques en appliquant les critères de causalité proposés par Bradford Hill : force de l'association, séquence temporelle, facteurs confondants, relation effet-dose, plausibilité biologique. La synthèse de cette évaluation est présentée dans le *tableau 4*.

Dans une étude récente (2), 83 professionnels de santé, dont 72 médecins généralistes et 192 patients ont été interrogés après l'arrêt des BZD. Les patients étaient âgés de plus de 65 ans, et avaient des prescriptions de BZD au long cours (60 % depuis plus de 10 ans).

À la question quels sont les avantages d'arrêter les BZD ? Les patients qui avaient arrêté répondaient plus souvent « amélioration de la mémoire », « avoir des pensées plus claires », « avoir un sommeil naturel », « réduire le nombre de médicaments consommés ». Pour les praticiens, les bénéfices attendus de l'arrêt des BZD étaient la réduction des chutes pour 57 % des praticiens, l'amélioration du sommeil pour 25 % et une meilleure qualité de vie pour 18 %.

L'analyse de la littérature a permis d'identifier des études qui évaluaient le bénéfice potentiel de l'arrêt ou la réduction de la consommation de BZD par les patients âgés sur le risque de fracture, d'altération des fonctions cognitives, la qualité de vie, la qualité du sommeil. Les données de ces études sont résumées dans le *tableau 9*.

1. Risques de chutes et de fractures

1.1. Association entre consommation de BZD et risque de chute

L'analyse de la littérature a permis d'identifier 11 articles ayant évalué l'association entre l'exposition aux BZD et le risque de chute chez les patients âgés :

- 6 études de cohorte (34-39) ;
- 4 études cas témoins (40-43) ;
- 1 méta-analyse (44).

Les principaux résultats de l'analyse de ces articles sont résumés dans le *tableau 5*.

► Qualité des données recueillies

Pour les études cas-témoins, les patients étaient interrogés par des médecins ou des infirmiers spécifiquement formés. La définition de la chute était standardisée. Les données étaient toutes extraites des dossiers médicaux informatiques, et le recueil était standardisé. Les sujets-témoins étaient tirés au sort à partir de registres nationaux.

Pour les études de cohorte, les bases de données étaient issues des bases de santé du pays. Les patients non exposés étaient sélectionnés à partir de registres nationaux. Les informations recueillies auprès du patient étaient standardisées.

Pour la méta-analyse, les bases de données interrogées, les dates de recherche, les mots-clés étaient précisés. Les critères de sélection des études étaient donnés. Les qualités méthodologiques de chacune des études incluses étaient explicitées.

► Force de l'association et reproductibilité des résultats

- La méta-analyse de Leipzig et al. (44) incluait 5 653 patients. Ils montraient une augmentation de 48 % du risque de chute chez les consommateurs de BZD par rapport aux non-consommateurs (odds ratio (OR) = 1,48 ; IC95 % 1,23 – 1,77) ;
- Les 4 études cas-témoins sélectionnées montraient toutes une augmentation du risque de chute chez les consommateurs de BZD. Le OR variait de 2,3 à 2,7. La seule étude qui différenciait homme/femme, montrait un risque majoré pour les hommes (RR = 3,3) versus 1,5 pour les femmes ;

- Toutes les études de cohorte montraient une augmentation du risque de chute chez les usagers de BZD, les OR variaient entre 1,7 et 4,0. Les sédatifs semblaient avoir plus de risque que les tranquillisants (respectivement, 4,0 versus 2,5). Le risque de chute était d'autant plus élevé que les patients étaient âgés (OR = 2,2 à 2,7 pour les plus de 80 ans).

► Séquence temporelle clairement établie

Dans toutes les études, toute prise de BZD postérieure à la chute entraînait une exclusion du sujet. Pour toutes les études, la date de référence était le jour de la chute.

► Facteurs de confusion pris en compte

Les facteurs de confusion pris en compte dans les études étaient :

- variables sociodémographiques : âge, sexe, niveau socio-économique ;
- pathologies somatiques pouvant entraîner une chute : athérosclérose, cancer, arythmie, diabète, problèmes cardiaques, hypertension, problèmes pulmonaires ;
- autres médicaments : neuroleptiques, antidépresseurs, antihypertenseurs, diurétiques ;
- autres consommations de substances dont alcool.

► Relation dose-effet ?

Une seule étude cas-témoin regardait spécifiquement le risque de chute, en fonction du nombre de BZD et la demi-vie des BZD. Ce risque était d'autant plus grand que le sujet prenait plus d'une BZD (RR = 15) (42).

► Impact de la demi-vie d'élimination ? Impact de la durée d'usage de BZD ?

Demi-vie

- Une étude cas-témoins (42) montrait une augmentation importante du risque de chute chez les patients qui prenaient des BZD à demi-vie longue (OR = 9,5). Cependant, cette étude incluait des sujets de plus de 85 ans (Caramel *et al.* (42)) ;
- Les études étaient disparates quant à l'impact de la demi-vie des BZD ;
 - deux études soulignaient un risque plus fort si la demi-vie était courte (OR = 1,9 si < 6 heures, OR = 1,4 à 1,8 si demi-vie entre 12 – 24 heures), le risque n'atteignant pas le seuil de significativité si la demi-vie était supérieure à 24 heures (34,36),
 - deux autres études (37,38) montraient un risque plus élevé si la demi-vie était longue (OR = 1,3 si demi-vie courte versus OR = 1,7 si demi-vie longue). Mais pour une des études, le temps d'élimination demi-vie longue/demi-vie courte n'était pas précisé. Dans une étude (37), en séparant les chutes durant la journée des chutes ayant eu lieu la nuit, les auteurs montraient que la prise de BZD de demi-vie inférieure à 12 heures augmentait le risque de chute pendant la nuit (OR = 2,8).

Durée d'exposition

- Pour les études de cohorte, un primo-usage de BZD ou un usage récent de BZD (dans les 7 jours précédant la chute) augmentaient encore plus ce risque de chute (OR de 2,0 à 3,6) que des usages réguliers ou supérieurs à 30 jours (OR de 1,3 à 2,4).

► Profil de sujets à fort risque ?

Les patients plus âgés (> 80 ans) et les patients prenant des BZD depuis moins d'une semaine étaient plus à risque de chuter.

► Biais potentiels à prendre en compte ?

Les études ne distinguaient pas les chutes diurnes des chutes nocturnes. L'heure de prise de BZD n'était pas prise en compte. L'association de plusieurs pathologies somatiques pouvant conduire à une chute n'était pas explorée.

1.2. Association entre consommation de BZD et risque de fracture

L'analyse de la littérature a permis d'identifier 13 articles ayant évalué l'association entre l'exposition aux BZD et le risque de fracture chez les patients âgés :

- 5 études de cohorte (45-49) ;
- 6 études cas-témoins (50-55) ;
- 1 méta-analyse (56) et 1 revue de la littérature (57).

Les principaux résultats de l'analyse de ces articles sont résumés dans *le tableau 3*.

► **Qualité des données recueillies ?**

Pour les études cas-témoins, les sujets étaient interrogés par des médecins ou des infirmiers spécifiquement formés. La définition de la chute était standardisée. Les données étaient toutes extraites des dossiers médicaux informatiques, et le recueil était standardisé. Les témoins étaient tirés au sort à partir de registres nationaux. Les consommations de BZD étaient documentées par questionnaires, dossiers cliniques et dosages biologiques.

Pour les études de cohorte, les bases de données étaient issues des bases de santé du pays. Les sujets non exposés étaient sélectionnés à partir de registres nationaux. Les informations recueillies auprès du sujet étaient standardisées.

Pour la méta-analyse, les bases de données interrogées, les dates de recherche, les mots-clés étaient précisés. Les critères de sélection des études étaient définis. Les qualités méthodologiques de chacune des études incluses étaient explicitées. Les biais de publication étaient évalués par le test de Egger ($p = 0,187$, soit une absence de biais).

► **Force de l'association et reproductibilité des résultats ?**

- La méta-analyse de Takkouche *et al.* (56) incluait 23 études : 16 cas-témoins et 7 études de cohorte. Ils montraient que les patients qui consommaient de BZD avaient 34 % plus de risque de fracture (OR = 1,34, IC95 % 1,24 – 1,45). Les deux études qui évaluaient le risque de fracture chez des patients qui consommaient du zopiclone ou zolpidem montraient un risque augmenté non significatif entre les consommateurs par rapport aux non-consommateurs (OR = 1,28, IC95 % 0,88 – 1,85) ;
- Trois études cas-témoins sélectionnées sur 5 montraient une augmentation du risque de fracture chez les patients usagers de BZD : le RR variait de 1,4 à 1,6 (50,53,55). Cependant, dans l'étude de Hoffmann *et al.* (55), le pourcentage de chute qui pourrait être évité si les sujets n'avaient pas fait usage de BZD était très faible (PAR = 0,55 %, IC95 % 0,05 – 1,06) ;
- Deux études cas-témoins ne montraient pas d'association entre la prise de BZD et le risque de fracture (51,52). Cependant, dans ces deux dernières études, des analyses en sous-groupe avaient montré une augmentation du risque pour les BZD non-oxydative (lorazepam, oxazepam, temazepam) avec un OR = 1,18 (IC95 % 1,03 – 1,36) (51). De même, Pierfitte *et al.* (52) avaient montré une augmentation de 80 % si le patient prenait du lorazepam (OR = 1,8, IC95 % 1,1 – 3,1) ;
- Une étude cas-témoins (54) avait regardé spécifiquement le risque de chute associé à la prise de zolpidem. Elle montraient une augmentation du risque (OR = 1,95, IC95 % 1,09 – 3,51) ;
- Parmi les 5 études de cohorte, 3 montraient une association entre consommation de BZD et risque de fracture (OR de 1,24 à 1,38) (47-49). Cependant, Tamblyn *et al.* (49) ne montraient une augmentation du risque que pour certaines BZDs (temazepam, oxazepam, lorazepam, flurazepam, chlordiazepoxide).

► **Séquence temporelle clairement établie ?**

Pour toutes les études, la consommation de BZD avait précédé la chute ayant entraîné la fracture.

► **Facteurs de confusion pris en compte ?**

Les facteurs de confusion pris en compte dans les études étaient :

- variables sociodémographiques : âge, sexe, niveau socio-économique ;
- posologie de BZD et durée de la consommation de BZD avant la fracture ;
- pathologies somatiques pouvant entraîner une chute : athérosclérose, cancer, arythmie, diabète, problèmes cardiaques, hypertension, problèmes pulmonaires ;
- autres médicaments : neuroleptiques, antidépresseurs, antihypertenseurs, diurétiques ;
- autres consommations de substances dont alcool.

► Relation dose-effet ?

Deux études cas-témoins (50,52) avaient montré une augmentation du risque de fracture si les patients consommaient plus de 2 BZD (OR = 2,1 à 2,5). Herings *et al.* (50) avaient mis en évidence une relation dose-effet quelle que soit la demi-vie des BZD.

► Impact de la demi-vie d'élimination et de la durée d'usage de BZD

Demi-vie

- Une étude cas-témoins montrait une augmentation de risque de fracture de 50 % si les patients avaient consommé des BZD à demi-vie courte (53) ;
- Quatre études de cohorte sur 5 ne montraient aucune association entre la demi-vie des BZD et le risque de fracture. Wagner *et al.* (47) montraient que les patients prenant des BZD de demi-vie courte avaient une augmentation de risque de fracture de 27 % *versus* 24 % pour toutes BZD confondues (demi-vie courte : IRR = 1,27 [IC95 % 1,01 – 1,59]).

Durée d'exposition

- Trois études cas-témoins (50,53,55) ont montré que les sujets consommant des BZD depuis 1 semaine ou moins avaient un risque de fracture encore plus important (OR de 2,0 à 3,6) que des consommateurs réguliers ou depuis plus de 30 jours (OR de 1,6 à 1,8). Ce risque augmentait cependant pour une des études (53) si la consommation de BZD était de plus de 30 jours (OR = 1,8), alors que ce risque était de 1,6 pour les consommations de 2 semaines, et qu'il n'y avait pas d'association entre si l'usage était de 2 à 4 semaines ;
- Une étude de cohorte (47) avaient retrouvé des résultats similaires, à savoir 2 premières semaines de primoprescription de BZD : IRR = 2,05 (IC95 % 1,28 – 3,28), entre semaines 2 – 4 postinduction BZD : IRR = 1,88 (IC95 % 1,15 - 3,07), usage de BZD continue : IRR = 1,18 (IC95 % 1,03 – 1,35).

► Plausibilité biologique de l'association

L'analyse de la littérature n'a pas identifié d'études qui évaluaient spécifiquement la plausibilité biologique de l'association entre la consommation de BZD et le risque de fracture.

► Profil de sujets à fort risque

Les sujets prenant certaines BZD (témazépam, oxazépam, lorazépam, flurazépam, chlordiazépoxide), et les sujets en début de traitement BZD auraient un risque accru de fracture. Cependant, d'autres études sont nécessaires pour confirmer ou infirmer ces observations.

► Biais potentiels à prendre en compte

Les résultats contrastés de ces études peuvent venir du fait que les consommations de BZD étaient souvent renseignées par interrogatoire par le sujet lui-même. Une seule étude (52) validait cette consommation par un dosage biologique. Comme les échantillons sont constitués de personnes âgées, on ne peut exclure des troubles cognitifs qui conduiraient à une surestimation ou une sous-estimation du risque de fracture associé à la prise de BZD.

1.3 Bénéfice de l'arrêt des BZD sur le risque de fracture

L'analyse de la littérature a permis d'identifier une étude (58), dont l'objectif était de répondre à cette question.

En 2007, Wagner *et al.* (58) ont publié une étude quasi-expérimentale, dont l'objectif était d'évaluer l'impact d'une politique de réduction de la consommation de BZD chez les patients de plus de 65 ans sur le taux de fracture du col du fémur. Au total, 51 529 patients ont été inclus dans le groupe-intervention contre 42 029 dans le groupe-sans intervention. Une comparaison avant/après dans le groupe-intervention, une réduction de 60 % de la consommation de BZD a été observée chez les femmes et une réduction de 58 % chez les hommes. Dans le groupe-contrôle, la consommation de BZD est restée constante au cours du temps. À 21 mois postintervention, L'incidence cumulée de fracture du col du fémur n'était pas différente entre les deux groupes (*tableau 9*).

1.4 Synthèse

Les données montrent que la consommation de BZD par les patients âgés augmente le risque de chute. Plus le patient est âgé, et plus le risque de chute est élevé. Plus la prise de BZD est nouvelle, et plus le risque de chute est élevé. Les patients prenant des BZD depuis moins de 7 jours ont plus de risque de chute que les patients ayant une consommation régulière de BZD.

L'impact de la demi-vie des BZD sur le risque de chute est à examiner dans d'autres études, puisque les études actuelles sont contradictoires. D'autres études sont nécessaires pour examiner une relation dose-effet.

L'augmentation du risque de fracture lors de la prise de BZD n'est pas clairement établie. Ce risque semble être plus élevé en début de traitement par BZD. La seule étude dont nous disposons actuellement qui a évalué l'impact de l'arrêt des BZD sur le risque de fracture du col ne met pas en évidence un effet sur le risque de fracture.

2 Risque d'altération des fonctions cognitives

2.1 Association entre consommation de BZD et altération des fonctions cognitives

L'analyse de la littérature a permis d'identifier 3 études ayant évalué l'association entre l'exposition aux BZD et le risque de troubles cognitifs chez les patients âgés :

- 2 méta-analyses (59,60) ;
- 1 revue de littérature (61) de six études épidémiologiques.

Les principaux résultats de l'analyse de ces articles sont résumés dans *le tableau 7*.

► Quelle est la qualité des données recueillies ?

Les études analysées montrent une grande hétérogénéité de méthodologie, aussi bien dans le recrutement des patients que dans l'évaluation des troubles cognitifs. Les résultats sont de ce fait non comparables, d'où une difficulté à reproduire les résultats et à les comparer.

Les méta-analyses et revues de littérature ont suivi une procédure adaptée. Mais les conclusions sont sujettes à caution puisqu'elles ne tiennent compte que des résultats publiés dans les revues indexées ; les résultats ou études négatives non publiées ne sont donc pas pris en compte.

Les études cas-témoins analysent les modifications de scores de tests neuropsychologiques et l'amélioration de certaines fonctions cognitives après sevrage.

► Quelles sont la force de l'association et la reproductibilité des résultats ?

- La méta-analyse de Glass *et al.* (59) a repris 10 études (712 patients) qui montraient une altération des fonctions cognitives plus importante avec les hypnotiques sédatifs qu'avec le placebo (OR = 4,78 IC95 % : 1,47 – 15,47). Les pertes de mémoire ont été rapportées avec les vieux hypnotiques (Triazolam) et les nouvelles molécules comme le Zolpidem ;
- La méta-analyse de Barker *et al.* (60) reprend 13 études où sont étudiés au moins un des douze domaines cognitifs préalablement déterminé chez des patients consommateurs de BZD, jeunes (âge moyen 47,6 ans) qui sont soit rétrospectives, soit croisées. Deux études sont intrasujets, dans 6/13 études, les patients sous BZD sont matchés. Les groupes-contrôles ne sont pas définis. Dans cette méta-analyse, les 12 dimensions cognitives sont altérées par la prise de BZD (poids moyen 0,74). Les principales atteintes concernent : la rapidité des processus sensoriels et psychomotrice, la mémoire non verbale, les activités visuospatiales, la résolution de problème ;
- La revue de littérature de Verdoux *et al.* (61) rapporte les résultats de 6 études épidémiologiques analysant l'association de troubles cognitifs et la prise de BZD ancienne (chronique), récente ou ponctuelle ; les suivis sont de 3 à 8 ans ;
 - dans deux études, il n'y a pas d'association entre troubles cognitifs et prise de BZD. L'une rapporte même un risque diminué de troubles cognitifs chez les patients consommateurs chroniques ou ponctuels comparés aux consommateurs récents (OR = 0,2). Le risque de démence est plus important le groupe non-consommateurs que dans le groupe de

consommateurs (23 % versus 9 %). Les patients avec démence étaient exclus (critères DSMIIIIR) *a priori* (1/6 études) ou *a posteriori* (5/6),

- une étude montre une association nulle,
- trois études montrent une association positive de risque de survenue de trouble cognitif chez le consommateur actuel (OR = 2,0), chez le consommateur chronique (63 patients/126 patients contrôles matchés). De même, le risque de survenue de démence apparaît plus important chez le consommateur de BZD chronique ou récent.

► Est-ce que les facteurs de confusions importants ont été pris en compte ?

La définition des effets cognitifs des BZD est très variable selon les études. La méta-analyse de Glass *et al.* (59) ne considère que les effets secondaires rapportés à type de trouble de mémoire (sans précision), de confusion et de désorientation. Verdoux *et al.* (61), et Barker *et al.* (60) rapportent des résultats de tests ou de déficit d'un domaine cognitif.

Les études ne précisent pas les pathologies associées (en dehors de l'exclusion des démences diagnostiquées pour certaines) ou celles ayant conduit à la prescription de BZD : il est donc impossible de confirmer que les effets cognitifs relevés soient uniquement liés à la prise de BZD (effet confondant des troubles cognitifs de l'anxiété, de la dépression, etc.). La même remarque s'applique aux traitements (en particulier anticholinergiques) qui peuvent provoquer des troubles cognitifs ou confusions.

Le vieillissement est associé à des modifications du fonctionnement cognitif, variables d'un sujet à l'autre, variable en fonction de l'âge et du niveau socio-éducatif. Ces variations interindividuelles sont responsables de résultats hétérogènes dans les études d'atteintes mnésiques du sujet âgé sain, (cf. Quevillon et Bédard (62) et Curran *et al.* (63)) d'autant plus que certains troubles mnésiques, même isolés et sans retentissement sur la vie quotidienne, peuvent évoluer vers une démence indépendamment des traitements associés.

► Existe-t-il une relation dose – effet ?

Les études ne permettent pas de répondre à cette question.

► Quel est l'impact de la demi-vie d'élimination ? de la durée d'exposition ?

Les études ne permettent pas de répondre à cette question.

► Quelle est la plausibilité biologique de cette association ?

Les études ne permettent pas de répondre à cette question.

► Existe-t-il un profil de patient à fort risque ?

Les études ne permettent pas de répondre à cette question.

► Existe-t-il des biais potentiels à prendre en compte ?

La méta-analyse de Glass *et al.* (59) montre que les études retenues avaient inclus des patients *a priori* sans trouble cognitif, bien que la majorité des auteurs ait estimé que les patients inclus n'avaient pas de troubles cognitifs antérieurs, aucune échelle validée (telle que le MMSE) n'a été utilisée pour l'attester (certains patients avec troubles cognitifs ont donc pu être inclus. De plus, les effets cognitifs ne sont évalués qu'à travers des effets secondaires (troubles mémoires, non quantifiés, confusion, désorientation) peu fiables et non représentatifs.

Les méthodologies des études diffèrent, et sont donc difficilement comparables. Les BZD impliquées ne sont pas précisées, si bien que l'influence des propriétés pharmacologiques en termes de demi-vie et de doses ne sont pas pris en compte.

Il en est de même sur le moment de l'évaluation de la mémoire par rapport à la prise. De plus, toutes les mémoires ne sont pas atteintes de façon identique : la mémoire épisodique (mémoire autobiographique contenant les expériences vécues et les histoires personnelles) est la plus atteinte par les BZD (62) ; elle est évaluée par des tests spécifiques.

Les études ne précisent pas les pathologies associées (en dehors de l'exclusion des démences diagnostiquées pour certaines) ou celles ayant conduit à la prescription de BZD : il est donc impossible de confirmer que les effets cognitifs relevés sont uniquement liés à la prise de BZD

Les résultats sont difficiles à comparer en raison d'objectifs d'étude différents (effet sous BZD ou après sevrage aux BZD), des populations recrutées dans des conditions différentes (recueils de pharmacie, volontaires pour sevrages, médecine ambulatoires, maison de retraite, etc.), de domaines cognitifs explorés différents et par des tests différents.

2.2 Bénéfices à l'arrêt des BZD sur les fonctions cognitives et la qualité du sommeil

L'analyse de la littérature a identifié 4 études qui évaluaient l'impact de l'arrêt des BZD sur les fonctions cognitives. Les données de ces articles sont résumées dans le *tableau 9*

Salzman *et al.* (64) avaient publié une étude cohorte comparative, dont l'objectif était d'évaluer l'impact du sevrage aux BZD sur la mémoire chez les personnes âgées consommant les BZD au long cours. Vingt-cinq patients de moyenne d'âge 86 ans, avec une durée moyenne de consommation de BZD de 19 mois ont été inclus. À 1 an postintervention, il n'y avait pas de différence entre les groupes sur la qualité du sommeil. On observait une amélioration aux tests de mémoire, de vigilance dans le groupe-intervention par rapport au groupe-contrôle.

L'étude de Curran *et al.* (63) montre également une amélioration à 6 mois et 24 mois des fonctions cognitives et psychomotrices, chez les patients qui ont eu un sevrage aux BZD par rapport aux patients non sevrés.

L'étude de Barker *et al.* (65) a analysé 20 patients âgés ayant arrêté la consommation de BZD depuis au moins 6 mois. Ces patients sont matchés sur âge et niveau socio-éducatif avec le double de témoins (50 % non preneurs de BZD non anxieux, 50 % non preneurs de BZD anxieux). Les sevrés sont plus performants que les sujets anxieux et non anxieux, notamment sur la mémoire verbale, les performances motrices et certaines tâches de mémoire non verbale ($p < 0,001$). Les sujets inclus dans l'étude sont des adultes d'âge moyen de 49 et 50 ans, selon les groupes.

Dans une revue de la littérature, Ashton (16) rapportait que l'arrêt des BZD entraînait une amélioration des fonctions cognitives et une performance psychomotrice, sans détérioration de la qualité du sommeil.

► Résumé de la littérature

Les résultats des études, qui ont évalué l'association entre consommation de BZD et augmentation de l'incidence des troubles cognitifs chez les personnes âgées, sont contradictoires :

La méta-analyse de Glass *et al.* (59) rapporte un réel effet des BZD sur les altérations cognitives chez les sujets âgés, mais l'évaluation des troubles cognitifs se fait sur la base d'effets secondaires non quantifiés (confusion, désorientation ou troubles mémoire) ;

La revue d'études épidémiologiques de Verdoux *et al.* (61), retrouve des résultats totalement contradictoires (association négative pour 2 études, absence d'association pour deux études, association positive pour 3 études). Les associations sont positives pour le consommateur chronique et le consommateur récent de BZD. Dans cette revue, les troubles démentiels ont été éliminés par examen clinique (DSMIIIR) dans 2/6 études. Les sujets présentaient au moins un trouble à un test cognitif. Mais les tests employés étant très différents d'une étude à l'autre, il est impossible de préciser le type de troubles cognitifs, et de comparer les résultats de ces études entre elles ;

Barker *et al.* (60) ont proposé une méta-analyse chez des sujets plus jeunes : âge maximum 75 ans). Toutes les études ont de faibles échantillons. L'intérêt est d'avoir distingué 12 domaines cognitifs évalués par dans une ou plusieurs études et de rechercher les domaines les plus affectés par la prise de BZD : par ordre décroissant processus sensoriel (-1,3) ; rapidité psychomotrice

(-0,99) ; mémoire non verbale (-0,91) ; les tâches visuospatiales (-0,86) ; vitesse de réaction (-0,72) ; résolution de problème (-0,68) ; attention/concentration (-0,67) ; mémoire verbale (-0,66) ; tests d'intelligence générale (-0,64). L'effet des BZD sur la mémoire verbale est le plus important dans l'étude dont les consommations sont supérieures à 8 ans, évoquant la possibilité que l'effet délétère cognitif des BZD augmente avec la durée de prise.

Une remarque importante est qu'aucune étude de la littérature n'avait analysé l'association entre l'exposition aux BZD et le risque d'altération cognitive dans la population âgée présentant une démence.

2.3 Synthèse

Les données de la littérature montrent qu'il existe des altérations des fonctions cognitives (psychomotrices et mnésiques) chez les sujets sous BZD comparés à des sujets non-consommateurs. Le sevrage au BZD a montré une amélioration des performances cognitives à 24 semaines se poursuivant à 52 semaines. Toutefois à 6 mois, les performances restent inférieures à celles de témoins indemnes de BZD avec et sans anxiété. Chez les patients qui ont arrêté ou réduit la consommation BZD, les données suggèrent une amélioration des performances cognitives à 24 semaines se poursuivant à 52 semaines. La mise en place des études supplémentaires pour confirmer ces hypothèses est nécessaire.

3 Risque d'accidents de la voie publique

3.1 Association entre BZD et risque d'accidents de la voie publique

L'analyse de la littérature a permis d'identifier 2 études de cohorte comparatives, ayant évalué l'association entre l'exposition aux BZD et le risque d'accidents de voiture chez les patients âgés :

- 1 cas-témoin nichés dans une cohorte ;
- 2 études observationnelles ;
- 1 revue de littérature.

Les principaux résultats de l'analyse de ces articles sont résumés dans *le tableau 5*.

► Quelle est la qualité des données recueillies ?

La plupart des recueils de données ont été faits à partir de dossiers administratifs (prescriptions enregistrées en pharmacie, données de police, recensement des services d'urgences, avec les avantages (données exhaustives) et inconvénients (données imprécises sur les sujets) liés à ces méthodologies.

► Est-ce que la séquence temporelle a été clairement établie ?

La plupart des études se basent sur des données recueillies d'après des prescriptions enregistrées en pharmacie. Il est donc impossible de s'assurer de la prise de BZD le jour de l'accident, de la dose absorbée ou du délai entre l'heure de la prise et l'accident.

► Quelles sont la force de l'association et la reproductibilité des résultats ?

Deux études ont mis en évidence l'association entre BZD et accidents de voiture. Deux autres ne mettent pas en évidence cette association, l'une d'entre elle précisant même que cette association disparaît après 65 ans. L'effet moyen varie entre 28 % de risque en plus à 240 %. Cette disparité est liée en partie au mode de recrutement : soit accidents avec blessés (66), soit fréquentation des services d'urgences, soit décès suite aux accidents (67).

L'étude de Thomas (67) montre une association variant de OR = 1,45 à 2,4 entre la prise de BZD et la mortalité ou la fréquentation des services d'urgences après un accident.

L'étude de Hemmelgarn *et al.* (66) montre une augmentation du risque d'accident de 28 % lors de la prise de BZD à demi-vie longue (> 24 heures).

L'étude de Leveille *et al.* (68) ne retrouve pas d'association évidente entre la prise de BZD et le risque d'accident. Toutefois, l'étude est limitée par la non-connaissance exacte de la prise quotidienne de produit, et donc de la prise le jour de l'accident.

Dans l'étude de Barbone *et al.* (69), le risque d'accident lié aux BZD est non significatif chez les sujets de plus de 65 ans (OR = 0,93 ; IC95 % : 0,53 – 1,66), alors qu'il l'est pour les moins de 45 ans (OR = 2,66 ; IC95 % : 1,35 – 5,25 pour les < 30 ans ; OR = 2,18 ; IC95 % : 1,30 – 3,64).

► Est-ce que les facteurs de confusions importants ont été pris en compte ?

Aucune étude ne tient compte de l'indication initiale des BZD. Il est donc impossible de distinguer ce qui relève de l'effet de la BZD et ce qui relève du motif de prescription dans la survenue de l'accident de voiture.

Il est impossible de distinguer ce qui relève de l'effet propre des BZD dans les accidents et ce qui relève des facteurs du vieillissement (exemple le ralentissement psychomoteur et les troubles de l'attention divisée) ; des comorbidités associées (troubles cardiovasculaires, troubles visuels, auditifs, ostéoarticulaires, neurologiques, cognitifs, dépressifs, etc.).

Seule l'étude de Leveille *et al.* (68) tient compte de certaines comorbidités (notamment le diabète et la prise de traitement antidiabétiques oraux ou d'insuline), mais n'apporte pas de précision sur d'autres facteurs visuels, auditifs ou neurologiques.

► Existe-t-il une relation dose – effet ?

L'étude de Ray *et al.* (70) rapporte un risque d'accident multiplié par 2,4 pour des fortes doses de BZD, c'est-à-dire supérieures ou égales à 20 mg équivalent diazépam.

Dans l'étude observationnelle de Johansson *et al.* (71), 27 % des patients morts dans un accident de voiture et prenant des drogues dangereuses pour la conduite avaient des taux sanguins anormalement élevés de produit.

► Quel est l'impact de la demi-vie d'élimination ? De la durée d'exposition ?

Demi-vie

- Dans l'étude de Thomas (67), la demi-vie des BZD semble jouer un rôle puisque le risque d'accident (avec au moins une personne blessée) varie de 1,26 à 1,45 pour les BZD à demi-vie longue, et de 0,91 à 1,04 pour les BZD à demi-vie courte ;
- Dans l'étude de population cas-témoins de Hemmelgarn *et al.* (66), les BZD à demi-vie longue sont significativement associées au risque d'accidents avec blessés (OR = 1,28 ; IC95 % : 1,12 – 1,45) ; par contre il n'y a pas d'association significative avec les BZD à demi-vie courte inférieure à 24 heures ;
- L'étude en *cross over* de Barbone *et al.* (69) retrouve que les BZD à demi-vie longue sont associées à un risque augmenté d'accident de voiture (OR = 2,03 ; IC95 % 1,41 – 2,93). L'étude distingue les hypnotiques des anxiolytiques. Les patients sous hypnotiques à durée de vie courte (14 sujets sous Zopiclone) ont un risque élevé d'accident (OR = 4,00 ; IC95 % 1,31 – 12,2), ce qui n'est pas le cas des hypnotiques intermédiaires ou à longue demi-vie. Le risque d'avoir un accident est de 3,75 accidents par 1 000 patient-années d'exposition.

Durée de l'exposition

- Dans l'étude de Thomas (67), la durée de prescription semble jouer un rôle puisque les sujets prenant des hypnotiques et anxiolytiques depuis deux semaines ou moins, ont plus de risque d'accident que ceux prenant des BZD depuis 2 à 4 semaines (pour les hypnotiques < 2 semaines : OR = 6,5 [IC95 % : 1,9 – 22,4] ; < 4 semaines OR = 3,9 [IC95 % : 1,9 – 8,3] ; pour les anxiolytiques, respectivement : OR = 5,6 [IC95 % : 1,7 – 18,4] et 2,5 [IC95 % : 1,2 – 5,2]) ;
- Dans l'étude de Hemmelgarn *et al.* (66), la durée d'exposition joue aussi un rôle puisque les risques d'accidents avec blessure sont plus importants pour les sujets âgés prenant des BZD depuis moins de 7 jours (OR = 1,45 ; IC95 % : 1,04 – 2,03) ou depuis plus de 60 jours (OR = 1,26 ; IC95 % : 1,09 – 1,45).

► Quelle est la plausibilité biologique de cette association ?

La plausibilité de l'association est faible en raison des nombreux biais.

► Existe-t-il un profil de patient à fort risque ?

Il existe très peu d'arguments pour répondre à cette question en raison de nombreux facteurs confondants. Toutefois la prise associée de BZD et d'alcool montre une augmentation du risque d'accident multiplié par 8,5 dans l'étude de Barbone *et al.* (69), mais échantillon très faible ($n = 7$) ; et multiplié par 7 dans la revue de littérature de Thomas (67).

► Existe-il des biais potentiels à prendre en compte ?

Dans aucune étude il n'est possible de préciser la prise réelle de BZD le jour de l'accident : les prises étaient évaluées sur la base de prescriptions délivrées en pharmacie (66,67) ; l'observance du patient n'était pas non plus prise en compte.

Les études ne distinguaient pas toujours les accidents liés aux BZD seules, à celles associées à d'autres traitements pouvant interférer avec le système nerveux central (SNC) ou encore avec une alcoolisation associée. Seuls Hemmelgarn *et al.* (66) prennent en compte, dans leur étude, les traitements depuis au moins 60 jours agissant sur le SNC (opioïdes, et autres analgésiques, antidépresseurs, antipsychotiques, autres tranquillisants, myorelaxants, lithium ; le score de maladie chronique).

3.2 Synthèse

L'association du risque d'accident de voiture avec les BZD est reconnue chez les jeunes conducteurs. Les résultats sont plus contradictoires chez les sujets âgés de plus de 65 ans en raison de nombreux facteurs confondants.

Les BZD à demi-vie longue sont plus souvent incriminées dans la survenue de ces accidents, de même que dans une étude sur les hypnotiques à demi-vie courte (le Zopiclone).

Concernant les posologies, une étude montre un risque plus important pour des doses de diazépam équivalentes supérieures ou égales à 20 mg/j.

L'alcoolisation associée à la prise de BZD est un puissant facteur de risque, même si dans les 2 études où il est quantifié le nombre de patients est faible.

Les résultats sont contradictoires en raison de nombreux facteurs confondants et de biais relevés inhérents à la méthodologie (prescriptions en pharmacie, mauvaise connaissance des prises réelles des sujets lors de leur accident) ; liés au terrain lui-même (comorbidités connues comme augmentant le risque d'accident).

4. Quels sont les bénéfices de l'arrêt de la consommation de BZD sur la qualité de vie ?

La recherche bibliographique a permis d'identifier 3 articles, dont l'objectif était d'évaluer l'impact de l'arrêt des BZD sur la qualité de vie, et qui ont été identifiés :

En 2003, Curran *et al.* (63) ont publié une étude randomisée en double insu, dont l'objectif était d'évaluer l'impact de l'arrêt des BZD sur la qualité de vie, les fonctions cognitives, la qualité du sommeil chez des patients âgés de plus de 65 ans, consommateurs à long terme de BZD (consommation continue sur plus de 6 mois). Cent trente-huit patients de moyenne d'âge 77 ans ont été inclus. Au total, 80 % des patients ont réussi à arrêter la consommation de BZD par un protocole de réduction progressive de dose. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes sur la qualité de vie mesurée à 6 mois et 1 an par le SF36 (*tableau 9*).

En 2004, Vormea *et al.* (72) ont publié une étude dont l'objectif était d'évaluer la variation du score de qualité-vie chez des patients qui avaient participé à un arrêt des BZD par TCC. Cette étude a montré une amélioration du score de qualité de vie chez les patients qui ont une réduction de plus de 50 % de la dose de BZD après 11 mois de suivi en moyenne (*tableau 9*).

En 2006, Oude Voshaar *et al.* (3) ont publié une étude dont l'un des objectifs était d'évaluer l'impact de l'arrêt des BZD sur la qualité de vie. Cent quatre-vingts patients de moyenne d'âge 63 ans, randomisés en 3 groupes, ont été inclus. À 18 mois postrandomisation, on n'observait pas de

modifications du score des différentes dimensions de la SF36 dans les différents groupes, et pas de différence entre les patients abstinents et les non abstinents (*tableau 9*).

4.1 Biais potentiels à prendre en compte.

L'interprétation de ces résultats des études sur la qualité de vie est assez difficile, compte tenu des échantillons de petite taille, des perdus de vue et du nombre de tests statistiques réalisés dans les études. D'autre part, l'étude de Vorms *et al.* (72) est réalisée dans une population en moyenne plus jeune, avec une consommation de dose importante de BZD et une codépendance à l'alcool pour 30 % des patients. Ceci réduit la généralité des résultats de cette étude. L'interprétation des résultats de ces études ne permet donc que de générer des hypothèses.

4.2 Synthèse

Les données actuelles suggèrent que l'arrêt de la consommation de benzodiazépine n'altère pas la qualité de vie des patients.

Propositions de recommandations :

La prise de BZD expose plus spécifiquement le patient âgé à des chutes (grade B) et à leurs conséquences, ainsi qu'à des altérations cognitives (grade C) et à des accidents de la voie publique, notamment s'il conduit (grade C).

L'arrêt progressif et encadré d'une BZD n'altère pas la qualité de vie (grade C) et peut améliorer certaines fonctions cognitives (grade C).

Les patients âgés prennent souvent des BZD 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 BZD et à son interruption.

Critères de causalité	Type d'étude	Risque de chute	Risque de fracture	Risque d'altération des fonctions cognitives	Risque d'accident de la voie publique
Reproductibilité	Cohortes	6 études : 6 études positives	5 études : 3 études positives, 2 études négatives	Revue de Verdoux <i>et al.</i> 3 études montrent une augmentation du risque	2 études montrent une augmentation du risque
	Cas-témoins	4 études : 4 études positives	6 études : 5 études BZD, 1 étude zolpidem 3 études positives/5 ; 2 études négatives 1 étude zolpidem positive	1 étude ne trouve pas d'association 2 études montrent une réduction du risque	2 études ne mettent pas en évidence une association
	Méta-analyses	1 étude : méta-analyse positive	1 étude : méta-analyse positive	1 méta-analyse montre une augmentation du risque	
Force de l'association	Cohorte	1,7 à 4,0	1,24 à 1,38		0,93
	Cas-témoins	2,3 à 2,7	1,4 à 1,6		1,45 à 2,4 à
	Méta-analyses	1,48	1,34	4,78	
Séquence temporelle		Établie	Établie	Pas claire	Pas claire
Relation dose – effet		4 études cas-témoins : - 2 études plus de risque si demi-vie courte - 2 études plus de risque si demi-vie longue	Cohorte : 4/5 pas association avec demi-vie Cas-témoins : 1/6 étude association avec demi-vie courte		
Plausibilité biologique					

Tableau 5. Études examinant l'association entre la consommation de BZD par les patients âgés et le risque de chute

Auteurs pays, année	Design	Échantillon	Exposés	Non exposés	Critères de jugement	Statistiques	Résultats (groupe, effet)
Leipzig <i>et al.</i>, États-Unis, 1999 (44)	Méta-analyse	Recherche Medline 1966-1996, études en anglais chez des sujets de 65 ans ou plus	Usage de psychotropes	Non-usage de psychotrope	Chutes	RC global : méthode Mantel-Haenszel	- Usage de BZD : RC = 1,48 (IC95 % 1,23 – 1,77) - Pas de différence selon demi-vie de BZD
Ryynänen, <i>et al.</i>, Finlande, 1993 (40)	Cas-témoins	Habitants de la ville de Poli (Sud-Ouest de la Finlande), nés en 1923 ou avant. Soigné dans un centre de soins pour chute entre septembre 1987 et août 1988 (65 ans ou plus)	Sujets soignés dans un centre de soins suite à une chute entre septembre 1987 et août 1988 (65 ans ou plus) n = 380, moyenne âge = 78,4 ans (ET = 6,4)	Sujets tirés au sort parmi les habitants de Poli et nés en 1923 ou avant, n'ayant pas fait de chute n = 342, moyenne âge = 73,1 ans (ET = 6,1), significativement plus jeunes que groupe exposé	Usage de psychotropes : questionnaires et dosage biologique (sérum)	-Régression logistique pas à pas descendante avec chute comme variable dépendante	- BZD plus souvent chez les sujets ayant chuté que chez les témoins (36,6 % vs 20,5 %) - Usage de BZD : RR = 3,3 (IC95 % 1,6 – 6,9) chez les hommes ; RR = 1,5 (IC95 % 1,3 – 2,2) chez les femmes
Gales et Ménard, États-Unis, 1995 (41)	Cas-témoins	Sujets hospitalisés de plus de 70 ans entre janvier 1990 et octobre 1991	100 sujets hospitalisés suite à une chute	100 sujets hospitalisés pendant la même période pour une autre raison que chutes	Examiner la relation entre chutes et prise de BZD, demi-vie, posologie, dose cumulée, fréquence d'usage	- Pearson ou test exact de Fisher - RC par méthode de Goodman & Kruskal	- Usage de BZD plus souvent chez les sujets ayant chuté que chez les témoins (40 % vs 20 %), RR = 2,67 (IC95 % 1,42 – 5,02) - Posologie BZD plus élevée chez sujets que témoins 15,0 mg équivalent diazépam vs 9,7 mg, NS
Frels <i>et al.</i>, Royaume-Uni, 2002 (43)	Cas-témoins	Sujets hospitalisés dans une des 7 cliniques du Yorkshire	181 sujets hospitalisés suite à une chute	181 sujets appariés sur l'âge aux sujets et hospitalisés le même jour mais pas suite à une chute	Évaluer la relation entre prise de BZD et chute	- Régression logistique et RC	- 46 % des sujets ayant chuté avaient consommé des BZD vs 27 % des témoins - prise de BZD : RR = 2,3 (IC95 % 1,4-3,7)
Neutel, <i>et al.</i>, Canada, 1996 (34)	Cohorte	Cohorte de 132 873 sujets de plus de 60 ans	Usagers de BZD, n = 81 032 (sédatifs, n = 35 308 ; tranquillisants, n = 45 724)	Non-usagers de BZD, n = 51 841	Calculer l'incidence des hospitalisations suite à des chutes et calculer les facteurs de risque associés chez les usagers de BZD vs les non-usagers	- Incidence pour 10 000 cas d'hospitalisation - RR - RC après ajustement sur âge, sexe, soins reçus, usage d'alcool, usage d'autres substances	- Incidence pour 10 000 : 26,2 pour BZD = sédatif, 12,1 pour BZD = tranquillisant vs 9,0 pour témoins - RR = 2,9 (différence risque = 17,2) pour BZD = sédatifs ; RR = 1,3 (différence de risque = 3,1) pour BZD = tranquillisant - Après ajustement : RC = 4,0 (IC95 % 2,4 – 4,6) pour BZD sédatifs ; RC = 2,5 (IC95 % 1,4 – 4,3) pour BZD = tranquillisant - Si BZD primoprescription et usage

Tableau 5. Études examinant l'association entre la consommation de BZD par les patients âgés et le risque de chute

Auteurs pays, année	Design	Échantillon	Exposés	Non exposés	Critères de jugement	Statistiques	Résultats (groupe, effet)
							depuis moins de 15 jours : RC = 3,6 (IC95 % 2,5 – 5,2) pour BZD sédatifs, RC = 2,6 (IC95 % 1,7 – 3,7) - RC = 3,4 pour flurazépam, 2,7 pour triazolam, 2,2 pour oxazépam, 2,0 pour lorazépam, 1,8 pour diazépam
Maxwell, et al., Canada, 1997 (35)	Étude prospective	Sujets inclus dans la base de données du système de santé de Saskatchewan entre 1979 et 1986	Sujets ayant eu des BZD prescrites pendant la période d'étude et hospitalisés suite à une chute, n = 273 043 (sédatifs, n = 97387 ; tranquillisants, n = 175 656)	Sujets usagers de BZD n'ayant eu aucune hospitalisation suite à une chute, n = 129 150	Hospitalisation suite à une chute	- Régression logistique : RC ajusté sur âge, sexe, autres médicaments, histoire d'usage d'alcool ou autres substances	- Incidence pour 10000 : pour les primo-usager de BZD 24,1 pour BZD = sédatif, 16,1 pour BZD = tranquillisant vs 6,8 pour témoins - Pour les usagers chroniques de BZD : Incidence pour 10 000 : 28,0 pour BZD = sédatif, 19,4 pour BZD = tranquillisant vs 9,7 pour témoins - Primo-usager : RC = 2,8 (IC95 % 2,2 – 3,6) pour BZD sédatifs, RC = 2,0 (IC95 % 1,5 – 2,6) pour BZD tranquillisants - Usagers de BZD réguliers : RC = 2,4 (IC95 % 1,5 – 3,6) pour BZD sédatifs, RC = 1,6 (IC95 % 1,0 – 2,6) pour BZD tranquillisants - Sujets de 70 ans ou plus ont plus de risque que les sujets de moins de 70 ans de chuter si usager de BZD primoprescription (RC = 2,9 pour BZD sédatifs et RC = 2,1 pour BZD tranquillisants) ; usagers réguliers (RC = 2,4 pour sédatifs et RC = 1,9 pour BZD tranquillisants)
Passaro, et al., Italie, 2000 (36)	cohorte	7 908 sujets inclus consécutivement dans une des 58 cliniques GIFA	Sujets ayant chuté au cours du suivi et consommé des BZD (n = 60)	Sujets ayant chuté au cours du suivi et n'ayant pas consommé des BZD (n = 114)	Association entre BZD et chute	Régression logistique multinomiale	Suivi de 8 mois en 1991 et 1993 - 174 sujets (2,2 %) avaient chuté, 114 ne prenaient pas de BZD - Chute usagers BZD vs non-usagers : RC = 1,7 (IC95 % 1,2 – 2,3) - Chute BZD demi-vie très courte, RC = 1,9 (IC95 % 1,03 – 3,3) - Chute BZD demi-vie courte, RC = 1,8 (IC95 % 1,2 – 2,8)

Tableau 5. Études examinant l'association entre la consommation de BZD par les patients âgés et le risque de chute

Auteurs pays, année	Design	Échantillon	Exposés	Non exposés	Critères de jugement	Statistiques	Résultats (groupe, effet)
Landi, et al., États-Unis, 2005 (38)	Étude prospective	2 854 sujets âgés recevant des soins à domicile 14 % (n = 396) étaient usagers de BZD	Sujets ayant chuté, n = 1 061	Sujets n'ayant pas chuté, n = 1 793	Évaluer l'association entre usage de médicaments psychotropes et les chutes	Régression logistique multinomiale	- Usagers BZD vs non-usagers : demi-vie longue RC = 1,45 (IC95 % 1,0 – 2,2) ; demi-vie courte RC = 1,32 (IC95 % 1,0 – 1,7)
Caramel et al., Pays-Bas, 1998 (42)	Étude cas-témoins Lettre à l'éditeur	Sujets de plus de 85 ans	Sujets usagers de BZD	Sujets non-usagers de BZD	Chutes	RR	- Une seule chute n'est pas associée à usage de BZD : RR = 0,9 (IC95 % 0,4 – 2,3) - Usage de 2 BZD : RR = 15,2 (IC95 % 3,4 – 67,8) - Usage BZD demi-vie longue : RR = 9,5 (IC95 % 1,5 – 60,0)
Pariente et al., France, 2005 (39)	Cohorte	Étude Paquid Suivi de personnes âgées	Usagers de BZD	Non usagers de BZD	Étudier l'association entre usage de BZD et chute	- Incidence : nb cas/an - régression logistique - Population attributable risk (PARs) estimé par régression logistique inconditionnelle	Suivi 10 ans - Incidence = 2,3/100 personnes-années - Usage de BZD : RC = 2,2 (IC95 % 1,4 – 3,4) pour sujets de plus de 80 ans, RC = 1,4 (IC95 % 0,9 – 2,1), NS, pour les sujets de moins de 80 ans - PAR = 28,4 % (IC95 % 15,1 – 41,7) pour sujets de plus de 80 ans

Auteurs Pays, année	Design	Échantillon	Exposés	Non exposés	Critères de jugement	Statistiques (Suivi	Résultats
Cumming et Le Couteur, Australie, 2003 (57)	Revue de la littérature Pas de méta- analyse	Études examinant la relation entre usage de BZD et fracture de la hanche Recherche Medline, janvier 1966- septembre 2002						<ul style="list-style-type: none"> - 11 études sélectionnées : 4 études cas-témoins en population hospitalisée, 6 études cas-témoins en population générale, 1 étude de cohorte - Pas d'association pour 4 études dont 3 en population hospitalisée - Si exclusion études en population hospitalisée : usage de BZD augmente de 60 % le risque de fracture - demi-vie des BZD n'influence pas de risque de fracture - Posologie de BZD élevée augmente risque de fracture. Une étude ne montre pas l'association avec BZD demi-vie courte
Takkouche et al., Espagne, 2007 (56)	Méta- analyse	23 études : 16 cas- témoin, 7 cohortes publiés entre 1987 et 2005	Exposition à toute substance psychotrope	Non-usagers de médicaments psychotropes	fractures	Méta-analyse : - RR global (fixe et random effect) et IC 95 % par pondération (inverse variance) de logRC ajusté pour études cas-témoins, ou logRR ajusté pour	NA	Chez les exposés BZD : risque modéré RR = 1,34, IC95 % 1,24 – 1,45. Pas de différence RR cas-contrôle vs cohorte, population générale vs hospitalisation, BZD

Tableau 6. Études examinant l'association entre la consommation de BZD par les patients âgés et le risque de fracture								
Auteurs Pays, année	Design	Échantillon	Exposés	Non exposés	Critères de jugement	Statistiques (Suivi	Résultats
						cohortes - <i>DerSimonian & Laird Q test</i> pour hétérogénéité des études - Variance totale expliquée par la variance entre les études (Ri statistique)		demi-vie longue vs BZD demi-vie courte - Chez les exposés Zopiclone et zolpidem : non significatif OR 1.28 (IC95 % 0,88 – 1,85)
Herings et al., Pays-Bas, 1995 (50)	Cas-témoins	493 sujets de 55 ans et plus admis à l'hôpital pour fracture du fémur suite à une chute entre 1986 et 1992 vs usager de BZD sans fracture (apparié sur âge, sexe, prescription de BZD)	n = 493 Fracture du fémur : BZD prescrites (base de données d'enregistrement des prescriptions sur l'ensemble du territoire) - Stratification sur demi-vie d'élimination des BZD (< 24h, > 24h) - Stratification sur la posologie quotidienne moyenne prescrite	n = 1 311 Non fracture du fémur et BZD prescrites (base de données d'enregistrement des prescriptions sur l'ensemble du territoire), n = 1 311 - Stratification sur demi-vie d'élimination des BZD (< 24h, > 24h) - Stratification sur la posologie quotidienne moyenne prescrite	493 sujets présentant une fracture du fémur : 20 sujets avaient 1 contrôle, 43 sujets avaient 2 contrôles, 430 avaient 3 contrôles	Régression logistique : RC ajusté sur des facteurs de confusion possible sur l'année précédente : prise autres médicaments, durée d'hospitalisation	NA	- RC = 1,6 (IC95 % 1,2 – 2,1) - Demi-vie courte : RC 1,5 (IC95 % 1,1 – 2,0) - Demi-vie longue : RC 1,3, IC95 % 0,7 – 2,4, NS) - Usage de plusieurs BZD : RC 2,5, IC95 % 1,3 – 4,9) - Risque plus important en début de prescription - Risque augmenté si posologie élevée
Sgadari et al., Italie, États-Unis, 2000 (51)	Cas-témoins	9 752 sujets âgés de plus de 65 ans vivant en maison de retraite hospitalisés pour fracture du fémur vs sujets appariés n'ayant pas eu de fracture	n = 9 752, fracture du fémur	n = 38 564 : 4 contrôles par cas, pas de fracture	BZD : -Différenciation par BZD oxydatives et non-oxydative -Différenciation par demi-vie de BZD	Régression logistique : RC ajusté sur des facteurs de confusion possible sur l'année précédente : prise autres	NA	- Usager de BZD : RC = 1,09 (IC95 % 0,98 – 1,20, NS) - BZD non oxydative RC 1,18 (IC95 % 1,03 – 1,36) - BZD oxydative RC = 1,08 (IC95 %

Tableau 6. Études examinant l'association entre la consommation de BZD par les patients âgés et le risque de fracture								
Auteurs Pays, année	Design	Échantillon	Exposés	Non exposés	Critères de jugement	Statistiques (Suivi	Résultats
						médicaments, maladies, durée d'hospitalisation		0,95 – 1,23, NS) - Rôle posologie seulement pour BZD demi-vie longue - Si BZD non oxydative : pas de relation avec âge du sujet
Pierfitte <i>et al.</i>, France, 2001 (52)	Cas- témoins	Sujets de plus de 65 ans se présentant aux urgences entre janvier 1996 et juillet 1997	319 sujets hospitalisés pour une fracture (non dû à AVP ou cancer)	817 contrôles appariés (3.3 contrôles par cas)	Exposition aux BZD mesurée par questionnaires, entretien clinique, dosages sanguins	Régression logistique	NA	- Pas d'association entre BZD et risque de fracture : RC = 0,9 (IC95 % 0,5 – 1,5) - Prise de 2 BZD ou plus : RC = 2,10 (IC95 % 1,14 – 3,87) - Lorazépam associé : RC = 1,8 (IC95 % 1,1 – 3,1)
Wang <i>et al.</i>, États-Unis, 2001 (53)	Cas- témoins	Sujets de plus de 65 ans inclus dans le programme <i>New Jersey Medicaid</i> entre janvier 1993 et juin 1995	1 222 sujets présentant une fracture	4 888 témoins ajustés sur âge et sexe sans aucune fracture ni ATCD de fracture	Usage de BZD évalué par les données des prescriptions médicales Identification posologie, durée de prescription et demi- vie de BZD	Régression logistique : RC ajusté prise autres médicaments, maladies	NA	- Usage de BZD : RC = 1,47 ($p < 10^{-4}$) - Les 2 premières semaines d'usage de BZD : RC = 1,60 - Après 1 mois d'usage continue de BZD : RC = 1,80 - Pas d'augmentation si usage de 2 à 4 semaines - BZD à demi-vie courte : RC = 1,50
Wang <i>et al.</i>, États-Unis, 2001 (53)	Cas- témoins	Sujets inclus dans le programme <i>New Jersey Medicaid</i> entre janvier 1994 et	1 222 sujets présentant une fracture	4 témoins par cas, ajustés sur âge et sexe sans aucune fracture ni ATCD	Usage de zolpidem dans les 6 mois précédant la date de la fracture mesuré	Régression logistique : RC ajusté prise d'autres médicaments	NA	- Usage de zolpidem : RC = 1,95 (IC95 % 1,09 – 3,51)

Tableau 6. Études examinant l'association entre la consommation de BZD par les patients âgés et le risque de fracture								
Auteurs Pays, année	Design	Échantillon	Exposés	Non exposés	Critères de jugement	Statistiques (Suivi	Résultats
		décembre 1994		de fracture, n = 4 888	par la prescription médicale			
Hoffmann <i>et al.</i> , Allemagne, 2006 (55)	Cas-témoins	Sujets de plus de 65 ans inscrits dans le fichier de l'assurance GEK et ayant eu une fracture du fémur entre décembre 2000 et décembre 2004	297 sujets présentant une fracture et usager de BZD	1 407 sujets présentant une fracture mais non usager de BZD sur les 150 jours précédant l'hospitalisation pour fracture.	Exposition aux BZD Comparaison groupe de sujets de nouveau usager de BZD versus sujets d'usagers depuis plus de 150 jours	Régression logistique : RC ajusté prise d'autres médicaments	NA	Usage de BZD, 5 premiers jours : RC = 3,43 (IC95 % 1,15 – 10,20) Après 30 jours d'usage : RC = 1,59 (IC95 % 0,96 – 2,63, NS)
Wysowski <i>et al.</i> , États-Unis, 1996 (45)	Cohorte	Sujets de plus de 65 ans ayant une fracture et ayant une prescription triazolam ou témazépam auprès du <i>Medicaid program</i> de Floride, Michigan, Ohio entre 1983 et 1991	Exposition au témazépam, n = 94 134	Exposition au triazolam, n = 76 461	Comparaison du RR de fracture de la hanche chez les sujets prenant du triazolam (groupe de références) vs ceux recevant du témazépam	RR ajusté sur autres substances psychotropes (y compris médicaments) et pathologies pouvant entraîner des chutes		- RR = 0,92 (IC95 % = 0,72 – 1,17, NS) - Le risque de fracture ne varie pas en fonction de la demi-vie de BZD
Ensrud <i>et al.</i> , États-Unis, 2003 (46)	Cohorte	8 127 femmes âgées de plus de 65 ans et inclus dans une cohorte prospective évaluant les fractures de la hanche 8 % consommaient des BZD	Usager de BZD, (n = 626)	Non usagers de BZD ou autres substances psychotropes (n = 6 720)	Déterminer si l'usage de substances agissant sur le système nerveux central augmentait le risque de fracture	Modèle de Cox : HR	Suivi 4,8 ans 1 256 femmes (15 %) avaient eu une fracture au cours de ce suivi	- Après ajustement sur l'âge, HR = 1,28 (IC95 % 1,05 – 1,57) pour toute fracture - Pour fracture col du fémur, après ajustement sur âge : HR = 1,54 (IC95 % 1,04 – 2,28) - après ajustement sur autres médicaments et pathologies : HR = 1,12 (IC95 % 0,88 – 1,42) pour toute fracture ; HR = 1,20

Tableau 6. Études examinant l'association entre la consommation de BZD par les patients âgés et le risque de fracture								
Auteurs Pays, année	Design	Échantillon	Exposés	Non exposés	Critères de jugement	Statistiques (Suivi	Résultats
								(IC95 % 0,72 – 2,0) pour fracture col du fémur. - Pas d'association entre demi-vie des BZD et risques de fracture
Schneeweiss et Wang, États-Unis, 2005 (48)	Cohorte	8 785 sujets de 65 ans et plus inclus dans le <i>Medicare Current Beneficiary Survey</i>	Usagers de BZD (n = 567) ou zolpidem (n = 62)	Non usager de BZD ou zolpidem (n = 6 434)	Déterminer l'association entre usage de BZD ou zolpidem et fractures de la hanche en prenant en compte la BMI, activité physique journalière, les troubles cognitifs, les troubles physiques	RR ajusté sur les facteurs de confusion explorés		Après ajustement, usage de BZD : RR = 1,38 (IC95 % 1,14 – 1,66)
Tamblyn <i>et al.</i> , Canada, 2005 (49)	Cohorte	253 244 sujets âgés de 65 ans ou plus non-usagers de BZD l'année précédant l'inclusion (1989)			Déterminer le risque d'accident associés à un primo-usage de BZD et la posologie de BZD	Modèle de Cox : HR ajusté sur : durée de l'usage de BZD avant accident, posologie actuelle et passée	Suivi de 5 ans. Sujets ayant eu au moins un accident durant ces 5 ans : 17,7 % des sujets inclus, principalement fractures	- Après ajustement : HR varie de 1,23 à 2,20 en fonction de la BZD
Wagner <i>et al.</i> , États-Unis, 2004 (47)	Cohorte	2 312 sujets hospitalisés plus d'un jour pour une fracture de la hanche et étant inclus dans la cohorte <i>Medicaid New Jersey</i> entre janvier 1987 et juin 1990	Consommation de BZD	Absence de BZD	Évaluer le risque de fracture de la hanche chez les sujets exposés aux BZD. Prise en compte de la durée d'exposition, la demi-vie des BZD, la posologie de BZD	Incidence (IRR) Ajustement sur les autres médicaments psychoactifs, épilepsie, médicament antiparkinsonien, démence,	Suivi sur 42 mois	Usage de BZD : - IRR = 1,24 (IC95 % 1,06 – 1,44) - Demi-vie courte : IRR 1,27 (IC95 % 1,01 – 1,59) - 2 premières semaines de

Auteurs Pays, année	Design	Échantillon	Exposés	Non exposés	Critères de jugement	Statistiques (Suivi	Résultats
						hospitalisation les 6 mois précédant la fracture		primoprescription de BZD : IRR = 2,05 (IC95 % 1,28 – 3,28) - Entre semaines 2-4 postinduction BZD : IRR = 1,88 (IC95 % 1,15 – 3,07) - Usage de BZD continue : IRR = 1,18 (IC95 % 1,03 – 1,35)

Tableau 7. Études examinant l'association entre la consommation de BZD par les patients âgés et le risque d'altération cognitive

Auteurs Pays, année	Design	Échantillon	Exposés	Non exposés	Critères de jugement	Statistiques	Résultats	Commentaires
Glass et al., 2005 Canada (59)	Méta-analyse	Medline, Embase, Cochrane clinical trials database, Pubmed, Psylist entre 1996-2003	10 études 712 Patients insomniaques > 60 ans sous hypnotiques depuis au moins 5 nuits consécutives sans ATCD psy		Survenue d'effets secondaires cognitifs (perte de mémoire, confusion, désorientation)	Régression logistique	altération des fonctions cognitives plus importante avec les hypnotiques sédatives qu'avec le placebo (OR = 4,78 : IC95 % : 1,47 – 15,47)	Pas d'évaluation cognitive spécifique à l'inclusion et au suivi
Verdoux et al., France 2005 (61)	Revue de littérature des études épidémiologi- ques	Medline Études originales de population générale > 60 ans montrant l'évolution des fonctions cognitives entre exposition aux BZD et suivi	6 études 242 à 3 309 sujets de population générale (listes administratives : électorales, domiciliation, etc.) non institutionnalisés , consommant des BZD depuis au moins 2 semaines. Sujets avec troubles cognitifs exclus (inclusion pour 5/6), a posteriori pour 1/6	Non- consommateurs , 1 étude compare population à population générale 3 études randomisées	Association entre troubles cognitifs et prise de BZD ancienne, ponctuelle, récente		3 à 6 ans de suivi pas d'information sur les perdus de vue 2 études : association négative risque moins élevé chez consommateurs anciens ou ponctuels (OR : 0,2) alors que augmenté chez nouveau consommateur (OR = 2,0) Risque de démence 9 % chez consommateurs vs 23 % chez non- consommateurs 2 études ne retrouvent pas d'association quel que soit le type de consommateur	Peu d'information sur la représentativité des populations (ATCD Psy, etc.) Hétérogénéité des variables relevées Toutes les études ont une évaluation cognitive 2/6 études : recherche démence selon les critères DSMIIIR Les évaluations cognitives diffèrent d'une étude à l'autre Méthodologies peu comparables

Tableau 7. Études examinant l'association entre la consommation de BZD par les patients âgés et le risque d'altération cognitive

Auteurs Pays, année	Design	Échantillon	Exposés	Non exposés	Critères de jugement	Statistiques	Résultats	Commentaires
							3 études retrouvent une association positive - chez nouveau consommateur (OR = 2,0) - chez consommateur chronique (63/126 matchés) - avec le risque de démence chez consommateur actuel (OR = 1,7) ou ancien (OR = 2,3)	
Barker <i>et al.</i>, 2004 (60)	Méta-analyse	13 études utilisant des tests neuropsychologiques pour évaluer les performances cognitives chez les consommateurs chroniques de BZD (au moins 1 des 12 domaines cognitifs explorés) 2 études rétrospectives et études croisées 2 études intrasujets 6 études matchées Dans 11 études, sujets recrutés en hôpital au cours d'un programme	384 participants (40,6 % mâles) Âge moyen : 47,6 (21-75) moyennes/études : de consommateurs 33,5 (10-96)	Moyenne/étude 27,9 (10-56)	Catégories cognitives étudiées (%études) 1. Processus sensoriel 2. Mémoire non verbale 3. Vitesse de réaction 4. Attention concentration (10,5 %) 5. Intelligence générale 6. mémoire de travail (13,7 %) 7. Rapidité psychomotrice 8. Visuospatial 9. Résolution de problème	Calcul des effets pour chaque catégorie cognitive Chaque étude contribue à un effet dans chaque catégorie Poids moyen donné à chaque étude et pour une catégorie	Poids moyen : 0,74 : toutes les catégories cognitives sont altérées Par ordre décroissant - Processus sensoriel (-1,3) - Rapidité psychomotrice (-0,99) - Mémoire non verbale (-0,91) - Visuospatial (-0,86) - Vitesse de réaction (-0,72) - Résolution de problème (-0,68) - attention/concentration (-0,67) mémoire verbale (-0,66) tests d'intelligence générale (-0,64)	Petits échantillons Jeune âge Seules les études publiées sont considérées (possible biais liés aux études négatives non publiées) L'effet sur la mémoire verbale est le plus important dans l'étude ayant des consommations > 8 ans : effet délétère cognitif des BZD augmente avec la durée de prise ? et

Auteurs Pays, année	Design	Échantillon	Exposés	Non exposés	Critères de jugement	Statistiques	Résultats	Commentaires
		de sevrage			10. Mémoire verbale (19 %) 11. Contrôle moteur 12. Raisonnement 53,8 % études utilisent Digit symbol substitution test 38,5 % copie de symbole			de la posologie ?

Tableau 8. Études sélectionnées examinant l'association entre la consommation de BZD par personnes âgées et le risque d'accidents de voitures

Auteurs Pays, année	Design	Échantillon	Exposés	Non exposés	Critères de jugement	Statistiques	résultats	commentaires
Thomas, 1998 (67)	Revue littérature sur association de prise de BZD et les accidents de voiture	<i>Medline</i> (1980-97) 1) Études cas- témoins (5) 2) Rapports de police (20) 3) Études aux urgences (7) 4) Tests de conduite (9) Pas de précision d'âge	Prise et doses de BZD, le nb de km, tous les types d'accidents sont pris en compte, de même que l'état de santé	id	Troubles de la conduite, accidents, mortalité, suivi médical postaccident, soins d'urgences, hospitalisations	Dans les études cas-témoins : odds ratio Dans les études de rapports de police ou de SAU : analyse descriptive Analyse des troubles de conduite des patients sous BZD dans tests de conduite	Groupe OR varie pour la mortalité et les soins aux urgences varient de 1,45 à 2,4 selon le temps de prise et la quantité de BZD absorbées Une étude française montre que le OR d'accident est de 2 en cas d'alcoolémie élevée et de 7 en cas d'association OH + BZD Dans une étude faite aux urgences avec témoins (Honkanen,1980) les BZD seraient responsables de 1 à 5 % des accidents 65 % de sujets ayant eu un AVP étaient positifs aux BZD dans une étude danoise faites aux urgences Différentes actions de conduite sont altérées sous BZD	Effet Les études cas- témoins montrent un risque doublé d'AVP chez les BZD utilisateurs Le risque chez les plus de 65 ans accidentés est plus important pour les doses importantes ou pour les demi-vies prolongées ou un nombre de BZD de 3 et + Importance du risque dans association OH + BZD

Tableau 8. Études sélectionnées examinant l'association entre la consommation de BZD par personnes âgées et le risque d'accidents de voitures

Auteurs Pays, année	Design	Échantillon	Exposés	Non exposés	Critères de jugement	Statistiques	résultats	commentaires
Leveille et al., 1994 (68)	Étude cas témoins entre 1987 et 1988	243 sujets > 65 ans ayant eu un AVP avec blessure comparés à 447 sujets-témoins sur âge et sexe issus d'une base de donnée de santé de Seattle)	Questionnaire envoyé ou interview téléphonique, en cas de décès, réponse par un proche État de santé d'après les registres de pharmacie (score de maladie chronique), dépression, diabète. Les TRT recherchés : opioïde, tricycliques, BZD, antihistaminiques sédatifs		3 approches 1) Calcul du quotient de probabilité : quantité de produit (nb cp ou liquide)/nb de jours de prescription avant le jour de référence 2) Recherche d'une association entre le TRT et le risque de collision : estimation de la prise au moment de l'accident vs avant l'accident 3) Étude du risque d'accident en fonction du nb de drogues psychoactives prescrites dans les 60 jours précédents	Analyse des risques relatifs par régression logistique (Odd Ratio) Ajustement sur sexe, race, statut marital, éducation, nb de km parcourus diabète, score de maladie chronique utilisation d'ADO ou insuline	Être diabétique, traité non marié et non caucasiens sont des facteurs de risque d'accident Risque d'accidents en fonction des produits BZD : RR 1,5 (IC95 % : 0,6 – 3,8) Tricycliques : RR : 2,8 (IC95 % : 1,0 – 7,3) Antihistaminiques sédatifs : RR : 2,0 (IC 95 % : 0,8 – 5,1) Pour les opioïdes risque aussi important pour les faibles doses que les fortes doses (RR : 3,0 ; 1,2 – 7,8 vs RR : 1,6 ; 0,7 – 3,4	Une des limitations est que de nombreux traitements prescrits « si besoin », n'ont pas été pris en compte : 42 % des doses quotidiennes sont incertaines Le risque d'accident augmente avec le nb de produits (OR 1,3 ; IC 95 % 0,8 – 2,0 pour 1 produit ; OR : 2,0 ; IC 95 % 1,0 – 4,0 pour 2 produits et + Les AD et opioïdes sont associés au risque d'accident. Les résultats sont moins clairs pour les BZD

Tableau 8. Études sélectionnées examinant l'association entre la consommation de BZD par personnes âgées et le risque d'accidents de voitures

Auteurs Pays, année	Design	Échantillon	Exposés	Non exposés	Critères de jugement	Statistiques	résultats	commentaires
Hemmelgar n et al., 1997, Québec (66)	Suivi de cohorte pendant 3 ans (1990-93)	Sur 224 723 sujets de 65 à 84 ans, 5 579 patients ayant eu un AVP d'après les données de délivrance de permis, de rapport de police sur accidents avec blessés, les assurances santé Chaque cas est randomisé avec 10 sujets contrôles	5 579 exposés (impliqué dans au moins un accident de voiture, avec au moins un blessé qui n'est pas nécessairement le conducteur)	55 790 sujets- contrôles	Déterminer si les BZD à demi-vie longue (> 24h) ou courte (< 24h) sont impliquées dans la survenue d'accident La prise de BZD est estimée à partir des prescriptions enregistrées à la pharmacie	Analyse de la durée de prise (on considère une prise nouvelle s'il y a eu 3 jours de <i>Washout</i> avant la prescription) Analyse de regression logistique (Odd Ratio). Sont considérés comme éléments de confusion : autres TRT depuis au moins 60 j agissant sur le SNC (opioïdes, et autres analgésiques, antidépresseurs, antipsychotiques , autres tranquillisants, myorelaxants, lithium	Risque d'AVP associé à la prise de BZD Demi-vie courte : OR ajusté : 0,96 (IC95 % : 0,88 – 1,05) Demi-vie longue OR ajusté : 1,28 (IC95 % : 1,12 – 1,45) Risque AVP en fonction des durées d'exposition. Les seules associations positives sont les prise de BZD demi-vie longue Récente (< 7 j) : OR : 1,45 (IC95 % : 1,04 – 2,03) ou prolongées (> 60 j) OR : 1,26 (IC95 % : 1,09 – 1,45)	Le risque d'AVP est plus important chez les SA prenant des BZD à demi-vie longue dans les 7 premiers jours Limitations Ne sont pas pris en compte le nb de km parcourus, la compliance des patients ne peut être vérifiée (Green, 1998), la pharmacocinétique est modifiée chez les SA (Pomara, 1998)

Tableau 8. Études sélectionnées examinant l'association entre la consommation de BZD par personnes âgées et le risque d'accidents de voitures

Auteurs Pays, année	Design	Échantillon	Exposés	Non exposés	Critères de jugement	Statistiques	résultats	commentaires
Soderstrom, <i>et al.</i> , 1998, États-Unis (73) Étude	Étude observationnelle de cohorte (1986-	28133 sujets > 14 ans admis en trauma center après accident Hommes 72 % 11 % de sujets entre 50 et 69 ans, 5 % plus de 70 ans 63 % accident de	Prélèvement sanguin toxicologique systématique de différentes BZD et	□ Blessures	Blessures relevées par le trauma center Test sanguin positif aux BZD, à	Mécanismes des blessures 63 % Accidents de voitures 21 % violences 15 % sans violence 1,06 % des patients (n = 299) ont un test positif aux BZD : 0,94 % AVP 1,34 % pour violence 1,11 % autres blessures Pour les > 70 ans, 1,16 % + aux BZD 8,8 % + à OH 11,8 % = aux 2	Aucune valeur comparative, Les groupes les plus fréquents sont les associations OH + BZD dans les 3 groupes Les BZD seules sont rares, association fréquente avec alcool	

Tableau 8. Études sélectionnées examinant l'association entre la consommation de BZD par personnes âgées et le risque d'accidents de voitures

Auteurs Pays, année	Design	Échantillon	Exposés	Non exposés	Critères de jugement	Statistiques	résultats	commentaires
Barbone et al., 1998, Italie (69)	Étude croisée cas-témoins Durée d'étude 3 ans	19 386 conducteurs > 18 ans impliqués dans un accident de la route entre 1992 et 1995	1 731 sujets sous psychotropes ayant eu un accident de voiture Prise de psychotropes relevés d'après les bases de données des pharmacies entre le 1/08/92 et la date d'accident	Sujets ayant eu un accident et n'étant pas sous psychotropes	Prise de psychotropes relevés d'après les bases de données des pharmacies entre le 1/08/92 et la date d'accident	Association entre psychotropes (tricycliques, ISRS, BZD) et accidents de la route 1) Pour chaque cas, étude de la prise de TRT le jour de l'accident comparée à la prise de traitement le même jour des 18 semaines précédentes (Odd) 2) Régression logistique pour l'association entre les différents produits et l'accident Étude de la durée d'exposition, de la dose, du produit et du nb de	916 sujets prennent des BZD Pour les plus de 65 ans pas d'association significative entre BZD et accident : (OR : 0,93 ; IC95 % : 0,53 – 1,66) L'association à une OH + (n = 7) est très significative (OR : 8,15, 2,06 – 32,34) BZD à demi-vie longue associée au risque (OR : 2,03 ; IC95 % 1,41 – 2,93) Le risque d'accident - jour pour SA > 65 ans anxiolytiques est de 0,0001 %	Cette méthodologie est peu appropriée aux expositions prolongées de BZD Le risque d'accident sous BZD diminue avec l'âge Les accidents avec BZd sont plus souvent associés à une alcoolémie positive qu'avec les autres produits

Tableau 8. Études sélectionnées examinant l'association entre la consommation de BZD par personnes âgées et le risque d'accidents de voitures

Auteurs Pays, année	Design	Échantillon	Exposés	Non exposés	Critères de jugement	Statistiques	résultats	commentaires
Ray et al., 1992, États- Unis (70)	Étude de cohorte retrospective Étude entre 1984-1988	16 262 sujets > 65 ans appartenant à <i>Medicaid</i> , ayant un permis de conduire (soit 38 701 suivis)	Rapports d'accidents des services de police : 495 accidents sur la période de l'étude		Accidents d'après les rapports de police 4 groupes de traitements étudiés d'après les l'enregistrement des prescriptions auprès des pharmacies : BZD, Tricycliques, Opioïdes, antihistaminique s	Risque d'accident calculé d'après la méthode de régression de poisson	Taux d'accident 12,8/ ^{oo} Risque d'accident tout traitement confondu : RR : 1,5 IC95 % : 1,2 – 1,9 BZD : RR : 1,5 ; IC95 % : 1,2 – 1,9 Tricycliques RR : 2,2 ; IC95 % : 1,3 – 3,5 Le risque augmente avec la dose de produit. Pour > 20mg diazépam : RR : 2,4, 1,3 – 4,4	Aucune information sur la compliance des patients et la prise le jour de l'accident ; de même que de l'état de santé, du motif de prescription des TRT, de l'état cognitif et de la fréquence de conduite 2/3 des BZD utilisés sont des BZD à demi-vie longue
Johansson et al., 1997, Suède (71)	Étude observationnell e	194 sujets âgés en moyenne de 75,4 ans, 86 % hommes, décédés dans les suites d'un accident de voiture, autopsiés et ayant eu des prélèvements toxicologiques pour les traitements dangereux pour la conduite	27/194 pernaient des traitemetns dangereux. Parmi eux 21 avaient plus de 75 ans		Analyses toxicologiques prélevées dans le sang des patients tués au cours d'un AVP Comparaison avec statistiques des moyennes des doses quotidiennes/1 0 00 habitants/jour		Dans 27 % (7/26) des cas le taux prélevé était supérieur à la normale, dans 4 cas, ils étaient toxiques	Parmi les patients autopsiés, 3,9 fois plus de consommateurs de Diazépam que la moyenne

Auteurs, Pays, Année	Design	Échantillon	Objectif	Intervention	Critères de jugement	Statistiques	Résultats	Commentaires
Oude Voshaar et al., Pays-Bas, 2006 (74)	Essai Clinique Randomisé contrôlé	30 MG 180 patients RP + TCC = 69 RP = 69 C = 33 Âge m = 63 ans ET = 12 ans	Évaluer l'impact du sevrage des BZD sur la qualité de vie des patients	réduction progressive (RP) RP + TCC TCC de groupe RP : 6 visites chez le MG avec pour objectif une réduction de 25 %/semaine	Qualité de vie Mesuré par la SF36	ANOVA	À 18 mois pas de différence significative sur la qualité de vie entre les 3 groupes	21 % de perdus de vue mais taux de perdus de vue équivalent dans les 3 groupe
Salzman et al., États-Unis, 1992 (64)	Cohorte comparative	25 patients résident en maison de retraite RP = 13 C = 12 Âge m = 86 ans moy ; Nbre de médts = 5,8 moy ; durée sous BZD = 19,7 mois BZD hypnotique	Évaluer l'impact du sevrage aux BZD sur la mémoire La qualité du sommeil	RP progressive de BZD sur 2 sem en moyenne adaptée en fonction du patient	2 à 3 semaines après sevrage qualité du sommeil 1 an après capacités de mémorisation vigilance sommeil anxiété dépression	Test t	À 1 an Amélioration des tests de mémoire (p < 0,004) pas de différence sur la qualité du sommeil, l'anxiété, et la dépression	Petit échantillon Pas de randomisation Les expérimentateurs étaient en insus ITT 40 % de rechute à 1 an dans le groupe-intervention (contamination) prise de BZD pour dormir les patients du GI avaient des BZD à demi-vie courte

Tableau 9. Études évaluant le bénéfice de l'arrêt des BZD chez les sujets âgés								
Auteurs, Pays, Année	Design	Échantillon	Objectif	Intervention	Critères de jugement	Statistiques	Résultats	Commentaires
Wagner, et al., États-Unis, 2007 (58)	Étude longitudinale quasi-expérimentale comparaison avant/après avant : période de 12 mois après : période de 20 mois	BDD mélicaid Patients de plus de 65 ans GI = 51 529 GC = 42 029 Femmes = 77 %	Évaluer l'impact de la réduction de consommation des BZD chez les sujets âgés sur l'incidence des fractures	Politique réduction de l'exposition aux BZD par une prescription spécifique dans le GI (État de New York) Pas régulation de la prescription dans le GC (État du New Jersey)	Exposition BZD : Au moins une dispense de BZD pendant la période de l'étude Fracture : Patients hospitalisés en urgence avec diagnostic principal de fracture pendant période de l'étude Données identifiées dans BDD	Modèle de Cox	Réduction de l'exposition de le GI : Femmes -60,3 % [-66,3 %, -54,2] Hommes -58,5 % [-64,3 %, -52,8 %] Pas différence d'incidence de fractures entre les 2 G avant et après l'intervention	Facteurs confondants contrôlés
Curran, et al., Royaume-Uni, 2003 (63)	Essai clinique randomisé double insu	25 MG 104 patients ≥ 65 ans age m = 77 ans femmes = 71 % 3 Groupes GA = 55 patients GB = 49 patients GC = 34 patients	Évaluer l'impact de l'arrêt des BZD sur les fonctions cognitives, la qualité de vie, le sommeil	Réduction progressive de BZD À t0 seul le GA commence la RP À t3 mois le GB fait la RP Le GC = prise en charge habituelle	Qualité de vie (SF36) Fonctions cognitives et psychomotrices Sommeil (carnet de sommeil, échelle visuelle analogique)	ANOVA sur mesures répétées	À 6 mois, arrêt des BZD pour 80 % des patients Pas de différence entre les groupes sur le scores de qualité de vie Amélioration non significative des fonctions cognitives Pas de ≠ sur difficultés de sommeil à 3 mois (réveils nocturnes, temps passé au lit)	La randomisation ne concerne que les groupes A et B

Tableau 9. Études évaluant le bénéfice de l'arrêt des BZD chez les sujets âgés								
Auteurs, Pays, Année	Design	Échantillon	Objectif	Intervention	Critères de jugement	Statistiques	Résultats	Commentaires
Barker et al., Australie 2005 (65)	Étude cas-témoins	<p>Âges moyen respectivement de 48,9 et 49,8 ans</p> <p>Exclus : Alcoolisme, drogue, trauma crânien, AVC, troubles psychopathologique et prise d'antidépresseurs</p>	<p>20 patients</p> <p>Lettre envoyée à 150 patients d'une association pour l'arrêt des BZD. Patients sevrés depuis au moins 6 mois</p> <p>15 sont retenus 5 sujets recrutés par chercheurs</p> <p>Âge moyen 49.8 ans</p>	<p>40 témoins matchés sur âge et niveau socio-éducatif</p> <p>20 sujets anxieux n'ayant jamais pris de BZD</p> <p>20 sujets sains (non anxieux) et n'ayant jamais pris de BZD</p>	<p>Évaluation cognitive de sujets sevrés aux BZD depuis au moins 6 mois comparés à des témoins contrôlés sur l'anxiété</p> <p>5 domaines cognitifs évalués :</p> <p>1) Attention/concentration 2) Contrôle moteur/performance 3) Mémoire non verbale 4) Mémoire verbale 5) Compétences visuospatiales</p>	Pas de suivi	<p>Comparaison des scores des tests entre groupes</p> <p>Il existe des différences intergroupes ($p < 0,01$) pour la mémoire verbale, le contrôle et la performance motrice et certaines tâches de mémoire non verbale : les sujets sous BZD sont moins performants que les sujets sains et les sujets anxieux non traités.</p>	<p>Les motifs de prescription des BZD sont rapportés : 7 anxietés généralisées, 5 attaques de panique, 2 insomnies, 2 douleurs chroniques, 2 dépressions, 1 jetlag, 1 stress posttraumatique, 1 myorelaxant</p> <p>BZD : 9 diazépam, 3 alprazolam, 3 clonazépam, 2 oxazépam,...</p> <p>Dose moyenne : 33,1 mg équivalent diazépam</p>

Tableau 9. Études évaluant le bénéfice de l'arrêt des BZD chez les sujets âgés

Auteurs, Pays, Année	Design	Échantillon	Objectif	Intervention	Critères de jugement	Statistiques	Résultats	Commentaires
Vorma <i>et al.</i> , Finlande, 2004 (72)	Cohorte. Suivi des patients qui ont participé l'essai randomisé de Vormo <i>et al.</i> 2002	76 patients, âge moy = 40 ans (ET = 9,6) Tous les patients avaient un diagnostic de dépendance aux BZD (DSM III R) Patients ayant de fortes doses, 30 % consommation régulière d'alcool, codépendance à l'alcool pour 63 %	Évaluer l'impact de l'arrêt des BZD sur la qualité de vie	Réduction des BZD par TCC, la qualité de vie est évaluée avant la procédure, à la fin de la procédure et après un suivi de 4 à 17 mois	La qualité de vie évaluer par le questionnaire HRQOL	Analyse de covariance (ANCOVA) Analyse de covariance multivariée (MANCOVA) 3 groupes : pas d'utilisation pendant le suivi, réduction de 50 % de la posologie, moins de 50 % de réduction	Suivi moy = 11 mois Dose médiane de BZD = 35 mg équivalent diazépam Durée médiane d'utilisation = 84 mois. Réduction significative sur le score énergie/vitalité ($p = 0,049$) ; activité domestique ($p = 0,45$) ; satisfaction de la vie ($p = 0,05$) Pas de différence significative pour les autres groupes	Prise en compte dans les analyses de la corrélation entre les différentes mesure chez le même patient. Amélioration de toutes les dimension du score de qualité de vie chez tous les patients avec une réduction de 50 % Problème de puissance des tests dans les sous-groupes

Comment évaluer la difficulté de l'arrêt ?

La mise en place d'un protocole de sevrage nécessite une évaluation du patient afin d'identifier les facteurs potentiels de risque d'échec et de rechute ou de non-abstinence pour les patients qui réussissent un premier sevrage. Les paragraphes suivants évaluent les facteurs prédictifs de ces différents risques.

1. Facteurs pronostics de succès d'une stratégie d'arrêt des BZD

La revue de la littérature a identifié 7 études qui ont estimé les facteurs pronostics de succès après un protocole d'interruption des BZD. Le succès est défini comme un arrêt total de la consommation de BZD à un moment donné. Rickels *et al.* (75), O'Connor *et al.* (76), Gorgels *et al.* (77). Bachir *et al.* (78) ont défini le succès comme une réduction de plus de 75 % de la consommation à 6 mois, et Morgan *et al.* (4) comme une réduction de plus de 50 % de la consommation. Les différentes études sont présentées dans le *tableau 10*

1.1. Présentation des études

En 1994 Bashir *et al.* (78) ont publié une étude randomisée sans insu, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité d'une intervention brève du médecin généraliste sur l'arrêt des BZD chez des consommateurs chroniques de BZD (prise de BZD depuis au moins 1 an avec au moins 3 prises/semaine). Cent neuf patients de moyenne d'âge 62 ans ont été inclus. À 6 mois postintervention, la réduction de la consommation de BZD était de 11,4 % par les données de prescription, et 34,4 % des patients déclaraient avoir réduit leur consommation. Un modèle de régression logistique a montré que la prise d'un antidépresseur était associée à la réduction de la consommation. La consommation de BZD à faible posologie, la prise de BZD à demi-vie courte et avoir plus de 4 pathologies étaient associés à réduction de BZD déclarée par le patient (*tableau 10*).

En 2000, Rickels *et al.* (75) ont publié une étude randomisée double insu qui évaluait l'efficacité de l'ajout de l'imipramine ou de la buspirone à un protocole de sevrage des BZD, chez des patients ayant un diagnostic d'anxiété généralisée et consommant des BZD depuis au moins 1 an. Cent sept patients de moyenne d'âge 47 ans (min = 22, max = 77) ont été inclus. À 3 mois, le taux d'arrêt de consommation des BZD était de 62,7 %. Un modèle de régression logistique a montré qu'être sous imipramine, avoir une faible posologie de BZD, une consommation depuis peu de temps et un faible score à l'échelle de dépression de Hamilton étaient les facteurs prédictifs indépendants de l'arrêt de la consommation (*tableau 10*).

En 2002, Morgan *et al.* (4) ont publié une étude de cohorte, dont l'objectif était d'évaluer l'impact d'une « lettre information du médecin traitant », sur la consommation de BZD chez des consommateurs à long terme de BZD (consommation > 1 an). Deux cent quarante-deux patients de moyenne d'âge 67,1 ans ont été inclus. Au total, 17 % ont réduit la consommation de BZD après l'intervention. Un modèle de régression linéaire multiple a montré qu'une consultation pour discuter de l'intervention et la prise de BZD depuis peu de temps étaient des facteurs associés à la réduction de la consommation (*tableau 10*).

En 2004, O'Connor *et al.* (76) ont publié une étude de cohorte dont l'objectif était d'estimer les facteurs associés à l'arrêt de la consommation de BZD, après un protocole de sevrage. Les données de 33 patients ont été analysées dans cette étude. Le taux d'arrêt de BZD à 3 mois postprotocole de sevrage progressif était de 36 %. En analyses univariées, un faible niveau de stress psychologique, un faible niveau d'inhibition et la faible posologie de BZD étaient associés à l'arrêt de BZD (*tableau 10*).

En 2005, Gorgels *et al.* (77) ont publié une étude quasi-expérimentale dont l'objectif était d'évaluer l'impact de « la lettre d'information » du médecin généraliste sur le taux d'arrêt de consommation de BZD, chez les consommateurs chroniques de BZD (consommation continue sur au moins 3 mois). Au total, 1 707 patients de moyenne d'âge 63 ans ont été inclus. À 6 mois, l'analyse a été effectuée sur 1 678 patients, dont 468 avaient arrêté la consommation de BZD. Un modèle de régression logistique a montré que la faible dose, la durée de consommation (≤ 2 ans) et les BZD à demi-vie courte étaient les facteurs associés à l'arrêt. À 21 mois, l'analyse a été effectuée sur 1 601 patients, dont 233 qui ont arrêté la consommation de BZD. En plus des facteurs prédictifs précédents, avoir une seule BZD (par rapport à + de 2 BZD) sur l'ordonnance était associée à l'arrêt de la consommation. Dans cette étude, les auteurs proposent une table de probabilité de succès en fonction de la durée de la consommation et la posologie de BZD (*tableau 10*).

L'analyse de ces études a permis d'identifier les facteurs suivants :

► Facteurs liés au produit consommé

Les BZD à demi-vie (≤ 24 h dans les études).

Dans le cadre de l'intervention brève, la consommation de BZD avec une demi-vie inférieure à 24 heures est associée au succès : OR = 4,4 [1,4 – 11,9] (78). Les patients sous BZD à demi-vie longue ont moins de succès OR = 0,6 [0,5 – 0,8] (77).

La dose consommée avant sevrage.

La faible dose de BZD est un facteur robuste de succès. Elle est retrouvée dans les études avec intervention brève (77,78) et dans les réductions progressives (75,76).

La durée de la consommation avant sevrage.

La durée de la consommation est un facteur robuste de succès. Elle est retrouvée dans les études avec intervention brève (4,77) et dans les réductions progressives (75). Dans l'étude de Gorgels *et al.* (77), une durée de consommation de plus de 2 ans réduit fortement le taux de succès avec un odds ratio qui varie de 0,1 à 0,8.

► Facteurs liés à la clinique du sujet :

L'anxiété.

L'anxiété est retrouvée par O'Connor *et al.* Elle est l'origine d'un nombre de plaintes de sevrage plus élevé (76). L'anxiété est fréquemment associée à la dépression (79).

La dépression.

Un score élevé à l'échelle de dépression de Hamilton était associé à l'échec dans l'étude de Rickels *et al.* (75). Dans le cadre du sevrage par intervention brève, la prise en charge de la dépression (traitement antidépresseur) est associée au succès avec un odds ratio de 10,6 [2,0 – 55,1] (78).

1.2. Synthèse

Afin d'augmenter les chances de succès, l'évaluation du patient peut rechercher la présence d'une anxiété résiduelle et ou d'une dépression. La prise en charge de la dépression diagnostiquée peut permettre de faciliter l'arrêt. Les patients qui consomment des BZD à faible dose et depuis moins de 2 ans ont un taux important de succès de sevrage. Ces données suggèrent également que les patients consommant deux BZD sont à fort risque d'échec.

2. Facteurs pronostics de reprise des BZD

Les études montrent que 27 à 87 % des patients, ayant réussi un sevrage reprendront une BZD dans l'année suivant la cessation (80). Il est donc important d'identifier les facteurs importants du suivi des patients pour que l'abstinence soit maintenue.

L'objectif de cette question est d'identifier dans la littérature les variables à prendre en compte pour permettre de maintenir l'abstinence aux benzodiazépines après un sevrage réussi. L'analyse de la littérature a identifié 5 études (74,77,81,82) qui ont estimé les facteurs prédictifs de l'abstinence après un protocole de sevrage.

2.1. Présentation des études

L'étude de Morin *et al.* (82) correspondait au suivi à deux ans de l'étude de Morin *et al.* (83). Elle a inclus les 47 patients de moyenne d'âge 62 ans qui avaient arrêté la consommation de BZD. À 2 ans, 42 % des sujets avaient rechuté. Le temps moyen de suivi était supérieur pour le groupe-sevrage progressif seul (18,1 mois), et pour le groupe-sevrage + thérapie cognitivo-comportementale (TCC) (12,6 mois) par rapport au groupe TCC seul (8,5 mois) [$p = 0,03$ test du *log rank*]. Un modèle de Cox multivarié a montré que la sévérité de l'insomnie (score ISI), score BSI, nombre de semaines nécessaires à l'obtention de l'arrêt des BZD étaient associés à la reprise. Les sujets du groupe TCC avaient 7 fois plus de risque que les sujets du groupe-sevrage progressif seul de rechuter (HR = 6,67), et 4 fois plus de risques que les sujets du groupe-sevrage + TCC de rechuter (HR = 3,75) (*tableau 11*).

L'étude de Oude Voshaar *et al.* (74) avait pour objectifs d'estimer les facteurs prédictifs de l'abstinence après l'arrêt de la consommation de BZD. Cette étude est la suite de Oude Voshaar *et al.* (84), publiée en 2003 évaluait l'efficacité de la thérapie cognitivo-comportementale (TCC) + réduction de dose et la réduction de dose uniquement. Cent quatre-vingts patients de moyenne d'âge 63 ans ont été inclus. L'abstinence était définie comme l'absence de prescription de BZD pendant les 15 mois de suivi. Le taux d'abstinence était de 36 % dans le groupe réduction de dose, 29 % dans le groupe réduction de dose + TCC et 15 % dans le groupe-contrôle. Un modèle de Cox a montré qu'une dose faible de BZD au début de l'intervention, une réduction de 50 % de la consommation après intervention brève, l'absence de consommation d'alcool et une bonne adhérence au protocole de sevrage étaient des facteurs prédictifs indépendants de l'abstinence (*tableau 11*).

L'étude de Gorgels *et al.* (77) est la suite de l'étude publiée par Gorgels *et al.* (85) en 2005, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de la « lettre d'information » médecin généraliste. Après 6 mois, les auteurs ont suivi les patients qui avaient arrêté la consommation de BZD ($n = 468$). La rechute était définie par toute nouvelle prescription de BZD avant 21 mois. Deux cent cinq patients ont repris une BZD avant 21 mois, dont la moitié dans les 3 mois après l'arrêt. Un modèle de Cox a montré que la consommation de plus de 2 BZD et la prise de BZD anxiolytiques par rapport aux BZD hypnotiques lors de la mise en place de l'arrêt sont des facteurs prédictifs de reprise. La prise en charge de la dépression par antidépresseur à l'arrêt (T = 6 mois) augmentait le taux d'abstinence (*tableau 11*).

Dans l'étude de Oude Voshaar *et al.* (81), une « lettre d'information du médecin généraliste » a été envoyée à des patients consommateurs à long terme de BZD (consommation > 3 mois). Parmi les 2 004 patients qui ont reçu la lettre d'information, 1 321 ont accepté de faire une visite de contrôle chez le médecin 3 mois après. À la visite de contrôle, 285 patients avaient arrêté la consommation de BZD. Parmi ces patients, 109 ont accepté d'être suivis jusqu'à la date de rechute ou censure. La rechute était définie par toute nouvelle prescription de BZD pendant la période de suivi (2 ans). Au total, 49 % des patients restaient complètement abstinents à 2 ans. La médiane de rechute était de 283 jours. Un modèle de

Cox a montré que la posologie de BZD au début de l'intervention et la mauvaise perception de l'état de santé étaient associées à la rechute (*tableau 11*).

Quel est l'impact l'adhérence au protocole ?

L'adhérence au protocole est une variable importante à prendre en compte pour le succès du sevrage. En effet, l'étude de Oude Voshaar *et al.* (74) montre que l'adhérence au protocole est un facteur prédictif de l'abstinence.

L'objectif de la recherche bibliographique était d'identifier les articles qui avaient évalué l'impact de l'adhérence sur le succès d'une procédure de sevrage. L'analyse de la littérature a identifié une étude Bélanger *et al.* (86) qui a testé cette hypothèse.

Cette étude (86) est la suite de l'étude de Morin *et al.* réalisée en 2004 (83), dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de la TCC + réduction du sevrage par rapport à la réduction de dose chez les patients âgés ayant une insomnie. Cinquante-deux patients de moyenne d'âge 63 ans ont été inclus. Bélanger *et al.* ont évalué l'impact de l'adhérence au protocole sur la perception d'efficacité de protocole au cours du suivi (10 semaines). L'adhérence au protocole était évaluée chaque semaine par le médecin ; elle était définie par l'atteinte des objectifs de réduction de la semaine, et le respect prédéfini des jours de prise nocturne en début de semaine. Cette étude montre que la perception d'efficacité est stable, et augmente au cours du temps chez les patients adhérents, alors qu'elle est extrêmement variable chez les patients non adhérents (*figure 1* de Bélanger *et al.* (86)). Elle montre également que la perception d'efficacité reste stable avec une légère pente ascendante à partir de la 6^{ème} semaine chez les patients qui ont arrêté la consommation de BZD, et chez les patients qui n'ont pas arrêté, on observe un décrochage à partir de la 4^{ème} semaine de suivi avec un maximum à 6 semaines (*figure 2* de Bélanger *et al.*(86)) (*tableau 11*).

Ce résultat est concordant avec O'Connor *et al.* (76) qui ont montré que la perception d'efficacité au cours du sevrage évoluait avec une pente légèrement positive chez les patients qui avaient arrêté la consommation. La pente était stable (légèrement négative) chez les patients qui n'avaient pas arrêté la consommation.

L'analyse de ces études a permis d'identifier les facteurs suivants :

► Facteurs liés aux produits consommés

Ces études montrent que la consommation BZD à forte dose, de 2 BZD, de BZD anxiolytique ou d'alcool avant l'intervention augmente le risque de reprise.

Par ailleurs, la prise en charge d'une dépression préexistante par antidépresseur permet de maintenir l'abstinence.

► Facteurs psychologiques

L'observance du patient

Les patients non adhérents au protocole sont à risque de reprise. Au cours du suivi de l'arrêt, l'évaluation des attentes de réussite personnelle « self efficacy expectation » (76,86) permet de suivre l'observance du patient au protocole.

La détresse psychologique

Les patients ayant une détresse psychologique sont à risque de reprise (82).

► Facteurs liés à la clinique

La sévérité de l'insomnie est un facteur important de reprise (82). La bonne perception de l'état de santé est un facteur protecteur de reprise 0,98 [0,97 – 0,99] (81).

► Facteurs liés aux protocoles

La réduction de la consommation de 50 % après une intervention brève est un facteur protecteur de rechute (74). La TCC seule multiplie par 7 le risque de rechute par rapport au sevrage progressif seul, et par 4 le risque de rechute par rapport au sevrage progressif + TCC (82). Une durée longue du protocole est un facteur important de rechute.

2.2. Synthèse

Ces données suggèrent que l'arrêt progressif est une condition nécessaire pour l'arrêt des BZD et le maintien de l'abstinence. L'ajout de TCC associé à l'arrêt progressif augmente le taux d'abstinence. La TCC seule ne permet pas d'augmenter le taux d'abstinence à 3, 12 et 24 mois postintervention. Les facteurs prédictifs de la rechute étaient le niveau de détresse psychologique (évalué par l'échelle BSI), la sévérité de l'insomnie (score ISI), le nombre de semaines nécessaires à l'arrêt de BZD. L'adhérence au protocole est une variable importante qui peut être évaluée par une question simple : « Vous sentez-vous capable d'atteindre votre but cette semaine ? » (score de 0 % pas du tout à 100 % tout à fait). Cette évaluation peut permettre au clinicien d'identifier le moment où le patient a des difficultés pendant le protocole de sevrage. Le diagnostic d'une insomnie importante ou d'une dépression nécessite une prise en charge adaptée. Les fortes doses, 2 BZD au début du sevrage, la consommation d'alcool sont des facteurs à prendre en compte. Participer à une intervention brève donne un bon facteur pronostique d'abstinence. L'évaluation de la détresse psychologique du patient pendant le suivi est nécessaire pour maintenir l'abstinence.

Propositions de recommandations :

Au moment d'arrêter une BZD, il convient de rechercher des facteurs pronostiques importants pour optimiser la démarche et l'adapter à chaque patient.

► Durée et posologie du traitement en cours

Il existe des risques de syndrome de sevrage plus sévère, d'échec à l'arrêt et de reprise du traitement plus fréquents, chez les patients prenant des posologies élevées et depuis longtemps.

► Produits consommés

La prise concomitante de plusieurs psychotropes rend l'arrêt des BZD plus difficile.

La consommation d'une BZD à visée anxiolytique ou la consommation d'alcool avant l'arrêt augmentent le risque de reprise de BZD.

► Facteurs liés à la clinique

Une insomnie sévère, une détresse psychologique sont des facteurs de risque de reprise de BZD.

Avoir une bonne perception de son état de santé par la personne âgée est un facteur protecteur de la reprise de BZD.

La prise en charge d'une dépression, le cas échéant, avant l'arrêt de BZD permet de maintenir l'abstinence plus longtemps.

Syndrome de sevrage

Le syndrome de sevrage est le principal obstacle à l'arrêt des BZD, et est responsable de 80 à 95 % des reprises (87). Chez le patient âgé, le syndrome de sevrage est parfois sous-estimé ou négligé, car les signes présentés sont mis sur le compte de l'âge ou des autres maladies associées. Aussi, il est important d'identifier en plus des signes leur chronologie d'apparition.

1. Sevrage, rebond et rechute

Sevrage, effet rebond et rechute partagent un grand nombre de signes entraînant parfois des erreurs de diagnostic. L'analyse de la littérature a identifié deux revues Schweizer *et al.* et Mackinnon *et al.* (88,89), dont l'objectif était d'évaluer le syndrome de sevrage. Ce paragraphe présente les principaux résultats de ces revues. Ces résultats sont complétés par des études qui ont évalué des dimensions spécifiques.

1.1 Définition

Le **sevrage** se définit dans le DSMIV comme l'apparition d'un syndrome spécifique d'une substance dû à l'arrêt ou la diminution de la prise de cette substance. Ce syndrome cause une souffrance cliniquement significative et un retentissement sur le fonctionnement social ou professionnel. Ces symptômes ne sont pas liés à une affection médicale ni expliqués par un autre trouble mental (DSMIV, 1996, *annexe 1*).

La **rechute** se détermine par la réapparition de signes existant avant la mise sous traitement. La fin de syndrome de sevrage et l'apparition d'une rechute sont largement déterminées par le moment de survenue et l'évolution symptomatique du patient (88).

L'**effet rebond** se définit par l'apparition de signes cliniques initiaux, dont l'intensité est augmentée par rapport à celle expérimentée avant la mise sous traitement (88). Cela concerne surtout l'anxiété et l'insomnie. Cet effet n'est pas spécifique des BZD. Il peut par exemple être observé en cas d'arrêt de la consommation de bêtabloquants chez un patient traité pour une hypertension.

Plusieurs auteurs (80,90) rapportent qu'il est parfois difficile de distinguer l'anxiété ou l'insomnie rebond d'un trouble préexistant qui réapparaît lors de la diminution de la BZD.

L'effet rebond est favorisé par les BZD à demi-vie courte, lors de doses élevées ou en cas de sevrage brutal. Il correspond à la baisse du taux plasmatique de BZD. Il peut débuter dans les 24 heures suivant l'arrêt d'une BZD à demi-vie courte. Il s'estompe dans les 1 à 3 semaines. La prévalence exacte du phénomène de rebond est estimée à 15 – 30 %.

1.2 Description du syndrome de sevrage aux BZD.

► Signes du sevrage

Le syndrome de sevrage regroupe un grand nombre de signes cliniques. Aucun signe n'est spécifique de ce syndrome. La grande majorité des signes rencontrés, dans les formes modérées, recouvrent les signes de l'anxiété et d'insomnie. Parfois, dans les formes sévères, quelques signes plus spécifiques peuvent être présents (20,88,89). Le *tableau 12*, adapté des revues de Schweizer *et al.* et Mackinnon *et al.* (88,89), présente l'ensemble des signes du syndrome de sevrage observés à l'arrêt d'une BZD.

► Période d'apparition et évolution du syndrome de sevrage.

Mackinnon *et al.* (89) ont rapporté que la période d'apparition des premiers signes du syndrome de sevrage variait en moyenne de 3 à 7 jours après l'arrêt de la consommation de

BZD. Pour les BZD à demi-vie courte, ils apparaissent dans les 3 premiers jours après l'arrêt des BZD à demi-vie courte, voire dans les 24 heures après l'arrêt (87,89,91).

Schweizer *et al.* (88) ont montré que lors de l'arrêt brutal de la consommation de BZD, la survenue du syndrome de sevrage est plus rapide pour les BZD à demi-vie courte (début dans les 3 premiers jours) que pour les BZD à demi-vie plus longue. Les deux revues (88,89) rapportent que le pic d'intensité est dans la première semaine qui suit l'arrêt brusque du traitement, avec ensuite une diminution d'intensité dans les deux semaines suivantes.

Dans une étude publiée en 1990, chez des patients qui consommaient des BZD au long terme (> 1 an), Schweizer *et al.* (92) ont montré que les premiers signes peuvent apparaître à partir d'une réduction de 50 % de la dose. La majorité des signes apparaissent après une réduction de 75 % de la dose. Ce profil était identique pour les BZD à demi-vie courte et pour les BZD à demi-vie longue (*figure 2, 3, et 4* de Schweizer *et al.* (92)).

Les signes peuvent persister plusieurs semaines. En effet, Hajak *et al.* (93) ont publié un essai clinique randomisé et double aveugle, qui évaluait les signes subjectifs de détérioration de la qualité du sommeil après arrêt de BZD, chez des patients insomniaques traités à dose thérapeutique pendant 4 semaines. La détérioration de la qualité du sommeil mesurée par le temps de latence pour dormir, la durée totale du sommeil, le nombre de réveils nocturnes étaient mis en évidence sur une période de 2 semaines.

Dans une étude randomisée contrôlée double aveugle, Mercier-Guyon *et al.* (94) ont évalué l'intérêt d'une prise en charge thérapeutique du syndrome de sevrage après un sevrage sur 2 semaines chez 81 patients traités pour anxiété. L'évolution des signes de sevrage mesurés par la *Benzodiazepine withdrawal questionnaire* (BWQ), dans le groupe-placebo (n = 41), montrait une augmentation du score de la BWQ pendant le sevrage avec un maximum à l'arrêt, puis une réduction et normalisation du score 45 jours après l'arrêt (*figure 2* de Mercier-Guyon *et al.* (94)). Le même profil d'évolution était retrouvé sur les critères secondaires : anxiété, engourdissement, mesurés par une échelle visuelle analogique et l'anxiété mesurée par l'échelle de Hamilton.

Schweizer *et al.* (88) ont montré que le sevrage disparaît classiquement après 3 à 6 semaines. Certains signes peuvent persister plusieurs semaines à plusieurs mois après l'arrêt du traitement rendant sa distinction avec la rechute difficile.

2. Quels sont les facteurs prédictifs de la sévérité du syndrome de sevrage ?

Schweizer *et al.* (95) ont montré que les patients âgés présentaient moins de symptômes sévères du sevrage que les jeunes, et avaient un taux de succès équivalant lors d'une stratégie d'arrêt progressive de la consommation de BZD.

Dans une revue, Schweizer *et al.* (88) ont identifié deux groupes de facteurs prédictifs de la sévérité du syndrome de sevrage : les facteurs liés aux produits (une dose élevée de BZD, la durée de traitement, la demi-vie d'élimination du produit consommé et la rapidité du sevrage) et les variables cliniques (anxiété ou dépression avant le sevrage, consommation d'alcool).

2.1 Facteurs liés au produit consommé

► Demi-vie du produit

Les revues de (88,89) ont identifié que les patients qui prenaient des BZD à demi-vie courte ont plus de risque faire un syndrome de sevrage sévère. Ce résultat a été observé dans plusieurs études (76,87,91,96).

Une méta-analyse, publiée par Hallfors *et al.* (97) dont l'objectif était d'évaluer le potentiel de dépendance aux BZD à demi-vie courte par rapport aux BZD à demi-vie longue, a montré que le taux de perdus de vue ou d'arrêt du protocole lors du sevrage aux BZD était supérieur

chez les patients qui prenaient les BZD à demi-vie courte ; la différence absolue de risque était estimée à 0,15 [0,05 – 0,25]. Cette étude montrait également que le taux de rebond d'anxiété était supérieur pour les patients avec des BZD à demi-vie courte ; la différence absolue de risque combinée était estimée à 0,25 [0,1 – 0,39]. Cette étude fait l'hypothèse que les perdus de vue ou les arrêts du protocole sont dus à l'apparition d'un effet indésirable (syndrome de sevrage).

Par contre, les symptômes de sevrage ne sont pas plus fréquents lors de l'arrêt des BZD à demi-vie courte. Plusieurs études ont rapporté des symptômes plus fréquents avec le diazépam (76,87,96). La revue de Pélissolo *et al.* (20) rapporte que les symptômes de sevrage sont moins sévères avec les BZD à longue demi-vie, mais plus durable.

► Dose consommée et durée de la consommation avant sevrage.

Schweizer *et al.* (88) et Mackinnon *et al.* (89) ont rapporté que la dose de BZD au début du sevrage et la durée de la consommation sont des facteurs prédictifs de la sévérité du syndrome de sevrage.

2.2 Rapidité de sevrage

La rapidité du sevrage est régulièrement rapportée dans la littérature comme un facteur de risque de syndrome de sevrage. Mais très rares sont les études rapportant un sevrage rapide (88).

Busto *et al.* (91) ont réalisé un essai randomisé contrôlé, comparant le sevrage progressif de 21 patients sous diazépam (à doses équivalentes de leur consommation précédente) au sevrage brutal de 19 consommateurs de BZD mis sous placebo. Le nombre de symptômes et la sévérité des symptômes ont été plus importants dans le groupe-placebo que dans le groupe traité, de même que le nombre de patients arrêtant prématurément le protocole (cf. tableau). Les patients du groupe traité ont montré une meilleure observance.

Rickels *et al.* (98) ont réalisé un essai randomisé contrôlé en ambulatoire qui comparait un arrêt rapide *versus* un arrêt progressif chez des patients âgés de 18 à 65 ans, et la moyenne d'âge était de 44,5 ans (écart type = 9,7 ans). L'arrêt brutal montrait que l'intensité des symptômes de sevrage à l'arrêt des BZD conduisait à des reprises de BZD et un fort taux de sorties de protocole.

Les études récentes de sevrage sont les protocoles d'arrêt progressif des traitements.

2.3 Facteurs cliniques liés au patient :

Plusieurs facteurs cliniques ont été retrouvés comme associés au syndrome de sevrage (*tableau 3*). Il s'agit des troubles psychopathologiques associés, dont les principaux sont la dépression, l'anxiété et la consommation d'alcool. Les autres troubles psychiatriques sont souvent des critères d'exclusion.

- L'anxiété est un facteur régulièrement rapporté. Une anxiété élevée au début d'un protocole de sevrage est associée à un syndrome de sevrage plus sévère, avec une augmentation du risque d'échec (99). Ce résultat est retrouvé par Hayward *et al.* (100) qui ont montré une forte corrélation (R entre 0,35 à 0,68) entre l'état anxieux et l'apparition du syndrome de sevrage. L'anxiété est un facteur d'arrêt prématuré (79), mais cette anxiété diminue à distance du sevrage (101). L'anxiété est fréquemment associée à la dépression (79). L'anxiété est à l'origine d'un nombre de plaintes de sevrage plus élevé (76) ;
- La dépression est un facteur de syndrome de sevrage plus sévère (99) ;
- La consommation antérieure de drogue est un facteur de risque de syndrome de sevrage plus sévère et d'échec aux tentatives de sevrage (99).

3. Prise en charge du syndrome de sevrage

L'analyse de la littérature a permis d'identifier 5 revues de la littérature (16,80,88,89,102), sur l'arrêt des BZD, qui proposent des stratégies de prise en charge du syndrome de sevrage. L'analyse de ces revues a permis d'identifier 3 stratégies de prise en charge du syndrome de sevrage.

3.1 Benzodiazépine

Mackinnon et Parker (89) ont proposé, en cas d'apparition de syndrome de sevrage, de réintroduire la BZD et ensuite d'avoir une réduction plus lente avec une surveillance plus renforcée. Le signe du sevrage disparaissent généralement dans les 24 heures après la reprise du traitement.

Landry et Mainguy (80) ont proposé de laisser la décision au patient de prendre un comprimé, si jamais les symptômes sont intolérables. Ces auteurs ont précisé que l'expérience clinique montrait que peu de patients avaient une utilisation abusive de ces comprimés.

Ashton (102) a proposé, en cas d'apparition d'insomnie, de donner la BZD le soir.

3.2 Autres thérapeutiques

Quatre revues ont identifié (16,88,89,102) plusieurs molécules qui ont été testées pour la prise en charge du syndrome de sevrage. Ces auteurs montraient que les résultats étaient peu probants et très hétérogènes. Il y avait peu de données avec les patients âgés.

3.3 Prise en charge non thérapeutique

Trois revues, Ashton (16,88,102) ont identifié les stratégies suivantes pour réduire l'impact des symptômes de sevrage.

► Information du patient

Ashton (16,102) a rapporté qu'une information claire sur les symptômes de sevrage et la procédure d'arrêt, lors d'une première consultation avant l'arrêt permet de réduire l'appréhension par rapport à l'arrêt des BZD. Certains patients peuvent surinterpréter certains signes de sevrage. Aussi, une information (signes sont temporaires, ce ne sont pas les signes d'une maladie), réalisée au cours du suivi de l'arrêt, permet en général de rassurer le patient.

► Soutien psychologique

Ashton (16,102) a rapporté que le degré de soutien psychologique au cours de l'arrêt des BZD est variable. Il va d'un simple encouragement au cours du suivi à des procédures d'arrêt associées à une thérapie cognitivo-comportementale (TCC). Schweizer *et al.* (88) ont identifié le soutien psychologique, notamment une TCC centrée sur l'anxiété, comme stratégie de prise en charge du syndrome de sevrage.

4. Outils d'évaluation du syndrome de sevrage

Plusieurs questionnaires ont été construits pour évaluer le syndrome de sevrage pendant une stratégie d'arrêt des BZD. Les échelles identifiées dans la littérature, et traduites par le groupe de travail sont présentées en *annexe 7*.

4.1 Évaluation symptomatique par des échelles visuelles (EVA) analogiques bipolaires.

Hayward *et al.* (100) mesurent le syndrome de sevrage à partir de 8 symptômes sélectionnés issus d'échelles utilisées dans des études semblables et mesurées selon le principe des EVA bipolaires (0 : pas du tout, 10 : très sévère).

Les 8 symptômes sont les suivants :

- troubles de mémoire ;
- troubles de la concentration ;
- perte d'énergie ;
- goût métallique ;
- vision brouillée ;
- sensations de pique et d'épingle ;
- yeux ;
- douleurs inhabituelles.

Un score total est ensuite calculé à partir des scores d'items. Seuls deux symptômes sont significativement différents entre sevrés et non sevrés, lors de l'analyse des changements de scores entre l'inclusion et la modification de traitement (soit placebo, soit BZD) : vision brouillée et troubles de mémoire plus sévères dans le groupe sevré.

4.2 Clinical Institute Withdrawal Assessment-B

La *Clinical Institute Withdrawal assessment-Benzodiazepine* (103) est une échelle d'hétéroévaluation développée à partir des symptômes les plus distinctifs du syndrome de sevrage parmi 104 symptômes. L'échelle peut être utilisée fréquemment pendant la stratégie d'arrêt. Pour les patients sous BZD à demi-vie longue, une passation par jour est suffisante. La variabilité de l'échelle sera d'autant plus importante que les symptômes sont sévères.

Il n'y a pas d'étude de validation de cette échelle dans des populations spécifiques (anxieux sévères ; attaques de panique ; troubles mentaux associés ; produits spécifiques ; polyconsommateurs). Il n'y a pas de score seuil défini, et pas d'étude de sensibilité et spécificité.

4.3 Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire

Le *Benzodiazepine Withdrawal Symptoms Questionnaire* (BWSQ) (104) est un autoquestionnaire. Il en existe deux versions : 1^o BWSQ1 à des fins épidémiologiques, 2^o à des fins de suivi de traitement. Le BWSQ comprend 20 items.

La comparaison de ces items avec une analyse clinique indépendante des symptômes du sevrage montre qu'un score supérieur ou égal à 3 est un indicateur de syndrome de sevrage dans la plupart des cas.

Une étude de Couvée et Zitman (105) a rapporté une bonne validité interne (alpha de Cronbach > 80), une bonne validité de test retest (Pearson entre 0,75 et 0,78). Par contre la validité concurrente avec les autres instruments n'a pas été analysée. De plus, les corrélations avec la dépression (mesurée par l'échelle d'Hamilton) et l'anxiété (mesurée par la STAI) sont faibles bien que significatives. La corrélation est très faible ($r = 0,09$) avec l'impression clinique globale (CGI).

Couvée et Zitman (105) ont montré qu'un faible score à l'arrêt des BZD est un bon indicateur de réussite prolongée (c'est-à-dire pas d'utilisation ou une faible utilisation de BZD à un recul de 2,3 ans).

Cette échelle a montré une sensibilité au changement quand elle était reproduite tous les 15 jours pendant un protocole d'arrêt du sevrage aux BZD (104).

Mais il n'existe pas de score seuil à cette échelle ni d'étude de sensibilité et de spécificité.

4.4 Synthèse

Le syndrome de sevrage recouvre un ensemble de symptômes qui peuvent apparaître au cours de l'arrêt de BZD. Le rebond peut apparaître à l'arrêt, en général entre 3 et 7 jours après la dernière prise. Il peut apparaître plus tôt (1 jour après l'arrêt) si le patient consommait une BZD à demi-vie courte. Plusieurs facteurs (forte dose, demi-vie courte, présence d'une dépression ou d'une anxiété au moment de la stratégie d'arrêt) augmentent le risque d'avoir un syndrome de sevrage plus sévère.

L'analyse de la symptomatologie du sevrage fait appel à des instruments de mesures spécifiques et non spécifiques. Les équipes qui s'intéressent au sujet ont construit chacune

leur outil. Plusieurs dimensions de la validité ont été évaluées sur la BWSQ2. Cette échelle peut être utile au suivi des patients en cours de protocole d'arrêt (sensibilité au changement). La validité concurrente des échelles, les unes avec les autres, n'a pas été testée. Aucune échelle n'a été validée spécifiquement chez le sujet âgé de plus de 65 ans. Aucune n'a validé de score-seuil, et donc de sensibilité ou de spécificité pour diagnostic ou dépistage. Toutes ces échelles sont en langue anglaise. Des études de validation en langue française n'ont pas été identifiées ; les traductions des échelles par le groupe de travail sont présentées *en annexe 7*. Bien que d'un intérêt indéniable, ces échelles imposent une vision réduite des symptômes de sevrage observables. Une *check list* standardisée des symptômes permettrait une évaluation plus précise (90).

Chez le patient âgé, la symptomatologie du sevrage est parfois difficile à distinguer d'autres comorbidités et du vieillissement normal. Une liste exhaustive des symptômes (*tableau 12*) apparaît, pour l'instant, comme l'outil le plus adapté pour relever les symptômes de sevrage. Une prise en charge non thérapeutique (information du patient, soutien psychologique) permet de réduire l'impact des signes de sevrage. Lorsque les signes de sevrage sont insupportables pour le patient, la réintroduction de la BZD permet de réduire le symptôme.

Propositions de recommandations :

► Diagnostic et prise en charge d'un syndrome de sevrage

Tout consommateur chronique de BZD est exposé en cas d'arrêt brutal accidentel ou non (oubli, hospitalisation, etc.) à un risque de syndrome de sevrage.

Chez le patient âgé, lorsque l'arrêt n'est pas programmé et suivi, le syndrome de sevrage est sous-diagnostiqué, car les symptômes sont mis sur le compte de l'âge ou d'autres maladies associées.

L'arrêt des BZD peut entraîner un rebond, un syndrome de sevrage ou une rechute (cf. *tableau 1*). Sevrage, effet rebond et rechute partagent un grand nombre de symptômes qui peuvent être sources d'erreurs de diagnostic alors que leurs prises en charge diffèrent.

Il existe de fréquentes similitudes entre les signes existant avant la mise sous BZD et susceptibles de réapparaître, et les signes proprement liés au sevrage des BZD : anxiété, troubles du sommeil, etc. De plus les délais d'apparition des signes de sevrage, de rebond ou de rechute peuvent se chevaucher. Souvent, seule l'évolution des signes permettra, *a posteriori*, de savoir s'il s'agissait d'un syndrome de sevrage, d'un effet rebond ou d'une rechute.

- Si des signes sans gravité surviennent lors de la phase de décroissance des BZD ou apparentés, il est recommandé de revenir au palier posologique antérieur, puis de décroître ensuite plus progressivement (accord professionnel).
- Si des signes sans gravité surviennent après l'arrêt complet des BZD ou apparentés, il est recommandé de ne surtout pas reprendre les BZD ou apparentés. L'information et le soutien psychologique permettent le plus souvent d'attendre la disparition des signes (fin d'effet rebond ou fin de sevrage).
- Si les signes sont plus sévères ou persistent, une réévaluation diagnostique s'impose pour une prise en charge spécifique, dans le cadre d'un diagnostic précis (dépression, troubles anxieux, insomnie avérée etc.).
- Si le patient présente des signes graves de syndrome de sevrage aux BZD (confusion, hallucinations, troubles de vigilance, convulsions, coma), il doit être hospitalisé pour traitement symptomatique.

► Prévention du syndrome de sevrage

Le syndrome de sevrage peut être un obstacle important à l'arrêt des BZD, et doit à ce titre être prévenu.

La sévérité et la durée du syndrome de sevrage varient en fonction du patient, du type de BZD et de la vitesse de décroissance de la posologie. Les facteurs suivants sont associés à la sévérité du syndrome de sevrage :

- la rapidité de la diminution posologique ;
- la consommation d'une posologie élevée de BZD ;
- la demi-vie courte d'élimination du médicament ;
- l'existence d'une anxiété importante au début de l'arrêt ;
- l'existence d'une dépression associée ;
- la surconsommation régulière d'alcool (> 3 verres¹/jour pour un homme et 2 verres/jour pour les femmes) ou d'autres substances psychoactives.

Afin de réduire l'intensité du syndrome de sevrage, il est recommandé :

- de rechercher une dépression ou des troubles anxieux caractérisés avant d'entreprendre un arrêt de BZD, pour mettre en place une prise en charge spécifique ;
- de diminuer progressivement la dose de BZD ;

¹ Un verre standard = 1 verre de vin (à 12° - 10 cl) = 1 verre de pastis (à 45° - 2,5 cl) = 1 verre de whisky (à 45° - 2,5 cl) = 1 verre de champagne (à 12° - 10 cl) = 1 verre d'apéritif (à 18° - 7 cl) = 1 verre de bière (à 5° - 25 cl) = **10 grammes d'alcool**.

Tableau 10. Variables influençant le succès d'une stratégie d'arrêt des BZD

Auteurs Année pays	Design	Échantillon	Procédures diagnostique	Critères de jugement	Objectif	Statistiques	Résultats			Commentaires
	2005	73 % sous BZD à demi- vie courte 44 % ont des des BZd depuis plus de 10 ans					Durée de la prise 3 ≤ 34 mois > 24 - ≤ 120 mois > 120 mois	Régérenc e 0,5 (0,3 – 0,8) 0,2 (0,1 – 0,4)	Référen ce 0,5(0,3 – 0,8) 0,2(0,1 – 0,4)	
							Demi-vie < 24 heures ≥ 24 heures	Référence 0,6 (0,5 – 0,8)	Référen ce 0,6(0,4 – 0,9)	
							≥ 2 BZD	-	0,5(0,3- 0,9)	
Rickels al., 2006 États-Uni (75)	Essai cliniqu e rando misé double insu	75 patients avec diagnostique d'anxiété généralisée sevrage BZD suivi pendant 3 mois après stratégie d'arrêt des BZD Âge moy = 48 ans (22-77) ; 44,9 % femmes Usage de BZD depuis 102 mois (ET = 92)	Réduction progressiv e de dose, une visite/sem aine Diagnostic d'anxiété généralisé e avec le DSM-III-R	Arrêt de la consommatio n de BZD à 3 mois postinterventi on. Mesuré par un dosage plasmatique de BZD	Estimer les prédicteur s de succès d'une stratégie d'arrêt des BZd chez des patients avec anxiété généralisé e	Régressio n logistique	Suivi	3 mois		moyenne 90,7 % avaient déjà essayé d'arrêter les BZD 3,4 essais d'arrêt en moyenne (ET = 5,5)
							Dose faible de BZD	P = 0,005		
							Durée de consommation faible	P = 0,01		
							Score de l'échelle d'Hamilton faible	P = 0,05		
Morgan al., 2002 Royaum Uni (4)	Étude de cohort e	n = 242 181 femmes moyenne	Réduction de la consomm ation de	Réduction de la consommatio n de BZD d'au	Estimer les prédicteur de la	Régressio n logistique	Suivi Nombre de réduction supérieur à 50 %	6 mois 31		

Tableau 10. Variables influençant le succès d'une stratégie d'arrêt des BZD

Auteurs Année pays	Design	Échantillon	Procédures diagnostique	Critères de jugement	Objectif	Statistiques	Résultats		Commentaires
		âge = 67,1 (29-95) Usage BZD depuis 19,3 ans (8,9) en moyenne	BZD par l'envoi d'une lettre informative	moins 50 % à 6mois postintervention	réduction de la posologie de BZD		Consultation spécifique avec discussion de la lettre	P = 0,008	
							Faible durée de consommation	P = 0,03	
O'Conn et al., 2011 Canada (76)	Étude de cohorte	41 patients avec insomnie recrutés par téléphone désirant arrêter leur TRT	Caractéristiques des BZD Caractéristiques sociodémogr. STAI Eysenck Pers Q BWSQ Widlöcher Pull Inventory (WPI) SSQ IDPES LES ISQV Self efficacy (SE)	Succès de sevrage : sans BZD après 20 semaines (dont 3 mois suivi) (dosage urine) Signes de sevrage	Profil psychosocial associé à l'échec d'une stratégie d'arrêt des BZD	χ ² Test de Fisher Analyse de variance Analyse en correspondance	Suivi	20 semaines	8/41 abandons Profil de l'échec haut niveau de détresse (IDESQ) faible score SSQ nombreux LES négatifs et peu de positifs Support social important pour le succès
							Plus d'inhibition anxieuse	< 0,007	
							Plus d'anxiété (STAI)	P < 0,05	
							Plus de détresse (IDPES)	P < 0,05	
							Posologie de BZD élevée	P < 0,02	

Tableau 11. Variables influençant la reprise de BZD

Auteurs Année pays	Design	Échantillon	Prédicteurs	Critères de jugement	Objectif	Statistiques	Résultats		Commentaires
Oude Voshaa al., 2006 Pays-B: (107)	Cohorte Suivi des patients qui ont réussi le sevrage Proto cole sevrage : TCC + sevrage simple (73) sevrage simple (73) prise en charge habituelle (43)	180 inclus consommant BZD > 3m ois (âge moyen 63 ans, 70 % de femmes), vus par généraliste 170 au suivi, 50 succès à long terme (29 %) Durée moyenne de consommation (13,5 ans, dose moy (8,4 mgJ eq diazépam)	Caractéristiques des BZD Caractéristiques des patients Questionnaires (usage exclusif de BZD, quantités de caféine, nicotine et alcool consommés Personnalité Troubles psychopat. GHQ-12 POMS BWSQ Bendep-SRQ MMPI	Abstinence = pas de prescription de BZD par le médecin généraliste sur 15 mois de suivi. Données de prescription issues des BDD de prescription	Estimer les Prédicteurs de l'abstinence aux BZD après un arrêt de la consommation	Analyse uni et multivariée (<i>multiple Cox regression</i>)	Durée de suivi	15 mois	Pas d'influence des symptômes de sevrage Manque les diagnostics psy La consommation de BZD est évaluée par les prescriptions enregistrées en pharmacie (possible biais) Oxazépam (21/53) Témazépam 9/34 Diazépam 6/18 Nitrazépam 2/9 Lorazépam 1/6 Lormétazépam 2/5
							Taux d'abstinence	147/170	
							Condition de Traitement : Sevrage simple + TCC sevrage simple	2,38 (1,46 – 3,85) 2,92 (1,78 – 4,78)	
							dosage plus faible de BZD au départ	1,52 (1,22 – 1,89)	
							faible usage OH	1,73 (1,19 – 2,52)	
							bonne compliance (Bendep-SRQ lack of compliance subscale) 15 mois	2,39 (1,10 – 5,19)	
Réduction de 50 % de la posologie après intervention brève	2,13 (1,40 – 3,25)								
Oude	Étude	109	Questionn	Reprise :	Prédic-	Analyse	Durée de suivi	2 ans	Peu de sujets ont

Tableau 11. Variables influençant la reprise de BZD

Auteurs Année pays	Design	Échantillon	Prédicteurs	Critères de jugement	Objectif	Statistiques	Résultats		Commentaires
Voscha et al., 2011 Pays-Bas (108)	Suivi de patient s	patients utilisant des BZD depuis > 3 mois suivis par le généraliste ayant accepté d' arrêter leur consommation de BZD après un courrier comparés à Âge moyen (63 ans), 69 % femmes	aires : quantités de caféine, nicotine et OH consommés utilisation d'antidépresseurs et d'antalgiques GHQ-12 POMS MMPI MOS-SF36	prescription de BZD pendant le suivi Dosage quotidien Demi-vie du produit utilisation de BZD spontanément rapportés,	teurs de la rechute après arrêt des BZD	uni et multivariée (modèle de Cox)	Taux d'abstinence	53/108 totallement abstinent à 2 ans	accepté le sevrage par ce recrutement Ils étaient tous volontaires et motivés
							Médiane de reprise de BZD	243 jours [d25 = 97, d75 = 459]	
							Posologie quotidienne de BZD	2,4 (1,2 – 4,7)	
							Mauvaise perception de son état de santé	0,98 (0,97 – 0,99)	
Bélangier et al., 2005	RCT	52 sujets	Agenda du	Réussite du	Étude	Test t	Durée de suivi	10 semaines	Limitations

Tableau 11. Variables influençant la reprise de BZD

Auteurs Année pays	Design	Échantillon	Prédicteurs	Critères de jugement	Objectif	Statistiques	Résultats	Commentaires								
Canada (86)		âgés de 63 ans (moy), 68 % femmes avec insomnie chronique (21,9 ans moy), usage BZD quotidien depuis en moyenne 18,9 ans, et 6 tentatives de sevrage en moy) Groupe A : sevrage et TCC Groupe B sevrage seul	sommeil <i>Self efficacy</i> SE : vous sentez-vous capable d'atteindre votre but cette semaine? (0 % pas du tout, 100 % tout à fait) CIWA-Bzd compliance	sevrage (qté de traitement pris à la fin du protocole) Compliance (concordance entre le traitement pris et le protocole)	de la compliance au sevrage	Analyse de variance	Différence significative de SE à 10 semaines ($p = 0,0020$) entre le groupe compliant et le groupe non compliant Au cours du suivi, le profil de SE reste stable dans le groupe de patient compliant et est très variable chez les patients non compliant	population de sujets déjà motivés à l'arrêt du traitement 5 patients ont abandonné								
Morin <i>et al.</i> , Canada 2005 (8)	Essai randomisé contrôlé Durée de l'essai : 10 semaines - Suivi à 3 et	n = 47 âge moy = 62,1 ans Groupe TCC : n = 24 (contrôle) Groupe TCC + sevrage progressif :		Durée d'abstinence aux BZD sur une période de 2 ans	Évaluer le temps de survie d'abstinence de BZD et les facteurs prédictifs de la rechute	Test log-rank Régression univariée et multivariée de Cox	<table border="1"> <tr> <td>Sévérité insomnie</td> <td>P = 0,002</td> </tr> <tr> <td>Score BSI</td> <td>P = 0,062</td> </tr> <tr> <td>Nombre de semaines nécessaires à l'obtention de l'arrêt de BZD</td> <td>P = 0,1</td> </tr> <tr> <td>TCC vs sevrage progressif</td> <td>6,67 [1,82 – 22,7]</td> </tr> </table>	Sévérité insomnie	P = 0,002	Score BSI	P = 0,062	Nombre de semaines nécessaires à l'obtention de l'arrêt de BZD	P = 0,1	TCC vs sevrage progressif	6,67 [1,82 – 22,7]	
Sévérité insomnie	P = 0,002															
Score BSI	P = 0,062															
Nombre de semaines nécessaires à l'obtention de l'arrêt de BZD	P = 0,1															
TCC vs sevrage progressif	6,67 [1,82 – 22,7]															

Tableau 11. Variables influençant la reprise de BZD

Auteurs Année pays	Design	Échantillon	Prédicteurs	Critères de jugement	Objectif	Statistiques	Résultats		Commentaires
	12 mois	n = 27 Groupe-sevrage progressif : n = 25					TCC vs Sevrage progressif + TCC	3,75 [1,2 – 11,3]	
Couvée Zitman, 2002 Pays-B: (105)	Cohorte Rétrospective Suite de l'essai clinique randomisé de Zitma	230 patients sous BZD > 3 mois (dose moy : 9mg ED) et dépressifs (EDM DSMIIIR), 56 ans en moy, 73 % de	Psychopathologie MINI HDRS STAI BWSQ Pathologie médicale questionnaire exhaustif ouvert puis	Succès du sevrage à la fin du protocole et à 2,3 ans succès = pas de prescription de BZD ou avoir moins de 90 jours de prescription	Estimer les facteurs pronostiques de succès au sevrage des BZD chez des ayant une	Test t de student χ^2 Regression logistique	Nombre de patient dans la cohorte	207	Population très ciblée : tous sont dépressifs Pas de franche comparaison Plutôt analyse descriptive de la population 65 % des patients ont une réduction de la durée ou de la dose de BZD 53 % des patient
							Nombre de succès	67	
							Durée du suivi	2,3 ans	
							Arrêt de la consommation après sevrage	7,3 (2,0 – 16,1)	
							Utilisation de BZD depuis une courte période au début du programme	P = 0,062	
Utilisation de BZD à demi-vie courte	0,115								

Tableau 11. Variables influençant la reprise de BZD

Auteurs Année pays	Design	Échantillon	Prédicteurs	Critères de jugement	Objectif	Statistiques	Résultats		Commentaires
	n et al. 2001 Tous les patients étaient traités soit par IRSS soit placé pendant 4 semaines avant le sevrage	femmes exclus les troubles psychiatrique autres que dépression et anxiété, abus OH ou de BZD (dose max 60mg ED/j)	regroupement	de BZd sur la période de suivi (2,3 ans)	dépression majeure		Diagnostic de dépendance aux BZD par le MINI	0,116	ont reçu une prescription de BZD dans les 30 jours après le programme
Gorgels al., 2006 Pays-B: (77)	Cohorte Suivi des patients qui	468 patients ayant arrêté les BZD suite à une	Durée d'utilisation BZD anxiolytique/BZD	Nouvelle prescription de BZD entre 6 mois postintervention et 21	Estimer les prédicteurs de la reprise	Modèle de Cox	Reprise = 205		
							≥ 2 BZD au début du sevrage	1,9 (1,3 – 2,8)	
							Prise d'antidépresseur protocole = 6 mois	0,6 (0,3 – 0,9)	

Tableau 11. Variables influençant la reprise de BZD

Auteurs Année pays	Design	Échantillon	Prédicteurs	Critères de jugement	Objectif	Statistiques	Résultats	Commentaires
	ont arrêté les BZD dans l'étude de Gorge ls 2005	intervention brève, suivi sur une période de 15 mois	hypnotiques Dosage de la BZD Demi-vie de la BZD Utilisation d'antidépresseurs	mois	de BZD après intervention brève sur période de suivi de 15 mois		Prise de BZD hypnotique au début du sevrage 0,7 (0,5 – 1)	

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

Chez les sujets âgés, les symptômes les plus fréquents sont les syndromes confusionnels et désorientation avec ou sans hallucinations (106)

² Symptômes de sevrage le plus souvent rapportés lors de l'arrêt graduel des BZD, chez des patient qui prenaient des BZD depuis plus de 1 an (80,89,92,99).

Tableau 13. Variables influençant le syndrome de sevrage

Auteurs Année pays	Design	Échantillon	Procédures diagnostique	Critères de jugement	Objectif	Statistiques	Résultats	Commentaires
Busto et al 1986 Canada (9)	RCT Double insu pendant 2 semaines sc ZD puis ndomistic à 6 semair sevrage suivi à 4, 12, 24, et 32 semaines après sevrage) patients consommateurs ZD depuis au moins 3 mois.) sous placebo 1,8 ans, 53 % (femmes) sous diazépam 0,1 ans, 48 % (femmes)) check list de symptômes de sevrage par évaluateur) sévérité par patient (0 à 10)) Compliance : dosages sang et urine,	Sevrage : nombre signes, sévérité, délai d'apparition, maximum d'intensité Nb de visites supplémentaires Compliance besoin de supplément de traitement	Réaction de sevrage après usage prolongé de BZD	Analyse multivariée, (χ^2)	D suivi = 8 semaines	
							Nb symptômes (placebo/traité) = 9,7/3,5 ; p < 0,0001	
							Sévérité des symptômes de sevrage (Score de 0 à 10) (placebo/traité) = 8,5/3,7 ; p < 0,000	
							Contacts téléphone dus au sevrage (placebo/traité) (n) = 11/3 ; p < 0,001	
							Arrêt protocole (placebo/traité) (n) = 7/1, p < 0,05	
							Temps médian avant prise de BZD à cause du sevrage (placebo/traité) (j) = 7,5/28,7, p < 0,01	
Murphy al.,1991 Royaum Uni (96)	RCT 4 sem traite mentt BZD, 6 semai nes de sevra	68 patients consomm ateurs de BZD depuis au moins 6 mois 23 sous bromazép	Évaluation /2 semaines CPRS BAS PAS BWSQ Prélèveme nt sanguin	Comparaiso n de ceux qui ont terminé le programme et ceux qui ont échoué (dosage sanguin)	Évaluer l'effet du sevrage graduel de lorazép am, diazépa m et bromaz	Analyse de variance χ^2	D suivi = 14 sem ; 45 ont terminé le programme	Étude comparant des BZD à ½ vies différentes 23 (34 % de perdus de vue) plus de problème avec la réduction du lorazépam
							Pas de différence de symptôme de sevrage entre les 3 groupe	
							Association entre synmptômes du sevrage et durées de traitement > 5ans Score CPRS élevé p = 0,06 Score BWSQ élève p < 0,02	
							Pas de différence entre succès et echec du sevrage	

Tableau 13. Variables influençant le syndrome de sevrage

Auteurs Année pays	Design	Échantillon	Procédures diagnostique	Critères de jugement	Objectif	Statistiques	Résultats	Commentaires
	ge, réduct ion de 25 %/ 2 sem 4 semai nes d'arrêt	am (43,4 ans, 70 % femmes) 22 sous lorazépam (42,1 ans, 74 % F) 23 sous diazépam (49,5 ans 86 % F)	à semaines 4 et 12 sem	Synptôme de sevrage, Personnalité Ancienneté de prise Doses usuelles	épam sur les symptô mes de sevrage		13/68 troubles de la personnalité Interaction entre troubles de personnalité et score BWSQ P < 0,001	
Peturss et Lade 1981 Royaun Uni (109)	Étude rando misée sans insu A : ½ dose à 2 sem, puis arrêt B : ½ dose à 4 sem puis arrêt à 6 sem	16 patients sous BZD à dose thérapeuti que > 1an, sans alcool, anxieux ou dépressifs ou troubles personnali té 10 sous diazépam, 4 sous lorazépam , 2 clobazam	Dosage sanguin Poids EEG HAMA Performan ce psychologi que (DSST) symptôme s sevrages (liste)	Comparaiso n de groupe à l'issue Évaluation clinique, psychologi que physiologi que Concentratio ns de plasma	Analyse du sevrage après arrêt de BZD	Analyse de variance		Peu informatif
							Suivi = 10 semaines	
							Augmentation de l'anxiété 3 à 7 jours après arrêt de traitement (p < 0,03)	
							Tous les patients ont eu des symptômes de sevrage Avant – après p < 0.0001)	
							Amélioration des performances aux tests Diminution de l'activité rapide (EEG) Avant-Après p < 0.0001	
Schwei:	Étude	171 sujets	Psychopat	Sévérité du	Influenc	χ^2		17 % de perdu

Tableau 13. Variables influençant le syndrome de sevrage

Auteurs Année pays	Design	Échantillon	Procédures diagnostique	Critères de jugement	Objectif	Statistiques	Résultats		Commentaires
et al., 1999 États-Uni	de cohorte	de 18 à 70 ans sous BZD > 12 mois avec des doses stables entre 5 et 40 mg diazépam équivalent	HDSR HAMA Sevrage : PWC Personnalité MMPI EPI TPQ BZD plasma (compliance) Chaque semaine Dosage, HAMA, HDSR PWC (score max comme mesure de l'intensité)	syndrome de sevrage évalué par le médecin à l'aide du questionnaire PWCPS Comparaison des sevrages réussi (sans traitement pendant au moins 5 semaines) aux échecs précoces (les 2 premières semaines) et tardifs (2-11 sem)	de la personnalité sur la sévérité des symptômes	Anova Régression linéaire multiple	Prédicteurs de la sévérité du syndrome de sevrage		de vue
							Présence de trouble psychopathologique	P < 0,05	
							Forte dose de BZD au début	P < 0,05	
							Score de dépendance élevé	P < 0,05	

Tableau 13. Variables influençant le syndrome de sevrage

Auteurs Année pays	Design	Échantillon	Procédures diagnostique	Critères de jugement	Objectif	Statistiques	Résultats			Commentaires
Hajak <i>et al.</i> , 1998 Allemagne (93)	Étude clinique randomisée double insu 3 groupes	1 587 patients avec insomnie depuis au moins 1 mois avec prescription de BZD d'au 3 fois/semaine âge moy = 51ans ET = 11 ans	Qualité su sommeil et bien-être dans la journée mesurée par EVA Observer évaluer retour des boîtes vides	Rebond d'insomnie définie comme la détérioration d'au moins 3 de ces critères : tps de latence au sommeil, Durée totale du sommeil, nombre de reveys nocturnes Ou détérioration de la qualité de vie dans la journée	Évaluer sur 14 le rebond d'insomnie après l'arrêt brusque de BZD	Comparaison avant-après Taux				Puissance à priori Analyse en intention de traiter

Quelles sont les stratégies d'arrêt des benzodiazépines chez le patient âgé ?

L'objectif de cette question est de présenter et d'évaluer les principaux protocoles de sevrage des benzodiazépines chez le patient âgé.

L'analyse de la littérature a permis d'identifier les 4 grandes classes suivantes :

- courrier d'information et/ou interventions brèves avec arrêt progressif ;
- l'arrêt progressif des doses ;
- l'arrêt progressif des doses + un traitement pharmacologique ;
- l'arrêt progressif des doses + thérapie cognitivo-comportementale.

Les différents protocoles identifiés sont évalués en fonction d'un ensemble de critères préalablement définis :

- le bénéfice de ces protocoles sur le critère de jugement principal (arrêt des benzodiazépines) et sur les éventuels critères de jugement secondaires (qualité de vie, qualité du sommeil, etc.). Cette évaluation comprend la quantité estimée d'effet à court et long terme, la reproductibilité du résultat lorsque plusieurs études sont disponibles pour le même protocole ;
- les effets indésirables potentiels (fréquences et intensité) ;
- l'applicabilité de ces protocoles ;
- les biais potentiels des études.

Compte tenu du faible nombre d'articles qui évaluaient les protocoles spécifiquement chez les patients de plus de 65 ans, l'analyse de la littérature a été étendue aux études qui incluaient des patients de plus de 65 ans.

Les profils d'évidence³ des protocoles identifiés sont représentés dans la *figure 1*.

1. Faisabilité de l'arrêt des BZD en France

L'analyse de la littérature a identifié une étude, Archambault *et al.* (110) qui avait évalué la possibilité d'un arrêt de benzodiazépines chez des sujets suivis en médecine de ville, et ayant une prescription de benzodiazépines depuis plus de 3 mois.

Les patients étaient sélectionnés parmi la clientèle de 355 médecins généralistes ayant participé à une formation sur les bonnes pratiques de prescription de tranquillisants et d'hypnotiques. Les médecins avaient proposé à 1 083 patients un arrêt de benzodiazépines. Les raisons données par le médecin pour ne pas proposer l'arrêt à tous leurs patients étaient : indication de la prise toujours pertinente, impossibilité d'arrêt des benzodiazépines (sans de plus amples détails).

1.1 Quel est le bénéfice sur la consommation de BZD ?

Parmi les patients qui s'étaient vus proposer un arrêt des benzodiazépines, 674 (62,2 %) avaient accepté. À 1 mois, les sujets qui avaient accepté l'arrêt étaient évalués : 16,3 % avaient arrêté les benzodiazépines, 56,5 % avaient diminué la posologie, 19 % n'avaient pas modifié leur prise de benzodiazépines, 2 % avaient augmenté leur posologie. Les patients qui prenaient des benzodiazépines depuis moins de 3 mois avaient plus souvent arrêté les benzodiazépines à 1 mois que les sujets en prenant depuis 3 mois ou plus.

1.2 Applicabilité

L'étude portait sur 1 760 patients usagers de benzodiazépines, 48 % avaient plus de 60 ans et 57 % prenaient des benzodiazépines depuis plus de 12 mois. Cependant, aucune information n'était donnée sur le protocole suivi par les médecins généralistes pour cet arrêt. De plus, aucun suivi n'était réalisé.

³ Les profils d'évidence ont été construits selon la méthode proposée par le groupe GRADE.

1.3 Existe-t-il des biais potentiels à prendre en compte ?

Les médecins n'étaient pas un échantillon représentatif des médecins exerçant en cabinet de ville. En effet, ils étaient tous sensibilisés à la prise en charge par tranquillisants et hypnotiques. Les validations des indications de la poursuite du traitement par benzodiazépines et la proposition d'arrêt des benzodiazépines n'étaient pas standardisées, et étaient laissées à l'appréciation du médecin.

L'article ne décrit pas la procédure d'arrêt utilisée, et il n'y avait pas de groupe-témoin (seuls les sujets qui avaient accepté l'arrêt étaient évalués à 1 mois). On ne peut pas conclure quant à l'imputabilité de l'intervention du médecin généraliste sur l'arrêt des benzodiazépines.

1.4 Synthèse

Cette étude montrait la possibilité de réaliser un arrêt de benzodiazépines en médecine de ville, même chez des patients prenant ces benzodiazépines depuis plus d'un an.

Figure 1 : Profils d'évidence des stratégies d'arrêt des BZD chez le patient âgé

Question : est-ce qu'une intervention brève (IB) permet d'arrêter la consommation de BZD chez le patient âgé ?										
Lieu : cabinet médical en ville										
Qualité des données disponibles						Nbre de participants		Résumé des résultats		Qualité
Nbre d'études	Design	Limites	Homogénéité	Généralités	Autres	I brève	C H	Taille de l'effet		
								Relatif (OR) (IC95 %)	Absolute (IC95 %)	
Critère de jugement : arrêt de la consommation de BZD (suivi entre 0,5 et 1,75 ans)										
8 ⁴	5 ERC 1 non randomisée	Limites méthodologique ⁵	Homogénéité ⁶	Oui		654/2991	227/2381	2,64 ⁷ (2,24 – 3,1)	122/1000 (90/1000 – 158/1000)	⊕⊕⊕○

Question : est-ce qu'une réduction progressive rapide (RPR) permet d'arrêter la consommation de BZD chez le patient âgé ?										
Lieu : Hôpital										
Qualité des données disponibles						Nbre de participants		Résumé des résultats		Qualité
Nbre d'études	Design	Limites	Homogénéité	Généralités	Autres	I brève	C H	Taille de l'effet		
								Relatif (OR) (IC95 %)	Absolute (IC95 %)	
Critère de jugement : arrêt de la consommation de BZD (suivi entre 1 mois et 12 mois)										
1	ERC	Limites méthodologique ⁸	-	Patients très âgés, mais généralité faible ⁹	cohorte ¹⁰	16/20 (à 1 mois) 8/20 (à 12 mois)	10/20 (à 1 mois) 4/20 (à 12 mois)			⊕⊕○○

ERC : essai clinique randomisé contrôlé ; PCH : prise en charge habituelle.

⁴ Nombre de comparaisons pas nombre d'études : 2 études Cormack *et al.*(111) et Heather *et al.* (112) avaient 3 groupes.

⁵ L'imprévisibilité de l'allocation n'est pas clairement établie dans 3 ERCs ; 1 études non randomisées.

⁶ Test d'hétérogénéité non significatif (p = 0,17).

⁷ Odds ratio (OR) obtenu par méta-analyse avec un modèle fixe.

⁸ Procédure de randomisation non décrite, l'imprévisibilité de l'allocation n'est pas clairement établie.

⁹ Les études avec cette stratégie (1 ERC, 1 cohorte) ont été réalisées par la même équipe.

¹⁰ Dans une étude de cohorte (113) de 56 patients, 2/3 des patients avaient arrêté la BZD à 6 semaines avec ce protocole.

Question : est-ce qu'une réduction progressive (RP) + psychotrope est supérieur à la RP pour l'arrêter la consommation de BZD chez le âgé ?										
Lieu : cabinet médical en ville										
Qualité des données disponibles						Nbre de participants		Résumé des résultats		Qualité
Nbre d'études	Design	Limites	Homogénéité	Généralités	Autres	RP + psychotrope	C H	Taille de l'effet		
								Relatif (OR) (IC95 %)	Absolue (IC95 %)	
Critère de jugement : arrêt de la consommation de BZD										
3	ERC	Limites méthodologique ¹¹	Hétérogénéité importante ¹²	faible ¹³		80/144	60/176	NC ¹⁴	NC	⊕⊕OO

Question : est-ce qu'une TCC + réduction progressive (RP) est supérieur à la RP pour l'arrêt la consommation de BZD chez le patient âgé ?										
Lieu : cabinet médical en ville										
Qualité des données disponibles						Nbre de participants		Résumé des résultats		Qualité
Nbre d'études	Design	Limites	Homogénéité	Généralités	Autres	TCC + RP	C H	Taille de l'effet		
								Relatif (OR) (IC95 %)	Absolue (IC95 %)	
Critère de jugement : arrêt de la consommation de BZD (suivi entre 3 mois et 12 mois)										
4	ERC	Limites importantes	Grande hétérogénéité ¹⁵	faible ¹⁶		77/174	67/165	¹⁷ 5,5 (2,3 – 14,2)	-	⊕⊕OO

¹¹ L'imprévisibilité des résultats n'est pas établie dans 1 étude (114).

¹² Hétérogénéité importante entre les études dans la définition de la population-cible, du traitement utilisé, des durées de suivi.

¹³ En moyenne les patients de ces études étaient plus jeunes (moyenne = 54 ans avec un maximum à 84 ans).

¹⁴ NC : non calculable compte tenu de l'hétérogénéité importante entre les études.

¹⁵ Hétérogénéité importante ($p < 0,001$), variation entre les stratégies (groupe vs individuelle), les posologies de BZD, le cadre de l'intervention, etc.

¹⁶ Compte tenu de la variabilité importante de pratique.

¹⁷ Odds ratio obtenu par méta-analyse de 2 études comparables (Baillargeon *et al.* (115) et Morin *et al.* (83)) avec modèle fixe. Test d'hétérogénéité non significatif ($p = 1$).

2. Réduction progressive de la posologie chez le patient âgé

En 1989, Schweizer *et al.* (95) avait comparé l'efficacité d'un sevrage progressif aux BZD en ambulatoire chez les sujets âgés (n = 19) *versus* les sujets plus jeunes (n = 22). La variable d'intérêt était l'intensité des symptômes de sevrage. Dans chaque groupe, environ 50 % des sujets étaient abstinents aux BZD à la fin de l'essai. Les sujets âgés présentaient moins de symptômes de sevrage que les sujets plus jeunes.

Dans un essai contrôlé mais non randomisé, Salzman *et al.* (64) avaient montré la possibilité de réaliser un sevrage progressif de BZD, chez 13 sujets âgés en 2 semaines. À un an postintervention, 60 % des sujets étaient toujours abstinents aux BZD.

Dans un essai contrôlé randomisé avec 3 groupes, chez les patients usagers de BZD depuis au moins 3 mois, Oude Voshaar *et al.* (84) avaient montré que le taux de patients abstinents dans le groupe, recevant une stratégie d'arrêt progressif était supérieur à une absence d'intervention (62 % *versus* 21 %, OR = 6,1 IC95 % 2,0 – 18,6).

3. Consultation ou information écrite sur l'arrêt des BZD

L'analyse de la littérature a permis d'identifier 8 études dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité d'une intervention brève pour la diminution ou l'arrêt de BZD :

- 5 essais cliniques randomisés contrôlés (78,111,112,116,117) ;
- 1 méta-analyse (118) ;
- 1 étude prospective quasi-expérimentale (85) ;
- 1 étude de cohorte sans groupe-contrôle (4).

Les principaux résultats de ces études sont présentés dans le *tableau 14*.

L'intervention consistait soit à l'envoi de courrier soit à la proposition d'une consultation spécifique à tous les patients qui présentaient les critères d'inclusion. Les listes des patients répondant aux critères avaient été obtenues en interrogeant les bases de données informatiques des prescriptions de centre de soins de différentes zones géographiques, et regroupant les différents médecins généralistes référents attribués pour ces zones.

La lettre envoyée suivait le modèle de la première étude ayant évalué cette intervention (111). Cette lettre était nominative et signée par le médecin généraliste du patient. Elle présentait les conséquences de l'usage à long terme de BZD, et donnait un protocole pour l'arrêt progressif de BZD. Les procédures étaient présentées en *Annexe 2*.

Les groupes servant de témoins étaient constitués de patients qui présentaient les critères d'inclusion à l'étude, et qui bénéficiaient d'un suivi médical classique non centré sur l'arrêt de BZD.

Les interventions comparées étaient :

- lettre *versus* lettre + consultation brève avec le clinicien *versus* groupe-contrôle (112) ;
- lettre + consultation brève avec le clinicien *versus* groupe-contrôle (85) ;
- lettre *versus* lettre + lettre tous les mois donnant des informations sur le sevrage progressif de BZD (111) ;
- consultation médicale + livret expliquant le sevrage progressif de BZD *versus* pas d'intervention (78) ;
- consultation médicale centrée sur l'arrêt (116,117).

3.1 Quel est le bénéfice de ce protocole sur l'arrêt des BZD chez le patient âgé ?

Jones (116) avait montré qu'une consultation centrée sur l'arrêt, proposée au patient lors du renouvellement de la prescription, permettait « d'augmenter significativement » le taux d'arrêt de BZD par rapport à la prise en charge sans intervention. Les taux d'arrêt estimés à 9 mois étaient de 19 % (21/112) dans le groupe-intervention contre 10 % (11/115) dans le témoin. Sur le critère

réduction de plus de 50 % de la posologie, les taux étaient de 20 % (22/112) dans le groupe-intervention contre 10 % (11/115) dans le groupe-témoin. La différence absolue sur le critère combiné (arrêt + réduction de plus de 50 % de la posologie) était estimé à 18 % IC95 % (6 % = 30 %)

Cormack *et al.* (111) avaient montré que toute intervention brève (lettre ou lettre + livret d'informations) permettaient de réduire significativement la posologie de BZD comparativement à un groupe-témoin (sans intervention). Cependant, l'ajout de livret de courriers d'informations supplémentaires semblait avoir un impact supplémentaire limité. Au total, 18 % des patients étaient abstinents aux BZD *versus* 6 % dans le groupe-contrôle. Parmi les sujets non abstinents, 44 % des sujets avaient diminué d'au moins 50 % leur posologie de BZD *versus* 16 % dans le groupe-contrôle.

Bashir *et al.* (78) avaient montré que 50 % des patients du groupe-intervention avaient diminué leur posologie de BZD *versus* 5 % dans le groupe-contrôle.

Morgan *et al.* (4) avaient montré que 13 % des patients qui avaient reçu une lettre avaient réduit leur posologie de BZD d'au moins 50 %. En moyenne, la posologie de BZD de l'ensemble de l'échantillon avait diminué de 17 %. De plus, 5 % des sujets inclus n'avaient eu aucune prescription de BZD l'année suivant la lettre. Les sujets qui avaient parlé avec leur médecin de la lettre avaient significativement plus diminué leur posologie de BZD. Mais, ce résultat est à nuancer, car le modèle de régression utilisé ne permettait que d'expliquer 3,7 % de la variance.

Heather *et al.* (112) avaient montré que 1/3 des patients avaient réduit leur consommation de BZD. La réduction de la posologie de BZD était de 21 % en moyenne.

Gorgels *et al.* (85) avaient montré que 24 % des patients des groupes expérimentaux (lettre ou lettre + consultation) avaient arrêté leur consommation de BZD à 4 – 6 mois (*vs* 12 % groupe-contrôle).

La méta-analyse de Oude Voshaar *et al.* (118), réalisée avec 3 études homogènes (298 patients) avait estimé un OR = 2,8 (IC95 % = 1,6 – 5,1) en faveur de l'envoi d'un message expliquant la stratégie d'arrêt au patient.

Vicens *et al.* (117) avaient montré que l'intervention brève multipliait par 5 le taux d'arrêt de la consommation à 12 mois (RR = 4,97 ; IC95 % 2,22 – 11,10). Parmi les patients qui n'étaient pas abstinents aux BZD, 16 (36,4 %) du groupe-intervention et 11 du groupe-contrôle (18,0 %) avaient diminué d'au moins 50 % leur posologie quotidienne de BZD.

► Effet à long terme

L'étude de Cormack *et al.* (111) avait un suivi à 6 mois. Les deux groupes d'interventions avaient réduit d'environ 2/3 leur posologie de BZD de base (inclusion dans l'étude). Cette diminution était significativement différente du groupe-contrôle. À 6 mois, environ 18 % des patients des groupes intervention n'avaient plus aucune prescription de BZD.

Heather *et al.* (112) avaient montré que seul 25/272 (9 %) avaient arrêté leur consommation de BZD à 6 mois. Aucune différence n'avait été mise en évidence entre les groupes interventions et contrôle.

Gorgels *et al.* (85) avaient observé, à 21 mois, une diminution de la posologie de BZD de 26 % dans le groupe-expérimental *versus* 9 % dans le groupe-contrôle. Parmi les patients ayant complété l'ensemble de l'étude, 13 % des patients du groupe-intervention *versus* 5 % des patients du groupe-contrôle étaient abstinents des BZD pendant les 21 mois de suivi : RR = 2,6 ; IC95 % 2,0 – 3,4). Le pourcentage de patients abstinents des BZD à 6 mois était supérieur dans le groupe-intervention (24 %) que dans le groupe-contrôle (12 %) (RR = 2,1 ; IC95 % 1,8 – 2,4).

3.2 Quels sont bénéfiques de ce protocole sur les critères secondaires ?

Deux études avaient étudié les symptômes de sevrage et de symptomatologie anxieuse et dépressive.

- Bashir *et al.* (78) avaient trouvé que le nombre de symptômes qualitatifs de sevrage rapportés par les patients étaient supérieurs à 6 mois par rapport à l'inclusion, aussi bien dans le groupe-intervention que contrôle, et aussi bien chez les sujets ayant réduits et ceux n'ayant pas réduit leur consommation de BZD. Il n'avait pas été mis en évidence de différence pour les symptômes de sevrage quantitatifs. De plus, les auteurs notaient une diminution de la morbidité psychiatrique (évaluée par *General Health Questionnaire*) à 6 mois postintervention, chez les patients qui avaient arrêté ou diminué leur consommation de BZD.
- Heather *et al.* (112) ne rapportaient pas de corrélation entre niveau d'anxiété, niveau d'insomnie et changement de la posologie de BZD. De plus, on pouvait noter une amélioration de la qualité de vie (SF-36) à 6 mois (NS entre les groupes). Ceux qui avaient réduit leur consommation montraient une amélioration significative au sous-score santé mentale.

Cormack *et al.* (111) avaient regardé spécifiquement l'impact du type de BZD prises à l'inclusion dans l'étude et le nombre de BZD différentes prises. Aucune de ces deux variables n'avait d'impact sur la réussite du sevrage.

Le nombre de consultations pendant la période de sevrage progressif n'augmentait pas, et aucune augmentation significative des symptômes anxieux et dépressifs n'était observée.

Dans l'étude de Jones (116), parmi les patients qui avaient arrêté ou diminué la posologie, 42 % (18) disaient qu'ils se sentaient mieux par rapport à avant, 39 % (17) considéraient qu'ils n'avaient pas de changement et 11 % (5) considéraient leur état s'était dégradé.

3.3 Quels sont les effets indésirables décrits avec ce protocole ?

- Le nombre de symptômes qualitatifs de sevrage rapportés par les patients étaient supérieurs à 6 mois par rapport à l'entrée dans l'étude, aussi bien dans le groupe-intervention que contrôle, et aussi bien chez les sujets ayant réduits et ceux n'ayant pas réduit leur consommation de BZD. Il n'avait pas été mis en évidence de différence pour les symptômes de sevrage quantitatifs. Ces symptômes étaient évalués par des échelles de sevrage aux BZD. Une seule étude rapportait des symptômes de sevrage supérieurs pendant le suivi, mais sans différence significative (112) ;
- Dans une étude, Vicens *et al.* (117) ont observé 15 cas (20,5 %) d'insomnie, 11 cas (15,0 %) d'anxiété, 10 cas (13,6 %) d'irritabilité.

3.4 Applicabilité de ces protocoles ?

► Caractéristiques de l'échantillon :

L'échantillon étudié par Bashir *et al.* (78) était constitué de patients qui présentaient une forte prévalence de comorbidité anxieuse et dépressive, ainsi qu'une forte prévalence de tentatives de suicide passées. Cormack *et al.* (111) avaient montré que les sujets les plus âgés avaient plus diminué leur posologie quotidienne de BZD, mais le coefficient de corrélation était faible. Les patients inclus dans Vicens *et al.* (117) ne présentaient pas de comorbidités associées à leur usage quotidien de BZD. Dans l'étude de Jones (116), les patients étaient tous âgés de plus de 65 ans, dont 25 % de plus de 80 ans.

► Caractéristiques des BZD

Le nombre de BZD différentes prises n'influçait pas l'efficacité des interventions brèves. Cormack *et al.* (111) avaient montré que la consommation de BZD à visée sédatrice ou à visée anxiolytique n'influçait pas l'efficacité des interventions brèves. Cependant, Bashir *et al.* (78) avaient montré que l'intervention était moins efficace chez les sujets prenant des BZD la journée (pas seulement au coucher à visée hypnotique). De plus, ils avaient montré qu'un des facteurs associés à une réduction posologie déclarée était une faible posologie de BZD à l'inclusion (4 – 5 mg équivalent diazépam), et avoir une BZD de demi-vie courte. Les patients inclus dans Vicens

et al. (117) consommait plus souvent les BZD à demi-vie courte ou intermédiaire (81,2 %), et la plupart (79,6 %) recevaient une posologie quotidienne de BZD de 10 mg ou moins équivalent diazépam.

► **Autres médicaments**

Bashir *et al.* (78) avaient montré qu'un des facteurs associés à réduction BZD était de recevoir un traitement par antidépresseur à 6 mois. Dans l'étude de Vicens *et al.* (117), les variables relatives aux éventuels autres traitements psychotropes n'étaient pas renseignées (antidépresseur, neuroleptique)

3.5 Existe-t-il des biais potentiels à prendre en compte dans l'interprétation de ces résultats ?

L'étude de Morgan *et al.* (4) ne présentait pas de groupe-contrôle, et n'était pas randomisée. L'étude de Gorgels *et al.* (85) n'était pas randomisée, aucune analyse en intention de traiter n'avait été menée. Les analyses n'avaient porté que sur l'échantillon ayant validé l'ensemble des suivis (87 % des sujets inclus en début de l'essai). Dans l'étude de Jones (116) 12 (10 %) patients du groupe-témoin ont eu par erreur une consultation pour l'arrêt. Il y a donc pas dans ces conditions un risque de biais de contamination.

3.6 Synthèse

Une intervention brève consiste en une lettre signée par le médecin généraliste, et explicitant un protocole d'arrêt progressif aux BZD. Cette intervention minimale semble avoir un impact positif pour la réduction de la consommation de BZD. Environ 1/3 des sujets avaient diminué leur consommation journalière de BZD à 6 mois. La réduction de la posologie quotidienne était de 20 à 50 %.

L'ajout de livret ou de « flyers », donnant des conseils et des informations supplémentaires sur le sevrage progressif, ne semble pas augmenter le taux de réussite de l'intervention brève.

Une consultation 3 mois suivant la lettre, ne semble pas augmenter l'efficacité de l'intervention. Cependant, une seule étude a été retrouvée, et tous les sujets qui étaient invités à se rendre à la consultation ne s'y étaient pas rendus, d'où une possible sous-estimation de l'effet.

Ces interventions semblent mieux fonctionner chez des sujets prenant des posologies faibles de BZD. Le type de BZD (anxiolytique ou sédatif), ainsi que la demi-vie des BZD et le nombre de BZD prise ne semblent pas intervenir dans la réussite de ces interventions.

La littérature ne permet pas de conclure quant à l'efficacité à long terme de tel protocole.

Une consultation brève standardisée, réalisée par le médecin généraliste en cabinet de ville, semble avoir un impact sur l'arrêt ou tout du moins sur la diminution de la posologie quotidienne de BZD, chez des sujets usagers au long court de BZD. Un suivi régulier (consultation brève toutes les 2 semaines au cours du sevrage) semble augmenter l'adhésion au protocole de sevrage, et ainsi augmente la réussite de ce protocole de sevrage.

Propositions de recommandations :

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.

Le taux de réduction de la posologie varie en fonction des capacités du patient et du risque de syndrome de sevrage, d'effet rebond, etc. lors de l'arrêt.

Bien que l'objectif soit l'arrêt complet de la consommation de BZD, l'obtention d'une diminution des posologies doit déjà être considérée comme un résultat favorable. La réduction de la posologie serait d'ailleurs un facteur pronostique favorable à l'arrêt de la consommation lors d'une tentative d'arrêt ultérieure.

Si la stratégie d'arrêt échoue, il est recommandé d'encourager le patient à recommencer ultérieurement après évaluation des raisons de l'échec.

► Intervention brève

Une intervention brève réalisée par le médecin traitant est efficace pour réduire la consommation de BZD chez le sujet âgé à court et à long terme (grade B).

Cette intervention peut être proposée au patient selon deux modalités :

- par une information orale lors d'une consultation;
- par une information écrite, argumentée, personnalisée, remise au patient par le médecin (un exemple de message d'information est présenté en *annexe 4*) ;

Dans les deux cas, si le patient décide d'arrêter la BZD, il est recommandé de poursuivre cette intervention brève par une consultation spécifique centrée sur les modalités d'arrêt de la BZD.

Au cours de cette consultation, il est recommandé :

- d'informer le patient sur la BZD consommée : nom de molécule, propriétés anxiolytiques et sédatives ;
- de présenter les risques de la consommation de BZD au long cours : troubles mnésiques, diminution des réflexes, de la concentration, risque de dépendance, risque de chutes ;
- de présenter les bénéfices de l'arrêt, voire d'une simple réduction de posologie ;
- d'informer de l'ensemble des signes pouvant apparaître pendant l'arrêt des BZD : nature, sévérité, évolution du syndrome de sevrage, de l'effet rebond, de la rechute ;
- d'informer sur les risques d'un arrêt trop rapide des BZD et apparentés en raison du risque important de syndrome de sevrage ;
- de donner des conseils adaptés au patient pour réduire puis stopper la consommation de BZD, avec si nécessaire une réduction de dose très progressive.

Il est recommandé de proposer au patient (et à son entourage) de tenir un calendrier de décroissance posologique avec relevé des symptômes inhabituels (cf. *annexe 3*). La tenue d'un agenda du sommeil (cf. *annexe 5*) peut également être utile.

Si le patient le souhaite, son entourage ainsi que la personne de confiance qu'il a désignée et les professionnels qui le prennent en charge peuvent être impliqués dans la démarche. En particulier, le médecin, avec l'accord du patient, peut informer le pharmacien habituel de celui-ci de la stratégie d'arrêt mise en place.

► Modalités d'arrêt, surveillance et prévention de la reprise de BZD

Modalités d'arrêt

L'arrêt doit toujours être progressif. En ambulatoire, il peut être conduit :

- en 4 à 10 semaines habituellement (grade B) ;
- sur plusieurs mois pour des utilisateurs de longue durée ou recevant des posologies élevées de BZD ou apparentés.

Une diminution initiale de l'ordre de 25 % de la posologie la première semaine constitue un exemple de décroissance dans le cas d'un arrêt ambulatoire sur 4 à 10 semaines.

Certains patients (échecs de tentatives d'arrêt antérieures, démence, surconsommation régulière d'alcool, dépression caractérisée, insomnie chronique, troubles anxieux caractérisés [trouble panique, troubles obsessionnels compulsifs, troubles anxieux généralisés]) nécessitent un plus faible taux de réduction.

L'auto évaluation par le patient de sa tolérance à la diminution des doses au moyen du calendrier de décroissance posologique et éventuellement de l'agenda du sommeil constitue une aide utile pour le suivi.

Rythme de surveillance

Un accompagnement régulier par des consultations centrées sur l'arrêt des BZD est indispensable.

Au début de la stratégie d'arrêt, il est proposé de réaliser une consultation de suivi une semaine après la 1^{re} diminution de dose puis à chaque diminution, soit toutes les 2 à 4 semaines lorsque la réduction de la posologie se fait sans difficulté.

Chez les patients qui ont plusieurs facteurs de risque d'échec ou de syndrome de sevrage ou ceux chez qui l'arrêt s'avère difficile, il est recommandé de renforcer et d'adapter le suivi.

Quel que soit le rythme de suivi mis en place, il est utile que le patient ait la possibilité d'avoir un contact téléphonique avec le praticien et/ou d'autres professionnels de santé (notamment le pharmacien d'officine) pour répondre à ses questions éventuelles.

Nature de la surveillance

Les consultations de suivi pendant la réduction de dose doivent permettre :

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

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

Un accompagnement psychologique de soutien par le médecin traitant (ou un autre professionnel) est nécessaire, en particulier chez les patients présentant des troubles anxieux, dépressifs, ou des facteurs de stress importants, ainsi qu'en cas d'arrêt réalisé sur une longue période.

Suivi après l'arrêt de BZD

À court terme, pour les patients qui ont réussi à arrêter la BZD, il est recommandé une consultation au cours des 3 à 7 jours après la dernière prise afin d'évaluer les symptômes liés à l'arrêt et notamment de donner une information claire sur le rebond d'insomnie et/ou d'anxiété (nature, explication de l'origine, durée potentielle).

Il est recommandé de proposer au patient de ramener les autres boîtes de BZD qu'il possède à son pharmacien d'officine, pour limiter le risque de reprise ou de consommation par une personne de son entourage.

À moyen terme, un suivi régulier en consultation doit être proposé, tout particulièrement durant les 6 premiers mois qui suivent l'arrêt, période la plus à risque pour la reprise de médicament. Il est utile que le patient ait la possibilité d'avoir un contact téléphonique avec le médecin.

Tableau 14. Études évaluant l'efficacité d'une intervention brève

Auteurs, Pays, Année	Design	Échantillon	Objectif	Intervention	Critères de jugement	Statistiques	Résultats	Commentaires
Cormack, Royaume-Uni, 1994 (111)	Essai randomisé Suivi à 6 mois	3 groupes - groupe 1 lettre (n = 65) - groupe 2 lettre + info tous les mois (n = 75) - groupe 3 groupe-contrôle (n = 69) n = 209 âge moyen = 69 ans 79,4 % femmes Conso BZD depuis 9 ans en moyenne	1) Évaluer l'efficacité d'une lettre explicitant un protocole de sevrage progressif de BZD 2) Étudier si ajout d'informations tous les mois pour améliorer l'efficacité	- Envoi lettre signée par médecin généraliste explicitant protocole de sevrage - Envoi lettre signée par médecin généraliste explicitant protocole de sevrage + tous les mois envoi informations sur la gestion du protocole de sevrage Group-contrôle = pas de lettre ni info	Consommation de BZD à 6 mois postintervention	Analyse univariée : variance et t-test	- Arrêt conso BZD pour : 23 % groupe 1, 13 % groupe 2, 6 % groupe 3 - Diminution d'au moins 50 % de la posologie pour : 37 % groupe 1, 49 % groupe 2, 16 % groupe 3. - Efficacité intervention brève pour le sevrage BZD - Peu d'impact des informations supplémentaires - Type BZD (hypnotique ou anxiolytique) : pas impact sur efficacité intervention - Nb BZD différentes prises : pas d'impact sur efficacité	- Sujets les plus âgés avaient plus diminué leur posologie de BZD mais coefficient corrélation faible (r = -0,26) - Pas de suivi long : combien sont encore abstinents - Efficacité de l'intervention brève à 6 mois mais au long-cour ?
Bashir et al., Royaume-Uni, 1994 (78)	Essai randomisé, sans insu Suivi à 3 et 6 mois	2 groupes randomisés selon année de naissance n = 109 moyenne âge = 62 ans 61 % femmes Usage de BZD depuis 14 ans en moyenne (2-26)	Évaluer l'efficacité d'une intervention brève donnée par le médecin généraliste	Intervention brève par le médecin généraliste + livret de conseil (n = 51) vs groupe-contrôle = absence d'intervention (n = 58)	Critère de jugement principal : consommation de BZD à 6 mois Variables secondaires : symptôme de sevrage, symptomatologie psychiatrique (évaluer par GHQ)	- χ^2 , Student - Tests non paramétriques	Groupe-intervention : - 18 % avaient réduit d'au moins 75 % posologie BZD (vs 5 % groupe-contrôle) - 43 % déclaraient une diminution de la posologie (vs 7 % contrôle) Facteurs associés à réduction BZD : recevoir un traitement antidépresseur à 6	Symptômes de sevrage même chez sujets n'ayant pas réduit leur usage de BZD Intervention moins efficace chez les sujets prenant des BZD la journée (pas seulement au coucher à visée hypnotique)

Tableau 14. Études évaluant l'efficacité d'une intervention brève								
Auteurs, Pays, Année	Design	Échantillon	Objectif	Intervention	Critères de jugement	Statistiques	Résultats	Commentaires
							mois, être dans le groupe-intervention Facteurs associés à une réduction posologie déclarée : faible posologie de BZD en base (4-5 mg équivalent diazépam) ; avoir une BZD de demi-vie courte	Switch BZD demi-vie longue lors des protocoles de sevrage progressif n'est peut-être pas adéquat
Morgan et al., Royaume-Uni, 2002 (4)	cohorte, pas de randomisation, pas de groupe-contrôle Duré de l'essai : 1 an	n = 242 181 femmes moyenne âge = 67,1 (29-95) Usage BZD depuis 19,3 ans (8,9) en moyenne	Évaluation économique de l'envoi lettre informative	Lettre adressée au sujet signée par le médecin généraliste	Nb de sujets ayant diminué leur consommation de BZD de 50 % Moyenne posologie journalière (DDD – <i>Defined Daily Dosage</i>)	- Wilcoxon (non paramétrique) - analyse multivariée	- 5 % n'avaient pas eu de prescription de BZD postintervention - Diminution significative de DDD sur l'année intervention de 17 % - Régression : les sujets qui avaient parlé de la lettre au médecin avaient fait usage moins longtemps de BZD et réduisaient plus leur DDD	- Modèle de régression n'expliquait que 3,7 % de la variance. - Absence de groupe-contrôle
Heather et al., Royaume-Uni, 2004 (112)	Essai randomisé contrôlé insu Suivi à 6 mois	n = 273 moyenne âge = 69,1 ans (11,5) Moyenne usage BZD : 14,0 ans (9,9)	Évaluer l'impact d'interventions brèves pour le sevrage aux BZD	3 groupes : - groupe-contrôle sans intervention (n = 93) - intervention brève par médecin généraliste (n = 98) - lettre signée par médecin généraliste (n = 93)	Principal : Variation de la consommation de BZD mesurée : [(Conso 6 mois avant intervention) - (conso 6 mois après intervention)] Secondaires : symptômes de	Tests non paramétriques	- 1/3 des sujets avaient réduit leur conso de BZD. - Plus de sujets qui ont réduit ou arrêté dans le groupe lettre. - 25/272 avaient arrêté leur conso de BZD à 6 mois - Réduction de 21 % de la posologie de	Lettre ou consultation (CS) > contrôle Pas différence lettre-cs Mais tous les CS ne sont pas allés à CS Diminution de la poso de BZD n'entraîne pas une

Tableau 14. Études évaluant l'efficacité d'une intervention brève								
Auteurs, Pays, Année	Design	Échantillon	Objectif	Intervention	Critères de jugement	Statistiques	Résultats	Commentaires
					sevrage, symptomatologie anxieuse et dépressive		BZD - Symptômes de sevrage supérieurs en suivi qu'en base (mais NS) - Pas de corrélation entre niveau d'anxiété, niveau d'insomnie et changement de la posologie de BZD - Amélioration de la qualité de vie (SF-36) à 6 mois (NS entre les groupes). Ceux qui ont réduit = amélioration au sous-score santé mentale	augmentation de symptomatologie psychologique Pas d'analyses sur les facteurs prédictifs de réussite d'interventions brèves (caractéristiques des sujets)
Gorgels <i>et al.</i>, Pays-Bas, 2005 (85)	Étude prospective Suivi sur 21 mois.	2 groupes : - expérimental : n = 2 248 - contrôle : n = 1 585 Âge moyen = 64,9 (15,5) pour groupe-contrôle ; 62,2 (15,0) pour groupe exp. Plus de 70 % de femmes	Évaluer l'impact d'une intervention brève délivrée par le médecin généraliste	- Lettre expliquant le procédure de diminution de BZD - 3 mois après envoi lettre, proposition consultation pour évaluation conso BZD - Si arrêt à BZD lors consultation : suivi sur 18 mois - Si non-arrêt : programme sevrage BZD progressif sur 6 semaines (début sevrage 6 mois après lettre)	- Moyenne de la dose journalière prescrite sur 3 mois - % de sujets ayant arrêté les BZD	Analyse des sujets ayant complété l'ensemble des évaluations (21 mois) - Comparaison moyenne des doses journalières sur 3 mois (Comparaison 0-3 vs 4-6 vs 19-21 mois)	- 24 % groupe-exp ont arrêté BZD à 4-6 mois (vs 12 % grp-contrôle) - 52 % abstinent à 21 mois - Si venu consultation = poso moyenne plus faible - Réduction poso à 21 mois BZD cs = lettre seule - % abstinent à 21 mois : lettre seule = consultation	- Analyse portant 87 % de l'échantillon des sujets inclus (évaluations complètes) - Pas de randomisation - Pas d'analyse en ITT
Vicens <i>et al.</i>, Espagne, 2006 (117)	Essai randomisé Sans insu Évaluation à 6 et	n = 139 Âge moyen = 59,0 ans (ET = 11,4) 82 % de femmes	Évaluer l'efficacité d'une intervention brève standardisée et réduction	- Entretien standardisé bref + réduction progressif de BZD vs	- Usage de BZD à 12 mois postintervention	Analyse per protocole et en intention de traiter Calcul du RR à 6 et	- <u>Arrêt de BZD</u> : À 6 mois : 29 groupe-intervention vs 2 groupe-contrôle	- Faible puissance statistique - Faible nombre de médecins

Tableau 14. Études évaluant l'efficacité d'une intervention brève

Auteurs, Pays, Année	Design	Échantillon	Objectif	Intervention	Critères de jugement	Statistiques	Résultats	Commentaires
	12 mois postintervention	79,6 % des sujets recevaient une posologie moyenne quotidienne de BZD de 10 mg ou moins d'équivalent diazépam Grpe-intervention : n = 73 ; Grpe-contrôle : n = 66	progressive de BZD en médecine générale de ville	- Information sur le protocole de sevrage progressif de BZD		12 mois Ajustement sur le sexe, la demi-vie des BZD, posologie initiale de BZD, score à l'échelle de dépression d'Hamilton à l'inclusion	À 12 mois : 33 groupe-intervention vs 6 groupe-contrôle - À 12 mois, RR = 4,97 (IC95 % 2,2 – 11,1) - <u>Réduction de la posologie de BZD d'au moins 50 %</u> : 16 groupe-intervention vs 11 groupe-contrôle	participants (n = 13) - pas d'insu - Avantage : bonne adhésion au protocole, pas de perdu de vue à 1 an - importance du médecin de famille
Jones, Royaume-Uni, 1990 (116)	Étude randomisée	227 patients de plus de 65 ans, 48 hommes 34 % consommaient les BZD depuis plus de 10 ans, 25 % entre 5 et 10 ans, 8 % ne savait plus depuis quand ils avaient le traitement	Évaluer l'efficacité d'une consultation spécifique centrée sur l'arrêt des BZD en médecine générale	Consultation réalisée par le médecin généraliste associé à une intervention de conseil par une infirmière - information sur les bénéfices de la réduction de posologie Réduction progressive de BZD	Usage des BZD à 9 mois postintervention Arrêt de la consommation ou réduction de plus de 50 % de la posologie	Test de Chi deux	Arrêt de BZD 19 % groupe-intervention vs 10 % groupe-témoin Réduction de posologie groupe-intervention = 20 % groupe-témoin = 10 % critère combiné arrêt + réduction de posologie différence de 18 % entre les 2 groupes IC95 % (6 % – 30 %)	Biais de contamination possible. Pas de donnée sur les conseils donnés par l'infirmière, pas de donnée sur la durée de la procédure d'arrêt

4 La réduction progressive rapide

L'analyse de la littérature a permis d'identifier 2 études dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de la réduction progressive rapide sur la diminution ou l'arrêt de la consommation de BZD chez les patients âgés (113,119). Les principaux résultats de ces études sont présentés dans le *tableau 15*. Les protocoles de d'arrêt utilisés dans ces études sont présentés en *Annexe 3*.

4.1 Quel est le bénéfice de ce protocole sur l'arrêt des BZD chez sujets âgés ?

► Efficacité de l'arrêt progressif rapide

Petrovic *et al.*, en 1999 (113), avaient mené un essai randomisé, en double insu, sans placebo. Les modalités d'arrêt de BZD consistaient en une diminution rapide de la posologie de BZD sur une semaine. Les patients recevaient pendant cette semaine l'arrêt de BZD soit une faible dose de lormetazépam (1mg) soit 50 mg de trazadone ; puis arrêt de toute substance au bout d'une semaine. La variable d'intérêt principale était la qualité du sommeil mesurée par la *Groningen Sleep Quality* (GSQ).

Petrovic *et al.* (119) avaient mené un essai contrôlé, randomisé, en double-insu contre placebo. Les modalités d'arrêt de BZD consistaient en une diminution rapide de la posologie de BZD sur une semaine. Les patients recevaient pendant cette semaine de sevrage de BZD soit une faible dose de lormetazépam (1 mg) soit un placebo ; puis arrêt de toute substance au bout d'une semaine. Les variables d'intérêt étaient : taux de réussite, qualité de sommeil, symptômes de sevrage.

L'addition d'une molécule lors de la semaine de sevrage rapide améliorait le pourcentage de patients abstinents (75 % – 80 % *versus* 50 % pour les patients ne recevant pas de traitement). Cependant, que cette molécule soit une BZD ou un antidépresseur à propriété sédatrice, les résultats étaient similaires (80 % dans les deux études pour les sujets recevant du lormetazépam *versus* 80 % pour les sujets recevant du trazadone).

Les patients recevant un traitement pendant cette semaine de sevrage rapide présentaient moins de symptômes de sevrage, et avaient une qualité de sommeil moins détériorée.

Une étude antérieure, randomisée, en double-insu contre placebo, avait étudié les symptômes de sevrage aux BZD et la qualité de sommeil chez des sujets âgés (120). Les sujets avaient un sevrage progressif de BZD. Après sevrage, les sujets recevaient soit un placebo (groupe-expérimental) soit une posologie de lorazépam qui était maintenu tout le long de l'essai (groupe-contrôle). Compte tenu du fort taux de sorties d'étude, aucune conclusion ne pouvait être donnée à cette étude. Cependant, les résultats semblaient aller dans le sens d'une absence de différence entre les 2 groupes pour les symptômes de sevrage et la qualité du sommeil.

4.2 Quels sont les bénéfices de ce protocole sur les critères secondaires ?

Les patients recevant un traitement pendant cette semaine d'arrêt progressif rapide avaient une qualité de sommeil moins détériorée.

4.3 Quels sont les effets indésirables décrits avec ce protocole ?

Les patients recevant un traitement pendant cette semaine d'arrêt progressif rapide présentaient moins de symptômes de sevrage.

4.4 Applicabilité de ces protocoles ?

Les études retrouvées qui avaient proposé un arrêt progressif rapide se faisaient toutes dans le cadre d'une hospitalisation.

Ce protocole pouvait s'appliquer quelle que soit la posologie de base de BZD puisque, au regard des résultats de ces deux études, la posologie de base de BZD ne semblait pas être associée à la réussite du protocole de sevrage. Les patients étaient tous hospitalisés, et avaient une moyenne d'âge de 81 ans.

4.5 Existe-t-il des biais potentiels à prendre en compte dans l'interprétation de ces résultats ?

Les échantillons des deux études de Petrovic *et al.*(113,119) étaient petits, ce qui entraînait un manque de puissance statistique de certaines analyses.

L'échantillon faible ne permettait pas une analyse permettant de dégager des caractéristiques des sujets qui répondaient le mieux à ce protocole, notamment le motif d'hospitalisation (accident, troubles psychiatriques, confusion, problèmes somatiques).

Les suivis étaient courts (1 mois et 6 semaines), ce qui ne permet pas de faire des conclusions sur l'efficacité de tel protocole à long terme.

4.6 Synthèse

Ces données suggèrent qu'au cours d'une hospitalisation, un sevrage progressif plus rapide serait donc possible chez le patient âgé. Le patient âgé semblerait présenter une meilleure tolérance aux symptômes de sevrage. Aucune donnée n'est disponible quant à l'applicabilité d'un tel protocole en ambulatoire.

Propositions de recommandations :

En milieu hospitalier, deux situations peuvent se rencontrer :

► L'hospitalisation spécifique pour arrêt de BZD, qui doit rester exceptionnelle

Elle peut concerner notamment les patients présentant un ou plusieurs facteurs de risque d'échec ou justifiant une prise en charge spécialisée.

Si le médecin traitant décide après avis spécialisé, avec l'accord du patient, de réaliser l'arrêt des BZD en milieu hospitalier, une concertation avec le médecin hospitalier sur le protocole d'arrêt et le suivi à la sortie est indispensable.

► L'arrêt de BZD au cours d'une hospitalisation liée à un autre motif

En dehors des situations où la BZD est encore indiquée, l'hospitalisation est une opportunité pour proposer au patient un arrêt de la consommation de BZD sous surveillance rapprochée.

Si le médecin hospitalier envisage un arrêt de BZD ou d'un médicament apparenté chez un patient hospitalisé, la décision d'entreprendre cette démarche ne doit se faire qu'après concertation avec le médecin traitant, et en accord avec le patient. Au mieux, le pharmacien habituel du malade est informé de la démarche entreprise.

Modalités d'arrêt

La stratégie d'arrêt en milieu hospitalier doit être intégrée dans une prise en charge pluridisciplinaire. Elle doit comporter des mesures d'accompagnement, visant à éviter ou à atténuer le syndrome de sevrage.

L'arrêt doit toujours être progressif, mais des arrêts progressifs rapides peuvent être réalisés. En effet, à l'occasion d'une hospitalisation en service de gériatrie, des arrêts progressifs en 2 semaines se sont avérés efficaces pour réduire la posologie de BZD avec une bonne tolérance à 1 mois, sans détériorer la qualité du sommeil (grade C).

Tableau 15. Études évaluant l'efficacité de l'arrêt progressif rapide des BZD chez les sujets âgés

Auteurs, Pays, Année	Design	Échantillon	Objectif	Intervention	Critères de jugement	Statistiques	Résultats	Commentaires
Petrovic <i>et al.</i> , Belgique, 1999 (113)	Étude expérimentale, randomisée, simple insu Suivi à 6 semaines	Sujets consécutivement admis en service gériatrie n = 56 Âge moyen = 81,5 (1,2) 42 sujets avaient BZD prescrites pour insomnie, 14 pour trouble anxieux Posologie BZD : médiane = 10 mg (2,5-40)	Étudier la faisabilité d'un sevrage rapide aux BZD en hospitalisation	Arrêt rapide de BZD sur 1 semaine Avec Transition 1 semaine avec remplacement de la BZD par : lormétazépam (1mg) ou trazodone (50 mg) Puis arrêt de toute médication	- Principal : % de sujets abstinents aux BZD à 6 semaines - Secondaires : symptômes de sevrage, qualité de sommeil	Régression logistique : ajustement sur âge, sexe, posologie BZD, lormétazépam ou trazodone, raisons de l'hospitalisation Comparaison 2 groupes : tests non paramétriques	- 10 % continuaient à consommer des BZD pendant l'hospitalisation. - 20 % avaient rechuté mais ne présentaient pas de scores de symptômes de sevrage plus élevés. - Résultats en faveur trazodone, mais... - Pas de différence significative pour nb de sujets abstinents entre les 2 groupes. (lormétazépam 75 % vs trazodone 80 %) - Pas de différence pour score GSQ entre les 2 groupes - Posologie quotidienne de BZD, molécule de remplacement lormétazépam ou trazodone, sans influence sur les symptômes de sevrage	- Pas de groupe-contrôle. - Pas de conclusion possible sur le motif de l'hospitalisation (somatique, psychiatrique, état confusionnel) et la réussite du traitement - pas de conclusion possible sur l'abstinence à long-terme (suivi à 6 semaines)
Petrovic <i>et al.</i> , Belgique, 2002 (119)	Essai contrôlé randomisé, double insu Suivi à 1 an	n = 40 Âge moyen = 81,5 (4,9) ans 27 femmes/40 30 sujets avaient BZD prescrites pour insomnie, 10	Comparer les lormétazépam vs placebo dans le sevrage rapide des BZD	Arrêt de BZD avec période de substitution pendant 1 semaine soit lormétazépam soit placebo Après 1 semaine,	- Principal : % de sujets abstinents aux BZD à 6 semaines - Secondaires : symptômes de sevrage aux	- Comparaison entre les 2 groupes : tests non paramétriques Mann-Whitney, χ^2 - Évolution de la qualité du sommeil et des symptômes	- Taux de réussite supérieur dans le grp lormétazépam (80 % vs 50 %) - Diminution des scores BWSQ et PSQI au cours du	- Puissance statistique (faible échantillon) - Pas même taux de sorties d'étude dans les 2 grp : limites d'interprétation des

Tableau 15. Études évaluant l'efficacité de l'arrêt progressif rapide des BZD chez les sujets âgés

Auteurs, Pays, Année	Design	Échantillon	Objectif	Intervention	Critères de jugement	Statistiques	Résultats	Commentaires
		pour trouble anxieux		arrêt de toute médication	BZD (BWSQ), qualité de sommeil (PSQI)	de sevrage aux BZD : analyse de la variance (Friedman)	temps dans les 2 grp (supérieure dans grp lormétazépam mais NS) - Meilleure qualité de sommeil dans le groupe lormétazépam à D3, D15, D30 - Moins de symptômes de sevrage à D15 et D30 pour le grp lormétazépam	résultats pour les critères secondaires
Bélangier <i>et al.</i> , Canada, 2005 (86)	Essai randomisé contrôlé Suivi à 10 semaines (dérivé de Morin, 2004)	- n = 47 - Âge moyen = 63,0 ans (ecart type 6,2) - 52 % d'hommes - Présentant tous une insomnie	Évaluer chez des sujets insomniaques l'impact de l'autoévaluation du sujet sur sa capacité à être abstinent aux BZD sur la compliance au programme de sevrage progressif aux BZD	Randomisation sevrage progressif vs sevrage progressif + TCC	- Principal : Compliance au protocole de sevrage - Secondaires : Symptômes de sevrage aux BZD, sommeil effectif	Analyse sur les sujets ayant complété le programme de 10 semaines` 1) Comparaison entre sujets compliants et sujets non compliants au protocole de sevrage à chaque semaine pendant 10 semaines 2) Comparaison entre sujets abstinents et sujets non abstinents à 10 semaines	- Pas de différence en base concernant les scores d'autoévaluation - Comparaison compliant vs non compliant : Différence significative à 6, 9 et 10 semaines (scores plus élevés pour compliants) - Comparaison abstinents vs non abstinents : différence significative à 6, 8, 9, 10 (scores abstinents plus élevés) - Diminution significative du score d'autoévaluation à 6 semaines pour les sujets non abstinents - Qualité du sommeil non associée aux	- Temps clés déterminés où sujets rencontrent plus de difficultés dans les protocoles de sevrage (semaine 6) - Étude chez sujets âgés sains : généralisabilité ? - Faible échantillon : puissance statistique ? - Stratégies de <i>coping</i> et autoévaluation : lien entre ces deux dimensions ? - Rôle des stratégies de coping dans la réussite du programme de sevrage ?

Tableau 15. Études évaluant l'efficacité de l'arrêt progressif rapide des BZD chez les sujets âgés

Auteurs, Pays, Année	Design	Échantillon	Objectif	Intervention	Critères de jugement	Statistiques	Résultats	Commentaires
							scores d'autoévaluation	

5 Arrêt progressif associé à la prescription d'un autre psychotrope

L'analyse de la littérature a identifié 3 études randomisées (75,114,121) qui ont évalué l'efficacité de l'addition d'un traitement lors de stratégies d'arrêt des BZD.

L'étude de Zitman et Couvée (121) évaluait l'ajout de la paroxétine pendant l'arrêt progressif chez des patients présentant des troubles dépressifs majeurs, et Nakao *et al* (114) évaluait l'ajout de la paroxétine pendant l'arrêt progressif chez des patients ne présentant pas de troubles dépressifs majeurs. Rickels *et al.* (75) ont évalué l'efficacité de l'ajout d'imipramine ou de buspirone lors de l'arrêt progressif de BZD chez des patients présentant un trouble anxieux généralisé.

Ces études sont résumées dans le *tableau 16*, et les protocoles utilisés dans ces études sont présentés en *Annexe 5*.

Tous les patients qui prenaient une autre BZD que le diazépam, avaient été transférés sous diazépam.

5.1 Quel est le bénéfice de ce protocole sur l'arrêt de la consommation ?

À 10 semaines, Zitman et Couvée 2001 (121) rapportaient 67 % dans le groupe paroxétine versus 64 % dans le groupe-placebo étaient abstinents au diazépam. Aucune différence significative n'avait été mise en évidence. À 2,3 ans post-intervention, 13 % des sujets étaient abstinents aux BZD (26 % d'entre eux étaient abstinents à 10 semaines).

À 8 semaines, Nakao *et al.* (114) rapportaient que 45 % des sujets recevant de la paroxétine et 17 % des sujets n'en recevant pas étaient abstinents aux BZD. Après ajustement sur l'âge, le sexe, la durée de consommation de BZD, les scores aux échelles d'anxiété et de dépression de Hamilton à l'inclusion, les sujets sous paroxétine avaient 6 fois plus de chance d'être abstinent aux BZD à 8 semaines que les sujets n'en prenant pas (RR = 6,09, IC95 % 1,14 - 32,49)

À 3 mois post-intervention, Rickels *et al.* (75) avaient montré que plus de sujets dans le groupe imipramine (82,6 %) que dans le groupe-placebo (37,5 %) étaient abstinents des BZD. De même, plus de sujets dans le groupe buspirone (67,9 %) que dans le groupe-placebo étaient abstinents des BZD à 3 mois.

5.2 Quels sont les bénéfices de ce protocole sur les critères secondaires ?

Les patients traités par paroxétine présentaient moins de symptômes anxieux et dépressifs, et se plaignaient moins de troubles du sommeil que les sujets du groupe-placebo.

Rickels *et al.* (75) rapportaient que les sujets recevant des antidépresseurs (imipramine ou buspirone) avant le sevrage progressif de BZD avaient une plus forte diminution des scores aux échelles de dépression et d'anxiété de Hamilton que le groupe-placebo. Tous les sujets rapportaient une augmentation des scores à l'échelle de symptômes de sevrage aux BZD. Cette augmentation était plus importante pour le groupe-imipramine. Aucun effet de l'imipramine ou de la buspirone n'avait été montré sur l'intensité des symptômes de sevrage aux BZD.

Nakao *et al.* n'avaient montré aucune différence entre les groupes à l'échelle de sevrage aux BZD, les scores de dépression et d'anxiété de Hamilton (114). Aucune différence n'avait été retrouvée pour l'échelle de sevrage aux BZD, les scores de dépression et d'anxiété de Hamilton entre les sujets du groupe-paroxétine abstinents aux BZD à 8 semaines et les sujets du groupe-paroxétine non abstinents.

5.3 Quels sont les effets indésirables décrits avec ce protocole ?

Dans l'étude de Zitman *et Couvée* (121), aucune variation de la symptomatologie anxieuse ou dépressive n'avait été mise en évidence tout au long de l'essai

Dans l'étude de Rickels *et al.* (75), plus de sujets rapportaient des effets secondaires dans le groupe-imipramine que dans le groupe-buspirone ou placebo. Des différences significatives entre les groupes étaient retrouvées pour les effets secondaires suivants : sécheresse buccale,

constipation, sédation, étourdissement, insomnie, cauchemar. Les sujets qui prenaient de l'imipramine rapportaient principalement une sécheresse buccale, troubles de la vision, constipation, tremblements, sédation, insomnie. Les sujets prenant de la buspirone rapportaient principalement des étourdissements et insomnie.

5.4 Applicabilité de ces protocoles

Les patients inclus dans l'étude de Rickels *et al.* (75) présentaient tous les critères DSM-IV de trouble anxieux généralisé. Ceux de Zitman *et Couvée* (121) présentaient également les critères DSM-IV d'épisode dépressif majeur (American Psychiatric Association 1994). Les patients participant à la troisième phase (sevrage diazépam) devaient avoir un score à la Hamilton Rating Scale for Depression inférieur à 7 c'est-à-dire le score seuil de rémission de la dépression.

L'étude de Nakao *et al.* (114) a exclu les patients qui répondaient aux critères d'épisode dépressif majeur du DSM-IV.

La moyenne d'âge des patients inclus dans ces études était inférieure 65 ans, d'où des précautions à prendre pour généraliser ces résultats à des sujets âgés (> 65 ans).

Rickels *et al.* (75) et Nakao *et al.* (114) indiquaient dans leur protocole d'arrêt des BZD que les patients étaient vus une fois par semaine par le clinicien. Une évaluation de la symptomatologie anxieuse et dépressive était alors effectuée par le clinicien (échelle d'anxiété et de dépression de Hamilton).

5.5 Existe-t-il des biais potentiels à prendre en compte dans l'interprétation de ces résultats ?

Dans l'étude de Zitman et Couvée (121), la dépression avait été évaluée à l'aide d'un questionnaire non diagnostique. Aussi, il est possible qu'une surestimation de la dépression ait été faite. L'étude de Nakao *et al.* (114) est une étude randomisée sans insu. Les études Rickels *et al.* (75), Nakao *et al.* (114) ont des effectifs faibles d'où une faible puissance statistique.

5.6 Synthèse

La différence entre les résultats de Nakao *et al.* (114) et Zitman et Couvée (121) peut s'expliquer par la population de l'étude. Zitman *et al.* (121) ont inclus des patients avec des épisodes dépressifs majeurs alors que Nakao *et al.* ont exclu les patients avec épisodes dépressifs majeurs. Ces données suggèrent que dans les cas de dépression, l'ajout d'un antidépresseur semble avoir un impact positif sur le taux de réussite du protocole de sevrage progressif aux BZD à court terme et moyen termes (1 an postintervention). Cependant, l'antidépresseur ne semble pas avoir d'effet sur l'intensité des symptômes de sevrage à l'arrêt des BZD.

De part le fort taux de sujets ayant rapporté un effet secondaire à l'imipramine, il semblerait plus indiqué d'utiliser un ISRS plus qu'un antidépresseur tricyclique.

Propositions de recommandations :

Il n'y a pas d'argument pour proposer un traitement médicamenteux substitutif lors de l'arrêt des BZD (accord professionnel). L'accent doit être mis sur les mesures d'accompagnement non médicamenteuses, aussi prolongées que nécessaire.

Tableau 16. Étude sélectionnée évaluant l'impact de l'ajout d'un antidépresseur l'arrêt des BZD

Auteurs, Pays, Année	Design	Échantillon	Objectif	Intervention	Critères de jugement	Statistiques	Résultats	Commentaires
Zitman et Couvée, Pays-Bas, 2001 (121)	- Essai randomisé, double insu - Suivi à 2 - 3 ans post-intervention	n = 230 Âge moyen = 56 ans (24-84) Usage de BZD depuis 6,1 ans en moyenne	Évaluer l'efficacité au long court d'un ISRS (paroxétine) dans le sevrage progressif de BZD	Switch diazépam (4 semaines) puis paroxétine 20 mg ou placebo (6 semaines) puis diminution progressive diazépam (6 semaines)	- Principal : % de sujets abstinentes aux BZD à 16 semaines - Secondaires : Évolution symptomatologie dépressive (HRSD) et anxieuse (STAI), symptômes de sevrage aux BZD (BWSQ), effets secondaires	- Analyse en ITT - Variables indépendantes : χ^2 Pearson - Modèle linéaire pour mesures répétées (GLM) - Régression logistique multivariée - Analyse de survie (<i>log-rank</i>)	- 2/3 des sujets abstinentes dans les 2 groupes - Grp paroxétine : moins de symptômes anxieux, dépressif, moins de plaintes liées au sommeil	50 % sujets avaient refusés : motif de refus ? Échantillon : sujets déprimés mais évalués par un outil non-diagnostic mais symptomatique : surestimation possible de la dépression ?
Rickels et al., États-Unis, 2000 (75)	Essai randomisé Double insu Suivi à 3 et 12 mois	n = 107 inclus mais 75 ont effectivement effectué le sevrage BZD Âge moyen = 48 ans (ET = 14 ; 22-77) 48/107 (44,9 %) femmes Usage de BZD depuis 102 mois (ET = 92) en moyenne 90,7 % avaient déjà essayé d'arrêter les BZD ; 3,4 essais d'arrêt en moyenne (ET = 5,5) Grpe imipramine : n = 23 Grpe buspirone : n = 28 Grpe placebo : n = 24	Évaluer l'efficacité de l'imipramine ou de la buspirone pour le sevrage progressif de BZD chez des sujets présentant un trouble anxieux généralisé	Imipramine (25 mg) ou buspirone (5 mg) ou placebo pendant 4 semaines puis Sevrage progressif de BZD sur 4-6 semaines (diminution de 25 % par semaine) Évaluation pendant 5 semaines postsevrage Puis suivi à 3 mois et 12 mois postintervention	Réussite du sevrage progressif définie par abstinence de BZD à 3 mois et maintien de cette abstinence à 12 semaines postintervention Sévérité des symptômes de sevrage pendant la diminution et à l'arrêt des BZD	χ^2 ou Fischer Régression logistique multivariée	-Abstinance à 3 mois : 47/75 ; 19 imipramine (82,6 %) > 9 placebo (37,5 %), $p < 0,01$; 19 buspirone (67,9 %) > placebo, NS -28 non abstinent : réduction significative de la posologie de BZD quotidienne Imipramine > placebo après ajustement sur niveau anxieux, posologie de BZD, durée de consommation de BZD à l'inclusion À 12 mois, données pour 57 sujets : 39 abstinentes (68,4 %), 18 n'avaient jamais été abstinentes aux BZD	24,3 % des sujets se disaient satisfaits de leur traitement BZD à l'inclusion effets secondaires des tricycliques
Nakao et al., Japon, 2006 (114)	Essai randomisé Sans insu	n = 66 Âge moyen = 58,5 ans (ET = 8,4) 44 femmes Durée moyenne d'usage de BZD = 72,4 mois (ET = 49,4) 3 groupes : Groupe-sevrage BZD progressif + paroxétine	Évaluer l'efficacité de la paroxétine dans le sevrage progressif des BZD chez des sujets ne présentant pas de d'état dépressif majeur	Sevrage progressif de BZD sur 8 semaines (réduction de 25 % toutes les 2 semaines). Ajout de 10 mg de paroxétine dès le début du sevrage progressif de BZD et augmentation jusqu'à 20 mg à la	- Principal : Réussite des étapes de sevrage progressif de BZD définie par la stabilisation de la diminution de la posologie de au moins 5 jours/semaine - Secondaires : évolutions des scores aux échelles d'anxiété	- Wilcoxon pour comparer les évolutions aux étapes de sevrage de BZD chez les sujets des 2 groupes de sevrage progressif de BZD - Régression logistique	- À 8 semaines : 10 (47 %) des sujets-sevrage progressif + paroxétine avaient réussi les étapes de sevrage vs 4 (17 %) pour les sujets du groupe-sevrage progressif - Régression logistique : paroxétine permettait d'être abstinent aux BZD à 8 semaines (OR = 6,09) - Pas de différence pour les	- Faible échantillon ne permettant pas de contrôler le type de BZD et la posologie de BZD - État dépressif majeur exclu mais pas de standardisation du diagnostic - Pas d'exclusion des autres troubles de

Tableau 16. Étude sélectionnée évaluant l'impact de l'ajout d'un antidépresseur l'arrêt des BZD

Auteurs, Pays, Année	Design	Échantillon	Objectif	Intervention	Critères de jugement	Statistiques	Résultats	Commentaires
		(10-20 mg), n = 22 ; Grpe sevrage progressif BZD, n = 23 ; Groupe-contrôle sans sevrage BZD, n = 21		demande du sujet	et de dépression de Hamilton (HAM-A, HAM-D), symptômes de sevrage aux BZD		scores aux échelles HAM-A, HAM-D, symptômes de sevrage aux BZD entre les sujets ayant réussi le sevrage et ceux n'ayant pas réussi le sevrage pour les sujets du groupe-sevrage progressif + paroxétine	l'humeur : dysthymie, autres troubles dépressifs non majeur

6 Arrêt progressif + thérapie cognitivo-comportementale (TCC)

Trois études randomisées contrôlées et une méta-analyse ont été sélectionnées pour répondre à cette question.

Les études comparaient :

- sevrage progressif *versus* sevrage progressif + TCC (115) ;
- sevrage progressif *versus* sevrage progressif + TCC *versus* TCC centrée sur le traitement de l'insomnie (83) ;
- arrêt progressif *versus* arrêt progressif + TCC *versus* groupe-contrôle (sans intervention) (81) ;
- une méta-analyse (118)

Ces études sont résumées dans le *tableau 14*. Les protocoles d'arrêt utilisés dans ces études sont présentés en *annexe 6*.

6.1 Quel est le bénéfice de ce protocole sur l'arrêt du traitement par BZD chez les sujets âgés ?

Chez les patients usagers de BZD depuis au moins 3 mois, Oude Voshaar *et al.* (84) avaient montré que le pourcentage de patients abstinents dans le groupe recevant une stratégie d'arrêt progressif était supérieur à une absence d'intervention (62 % *versus* 21 %). L'ajout de TCC ne permettait pas d'augmenter ce taux de réussite (58 % *versus* 62 %). Parmi ceux qui n'étaient pas abstinents des BZD à la fin de l'essai, la réduction de la posologie de BZD étaient significativement différente entre les 3 groupes, et plus importante dans les groupes d'intervention. Cette différence était significative entre les groupes arrêt progressif + TCC et groupe-contrôle. À 12 mois, les résultats étaient conservés (OR = 7,2 (IC95 % 2,4 – 23,7). Après ajustement sur la posologie de BZD à l'inclusion, l'OR était de 7,6 (IC95 % 2,5 – 26,6).

Chez les sujets présentant les critères DSM-IV de l'insomnie :

- Baillargeon *et al.* (115) avaient montré que les sujets recevant un traitement combiné (arrêt progressif + TCC) étaient plus souvent abstinents que les sujets ne recevant qu'un sevrage (77 % *versus* 38 %). L'odds ratio était de 5,3 (IC95 % 1,8 – 16,2). Après ajustement sur la posologie initiale de BZD, le OR était égal à 7,2 (IC95 % 2,4 – 30,9).
- Morin *et al.* (83) avaient montré que toutes les interventions avaient permis une réduction de la quantité de BZD prise (90 %) et en fréquence (80 %). Au total, 63 % des sujets étaient abstinents à 7 semaines. Les sujets qui bénéficiaient d'un protocole combiné (arrêt progressif + TCC) étaient plus souvent abstinents à 7 semaines (85 %). Dans l'étude de Morin *et al.* (83), 68,8 % des sujets à 3 mois et 59,7 % des sujets à 12 mois étaient toujours abstinents. Cependant, à 12 mois, les sujets avaient augmenté le nombre de nuits avec prise de BZD. Les comparaisons des données à 3 et 12 mois avaient montré un effet du temps sur la consommation de BZD (F = 5,55, ddl = 2, p = 0,005).

La méta-analyse de Oude Voshaar *et al.* (84) montrait que les études de Baillargeon *et al.* (115) et Morin *et al.* (83) étaient homogène (test d'hétérogénéité non significatif). La combinaison des résultats de ces 2 études permettait d'estimer un OR = 5,5 (IC95 % = 2,3 – 14,2) avec en faveur l'arrêt progressif + TCC.

6.2 Quels sont les bénéfices de ce protocole sur les critères secondaires ?

Oude Voshaar *et al.* (81) avaient montré que la prévalence de la consommation d'alcool et la quantité d'alcool consommé ne variaient pas au cours de l'essai.

Il n'existait pas d'interaction entre l'abstinence et le niveau des symptômes de sevrage, la symptomatologie anxieuse ou dépressive, l'usage d'alcool. Les sujets recevant un traitement combiné rapportaient une meilleure amélioration de la qualité de sommeil.

6.3 Quels sont les effets indésirables décrits avec ce protocole ?

Dans les études de Baillargeon *et al.* (115) et de Morin *et al.* (83), aucun effet rebond de l'insomnie n'avait été rapporté.

Dans les deux études, aucun symptôme de sevrage ni d'effets secondaires, n'avaient été rapportés par les sujets.

6.4 Applicabilité de ces protocoles ?

Pour l'étude de Oude Voshaar *et al.* (81), les patients inclus étaient des sujets qui n'avaient pas pu arrêter leur consommation de BZD suite à une intervention brève (lettre signée par le médecin généraliste explicitant le protocole d'arrêt progressif des BZD). Les sujets qui prenaient une autre BZD que le diazépam, avaient été transférés sous diazépam (table d'équivalence utilisée). Le taux de participation à l'étude n'était que de 17,4 % des sujets présentant les critères d'inclusion de cette étude.

Dans les deux études portant sur des sujets insomniaques, les patients présentaient tous des critères d'insomnie (DSM-IV), et faisaient usage de BZD depuis 12,7 ans pour l'étude de Baillargeon *et al.* (115) et 19,3 ans pour l'étude de Morin *et al.* (83) Dans l'étude de Baillargeon *et al.* (115), seulement 19 % des sujets éligibles avaient été inclus.

Pour toutes les études, le protocole prévoyait une séance de TCC par semaine de durée variable selon les auteurs (60 à 90 minutes) en groupe de faible effectif (4 à 6 personnes).

6.5 Existe-t-il des biais potentiels à prendre en compte dans l'interprétation de ces résultats ?

Dans l'étude de Oude Voshaar *et al.* (81), le taux de rétention en traitement dans le groupe TCC était plus faible que dans le groupe-sevrage progressif seul. Seulement 65 % des sujets du groupe TCC avaient assisté à au moins 3 séances de TCC (sur les 5 normalement prévues).

Dans l'étude de Baillargeon *et al.* (115), il n'y avait pas d'insu d'où possibilité de surestimation de l'effet du traitement combiné par contamination du médecin délivrant le traitement. L'absence de groupe-placebo ne permet pas de faire la part de la TCC dans l'efficacité supérieure de protocole combiné.

L'étude de Morin *et al.* (83) n'avait pas de groupe-placebo. De plus, il y avait un nombre élevé de perdus de vue en suivi.

De plus, les résultats de ces deux dernières études ne sont pas généralisables sans précaution aux sujets usagers de BZD non insomniaques.

6.6 Synthèse

L'ajout d'une TCC semble être plus efficace pour les patients présentant une insomnie. Les échantillons sont trop hétérogènes pour pouvoir conclure en un effet de la TCC dans la réussite de l'arrêt progressif de BZD. De plus, aucune étude n'avait été retrouvée et observant la temporalité TCC-sevrage.

Propositions de recommandations :

Les TCC associées à l'arrêt progressif des BZD ont montré leur intérêt pour l'arrêt ou la diminution de la consommation de BZD, (grade C) mais elles posent le problème de leur accessibilité. Il serait souhaitable de développer la formation des médecins et des soignants à cette technique.

Tableau 17. Études évaluant l'impact de l'ajout d'une thérapie cognitivo-comportementale dans le sevrage aux BZD

Auteurs, Pays, Année	Design	Échantillon	Objectif	Intervention	Critères de jugement	Statistiques	Résultats	Commentaires
Morgan <i>et al.</i> , Royaume-Uni, 2003 (122)	Essai randomisé contrôlé Suivi à 3 et 6 mois	n = 209 Problèmes chroniques de sommeil (DSM-IV) 141 femmes Âge moyen = 65 ans Usage de BZD depuis 13,4 ans en moyenne	Évaluer l'impact d'une TCC pour le traitement de l'insomnie chez des sujets usagers au long court de BZD	6 séances TCC vs contrôle (sans TCC)	- Principal : évolution du score à l'échelle qualité de sommeil (PSQI), score SF-36, fréquence de consommation de BZD - Secondaires : nb de nuits par semaine sans BZD, posologie moyenne de BZD	- Évolution des scores aux échelles après ajustement sur les scores de base - Pour scores de base de nuits sans BZD : Kruskal-Wallis (non paramétrique)	- À 3 et 6 mois, sujets TCC rapportaient significativement : réduction de temps de latence sommeil (-28 minutes), amélioration de la qualité du sommeil, diminution de la fréquence de prise de BZD (48 % avaient réduit d'au moins 50 % à 3 mois, 54 % à 6 mois) - Nb sujets prenant BZD toutes les nuits : base 60 %, 3 mois 30 %, 6 mois 33 %. - Posologie BZD constante sur 6 mois - Amélioration de la qualité de vie (scores SF-36) à 3 mois pour grp TCC - Âge du sujet pas associés aux scores échelle ni fréquence prise BZD.	- Biais de sélection : 59 % des sujets incluables avaient refusé de participer
Baillargeon <i>et al.</i> , Canada, 2003 (115)	Essai contrôlé randomisé Pas d'insu Durée de l'essai : 12 semaines Suivi à 3 et 12 mois	n = 65 58 % femmes Âge moyen = 67,4 ans (7,4) Usage de BZD depuis 152 mois en moyenne. Sevrage progressif : n = 30 Sevrage	Comparer l'efficacité de sevrage progressif + TCC vs sevrage progressif chez des usagers de BZD présentant une insomnie	Réduction de 25 % de la posologie de BZD toutes les 2 semaines Début TCC avec le début du sevrage progressif. TCC de groupe, 1 séance (90	Principal : Abstinence aux BZD à 8 semaines Secondaires : % de sujets ayant réduit d'au moins 50 % leur posologie de BZD	Analyse en ITT - Comparaison de distributions des 2 groupes : test exact de Fischer. - Pour les variables	- 7/65 sorties d'essai (6 grp TCC) - 77 % grp TCC abstinent à la fin de l'essai vs 38 % grp sevrage seul (OR = 5,3). - Après ajustement sur posologie de BZD en base : OR = 7,9. Posologie de base	- Inclusion de 19 % des sujets incluables. - Pas d'insu : possibilité de surestimation de l'effet du ttt combiné par contamination ? - Pas de grp placebo : part de la

Auteurs, Pays, Année	Design	Échantillon	Objectif	Intervention	Critères de jugement	Statistiques	Résultats	Commentaires
		progressif + TCC : n = 35		min) par semaine pendant 8 semaines		continues : test de Wilcoxon - Régression logistique	plus élevée est associée à moins de chance de réussite du sevrage à 8 semaines (pas en suivi).	TCC dans l'efficacité de supérieure de protocole combiné ?
Oude Voshaar et al., Pays- Bas, 2003 (81)	Essai randomisé contrôlé Suivi à 3 mois	n = 180 Âge moyen = 63,1 ans (12,3) 70 % de femmes Groupe-sevrage seul : n = 73 Groupe- sevrage + TCC : n = 73 Groupe-contrôle : n = 34	Comparer l'efficacité de sevrage progressif + TCC vs sevrage progressif versus groupe-contrôle (sans intervention) chez des usagers non abstinents aux BZD après une intervention brève (lettre)	Switch diazépam (2 semaines) Sevrage progressif de BZD : réduction de 25 % par semaine sur 4 semaines Pour le groupe TCC : début de groupe, 2 semaines après le début du sevrage progressif pendant 5 séances (2 h) hebdomadaires Arrêt de TCC 2 semaines après fin sevrage BZD	Abstinence aux BZD postintervention Secondaires : réduction de la posologie de BZD, consommation d'alcool, symptomatologie psychiatrique (GHQ-12), troubles mnésiques, symptomatologie dépressive, symptômes de sevrage aux BZD	- Analyse en ITT - Analyse de variances, chi ² - Régression logistique - Analyse ANOVA sur mesures répétées et chi ² sur séries appariées pour les variables secondaires	- Sevrage progressif et sevrage progressif + TCC plus efficace que pas d'intervention (62 % vs 21 %) - Pas de différence significative entre sevrage progressif et sevrage progressif + TCC (58 % vs 62 %) - Posologie de base < 10mg plus abstinent que si > 10mg (64 % vs 35 %) - Posologie de BZD en base < 10mg = facteur prédictif de réussite au ttt (OR = 4,5) - Si pas abstinence : réduction de posologie de BZD plus importante dans grp sevrage + TCC. - Pas d'association avec variables secondaires	- Faible taux de participation : 17,4 % - Manque de puissance statistique - Seulement 64 % des sujets du groupe TCC ont participés à plus de 3 séances de TCC.
Morin, et al., Canada, 2004 (83)	- Essai randomisé contrôlé	n = 78 Âge moyen = 62,5 ans	Comparer l'efficacité de la combinaison	Sevrage progressif sur 10 semaines	Principal : usage de BZD Secondaires :	Analyse en ITT Modèle	- Toutes les interventions permettaient une	- Généralité aux sujets usagers de BZD non

Tableau 17. Études évaluant l'impact de l'ajout d'une thérapie cognitivo-comportementale dans le sevrage aux BZD

Auteurs, Pays, Année	Design	Échantillon	Objectif	Intervention	Critères de jugement	Statistiques	Résultats	Commentaires
	- Durée de l'essai : 10 semaines - Suivi à 3 et 12 mois	(6,3) 50 % d'hommes Groupe TCC : n = 24 (contrôle) Groupe TCC + sevrage progressif : n = 25 Groupe-sevrage + TCC : n = 27	TCC + sevrage progressif pour le sevrage de BZD chez des sujets insomniaques	(groupe-sevrage seul) + 10 séances hebdomadaires de groupe de TCC (90 min) (groupe-sevrage + TCC) Groupe-contrôle : 10 séances hebdomadaires de TCC de groupe centrée sur la gestion de l'insomnie	qualité de sommeil, symptômes d'anxiété et dépression	linéaire à effet mixte	réduction de : quantité de BZD (90 %), fréquence de conso de BZD (80 %). - 63 % de sujets abstinents à 7 semaines - Plus de sujets abstinents dans le grp sevrage + TCC que dans le grp sevrage ou groupe TCC (85 % vs 48 % vs 54 %) - Sujets TCC = amélioration de la qualité du sommeil - Pas d'association entre symptômes de sevrage ou effets secondaires (rebond insomnie, symptômes anxieux et dépressifs) et réussite du protocole	insomniaques ? - pas de grp placebo - nb élevé de perdus de vue en suivi

Existe-t-il des précautions particulières à l'arrêt des BZD chez le patient âgé ?

Pour proposer des populations qui nécessitent des précautions particulières lors de l'arrêt des BZD, les critères d'inclusion et d'exclusion des études ont été analysés. La méthode adoptée pour analyser ces critères est celle qui a été proposée par Shapiro *et al.* (123). D'après ces auteurs, les critères d'éligibilité dans les études peuvent être classés de façon suivante :

- les critères administratifs ;
- les critères éthiques ;
- les critères pour réduire l'hétérogénéité ;
- les critères pour réduire les risques.

Les critères d'inclusion et d'exclusion des études ont été analysés selon ce modèle, pour proposer les indications et contre-indications au sevrage des BZD.

Les critères d'inclusions et d'exclusion des études sont présentés dans le *tableau 18*

La synthèse de l'évaluation des critères d'inclusion et d'exclusion est résumée dans le *tableau 19* :

Les patients suivants doivent bénéficier d'une prise en charge spécialisée (psychiatre ou gériatre, addictologue, spécialiste du sommeil) conjointe avec le médecin traitant :

- consommation de BZD à dose très élevée dépassant la dose recommandée (16),
- troubles psychiatriques sévères,
- insomnie rebelle,
- dépendance à l'alcool ou autre dépendance,
- consommation d'autres psychotropes.

Une prise en charge adaptée de la pathologie préexistante et des précautions particulières dans les modalités de l'arrêt (notamment taux de réduction, suivi) doivent être mises en place chez :

- les patients âgés qui ont eu des échecs aux tentatives d'arrêt antérieures,
- les malades déments,
- les patients âgés alcoolodépendants,
- les patients âgés ayant une dépression caractérisée,
- les patients âgés ayant une insomnie chronique,
- les patients âgés ayant des troubles anxieux caractérisés (trouble panique, TOC, troubles anxieux généralisés).

Il n'est pas souhaitable de réaliser un arrêt des BZD chez des patients en fin de vie.

Tableau 18. Critères d'inclusion et d'exclusion des études sélectionnées (janvier 1995 – janvier 2007)				
Auteurs, Pays, Année	Design et Objectif	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion	Structure
Cormack et al., Royaume-Uni, 1994 (111)	Essai randomisé Suivi à 6 mois 1) Évaluer l'efficacité d'une lettre explicitant un protocole de sevrage progressif de BZD 2) Étudier si ajout d'informations tous les mois améliorer l'efficacité	- Usager régulier de BZD depuis au moins 6 mois - Prescription de BZD au moins tous les 2 mois	- Avoir une pathologie nécessitant la prise de BZD - Diagnostique actuel de psychose ou démence - Être hospitalisé ou dans une structure de soins médicalisés - Avoir un diagnostique d'abus ou dépendance à l'alcool - Ne pas savoir lire	Ambulatoire
Bashir et al., Royaume-Uni, 1994 (78)	Essai randomisé, sans insu Suivi à 3 et 6 mois Évaluer l'efficacité d'une intervention brève donnée par le médecin généraliste	- Usager de BZD au moins 3 fois par semaine - Depuis au moins un an	- Pathologie psychiatrique aiguë - Être pris en charge pour une pathologie psychiatrique - Antécédent de psychose - Dépendance actuelle à l'alcool ou autre substance (sauf tabac) - Avoir une pathologie nécessitant la prise de BZD (épilepsie) - Incapacité à se déplacer au cabinet médical - Incapacité à remplir des questionnaires - Médecin juge que le sujet ne peut pas réduire sa consommation de BZD	Ambulatoire
Morgan et al., Royaume-Uni, 2002 (4)	Transversale, pas de randomisation, pas de groupe-contrôle Durée de l'essai : 1 an Évaluation économique de l'envoi lettre informative	- Usager régulier de BZD depuis au moins 1 an	- Avoir une prescription de BZD depuis moins d'un an - Être en phase de sevrage ou d'arrêt de BZD - Être dans une structure de soins - Être épileptique - Avoir un diagnostique actuel d'abus ou de dépendance à l'alcool ou d'autres substances (sauf tabac) - Être exclu du protocole par décision médicale - Avoir une posologie de BZD faible définie comme 84 DDD/an - Être suivi pour une pathologie psychiatrique nécessitant des BZD - Avoir eu un diagnostic ou une hospitalisation dans l'année qui avait affecté la prise de BZD - Décès pendant la période de l'étude (1 an) Changement de cabinet médical pendant l'étude	Ambulatoire
Heather et al., Royaume-	Essai randomisé contrôlé	- Usager de BZD	- Pathologie somatique ou psychiatrique aiguë	Ambulatoire

Tableau 18. Critères d'inclusion et d'exclusion des études sélectionnées (janvier 1995 – janvier 2007)				
Auteurs, Pays, Année	Design et Objectif	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion	Structure
Uni, 2004 (112)	insu Suivi à 6 mois Évaluer l'impact d'interventions brèves pour le sevrage aux BZD	depuis au moins 6 mois - avec prescription de BZD au moins tous les 2 mois	- Avoir une prise en charge psychiatrique - Avoir un diagnostic de psychose - Avoir un diagnostic actuel d'abus ou de dépendance à l'alcool ou d'autres substances (sauf tabac) - Avoir une pathologie somatique nécessitant la prise de BZD (épilepsie) - Incapacité de se rendre au cabinet médical - Incapacité de répondre aux questionnaires	
Gorgels et al., Pays-Bas, 2005 (85)	Étude prospective Suivi sur 21 mois. Évaluer l'impact d'une intervention brève délivrée par le médecin généraliste	- Être usager de BZD au long-court i.e. - Prescription de BZD depuis plus de 3 mois - Quantité de BZD prescrite suffisante pour couvrir une période d'au moins 60 jours	- Être pris en charge pour une pathologie psychiatrique - Être dépendant à l'alcool ou à d'autres substances (sauf tabac) - Être en phase terminale d'une pathologie - Ne pas comprendre le néerlandais - Exclusion du protocole par décision médicale (comorbidité trop sévère, conditions sociales délétères, âge trop élevé, mobilité réduite)	Ambulatoire
Petrovic et al., Belgique, 1999 (113)	Étude expérimentale, randomisée, simple insu Suivi à 6 semaines Étudier la faisabilité d'un sevrage rapide aux BZD en hospitalisation	- Sujet admis consécutivement dans le service de gériatrie - Usager de BZD depuis au moins 3 mois	- Aucun critère d'exclusion	Hospitalisation
Petrovic et al., Belgique, 2002 (119)	Essai contrôlé randomisé, double insu Suivi à 1 an Comparer les lormétazépam versus placebo dans le sevrage rapide des BZD	- Sujet admis consécutivement dans le service de gériatrie - Usager de BZD depuis au moins 3 mois	- Troubles psychiatriques sévères	Hospitalisation
Bélanger et al., Canada, 2005 (86)	Essai randomisé contrôlé Suivi à 10 semaines (dérivé de Morin, 2004) Évaluer chez des sujets insomniaques	- Avoir plus de 55 ans - Prendre des BZD pour dormir au moins 50 % du temps sur les 3 derniers mois	- Insomnie liée à des troubles somatiques ou psychiatriques - Apnée du sommeil - Avoir une prise en charge psychiatrique au moment de l'étude	Ambulatoire

Tableau 18. Critères d'inclusion et d'exclusion des études sélectionnées (janvier 1995 – janvier 2007)				
Auteurs, Pays, Année	Design et Objectif	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion	Structure
	l'impact de l'autoévaluation du sujet sur sa capacité à être abstinent aux BZD sur la compliance au programme de sevrage progressif aux BZD	<ul style="list-style-type: none"> - Difficultés à initier ou maintenir le sommeil au moins 3 nuits par semaine depuis au moins 6 mois - Perturbation du fonctionnement au cours de la journée : fatigue, déficit d'attention, difficulté de concentration 	<ul style="list-style-type: none"> - Autre traitement que des BZD pris pour des troubles du sommeil - Diagnostic actuel d'état dépressif majeur ou toute autre pathologie psychiatrique - Altération cognitive mesurée par un score au <i>Mini-Mental State Exam</i> inférieur à 3 	
Zitman et Couvée, Pays-Bas, 2001 (121)	<ul style="list-style-type: none"> - Essai randomisé, double insu Suivi à 2-3 ans post-intervention <p>Évaluer l'efficacité au long court d'un ISRS (paroxétine) dans le sevrage progressif de BZD</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Usager de BZD quotidiennement depuis au moins 3 mois - Diagnostique d'état dépressif majeur selon le DSM-III-R 	<ul style="list-style-type: none"> - Dépression expliquée par une pathologie somatique - Psychose - Schizophrénie - Grossesse ou lactation - Être en âge de procréer sans contraception efficace pendant la période de l'étude - Troubles somatiques - Usage d'autres psychotropes les 3 mois précédant l'étude - Hématologie anormale - Usage problématique d'alcool ou d'autres substances (sauf tabac) - Posologie de BZD plus de 3 fois la dose journalière quotidienne maximale - Risque suicidaire actuel élevé 	Ambulatoire
Morgan <i>et al.</i> , Royaume-Uni, 2003 (122)	<p>Essai randomisé contrôlé Suivi à 3 et 6 mois</p> <p>Évaluer l'impact d'une TCC pour le traitement de l'insomnie chez des sujets usagers au long-court de BZD</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Usage de BZD le mois précédant l'étude - Problème de sommeil - Être âgé de plus de 30 ans 	<ul style="list-style-type: none"> - Usage de neuroleptique - Incapacité de se déplacer au cabinet médical - Trouble du sommeil lié au condition de vie (stress) 	Ambulatoire
Baillargeon <i>et al.</i> , Canada, 2003 (115)	<p>Essai contrôlé randomisé Pas d'insu</p> <p>Durée de l'essai : 12 semaines</p> <p>Suivi à 3 et 12 mois</p> <p>Comparer l'efficacité de sevrage</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Être âgé de plus de 50 ans - Usage de BZD hypnotique depuis au moins 3 mois 	<ul style="list-style-type: none"> - Troubles cognitifs - Pathologies somatiques ou psychiatriques liés à l'insomnie - Prise de BZD au cours de la journée - Usage d'alcool de plus de 3 verres par jour 	Ambulatoire

Tableau 18. Critères d'inclusion et d'exclusion des études sélectionnées (janvier 1995 – janvier 2007)				
Auteurs, Pays, Année	Design et Objectif	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion	Structure
	progressif + TCC vs sevrage progressif chez des usagers de BZD présentant une insomnie	- Diagnostique d'insomnie depuis au moins 6 mois (<i>American Sleep Disorders Association</i>)		
Oude Voshaar et al., Pays-Bas, 2003 (84)	Essai randomisé contrôlé Suivi à 3 mois Comparer l'efficacité de sevrage progressif + TCC vs sevrage progressif vs groupe-contrôle (sans intervention) chez des usagers non abstinents aux BZD après une intervention brève (lettre)	- Prescription de BZD depuis plus de 3 mois - Quantité de BZD prescrite suffisante pour couvrir une période d'au moins 60 jours	- Pathologie psychiatrique actuelle - Prise en charge actuelle pour une dépendance à l'alcool ou d'autres substances (sauf tabac) - Psychose - Épilepsie - Pathologie en phase terminale - Mauvaise compréhension du néerlandais	Ambulatoire
Morin et al., Canada, 2004, (83)	- Essai randomisé contrôlé - Durée de l'essai : 10 semaines - Suivi à 3 et 12 mois Comparer l'efficacité de la combinaison TCC + sevrage progressif pour le sevrage de BZD chez des sujets insomniaques	- Avoir plus de 55 ans - Prendre des BZD pour dormir au moins 50 % du temps sur les 3 derniers mois - Difficultés à initier ou maintenir le sommeil au moins 3 nuits par semaine depuis au moins 6 mois - Perturbation du fonctionnement au cours de la journée : fatigue, déficit d'attention, difficulté de concentration	- Insomnie liée à des troubles somatiques ou psychiatriques - Apnée du sommeil - Avoir une prise en charge psychiatrique au moment de l'étude - autre traitement que des BZD pris pour des troubles du sommeil - Diagnostique actuelle d'état dépressif majeur ou toute autre pathologie psychiatrique - Altération cognitive mesurée par un score au <i>Mini-Mental State Exam</i> inférieur à 3	Ambulatoire
Vicens et al., Espagne, 2006 (117)	Essai randomisé Sans insu Évaluer l'efficacité d'une intervention brève dans le sevrage progressif de BZD en médecine générale de ville	- Être âgé de 14 à 75 ans - Prise de BZD au moins 5 fois par semaine depuis au moins 1 an	- Dépression ou anxiété sévères - Psychose ou troubles sévères de la personnalité - Usage problématique de substances (hors tabac) ou d'alcool - Sujet hospitalisé - Sujet bénéficiant d'un suivi psychiatrique - Sujet présentant des troubles cognitifs	Ambulatoire Médecine générale de ville

Tableau 18. Critères d'inclusion et d'exclusion des études sélectionnées (janvier 1995 – janvier 2007)				
Auteurs, Pays, Année	Design et Objectif	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion	Structure
			<ul style="list-style-type: none"> - sujet présentant des troubles somatiques graves ou non stabilisés - Sujet présentant une augmentation des troubles anxieux ou augmentation de l'insomnie au moment de l'inclusion 	
Rickels <i>et al.</i>, États-Unis, 2000 (75)	Essai randomisé Double-insu Évaluer l'efficacité de l'imipramine ou de la buspirone pour le sevrage de BZD chez des sujets présentant un trouble anxieux généralisé	Diagnostic d'anxiété généralisée selon les critères DSM-III Être âgé d'au moins 21 ans Prise quotidienne de diazépam, lorazépam ou alprazolam depuis au moins 12 mois	<ul style="list-style-type: none"> - Diagnostic de trouble panique 	Ambulatoire
Nakao <i>et al.</i>, Japon, 2006 (114)	Essai randomisé Sans insu Évaluer l'efficacité de la paroxétine pour le sevrage progressif de BZD chez des sujets ne présentant pas de trouble dépressif majeur	Être âgé de 20 à 70 ans Condition somatique stable depuis plus de 3 mois - Prescription d'alprazolam, bromazépam, étizolam, bromazépam depuis au moins 3 mois pouvoir se déplacer jusqu'à la structure de soins les 8 semaines suivantes	<ul style="list-style-type: none"> - Diagnostic d'état dépressif majeur selon les critères DSM-IV 	Ambulatoire

Tableau 19. Analyse des critères d'inclusion et d'exclusion

Structures	Protocoles	Critères d'inclusion et d'exclusion					Auteurs
		Définition de la maladie	Réduction de risque	Éthiques	Homogénéité	Administratifs	
Ambulatoires	Lettre d'information Intervention brève	Patients avec un usage au long court de BZD. Le long court varie d'au moins 3 mois à au moins 1 an en fonction des auteurs	Pathologies nécessitant la prise de BZD (Epilepsie) Antécédent ou diagnostic de psychose Etre pris en charge pour une pathologie psychiatrique Augmentation de l'anxiété ou de l'insomnie à l'inclusion Troubles cognitifs Exclusion par le médecin	Ne pas savoir lire Phase terminale d'une maladie	Exclusion des patients qui consomment l'alcool Posologie faible Augmentation de l'anxiété ou de l'insomnie à l'inclusion	Exclusion des patients hospitalisés Changement de cabinet médical Incapacité à ce déplacer facilement jusqu'au cabinet médical	Cormack <i>et al.</i> (111) Bashir <i>et al.</i> (78) Morgan <i>et al.</i> (4) Heather <i>et al.</i> (112) Gorgels <i>et al.</i> (85) Vicens <i>et al.</i> (117)
	Réduction progressive de dose						
	Sevrage progressif de dose + médicament	Prise de BZD depuis au moins 3 mois et diagnostic de dépression majeure	Psychose, schizophrénie, CI à la paroxétine ; Risque suicidaire	Ne pas savoir lire	Exclusion des patients qui consomment l'alcool Fortes posologies		Ztman <i>et al.</i> (121)
		Prise de BZD depuis au moins 1 an et diagnostic d'anxiété généralisée		Ne pas savoir lire			Rickels <i>et al.</i> (75)
		Prise de BZD depuis au moins 3 mois sans diagnostic de dépression majeure	États dépressifs majeurs	Ne pas savoir lire			Nakao <i>et al.</i> (114)
	Réduction progressive de dose + TCC	Prise de BZD depuis au moins 3 mois, difficultés à dormir ou diagnostic d'insomnie depuis au moins 6 mois	Prise en charge psychiatrique Diagnostic d'état dépressif majeur Traitement de la dépendance à l'alcool Diagnostic de psychose ; épilepsie, Etats anxieux	Ne pas savoir lire Phase terminale d'une maladie	Autre traitement pris pour le sommeil Consommation d'alcool	Incapacité à ce déplacer facilement jusqu'au cabinet médical	Bélangier <i>et al.</i> (86) Morgan <i>et al.</i> (4) Baillargeon <i>et al.</i> (115) Morin <i>et al.</i> (83)

			Altération des fonctions cognitives Exclusion par le médecin				
Hospitalières	Sevrage rapide	Patients admis consécutivement en service de gériatrie ayant une consommation de BZD depuis au moins 3 mois	Troubles psychiatriques sévères	Ne pas savoir lire			Petrovic <i>et al.</i> , 1999 (113) Petrovic <i>et al.</i> , 2002 (119)

Annexes

Annexe 1 : Troubles liés à l'utilisation d'une substance DÉFINITIONS DU DSM IV.(10)

► Dépendance à une substance

Mode d'utilisation inadapté d'une substance conduisant à une **altération du fonctionnement** ou une **souffrance**, cliniquement significative, caractérisé par la présence de trois (ou plus) des manifestations suivantes, à un moment quelconque d'une période continue de 12 mois

- 1) **tolérance**, définie par l'un des symptômes suivants :
 - (a) besoin de **quantités notablement plus fortes** de la substance pour obtenir une intoxication ou **l'effet désiré**.
 - (b) **effet notablement diminué** en cas d'utilisation continue d'une **même quantité** de la substance.
- 2) **sevrage** caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :
 - (a) **syndrome de sevrage** caractéristique de la substance (voir les critères A et B des critères de Sevrage à une substance spécifique).
 - (b) la **même substance** (ou une substance très proche) est prise pour **soulager** ou **éviter** les **symptômes de sevrage**.
- (3) la substance est souvent prise en **quantité plus importante** ou pendant une **période plus prolongée que prévu**.
- (4) il y a un **désir** persistant, ou des **efforts** infructueux, pour **diminuer** ou **contrôler** l'utilisation de la substance.
- (5) beaucoup de **temps** est passé à des activités nécessaires pour **obtenir la substance** (par exemple fumer sans discontinuer) ou à **recupérer de ses effets**.
- (6) **des activités sociales, professionnelles ou de loisirs** importantes sont **abandonnées** ou réduites à cause de l'utilisation de la substance.
- (7) **l'utilisation de** la substance est **poursuivie** bien que la personne sache avoir un **problème psychologique** ou **physique** persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par la substance (par exemple, poursuite de la prise de cocaïne bien que la personne admette une dépression liée à la cocaïne, ou poursuite de la prise de boissons alcoolisées bien que le sujet reconnaisse l'aggravation d'un ulcère du fait de la consommation d'alcool).

Avec dépendance physique : présence d'une tolérance ou d'un sevrage (c'est-à-dire des items 1 ou 2).

Sans dépendance physique : absence de tolérance ou de sevrage (c'est-à-dire tant de l'item 1 que de l'item 2).

► Abus d'une substance

A. – Mode d'utilisation inadéquat d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance cliniquement significative, caractérisée par la présence d'au moins une des manifestations suivantes au cours d'une période de 12 mois :

- ① **utilisation répétée** d'une substance conduisant à **l'incapacité de remplir des obligations majeures**, au travail, à l'école ou à la maison (par exemple., absences répétées ou **mauvaises performances** au travail, du fait de l'utilisation de la substance, absences, exclusions temporaires ou définitives de l'école, négligence des enfants ou des tâches ménagères).
- ② **utilisation répétée** d'une substance dans des situations où cela peut être **physiquement dangereux** (par exemple, lors de la conduite d'une voiture ou en faisant fonctionner une machine alors qu'on est sous l'influence d'une substance).
- ③ **problèmes judiciaires répétés**, liés à l'utilisation d'une substance (par exemple, arrestations pour comportement anormal en rapport avec l'utilisation de la substance).

④ **utilisation de la substance** malgré des **problèmes interpersonnels ou sociaux**, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets de la substance (par exemple **disputes** avec le conjoint à propos des conséquences de l'intoxication, bagarres).

B. – Les symptômes n'ont **jamais atteint**, pour cette classe de substance, les **critères de la Dépendance à une substance**.

► **Sevrage à une substance**

A. – Développement d'un **syndrome spécifique** d'une substance dû à **l'arrêt** (ou à la réduction) de l'utilisation prolongée et massive de cette substance.

B. – Le **syndrome spécifique** de la substance cause une **souffrance** cliniquement significative ou une **altération du fonctionnement social, professionnel**, ou dans d'autres domaines importants.

C. – Les symptômes ne sont pas dus à une affection médicale générale, et ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental.

Annexe 2 : Protocole d'intervention brève

► Lettre adressée au patient :

Ce protocole avait été utilisé pour les études de Cormack *et al.* (111), Morgan *et al.* (4), Heather *et al.* (112), Gorgels *et al.* (85).

La lettre était nominative, et était signée par le médecin généraliste.

La lettre contenait des informations sur les risques de faire usage de BZD à long terme, notamment les risques de troubles anxieux, difficulté d'endormissement et risque de dépendance. Elle conseillait au patient de diminuer leur consommation de BZD.

La diminution devait être progressive (par exemple, si prise de 3 comprimés réduire à 2, si prise d'un, réduire de moitié. Si la réduction était acceptable, le patient était encouragé à stopper complètement sa consommation de BZD.

► Intervention brève du médecin généraliste

Cette intervention était utilisée par Bashir *et al.* (78), Heather *et al.* (112), Gorgels *et al.* (85).

Le médecin généraliste donnait les mêmes informations au patient :

- définir ce que sont les benzodiazépines : nom de molécules, propriétés anxiolytiques et sédatives ;
- expliciter les risques de l'usage de BZD au long court : effets secondaires (mémoire, concentration, douleurs musculaires), risque de dépendance ;
- Réassurance sur les bénéfices à l'arrêt : chez le sujet âgé, insister sur le fait qu'il existe un bénéfice même si réduction et pas arrêt ;
- Conseil pour réduire et stopper la consommation de BZD : réduction très progressive, adaptée à chaque sujet ;
- Distribuer des fiches et livret de conseil pour la réduction progressive de BZD.

► Intervention brève du médecin généraliste

Cette intervention était utilisée par Vicens *et al.* (117).

Le médecin généraliste donnait les mêmes informations au patient :

- Que sont les BZD et quelles sont leurs indications thérapeutiques ;
- Différencier le traitement des symptômes et le traitement des causes ;
- Effets indésirables des BZD : effets secondaires (mémoire, concentration, diminution des réflexes, risque de chute et de fractures chez les sujets âgés) ;
- Problèmes liés à l'usage au long court de BZD : dépendance, tolérance, symptômes de sevrage ;
- Informations sur le sevrage progressif des BZD.

Les sujets étaient invités à réduire de 10 à 15 % leur posologie de BZD toutes les 2 semaines. Les sujets avaient une consultation médicale toutes les 2 semaines de 10 minutes environ.

Le médecin centrait cette consultation sur les points suivants :

- Reprise des questions posées lors de l'évaluation d'inclusion ;
- Évaluation des symptômes de sevrage et évaluation de l'abstinence ;
- Renforcements positifs vis-à-vis de la diminution de la posologie effectuée ou de l'arrêt de BZD.

Annexe 3 : Protocole de sevrage progressif

Ce protocole résulte de la synthèse de la littérature faite par Ashton *et al.* (16).

- Réduction de 1/8 à 1/10 de la posologie toutes les une à deux semaines ;
- réduction de 25 % à 50 % de la posologie toutes les une à deux semaines si la BZD utilisée a une demi-vie courte.

La durée optimale du sevrage est de 6 à 8 semaines.

Ce sevrage progressif peut cependant se faire sur une année.

Un meilleur taux de succès de l'arrêt de BZD était trouvé lorsque le calendrier de diminution de BZD était défini par le patient en accord avec son médecin.

Annexe 4 : Protocole de sevrage progressif

► Protocole utilisé par Petrovic *et al.* (113)

Au cours d'une hospitalisation :

- Arrêt de BZD sur 1 semaine ;
- Remplacement par soit lormétazépam 1 mg soit trazodone 50 mg pendant la semaine d'arrêt. Lormétazépam 1 mg = 5mg équivalent diazépam ;
- Après 1 semaine arrêt de lormétazépam ou trazodone.

► Protocole utilisé par Petrovic *et al.* (119)

Au cours d'une hospitalisation :

- Arrêt de BZD sur 1 semaine ;
- Remplacement par soit lormétazépam 1 mg soit placebo pendant la semaine d'arrêt. Lormétazépam 1 mg = 5mg équivalent diazépam ;
- Après 1 semaine arrêt de lormétazépam ou placebo.

Annexe 5 : Protocole de sevrage progressif + autre médication

Protocole utilisé par Zitman *et al.* (121)

► **Phase 1 : Transfert sous diazépam**

Pour les patients ne prenant pas de diazépam, une posologie équivalence avait été établie en suivant les tables d'équivalence données par Bashir *et al.*, 1994 (78) (www.benzo.org.uk).

L'adaptation de la posologie se fait sur 2 semaines.

La phase 1 dure 4 semaines pour permettre l'obtention d'une stabilité du diazépam et de ses métabolites.

► **Phase 2 : Traitement antidépresseur**

Les patients étaient randomisés et commençaient soit :

- paroxétine 20 mg, 1 fois par jour ;
- placebo, 1 fois par jour.

À 6 semaines, les sujets qui avaient un score inférieur ou égal à 7 à la *Hamilton Rating Scale for Depression* (HRSD) commençaient la phase 3.

► **Phase 3 : Sevrage du diazépam**

Maintien de paroxétine ou placebo.

Réduction de la posologie journalière de 25 % semaine 1 et 2.

Réduction de 12,5 % en 4 fois au cours des semaines 3 et 4.

Après arrêt diazépam, maintien paroxétine ou placebo pendant 2 semaines.

Puis 3 semaines sans aucune médication.

Succès de l'intervention si abstinence aux BZD en semaine 16.

À noter que le rythme des consultations n'était pas précisé par les auteurs.

Sevrage complété si abstinence aux BZD en semaine 16.

Protocole de sevrage utilisé par Rickels *et al.* (75)

► **Phase 1 : Randomisation en 3 groupes**

- groupe imipramine : 25 mg.
- groupe buspirone : 5 mg.
- groupe-placebo.

► **Phase 2 : Après 4 semaines de traitement antidépresseur, sevrage progressif de BZD sur 4 à 6 semaines, avec réduction de 25 % de la posologie toutes les semaines (ou 2 semaines réduction de 25 % puis réduction de 12,5 % les deux dernières semaines).**

► **Phase 3 : Maintien de l'antidépresseur pendant 5 semaines.**

Les sujets du groupe-placebo se voyaient administrer soit de l'imipramine soit de la buspirone les 2 dernières semaines.

À noter que les patients étaient vus une fois par semaine par le clinicien. Une évaluation de la symptomatologie anxieuse et dépressive était alors effectuée par le clinicien (échelle d'anxiété et de dépression de Hamilton).

Protocole de sevrage utilisé par Nakao *et al.* (114)

Étape 0 : 10 mg de paroxétine ;

Étape 1 : réduction de la posologie de BZD de 25 % (semaine 1) ;

Étape 2 : réduction de la posologie de BZD de 50 % (semaine 2) ;

Étape 3 : réduction de la posologie de BZD de 75 % (semaine 4) ;

Étape 4 : abstinence BZD (semaine 8).

À noter que les patients étaient vus une fois par semaine par le clinicien. Une évaluation de la symptomatologie anxieuse et dépressive était alors effectuée par le clinicien (échelle d'anxiété et de dépression de Hamilton).

Annexe 6 : Protocole de sevrage progressif + TCC

► Protocole utilisé par Oude Voshaar *et al.* (81)

- Transfert sous diazépam pendant 2 semaines (table d'équivalence).
- Réduction de la posologie de BZD de 25 % par semaine pendant 4 semaines.
- Possibilité de réduire de 12,5 % sur 4 jours la semaine 4.
- Début des séances de TCC à la moitié de la procédure de sevrage progressif de BZD.
- 5 séances de groupe de TCC de 2h chacune, une séance par semaine.
- Arrêt des séances de TCC 2 semaines après l'arrêt des BZD.
- Le programme des séances de TCC incluait (cf. www.cmaj.ca) :
 - Éducation sur les avantages et les inconvénients de l'usage de BZD au long-court ;
 - Exercices de relaxation ;
 - Approche cognitive de la gestion des symptômes de sevrage.

► Protocole utilisé par Baillargeon *et al.* (115)

- Diminution progressive de la posologie de BZD de 25 % toutes les 1 à 2 semaines pendant 8 semaines.
- Début des TCC avec début de la diminution progressive de la posologie.
- TCC de groupe, 8 séances de 90 minutes, une séance par semaine.
- Séance de TCC supplémentaire 1 mois après arrêt des BZD (séance « renforçatrice »).

► Protocole utilisé par Morin *et al.* (83)

Groupe-sevrage progressif

- Diminution progressive de la posologie de BZD sur 10 semaines. La réduction est ajustée en fonction des symptômes de sevrage et de l'acceptabilité du patient.
- Une fois par semaine les patients ont une consultation brève avec un médecin : 15 à 20 minutes centrées sur :
 - Programme de diminution ;
 - Documentation des changements notamment des troubles du sommeil avec les symptômes d'insomnie ;
 - Monitoring des signes de sevrage et des effets secondaires du protocole de sevrage.

Groupe TCC

- Même protocole de sevrage que le groupe-sevrage progressif.
- 10 séances en groupe de 90 minutes, chacune débutant en même temps que le sevrage, une séance par semaine.

Groupe traitement combiné (sevrage progressif + TCC)

- Même protocole de sevrage que le groupe-sevrage progressif.
- 10 séances avec le médecin généraliste en consultation brève, une consultation par semaine (même protocole que les sujets du groupe-sevrage progressif).
- 10 séances en groupe de 90 minutes (1 séance par semaine), chacune débutant en même temps que le sevrage.

Séances de TCC

Les séances de TCC utilisées dans ces études avaient toutes le même schéma (étude de Morin *et al.* (124)).

Schéma : séances de **60 minutes – 90 minutes en groupe de 4 à 6 sujets**, une séance par semaine.

Tous les sujets doivent tenir un carnet journalier de leur sommeil, ils doivent également noter des exercices à faire chez eux à la fin de chaque séance.

► **Séance 1 :**

Donner des informations générales sur la nature, la fonction et la régulation du sommeil, les besoins en sommeil, les effets de l'âge et les retentissements sur le sommeil dû à l'âge, les différences entre trouble du sommeil normal et pathologique. Les informations suivantes étaient données au sujet :

- établir une heure de lever fixe ;
- éviter des activités incompatibles avec le sommeil dans la chambre (télévision, nourriture, lecture) ;
- se relever et sortir de la chambre si l'endormissement n'a pas lieu dans les 15-20 minutes suivant le coucher. Se relever autant de fois que nécessaire ;
- éliminer les temps de sieste et de somnolence dans la journée. Les patients avaient une prescription du temps au lit, établi à partir de la moyenne de leur temps passé au lit selon leur journal de sommeil + 30 minutes (généralement ce temps de sommeil est inférieur ou égal à 5 h/nuit).

► **Séance 2 :**

Centrer sur les principes d'hygiène de vie pour une bonne qualité du sommeil : effets de la caféine, alcool, facteurs environnementaux (stress, bruit), nourriture (dîners trop riches), exercices physiques.

Le temps de sommeil prescrit est ajusté en fonction des temps de sommeil rapportés par le sujet dans son carnet journalier. Si le ratio temps de sommeil effectif/temps passé au lit est supérieur à 85 %, alors le temps de sommeil prescrit est augmenté de 15 à 20 minutes, si ce ratio est inférieur à 80 %, alors le temps de sommeil prescrit est diminué de 15 à 20 minutes, si ce ratio est compris entre 80 % et 85 % alors le temps de sommeil prescrit reste inchangé.

► **Séance 3 :**

Réexploration des informations données lors des 2 premières séances et de leur bonne compréhension. Ajustement du temps passé au lit selon le principe des ratios (cf. *séance 2*).

► **Séances 4 à 7 :**

Ajustement du temps passé au lit selon le principe des ratios (cf. *séance 2*).

L'objectif de la thérapie cognitive est de rompre les croyances du dysfonctionnement de la qualité du sommeil (par exemple, les croyances sur les conséquences immédiates et à long terme de l'insomnie, les attentes incohérentes de la quantité de sommeil, les croyances à propos des besoins de contrôler les insomnies).

Les séances de thérapies cognitives suivent trois étapes :

- Identification des croyances erronées du sujet sur le sommeil.
- Confrontation et challenge de ces croyances.
- Mise en place de méthodes pour remplacer ces croyances erronées par des techniques cognitives rationnelles (réévaluation, réattribution, dédramatisation).

► **Dernières séances**

Elles sont consacrées à reprendre toutes les informations fournies par les séances précédentes et donner des informations sur la prévention de la rechute de l'insomnie.

Les sujets recevaient un manuel de protocole à appliquer chez eux.

Annexe 7 : Échelles de mesure du syndrome de sevrage

► Clinical Institute Withdrawal Assessment-B d'après Busto *et al.* (103)

La *Clinical Institute Withdrawal assessment-Benzodiazepine* (103) est une échelle d'hétéroévaluation. Les items 1 à 3 sont à remplir par un observateur expérimenté ; les items 4 à 20 sont remplis par le patient ; les items 21 à 22 sont ouverts, et permettent de distinguer les symptômes d'un sevrage de ceux de l'anxiété.

Le score total est calculé sur les 20 premiers items.

Pour chacun des items suivant, entourer le chiffre qui correspond le mieux à chacun des signes ou symptômes observés.

1) Comportement d'agitation ou d'impatience

0 Activité normale

1

2 Impatience

3

4 Incapable de rester en place, fait les 100 pas

2) Demander au patient de tendre les bras et observer les tremblements

0 Pas de tremblements

1 Tremblements non visibles ; peut être senti au niveau des doigts

2 Tremblements visibles mais légers

3 Tremblements modérés bras tendus

4 Tremblements sévères même avec bras non tendus

3) Sueur ou symptomatologie douloureuse observée

0 Pas de sueur visible

1 Sueur peu visible, mains moites

2 Mains en sueur et transpiration sous les aisselles (rapportée)

3 Gouttes de sueurs au front

4 Sueurs abondantes

Pour chacun des items suivants, entourer le chiffre qui correspond le mieux à votre ressenti

4. Vous sentez-vous irritable ?

0 1 2 3 4
pas du tout beaucoup

5. Vous sentez-vous fatigué ?

0 1 2 3 4

pas du tout incapable d'action à cause de la fatigue

6. Vous sentez-vous tendu ?

0 1 2 3 4

7. Avez-vous des difficultés de concentration ?	pas du tout 0	1	2	3	4	beaucoup
concentrer	pas du tout					incapable de se
8. Avez-vous une perte d'appétit ?	0	1	2	3	4	
	pas du tout					incapable de manger
9. Avez-vous des engourdissements ou des brûlures au niveau du visage, des mains ou des pieds ?	pas du tout	0	1	2	3	4
						brûlures intenses et
10. Avez-vous des palpitations ou des battements du cœur rapides ?	0	1	2	3	4	
	pas du tout					en permanence
11. Avez-vous des céphalées ou la tête lourde ?	0	1	2	3	4	
intenses	pas de trouble					céphalées
12. Avez-vous des douleurs ou des raideurs musculaires ?	0	1	2	3	4	
raideurs sévères	pas du tout					douleurs et
13. Vous sentez-vous anxieux, nerveux ?	0	1	2	3	4	
	pas du tout					beaucoup
14. Vous sentez-vous contrarié ?	0	1	2	3	4	
	pas du tout					beaucoup
15. Votre dernière nuit a-t-elle été réparatrice ?	0	1	2	3	4	
	très réparatrice					pas du tout
16. Vous sentez-vous faible ?	0	1	2	3	4	
	pas du tout					beaucoup
17. Pensez-vous avoir assez dormi la nuit dernière ?	0	1	2	3	4	
	oui, très bien					pas du tout
18. Avez-vous des troubles de la vue (hypersensibilité à la lumière, vision brouillée) ?	0	1	2	3	4	
sensibilité	pas du tout					très forte
19. Avez-vous des craintes ou un sentiment de peur ?	0	1	2	3	4	
	pas du tout					beaucoup
20. Avez-vous été ennuyé par des contrariétés ces derniers temps ?	0	1	2	3	4	
	pas du tout					beaucoup
21. Combien d'heures pensez-vous avoir dormi la nuit dernière ?						
22. À votre avis, combien de minutes vous a-t-il fallu pour vous endormir la nuit dernière ?						

► **Le Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire d'après Tyrer et al.(104)**

Le *Benzodiazepine Withdrawal Symptoms Questionnaire BWSQ* (104) est un autoquestionnaire. Il comprend 20 items. Chaque item « Non » est coté 0 ; « Oui modéré » est coté 1 et « oui, sévère » est coté 2. Le score total est donc de 40 points.

Le questionnaire est donné au patient après un entretien mettant en avant qu'il est concerné par des problèmes de sevrage. Il est complété par le patient en présence de l'examineur qui peut l'aider dans l'explication de certains items.

Items	non	Oui modéré	Oui sévère
1. Sensation d'irréalité			
2. Hypersensibilité au bruit			
3. Hypersensibilité à la lumière			
4. Hypersensibilité aux odeurs			
5. Hypersensibilité au toucher			
6. Goût particulier ou bizarre dans la bouche			
7. Douleurs musculaires			
8. Crispations musculaires			
9. Tremblements			
10. Picotements dans les mains, bras ou jambes			
11. Vertiges			
12. Sensations de perte de connaissance			
13. Sentiment d'être malade, nausées ?			
14. Sentiments dépressifs			
15. Douleurs oculaires			
16. Impression que les objets environnants bougent			
17. Voir ou entendre des choses qui n'existent pas (hallucinations)			
18. Incapacité de contrôler ses mouvements			
19. Perte de mémoire			
20. Perte d'appétit			
Score total			
Nouveaux symptômes (décrire ci-dessous)			

Annexe 8 : Les échelles d'évaluation de la dépendance aux BZD.

La *Benzodiazépine Craving Questionnaire* (BCQ) est une échelle en version anglaise accessible sur le site : <http://www.webspawner.com/users/bcq/>.

Outil multidimensionnel évaluant le manque lié à la consommation de BZD, l'échelle est un autoquestionnaire rempli par le patient en présence de l'expérimentateur. Chaque item est quantifié sur une échelle en 7 points de Lickert (0 : pas du tout d'accord ; 7 : tout à fait d'accord).

« Compléter ce questionnaire en cochant votre accord ou votre désaccord avec les différentes propositions ci-dessous sur l'échelle en 7 points : 0 tout à fait en désaccord à 7 tout à fait d'accord. Vous devez le remplir sur vos impressions actuelles, immédiates »

Date et heure

Le patient utilise la BZD comme hypnotique, sédatif, les deux (entourer la bonne réponse)

Date et heure de la dernière consommation

- 1) Prendre une BZD va me faire aller beaucoup mieux tout de suite
- 2) Ma BZD (mon valium, mon stilnox, etc.) me manque en ce moment
- 3) Je suis presque prêt à tout pour avoir mon traitement maintenant
- 4) J'aurai du mal à contrôler le nombre de comprimés que je prendrai si j'en avais à disposition maintenant
- 5) **J'ai envie de ma BZD tout de suite**
- 6) Je dois prendre ma BZD tout de suite
- 7) J'aurai beaucoup de mal à m'empêcher de prendre ma BZD si j'en avais à disposition maintenant
- 8) Prendre ma BZD me rend moins dépressif
- 9) Rien ne me ferait plus plaisir que de prendre ma BZD tout de suite
- 10) **Là, maintenant, j'ai un besoin urgent de prendre ma BZD**
- 11) J'ai tout de suite un besoin urgent de prendre ma BZD
- 12) Si on m'offrait une BZD, je la prendrais tout de suite
- 13) **Je veux ma BZD maintenant**
- 14) **Je contrôlerai mieux les choses si j'avais ma BZD maintenant**
- 15) **J'apprécierai une BZD maintenant**
- 16) Si je prenais une BZD maintenant, je me sentirai moins inhibé
- 17) Tout ce que je veux c'est une BZD
- 18) **Je vais prendre ma BZD dès que possible**
- 19) **Je me sentirai plus en forme si j'avais ma BZD**
- 20) **Je vais prendre une BZD dès que j'en aurai la possibilité**

► Benzodiazépine Dependance Self Report Questionnaire

La BenDEp-SRQ est un autoquestionnaire mesurant la sévérité de la dépendance aux BZD. L'échelle est remplie par le patient qui cote chaque item de 1 à 5, 1 : « ceci n'est absolument pas vrai pour moi » ; 5 « ceci est totalement vrai pour moi »

Les affirmations de ce questionnaire ne concernent que les comprimés pour dormir ou les tranquillisants qui vous ont été prescrits. Entourez l'affirmation la plus appropriée à votre cas au cours des 6 derniers mois

Items	Ceci n'est pas vrai du tout pour moi	Ceci n'est pas vrai	Ceci est partiellement vrai, partiellement faux	Ceci est vrai	Ceci est tout à fait vrai
1. Je prends une dose supplémentaire de traitement sinon je vais avoir des plaintes (problèmes) (B)					
2. Je suis nerveux (se) quand mon médicament est hors de portée (B)					
3. Plusieurs personnes m'ont pressé d'arrêter mon traitement (A)					
4. Je prend plus de traitement que ce qui m'est prescrit (C)					
5. Je me sens rassuré quand j'ai mon traitement à côté (B)					
6. Actuellement, le traitement est moins efficace que ce qu'il était (A)					
7. Mon traitement s'est terminé trop vite (C)					
8. Le traitement me cause des problèmes (A)					
9. J'ai modifié ma prescription (C)					
10. J'ai déjà songé à arrêter mon traitement (A)					
11. Juste avant de prendre mon traitement, c'est la seule chose à laquelle je pense (B)					
12. Je passe beaucoup de temps à penser à mon traitement (B)					
13. Je pense que ce traitement détruit ma vie (A)					
14. J'ai obtenu une nouvelle prescription avant la fin prévue de la dernière (C)					
15. Je prend beaucoup de médicaments en une prise (C)					
Items du sevrage	Pas de trouble	Trouble léger	Pas mal de trouble	Un grand nombre de trouble	Un très grand nombre de trouble
16. Se sentir déprimé					
17. Fatigue					
18. Tremblement					
19. Irritabilité					
20. Impatience					

Échelle en version anglaise accessible sur le site <http://oase.uci.kun.nl/~kan/BenDepSV.pdf>

Échelle Ecab

(Échelle cognitive d'attachement aux benzodiazépines) d'après Pélissolo et Naja, 1996 (26),

Attribuer 1 point en cas de réponse « vrai », sauf question 10 (1 point en cas de réponse « faux »).

Les questions ci-dessous concernant certaines idées que vous pouvez avoir sur les médicaments **tranquillisants** et/ou **somnifères** que vous prenez.

Si une proposition correspond à ce que vous pensez, cochez la case « vrai » ; cochez la case « faux » dans le cas contraire.

Il est indispensable de répondre à **toutes** les propositions avec **une seule** réponse « vrai » ou « faux », même si vous n'êtes pas très sûr(e) de votre réponse.

Médicaments concernés :

	Vrai	Faux
1. Où que j'aie, j'ai besoin d'avoir ce médicament avec moi.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Ce médicament est pour moi comme une drogue.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Je pense souvent que je ne pourrai jamais arrêter ce médicament...	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. J'évite de dire à mes proches que je prends ce médicament.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. J'ai l'impression de prendre beaucoup trop de ce médicament.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. J'ai parfois peur à l'idée de manquer de ce médicament.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Lorsque j'arrête ce médicament, je me sens très malade.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Je prends ce médicaments parce que je ne peux plus m'en passer.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Je prends ce médicament parce que je vais mal quand j'arrête.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Je ne prends ce médicament que lorsque j'en ressens le besoin.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Références

1. Briot M, Assemblée nationale, Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé (OPEPS). Rapport sur le bon usage des médicaments psychotropes. Paris: Assemblée Nationale; 2006.
2. Iliffe S, Curran HV, Collins R, Yuen Kee SC, Fletcher S, Woods B. Attitudes to long-term use of benzodiazepine hypnotics by older people in general practice: findings from interviews with service users and providers. *Aging Ment Health* 2004;8(3):242-8.
3. Oude Voshaar RC, Krabbe PFM, Gorgels WJ, Adang EM, van Balkom AJ, van de Lisdonk EH, *et al.* Tapering off benzodiazepines in long-term users: an economic evaluation. *Pharmacoeconomics* 2006;24(7):683-94.
4. Morgan JD, Wright DJ, Chrystyn H. Pharmacoeconomic evaluation of a patient education letter aimed at reducing long-term prescribing of benzodiazepines. *Pharm World Sci* 2002;24(6):231-5.
5. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Les recommandations pour la pratique clinique. Base méthodologique pour leur réalisation en France 1997-Réactualisation 1999. Recommandations pour la pratique clinique. Paris: ANAES; 1999.
6. Paterniti S, Bisserbe JC, Alperovitch A. Médicaments psychotropes, anxiété et dépression dans une population âgée. Etude EVA. *Rev Epidemiol Sante Publ* 1998;46:253-62.
7. Fourrier A, Letenneur L, Dartigues JF, Moore N, Bégaud B. Benzodiazepine use in an elderly community-dwelling population. Characteristics of users and factors associated with subsequent use. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;57(5):419-25.
8. Lechevallier N, Fourrier A, Berr C. Utilisation de benzodiazépines chez le sujet âgé : données de la cohorte EVA. *Rev Epidemiol Sante Publ* 2003;51(3):317-26.
9. Lagnaoui R, Depont F, Fourrier A, Abouelfath A, Bégaud B, Verdoux H, *et al.* Patterns and correlates of benzodiazepine use in the French general population. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60(7):523-9.
10. American Psychiatric Association. DSM-IV. Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Paris: Masson; 1996.
11. Voyer P, McCubbin M, Cohen D, Lauzon S, Collin J, Boivin C. Unconventional indicators of drug dependence among elderly long-term users of benzodiazepines. *Issues Ment Health Nurs* 2004;25(6):603-28.
12. Rouleau A, Proulx C, O'Connor K, Bélanger C, Dupuis G. Usage des benzodiazépines chez les personnes âgées : état des connaissances. *Santé mentale au québec* 2003;28(2):149-64.
13. Shorr RI, Robin DW. Rational use of benzodiazepines in the elderly. *Drugs Aging* 1994;4(1):9-20.
14. Petrovic M, Mariman A, Warie H, Afschrift M, Pevernagie D. Is there a rationale for prescription of benzodiazepines in the elderly? Review of the literature. *Acta Clin Belg* 2003;58(1):27-36.
15. Soumerai SB, Simoni-Wastila L, Singer C, Mah C, Gao X, Salzman C, *et al.* Lack of relationship between long-term use of benzodiazepines and escalation to high dosages. *Psychiatr Serv* 2003;54(7):1006-11.
16. Ashton H. The diagnosis and management of benzodiazepine dependence. *Curr Opin Psychiatry* 2005;18(3):249-55.
17. Miller NS, Mahler JC. Addiction to and dependence on benzodiazepines. Diagnostic confusion in clinical practice and research studies. *J Subst Abuse Treat* 1991;8(1-2):61-7.
18. O'Brien CP. Benzodiazepine use, abuse, and dependence. *J Clin Psychiatry* 2005;66 Suppl 2:28-33.
19. Michelini S, Cassano GB, Frare F, Perugi G. Long-term use of benzodiazepines: tolerance, dependence and clinical problems in anxiety and mood disorders. *Pharmacopsychiat* 1996;29(4):127-34.
20. Pélissolo A, Bisserbe JC. Dépendance aux benzodiazépines : aspects cliniques et biologiques. *L'Encéphale* 1994;20(2):147-57.
21. Llorente MD, David D, Golden AG, Silverman MA. Defining patterns of benzodiazepine use in older adults. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2000;13(3):150-60.

22. de las Cuevas C, Sanz EJ, de la Fuente JA, Padilla J, Berenguer JC. The Severity of Dependence Scale (SDS) as screening test for benzodiazepine dependence: SDS validation study. *Addiction* 2000;95(2):245-50.
23. Gossop M, Darke S, Griffiths P, Hando J, Powis B, Hall W, *et al.* The Severity of Dependence Scale (SDS): psychometric properties of the SDS in English and Australian samples of heroin, cocaine and amphetamine users. *Addiction* 1995;90(5):607-14.
24. Kan CC, Breteler MHM, Timmermans EAY, van der Ven AHG, Zitman FG. Scalability, reliability, and validity of the benzodiazepine dependence self-report questionnaire in outpatient benzodiazepine users. *Compr Psychiatry* 1999;40(4):283-91.
25. Mol AJJ, Oude Voshaar RC, Gorgels WJ, Breteler MH, van Balkom AJ, van de Lisdonk EH, *et al.* Development and psychometric evaluation of the Benzodiazepine Craving Questionnaire. *Addiction* 2003;98(8):1143-52.
26. Péliissolo A, Naja WJ. Evaluation de la dépendance aux BZD à l'aide d'une échelle cognitive. *Synapse* 1996;131:37-40.
27. van Hulten R, Bakker AB, Lodder AC, Teeuw KB, Bakker A, Leufkens HG. Determinants of change in the intention to use benzodiazepines. *Pharm World Sci* 2001;23(2):70-5.
28. Linden M, Bär T, Geiselman B. Patient treatment insistence and medication craving in long-term low-dosage benzodiazepine prescriptions. *Psychol Med* 1998;28(3):721-9.
29. Bélanger L, O'Connor K, Harel F. Développement d'un instrument évaluant les attentes reliées à l'arrêt des benzodiazépines. *Santé mentale au québec* 2003;28(2):103-20.
30. Petrovic M, Vandierendonck A, Mariman A, Van Maele G, Afschrift M, Pevernagie D. Personality traits and socio-epidemiological status of hospitalised elderly benzodiazepine users. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002;17(8):733-8.
31. Neutel CI, Walop W, Patten SB. Can continuing benzodiazepine use be predicted? *Can J Clin Pharmacol* 2003;10(4):202-6.
32. Gray SL, Eggen AE, Blough D, Buchner D, LaCroix AZ. Benzodiazepine use in older adults enrolled in a health maintenance organization. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003;11(5):568-76.
33. Simon GE, Ludman EJ. Outcome of new benzodiazepine prescriptions to older adults in primary care. *Gen Hosp Psychiatry* 2006;28(5):374-8.
34. Neutel CI, Hirdes JP, Maxwell CJ, Patten SB. New evidence on benzodiazepine use and falls: the time factor. *Age Ageing* 1996;25(4):273-8.
35. Maxwell CJ, Neutel CI, Hirdes JP. A prospective study of falls after benzodiazepine use: a comparison of new and repeat use. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1997;6(1):27-35.
36. Passaro A, Volpato S, Romagnoni F, Manzoli N, Zuliani G, Fellin R. Benzodiazepines with different half-life and falling in a hospitalized population: The GIFA study. Gruppo Italiano di Farmacovigilanza nell'Anziano. *J Clin Epidemiol* 2000;53(12):1222-9.
37. Ray WA, Thapa PB, Gideon P. Benzodiazepines and the risk of falls in nursing home residents. *J Am Geriatr Soc* 2000;48(6):682-5.
38. Landi F, Onder G, Cesari M, Barillaro C, Russo A, Bernabei R, *et al.* Psychotropic medications and risk for falls among community-dwelling frail older people: an observational study. *J Gerontol* 2005;60(5):622-6.
39. Pariente A, Fourrier-Réglat A, Letenneur L, Dartigues JF, Moore N. Benzodiazepine use and occurrence of severe falls in community dwelling elderly: data from the PAQUID study [abstract]. Abstracts of the 21st International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2005;14(Suppl 2).
40. Ryyänänen OP, Kivelä SL, Honkanen R, Laippala P, Saano V. Medications and chronic diseases as risk factors for falling injuries in the elderly. *Scand J Soc Med* 1993;21(4):264-71.
41. Gales BJ, Menard SM. Relationship between the administration of selected medications and falls in hospitalized elderly patients. *Ann Pharmacother* 1995;29(4):354-8.
42. Caramel VMB, Remarque EJ, Knook DL, Lagaay AM, Van den Brande KJ. Benzodiazepine users aged 85 and older fall more often. *J Am Geriatr Soc* 1998;46(9):1178-9.

43. Frels C, Williams P, Narayanan S, Gariballa SE. Iatrogenic causes of falls in hospitalised elderly patients: a case-control study. *Postgrad Med J* 2002;78(922):487-9.
44. Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME. Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis: I. Psychotropic drugs. *J Am Geriatr Soc* 1999;47(1):30-9.
45. Wysowski DK, Baum C, Ferguson WJ, Lundin F, Ng MJ, Hammerstrom T. Sedative-hypnotic drugs and the risk of hip fracture. *J Clin Epidemiol* 1996;49(1):111-3.
46. Ensrud KE, Blackwell T, Mangione CM, Bowman PJ, Bauer DC, Schwartz A, *et al.* Central nervous system active medications and risk for fractures in older women. *Arch Intern Med* 2003;163(8):949-57.
47. Wagner AK, Zhang F, Soumerai SB, Walker AM, Gurwitz JH, Glynn RJ, *et al.* Benzodiazepine use and hip fractures in the elderly: who is at greatest risk? *Arch Intern Med* 2004;164(14):1567-72.
48. Schneeweiss S, Wang PS. Claims data studies of sedative-hypnotics and hip fractures in older people: exploring residual confounding using survey information. *J Am Geriatr Soc* 2005;53(6):948-54.
49. Tamblyn R, Abrahamowicz M, du Berger R, McLeod P, Bartlett G. A 5-year prospective assessment of the risk associated with individual benzodiazepines and doses in new elderly users. *J Am Geriatr Soc* 2005;53(2):233-41.
50. Herings RMC, Stricker BHC, de Boer A, Bakker A, Sturmans F. Benzodiazepines and the risk of falling leading to femur fractures. Dosage more important than elimination half-life. *Arch Intern Med* 1995;155(16):1801-7.
51. Sgadari A, Lapane KL, Mor V, Landi F, Bernabei R, Gambassi G. Oxidative and nonoxidative benzodiazepines and the risk of femur fracture. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20(2):234-9.
52. Pierfitte C, Macouillard G, Thicoïpe M, Chaslerie A, Pehourcq F, Aïssou M, *et al.* Benzodiazepines and hip fractures in elderly people: case-control study. *BMJ* 2001;322(7288):704-8.
53. Wang PS, Bohn RL, Glynn RJ, Mogun H, Avorn J. Hazardous benzodiazepine regimens in the elderly: effects of half-life, dosage, and duration on risk of hip fracture. *Am J Psychiatry* 2001;158(6):892-8.
54. Wang PS, Bohn RL, Glynn RJ, Mogun H, Avorn J. Zolpidem use and hip fractures in older people. *J Am Geriatr Soc* 2001;49(12):1685-90.
55. Hoffmann F, Glaeske G. Neugebrauch von Benzodiazepinen und das risiko einer proximalen femurfraktur. Eine case-crossover studie. *Z Gerontol Geriatr* 2006;39(2):143-8.
56. Takkouche B, Montes-Martínez A, Gill SS, Etminan M. Psychotropic medications and the risk of fracture : a meta-analysis. *Drug Saf* 2007;30(2):171-84.
57. Cumming RG, Le Couteur DG. Benzodiazepines and risk of hip fractures in older people: a review of the evidence. *CNS Drugs* 2003;17(11):825-37.
58. Wagner AK, Ross-Degnan D, Gurwitz JH, Zhang F, Gilden DB, Cosler L, *et al.* Effect of New York State regulatory action on benzodiazepine prescribing and hip fracture rates. *Ann Intern Med* 2007;146(2):96-103.
59. Glass J, Lanctôt KL, Herrmann N, Sproule BA, Busto UE. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ* 2005;331(7526):1169.
60. Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M, Crowe SF. Cognitive effects of long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. *CNS Drugs* 2004;18(1):37-48.
61. Verdoux H, Lagnaoui R, Begaud B. Is benzodiazepine use a risk factor for cognitive decline and dementia? A literature review of epidemiological studies. *Psychol Med* 2005;35(3):307-15.
62. Quevillon F, Bédard MA. Benzodiazépines : conséquences sur le fonctionnement mnésique des personnes âgées. *Santé mentale au québec* 2003;28(2):23-41.
63. Curran HV, Collins R, Fletcher S, Kee SCY, Woods B, Iliffe S. Older adults and withdrawal from benzodiazepine hypnotics in general practice: effects on cognitive function, sleep, mood and quality of life. *Psychol Med* 2003;33(7):1223-37.
64. Salzman C, Fisher J, Nobel K, Glassman R, Wolfson A, Kelley M. Cognitive improvement following benzodiazepine discontinuation in elderly nursing home residents. *Int J Geriatr Psychiatry* 1992;7:89-93.
65. Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M, Crowe SF. An evaluation of persisting cognitive effects after

- withdrawal from long-term benzodiazepine use. *J Int Neuropsychol Soc* 2005;11(3):281-9.
66. Hemmelgarn B, Suissa S, Huang A, Boivin JF, Pinard G. Benzodiazepine use and the risk of motor vehicle crash in the elderly. *JAMA* 1997;278(1):27-31.
67. Thomas RE. Benzodiazepine use and motor vehicle accidents: systematic review of reported association. *Can Fam Physician* 1998;44:799-808.
68. Leveille SG, Buchner DM, Koepsell TD, McCloskey LW, Wolf ME, Wagner EH. Psychoactive medications and injurious motor vehicle collisions involving older drivers. *Epidemiology* 1994;5(6):591-8.
69. Barbone F, McMahon AD, Davey PG, Morris AD, Reid IC, McDevitt DG, *et al.* Association of road-traffic accidents with benzodiazepine use. *Lancet* 1998;352(9137):1331-6.
70. Ray WA, Fought RL, Decker MD. Psychoactive drugs and the risk of injurious motor vehicle crashes in elderly drivers. *Am J Epidemiol* 1992;136(7):873-83.
71. Johansson K, Bryding G, Dahl ML, Holmgren P, Viitanen M. Traffic dangerous drugs are often found in fatally injured older male drivers. *J Am Geriatr Soc* 1997;45(8):1029-31.
72. Vormaa H, Naukkarinen H, Sarna S, Kuoppasalmi K. Symptom severity and quality of life after benzodiazepine withdrawal treatment in participants with complicated dependence. *Addict Behav* 2004;29(6):1059-65.
73. Soderstrom CA, Dischinger PC, Kerns TJ. Benzodiazepine use and crash risk in older patients [letter]. *JAMA* 1998;279(2):114-5.
74. Oude Voshaar RC, Gorgels WJ, Mol AJ, van Balkom AJ, Mulder J, van de Lisdonk EH, *et al.* Predictors of long-term benzodiazepine abstinence in participants of a randomized controlled benzodiazepine withdrawal program. *Can J Psychiatry* 2006;51(7):445-52.
75. Rickels K, DeMartinis N, García-España F, Greenblatt DJ, Mandos LA, Rynn M. Imipramine and buspirone in treatment of patients with generalized anxiety disorder who are discontinuing long-term benzodiazepine therapy. *Am J Psychiatry* 2000;157(12):1973-9.
76. O'Connor KP, Marchand A, Bélanger L, Mainguy N, Landry P, Savard P, *et al.* Psychological distress and adaptational problems associated with benzodiazepine withdrawal and outcome: a replication. *Addict Behav* 2004;29(3):583-93.
77. Gorgels WJ, Oude Voshaar RC, Mol AJ, van de Lisdonk EH, van Balkom AJ, Breteler MH, *et al.* Predictors of discontinuation of benzodiazepine prescription after sending a letter to long-term benzodiazepine users in family practice. *Fam Pract* 2006;23(1):65-72.
78. Bashir K, King M, Ashworth M. Controlled evaluation of brief intervention by general practitioners to reduce chronic use of benzodiazepines. *Br J Gen Pract* 1994;44(386):408-12.
79. Couvée JE, Bakker A, Zitman FG. The relevance of psychiatric and somatic comorbidity in depressed chronic benzodiazepine users. *Psychother Psychosom* 2002;71(5):263-8.
80. Landry P, Mainguy N. Conseils cliniques pour faciliter le sevrage des benzodiazépines. *Santé mentale au québec* 2003;28(2):43-58.
81. Oude Voshaar RC, Gorgels W, Mol A, van Balkom A, Breteler M, van de Lisdonk EH, *et al.* Predictors of relapse after discontinuation of long-term benzodiazepine use by minimal intervention: a 2-year follow-up study. *Fam Pract* 2003;20(4):370-2.
82. Morin CM, Bélanger L, Bastien C, Vallières A. Long-term outcome after discontinuation of benzodiazepines for insomnia: a survival analysis of relapse. *Behav Res Ther* 2005;43(1):1-14.
83. Morin CM, Bastien C, Guay B, Radouco-Thomas M, Leblanc J, Vallières A. Randomized clinical trial of supervised tapering and cognitive behavior therapy to facilitate benzodiazepine discontinuation in older adults with chronic insomnia. *Am J Psychiatry* 2004;161(2):332-42.
84. Oude Voshaar RC, Gorgels WJM, Mol AJ, van Balkom AJ, van de Lisdonk EH, Breteler MH, *et al.* Tapering off long-term benzodiazepine use with or without group cognitive-behavioural therapy: three-condition, randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2003;182:498-504.
85. Gorgels WJM, Oude Voshaar RC, Mol AJ, van de Lisdonk EH, van Balkom AJ, van der Hoogen HJ, *et al.* Discontinuation of long-term benzodiazepine use by

sending a letter to users in family practice: a prospective controlled intervention study. *Drug Alcohol Depend* 2005;78(1):49-56.

86. Bélanger L, Morin CM, Bastien C, Ladouceur R. Self-efficacy and compliance with benzodiazepine taper in older adults with chronic insomnia. *Health Psychol* 2005;24(3):281-7.

87. O'Connor K, Bélanger L, Marchand A, Dupuis G, Elie R, Boyer R. Psychological distress and adaptational problems associated with discontinuation of benzodiazepines. *Addict Behav* 1999;24(4):537-41.

88. Schweizer E, Rickels K. Benzodiazepine dependence and withdrawal: a review of the syndrome and its clinical management. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1998;393:95-101.

89. MacKinnon GL, Parker WA. Benzodiazepine withdrawal syndrome: a literature review and evaluation. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1982;9(1):19-33.

90. Warot D, Marra D. Potentiel addictif chez l'homme : aspects méthodologiques. *Thérapie* 1995;50(6):531-6.

91. Busto U, Sellers EM, Naranjo CA, Cappell H, Sanchez-Craig M, Sykora K. Withdrawal reaction after long-term therapeutic use of benzodiazepines. *N Engl J Med* 1986;315(14):854-9.

92. Schweizer E, Rickels K, Case WG, Greenblatt DJ. Long-term therapeutic use of benzodiazepines. II. Effects of gradual taper. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47(10):908-15.

93. Hajak G, Clarenbach P, Fischer W, Rodenbeck A, Bandelow B, Broocks A, *et al.* Rebound insomnia after hypnotic withdrawal in insomniac outpatients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1998;248(3):148-56.

94. Mercier-Guyon C, Chabannes JP, Saviuc P. The role of captodiamine in the withdrawal from long-term benzodiazepine treatment. *Curr Med Res Opin* 2004;20(9):1347-55.

95. Schweizer E, Case WG, Rickels K. Benzodiazepine dependence and withdrawal in elderly patients. *Am J Psychiatry* 1989;146(4):529-31.

96. Murphy SM, Tyrer P. A double-blind comparison of the effects of gradual withdrawal of lorazepam, diazepam and bromazepam in benzodiazepine dependence. *Br J Psychiatry* 1991;158:511-6.

97. Hallfors DD, Saxe L. The dependence potential of short half-life benzodiazepines: a meta-analysis. *Am J Public Health* 1993;83(9):1300-4.

98. Rickels K, Schweizer E, Case WG, Greenblatt DJ. Long-term therapeutic use of benzodiazepines. I. Effects of abrupt discontinuation. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47(10):899-907.

99. Schweizer E, Rickels K, De Martinis N, Case G, García-España F. The effect of personality on withdrawal severity and taper outcome in benzodiazepine dependent patients. *Psychol Med* 1998;28(3):713-20.

100. Hayward P, Wardle J, Higgitt A, Gray J. Changes in "withdrawal symptoms" following discontinuation of low-dose diazepam. *Psychopharmacology (Berl)* 1996;125(4):392-7.

101. Charney DA, Paraherakis AM, Gill KJ. The treatment of sedative-hypnotic dependence: evaluating clinical predictors of outcome. *J Clin Psychiatry* 2000;61(3):190-5.

102. Ashton H. The treatment of benzodiazepine dependence. *Addiction* 1994;89(11):1535-41.

103. Busto UE, Sykora K, Sellers EM. A clinical scale to assess benzodiazepine withdrawal. *J Clin Psychopharmacol* 1989;9(6):412-6.

104. Tyrer P, Murphy S, Riley P. The Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire. *J Affect Disord* 1990;19(1):53-61.

105. Couvée JE, Zitman FG. The Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire: psychometric evaluation during a discontinuation program in depressed chronic benzodiazepine users in general practice. *Addiction* 2002;97(3):337-45.

106. Madhusoodanan S, Bogunovic OJ. Safety of benzodiazepines in the geriatric population. *Expert Opin Drug Saf* 2004;3(5):485-93.

107. Oude Voshaar RC, Gorgels WJ, Mol AJ, van Balkom AJ, Mulder J, van de Lisdonk EH, *et al.* Long-term outcome of two forms of randomised benzodiazepine discontinuation. *Br J Psychiatry* 2006;188:188-9.

108. Oude Voshaar RC, Mol AJ, Gorgels WJ, Breteler MH, van Balkom AJ, van de Lisdonk EH, *et al.* Cross-validation, predictive validity, and time course of the

Benzodiazepine Dependence Self-Report
Questionnaire in a benzodiazepine discontinuation trial.
Compr Psychiatry 2003;44(3):247-55.

109. Petursson H, Lader MH. Withdrawal from long-term benzodiazepine treatment. *Br Med J* 1981;283(6292):643-5.

110. Archambault P, Boyer P, Crappier JJ. Etude descriptive sur la prescription et l'arrêt des tranquillisants et des hypnotiques en médecine générale. *Rev Prat Med Gen* 1999;12(453):495-500.

111. Cormack MA, Sweeney KG, Hughes-Jones H, Foot GA. Evaluation of an easy, cost-effective strategy for cutting benzodiazepine use in general practice. *Br J Gen Pract* 1994;44(378):5-8.

112. Heather N, Bowie A, Ashton H, McAvoy I, Spencer I, Brodie J, *et al.* Randomised controlled trial of two brief interventions against long-term benzodiazepine use: outcome of intervention. *Addict Res Theory* 2004;12(2):141-54.

113. Petrovic M, Pevernagie D, van den Noortgate N, Mariman A, Michielsen W, Afschrift M. A programme for short-term withdrawal from benzodiazepines in geriatric hospital inpatients: success rate and effect on subjective sleep quality. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999;14(9):754-60.

114. Nakao M, Takeuchi T, Nomura K, Teramoto T, Yano E. Clinical application of paroxetine for tapering benzodiazepine use in non-major-depressive outpatients visiting an internal medicine clinic. *Psychiatry Clin Neurosci* 2006;60(5):605-10.

115. Baillargeon L, Landreville P, Verreault R, Beauchemin JP, Grégoire JP, Morin CM. Discontinuation of benzodiazepines among older insomniac adults treated with cognitive-behavioural therapy combined with gradual tapering: a randomized trial. *CMAJ* 2003;169(10):1015-20.

116. Jones D. Weaning elderly patients off psychotropic drugs in general practice: a randomised controlled trial. *Health Trends* 1990;22(4):164-6.

117. Vicens C, Fiol F, Llobera J, Campoamor F, Mateu C, Alegret S, *et al.* Withdrawal from long-term benzodiazepine use: randomised trial in family practice. *Br J Gen Pract* 2006;56(533):958-63.

118. Oude Voshaar RC, Couvée JE, van Balkom AJ, Mulder PG, Zitman FG. Strategies for discontinuing long-term benzodiazepine use: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2006;189:213-20.

119. Petrovic M, Pevernagie D, Mariman A, Van Maele G, Afschrift M. Fast withdrawal from benzodiazepines in geriatric inpatients: a randomised double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;57(11):759-64.

120. Habraken H, Soenen K, Blondeel L, Van EJ, Bourda J, Coppens E, *et al.* Gradual withdrawal from benzodiazepines in residents of homes for the elderly: experience and suggestions for future research. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;51(5):355-8.

121. Zitman FG, Couvée JE. Chronic benzodiazepine use in general practice patients with depression: an evaluation of controlled treatment and taper-off. *Br J Psychiatry* 2001;178:317-24.

122. Morgan K, Dixon S, Mathers N, Thompson J, Tomeny M. Psychological treatment for insomnia in the management of long-term hypnotic drug use: a pragmatic randomised controlled trial. *Br J Gen Pract* 2003;53(497):923-8.

123. Shapiro SH, Weijer C, Freedman B. Reporting the study populations of clinical trials. Clear transmission or static on the line? *J Clin Epidemiol* 2000;53(10):973-9.

124. Morin CM, Stone J, Trinkle D, Mercer J, Remsberg S. Dysfunctional beliefs and attitudes about sleep among older adults with and without insomnia complaints. *Psychol Aging* 1993;8(3):463-7.

Participants

Les sociétés savantes et associations professionnelles suivantes ont été sollicitées pour l'élaboration de ces recommandations :

Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps)
Association pédagogique nationale pour l'enseignement de la thérapeutique
Collège national des généralistes enseignants
Fédération française d'addictologie
Fédération française de psychiatrie
Société de formation thérapeutique du généraliste
Société française de documentation et de recherche en médecine générale
Société française de gérontologie et de gériatrie
Société française de médecine générale
Société française de pharmacologie

Comité d'organisation

Pr Jean Doucet, gériatre, Rouen
Pr Sylvain Dally, interniste, Paris
Dr Armelle Desplanques, HAS, Saint-Denis la Plaine
Dr Patrice Dosquet, HAS, Saint-Denis la Plaine
M. Brice Kitio, chef de projet, HAS, Saint-Denis la Plaine

Groupe de travail

Pr Jean Doucet, gériatre, Rouen - président du groupe de travail
M. Brice Kitio, chef de projet, HAS, Saint-Denis la Plaine
Dr Sylvie Bonin-Guillaume, gériatre, Marseille - chargée de projet
Mme Cécile Denis, ingénieur de recherche, Bordeaux - chargé de projet

Dr Francis Abramovici, médecin généraliste,
Lagny-sur-Marne
Dr Anne-Marie Baqué-Gensac, médecin
généraliste, Amélie-les-Bains
Pr Joël Belmin, gériatre, Ivry-sur-Seine
Pr Sylvain Dally, interniste, Paris
Dr Catherine Deguines, Afssaps Saint-Denis
Dr Armelle Desplanques, HAS, Saint-Denis la
Plaine
Dr Patrice Dosquet, HAS, Saint-Denis la Plaine
Dr François Dumel, médecin généraliste,
Audincourt

Dr Patrick Frémont, psychiatre, Lagny-sur-Marne
M. Alain Gaubert, pharmacien, Paris
Dr Françoise Haramburu, pharmacologue,
Bordeaux
Dr Valérie Izard, chef de projet, SEM, HAS, Saint-
Denis La Plaine
Dr Michel Mallaret, pharmacologue, Grenoble
Dr Joëlle Micallef-Roll, pharmacologue, Marseille
Dr Marie-Françoise Vecchierini, neuro-psychiatre,
Paris

Groupe de lecture

Dr Véronique Allaria-Lapierre, médecin conseil, Marseille

Dr Guy Amelineau, médecin généraliste, Le Fenouiller

Dr Jérôme Beaujard, médecin généraliste, La Fare-les-Oliviers

Dr Hervé Berche, médecin généraliste, Compiègne

Dr Philippe Bonnardot, médecin généraliste, Migennes

Dr Serge Bouhana, médecin généraliste, Aigueblanche

Dr Béatrice Cluniat, médecin généraliste, La Pagne

Dr Christian Comte, médecin généraliste, Lyon

Pr Emmanuelle Corruble, psychiatre, Le Kremlin Bicêtre

Dr Annie Descamps, médecin généraliste, Orléans

Dr Jean-Marc Delage, médecin généraliste, Saint-Étienne

Dr Pierre Fauchery, médecin généraliste, Limoges

Dr Patrick Frankel, médecin généraliste, Lyon

Dr Jean-Louis Froideval, médecin généraliste, Ambes

Dr Nicole Garret-Gloanec, psychiatre, Nantes

Dr Sylvain Gaujard, gériatre, Francheville

Dr Gaëtan Gentile, médecin généraliste, Puyricard

Dr Emmanuel Jocteur-Monrozier, médecin généraliste, La Mure

Dr Christiane Kouji, médecin généraliste, Nice

Dr Jean-Marie Larrieu, médecin généraliste, Saint-Médard-en-Jalles

Dr Marie-France Le Goaziou, médecin généraliste, Lyon

Dr Bertrand Lego, pharmacien, Mulhouse

Pr Sylvie Legrain, gériatre, Paris

Dr Philippe Legrand, médecin généraliste, Saint-Georges-les-Baillargeaux

Dr Jean-Pierre Legros, médecin généraliste, Monthois

Dr Yves Lequeux, médecin généraliste, Saint-Père-en-Retz

Dr Eric Joseph Levy, médecin généraliste, Puy l'Évêque

Pr Pierre Lombrail, médecin de santé publique, Nantes

Dr Eric Méner, médecin généraliste, Loyat

Dr Serge Moser, médecin généraliste, Hirsingue

Dr Philippe Nicot, médecin généraliste, Panazol

Dr Claire Ortega, médecin généraliste, Saint-Marcellin

Dr Michel Petit, psychiatre, Sotteville-lès-Rouen

Dr Nicolas Prothon, médecin généraliste, Saint-Vallier

Dr Marcel Ruetsch, médecin généraliste, Dessenheim

Dr Pascal Saillard, médecin généraliste, Saint-Prouant

Dr Pascale Santana, médecin généraliste, Paris

Dr Pierre Sebbag, médecin généraliste, Marly-le-Roi

Dr Marc Sixt, gériatre, Beaune

Dr Michel Spadari, médecin généraliste, Marseille

Dr Philippe Zerr, médecin généraliste, Levallois-Perret

Fiche descriptive de l'étude

TITRE	Modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé
Date de la mise en ligne	Octobre 2007
Date de la mise en ligne	7 novembre 2007
Date d'édition	Uniquement disponible sous format électronique
Méthode de travail	Recommandations pour la pratique clinique
Objectif(s)	L'objectif de ces recommandations est de proposer aux médecins des stratégies pour faciliter l'arrêt de la prise de benzodiazépines et médicaments apparentés par les patients âgés
Professionnel(s) concerné(s)	Ces recommandations sont destinées à tous les médecins amenés à renouveler une prescription de BZD chez un patient âgé.
Demandeur	Haute Autorité de santé (auto-saisine)
Promoteur	Haute Autorité de santé (service des recommandations professionnelles)
Financement	Fonds publics
Pilotage du projet	Coordination : M. Brice Kitio, chef de projet, service des recommandations professionnelles de la HAS (chef de service : Dr Patrice Dosquet) Secrétariat : Mlle Laetitia Cavalière Recherche documentaire : Mme Emmanuelle Blondet, avec l'aide de Mme Maude Lefèvre, service de documentation de la HAS (chef de service : Mme Frédérique Pagès)
Participants	Sociétés savantes, comité d'organisation, groupe de travail (président : Pr Jean Doucet, gériatre, Rouen), groupe de lecture : cf. liste des participants
Recherche documentaire	Sans limite inférieure jusqu'à Juin 2007 : 686 références obtenues, 450 articles analysés, 124 articles cités
Auteurs de l'argumentaire	Dr Sylvie Bonin-Guillaume, gériatre, Marseille Mme Cécile Denis, ingénieure de recherche, Bordeaux M. Brice Kitio, chef de projet du service des recommandations professionnelles, HAS
Validation	Avis de la Commission Évaluation des stratégies de santé de la HAS en juin 2007. Validation par le Collège de la HAS en octobre 2007
Autres formats	Recommandations et synthèse des recommandations disponibles sur www.has-sante.fr