



HAL
open science

Étude de l'usage et de la représentation des benzodiazépines et apparentés chez des patients présentant des troubles de l'usage d'alcool

Shauna Ruggeri

► **To cite this version:**

Shauna Ruggeri. Étude de l'usage et de la représentation des benzodiazépines et apparentés chez des patients présentant des troubles de l'usage d'alcool. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-03214935

HAL Id: dumas-03214935

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03214935>

Submitted on 3 May 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE ROUEN NORMANDIE

UFR SANTE - Département PHARMACIE

Année : 2019-2020

THESE

**pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement le 05 juin 2020

par

RUGGERI Shauna

Née le 17/08/1995 à Rouen

**Etude de l'usage et de la
représentation des benzodiazépines et
apparentés chez des patients
présentant des troubles de l'usage
d'alcool**

Président du jury : VAUGEOIS Jean-Marie, Professeur de Pharmacologie

Membres du jury : BAGUET Alexandre, Chef du service d'Addictologie

MULLIE Perrine, Pharmacien titulaire

WABLE Thierry, Professeur de Communication

UNIVERSITE DE ROUEN NORMANDIE
UFR SANTE - Département PHARMACIE

Année : 2019-2020

THESE

**pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement le 05 juin 2020

par

RUGGERI Shauna

Née le 17/08/1995 à Rouen

**Etude de l'usage et de la
représentation des benzodiazépines et
apparentés chez des patients
présentant des troubles de l'usage
d'alcool**

Président du jury : VAUGEOIS Jean-Marie, Professeur de Pharmacologie

Membres du jury : BAGUET Alexandre, Chef du service d'Addictologie

MULLIE Perrine, Pharmacien titulaire

WABLE Thierry, Professeur de Communication

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Jean-Marie VAUGEOIS, Président du jury et co-directeur de thèse

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse. Merci pour toutes vos pertinentes interventions au sein de mon cursus. Votre amour pour la pharmacologie et le sens du détail me poursuivront durant tout mon exercice.

A Monsieur le Docteur Alexandre BAGUET, Directeur de thèse et membre du jury

Vous m'avez fait l'honneur de diriger cette thèse avec passion et perfection. Merci de m'avoir fait confiance et d'avoir cru en moi afin d'accomplir ce travail qui me tenait à cœur.

A Madame le Docteur Perrine MULLIE, membre du jury

C'est une évidence pour moi que tu fasses partie de ce jury, merci pour tout. Pour ton partage professionnel et humain, à nos heures à converser, la vie ne fait que te donner ce que tu mérites.

A Monsieur Thierry WABLE, membre du jury

Vous me faites l'honneur d'accepter d'être membre de mon jury. Merci d'avoir apporté à mon exercice un certain sens de la communication, sans vous, je n'aurai pas pu être le même professionnel de santé.

A tous les membres du service d'Addictologie, et plus particulièrement à Laurence, Françoise et le Docteur Agathe SICAUT merci pour votre aide si précieuse dans le recrutement des patients et votre bonne humeur au sein du service.

A l'équipe de recherche INSERM 1073, à Monsieur le Docteur Joël LADNER, Madame le Docteur Marie-Pierre TAVOLACCI, et plus particulièrement à Thibaut SABATIER, pour ton aide dans l'élaboration des résultats.

A Madame Sophie ASSIRE, Madame Marie-Hélène LALANDE, Mme Perrine MULLIE et toute l'équipe de la Pharmacie Aristide Briand, merci de m'avoir permis un total épanouissement dans mes études et mon travail. Vous avez été la preuve pour moi que cette profession rime avec bonheur.

A vous, mon papa et ma maman, merci pour l'amour infaillible que vous me donnez chaque jour, pour votre présence indispensable et votre soutien inconditionnel. Merci d'avoir fait de ma vie ce qu'elle est. Nul enfant ne peut espérer meilleurs parents. Je vous aime à l'amour de ma vie.

A toi mon frère, mon tyran, mon modèle. Il n'y a pas besoin d'écrire grand-chose pour que tu comprennes ce que je ressens. Merci pour tous ces moments de vie intenses, entiers et qui dureront toujours. Je t'aime. Je suis si heureuse de pouvoir désormais les partager avec Candice, merci à toi d'être entrée dans nos vies.

A toi mon doudou, merci pour ton amour, tu es tout ce qu'il y a de plus beau. Notre futur sera aussi merveilleux que notre passé et notre présent. Être pharmacien c'est bien, être pharmaciens à deux, c'est mieux, ce n'est pour nous que le début d'un long chemin. Je t'aime tellement.

A ma mamie, pour toute la joie et l'amour que tu m'apportes. Merci de si bien veiller sur moi, Je pourrais toujours compter sur toi. Je suis sûre que papi est fier de sa petite fille.

A mes grands-parents, à mes oncles et tantes, à mes cousins et cousines, merci à vous, vous avez tous été moteur de cette réussite. A nos moments de partage, de joie, de fête, votre compagnie est tellement plaisante.

A ma belle-famille, merci pour votre soutien et l'intérêt que vous portez à notre réussite.

A mes meilleurs amis, Marine et Matthieu, quel bonheur que vous soyez entrés dans ma vie. Je vous le garanti, je ne peux pas me passer de vous. Tellement de belles choses restent à venir.

A Valentine et Arthur, merci d'être les amis que vous êtes, ces études m'ont permises de vous avoir auprès de moi et de vous garder.

A Robin, Julie, Marie, sans qui ces heures de cours et ces années d'études n'auraient pas eu la même saveur.

A Sarah, Sami, je pense fort à vous !

A tous ceux qui de près ou de loin, m'ont permis d'accomplir mon rêve d'enfant, celui de devenir Pharmacien.

« L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs. »

ANNEE UNIVERSITAIRE 2019 - 2020

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Loïc FAVENNEC**
Professeur Agnès LIARD
Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CHB	Cancérologie

Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CHB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER (<i>surnombre</i>)	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GULLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouhra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HCN	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie

Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoît MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>disponibilité</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian SCHWARZ	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Hervé TILLY (<i>urnombre</i>)	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HC	Rhumatologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate ACHAMRAH	HCN	Nutrition
Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel BESNIER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent MARGUET	HCN	Histologie
Mme Chloé MELCHIOR	HCN	Gastroentérologie
Mr Thomas MOUREZ (détachement)	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	UFR	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy BELLIEN (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Thomas CASTANHEIRO-MATIAS	Chimie Organique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique

Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie

PAU-PH

M. Mikaël **DAOUPHARS**

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

Mme Alice MOISAN	Virologie
M. Henri GONDÉ	Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Abdel MOUHAJIR	Parasitologie
M. Maxime GRAND	Bactériologie

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT

Mme Ramla SALHI	Pharmacognosie
------------------------	----------------

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var TAN	Immunologie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ - Saint Julien Rouen

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS

LISTE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES FIGURES

GLOSSAIRE

INTRODUCTION

1.	BIBLIOGRAPHIE	23
1.1.	Les benzodiazépines	23
1.1.1.	Histoire	23
1.1.2.	Mécanismes d'action, structure, propriétés pharmacologiques, pharmacocinétique	24
1.1.3.	Indications, contre-indications, précautions d'emploi et interactions médicamenteuses	31
1.1.4.	Règles de prescriptions, restrictions particulières, surveillance sanitaire, déclarations de pharmacovigilance et d'addictovigilance	41
1.1.5.	Les BZDs disponibles sur le marché français en 2020, les équivalences et état des lieux des consommations	44
1.1.6.	Effets indésirables	48
1.1.7.	Mésusage, abus, détournement	60
1.2.	L'alcool	67
1.2.1.	Généralités	67
1.2.2.	La consommation, problème de santé publique, mésusage, facteurs de risque	70
1.2.3.	Dépendance : troubles de l'usage d'alcool, le sevrage et ses traitements	74
1.2.4.	Les effets aigus et au long terme	83
1.3.	Alcool et BZD	91
1.3.1.	Indications : prévention et traitement du syndrome de sevrage	92
1.3.2.	Associations alcool/BZD : hors AMM	94
1.3.3.	Alcool et BZD : points communs	97
2.	ETUDE DE LA REPRESENTATION DES BENZODIAZEPINES SELON DES PATIENTS PRESENTANT DES TROUBLES DE L'USAGE D'ALCOOL	109
2.1.	Objectifs de l'étude	109
2.2.	Méthodologie	110
2.3.	Questionnaire	114
2.4.	Inclusion et recueil des données	114
2.5.	Résultats	117
3.	DISCUSSION	157
3.1.	Discussion des résultats de l'objectif principal	157
3.2.	Discussion des résultats des objectifs secondaires	175
3.3.	Axes d'amélioration	180

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

ANNEXES

SERMENT DE GALIEN

RESUME

TABLEAUX

TABLEAU 1 : Les différentes benzodiazépines mises sur le marché en France en 2020

TABLEAU 2 : Equivalence en benzodiazépines en comparaison avec 10 mg de diazépam

TABLEAU 3 : Age et sexe des sujets de l'étude

TABLEAU 4 : Situation familiale, nombre d'enfant et type de domicile des sujets de l'étude

TABLEAU 5 : Niveau d'étude, profession et ressources financières des sujets de l'étude

TABLEAU 6 : Les différents types d'alcool et leur équivalence en unité d'alcool :

TABLEAU 7 : Comparaison des données sociodémographiques en fonction de deux groupes, imprégnés en BZDs totales (> médiane) vs non imprégnés en BZDs totales

TABLEAU 8 : Comparaison de la dépendance aux BZDs selon les sujets en fonction de l'imprégnation en BZDs

TABLEAU 9 : Comparaison des représentations des BZDs selon les sujets en fonction de l'imprégnation en BZDs

TABLEAU 10 : Comparaison des mauvais effets ressentis selon les sujets en fonction de l'imprégnation en BZDs

TABLEAU 11 : Comparaison des risques attribuables aux BZDs selon les sujets en fonction de l'imprégnation en BZDs

TABLEAU 12 : Comparaison des effets lorsqu'il y a moins de prise ou pas de prise de BZDs selon les sujets en fonction de l'imprégnation en BZDs

TABLEAU 13 : Comparaison des données sociodémographiques en fonction de deux groupes, imprégnés en alcool (> médiane) vs non imprégnés en alcool

TABLEAU 14 : Comparaison des mauvais effets ressentis après la prise de BZDs selon les sujets en fonction de l'imprégnation en alcool

TABLEAU 15 : Comparaison des raisons de la prise de BZDs selon les sujets en fonction de l'imprégnation en alcool

TABLEAU 16 : Comparaison des avantages de consommer des BZDs et de l'alcool simultanément selon les sujets en fonction de l'imprégnation en alcool

TABLEAU 17 : Comparaison des représentations des BZDs selon les sujets en fonction de l'imprégnation en BZD actuelle

TABLEAU 18 : Comparaison des mauvais effets ressentis selon les sujets en fonction de l'imprégnation en BZD actuelle

TABLEAU 19 : Comparaison des raisons de la prise de BZDs selon les sujets en fonction de l'imprégnation en BZD actuelle

TABLEAU 20 : Comparaison des bénéfices à l'arrêt de la prise de BZDs selon les sujets en fonction de l'imprégnation en BZD actuelle

TABLEAU 21 : Comparaison des inconvénients de consommation des BZDs et de l'alcool simultanément selon les sujets en fonction de l'imprégnation en BZD actuelle

TABLEAU 22 : Comparaison des mauvais effets ressentis selon les sujets en fonction de l'imprégnation en OH actuel

TABLEAU 23 : Comparaison des risques de prendre des BZDs selon les sujets en fonction de l'imprégnation en OH actuel

TABLEAU 24 : Comparaison des avantages de consommer des BZDs et de l'alcool simultanément selon les sujets en fonction de l'imprégnation en OH actuel

FIGURES

FIGURE 1 : Représentation moléculaire de base d'une BZD

FIGURE 2 : Représentation schématique d'un récepteur GABA_A aux BZDs

FIGURE 3 : Représentation schématique et pharmacologique des récepteurs du GABA_A

FIGURE 4 : Représentation schématique des propriétés pharmacologiques des benzodiazépines en fonction de la composition en sous-unités α des récepteurs GABA_A

FIGURE 5 : Modèle « en étoile » des BZDs

FIGURE 6 : Evolution du top 10 des médicaments cités depuis 2015

FIGURE 7 : Répartition des benzodiazépines utilisées dans des soumissions chimiques vraisemblables

FIGURE 8 : Equivalence en verre standard d'alcool

FIGURE 9 : Echelle de Cushman

FIGURE 10 : Substances classées selon leur score global de préjudice, montrant les contributions distinctes au score global de préjudice pour les utilisateurs et de préjudice pour les autres

FIGURE 11 : Scores globales pondérés de chaque préjudice causé pour chacune des substances

FIGURE 12 : Représentation graphique du pourcentage de traitements co-prescrits chez les sujets de l'étude

FIGURE 13 : Représentation graphique du nombre d'unité d'alcool consommée en moyenne quotidiennement par les sujets (en %)

FIGURE 14 : Représentation graphique des risques attribuables à l'alcool selon les sujets (en %)

FIGURE 15 : Représentation graphique des raisons d'échec de l'abstinence selon les sujets (en %)

FIGURE 16 : Représentation graphique des bénéfices liés à l'arrêt d'alcool d'après les sujets (en %)

FIGURE 17 : Représentation graphique des molécules associées à une consommation antérieure en BZD (en %)

FIGURE 18 : Représentation graphique des molécules associées à une consommation actuelle en BZD (en %)

FIGURE 19 : Représentation graphique de la représentation des BZDs selon les sujets (en %)

FIGURE 20 : Représentation graphique des mauvais effets ressentis liés aux BZDs selon les sujets (en %)

FIGURE 21 : Représentation graphique des risques attribuables aux BZDs selon les sujets (en %)

FIGURE 22 : Représentation graphique des raisons de la prise de BZDs selon les sujets (en %)

FIGURE 23 : Représentation graphique sur les raisons d'augmentation de posologie des BZDs par automédication selon les sujets (en %)

FIGURE 24 : Représentation graphique des effets ressentis lors d'une diminution de posologie des BZDs selon les sujets (en %)

FIGURE 25 : Représentation graphique des bénéfices supposés à l'arrêt des BZDs selon les sujets (en %)

FIGURE 26 : Représentation graphique des problèmes liés à la co-utilisation BZD/alcool selon les sujets (en %)

FIGURE 27 : Représentation graphique des avantages liés à la co-utilisation BZD/alcool selon les sujets (en %)

FIGURE 28 : Représentation graphique des inconvénients liés à la co-utilisation BZD/alcool selon les sujets (en %)

FIGURE 29 : Représentation graphique des tiers pouvant aider à l'arrêt/diminution de la consommation des BZDs selon les sujets (en %)

GLOSSAIRE

AAH : Allocations aux **A**dultes **H**andicapés

AMM : Autorisation de **M**ise sur le **M**arché

ANSM : Agence **N**ationale de **S**écurité du **M**édicament et des produits de santé

APA : **A**merican **P**sychiatric **A**ssociation

AVP : **A**ccident de la **V**oie **P**ublique

BEH : **B**ulletin **E**pidémiologique **H**ebdomadaire

BHE : **B**arrière **H**émato-**E**ncéphalique

BPM : **B**ilan **P**artagé de **M**édication

BZD(s) : **B**en**Z**o**D**iazépine(s)

CAARUD : **C**entres d'**A**ccueil et d'**A**ccompagnement à la **R**éduction des risques pour **U**sagers de **D**rogues

CEIP : **C**entre d'**E**valuation et d'**I**nformation de la **P**harmacodépendance

CHU : **C**entre **H**ospitalier **U**niversitaire

CIM : **C**lassification **I**nternationale des **M**aladies

CRAT : **C**entre de **R**éférence sur les **A**gents **T**ératogènes

CRPV : **C**entre **R**égional de **P**harmaco**V**igilance

CSAPA : **C**entre de **S**oins, d'**A**ccompagnement et de **P**révention en **A**ddictologie

CSP : **C**ode de la **S**anté **P**ublique

CT : **C**ommission de **T**ransparence

DDJ : **D**oses **D**éfinies **J**ournalières

DP : **D**ossier **P**harmaceutique

DSM : **D**iagnostic and **S**tatistical **M**anual of Mental Disorders

GABA : **A**cide **G**amma **A**mino **B**utyrique (**G**amma **A**mino **B**utyric **A**cid)

GPR : **G**uide de **P**rescription et **R**ein

HAS : **H**aute **A**utorité de **S**anté

IM : **I**ntra-**M**usculaire

ISRS : Inhibiteur **S**pécifique de la **R**ecapture de la **S**érotonine

IV : Intra-**V**eineux

NMDA : **N**-**M**éthyl-**D**-**A**spartate

OCDE : **O**rganisation de **C**oopération et de **D**éveloppement **E**conomiques

OH : Alcool

OICS : **O**rgane International de **C**ontrôle des **S**tupéfiants

OMEDIT : **O**bservatoires des **M**édicaments, **D**ispositifs médicaux et **I**nnovations **T**hérapeutiques

OMS : **O**rganisation **M**ondiale de la **S**anté

OPEMA : **P**rogramme d'**O**bservation des **P**harmacodépendances **E**n **M**édecine **A**mbulatoire

OPPIDUM : **O**bservations des **P**sychotropes et **P**roduits **I**llicites **D**étournés de leur **U**sage **M**édicamenteux

OSIAP : **O**rdonnances **S**uspectes, **I**ndicateur d'**A**bus **P**ossible

RCP : **R**ésumé des **C**aractéristiques du **P**roduit

RSA : **R**evenu de **S**olidarité **A**ctive

SAF : **S**yndrome d'**A**lcoolisation **F**œtale

SFA : **S**ociété **F**rançaise d'**A**lcoologie

SMR : **S**ervice **M**édical **R**endu

SNC : **S**ystème **N**erveux **C**entral

TAG : **T**rouble **A**nxieux **G**énéralisé

TCC : **T**hérapie **C**ognitivo-**C**omportementale

TOC : **T**rouble **O**bsessionnel **C**ompulsif

TREND : **T**endances **R**écents **E**t **N**ouvelles **D**rogues

TSO : **T**raitements **S**ubstitutifs **O**raux

INTRODUCTION

Les benzodiazépines et l'alcool sont des substances très consommées en France. En effet, ces deux substances sont étroitement liées lors de la prise en charge du sevrage alcoolique, mais aussi en dehors de celui-ci. La littérature est importante sur les effets indésirables liés à la consommation de benzodiazépines et les risques associés à la consommation d'alcool. On sait que le mécanisme d'action de ces substances est similaire, et que les effets de l'un se répercutent sur l'autre. Les nombreux dangers liés à cette co-utilisation justifient notre étude, en effet, les conséquences d'utilisation de benzodiazépines en concomitance avec de l'alcool ne font qu'aggraver les problèmes.

Cependant la littérature comprend très peu d'études et de données consacrées à l'utilisation de benzodiazépines chez des patients présentant des troubles de l'usage d'alcool. Finalement, la connaissance de ces molécules est très présente au sein des professionnels de santé mais qu'en est-il des opinions et des représentations des patients ? Les patients ont-ils conscience des risques qu'ils prennent ? Ont-ils déjà entendu parler de potentiels effets néfastes sur leur santé et les ont-ils déjà ressentis ? C'est pour cela que nous avons fait le choix de connaître le point de vue des patients consommateurs concernant ces molécules.

La méconnaissance sur le sujet de ces représentations nous a poussé à monter une étude afin de répondre à de nombreuses questions. Il était évident qu'au sein de la population consultant dans le service d'Addictologie du CHU de Rouen, se trouvait un grand nombre de patients en lien avec l'étude menée. Après le montage du questionnaire, nous avons pu répondre à ces questions sous forme d'entretiens menés avec les patients.

De plus il est intéressant d'analyser et de différencier les patients en plusieurs groupes : plus ou moins imprégnés en benzodiazépine ou en alcool. Ceci dans le but d'évaluer de potentielles différences au sein du même échantillon, et de déterminer si certaines consommations favorisent ou non des différences d'usages et de représentations.

1. BIBLIOGRAPHIE

1.1. Les benzodiazépines

1.1.1. Histoire

La première benzodiazépine (BZD) est découverte accidentellement par Léo Sternbach en 1957. Suite à une erreur de synthèse lors de recherches de nouveaux anxiolytiques, le chlordiazépoxyde (Librium®) a été créé (Sternbach 1979). Pensant que c'était un échec Sternbach laisse la molécule de côté quelques temps, puis en 1958 il décide de l'utiliser et de faire les essais pharmacologiques. Comparée aux autres tranquillisants sur le marché, cette molécule montre des propriétés supérieures, Sternbach va donc déposer un brevet. En France, c'est en 1960 que la première BZD a été commercialisée avec le chlordiazépoxyde puis le diazépam (Valium®) en 1963 (Wick 2013). Une BZD est un médicament psychotrope, c'est-à-dire un médicament qui agit sur l'activité mentale et/ou psychique. Le diazépam devient alors la molécule de référence dans le traitement des états anxieux et phobiques, on l'appelle même « la pilule du bien-être ». Suite au succès du diazépam, le chlordiazépoxyde subit de nombreuses modifications structurales (Lader 1991). Aux Etats-Unis une cinquantaine de molécules sont mises sur le marché, en France seulement vingt. La famille des BZDs est devenue au fur et à mesure la plus utilisée dans le traitement de l'anxiété et de l'insomnie. Dans les années 1980, des études commencent à montrer des effets indésirables comme la pharmacodépendance, l'enthousiasme face à ces molécules diminue avec le temps et elles font même l'objet de controverses (Rosenbaum 2005). C'est pour cette raison qu'en 1991, les règles de prescriptions évoluent et des mesures sont mises en place pour limiter les effets néfastes de ces molécules.

1.1.2. Mécanismes d'action, structure, propriétés pharmacologiques, pharmacocinétique

Structure

Toutes les BZDs présentent une même structure de base. La structure chimique d'une BZD est composée d'un noyau benzène couplé à un hétérocycle à 7 sommets comprenant 2 hétéroatomes d'azote présents en position 1,4, 1,5 ou 2,3 et dénommé le cycle diazépine. Les BZDs commercialisées sont des BZDs 1,4 (Teboul et Chouinard 1990). En fonction de la position des constituants sur le noyau benzène, les propriétés sont différentes.

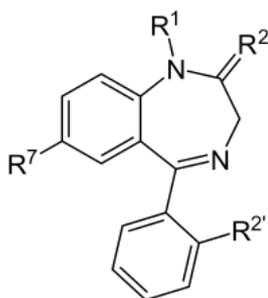


Figure 1 : Représentation moléculaire de base d'une BZD

Les apparentés aux BZDs, zolpidem (imidazopyridine) et zopiclone (cyclopyrrolone) ne présentent pas la même structure chimique.

Mécanisme d'action

C'est en 1977 que deux groupes de chercheurs ont trouvé l'existence de récepteurs spécifiques aux BZDs dans le cerveau. Ils ont prouvé la présence de sites de liaisons spécifiques dans le cerveau du rat en marquant le diazépam au tritium (Braestrup et Squires 1977) (Mohler et Okada 1977). La cible des BZDs est le récepteur-canal chlore de l'acide gamma-aminobutyrique ou gamma-amino-butyric acid (GABA), qui est le principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central (SNC) et présent dans 40% des neurones. Ici l'action se fait sur le GABA de type A, qui est très présent au niveau cérébral et sous différentes unités (α , β , γ , δ , ϵ , π , ρ et θ) qui sont eux-mêmes présents sous plusieurs isoformes, α (de $\alpha 1$ à $\alpha 6$), β (de $\beta 1$ à $\beta 3$), γ (de $\gamma 1$ à $\gamma 3$) et ρ (de $\rho 1$ à $\rho 3$). Les sous-unités entourent le canal chlore et forment le récepteur.

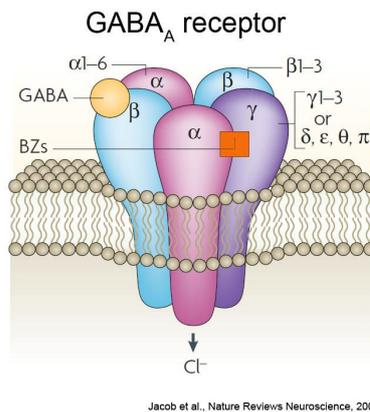


Figure 2 : Représentation schématique d'un récepteur GABA_A aux BZDs (Jacob et al. 2008)

La stœchiométrie la plus souvent rencontrée se compose de deux sous-unités α , deux sous-unités β et une sous-unité γ . Si un autre sous-type est présent alors les BZDs ne peuvent pas se fixer sur ce récepteur, les isoformes α_4 et α_6 sont aussi les plus rencontrés. Les BZDs trouvent leur site de fixation entre les sous-unités α et γ (Association nationale des enseignants de pharmacie clinique (France) 2012). On sait que le sous-type α_1 est responsable de l'effet sédatif, amnésiant et anticonvulsivant tandis que α_2 , α_3 et α_5 sont responsables de l'effet anxiolytique, myorelaxant et potentialisent les effets de l'alcool.

Les Z-drugs ou BZDs apparentés, ont un mode d'action similaire que celui des BZDs malgré leur structure chimique différente. Ce sont des agonistes des récepteurs GABA_A, mais leur site de liaison est différent de celui des BZDs. La molécule zopiclone est sélective des récepteurs de type $2\alpha_1, 2\beta_2, \gamma_2$.

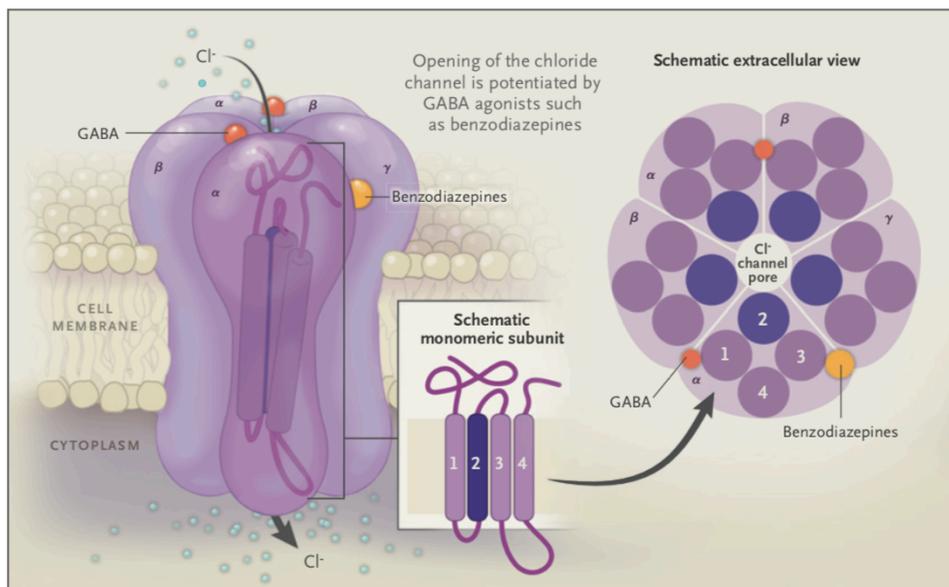


Figure 3 : Représentation schématique et pharmacologique des récepteurs du GABA_A (Soyka 2017).

Les BZDs sont des modulateurs allostériques positifs des récepteurs-canaux GABA_A. Elles potentialisent l'effet inhibiteur du GABA_A dans le SNC mais n'induisent pas d'effet direct sur l'activité neuronale. Leur fixation se fait sur un site spécifique situé à l'interface entre les sous-unités α et γ , et voisin de celui de l'agoniste endogène GABA_A, ce qui augmente la durée d'ouverture et la fréquence du canal chlore GABA_A en réponse à la liaison GABA. La fixation du GABA sur le récepteur GABA_A engendre l'ouverture du canal chlore et permet le passage d'ion chlorure, ce qui entraîne une hyperpolarisation cellulaire et une inhibition de la transmission neuronale post-synaptique. Les BZDs sont dépourvues d'effet en l'absence de GABA, il faut à la fois la fixation du GABA et de la BZD pour potentialiser l'action du GABA. Les BZDs n'agissent pas directement mais sensibilisent l'activité du GABA en augmentant l'ouverture du canal chlore. Plus l'ouverture du canal chlore est importante, plus les ions chlores passent, et donc plus l'hyperpolarisation et l'inhibition neuronale sont importantes. L'inhibition induite par les BZDs ne peut pas être supérieure à l'inhibition physiologique habituelle, une bonne tolérance des BZDs est essentielle (Association nationale des enseignants de pharmacie clinique (France) 2012).

Propriétés pharmacologiques

Les BZDs ont des effets pharmacologiques différents en fonction de l'ouverture du canal chlore dans le récepteur GABA_A : anxiolytique, sédatif/hypnotique, anticonvulsivant, amnésiant, myorelaxant. Alors que la fermeture du canal chlore est anxiogène, stimulant, proconvulsivant et promnésiant.

Les propriétés pharmacologiques de ces molécules sont très recherchées, notamment :

- **Anxiolytique** : avec une action rapidement obtenue et à des doses faibles. Cette action se fait avec des molécules ayant une affinité principale pour les récepteurs possédant une sous-unité α_2 (Selloum et Faure 2015). Les anxiolytiques sont les médicaments psychotropes les plus prescrits en France.
- **Hypnotique/sédatif** : ils potentialisent les effets GABAergiques avec une activation du centre du sommeil. Les doses sont plus importantes que pour un effet anxiolytique. Les hypnotiques sont les médicaments psychotropes les plus prescrits en France après les anxiolytiques et les antidépresseurs. Les BZDs indiquées comme hypnotiques ont toutes les propriétés communes aux autres BZDs utilisées comme anxiolytiques, soit, sédatives, anxiolytiques, hypnotiques, amnésiantes, myorelaxantes et antiépileptiques. Leur action hypnotique se fait grâce à une affinité supérieure pour les récepteurs GABA_A de type α_1, β_2 , qui ont une action principalement sédatif (Selloum et Faure 2015). Les apparentés aux BZDs tels que le zolpidem et le zopiclone, ont une meilleure sélectivité pour les récepteurs à α_1 et sont donc très spécifiques de l'effet sédatif et hypnotique recherché.

- **Anticonvulsivante/antiépileptique** : toutes les BZDs ont montré un effet anticonvulsivant. Elles sont principalement efficaces dans les convulsions induites par des composés chimiques et moins efficaces dans les convulsions induites par une stimulation électrique (Rang et Dale 2011). Dans ce cas le diazépam est utilisé par voie rectale chez l'enfant et par voie intraveineuse chez l'adulte lors d'état d'urgence de crises d'épilepsies. Leur utilisation en chronique est limitée à cause de leur effet sédatif additionné et l'installation de la tolérance.
- **Amnésiante** : l'amnésie antérograde est plutôt un effet négatif dû aux BZDs, les délinquants sexuels en font un usage détourné. C'est une amnésie qui apparaît après l'administration du produit. Les BZDs peuvent parfois toucher la mémoire à long terme. La molécule détournée dans cet usage était le flunitrazépam (Rohypnol®), surnommée aussi la « drogue du viol » ou encore reconnue comme rendant invincible avec un « effet Rambo ». Elle avait des propriétés hypnotiques à demi-vie courte mais avec un effet amnésiant très important. Elle a été retirée du marché en 2013 (ANSM 2013a).
- **Myorelaxante** : suite à l'action sur des récepteurs GABA_A sur la moelle épinière il y a une réduction du tonus musculaire. Les effets étaient bénéfiques dans les états d'hyperspasticité, dans la sclérose en plaques, ou les affections médullaires et cérébrales. L'effet myorelaxant trop important favorise les chutes.

Pharmacodynamie

Les différentes propriétés des BZDs et leur action prédominante se caractérisent par leur structure chimique, leurs propriétés pharmacocinétiques (durée et rapidité d'action) et par la nature des sous-unités des récepteurs GABA_A, plus particulièrement par α et β (Selloum et Faure 2015). Il y a toujours un ou deux effets prédominants en fonction de leur affinité plus ou moins forte à certains sous-types de récepteurs, même si toutes les BZDs possèdent toutes les propriétés. Le potentiel addictif dépend de l'affinité des BZDs pour les différentes sous-unités des récepteurs GABA_A, en effet l'activation de la sous-unité α_1 a démontré que cela enclenchait une envie d'auto-administration.

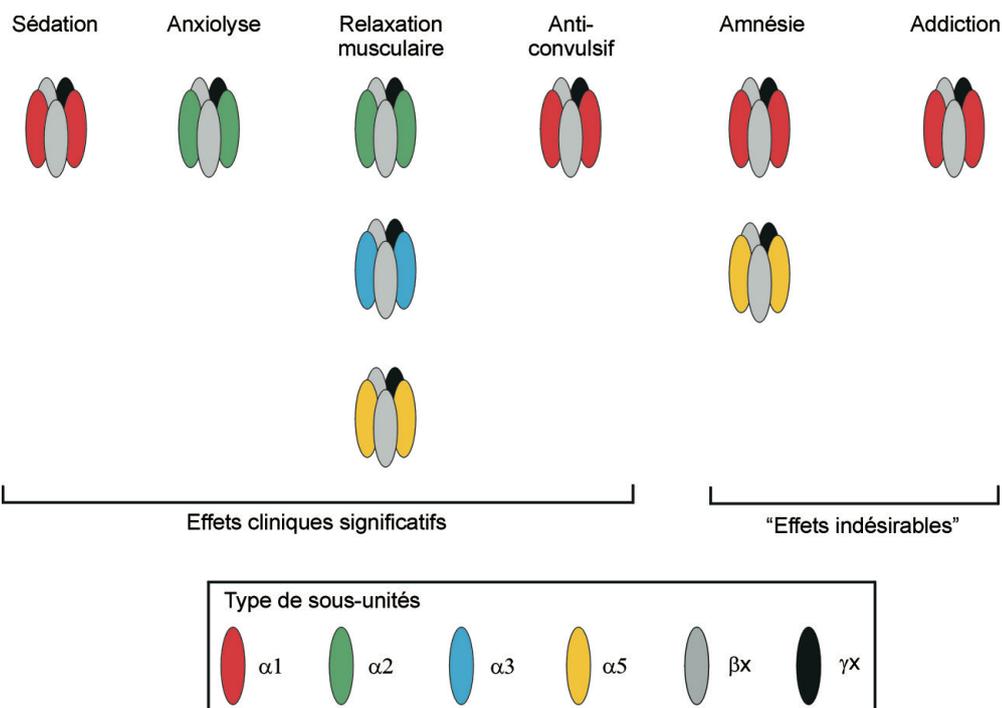


Figure 4 : Représentation schématique des propriétés pharmacologiques des benzodiazépines en fonction de la composition en sous-unités α des récepteurs GABA_A (Tan et al. 2011).

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique d'un médicament représente son parcours dans le corps, en commençant par son absorption dans la circulation sanguine, sa distribution au site d'action, sa métabolisation puis son élimination. Elle est essentielle pour le choix d'une thérapeutique et de la mise en place d'un traitement, pour s'adapter à la physiopathologie du patient.

L'**absorption** des BZDs se fait rapidement et abondamment du fait de son caractère liposoluble, la T_{max} est < 2 à 4 heures. Il existe une grande variabilité, notamment interindividuelle et selon la molécule utilisée. Elles sont absorbées par le tube digestif à hauteur de 80 à 100%. La vitesse d'absorption va dépendre de plusieurs critères : la molécule consommée (< 2 heures : alprazolam, > 2 heures : oxazépam), la forme galénique (comprimés, gélules, gouttes), le terrain du patient (personne âgée), le moment de prise (en dehors ou pendant le repas) et de la prise concomitante d'autres médicaments (antiacides ou anticholinergiques diminue la vitesse et la quantité d'absorption). Plus la vitesse d'absorption est élevée plus le pic plasmatique est élevé, plus l'effet thérapeutique est rapide mais plus les effets indésirables sont importants. L'effet se fait en général au bout de 30 minutes à 2 heures avec une prise par voie orale. La voie intraveineuse permet un passage rapide et abondant dans le SNC, l'administration doit se faire lentement pour diminuer le risque d'effets indésirables comme la dépression respiratoire. La voie intramusculaire est lente et imprévisible en fonction des solvants utilisés. La voie rectale permet une absorption plus rapide et un délai d'action plus court de la molécule car il n'y a pas d'effet de premier passage hépatique.

La **distribution** est de l'ordre de 65 à 95%, et sa liaison aux protéines plasmatiques (principalement sur l'albumine) est de l'ordre de 70 à 95%. Les demi-vies des BZDs sont très variables, ce qui leur procure leur action pharmacologique et permet de cibler l'indication thérapeutique. Les BZDs ont un volume de distribution important car elles sont très liposolubles et donc fortement absorbées dans les tissus, elles sont aussi de faibles poids moléculaires ce qui favorise la diffusion dans la barrière hémato-encéphalique, hémato-placentaire, biologique et dans le lait maternel, donc toutes les BZDs sont déconseillées durant la grossesse et l'allaitement. Plusieurs facteurs modifient le volume de distribution (Vd) :

- le degré de lipophilie de la molécule (plus une BZD est lipophile, plus son action est courte)
- le pourcentage de masse grasse de l'individu (plus le pourcentage est faible plus le volume est élevé, chez une personne maigre il faudra diminuer les doses et chez une personne obèse on pourra augmenter la dose de charge puis diminuer la dose d'entretien du fait de la grande affinité pour les tissus adipeux)
- l'âge (plus le sujet est âgé plus le volume de distribution est important).

La forte liaison aux protéines plasmatiques ralentit la distribution et retarde le début de l'action car seule la forme libre, donc non liée aux protéines plasmatiques, est active et diffuse à travers les membranes.

Le **métabolisme**, majoritairement hépatique peut produire de nombreux métabolites actifs. En fonction de la formation ou non de métabolites actifs, les demi-vies varient. Les molécules subissent une réaction de phase I : principalement une réaction d'oxydation par les cytochromes P450 par l'isoenzyme CYP3A4 donnant naissance à des métabolites hydroxylés actifs, mais aussi des réactions de phase II : avec une glucuroconjugaison aboutissant à des dérivés conjugués inactifs. Les principales réactions induites sont l'hydroxylation et la déméthylation. Certaines BZDs, une fois métabolisées se transforment en métabolites actifs qui peuvent avoir une action longue et causer de nombreux effets indésirables. Certaines molécules (ex : prazépam et clorzébate dipotassique) sont des prodrogues car elles ne sont pas actives directement mais seulement à la suite de la formation d'un métabolite.

L'**élimination** se fait par voie rénale grâce à l'inactivation par glucuroconjugaison. Une élimination fécale existe pour les BZDs apparentés. Pour certaines molécules, une partie est excrétée dans la bile et se retrouve dans les fèces et devront subir un second effet de passage hépatique pour être éliminée dans les urines. Les BZDs peuvent être classées en fonction de leur demi-vie d'élimination (temps que met une substance médicamenteuse à diminuer de moitié sa concentration plasmatique) :

- demi-vie est courte quand < 10 heures : midazolam, clotiazépam
- demi-vie est intermédiaire entre 10 et 24 heures : alprazolam, bromazépam, clobazam, estazolam, loprazolam, lorazépam, lormétazépam, nitrazépam, oxazépam
- demi-vie est longue quand > 24 heures : clonazépam, diazépam, loflazépate d'éthyl

Les molécules à demi-vie longue s'accumulent à chaque prise répétée et il peut y avoir des effets indésirables plus importants. Pour les insomnies d'endormissement on privilégie une molécule à demi-vie courte (ex : BZDs apparentés), pour les réveils nocturnes les BZDs à demi-vie longue (ex : lormétazépam). Pour l'effet anxiolytique on privilégie une BZD à demi-vie longue pour que l'action se fasse toute la journée (Massol et al. 2005).

Les apparentés aux BZDs ont des demi-vies courtes (2 à 4 heures pour le zolpidem et 5 à 6 heures pour le zopiclone) et sont utilisées comme inducteur du sommeil dans un délai de 15 minutes. La biodisponibilité du zolpidem est de 70% et sa fixation aux protéines plasmatiques de 92%. Le métabolisme hépatique produit des métabolites inactifs, éliminés à 60% par voie urinaire et 40% par voie fécale. L'absorption de la molécule de zopiclone est très rapide et elle a une biodisponibilité d'environ 80%. Sa fixation aux protéines plasmatiques est faible à hauteur de 45% et non saturable, avec une élimination majoritairement urinaire à 80% et à 16% par les fèces. Ces Z-drugs ont une action hypnotique rapide et une élimination rapide. Elles donnent une sensation de sommeil de meilleure qualité et un sommeil plus proche du sommeil physiologique qu'avec les BZDs hypnotiques classiques.

1.1.3. Indications, contre-indications, précautions d'emploi et interactions médicamenteuses

C'est grâce au GABA présent dans le cortex, le système limbique (avec l'hippocampe, l'amygdale et l'hypothalamus), le tronc cérébral et le cervelet que les BZDs peuvent exercer leurs différentes actions : anxiété, équilibre vigilance/sommeil, tonus musculaire, mémorisation. Selon les résumés des caractéristiques du produit (RCP), les BZDs sont prescrites pour plusieurs indications.

Dans l'**anxiété** : en tant qu'anxiolytique dans le traitement des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes, pour contrôler les symptômes de différentes pathologies :

- Aiguës : attaque de panique (ou trouble panique, crise d'angoisse) : angoisse qui disparaît spontanément au bout de quelques heures
- Chroniques : trouble anxieux généralisé (TAG) : état anxieux survenant par anticipations ou de ruminations lors de situations de la vie quotidienne
- Phobiques : phobie sociale, agoraphobie : anxiété intense avec réaction démesurée, causée par un objet ou une situation particulière, qui peut survenir par anticipation
- Compulsives : trouble obsessionnel compulsif (TOC) se déclarant sous forme d'idée obsédante, involontaire qui peut être accompagné d'actes répétitifs et stéréotypés que le sujet réalise par compulsions qu'il ne peut contrôler
- Post-traumatiques : syndrome de stress post-traumatique (SSPT), après avoir été victime, acteur ou témoin d'un évènement traumatisant, ayant déclenché une réaction émotionnelle intense. Mais il semblerait que les BZDs aggravent ce trouble (Asnis et al. 2004).

Leur prédominance pour l'effet anxiolytique se fait car ils ont une affinité supérieure pour les récepteurs ayant une sous-unité α . Ces molécules ont le plus souvent une demi-vie longue, avec une transformation en métabolites actifs qui eux ont aussi une demi-vie longue, c'est ce qui explique leurs effets prolongés. Les BZDs anxiolytiques peuvent aussi être prescrites contre les insomnies, car celles-ci peuvent être dues à un état d'anxiété. Cette action anxiolytique est accompagnée d'un effet sédatif, myorelaxant et anticonvulsivant. Elles peuvent aussi être utilisées en complément d'antidépresseurs en début de traitement de fond, durant 3 semaines pour apaiser rapidement le patient. Hormis pour les attaques de panique, les BZDs ne doivent pas être le traitement de référence de toutes ces situations anxieuses, les antidépresseurs Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) doivent être utilisés en première ligne afin de traiter la cause et non les symptômes. La durée totale de traitement ne doit pas excéder 8 à 12 semaines.

L'anxiété peut se présenter de diverses façons : peur, agitation, inquiétude, agressivité, crampes, diarrhées, palpitations, bouffées de chaleur, rougissements, constriction de l'estomac ou des poumons, maux de tête. Ces maux, peuvent survenir de manière chronique, ce qui est invalidant. Ces médicaments ne sont là que pour traiter les symptômes et permettre aux patients de s'adapter à une situation difficile, mais ils ne règlent pas le problème. Ils sont souvent considérés comme une béquille. Le traitement doit s'accompagner d'une psychothérapie, de méthodes de relaxation, de réajustement de règles hygiéno-diététiques (pratique sportive, diminution de consommation d'excitants, changement d'alimentation). Dans 30% des prescriptions, l'AMM n'est pas respectée car il n'y a pas de diagnostic posé et dans 85% des cas il n'y a pas de psychothérapie en cours. De plus, dans 70% des cas, la règle de prescription des 12 semaines n'est pas respectée et excède les 12 mois. Les BZDs sont souvent le traitement de premier choix aussi bien dans les phases aiguës et chroniques des troubles anxieux (Stahl 2002).

L'anxiété est favorisée par une hyperactivation du circuit de l'amygdale (ayant un rôle dans la régulation de la peur : panique, phobie) et du circuit cortico-striato-thalamo-cortical (ayant une fonction dans l'inquiétude : anxiété d'anticipation, détresse anxieuse, obsessions...). L'anxiété est régulée grâce à ces neurotransmetteurs : sérotonine, noradrénaline, glutamate et le GABA qui est le seul inhibiteur. En cas d'anxiété trop importante l'inhibition induite par le GABA seul ne suffit plus et la BZD va pouvoir renforcer l'effet inhibiteur et normaliser les circuits (Stahl 2015).

Dans l'**insomnie** : en tant qu'hypnotiques dans les troubles sévères du sommeil en cas d'insomnie occasionnelle ou insomnie transitoire. Une insomnie occasionnelle peut être causée par un décalage horaire, un déménagement ; et une insomnie transitoire par un stress psychique ou physique, une mauvaise hygiène de sommeil ou encore la prise aiguë de toxique (par exemple : l'alcool). Le but est de faciliter l'initiation et le maintien du sommeil, d'avoir un endormissement plus rapide (avec un effet sédatif), une durée totale de sommeil augmentée et une diminution des réveils nocturnes. Les BZDs perturbent fortement l'architecture du sommeil et il est plus difficile de se souvenir de ses rêves (Holbrook et al. 2000). Cet effet est moindre avec les Z-drugs. Les effets résiduels sont très présents : somnolence, fatigue, diminution des performances psychomotrices, amnésie antérograde, troubles de l'humeur (anxiété, irritabilité, dépression), dépendance avec une tolérance et un sevrage avec des effets rebonds comme des rêves désagréables voire terrifiants. L'action d'une BZD doit être rapide et ne doit pas durer plus de 8 heures pour pouvoir reprendre une activité au lever. Contrairement aux BZDs anxiolytiques on préférera une BZD à demi-vie courte pour les problèmes d'endormissement et un peu plus longue lors de problèmes de réveils nocturnes. Une utilisation de 2 à 5 jours est recommandée en cas d'insomnie occasionnelle (ex : un voyage), et de 2 à 3 semaines en cas d'insomnie transitoire (ex : survenue d'un évènement grave).

Chaque hypnotique a son indication spécifique :

- Estazolam (Nuctalon®) : diminution du sommeil paradoxal
- Loprazolam (Havlane®) : endormissement plus rapide
- Lormétazépam (Noctamide®) : diminution des éveils nocturnes
- Midazolam : endormissement très rapide, provoque un sommeil artificiel lors d'une anesthésie générale ou utiliser comme sédatif en soins intensifs.
- Nitrazépam (Mogadon®) : diminution/disparition du sommeil lent profond et très profond

Les « Z-drugs » seront privilégiées en 1^{ère} intention dans les insomnies (Lie et al. 2015), du fait de leur moindre risque de dépendance par rapport aux autres hypnotiques :

- Zopiclone (Imovane®) : diminution des éveils nocturnes
- Zolpidem (Stilnox®) : sommeil lent profond et sommeil paradoxal préservé

Le contrôle des cycles veille/sommeil se fait dans l'hypothalamus. Ces cycles sont régulés grâce à ces neurotransmetteurs : histamine, GABA qui sont les principaux acteurs ; et adénosine, glutamate, sérotonine. Quand le noyau tubéromamillaire de l'hypothalamus est actif, l'histamine est libérée dans le cortex et dans le noyau ventrolatéral pré-optique de l'hypothalamus, le promoteur du sommeil est inhibé et celui de la veille est activé, ce qui permet l'état d'éveil. En revanche quand le noyau ventrolatéral pré-optique est actif, le GABA est libéré dans le noyau tubéromamillaire, le promoteur de la veille est inhibé et celui du sommeil est activé, ce qui permet l'état de sommeil. En cas d'insomnie, on renforce l'effet inhibiteur du GABA pour inhiber le promoteur de la veille en administrant une BZD (Stahl 2015). Avant toute prescription d'hypnotique chez une personne âgée il faut s'assurer que sa demande ne provienne pas de la simple évolution physiologique de la quantité et qualité du sommeil lié à l'âge. En effet, la personne âgée dort moins la nuit, de façon fractionnée avec parfois des siestes dans la journée. Ces personnes se plaignent donc d'insomnie alors qu'en réalité ce n'est pas le cas. Il faudra aussi s'assurer que derrière cette plainte ne se cache pas d'autres pathologies qui puissent entraîner une grande fatigue.

En prévention et traitement du delirium tremens et autres manifestations du sevrage alcoolique dont l'évolution peut être fatale si cela n'est pas prévenu ou traité. Ce sont souvent les mêmes BZDs que les BZDs anxiolytiques qui sont prescrites dans un sevrage alcoolique pour prévenir et traiter le delirium tremens. Elles peuvent aussi soulager les tremblements. Un traitement préventif par BZDs réduit la fréquence des accidents de sevrage de 10 à 2%. Le traitement doit être bref de l'ordre de 8 à 10 jours.

Pour certaines formes d'**épilepsie** et de **crises convulsives** : traitement de l'état de mal épileptique, épilepsie réfractaire, et convulsion hyperthermique de l'enfant. En tant qu'anticonvulsivant, le clonazépam (Rivotril®) peut être utilisé, on peut aussi retrouver le

diazépam (Valium®) et le clobazam (Urbanyl®). Elles sont prescrites dans toutes les formes d'épilepsie, généralisée, partielle de l'adulte et de l'enfant. Elle peut être utilisée seule ou en association à un autre traitement antiépileptique. Le diazépam peut être utilisé par voie rectale lors de convulsions chez le nourrisson et l'enfant.

En **anesthésie** pour une induction et potentialisation de l'anesthésie, en prémédication avant l'induction de l'anesthésie, en induction et potentialisation de l'anesthésie, ou en tant qu'agent sédatif en association avec d'autres agents anesthésiques/analgésiques. Il peut être indiqué dans la prémédication à l'endoscopie. Le midazolam peut être utilisé par voie rectale en pré-anesthésie.

En **sédation vigile**, avant et pendant les procédures à visée diagnostique ou thérapeutique, avec ou sans anesthésie locale ou encore en **sédation en unité de soins intensifs** : le midazolam est utilisé dans cette indication.

Le diazépam et le clorazépate dipotassique sont indiqués dans le traitement du **tétanos**.

En tant que **myorelaxant**, seul le tétrazépam (Myolastan®) était utilisé comme traitement des contractures musculaires douloureuses, mais son AMM française a été suspendue en juillet 2013 à cause de la survenue d'effets indésirables cutanés rares (syndrome de Stevens-Johnson, Lyell ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS) pouvant être mortels) (ANSM 2013d). Certaines molécules ont tout de même des effets myorelaxants bien marqués mais n'ont pas d'indications pour cette utilisation : alprazolam, diazépam, lorazépam, clobazam et clonazépam.

Les BZDs existantes sous formes injectables sont le diazépam, le clorazépate dipotassique et le clonazépam, utilisables en Intra-Musculaire (IM), Intra-Veineux (IV) lente ou rectale. Leur utilisation est limitée aux situations d'urgence avec un délai d'action < 5 minutes lors d'une administration intrarectale ou en IV ou lorsque la voie orale n'est pas possible. Le but est de passer à la voie orale le plus rapidement possible et de diminuer les doses. La voie IV n'est utilisée que lorsque des moyens de réanimation sont disponibles, avec une surveillance constante de la fonction respiratoire et du niveau de conscience. Ces BZDs injectables sont utilisées dans plusieurs indications :

- Traitement d'urgence de mal épileptique de l'adulte et de l'enfant (diazépam, clonazépam en IV lente)
- Traitement d'urgence des crises convulsives, hyperthermiques du nourrisson et de l'enfant (diazépam, clonazépam par voie rectale)
- Crise d'angoisse paroxystique, crise d'agitation (diazépam, clorazépate dipotassique, en IM ou IV puis ensuite par voie orale)

- Prévention et traitement du delirium tremens et autres symptômes du sevrage alcoolique (diazépam, clorazépate dipotassique en IM ou IV puis ensuite par voie orale)
- Prémédication pour certaines explorations fonctionnelles (diazépam, clorazépate dipotassique)
- Anesthésie (midazolam, diazépam en IV)
- Tétanos (diazépam, clorazépate dipotassique IM ou IV lente)

Outre ses indications présentes dans les AMM, on peut souvent retrouver les BZDs prescrites pour différentes raisons : en traitement des anxiétés en pré-interventions chirurgicales ou explorations fonctionnelles, pour contrer les effets indésirables moteurs des antipsychotiques (de type akathisie), en association à un traitement antidépresseur où l'anxiété à une place majeure dans les phases névrotiques. On peut aussi utiliser le clonazépam (Rivotril®) pour traiter des douleurs neuropathiques et soulager le syndrome des jambes sans repos. Aujourd'hui, le chlordiazépoxyde n'est plus commercialisé sous le nom de Librium®, mais il est toujours présent dans le Librax®, indiqué dans les manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes associées à des troubles digestifs spasmodiques.

Pour permettre une visualisation rapide des principales indications en fonction de chaque molécule il existe une représentation « en étoile ».

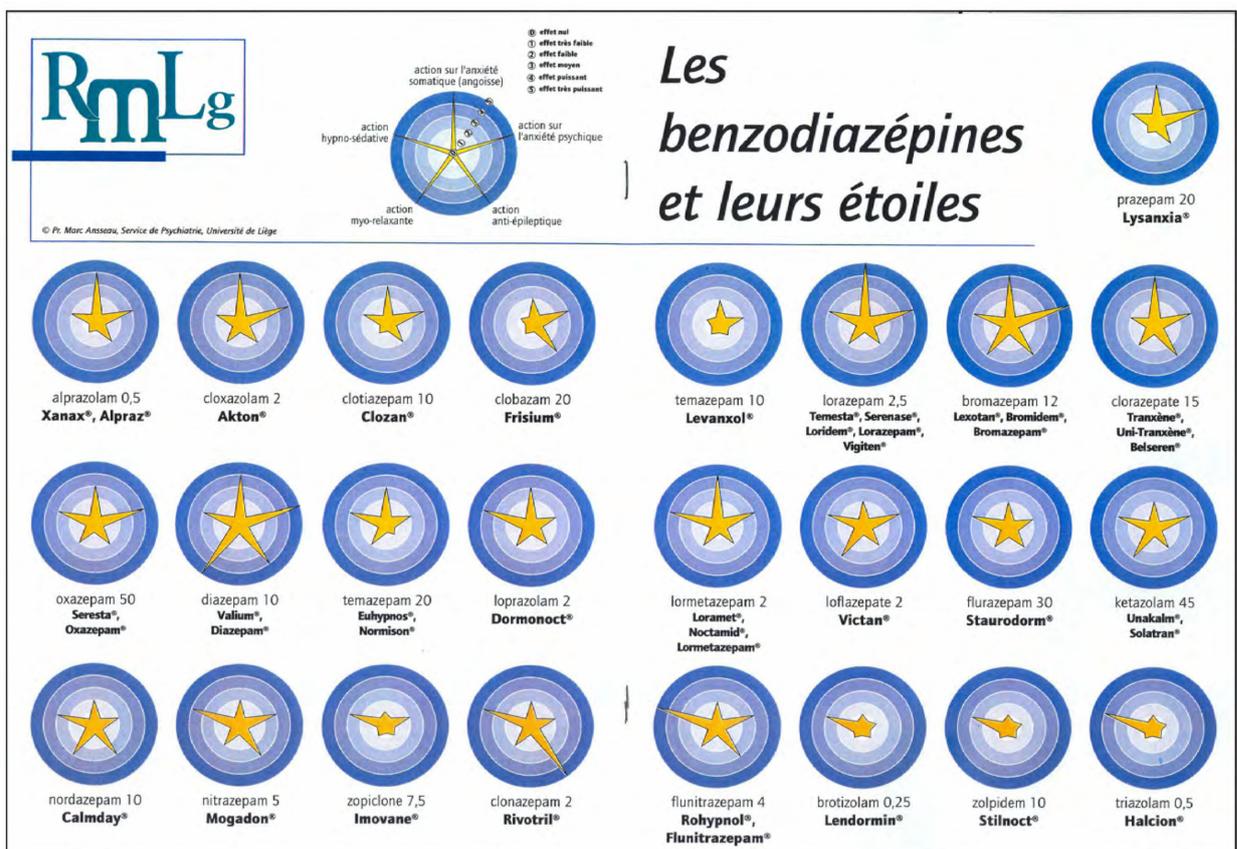


Figure 5 : Modèle « en étoile » des BZDs (Anseau et al. 1984).

Dans certains cas les BZDs sont prescrites « si besoin », c'est-à-dire que le patient en consomme quand il en ressent le besoin. Cette façon de procéder pourrait permettre une diminution de l'utilisation et éviter toutes apparitions d'effets secondaires ; mais il a été montré qu'une utilisation au besoin conduit souvent à une utilisation quotidienne (Westra et Stewart 2002).

Contre-indications

Les **contre-indications absolues** d'utilisation des BZDs sont restreintes à quelques situations :

- hypersensibilité connue aux BZDs ou un de ses composants (rare)
- insuffisance respiratoire sévère
- syndrome d'apnée du sommeil à cause de l'effet de dépresseur respiratoire, en cas de myasthénie à cause de l'effet myorelaxant
- insuffisance hépatique sévère, aiguë ou chronique (risque de survenue d'une encéphalopathie hépatique)
- myasthénie

Le zopiclone est contre-indiqué en cas d'allergie au blé. Le zolpidem est contre-indiqué au premier trimestre de la grossesse avec un risque tératogène et au troisième trimestre avec un risque d'effets indésirables tels que la détresse respiratoire, l'hypotonie, l'hypothermie chez le nouveau-né.

L'usage de BZDs est **déconseillé** :

- chez des patients ayant des antécédents de toxicomanie ou de comportement addictif, hormis lors d'une utilisation pour une aide au sevrage d'alcool
- chez les moins de 18 ans
- pendant la grossesse et l'allaitement car elles passent dans la barrière placentaire et dans le lait maternel. Selon les Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) (CRAT 2018), au cours de la grossesse le risque tératogène est très faible. Au premier trimestre, il n'y a pas été mis en évidence de risques malformatifs. Une utilisation à fortes doses lors du 2^{ème} ou 3^{ème} trimestre de grossesse peut provoquer une diminution des mouvements actifs fœtaux et une variabilité du rythme cardiaque fœtal. Même à faibles doses, une utilisation au troisième trimestre augmente le risque d'effets indésirables potentiels chez le nouveau-né : hypotonie axiale ou troubles de la succion entraînant une mauvaise prise de poids. Ces signes sont réversibles, mais peuvent durer 1 à 3 semaines en fonction de la demi-vie de la BZD prescrite. A doses élevées, une dépression respiratoire ou des apnées, et une hypothermie réversible peuvent apparaître chez le nouveau-né. Par ailleurs, un syndrome de sevrage néo-natal est possible, même en l'absence de signes d'imprégnation. Il est caractérisé notamment par une

hyperexcitabilité, une agitation et des trémulations du nouveau-né survenant à distance de l'accouchement. Le délai de survenue dépend de la demi-vie d'élimination du médicament et peut être important quand celle-ci est longue. Il y a une possibilité de retard de croissance et d'acquisition de compétences chez les enfants lorsque la mère a consommé des BZDs pendant la grossesse. Si l'utilisation d'une BZD est indispensable durant la grossesse on privilégie une BZD à demi-vie courte. Il faut donc éviter la prise de BZDs durant la grossesse même si les données concernant le risque de malformations sont rassurantes. Il en est de même pour l'allaitement, si le traitement ne peut pas être évité il faudra utiliser la dose efficace la plus faible possible sur une durée la plus courte possible. Il a aussi été montré une augmentation de fentes labio-palatines chez les nouveau-nés exposés aux BZDs.

Et pourtant, d'après une étude faite dans le cadre de la plateforme de pharmaco-épidémiologie DRUGS-SAFE à partir des données de remboursement de l'Assurance maladie, près de la moitié des utilisateurs de BZDs se trouvent dans une situation exposant à un risque accru de survenue d'effets indésirables, du fait d'interactions médicamenteuses ou de comorbidités à risque vis-à-vis des effets centraux des BZDs (Bénard-Larivière et Pariente 2018). En effet, 40% des prescriptions présentaient des interactions médicamenteuses ou des pathologies à risques ; avec des opiacés antalgiques ou antitussifs, des problèmes respiratoires comme l'asthme, bronchopneumopathie chronique obstructive ou une insuffisance respiratoire (11% des utilisateurs) ou encore des comorbidités augmentant le risque de chute et de fractures (7%) (Bénard-Larivière et al. 2016).

Précautions d'emploi

Il sera toujours conseillé de prescrire ces molécules à la posologie efficace la plus faible possible et d'arrêter le traitement de manière progressive sur au moins 2 semaines en cas de posologie élevée ou d'utilisation prolongée. Il faut toujours respecter les doses maximales recommandées et réduire les posologies chez certains patients pour éviter le surdosage. Il est important de prévenir le patient des risques de dépendance, d'interaction avec l'alcool et d'autres substances sédatives.

Pour les personnes âgées, des précautions sont aussi à prendre car les BZDs augmentent le risque de chutes, de fractures à cause de l'effet sédatif avec de conséquences souvent graves. Elles augmentent aussi le risque de confusions. Chez les patients âgés, les fonctions rénales et hépatiques sont physiologiquement réduites, donc la demi-vie des BZDs peut s'allonger, le volume de distribution est augmenté à cause du faible pourcentage de masse grasse, il faut donc réduire de 50% à 70% la posologie habituellement utilisée chez l'adulte. On évite la prescription de BZD à demi-vie longue, et on privilégie celles à demi-vie courte (5 à 8 heures)

ou intermédiaire (8 à 12 heures). La Haute Autorité de Santé (HAS) a réalisé une fiche de bonne pratique d'utilisation chez le sujet âgé (HAS 2013) (Annexe 1).

Il faut adapter les doses chez les patients insuffisants hépatiques ou rénaux pour éviter le risque de surdosage par augmentation de la demi-vie et de la fraction libre causée par une hypoalbuminémie. On favorise une BZD non métabolisée et éliminée sous forme active comme l'oxazépam ou le lorazépam. Chez l'insuffisant hépatocellulaire, pour les BZDs ayant une extraction hépatique élevée, la dose initiale et la dose d'entretien doivent être diminuées et la fréquence de prise espacée pour éviter le risque d'accumulation et de toxicité. Chez l'insuffisant rénal, les posologies doivent être établies en fonction de la clairance rénale, des critères du patient. Il existe le site Guide de Prescription et Rein (GPR) qui aide à la prescription de médicament adaptée à chaque patient. Il faut aussi adapter les doses chez les insuffisants respiratoires pour diminuer le risque de dépression respiratoire.

Des précautions d'emploi sont à prendre pour les conducteurs et utilisateurs d'engins car c'est un médicament dépresseur du SNC, qui peut entraîner une baisse de la vigilance, un effet sédatif avec risque de somnolence et d'accidents.

Suite au risque d'interactions et de dépendance, l'utilisation chez les personnes alcooliques, toxicomanes ou ayant des antécédents de pharmacodépendance doit être évaluée de façon à ne pas causer de tort au consommateur.

Interactions médicamenteuses

Associations contre-indiquées : Il n'y pas de contre-indication liée à une association médicamenteuse.

Associations déconseillées d'ordre pharmacodynamique : Il y a de fortes interactions lorsque ces BZDs sont consommées avec de l'alcool (boissons alcoolisées et médicaments contenant de l'alcool), avec d'autres médicaments dépresseurs du SNC (dérivés morphiniques, analgésiques, antitussifs et leur traitement de substitution autre que la buprénorphine, antipsychotiques, antidépresseurs, antihistaminiques, antihypertenseurs centraux...). Tous ces médicaments entraînent une majoration de la dépression centrale, augmentent les effets sédatifs centraux et altèrent la vigilance, ce qui peut rendre la conduite de véhicules et l'utilisation de machines dangereuses. Cependant, les sujets alcooliques sont souvent de grands consommateurs de BZDs (30 à 40% contre 10 à 15% de de la population générale) (Selloum et Faure 2015). La dose sera réduite de 50 à 70% en cas d'antécédent de pharmacodépendance.

Associations à utiliser avec précautions d'ordre pharmacocinétique : A cause d'une possible modification des concentrations plasmatiques en BZDs, des précautions sont à prendre en cas d'utilisation avec des inhibiteurs enzymatiques (érythromycine, kétoconazole, fluoxétine et jus de pamplemousse) et des inducteurs enzymatiques (antirétroviraux, antiépileptiques (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne), rifampicine, aprépitant, millepertuis).

Pour le clobazam et le diazépam, métabolisés au niveau hépatique par les cytochromes CYP 2C9 et CYP 2C19 il y a des interactions avec la cimétidine à des doses supérieures à 800 mg/jour et les inhibiteurs de la pompe à protons, qui sont des inhibiteurs enzymatiques des CYP 2C9 et 2C19, ce qui augmente les concentrations plasmatiques de BZDs et induit un risque accru de somnolence. L'association de BZDs et de phénytoïne (Di-Hydan®) qui est un inducteur enzymatique engendre des variations (augmentation ou diminution) de concentrations plasmatiques de phénytoïne et augmente les signes toxiques. L'association avec le stiripentol (Diacomit®) qui est un anticonvulsivant, est un inhibiteur enzymatique du 2C19, inhibe le métabolisme hépatique de la BZD et provoque une augmentation des concentrations de BZDs et augmente le risque de surdosage. Ces associations se font sous surveillance clinique et contrôle de dosage plasmatique. Il y a une majoration des effets indésirables de la buspirone lorsqu'elle est utilisée avec du diazépam. On retrouve une majoration du métabolisme de la carbamazépine lorsqu'elle est associée avec le clonazépam.

Associations à prendre en compte : L'association avec d'autres médicaments déprimeurs du SNC (neuroleptiques, anxiolytiques, hypnotiques, antidépresseurs sédatifs, barbituriques, antihypertenseurs centraux, baclofène, thalidomide, pizotifène vont majorer l'effet sédatif des BZDs et altérer la vigilance qui rend dangereux la conduite ou l'utilisation de machines. L'utilisation de morphiniques (antitussifs/antalgiques), buprénorphine, barbituriques augmente le risque de dépression respiratoire qui peut être fatal en cas de surdosage.

Surdosage

Les signes de surdosage sont souvent ceux d'une dépression centrale, comme la somnolence, l'hyporéflexie, la difficulté d'élocution, la confusion et parfois même une dépression respiratoire voire un coma en fonction des quantités consommées. Le risque vital est augmenté, surtout quand une polyintoxication a lieu, notamment en cas de prise concomitante avec de l'alcool. Le pronostic est bon en cas d'intoxication par BZDs seules, mais mauvais s'il est associé à de l'alcool ou un autre produit toxique.

Pour contrer un potentiel surdosage ou une intoxication, un **antidote** est commercialisé par les laboratoires Hoffmann-La Roche depuis 1987 : le flumazénil (Anexate®) commercialisé en 1987 est un antagoniste compétitif avec une affinité élevée pour les récepteurs aux BZDs. Sa

structure est proche de celles des BZDs, c'est une imidazo-benzodiazépine. Le but est de lever les effets pharmacologiques causés par l'intoxication : dépression respiratoire, narcose, mais elle n'aura pas d'impact sur l'amnésie. Son utilisation est réservée au milieu hospitalier. Il est administré par voie IV et agit en moins d'une minute et sa demi-vie est d'environ 30 minutes, c'est pour cela qu'il faut administrer cette molécule à plusieurs reprises afin de maintenir l'effet antagoniste. L'usage de cet antidote peut se faire hors surdosage, comme par exemple, pour l'interruption d'une anesthésie ou d'une sédation induite ou maintenue par une BZD. Il est utile contre toutes les intoxications aux BZDs, mais est réservée au milieu hospitalier. On peut l'utiliser chez l'enfant, mais il est non recommandé pendant la grossesse (Vital Durand et Le Jeune 2015).

1.1.4. Règles de prescriptions, restrictions particulières, surveillance sanitaire, déclarations de pharmacovigilance et d'addictovigilance

Règles de prescriptions

En France depuis 1991, la durée maximale de prescription est limitée à 12 semaines pour les anxiolytiques et 4 semaines pour les hypnotiques, cette durée comprend la phase de réduction de posologie (ANSM 2013b). Seulement, moins de 10% des prescriptions de BZDs sont conformes aux recommandations. Pour 35% des cas le traitement est maintenu de 1 à 5 ans et dans 36% des cas dure plus de 5 ans. L'arrêt et la décroissance doivent être mis en place à l'introduction du traitement et en accord avec le patient pour que cela se fasse dans les meilleures conditions. La prescription doit se faire à la dose efficace minimale pendant une période de courte durée, dès la diminution des symptômes la posologie doit être diminuée puis arrêtée progressivement. Les durées limitées de prescription permettent d'éviter l'instauration d'une dépendance et une accoutumance. L'usage de deux BZDs en même temps n'est pas recommandé et doit rester exceptionnel (Massol et al. 2005).

Le prescripteur, lors de ses consultations doit agir dès les premiers signes anxiogènes ou les premiers signes d'insomnie. Le but est d'agir autrement que par la prescription, il peut rediriger le patient vers d'autres professionnels spécialisés afin d'éviter la prescription d'anxiolytiques ou d'hypnotiques. Il est essentiel de ne pas prescrire de BZDs à la première plainte et de revoir plusieurs fois le patient et d'évaluer son état avant d'aboutir à une primo-prescription. Toute prescription devra être accompagnée d'un dialogue soignant-soigné. Si la prescription est indispensable, le cadre doit être strict et défini. Une stratégie thérapeutique sera mise en place dès l'initiation du traitement pour que le patient ne soit pas surpris et réticent lors de l'arrêt de celui-ci. Un pacte doit se mettre en place entre le soignant et le soigné dans le but d'optimiser la prise en charge. Le prescripteur se doit d'expliquer les bénéfices et les risques liés à sa prescription. Il exposera les risques à court et long terme. Il doit rappeler que le traitement soulage les symptômes mais ne règle pas la cause. Une prise en charge pluridisciplinaire apporte un meilleur suivi. La durée de traitement initiale doit être de courte durée avec un suivi proche permettant de réduire les dérives de la prescription. L'initiation peut s'accompagner de brochures informatives concernant le traitement. Au bout de deux semaines si le traitement semble efficace le prescripteur doit juger de la pertinence ou non de prolonger le traitement pour une autre courte durée (< 1 mois) et d'instaurer une date d'arrêt pour établir une diminution progressive. Si aucun effet bénéfique n'a été ressenti, le prescripteur devra opter pour un changement de thérapeutique. L'information au patient et la durée du traitement sont les points clés d'un bon usage. Ce traitement ne doit pas exclure les règles hygiéno-diététiques pour

améliorer le mode de vie. Il a été prouvé que le simple fait de rappeler au patient de penser à consulter, diminuer son traitement et arrêter son traitement a une efficacité sur la prise en charge. Un rappel sous forme de discours, de brochure fait par le médecin ou le pharmacien permet une réduction de l'utilisation de BZDs à long terme (Mugunthan et al. 2011). Pour mieux respecter les durées de prescriptions maximales le prescripteur doit réévaluer à chaque renouvellement sa prescription. Il se doit de rappeler que les effets sont bénéfiques seulement à court terme, et qu'une utilisation à long terme risque d'apporter des effets néfastes contraignants. Chaque effet indésirable ressenti devra être rapporté au prescripteur afin d'adapter le traitement et la posologie. Si un patient redoute les effets d'un syndrome de sevrage, il est important de l'informer que dans un cas sur deux ce syndrome n'apparaît pas, et qu'une prise en charge encadré diminue ce risque. Le patient doit être informé sur les potentiels symptômes transitoires qui peuvent apparaître. Sans la volonté du patient d'arrêter son traitement, il est très compliqué d'aboutir à un sevrage réussi.

Surveillance sanitaire, déclarations de pharmacovigilance et d'addictovigilance

Une surveillance continue sur les BZDs se fait via les réseaux de pharmacovigilance et d'addictovigilance de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) mais aussi par les données de remboursement de l'assurance maladie.

L'ANSM a mis en place un plan d'action visant à réduire le mésusage de BZDs (ANSM 2012b) et surveille de près les usages lors de la conduite automobile et en milieu professionnel. En effet, d'après l'article R5132,114 du Code de la Santé Publique (CSP), le pharmacien se doit de déclarer au Centre d'Evaluation d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) toute connaissance de cas de pharmacodépendance grave ou d'abus de médicament, plante ou autre produit qu'il a délivré. La mise en place du Dossier Pharmaceutique (DP) permet de détecter une délivrance trop rapprochée, un nomadisme médical et pharmaceutique (Code de la Santé Publique, 2007).

Concernant les effets secondaires graves, les dernières données de pharmacovigilance confirment le profil de risque déjà connu des BZDs : 23% des effets indésirables graves déclarés sont des affections du système nerveux (sommolence, comas, convulsions voire, plus rarement, amnésies), 12% des effets indésirables des anxiolytiques et 17% des hypnotiques sont des affections psychiatriques avec majoritairement des états confusionnels et les risques d'effets indésirables graves sont accrus chez les personnes âgées chez qui les chutes sont fréquemment rapportées.

Plusieurs axes d'amélioration de l'information auprès des professionnels de santé et des patients ont été mis en place pour permettre une meilleure prise en charge :

- Harmonisation des RCP et de la notice des BZDs avec la notion de pharmacodépendance
- Diffusion de points d'informations et de lettres d'informations destinés aux professionnels de santé, pour l'arrêt de commercialisation, le bon usage et les règles de prescription et de délivrance de certaines molécules
- Apposition d'un pictogramme de niveau 3 sur les conditionnements externes : Depuis 2005, le pictogramme est obligatoire lorsque la molécule est susceptible d'altérer les capacités à conduire un véhicule. Il existe 3 niveaux de vigilance : niveau 1 (soyez prudent, ne pas conduire sans avoir lu la notice), niveau 2 (soyez très prudent, ne pas conduire sans l'avis d'un professionnel de santé) et niveau 3 (attention, danger : ne pas conduire, pour la reprise de la conduite, demandez l'avis d'un médecin) (AFSSAPS 2009). Une étude portant sur les somnifères et les anxiolytiques de la famille des BZDs a montré que les pictogrammes identifiant les médicaments les plus à risque dans la conduite automobile n'ont pas réduit le nombre d'accidents de la route liés à ces médicaments en France. Ces médicaments représentent à eux seuls 70% des accidents causés par des médicaments. Les médicaments à risque seraient responsables de 3 à 4% des accidents de la circulation en France. Les chercheurs ont identifié 150 000 conducteurs impliqués dans des accidents de la route entre 2005 et 2011, en les répartissant sur quatre périodes pour suivre l'évolution : de 2005 à 2006, avant l'instauration des nouveaux pictogrammes, de 2007 à 2008 correspondant à la mise en place du système, de 2008 à 2009 et de 2010 à 2011. Alors qu'on aurait pu espérer une baisse des accidents, les chercheurs n'ont trouvé aucun effet significatif. Ils ont même constaté une légère hausse des accidents dus aux somnifères de la famille des BZDs ou apparentés qui pourrait être dû à une augmentation de leur consommation (Orriols et al. 2016).
- Publication de mises au point et de recommandations, pour améliorer la prescription et la délivrance des molécules les plus problématiques
- Fiche d'aide à la prescription chez les personnes âgées faite par l'Assurance Maladie (Annexe 2)
- Réévaluation du Service Médical Rendu (SMR) : En 2014, suite à l'avis de la Commission de Transparence (CT) de la Haute Autorité de Santé (HAS) qui a jugé que le Service Médical Rendu (SMR) était faible, le taux de remboursement des BZDs hypnotiques et apparentés par la Sécurité Sociale est passé de 65 à 15%. En revanche celui des BZDs anxiolytiques n'a pas changé. Cette baisse de remboursement a pour but de limiter l'usage sur la durée, car au-delà de 4 semaines l'effet est moindre et les effets indésirables augmentent. Cette action n'est pas optimale car le remboursement total peut se faire par les organismes complémentaires (mutuelle, CMU), ce qui est inégalitaire en fonction de la couverture de chacun.

1.1.5. Les BZDs disponibles sur le marché français en 2020, les équivalences et état des lieux des consommations

Vingt BZDs et apparentés sont actuellement disponibles en France, contre plus de cinquante dans le reste monde.

Tableau 1 : Les différentes benzodiazépines mises sur le marché en France en 2020 :

MOLECULE	INDICATION	DEMI-VIE (en h)	Année AMM
Alprazolam (Xanax®)		6 - 18	1982
Bromazépam (Lexomil®)		8 - 20	1974
Chlordiazépoxyde (Librax®)		20 - 24	1995
Clobazam (Urbanyl®)		10 - 31	1974
Clorzébate dipotassique (Tranxène®)	Anxiolytique et prévention du délirium tremens	2	1974
Clotiazépam (Veratran®)		4	1982
Diazépam (Valium®)		15 - 60	1973
Loflazébate d'éthyl (Victan®)		73 - 119	1980
Lorazépam (Temesta®)		9 - 20	1977
Nordazépam (Nordaz®)		17 - 48	1984
Oxazépam (Seresta®)		4 - 11	1968
Prazépam (Lysanxia®)		1,3	1975
Estazolam (Nuctalon®)		10 - 31	1977
Loprazolam (Havlane®)		3,3 - 14,8	1981
Lormétazépam (Noctamide®)		10	1987
Midazolam (Buccolam®)	Hypnotique	1 - 4	1986
Nitrazépam (Mogadon®)		17 - 48	1965
BZD Zolpidem (Stilnox®)		0,7 - 3	1987
apparentés Zopiclone (Imovane®)		5	1984
Clonazépam (Rivotril®)	Anticonvulsivant	19 - 60	1973
Midazolam (Buccolam®)		1 - 4	2011

En anticonvulsivant on retrouve aussi le clobazam et le diazépam qui sont avant tout des anxiolytiques.

En 2013, le tétrazépam (Myolastan®) utilisé comme myorelaxant, le flunitrazépam (Rohypnol®) comme hypnotique et le témazépam (Normison®) ont été retirés du marché.

Tableau 2 : Equivalence en benzodiazépines en comparaison avec 10 mg de diazépam :

	Equivalence = 10 mg diazépam		Equivalence = 10 mg diazépam
Alprazolam (Xanax®)	1 mg	Loprazolam (Havlane®)	1 mg
Bromazépam (Lexomil®)	5-6 mg	Lorazépam (Temesta®)	1 mg
Chlordiazépoxyde (Librax®)	25 mg	Lormétazépam (Noctamide®)	2 mg
Clobazam (Urbanyl®)	30 mg	Midazolam (Buccolam®)	7,5 mg
Clorazépate dipotassique (Tranxène®)	15 mg	Nitrazépam (Mogadon®)	5 mg
Clotiazépam (Veratran®)	10 mg	Nordazépam (Nordaz®)	15 mg
Diazépam (Valium®)	10 mg	Oxazépam (Seresta®)	25 mg
Estazolam (Nuctalon®)	2 mg	Prazépam (Lysanxia®)	10 mg
Loflazépate d'éthyl (Victan®)	4 mg	Zolpidem (Stilnox®)	20 mg
		Zopiclone (Imovane®)	15 mg

Etat des lieux de la consommation en France

Les BZDs sont les 3^{ème} substances psychoactives les plus utilisées en France, après l'alcool et le tabac (INSERM 2012).

Le **premier état des lieux** publié en 2012, a montré qu'un français sur cinq consommait au moins une BZD au cours de l'année. L'âge médian toutes classes confondues est de 48 ans. 59,3% des consommateurs sont des femmes. Leur utilisation se faisait sur des durées trop longues, avec un temps de traitement médian de 7 mois et la moitié des sujets traités le sont plus de 2 ans. 41,1% des patients traités par BZDs, le sont par une BZD anxiolytique, 36,2% par le tétrazépam, 18,3% par une BZD hypnotique ou une apparentée et 4,4% par le clonazépam. Mais on pouvait apercevoir une tendance de consommation à la baisse. Dans 88% des cas la primo-prescription est faite par les médecins libéraux (généralistes dans 90% des cas et rhumatologues) (AFSSAPS 2012b).

Le **second rapport** publié en 2014, a montré une reprise à la hausse de la consommation de BZDs en raison de la consommation d'anxiolytiques et d'hypnotiques, malgré la baisse importante de la consommation de clonazépam (-70%) et le tétrazépam (-35%). 131 millions de boîtes ont été vendues. Les femmes sont les plus grandes consommatrices (64,2%), et les plus grands prescripteurs sont toujours les médecins généralistes (90%). Comme le premier rapport, la durée de prescription de BZDs est trop longue comparée aux recommandations. L'âge médian des consommateurs est de 56 ans. 20% des effets indésirables graves rapportés sont des affections du système nerveux (sommolence, coma, perte de conscience et amnésie) et 15% sont des affections psychiatriques (état confusionnel, agitation, désorientation,

pharmacodépendance, abus), une autre grande partie des effets indésirables sont les chutes. L'alprazolam est la molécule la plus utilisée, suivie par le zolpidem et le bromazépam. La consommation globale en BZDs augmente, mais le nombre d'utilisateurs reste stable. L'explication est que la consommation de BZDs à visée anxiolytique et hypnotique augmente par utilisateur. L'augmentation de la consommation ne résulte donc pas d'une exposition croissante de la population aux BZDs, mais d'une consommation plus importante de la part de ses utilisateurs. (ANSM 2013c).

Le **dernier rapport** publié en 2017 fait l'état des lieux jusqu'en 2015. En comparaison de 8 autres pays européens, la France se situe en seconde position dans la consommation de BZDs en Europe, derrière l'Espagne. La France se situe au 3^{ème} rang de la consommation d'hypnotiques et au 2^{ème} rang de la consommation d'anxiolytiques. En 2015, 117 millions de boîtes ont été vendues, dont 64,6 millions de boîtes d'anxiolytiques et 46,1 millions de boîtes d'hypnotiques, ce qui représente 4% des ventes annuelles d'une officine. Le chiffre d'affaire des BZDs s'élève à 118 millions d'euros en ville, soit 0,6% des ventes totales de médicaments en officine (prix peu onéreux entre 2 et 3 euros). 50% de ces médicaments étaient des anxiolytiques et 38% des hypnotiques. 11,5 millions de français (13,4%, soit une baisse de 5,7% par rapport à 2012) ont déjà consommé au moins une fois une BZD au cours de l'année. Parmi eux, 61% ont utilisé une BZD anxiolytique et 38% une BZD hypnotique. 65% des utilisateurs sont des femmes. L'âge médian de consommation est 57 ans, dont 36% de 65 ans et plus. 22% des consommateurs prennent simultanément deux BZDs et plus de 30% sont traités au long cours. Les médecins généralistes sont les auteurs d'une initiation de traitement par BZDs dans 82% des cas. Les BZDs et apparentés les plus consommés sur cette période sont l'alprazolam, le zolpidem et le bromazépam. L'âge médian des nouveaux utilisateurs est de 49 ans. Contrairement aux recommandations qui devraient suivre une utilisation de 12 semaines pour les anxiolytiques et 4 semaines pour les hypnotiques, la durée d'utilisation d'une BZD anxiolytique est de 5 mois et celle d'hypnotique est de 3,9 mois, cette durée augmente chez les plus de 65 ans. Ces valeurs sont donc très loin de celles initialement prévues. En revanche, il y a une diminution de l'utilisation de BZD à demi-vie longue et une augmentation de BZD à demi-vie courte. Grâce aux restrictions, le nombre de consommateurs de clonazépam a baissé de 84% en 5 ans (soit 5 millions de boîtes en moins). L'alprazolam est la molécule la plus utilisée. Les BZDs anxiolytiques représentent 84% de la consommation totale d'anxiolytiques et les BZDs hypnotiques et apparentés représentent 81,4% de la consommation totale d'hypnotiques. Les BZDs anxiolytiques les plus consommés en France sont l'alprazolam et l'oxazépam et les BZDs hypnotiques sont les apparentés avec le zolpidem et le zopiclone. Il y a une diminution de l'utilisation de BZD à demi-vie longue (bromazépam et prazépam) pour des BZDs à demi-vie courte (alprazolam et oxazépam) chez la personne âgée, ceci évite le risque d'accumulation dans l'organisme. Si ces nombres et proportions d'utilisateurs de BZDs dans la population

générale française restent élevés, on constate cependant une diminution de la consommation de ces médicaments (ANSM 2017).

Parmi les huit pays étudiés (Allemagne, Danemark, Espagne, France, Italie, Norvège, Royaume-Uni et Suède), la France se situe au 2^{ème} rang de la consommation de BZDs, derrière l'Espagne. L'Allemagne et le Royaume-Uni consomment quatre fois moins de BZDs que la France.

D'autres chiffres existent et sont fournis par l'Organe International de Contrôle des Stupéfiants (OICS) qui surveille la production et le commerce des différentes drogues notamment les médicaments agissant sur le SNC. La consommation est exprimée en « doses quotidiennes déterminées à des fins statistiques » (S-DDD : Statistical Defined Daily Doses). Les données sont rapportées en Doses Définies Journalières (DDJ)/1 000 habitants/jour ce qui correspond au nombre de patients consommant une substance pour 1 000 habitants par jour. En 2013, la France avec 11 doses journalières de BZDs hypnotiques pour 1 000 habitants (11 S-DDD) se situe en 16^{ème} position mondiale, avec en tête la Belgique et le Japon avec 55 S-DDD (OICS 2014). Concernant les anxiolytiques la France se situe en 14^{ème} position au niveau mondial avec environ 55 doses journalières pour 1 000 habitants de BZDs anxiolytiques, avec en tête la Finlande et l'Uruguay avec environ 250 S-DDD.

1.1.6. Effets indésirables

Considérées comme sans danger réel dans les années 1970 (Shorter 2005) on découvre durant les années 1980 que l'utilisation de BZDs est loin d'être anodine, surtout lors de consommation au long terme. Lors de la découverte d'effets nocifs, les consommateurs ont tenté d'arrêter leur consommation, c'est là que l'on a découvert l'apparition de syndrome de sevrage, et que beaucoup de ces consommateurs étaient devenus dépendants à ces molécules. Au fur et à mesure que l'on découvre de multiples effets indésirables, les BZDs deviennent une menace pour les utilisateurs. Mais malgré cela, les BZDs restent très prescrites et souvent de manière inappropriée. Si elles sont consommées seules, aux doses thérapeutiques, les BZDs présentent une faible toxicité.

Même si dans l'ensemble, les BZDs sont bien tolérées, des effets secondaires peuvent survenir, ils sont plus fréquents lorsque leur usage, les posologies et la durée de traitement ne sont pas respectées. Une prescription prolongée de BZDs favorise les comportements à risque et les effets indésirables (Bleich et al. 1999). Chaque effet indésirable ressenti doit être déclaré auprès des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV).

On peut retrouver ces différents effets indésirables :

- **Dépendance** : la dépendance peut être psychique et/ou physique. C'est un phénomène produit lors d'une consommation répétée d'une substance psychoactive. En effet le corps s'adapte à la substance et devient dépendant. Une fois la dépendance installée, le « craving » se met en place, c'est à dire que le patient a une envie irrésistible de consommer la substance concernée qu'il ne peut pas contrôler (Mol et al. 2003). La substance devient pour lui son principal centre d'intérêt, il ne se sent bien que lorsque son désir est assouvi. Le patient ne peut plus se passer de son produit, il en fait un usage compulsif et il a des difficultés à contrôler sa consommation.

Plusieurs critères favorisent la dépendance (Crocq et al. 2016) : la durée de traitement (> 3 mois), des doses élevées, l'association de plusieurs BZDs, l'utilisation de BZD à demi-vie courte, un âge avancé (même si les femmes jeunes sont les plus à risque), certaines professions (travailleurs de nuit, poste à haute responsabilité), des comorbidités comme la dépression ou les troubles paniques, des antécédents d'autres dépendances médicamenteuses ou non, y compris alcoolique. Mais une pharmacodépendance peut survenir à des doses thérapeutiques chez des patients sans facteur de risque particulier. La dépendance qui s'installe est souvent invisible aux yeux de l'entourage, contrairement à d'autres substances comme l'alcool, le cannabis et l'héroïne. Il existe une relation importante entre le dosage, la durée de la consommation et le risque d'apparition d'une dépendance physique (Kan et al. 2004). 50% des utilisateurs chroniques sont dépendants physiquement à leur traitement (Ashton 2005). La dépendance physique expose le patient à un risque vital,

avec un risque de delirium tremens, de convulsions lors de l'arrêt du traitement (Kripke 2000).

Il existe plusieurs procédés qui permettent d'évaluer la dépendance et le degré d'attachement d'un consommateur de BZDs : le Bendep-SQR (Annexe 3) (Kan et al. 1999) et l'Echelle Cognitive d'Attachement aux Benzodiazépines (ECAB) (Annexe 4). Chaque item est coté de 0 ou 1. Si la somme des points est supérieure ou égale à 6 alors le patient est considéré comme dépendant et si la somme des points est inférieure à 6 alors il est considéré comme non-dépendant. La sensibilité de ce test est de 94% et la spécificité de 81%. Il existe aussi le Severity Of Dependence Scales (SDS) pour évaluer la dépendance d'un patient (Brett et Murnion 2015). Un sujet ayant déjà développé une dépendance à une autre substance, comme l'alcool, est plus à risque, c'est pour cela qu'il est recommandé de ne pas prescrire de BZDs à ces patients.

Il y a plusieurs conséquences à une dépendance :

- **Syndrome de sevrage** : peut apparaître lors d'un arrêt brutal de toute substance psychoactive chez des utilisateurs chroniques, de nombreux symptômes peuvent apparaître : céphalées, myalgies et faiblesses musculaires, tremblements (mains, langue ou paupières), nausées/vomissements, tachycardie, irritabilité, sueur, hypotension orthostatique, agitation psychomotrice, désorientation, anxiété, insomnie, cauchemars, agitation, hallucinations ou illusions transitoires (visuelles, tactiles ou auditives), mode de pensée persécutoire et crises convulsives de type grand mal. (1994) (Ministère des Affaires sociales et de la Santé 2013). Il existe un questionnaire « Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire » qui permet de suivre la symptomatologie du patient (Tyrrer et al. 1990). Des effets plus ou moins sévères apparaissent (Petursson 1994). Ces effets indésirables sont moindres avec les BZDs apparentés. Ces symptômes engendrent une souffrance pour le patient qui altère ses capacités professionnelles et sociales (OFDT 2005). Ces symptômes peuvent durer jusqu'à plusieurs semaines (Crocq et al. 2016). Pour les BZDs à durée d'action brève, et surtout si elles sont données à doses élevées, les symptômes peuvent même se manifester dans l'intervalle qui sépare deux prises. Les symptômes qui apparaissent sont souvent communs aux symptômes d'un sevrage de barbituriques ou d'alcool, mais certains symptômes sont décrits comme étant spécifiques aux BZDs : troubles psychiques (anxiété, insomnie, irritabilité, nervosité, cauchemars), troubles neurologiques (crises d'épilepsie, incoordination motrice, perte d'équilibre, céphalées, vertiges, cauchemars), troubles digestifs (nausées, anorexie, vomissements, douleurs abdominales), troubles sensoriels (spasmes musculaires, photophobie, hyperacousie, troubles kinesthésiques), troubles somatiques (agitation, tremblements, sueurs) et des troubles psychologiques (irritabilité, changements d'humeur, dépression, dépersonnalisation, désorientation, hallucinations) (Richard 2006). La sévérité du

syndrome de sevrage varie en fonction de la posologie utilisée, de la durée de traitement, du type de molécule (les demi-vies courtes favorisent la gravité du syndrome), de la vitesse d'arrêt de l'usage et une prise simultanée avec d'autres drogues. Si une anxiété est apparue lors d'un essai d'arrêt progressif le sujet sera plus à même d'arrêter net son traitement et potentiellement faire un syndrome de sevrage, il en est de même si une dépression est associée, ou s'il y a une surconsommation régulière d'alcool ou d'autres substances psychoactives. La prise concomitante de psychotrope avant l'arrêt augmente la difficulté d'arrêt et la consommation d'alcool avant l'arrêt augmente le risque de reprise. Souvent, plusieurs tentatives ont été effectuées et ont échoué à cause de l'apparition de ce syndrome. La crainte d'apparition de ce syndrome incite les consommateurs à poursuivre leur traitement même si leurs problèmes de base sont résolus (Lader 2014). Pour éviter cette situation, il existe un calendrier de suivi de l'arrêt des BZDs (Annexe 5) mis en place par la HAS qui est destinée aux médecins généralistes pour les aider dans la démarche et le suivi d'arrêt des BZDs (HAS 2015). L'évolution dans le temps du syndrome de sevrage est généralement prédite par la demi-vie de la substance. Les médicaments dont les actions durent généralement environ 10 heures ou moins (par exemple, le lorazépam, l'oxazépam) produisent des symptômes de sevrage dans les 6-8 heures de la diminution des taux sanguins, avec un pic d'intensité se produisant dans la deuxième journée et s'améliorant de façon marquée le quatrième ou cinquième jour. Pour les substances avec une demi-vie plus longue (par exemple, diazépam), les symptômes peuvent ne pas se développer avant plus d'une semaine, avec un pic d'intensité au cours de la deuxième semaine, et diminuer de façon marquée au cours de la troisième ou quatrième semaine. Il peut y avoir des symptômes supplémentaires à long terme à un niveau beaucoup plus faible d'intensité qui persistent pendant plusieurs mois. Les symptômes de sevrage sont plus sévères et les risques d'échec et de rechutes plus fréquents lorsque la posologie prise est élevée et consommée depuis longtemps.

De nombreux protocoles existent pour arrêter les BZDs, prenant en compte la durée de traitement, la dose prise, et la consommation conjointe ou non d'autres drogues ou d'alcool (Ashton 1994). On peut procéder de deux manières : diminuer la posologie de manière progressive pendant quelques jours voire quelques semaines en fonction de la durée et posologie utilisée ou espacer les prises. Le meilleur moyen d'arrêter les BZDs est une réduction progressive (Voshaar et al. 2006) de 5 à 20% des posologies sur plusieurs semaines à plusieurs mois (Ashton 2002) (en 4 à 10 semaines habituellement mais au-delà si posologie élevée ou utilisation ancienne) avec un soutien psychologique et si besoin une médication adjuvante antidépressive. Il existe deux types de sevrage, ceux à bas dosage (en dessous d'un équivalent de 40 mg/jour de diazépam) qui peut se faire en un mois et ceux à haut dosage (en dessus de 40 mg/jour d'équivalent diazépam) où la décroissance de dose doit se faire sur huit mois avec une diminution rapide au début

de la cure puis un changement vers une BZD à demi-vie longue (Alexander et Perry 1991). La substitution vers une BZD à demi-vie longue pour faciliter le sevrage est confirmée par (Fatséas et al. 2006). Après quelques jours de stabilisation, une réduction de posologie par paliers de 25% est à adapter en fonction de chaque patient. Un sevrage doit toujours se faire avec l'accord du patient et un soutien psychologique en groupe ou individuel, ce qui augmente les chances de réussite et favorise le maintien de l'abstinence (Gosselin 2006) (Parr et al. 2009). Pour arrêter une BZD anxiolytique on peut passer par une BZD à demi-vie longue et fractionner de deux à quatre prises par jour pour diminuer l'apparition de ces symptômes en évitant les fluctuations plasmatiques. Durant certains sevrages à hautes doses des anticonvulsivants comme le lévétiracétam (Keppra®) ou la prégabaline (Lyrica®) soit utilisées pour éviter l'apparition de convulsions (Janhsen et al. 2015). Il a été prouvé que des injections de flumazénil (Anexate®) améliorent la réussite de sevrage et empêchent l'apparition de symptômes (Hood et al. 2014). Dans certains cas, une prise en charge spécialisée doit être faite : (HAS 2007) et (HAS 2013) Souvent le sevrage est fait en ambulatoire (Lader et al. 2009), mais une hospitalisation peut se faire lorsque la dose de BZDs quotidienne est supérieure ou égale à 20 mg de diazépam ou que le patient présente une co-dépendance (alcool, drogues), un risque de delirium ou d'épilepsie. Le prescripteur doit remettre en question sa prescription à chaque renouvellement, réévaluer le traitement et évaluer l'attachement du patient à la molécule. Le maintien de l'abstinence sur le long terme est de l'ordre de 13 à 27% lorsqu'il y avait une dépendance forte ou une co-dépendance avec l'alcool (Vorma et al. 2002).

D'après le Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-V (DSM-V) (Crocq et al. 2016), les critères de diagnostiques du sevrage aux BZDs sont :

- A. Arrêt (ou réduction) de l'utilisation de sédatifs, hypnotiques ou anxiolytiques qui a été prolongée.
- B. Deux ou plus des manifestations suivantes se développent de quelques heures à quelques jours après l'arrêt ou la réduction : hyperactivité neurovégétative (ex. transpiration, fréquence cardiaque supérieure à 100), tremblement des mains, insomnie, nausées ou vomissements, hallucinations ou illusions transitoires visuelles, tactiles ou auditives, agitation psychomotrice, anxiété, crises convulsives de type grand mal
- C. Ces signes ou symptômes causent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.
- D. Ces signes ou symptômes ne sont pas dus à une autre affection médicale et ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental incluant l'intoxication ou le sevrage d'une autre substance.

Un spécificateur est utilisé pour noter s'il y a présence d'hallucinations avec une conscience de la réalité intacte ou des illusions auditives, visuelles ou tactiles en l'absence d'un délirium. Des crises convulsives de type grand mal peuvent se produire chez 20 à 30% des personnes subissant un sevrage non traité de ces substances. Un délirium de sevrage est caractérisé par des perturbations de la conscience et de la cognition, avec des hallucinations visuelles, tactiles, ou auditives. Lorsqu'il est présent, un délirium de sevrage doit être diagnostiqué plutôt qu'un sevrage.

- **Tolérance** : elle est un symptôme de la dépendance, elle survient suite à une absorption régulière d'une molécule. Plus le traitement est utilisé à long terme et/ou à des posologies élevées, plus la tolérance peut s'installer. Il se produit une diminution progressive de l'effet thérapeutique recherché pour une même dose administrée. Dans ce cas il est nécessaire d'augmenter les doses pour obtenir de nouveau l'effet thérapeutique souhaité. C'est dans ce cas que souvent les médecins sont confrontés à une demande d'augmentation des doses. Il semblerait que chez un usager chronique, la tolérance ne mène pas à une augmentation des doses prescrites (Willems et al. 2013). L'alcool aussi est susceptible d'entraîner un phénomène de tolérance qui conduit à une augmentation des doses pour pouvoir ressentir à nouveau les mêmes effets qu'auparavant. Ce phénomène se produit à cause d'une désensibilisation des récepteurs GABA_A. Il y a une autorégulation du récepteur, par modification de l'expression génique et par la réduction de la synthèse des ARN messagers codant pour les sous-unités α_1 , α_2 , α_3 et aussi β , ce qui empêche les BZDs de se lier aux récepteurs (Landry et al. 2008). Le phénomène de tolérance semble être personne dépendante (Association nationale des enseignants de pharmacie clinique (France) 2012). La tolérance aux hypnotiques s'installe en quelques jours alors que celle aux anxiolytiques en quelques semaines d'utilisation régulière. Il a été prouvé que les phases du sommeil, après l'absorption pendant quelques semaines redeviennent au même stade qu'avant l'instauration du traitement. On parle même d'effet rebond. La tolérance aux anxiolytiques apparaît au bout de quelques mois, l'effet anxiolytique s'atténue au fur et à mesure et parfois même l'apparition d'effet rebond a lieu. Suite à une étude sur le sevrage des BZDs, il a été montré qu'une aggravation de l'anxiété pouvait se faire avec l'apparition de crises de panique et d'agoraphobie, ceci serait dû à la tolérance d'effets anxiolytiques couplé à l'apparition de symptômes de sevrage même pendant une présence d'utilisation (Ashton 2005). Il semblerait que cette tolérance touche 5% des consommateurs de BZDs (Soumerai et al. 2003). Il existe aussi une tolérance croisée entre les BZDs et d'autres molécules possédant des activités pharmacologiques comme l'alcool ou les barbituriques.

- **Effet rebond** : il se peut que les signes cliniques que l'on voulait apaiser en début de traitement réapparaissent de manière plus intense lors d'un arrêt brutal ou graduel d'une BZD (Ministère des Affaires sociales et de la Santé 2013). C'est une exacerbation du symptôme ayant motivé le traitement par une BZD ou une apparentée. Il y a soit un rebond d'anxiété soit un rebond d'insomnie. Il n'est pas rare, qu'après l'arrêt d'un somnifère que l'insomnie survienne de manière plus importante qu'auparavant avec un temps d'endormissement prolongé, perturbé et plus court qu'auparavant (Petursson 1994). Cet effet rebond est transitoire et ne dure qu'une ou deux nuits, mais il se peut qu'un patient rechute et reprenne son traitement à cause de l'apparition de cet effet. Ces symptômes d'insomnie ou d'anxiété peuvent apparaître après une utilisation brève ou prolongée (Kales et al. 1983) (Chouinard et al. 1983). Face à ces effets, le patient se persuade qu'il a toujours besoin de son traitement, ce qui l'empêche parfois de l'arrêter (Chouinard 2004). La prévalence de l'effet rebond est de 15 à 30%.
- Altérations des fonctions cognitives :
 - **Effets neuropsychiatriques** : difficultés de l'attention et de la concentration, troubles du comportement et de la mémoire et altération de l'état de conscience avec parfois de la violence. Peuvent être ainsi observés : aggravation de l'insomnie, cauchemars, agitation, nervosité, idées délirantes, hallucinations, état confuso-onirique, symptômes de type psychotique, désinhibition avec impulsivité, euphorie, irritabilité, amnésie antérograde et suggestibilité. Cet état peut s'accompagner de troubles potentiellement dangereux pour lui-même et pour autrui avec un comportement inhabituel, violent, notamment si l'entourage tente d'entraver l'activité du patient.
 - **Amnésie antérograde** : atteint la mémorisation à long terme et apparaît dans les heures qui suivent la prise, le risque s'accroît proportionnellement à la dose (Ashton 2002). Quelques heures après la prise de BZDs la mémorisation de nouvelles informations est perturbée, mais en revanche les données déjà enregistrées ne sont pas impactées. Cet effet serait présent jusqu'à l'élimination complète de la BZD par le corps (Ghoneim et Mewaldt 1990). On sait que la prise de BZDs ne joue pas sur la mémoire à court terme et la mémoire sensorielle. Elle joue surtout sur la mémoire explicite, et plus particulièrement la mémoire épisodique. Pour la mémoire implicite, les études ont prouvé des effets contradictoires, elle serait perturbée par la prise de lorazépam, mais pas par celle de diazépam et d'oxazépam (Stewart 2005). La durée et l'intensité de l'amnésie antérograde dépend de plusieurs critères : le dosage, la molécule utilisée, la voie d'administration (ex : le diazépam par voie IV crée une amnésie antérograde en 2-3 minutes alors que par voie orale elle apparaît au bout de 30-60 minutes) et les facteurs dépendants du patient rentrent aussi en compte (sexe, âge, poids). Cet effet peut survenir aux doses thérapeutiques et le risque augmente proportionnellement à la dose.

- **Risque de démence de type Alzheimer** : En 2012, le but était de savoir si les BZDs sont un facteur de risque de démence, si elles accélèrent le processus de démence, ou si ce sont les prodromes qui sont à l'origine de la prescription de BZDs. De multiples études sont menées pour savoir si les BZDs augmentent ou non le risque de démence. Toutes les études comportent de nombreux biais, car il est difficile de s'assurer qu'il n'y ait pas de premiers symptômes avant la mise sous BZDs. 7 études menées ont trouvé un risque d'augmentation de risque de démence chez les utilisateurs de BZDs. Une étude de cohorte en 2015 menée dans 3 villes de France chez 8240 sujets de plus de 65 ans suivis pendant 8 ans a mis en évidence 830 nouveaux cas de démence. Le risque d'apparition de démence suite à une consommation de BZD à demi-vie longue est augmenté de 60%, en revanche il n'a pas été montré de risque significatif pour des BZDs à demi-vie courte. Ce risque serait aussi présent pour la prise de n'importe quel autre psychotrope (Shash et al. 2016). L'unité INSERM 657 de Bordeaux a publié une étude franco-québécoise de type cas-témoins qui a montré un risque augmenté de 43 à 51% de développer une démence de type Alzheimer, ce risque est plus important lors d'une utilisation de plus de 6 mois et d'utilisation d'une BZD à demi-vie longue (Billioti de Gage et al. 2014). La même équipe avait déjà menée une étude de cohorte (PAQUID) sur 1 063 patients âgés en moyenne de 78 ans. Après 15 ans de suivi les personnes consommant des BZDs présentaient un risque 50% plus élevé de développer une démence par rapport à quelqu'un qui n'en a jamais pris. Il avait été montré que le risque était augmenté significativement chez les consommateurs « chroniques » (Billioti de Gage et al. 2012). Dix ans auparavant la même équipe lors d'une étude cas-témoins sur 3 777 sujets âgées de plus de 65 ans et suivi pendant 8 ans, avait déjà montré un risque augmenté de 70% de développer une démence, et principalement chez les plus anciens consommateurs (Lagnaoui et al. 2002). L'étude menée par le British Medical Journal renforce les craintes mais ne démontre pas formellement le lien entre les BZDs et Alzheimer (Billioti de Gage et al. 2014). Une étude conduite sur un échantillon de 105 725 sujets de plus de 60 ans, conclue à une association entre une consommation de BZDs et une démence qui augmente avec la durée du traitement et l'action des molécules (Gomm et al. 2016). Une étude de cohorte prospective 2011, menée par une équipe britannique de l'université de Cardiff sur 1 134 hommes suivi pendant 22 ans, a montré que parmi eux 9,1% des patients prenaient une BZD régulièrement sur une ou plusieurs périodes. Chez ces patients l'incidence de démence est 3,5 fois plus élevée que le reste de la cohorte (Gallacher et al. 2012). Deux autres études cas-témoins, taïwanaises, ont trouvé un risque de démence plus élevé (Wu et al. 2009) (Wu et al. 2011). Une utilisation prolongée à des durées supérieures aux doses recommandées et une utilisation de BZDs à élimination lente favorise le risque de démence. Mais de nombreuses études ont aussi démontré qu'il n'y avait pas lien entre l'apparition d'une

démence et la consommation de BZDs. Une étude de cohorte menée aux Etats-Unis sur 3 434 personnes de plus de 65 ans suivi pendant 7 ans, a montré qu'il y avait un risque légèrement plus élevé de développer une démence lors d'une consommation à faible dose mais qu'il ne se passait rien lors d'une consommation à des plus hautes (Gray et al. 2016). Une étude québécoise faite sur des femmes de plus de 65 ans avait trouvé une légère augmentation de développer un risque de démence suite à une détérioration cognitive de 50% mais les résultats ne se sont pas montrés significatifs (Lagnaoui et al. 2008). Une autre étude cas-témoins sur 26 459 personnes de plus de 65 ans suivi pendant 8 ans, a aussi montré qu'il n'y avait pas de risque de développer une démence de type Alzheimer suite à la prise de BZDs (Imfeld et al. 2015). Une étude a même montré que la prise de BZDs pourrait protéger de l'apparition de la démence de type Alzheimer (Fastbom et al. 1998). En effet, on estime que 46,8 millions de personnes dans le monde vivent avec une démence, ce chiffre devrait doubler tous les 20 ans avec la croissance mondiale et le vieillissement de la population. On devrait atteindre 74,7 millions en 2030 et 131,5 millions en 2050 (Alzheimer's Disease International 2015). Etant donné qu'il n'existe pas de traitement efficace sur la démence, la recherche sur les facteurs favorisant son apparition est essentielle. Aucune de ces études n'a prouvé par quel mécanisme la prise de BZDs pourrait augmenter le risque de développer une démence.

- Réaction paradoxale : ou encore effets de désinhibition, consistent à la survenue d'effets inverses de l'effet thérapeutique escompté avec parfois des passages à l'acte soudains. Un symptôme tel que : anxiété, insomnie, agitation, irritabilité, agressivité avec violence, confusion, hallucinations qui peut apparaître dès la première prise et de manière imprévisible, souvent cette réaction est accompagnée d'amnésie antérograde (Saïas et Gallarda 2008). En fonction des études, la prévalence est très variable, de 0,25% à 20%, entre 6% à 20% de possibilité d'apparition pour des patients traités pour troubles anxieux (Bramness et al. 2006), et à 58% pour des patients « borderline » (patients présentant des troubles entre la psychose et la névrose). Cet effet est majoré par la prise concomitante d'alcool. Cette réaction est expliquée par la potentialisation des récepteurs GABA par les BZDs au cœur du système limbique ce qui inhibe les neurones sérotoninergiques. Les réactions paradoxales peuvent s'exprimer par une agitation clastique, une désinhibition comportementale, une hétéro ou auto-agressivité. Ce comportement survient surtout chez des patients pathologiques, antisociale ou « borderline », lors d'un usage à des fins toxicomaniaques ou abusifs (Michel et Lang 2003). Ces réactions sont rares mais sont favorisées par l'utilisation concomitante avec l'alcool, avec certains traits de la personnalité et certaines co-morbidités psychiatriques (Jones et al. 2011). La prévalence des réactions paradoxales serait de 1% (Kirkpatrick et al. 2016) et pourrait jusqu'à 24% avec l'alprazolam

(O'Sullivan et al. 1994). Sous flunitrazépam le risque était de 6%. Une dépression peut se mettre en route avec des comportements agressifs pouvant parfois conduire à l'acte tel qu'un suicide ou encore un acte criminel. La personnalité sous-jacente de chaque patient est un facteur important dans ces effets paradoxaux. Des patients ayant déjà connu des épisodes d'agressivité avant même la prise de BZDs sont plus à même de réitérer ces actes lors de la prise d'une BZD. Chez des patients ayant une instabilité émotionnelle avec des périodes récurrentes d'anxiété et de dépression avec des comportements parfois violents il a été montré que sous alprazolam il y avait une augmentation du risque de survenue de ces effets paradoxaux. Une étude a montré que la prise de diazépam (Valium®) pouvait engendrer une incapacité à reconnaître des émotions et donc à gérer ses émotions et à avoir un comportement approprié. En effet, 6 affiches étaient présentées aux utilisateurs de diazépam (Valium®), représentant la joie, la colère, le dégoût, la peur et la surprise, il a été montré que les personnes avaient des difficultés à reconnaître la colère alors que les 5 autres émotions étaient reconnues sans difficultés. En exerçant une action inhibitrice grâce au GABA, les BZDs réduisent l'activité sérotoninergique et mettent en place des réactions paradoxales avec la survenue de comportements agressifs. Les molécules les plus impliquées dans ces réactions paradoxales sont l'alprazolam, le diazépam, le chlordiazépoxyde, le midazolam, l'oxazépam, le triazolam et le flunitrazépam. Même si l'incidence de ce type d'effet indésirable est faible, sa gravité est maximale ; le passage à l'acte fait donc l'objet d'une attention clinique importante. Il faut être encore plus vigilant chez les patients ayant des prédispositions à ces phénomènes.

- Altérations des fonctions psychomotrices :
 - **Troubles de la vigilance** : allant de la somnolence qui est l'effet secondaire le plus fréquent (Onda et al. 2015), à la sédation profonde. La sédation est obtenue après la prise de sédatif qui a un effet déprimeur sur le système nerveux central ce qui déclenche une somnolence, une relaxation, une diminution de l'anxiété, une réduction des réflexes et de la respiration. Tous les médicaments considérés comme anxiolytique, somnifère, tranquillisant, déprimeur sont des sédatifs (Rang et Dale 2011). Une sédation excessive, avec une sensation de pesanteur et de dysphorie peut être ressentie par les patients après la prise d'une BZD, il y a un ralentissement des processus cognitifs et d'exécution de tâches psychomotrices (Buffett-Jerrott et Stewart 2002). Dans certains cas il y a un trouble de l'élocution et une désorientation. Cet effet peut être un effet recherché en cas d'insomnie, mais est indésirable pour traiter une anxiété. Grâce à la tolérance aux BZDs qui se fait au fur et à mesure de la prise, la sédation s'estompe. Cette sédation engendre des risques chez la personne âgée. La consommation concomitante avec de l'alcool majore cet effet (Lader 2014). L'effet sédatif combiné à l'usage d'alcool, de méthadone, d'autres neuroleptiques augmentent le risque léthal à forte dose (Teboul et Chouinard 1990) (Teboul et Chouinard 1991). Les troubles peuvent se présenter avec des troubles

de la coordination motrice, une sensation vertigineuse ou ébrieuse, troubles visuels, altérations cognitives et psychomotrices, voire état confusionnel, tous ces symptômes sont similaires à ceux des effets de l'alcool. On peut retrouver aussi un trouble de la coordination, dystonie, troubles de la concentration (Barker et al. 2004) : en effet la prise de BZDs diminue les capacités d'attention (Buffett-Jerrott et Stewart 2002). La prise de BZDs va affecter la concentration et l'exécution d'une tâche attentionnelle comme trouver un chiffre, une lettre ou un symbole dans une liste. Elle va aussi affecter la concentration et la vigilance d'une tâche particulière comme écouter une liste de mot et être capable de dire lesquels ont été dit deux fois. Il y a aussi une grande difficulté à l'encodage d'une tâche attentionnelle programmée comme écouter plusieurs sons et pouvoir dire combien de sons ont été entendus. La capacité de passer d'une tâche à une autre sans être troublé est aussi affectée, on parle de flexibilité attentionnelle.

- **Chute** : le risque de chute est important et plusieurs études ont pu montrer la place des BZDs dans les chutes rencontrées chez la personne âgée (Uhart et al. 2012) . Les chutes peuvent provoquer des fractures, notamment de la hanche, pour les personnes âgées il est difficile de s'en remettre et ceci peut parfois conduire jusqu'au décès (Wang et al. 2001). Les personnes âgées sont les plus exposées au risque de chute suite à de nombreux facteurs de risques : co-morbidités (arthrose, diabète, maladies cardiovasculaires, démence), viennent s'ajouter des modifications physiologiques liées à l'âge (un ralentissement moteur, une baisse de l'acuité visuelle et auditive), de l'hypotension dû à une polymédication mais aussi des modifications hépatiques et rénales. Chez la personne âgée, le métabolisme est ralenti et il y a plus facilement une accumulation des doses que chez un adulte jeune. Le risque de chute est causé par l'effet de sédation et par l'effet myorelaxant qui entraîne un relâchement musculaire. Une étude norvégienne a démontré que la consommation de n'importe quelle BZD augmente le risque de fracture de la hanche chez le sujet âgé (Bakken et al. 2014). Plusieurs études ont montré que le risque de chute était augmenté lors de prise de BZD à demi-vie longue, près de 50% chez les utilisateurs chroniques (Ray et al. 1987) (Cumming et Le Couteur 2003). L'association de plusieurs psychotropes augmente ce risque d'un facteur 2 à 4 le risque de chute (Berdot et al. 2009) (Chang et al. 2011). Il semblerait que ce risque soit plus important chez les femmes (Rossat et al. 2011). Il semblerait que les chutes dues aux BZDs augmentent la mortalité (Hartikainen et al. 2007). Pour éviter ces problèmes de prescription inadaptée, la HAS a mis en place une fiche de modalités d'arrêts chez le sujet âgé (HAS 2007).
- **Accident de la Voie Publique (AVP)** : du fait de leur action sédative et leur induction de ralentissement psychomoteur avec une diminution des capacités à répondre en cas d'urgence, les BZDs augmentent le risque d'accident de la route de 60 à 80%, d'où la

nécessité de la présence d'un pictogramme de niveau 3 (Code de la Santé Publique 2017). D'après l'observatoire européen des drogues et des toxicomanies de 2014, les études épidémiologiques montrent que les conducteurs ont un risque accru d'être impliqué dans un accident de la route après avoir consommé une BZD, sans aucune distinction en fonction de la molécule utilisée (Griffiths et al. 2014). Les méta-analyses montrent une augmentation de 60 à 80% du risque d'accidents (Dassanayake et al. 2011). Le risque d'AVP est associé à l'utilisation de BZD à demi-vie longue, aux premières semaines d'utilisation et à l'augmentation des doses (Smink et al. 2010). Une autre méta-analyse montre que la prise de BZDs entraîne une altération des capacités de conduite supérieure ou égale à celle observée avec un taux sanguin d'alcool de 0,5g/L, aussi bien chez le sujet jeune ou le sujet âgé, avec des effets plus marqués chez les femmes (Schulze et al. 2012). Une étude française n'a pas montré de lien significatif entre l'utilisation de zolpidem à dose recommandée et les AVP (étude menée en 2005 et 2008). Cette étude comparant les conducteurs responsables aux conducteurs non-responsables, a permis d'estimer à 1,03% la part attribuable aux BZDs de l'ensemble des accidents de la route survenant en France (Orriols et al. 2011). Il semblerait que les jeunes conducteurs et les personnes âgées de plus de 60 ans soient plus à risque que les autres (Longo et al. 2000). Il est indispensable, avant l'instauration du traitement d'informer le patient des risques lors de la conduite et lors d'utilisation de machines. En effet, la prise de zolpidem le soir, peut entraîner une baisse de vigilance pouvant conduire à des accidents de la route (Prescrire 2013), même si lors de sa mise sur le marché il avait été distingué des autres BZDs comme mettant en avant une demi-vie courte et donc une absence d'effet sur la vigilance au réveil. En effet en 2013, la Food and Drug Administration (FDA) a signalé que chez certains patients, les concentrations sanguines résiduelles le lendemain matin d'une prise dans la soirée sont suffisamment élevées pour induire des défauts de vigilance et avoir des conséquences néfastes sur des activités telles que la conduite d'un véhicule, surtout chez les femmes. Il est estimé que 10 à 15% des femmes ont un niveau de zolpidem dans le sang qui altère la conduite automobile huit heures après la prise du somnifère comparativement à 3% des hommes. Une étude recommande donc de diviser par deux la dose prescrite chez la femme.

- Dépression respiratoire : en agissant en tant que dépresseur du système nerveux central, le risque de décès par dépression respiratoire est augmenté (Shalansky et al. 1993). En cas de surdosage, une somnolence peut aller jusqu'au coma, accompagnée d'une hypotension et d'une dépression respiratoire. Le risque vital est limité sauf en cas de polyintoxication avec d'autres dépresseurs du SNC. Il est donc conseillé de ne consommer pas ces BZDs avec d'autres dépresseurs respiratoires comme les opioïdes ou l'alcool (Food and Drug Administration, U.S. Department of Health and Human Services 2016). La prise de BZDs

peut accentuer un syndrome d'apnée du sommeil (SAS) pour les mêmes effets dépresseurs respiratoires.

- Réaction cutanée (plus particulièrement avec le clonazépam) : éruptions cutanées, prurigineuses ou non, avec possiblement des démangeaisons

Une mortalité accrue a été mise en évidence lors d'une utilisation chronique d'hypnotique et/ou d'anxiolytique (Kripke et al. 1998) (Belleville 2010). Il semblerait qu'une utilisation d'hypnotique, serait équivalent au fait de fumer 1 à 2 paquets de cigarettes par jour (Kripke 2000). Certaines études montrent que la prise de BZDs augmente le risque de cancer, notamment hépatique, rénal, de la prostate et de la vessie (Kao et al. 2012). Le risque serait augmenté de 35% chez des consommateurs de hautes doses (Kripke et al. 2012) (Kao et al. 2012). En revanche, après l'exclusion de certains facteurs, d'autres études ne montrent pas de résultats aussi nets (Charlson et al. 2009) (Hausken et al. 2007). Les études n'arrivent pas à montrer de lien de cause à effet. En effet, il existe des effets potentiellement létaux, comme des troubles dépressifs, une conduite ébrieuse, des dépressions respiratoires et probablement des cancers mais ce dernier reste à prouver (Kripke 2016) (Amarasuriya et al. 2012).

1.1.7. Mésusage, abus, détournement

Les enquêtes décrites dans ce chapitre permettent aux autorités de pouvoir mettre en place des restrictions et de réduire au maximum cet usage. Certains détournements connus ont mené des modifications ou à l'arrêt de la commercialisation de certains médicaments.

En 1980, le témazépam sous forme de capsule liquide, était injecté dans les veines par des toxicomanes, en plus des opiacés, ce qui a conduit au changement de formulation en comprimés.

En 1990 de nombreux cas de mésusage ont été découverts, le flunitrazépam, pris par voie orale, mais aussi par voie nasale et intraveineuse par les toxicomanes. Beaucoup d'usages détournés (vols, falsifications d'ordonnances), trafic, dépendance, abus ont eu lieu. Il a été utilisé à des fins de soumissions chimiques souvent associé à de l'alcool, lors de viols ou d'autres violences. Etant donné ses propriétés amnésiantes importantes il était facile d'avoir un effet amnésiant à court terme. Plusieurs restrictions ont été mises en place : diminution des conditionnements et des indications, en 1998, ajout d'un colorant bleu à la formulation pour pouvoir pour permettre un repérage visuel lors d'une tentative de soumission chimique suite à des abus, mésusage et usage détourné. En 2001, sa prescription doit se faire en toutes lettres sur une ordonnance sécurisée et sa prescription est limitée à 14 jours avec un fractionnement de 7 jours. Mais en 2013, malgré ces dispositions, le laboratoire Roche décide d'arrêter sa commercialisation et le produit est retiré du marché.

En 2004, les RCP sont harmonisés et comportent tous le terme de « pharmacodépendance ».

En 2011, le clorazépate dipotassique (Noctran®) est retiré du marché.

Pendant ce temps, le clorazépate dipotassique (Tranxène®) a connu des restrictions suite à la connaissance de son détournement par les enquêtes d'addictovigilance. Sa prescription est limitée à 28 jours avec une ordonnance sécurisée pour le 20 mg classé en assimilé stupéfiant et un arrêt de commercialisation pour le 50 mg.

Le clonazépam, prescrit dans 90% des cas hors-AMM en tant qu'antidouleurs fait l'objet d'un usage détourné, présent dans les trafics et utilisé dans les soumissions chimiques. Un colorant bleu est ajouté pour détecter la présence du médicament en cas de soumission chimique. Son conditionnement passe de 40 à 28 comprimés. Depuis 2011, sa prescription suit les règles des stupéfiants et doit se faire sur une ordonnance sécurisée. En 2012, sa prescription est réservée à une prescription annuelle par un neurologue ou pédiatre et est limitée à 28 jours. En effet, son AMM est la suivante : traitement des épilepsies généralisées, des épilepsies partielles et traitement d'urgence de l'état de mal épileptique (solution injectable). Suite à la mise en place

de ces mesures réglementaires sa consommation a diminué de 84% en 5 ans (de 2010 à 2015) (ANSM 2011). Mais malgré ces précautions, l'enquête des Observations des Psychotropes et Produits Illicites Détournés de leur Usage Médicamenteux (OPPIDUM) de 2012 met toujours en avant cette molécule en 2ème position des ordonnances volées, c'est seulement en 2014 que les ordonnances falsifiées sont deux fois moins importantes (ANSM et CEIP 2014).

En avril 2013, le flunitrazépam (Rohypnol®) est retiré du marché pour cause d'abus et d'usage détourné, sous forme de trafic et de soumission chimique (ANSM 2013a).

En juillet 2013 le tétrazépam (Myolastan®) est lui aussi retiré pour cause de ses effets indésirables cutanés importants (ANSM 2013e).

En janvier 2014, le triazolam (Halcion®) est retiré du marché à cause de ses fortes propriétés amnésiantes et des excès de violence qu'il pouvait engendrer.

En juin 2015, la HAS publie une fiche mémo pour prendre en charge l'arrêt des BZDs en médecine ambulatoire (HAS 2015) (Annexe 6).

En avril 2017, l'ANSM, déclare que le zolpidem (Stilnox®) doit être prescrit sur une ordonnance sécurisée en toutes lettres, en raison de son usage détourné et abusif dans des cas de soumissions chimiques, d'usage récréatif et d'injections de produit. Sa prescription est limitée à 28 jours (ANSM 2017).

Mésusage et risque de dépendance

Plusieurs usages posent problèmes lors de la prise de BZDs, en effet cette famille de médicaments peut être consommée par anticipation, de peur de ne pas dormir ou d'être angoissé. Il se peut aussi que le médicament soit prêté par un membre de l'entourage et que la prise se fasse sans aucun contrôle et analyse médicale. Souvent aussi, ces molécules sont utilisées de façon récréative, et parfois même en combinaison avec de l'alcool, ce qui fait courir des risques importants et des utilisations dans des situations délicates.

Les BZDs ont un effet renforçateur sur le système de récompense. Ce système est activé lorsque le sujet est face à une situation agréable. Lorsque ce système est activé de façon artificielle, ici médicamenteuse le sujet ne ressent plus le besoin de se tourner vers des activités agréables, sociales ou personnelles. Il met toute son énergie dans la recherche de consommation du produit. C'est le cas avec les BZDs, en effet elles procurent un sentiment de mise à distance des problèmes, alors que ceux-ci sont toujours présents, et que seuls les symptômes sont apaisés. Pour un patient dépressif, la prise de toxique est une tentative pour lui de repousser ses sensations de mal-être. Ce qui peut être efficace sur le court terme, mais

un échec sur le long terme. Chez les consommateurs de BZDs il existe souvent une dimension dépressive à laquelle le sujet n'arrive pas à faire face. La molécule va agir comme anesthésiant, voire comme un médicament « anti-pensées ». Lors de la prise de drogue, ou de BZDs ici, l'effet renforçant est le ressenti rapide d'un effet agréable, ce qui pousse le sujet à y retourner, et donc à développer et entretenir son addiction. Avec les BZDs ce sentiment de « bien-être » arrive rapidement, l'effet renforçant se retrouve tout aussi bien avec l'alcool et son effet euphorisant. Ce sentiment de bien-être intense vient renforcer le plaisir du sujet qui est apporté par une substance psychoactive. Ce qui l'amène à le consommer, parfois le surconsommer et il n'arrive plus à s'en détacher.

De nombreux patients se procurent des BZDs par un réseau illicite, en plus de leur prescription habituelle, ce qui augmente les dangers.

D'après le rapport Tendances Récentes et Nouvelles Drogues (TREND) de 2010, les BZDs sont les médicaments les plus détournés de leur usage dans la population toxicomane (Cadet-Tairou et al. 2010). Il existe un marché parallèle en dehors du parcours de soin concernant les BZDs.

Le mésusage, l'usage détourné, l'abus ou l'usage à visée toxicomaniaque peut entraîner plus facilement une dépendance. Il est plus facile et peu coûteux de se procurer des BZDs plutôt que de la cocaïne ou de l'héroïne. Les BZDs peuvent être consommées dans un but toxicomaniaque à la recherche d'un effet euphorisant, notamment lorsqu'elles sont prises en « shoot », ou pour contrer l'effet de descente après la prise de cocaïne ou d'amphétamines mais aussi pour potentialiser les effets d'opiacés et notamment de la méthadone (O'brien 2005). Les BZDs sont recherchées par les toxicomanes, notamment pour l'association BZD-opiacés-alcool qui pris ensemble, potentialisent les effets de chacun avec une levée des inhibitions, euphorie, délires hallucinatoires. L'association BZD-cocaïne est aussi très recherchée pour diminuer l'effet anxiogène de la cocaïne.

Chez les adolescents dans un milieu festif et marginal, ce sont les BZDs qui arrivent en tête des médicaments détournés et mésusés, puis viennent les antiparkinsoniens.

Les BZDs sont une classe de médicaments largement utilisée et faisant l'objet d'abus et de mésusage dans le monde entier. La recherche étendue autour de leur structure chimique a apporté une grande variété de molécules actives qui n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché et qui sont reprises par les e-boutiques vendant les nouveaux produits de synthèse, sous le nom générique de « designer benzodiazepines » (Moosmann et Auwärter 2018).

Abus, usage détourné

Il existe des usages détournés qui se reconnaissent suite à la demande répétitive de prescriptions, un approvisionnement par l'intermédiaire de fournisseurs étrangers ou via internet, l'obtention de fausses ordonnances, l'utilisation de fortes doses et parfois une simulation de symptômes pour se voir prescrire cette classe médicamenteuse. D'autres facteurs montrent qu'un abus de consommation a lieu : une apparition d'un effet paradoxal avec une agitation psychomotrice, troubles de la mémoire et de l'attention, concentration et désorientation, intoxication précoce avec une ataxie, dysarthrie et nystagmus et une perte d'appétit (Linsen et al. 1995).

Le réseau d'addictovigilance a mis en évidence une utilisation problématique des BZDs avec un usage abusif ou détourné par les toxicomanes et un risque d'usage criminel à des fins de soumission chimique. Les enquêtes suivantes sont menées par le CEIP.

Le Programme d'Observation des Pharmacodépendances En Médecine Ambulatoire (**OPEMA**) est une enquête qui recrute des médecins généralistes pour inclure tout patient vu en consultation pour un motif lié à un abus ou une dépendance, durant la période de l'enquête, et/ou présentant des signes d'abus ou de dépendance à un produit illicite, à un médicament psychotrope ou sous traitement de substitution. En 2015, les 3 BZDs en tête du classement par indicateurs de détournement sont l'oxazépam (1^{er} pour une souffrance à l'arrêt), le zolpidem (1^{er} pour une dose > AMM) et le diazépam (1^{er} pour abus/dépendance) en médecine générale. Sachant que les plus consommées sont l'oxazépam (18%), bromazépam (14%) et l'alprazolam (14%). Sur 1 040 inclusions, pour 9% d'entre eux, leur première substance psychoactive consommée (hors tabac et alcool) était une BZD. Parmi ces 1 040 patients, la première substance ayant entraîné une dépendance (hors tabac) était pour 6% d'entre eux les BZDs, et pour 5% d'entre eux l'alcool (ANSM et Centre d'Addictovigilance PACA-Corse 2015).

L'enquête **OPPIDUM** est un dispositif de pharmacosurveillance et de veille sanitaire sur les substances psychoactives. Elle recense les consommations de substances psychoactives prises la semaine précédant l'enquête sur une population à potentiel d'abus ou de dépendance dans des structures spécialisées de prise en charge des addictions telles que les Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues (CAARUD), les Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA) et les milieux pénitentiaires. En 2018, sur les 5 412 sujets inclus, 10% d'entre eux ont consommé une substance par voie intraveineuse, parmi c'est 10%, 39% sont des médicaments et notamment du zolpidem, de l'oxazépam et du diazépam (ANSM et Centre d'Addictovigilance PACA-Corse 2018). En 2015, d'après l'enquête OPPIDUM, les molécules les plus consommées par les patients consultant en structures spécialisées sont l'oxazépam, le diazépam et le

zopiclone. Le clonazépam est toujours la BZD la plus détournée, malgré qu'elle soit la moins consommée. Est considéré comme détournement une souffrance à l'arrêt de la substance, des cas d'abus et de dépendance, l'obtention illégale et une dose consommée deux fois supérieure à celle recommandée dans l'AMM (ANSM et CEIP et d'Addictovigilance PACA-Corse 2015). A noter que la consommation problématique de l'oxazépam augmente. Elle est de plus en plus citée au sein des enquêtes (5 indicateurs de détournement dans OPPIDUM en 2015 contre 1 en 2012 et 4 indicateurs dans OPEMA en 2015 contre 3 en 2012). Les BZDs sont les substances psychoactives les plus consommées dans ces structures après les traitements substitutifs oraux.

L'enquête sur les Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible (**OSIAP**) contribue à l'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance des médicaments grâce à la surveillance et au recueil des ordonnances suspectes identifiées par les pharmaciens d'officine. Les BZDs-like, zolpidem et zopiclone, occupaient en 2009 respectivement le premier et le onzième rang des actifs détournés en 2009 (AFSSAPS et CEIP 2009). En 2018, pour la première fois depuis des années, le zolpidem passe en 5^{ème} position et n'est plus le médicament le plus cité. Sur les 10 premières molécules figurant dans la liste des principes actifs les plus détournés à visée toxicomane de l'enquête OSIAP, 4 sont des BZDs. Les BZDs les plus présentes, bien derrière les spécialités antitussives de codéine sont : zolpidem, alprazolam, zopiclone et bromazépam (ANSM et CEIP 2018). L'enquête OSIAP montre que la proportion de citations concernant le zolpidem a baissé depuis l'entrée en vigueur de la réglementation, passant de 37% entre 2014 et 2016 à 24% en 2017. Une plus forte proportion d'ordonnances sécurisées falsifiées est rapportée depuis le changement de réglementation. Une hausse de la proportion d'OSIAP de zopiclone et de lormétazépam a été observée en 2017.



Figure 6 : Evolution du top 10 des médicaments cités depuis 2015 (ANSM et CEIP 2018)

Usage criminel, soumission chimique

La soumission chimique se définit comme l'administration à des fins criminelles (viols, actes de pédophilie) ou délictuelles (violences volontaires, vols) de substances psychoactives, à l'insu de la victime ou sous la menace (LeBeau et Mozayani 2014). Depuis 2003, l'ANSM a mis en place une enquête nationale afin d'obtenir des données exhaustives sur les cas de soumission chimique. En 2017, 462 cas ont été rapporté (soit 36% de plus qu'en 2016). Les BZDs sont retrouvées dans 41% des cas de soumission chimique vraisemblables (contre 57% en 2013). Le zolpidem est suivi du diazépam (en hausse), du bromazépam et du zopiclone (en hausse). Le clonazépam persiste encore mais dans de faible proportion (ANSM et CEIP-A Ile-de-France 2017).

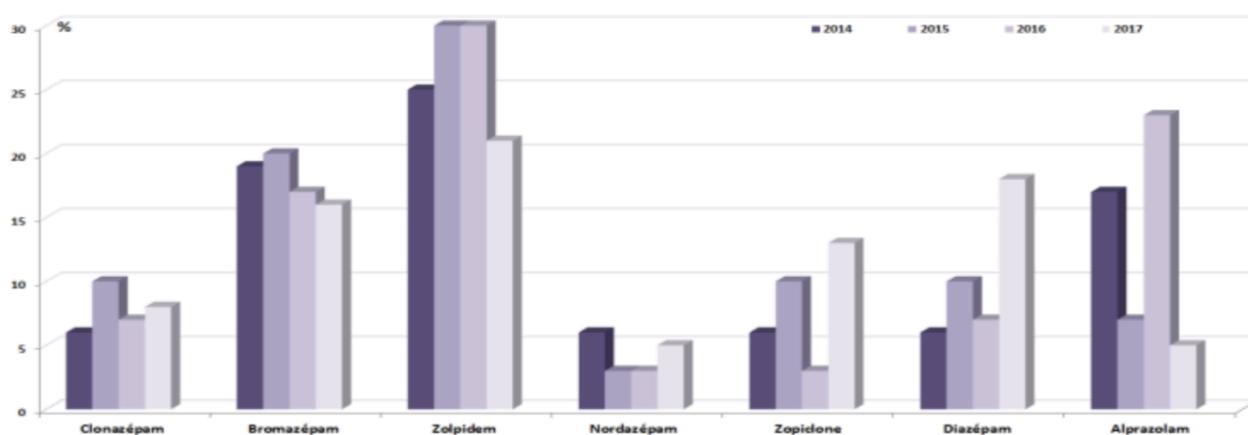


Figure 7 : Répartition des benzodiazépines utilisées dans des soumissions chimiques vraisemblables (ANSM et CEIP-A Ile-de-France 2017)

Intoxications

Une intoxication aiguë peut être reconnue grâce à l'apparition de certains troubles du comportement : euphorie et désinhibition, apathie et sédation, méchanceté ou agressivité, labilité de l'humeur, altération de l'attention, amnésie antérograde, altération des performances psychomotrices, interférence avec le fonctionnement personnel. Simplement certains signes peuvent être démonstratifs : démarche ébrieuse, difficulté à se maintenir debout, discours bredouillant, nystagmus, abaissement de l'état de conscience (stupeur, coma), lésions érythémateuses de la peau ou ampoules. Ces signes peuvent être accompagnés d'une hypotension, d'une hypothermie et d'une dépression du réflexe de la déglutition (1994). Une intoxication par BZDs, dans un but suicidaire ou autre, peut mener à des complications telles que des traumatismes, des fausses routes dues aux vomissements, delirium tremens, convulsions et parfois coma, notamment lors de prise concomitante avec de l'alcool (1994).

Les nombreux dangers liés à leur utilisation justifient notre étude, en effet, les conséquences de leur utilisation en concomitance avec de l'alcool ne fait qu'aggraver les problèmes. C'est pour cela que nous avons fait le choix de connaître le point de vue des patients consommateurs concernant ces molécules. Finalement, la connaissance de ces molécules est très présente au sein des professionnels de santé mais qu'en est-il des opinions et des représentations des patients ? Les patients ont-ils conscience des risques qu'ils prennent ? Ont-ils déjà entendu parler de potentiels effets néfastes sur leur santé et les ont-ils déjà ressentis ?

1.2. L'alcool

1.2.1. Généralités

L'alcool, ou éthanol, est absorbé par voie digestive, principalement au niveau de l'intestin grêle (duodénum et jéjunum proximal) et plus faiblement au niveau de l'estomac. Il passe ainsi rapidement dans le sang. Le pic sérique de l'alcool arrive 30 à 90 minutes après l'ingestion : 45 minutes si l'alcool est consommé à jeun, et au bout de 90 minutes au cours d'un repas.

Son métabolisme est essentiellement hépatique, via trois voies métaboliques. La principale est une oxydation par l'enzyme appelée alcool déshydrogénase, dont résultent l'acétaldéhyde et le cofacteur enzymatique nicotinamide adénine dinucléotide réduit en nicotinamide adénine dinucléotide hydrogéné. La deuxième, particulièrement active en cas de consommation chronique, est celle des monooxygénases à cytochrome P450 CYP2E1. Enfin, la troisième voie est celle de la catalase peroxysomiale, également mise en route en cas d'éthylisme chronique. Dans tous les cas, il y a une production d'acétaldéhyde qui est le métabolite toxique de l'éthanol (à l'origine de maux de tête), qui est oxydé en acétate puis en acétyl-CoA par l'aldéhyde déshydrogénase. L'alcool est ainsi éliminé par le foie à 95% et le reste par les reins, la peau, les poumons et la salive. Au total, l'élimination de l'alcool est très variable d'un sujet à l'autre, de 0,15g/l/h à plus de 20g/l/h suivant son état hépatique, suivant son degré d'exposition chronique à l'alcool, mais aussi suivant son sexe, les femmes métabolisant plus lentement l'alcool en particulier du fait d'un métabolisme hépatique moins efficient.

L'alcool est distribué dans tout l'organisme, notamment au niveau du cerveau et du liquide céphalo-rachidien car il diffuse librement à travers la barrière hémato-encéphalique. De même, il passe facilement la barrière hémato-placentaire chez la femme enceinte, et se retrouve ainsi chez le fœtus.

Au niveau neurologique, l'alcool, puissant psychoactif, interagit avec de très nombreux récepteurs et neuromédiateurs, en particulier le glutamate, la dopamine, la sérotonine, la noradrénaline et le GABA. Plus précisément, au niveau du SNC :

- les **récepteurs GABA_A** : il est le principal neurotransmetteur inhibiteur du SNC, il est la principale cible de l'éthanol. La consommation aiguë augmente la transmission gabaergique lors de la fixation de ses récepteurs. Lors d'une consommation chronique, il y a une altération du récepteur GABA_A par diminution de l'activité des canaux chlores. L'affaiblissement du récepteur GABA_A favorise la tolérance et la dépendance physique. La transmission gabaergique entraîne une dépression du SNC et est responsable de la désinhibition. Les effets déprimeurs sont responsables d'un possible coma éthylique. Une désensibilisation des récepteurs GABA_A entraîne des tremblements, transpiration, crises d'épilepsie et delirium tremens lors d'un sevrage brutal. L'alcool augmente la libération de GABA qui

inhibent les cellules de Purkinje et qui sont responsables des troubles moteurs comme une désynchronisation des mouvements.

- les **récepteurs glutamatergiques** N-méthyl-D-aspartate (NMDA) : en tant que neurotransmetteurs excitateurs. La consommation aiguë d'alcool inhibe l'activation des récepteurs NMDA, et il y a une diminution de la transmission glutamatergique excitatrice. Lors d'une consommation chronique, il y a une augmentation des récepteurs NMDA au glutamate afin de compenser cette réduction de la transmission. L'augmentation des récepteurs serait responsable de la dépendance physique à l'alcool, et serait responsable du syndrome de sevrage.

La prise aiguë d'alcool entraîne une diminution de la transmission glutamatergique (NMDA) et une potentialisation de la réponse GABAergique (récepteurs GABA_A). Il y a donc des effets déprimeurs du système nerveux central, comme les BZDs, avec des effets anxiolytiques, sédatifs et une désinhibition. On peut aussi retrouver des effets excitateurs et neurotoxiques.

La prise chronique d'alcool entraîne une tolérance, en effet il y a une hypersensibilité des récepteurs NMDA (donc augmentation du stock de glutamate) et une désensibilisation des récepteurs GABA_A (donc diminution du stock de GABA).

- la **dopamine** : impliquée en tant que principal responsable de la dépendance. La consommation aiguë augmente le nombre de neurones dopaminergiques dans le cerveau. La dopamine est l'hormone du plaisir dans le système méso-cortico-limbique.
- les **récepteurs opioïdes** (endorphines) : l'alcool agit sur le système opioïde endogène et stimule la libération d'endorphines, qui augmente la libération de dopamine. L'effet dysphorique est exercé en stimulant les récepteurs cérébraux aux endorphines et en augmentant la libération de dopamine, la balance entre les deux fait que l'on a l'alcool triste, l'alcool mauvais ou l'alcool joyeux.
- les **récepteurs nicotiques** : augmentent l'affinité des récepteurs nicotiques de l'acétylcholine pour l'acétylcholine. Leur activité est augmentée par l'éthanol.
- les **récepteurs sérotoninergiques**

La consommation d'alcool agit également sur le cervelet, induisant une perte d'équilibre, vertiges lors d'une atteinte du système vestibulaire de l'oreille interne qui contrôle l'équilibre postural, statique et dynamique. Lors de prise d'alcool il va y avoir une diminution de la substance gélatineuse englobant la cupule, elle va donc pouvoir se déplacer librement et devient sensible aux rotations de la tête.

Au niveau digestif l'alcool induit de très nombreux effets, en particulier aux niveaux hépatique et pancréatique ; il altère la muqueuse gastrique et augmente la libération d'acide, ce qui peut donner des maux d'estomac et des nausées.

Par suppression de la libération de vasopressine produite par le cerveau qui envoie des signaux aux reins les obligeant à retenir le liquide, l'alcool entraîne donc une augmentation de la miction et une perte excessive de liquide, ce qui conduit à une déshydratation légère.

L'unité de mesure utilisée en France pour quantifier la consommation d'alcool est le « verre standard », qui correspond à une quantité d'alcool pur de 10 grammes.



Figure 8 : Equivalence en verre standard d'alcool (Alcool Info Service)

Il existe de multiples marqueurs biologiques utilisés dans le dépistage de l'alcool ou dans le suivi d'une alcoolisation chronique, même si aucun marqueur n'est réellement spécifique de l'alcool :

- Gamma Glutamyl Transférase est une enzyme présente dans le rein, le foie, le pancréas, est d'origine hépatique. Une consommation régulière d'alcool peut entraîner une augmentation de ces gamma G.T. Lors d'un arrêt de consommation, généralement il y a une diminution de cette enzyme de 50% tous les 10 à 15 jours (N : < 55 UI/L chez l'homme et < 38 UI/L chez la femme).
- Les transaminases : ASAT et ALAT traduisent une souffrance des cellules hépatiques et du muscle cardiaque. Elles peuvent être augmentées en cas de consommation d'alcool (N : ALAT : < 45UI/L chez l'homme, < 34 UI/L chez la femme, ASAT : < 35 UI/L chez l'homme et la femme).
- Carbohydate Deficient Transferin : la CDT reflète la consommation d'alcool des deux dernières semaines, elle témoigne de la consommation d'alcool. Elle est souvent utilisée lors d'injonctions de soins ou par des commissions paritaires de permis de conduire.
- Volume Globulaire Moyen : correspond au volume moyen des globules hématies ou érythrocytes. Une consommation excessive ou prolongée augmente ce volume. Il faut 3 mois d'arrêt de consommation pour un retour à la normale du fait de la durée de vie des globules rouges (N : 80 – 100 fL).
- Les triglycérides : peuvent être augmentées lors d'une alcoolisation aiguë ou une prise régulière d'alcool (N : 0,35 – 1,5g/L).

1.2.2. La consommation, problème de santé publique, mésusage, facteurs de risque

Consommation en France, problème de santé publique

La consommation d'alcool est loin d'être un phénomène récent, cette pratique remonte à des millénaires. Elle peut être synonyme de fête, de plaisir, de convivialité, mais dans certaines mesures cette consommation peut mettre en danger et causer des problèmes.

Malgré une diminution régulière du volume d'alcool consommé depuis 50 ans, passant de 25 litres d'alcool pur chaque année en moyenne par habitant âgé de 15 ans et plus en 1961 à 11,7 litres d'alcool pur en 2017, la consommation d'alcool reste profondément ancrée dans les pratiques culturelles françaises. Au début des années 1990, 1 adulte sur 4 consommait de l'alcool quotidiennement, aujourd'hui c'est le cas d'un adulte sur 10.

Le Baromètre de Santé publique France 2017 est une enquête probabiliste transversale menée par téléphone auprès d'un échantillon de 25 319 personnes résidant en France métropolitaine, parlant le français et âgées de 18 à 75 ans. La méthode repose sur la génération aléatoire de numéros de téléphone fixe et mobile. Le taux de participation à cette enquête menée entre janvier et juillet 2017 était de 48,5%. En 2017, 86,5% des 18-75 ans ont consommé de l'alcool au moins une fois dans l'année ; 21% déclaraient avoir connu une ivresse dans l'année, 10% étaient des consommateurs quotidiens et 5% consommaient six verres ou plus en une même occasion toutes les semaines. La consommation d'alcool apparaît de plus en plus masculine à mesure que la fréquence de consommation augmente. Elle évolue avec l'avancée en âge, avec une diminution du nombre de verres consommés associée à une augmentation du nombre de jours de consommation. La consommation moyenne par jour était de 2,8 verres chez les hommes contre 1,8 verres chez les femmes (Baromètre santé 2017). Le vin est l'alcool le plus consommé en France, il représente à lui seul, 58% de la consommation totale en alcool. Suivi par la bière et les spiritueux.

D'après Santé Publique France 2020 (Santé Publique France 2020) : La France se situe parmi les pays les plus consommateurs d'alcool au monde, se situant à la sixième place parmi les 34 pays de l'Organisation de Coopération et de Développement Economiques (OCDE). Le volume global d'alcool pur consommé en France est en diminution depuis les années 1960 en raison de la baisse de consommation quotidienne de vin (11,7 litres par habitant de 15 ans et plus en 2017). La moyenne nationale de consommation quotidienne est de 10%, avec des variations de 7,1% (Ile-de-France) à 12,6% (Occitanie) en fonction des régions.

D'après le Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire (BEH) de 2019, les consommations quotidiennes d'alcool s'observent essentiellement chez les 65-75 ans (26%), seulement 2,3% chez les 18-24 ans. 10% de la population de 18-75 ans déclare consommer de l'alcool tous les jours, et les hommes trois fois plus que les femmes. Ces 10% consomment à eux seuls 58% de l'alcool consommé en France. A l'inverse, les ivresses régulières (au moins dix ivresses au cours des 12 derniers mois) s'observent principalement chez les jeunes de 18 à 24 ans, et concernant 19,4% d'entre eux en 2017, contre moins de 1% des plus de 55 ans.

La consommation d'alcool est un fardeau sanitaire global, une étude regroupant 195 pays le confirme (Stanaway et al. 2018). Les minimes effets protecteurs de l'alcool sont réduits à néant par ses effets délétères.

Mésusage

D'après la Société Française d'Alcoologie (SFA) de 2015, il existe cinq catégories d'usage de l'alcool : le non-usage, l'usage simple et le mésusage qui est le type d'usage entraînant des conséquences négatives et ceux à risque d'en entraîner. Le mésusage de l'alcool comprend trois catégories : l'usage à risque, l'usage nocif et l'usage avec dépendance. Les troubles de l'usage d'alcool sont représentés par l'usage nocif et l'usage avec dépendance, qui correspond aux formes symptomatiques de l'usage, qui se traduisent par des conséquences visibles sur le plan social, psychologique ou médical.

La SFA a publié des recommandations de bonnes pratiques pour la prise en charge du trouble de l'usage d'alcool (Société Française d'Alcoologie 2015).

Même si une consommation d'alcool peut avoir des effets majeurs sur la santé, que ce soit physiques, psychiques ou sociaux, elle reste socialement bien vue. Certains informent que boire modérément du vin auraient des vertus de protection cardiovasculaire.

Toutes consommations entraînent des risques pour la santé qui sont augmentés avec l'augmentation des quantités consommées. Ces risques peuvent être diminués en respectant les recommandations :

- **Maximum 2 verres standards par jour, pas tous les jours, avec un maximum de 10 verres par semaine soit comprenant 2 jours d'abstinence** (Santé Publique France et Institut National du Cancer 2017).

En 2017, 10,6% des consommateurs d'alcool dépassent le seuil de recommandations fixé. Environ 142 000 personnes chaque année viennent consulter en ambulatoire pour des troubles de l'usage d'alcool dans un CSAPA (OFDT 2019a). La consommation d'alcool à risque est

moins sévère que le mésusage, en revanche elle peut causer des dommages à plus ou moins long terme.

Il existe un autre usage, plutôt festif, où l'adolescent mélange un certain nombre de produits : alcool, cannabis et médicaments psychotropes (notamment BZDs). Le nouveau mode de consommation chez les adolescents, « binge drinking », est particulièrement dangereux. Le but est de boire massivement et rapidement, en un minimum de temps. En France, la moitié des moins de 17 ans ont pratiqué un binge drinking le mois précédent et ce phénomène ne cesse d'augmenter. L'ivresse devient maximale et la perte de contrôle de soi et de la conscience sont souvent présents. Cette consommation conduit de plus en plus souvent les sujets aux urgences. A long terme ce type de consommation a un impact sur le développement du cerveau, sur la capacité d'apprentissage et de mémorisation. Cette consommation engendre une impulsivité accrue, un impact sur l'apprentissage des émotions, de l'anxiété et l'humeur. Il peut aussi y avoir des dommages hépatiques mais surtout une augmentation du risque de démence. L'objectif est la recherche de l'euphorie. Il peut aussi s'agir de la recherche de sédation après consommation de psychostimulants (Phan et Bastard-Dagher 2004). Alors que l'addiction à l'alcool concerne environ 5 millions de Français, la consommation d'alcool se banalise chez les plus jeunes développant des pratiques dangereuses avec le « binge drinking ». Une étude chez le rat a montré les effets à long terme des intoxications alcooliques répétées à l'adolescence à propos de la prédisposition et la motivation à consommer de l'alcool, pouvant créer une addiction à l'âge adulte (Alaux-Cantin et al. 2013). Les intoxications répétées à l'adolescence, alors que le cerveau n'a pas fini sa maturation, entraîneraient une plus grande consommation d'alcool à l'âge adulte et provoqueraient des modifications neurologiques à long terme. Les rats adultes exposés à des ivresses alcooliques tôt dans leur développement étaient plus vulnérables à l'alcool, faisant preuve d'une motivation excessive pour en obtenir. Ils étaient moins sensibles aux propriétés aversives et spécifiques de l'alcool. Ils présentaient aussi des modifications cérébrales. Une sous-région du noyau accumbens, (zone qui joue un rôle important dans le comportement addictif) était moins réactive, à long terme, à une réexposition à l'alcool. Bien que l'étude ait été menée chez le rat, ces résultats suggèrent que les intoxications alcooliques répétées à l'adolescence peuvent rendre les adultes plus vulnérables à l'alcool et induire des neuro-adaptations à long terme

Facteurs de risque de dépendance à l'alcool

Comme toute dépendance à une substance, les facteurs de risque dépendent de l'interaction entre : le produit, l'individu et son environnement (Reynaud 2008).

Les facteurs de risques **liés au produit** : en effet certains produits augmentent le risque de dépendance, la dépendance à l'alcool concerne 10% des usagers. L'alcool entraîne rapidement des complications somatiques, psychologiques et sociales. En fonction de l'acceptation sociale de la substance, sa consommation est encouragée et facilitée, c'est le cas avec la consommation d'alcool.

Les facteurs de risque **individuels** : dépendent de la génétique et de la neurobiologie du patient, de sa disposition au stress et de certains facteurs génétiques. Cela dépend aussi de ses valeurs biologiques. L'état psychologique et psychiatrique est à prendre en compte, en fonction des traits de personnalité, du tempérament et des troubles du comportement. On sait qu'un faible niveau de sociabilité, une faible estime de soi et une recherche de sensations favorisent l'installation d'une dépendance. Certains événements de vie favorisent une dépendance : une rupture, un deuil ou encore ne pas avoir de domicile fixe.

Les facteurs de risque **environnementaux** sont liés à la famille, aux amis, au travail et à sa place dans le milieu social. Des antécédents de dépendance au sein d'une même famille favorisent le risque de dépendance. L'entourage, appelé aussi pairs sont aussi facteurs de risque de dépendance en cas de pression de groupe, de délinquance et d'usages de drogues autres. Une situation précaire avec une perte des repères sociaux, une rupture scolaire favorisent les addictions. Certaines incitations à l'alcool via les publicités, les médias peuvent jouer un rôle dans la consommation d'alcool.

1.2.3. Dépendance : troubles de l'usage d'alcool, le sevrage et ses traitements

La dépendance est une des principales conséquences de la consommation abusive d'alcool. Sa consommation peut entraîner une dépendance psychique et physique. La dépendance physique est définie par les signes de sevrage apparents et/ou la prise d'une autre substance pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage. Il semblerait que la consommation abusive ou la dépendance, concerne 10% des adultes.

Le sujet passe de la consommation de l'alcool plaisir à l'alcool souffrance, l'envie et le plaisir de boire se transforment en besoin de boire, le renforcement positif se transforme en renforcement négatif, l'euphorie se transforme en dysphorie, la relaxation se transforme en dépression et mal-être et la désinhibition se transforme en anxiété.

Il existe plusieurs outils pour définir une dépendance à l'alcool : DSM-V et la Classification Internationale des Maladies 10 (CIM-10).

DSM-V

La dépendance est définie par le DSM-V, qui est un ouvrage dirigé par l'American Psychiatric Association (APA). Depuis le DSM-V, publié en 2013, la dépendance est décrite d'une seule façon « troubles de l'usage de la substance X ». Ce terme de trouble de l'utilisation d'une substance remplace ceux d'abus de substance et de dépendance à une substance. Le DSM-V décrit les critères du trouble d'utilisation et ceux de troubles induits par la substance : intoxication, sevrage et autres troubles spécifiques. Parmi ces 10 substances on retrouve l'alcool et les sédatifs, hypnotiques ou anxiolytiques. La définition de la dépendance est la suivante : « La caractéristique essentielle de la dépendance à une substance est un ensemble de symptômes cognitifs, comportementaux et physiologiques, indiquant que le sujet continue à utiliser la substance malgré des problèmes significatifs liés à cela. Il existe un mode (l'utilisation répétée) qui conduit en général, à la tolérance, au sevrage et à un comportement de prise compulsive » (Crocq et al. 2016).

Contrairement au DSM-IV qui datait de 1994, le critère de problèmes légaux récurrents pour l'abus de substance a été retiré et un nouveau critère de fort désir ou besoin d'utiliser la substance a été ajouté. Le seuil pour le diagnostic de trouble d'utilisation d'une substance du DSM-V est fixé à deux critères ou plus (comparativement à un critère ou plus pour celui d'abus de substance et trois ou plus pour celui de dépendance du DSM-IV). La sévérité des troubles est basée sur le nombre de critères rencontrés : 2-3 critères indiquent un trouble léger ; 4-5 critères, un trouble modéré et 6 ou plus, un trouble sévère. La rémission récente

d'un trouble est définie comme consistant en au moins 3 mois (mais moins que 12) sans que des critères du trouble soient applicables (sauf celui de l'envie de consommer) alors que la rémission durable consiste en au moins 12 mois sans critères applicables (sauf l'envie). Des spécificateurs nouveaux incluent « dans un environnement contrôlé » et « en thérapie de maintenance ».

D'après le DSM-V, un mode problématique d'utilisation de l'alcool conduisant à une altération du fonctionnement ou une souffrance cliniquement significative. Avec trois niveaux de sévérité : faible (au moins 2 des critères suivants sur 11), modéré (au moins 4) et sévères (au moins 6) :

1. L'alcool est souvent pris en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévue
2. Désir persistant ou des efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'usage de l'alcool
3. Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir et utiliser l'alcool ou à récupérer de ses effets
4. Envie, craving, fort désir ou besoin de consommer de l'alcool
5. La consommation récurrente d'alcool empêche la personne de remplir des obligations importantes au travail, à l'école ou à la maison
6. L'utilisation d'alcool est poursuivie bien que la personne rencontre des problèmes sociaux ou interpersonnels, persistants ou récurrents, susceptible d'avoir été causés ou exacerbés par l'alcool
7. Des activités sociales, professionnelles ou des loisirs importants sont abandonnés ou réduits à cause de l'usage d'alcool
8. Consommation récurrente d'alcool dans des situations physiques dangereuses
9. L'usage d'alcool est poursuivi bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent qui est susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par l'alcool (ex : poursuite de la prise de boissons alcoolisées bien que le sujet reconnaisse l'aggravation d'un ulcère du fait de la consommation d'alcool)
10. Tolérance, définie par l'un des éléments suivants :
 - Besoin de quantités notablement plus fortes d'alcool pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré
 - Effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité d'alcool
11. Sevrage, caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :
 - Le syndrome de sevrage de l'alcool caractéristique
 - L'alcool (ou une BZD) est pris pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage

La sévérité de l'affection repose sur la présence d'un certains nombres de symptômes :

- Trouble léger : présence de 2 ou 3 symptômes
- Trouble modéré : 4 ou 5 symptômes
- Trouble sévère : 6 symptômes ou plus

CIM-10

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) s'occupe de la publication de la CIM qui est une liste de classifications médicales répertoriant les maladies, avec leurs signes, symptômes, circonstances sociales, causes externes et blessure.

En 2019, la CIM-11 a été présentée à l'Assemblée Mondiale de la Santé et elle entrera en vigueur au 1^{er} janvier 2022. Dans ce tableau, voici la comparaison des critères définis dans le CIM-10 et le CIM-11, qui sont très semblables :

CIM-10	CIM-11
Syndrome de dépendance	Dépendance à l'alcool
Ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques survenant à la suite d'une consommation répétée d'une substance psychoactive, typiquement associé à un désir puissant de prendre la drogue, à une difficulté à contrôler la consommation, à une poursuite de la consommation malgré des conséquences nocives, à un désinvestissement progressif des autres activités et obligations au profit de la consommation de cette drogue, à une tolérance accrue et, parfois, à un syndrome de sevrage physique. Le syndrome de dépendance peut concerner une substance psychoactive spécifiques (par exemple : le tabac, l'alcool ou le diazépam), une catégorie de substances (par exemple : les substances opiacées), ou un ensemble plus vaste de substances psychoactives pharmacologiquement différentes. Subdivisions : alcoolisme chronique, dipsomanie, toxicomanie	La dépendance à l'alcool est un trouble de la régulation de la consommation d'alcool résultant d'une consommation répétée ou continue d'alcool. La caractéristique est une forte motivation interne à consommer de l'alcool, qui se manifeste par une capacité réduite à contrôler la consommation, une priorité accrue accordée à la consommation par rapport à d'autres activités et la persistance de la consommation malgré les dommages ou les conséquences négatives. Ces expériences s'accompagnent souvent d'une sensation subjective d'envie ou d'envie de consommer de l'alcool. Des caractéristiques physiologiques de la dépendance peuvent également être présentes, notamment une tolérance aux effets de l'alcool, des symptômes de sevrage après l'arrêt ou la réduction de la consommation d'alcool, ou une utilisation répétée d'alcool ou de substances pharmacologiquement similaires pour prévenir ou atténuer les symptômes de sevrage. Les caractéristiques de la dépendance sont généralement évidentes sur une période d'au moins 12 mois, mais le diagnostic peut être posé si la consommation d'alcool est continue (quotidiennement ou presque quotidiennement) pendant au moins 1 mois. Inclusions : alcoolisme chronique et dipsomanie.

D'après le CIM-10 (1994) un diagnostic de certitude de dépendance à l'alcool peut être posé quand au moins trois des manifestations suivantes doivent avoir été habituellement présentes en même temps au cours de la dernière année :

1. Désir puissant ou compulsif d'utiliser une substance psychoactive
2. Difficultés à contrôler l'utilisation de la substance (début ou interruption de la consommation ou niveaux d'utilisation)
3. Syndrome de sevrage physiologique quand le sujet diminue ou arrête la consommation, comme en témoignent la survenue d'un syndrome de sevrage caractéristique de la substance ou l'utilisation de la même substance (ou d'une substance apparentée) pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage
4. Mise en évidence d'une tolérance aux effets de la substance psychoactive : le sujet a besoin d'une quantité plus importante de la substance pour obtenir l'effet désiré
5. Abandon progressif d'autres sources de plaisir et d'intérêts au profit de l'utilisation de la substance psychoactive, et augmentation du temps passé à se procurer la substance, la consommer ou récupérer de ses effets
6. Poursuite de la consommation de la substance malgré la survenue de conséquences manifestement nocives (ex : atteinte hépatique due aux excès alcooliques) dont le sujet est conscient

AUDIT

Créé par l'OMS, l'Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) est le questionnaire de référence (Annexe 7) avec une bonne spécificité et sensibilité (Saunders et al. 1993) (Bush 1998). Il a pour but de dépister les consommations abusives et les dépendances de l'alcool. Il est composé de 10 questions portant sur la consommation et son retentissement. Chaque réponse correspond à une note allant de 0 à 4. En France, un score ≥ 6 pour les femmes et ≥ 7 pour les hommes correspond à un mésusage et un score ≥ 12 correspond à une alcoolodépendance. (Société Française d'Alcoologie 2015). Le FACE (Fast Alcohol Consumption Evaluation) (Annexe 8) est aussi utilisé pour un repérage des consommations problématiques d'alcool en médecine générale.

Syndrome de sevrage

Le sevrage est défini comme un arrêt de la consommation d'alcool, qu'il soit involontaire ou volontaire dans un objectif thérapeutique chez un patient présentant des troubles de l'usage d'alcool.

Lors d'un arrêt brutal d'alcool, il est possible qu'un syndrome de sevrage apparaisse, il est défini par le DSM-V :

A. Arrêt (ou réduction) d'une utilisation d'alcool qui a été massive et prolongée.

B. Au moins deux des manifestations suivantes se développent de quelques heures à quelques jours après le critère A :

- hyperactivité du système nerveux autonome : ex : transpiration, fréquence cardiaque > 100
- augmentation du tremblement des mains
- insomnie
- nausées ou vomissements
- hallucinations ou illusions transitoires visuelles, tactiles ou auditives
- agitation psychomotrice
- anxiété
- crises convulsives du type grand mal

C. Ces symptômes causent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.

D. Les symptômes ne sont pas mieux expliqués par une affection médicale générale ou un autre trouble mental incluant l'intoxication à une autre substance ou le sevrage d'une autre substance.

La CIM-11 établit aussi un diagnostic de syndrome de sevrage, voici le tableau comparant la CIM-10 et la CIM-11 :

CIM-10	CIM-11
<p align="center">Syndrôme de sevrage</p>	<p align="center">Sevrage alcoolique</p>
<p>Ensemble de symptômes qui se regroupent de diverses manières et dont la gravité est variable ; ils surviennent lors d'un sevrage complet ou partiel d'une substance psychoactive consommée de façon prolongée. La survenue et l'évolution du syndrome de sevrage sont limitées dans le temps et dépendent de la catégorie et de la dose de la substance psychoactive consommée immédiatement avant l'arrêt ou la réduction de la consommation. Le syndrome de sevrage peut se compliquer de convulsions. Subdivisions : sans complication, avec convulsions</p>	<p>Le sevrage alcoolique est un groupe cliniquement significatif de symptômes, de comportements et / ou de caractéristiques physiologiques, variant en degré de gravité et de durée, qui survient lors de l'arrêt ou de la réduction de la consommation d'alcool chez les personnes qui ont développé une dépendance à l'alcool ou qui ont consommé de l'alcool pendant une période prolongée ou en grandes quantités. Les caractéristiques actuelles du sevrage alcoolique peuvent inclure l'hyperactivité autonome, une augmentation des tremblements de la main, des nausées, des vomissements ou des vomissements, l'insomnie, l'anxiété, l'agitation psychomotrice, des hallucinations visuelles, tactiles ou auditives transitoires et la distractibilité. Plus rarement, l'état de retrait est compliqué par des crises. L'état de sevrage peut évoluer vers une forme de délire très grave caractérisée par une confusion et une désorientation, des délires et des hallucinations visuelles, tactiles ou auditives prolongées. Dans de tels cas, un diagnostic distinct de délire induit par l'alcool doit également être attribué.</p>

Un sevrage d'alcool peut entraîner un **delirium tremens**, qui est un ensemble de symptômes sévères décrits avec une perturbation de la conscience avec une incapacité à diriger, à se focaliser, à soutenir ou mobiliser de l'attention. Il y a aussi une modification du fonctionnement cognitif avec un déficit de la mémoire, une désorientation, une perturbation du langage ou bien la survenue d'une perturbation des perceptions. Les perturbations s'installent rapidement, quelques heures ou quelques jours après l'arrêt de la consommation et tend vers une évolution fluctuante tout au long de la journée. On peut reconnaître les signes d'un délirium tremens après connaissance de la maladie, un examen physique ou encore des examens complémentaires. Les personnes atteintes de delirium tremens peuvent présenter également des problèmes physiques : crises convulsives, tremblements, agitation, fièvre, sueurs, déshydratation. D'autres symptômes peuvent être une tachycardie et une hypertension artérielle. Un tel sevrage sévère peut dans certains cas causer la mort. Le risque de décès se situerait entre 10% et 15%. Une personne ayant une consommation importante d'alcool ne devrait pas arrêter soudainement. Différents types de médicaments peuvent prévenir et atténuer les effets du sevrage alcoolique et le délirium.

Traitement

La prise en charge des troubles de l'usage d'alcool est médico-psychosocial. La prise en charge médicale peut être médicamenteuse et prend en charge la dimension somatique. Le psychologique est pris en charge sous forme de psychothérapies qui peuvent être individuelles, familiales, en groupe de parole, ou encore sous forme de thérapie cognitivo-comportementale (TCC). Le but est la prise des complications psychiques et de leurs représentations, de la conscience de leur conduite addictive, ses déterminants et ses conséquences, un soutien de la motivation, l'implication, valoriser l'arrêt du comportement addictif. La prise en charge sociale et environnementale permet un accompagnement pour un changement en profondeur du style de vie, le but est de favoriser un processus de resocialisation et de réinsertion (perte emploi, perte lien avec la famille).

Le traitement peut aussi passer par un sevrage, avec toujours un accompagnement psychosocial important. En effet, le but d'un suivi est de permettre au patient de recevoir des informations, de créer une confiance avec les soignants, de contrôler les symptômes d'un accident de sevrage. L'accompagnement doit se poursuivre avant et après le sevrage, pour l'apport d'un bien-être, une revalorisation de l'image de soi. La thérapie peut se faire de façon individuelle ou en groupe. Souvent, le suivi s'accompagne d'une aide sociale pour faciliter les démarches administratives (soin, logement, insertion professionnelle, identité).

Il est indispensable d'avoir un soutien psychologique avec une écoute, une relation d'aide, une attitude de soutien psychologique et une psychothérapie de soutien. On peut aussi utiliser la psychanalyse qui vise à libérer ses émotions et des souvenirs refoulés afin de permettre la guérison, le but est d'amener à la conscience ce qui se trouve au niveau de l'inconscient ou du subconscient. On peut aussi utiliser les psychothérapies d'inspiration analytique. Les thérapies cognitives et comportementales peuvent aussi d'être d'une grande aide, elles se composent d'entretiens motivationnels cherchant à renforcer la motivation. La thérapie peut se composer d'entraînement à la prévention de la rechute, aux compétences sociales et à la gestion des émotions. Mais aussi une exposition au stimulus avec ou sans entraînement à la gestion de l'envie de boire. On parle aussi de renforcement communautaire qui a pour but d'éliminer les renforcements positifs de l'alcoolisation et d'accroître les renforcements positifs de l'abstinence. Il est important de mettre en avant le renforcement de l'abstinence avec un renfort systématique du comportement désiré et la suppression des comportements non désirés. Il est possible de participer à des groupes de paroles ou d'autres thérapies de groupe. Dans une dynamique de soins, la prise en charge peut comprendre des ateliers thérapeutiques. L'accompagnement de l'entourage est bénéfique à la prise en charge. Il se peut que le patient ait aussi besoin d'une thérapie conjugale et familiale (ANAES 1999).

Dans tous les cas, un sevrage en alcool doit reposer sur une hydratation importante afin de compenser certaines pertes du au sevrage, il faut boire de 2 à 3 litres d'eau par jour. Pour éviter une encéphalopathie de Wernicke et des complications neurologiques, il est recommandé de supplémenter le patient en vitamine B1. Les BZDs sont le traitement de référence dans le traitement du syndrome de sevrage alcoolique, elles permettent de réduire la survenue d'un syndrome et ses complications.

La prise en charge du trouble d'usage d'alcool ne mise plus entièrement et tout le temps sur l'abstinence totale, parfois, il peut juste y avoir une diminution de consommation ou alors une reprise contrôlée et non nocive pour le patient à la suite d'un sevrage réussi. Après un sevrage, ce qui est compliqué c'est le maintien du sevrage sur le long terme ou la réussite d'une consommation contrôlée.

Des molécules existent pour un maintien de l'abstinence, on retrouve en 1^{ère} intention les traitements addictolytiques qui visent à corriger les anomalies biologiques induites par l'alcool pour réduire l'effet de craving :

- **Acamprosate** (Aotal®) qui est un agoniste GABA_A et un antagoniste glutamatergique. Les effets bénéfiques de cette molécule proviendraient du calcium (Spanagel et al. 2014). Il corrige l'excitabilité neuronale et régule l'activité dopaminergique méso limbique (là où se situe le circuit de la récompense). Le taux de patients abstinents est quasiment multiplié par 2 d'après les méta-analyses réalisées (Jonas et al. 2014) (Mann et al. 2004). Une étude a montré que l'acamprosate diminuait les alcoolisations massives (Chick et al. 2003). En revanche, deux études réalisées en 2006 montrent que l'acamprosate n'a pas plus d'effet qu'un médicament placebo (Anton et al. 2006) (Mason et al. 2006). Son indication est dans le maintien de l'abstinence chez le patient alcoolo-dépendant, en association avec une prise en charge psychologique.
- **Naltrexone** (Revia®) est un antagoniste des récepteurs opioïdes μ et diminue la libération de dopamine et donc l'envie de consommer. Comparativement à l'acamprosate, elle serait moins efficace pour un maintien de l'abstinence, mais en revanche, réduirait le craving et le nombre de jours de fortes consommations (Maisel et al. 2013). La naltrexone a un effet majeur sur les alcoolisations importantes et moins sur la dépendance (Rösner et al. 2008). Son indication est utilisée dans le traitement adjuvant utilisé comme aide au maintien de l'abstinence chez les patients alcoolo-dépendants, dans le cadre d'une prise en charge globale comprenant un suivi psychologique.

Et en 2^{ème} intention, un traitement aversif :

- **Disulfirame** (Esperal®) qui entraîne un effet antabuse lors de la consommation d'alcool (flush, nausées, vomissements, hypotension artérielle, tachycardie...) en bloquant la dégradation de l'acétaldéhyde par inhibition de l'acétaldéhyde déshydrogénase. Car pour

rappel, l'alcool est métabolisé dans l'organisme produit de l'acétaldéhyde qui est transformé en acétat par l'aldéhyde déshydrogénase, ce qui permet de passer d'un produit toxique pour les tissus à un produit non toxique. Ces effets apparaissent en 5 à 15 minutes après la consommation d'alcool et durent de 30 minutes à quelques heures. Il est à prendre à distance de la dernière ingestion d'alcool (au mieux 24 heures après) et est utilisé sur les périodes dites « à risque de consommation ». La délivrance quotidienne de disulfirame a permis une diminution significative de la consommation d'alcool (Bickel et al. 1988). Une méta-analyse regroupant 123 études menées de 1970 à 2014, conclue que les essais contrôlés ne montrent aucun bénéfice sur le maintien du sevrage et sur la baisse de la consommation d'alcool. Mais aucun de ces essais n'a pris en compte la réelle observance du traitement, ce qui engendre un biais (Jonas et al. 2014). En revanche, les études ouvertes avec une délivrance contrôlée montrent une efficacité du disulfirame comparée aux autres traitements du maintien de l'abstinence ou au placebo (Skinner et al. 2014). Son indication est : adjuvant dans la prévention des rechutes au cours de l'alcoolodépendance.

- En revanche, le **Nalmefène** (Selincro®) est un antagoniste des récepteurs μ (agit sur le craving de récompense) et δ , et agoniste partiel des récepteurs κ (agit sur le craving de soulagement). Il a pour objectif une réduction de la consommation d'alcool chez des adultes ayant une dépendance à l'alcool avec une consommation à risque élevé, mais ne présentant pas de symptômes physiques de sevrage et donc ne nécessitant pas un sevrage immédiat. Le traitement doit être pris les jours où le patient anticipe un potentiel risque de consommation, il doit le prendre 1 à 2 heures avant la prise ou le plus tôt possible s'il a commencé à boire. Ce traitement diminue les effets plaisants, les effets renforçant au consommateur et permet au patient de diminuer sa consommation. La posologie à respecter est de 1 comprimé par jour. Il est indiqué pour réduire la consommation d'alcool chez les patients adultes ayant une dépendance à l'alcool avec une consommation d'alcool à risque élevé, ne présentant pas de symptômes physiques de sevrage et ne nécessitant pas un sevrage immédiat.
- Le **Baclofène** (Lioresal®), qui a eu son AMM dans le traitement de l'alcoolodépendance en 2018, est lui aussi utilisé pour réduire la consommation d'alcool des patients alcoolodépendants en activant les récepteurs GABA_B. Il diminue les effets renforçateurs de l'alcool (HAS 2018). L'activation des récepteurs GABA_B aurait pour effet de réduire l'anxiété, sachant qu'elle est présente pour 50% des sujets, son utilité est importante. Le traitement a une action anti-craving, qui diminue l'effet de récompense et de soulagement après la prise d'alcool, il diminue aussi le risque de rechute. Il doit être utilisé en complément d'un suivi psychosocial. Sa posologie maximale par jour est de 80 mg.

L'inefficacité des thérapeutiques est souvent liée à l'absence de motivation.

1.2.4. Les effets aigus et au long terme

L'alcool est responsable de problèmes sanitaires et sociaux à court et long terme.

Les effets aigus

On sait que l'alcool modifie la conscience, les perceptions, le ressenti et les comportements. Très rapidement après la consommation d'alcool, le consommateur n'est plus en capacité de conduire.

Un taux d'alcoolémie entre 0,5 et 1,5g/L entraîne une phase d'excitation psychomotrice simple et une désinhibition centrale qui entraîne un syndrome ébrié avec une procure une sensation de détente, d'euphorie, d'excitation psychomotrice, une logorrhée, une modification du temps de réaction, du jugement, de l'acuité visuelle et de la concentration. La désinhibition permet de passer outre sa timidité, ouvre la parole et engendre un lâcher-prise. Avec un taux d'alcoolémie entre 1,5 et 2,5g/L il y a une dépression centrale et il commence à y avoir une diminution des réflexes, de l'attention, de la perception, des troubles de l'équilibre avec un syndrome vestibulaire, mais aussi une diplopie, des nausées, des vomissements, une vasodilatation périphérique, une désorientation spatio-temporelle, des troubles du comportement et des difficultés à articuler. La consommation peut modifier l'humeur et parfois rendre agressif. Cette consommation provoque l'ivresse au bout de quelques minutes et pendant plusieurs heures, avec une mauvaise coordination des mouvements, une élocution troublée, une diminution des réflexes, de la vigilance et un possible état de somnolence. L'alcool entraîne aussi des pertes de mémoire avec parfois des trous noirs. L'alcoolisation favorise la prise de risque sans que le buveur ne s'en rende compte. Une alcoolémie supérieure à 2,5g/L peut entraîner un coma éthylique, hypotonique avec hypoventilation, hypotension et abolition des réflexes. Il y a donc un risque mortel par dépression des centres bulbaires respiratoires et cardiaques par encombrement bronchique. Le consommateur tombe dans un sommeil profond qui peut aller jusqu'au coma éthylique avec une diminution de la température corporelle, la peau moite et plus de tonus musculaire. Le sujet est incapable de se réveiller et déglutir, au risque de s'étouffer lors de vomissements. Cette situation peut provoquer le décès. La diminution des capacités à réagir et à se défendre sont altérés, cela peut être délétère en cas de problème.

Comparaison des critères d'une intoxication à l'alcool d'après le CIM-10 et 11 :

CIM-10	CIM-11
Intoxication aiguë	Intoxication à l'alcool
<p>Etat consécutif à la prise d'une substance psychoactive et entraînant des perturbations de la conscience, des facultés cognitives, de la perception, de l'affect ou du comportement ou d'autres fonctions et réponses psychophysiologiques. Les perturbations sont directement liées aux effets pharmacologiques aigus de la substance consommée et disparaissent avec le temps avec guérison complète, sauf dans les cas ayant entraîné des lésions organiques ou d'autres complications. Parmi les complications, on peut citer : les traumatismes, les fausses routes avec inhalation de vomissements, le délirium, le coma, les convulsions et d'autres complications médicales. La nature de ces complications dépend de la catégorie pharmacologique de la substance consommée et de son mode d'administration. Subdivisions : sans complication, avec traumatismes ou autres blessures physiques, avec d'autres complications médicales, avec délirium, avec distorsion des perceptions, avec coma, avec convulsions, intoxication pathologique</p> <p>Subdivisions : états de transe et de possession au cours d'une intoxication par une substance psychoactive, intoxication pathologique, ivresse : SAI, (alcoolique) aiguë, « Mauvais voyages » (drogues)</p>	<p>L'intoxication alcoolique est une affection transitoire cliniquement significative qui se développe pendant ou peu après la consommation d'alcool, caractérisée par des troubles de la conscience, de la cognition, de la perception, de l'affect, du comportement ou de la coordination. Ces perturbations sont causées par les effets pharmacologiques connus de l'alcool et leur intensité est étroitement liée à la quantité d'alcool consommée. Ils sont limités dans le temps et diminuent lorsque l'alcool est éliminé du corps. Les caractéristiques de présentation peuvent inclure une altération de l'attention, un comportement inapproprié ou agressif, une labilité de l'humeur, une altération du jugement, une mauvaise coordination, une démarche instable et des troubles de l'élocution. À des niveaux d'intoxication plus graves, une stupeur ou un coma peuvent survenir.</p>

Les effets de l'alcool sur la conduite apparaissent dès le premier verre car l'alcool augmente le temps de réaction, diminue les réflexes, la vigilance et la résistance à la fatigue. Il perturbe aussi la vision, l'estimation des distances et la coordination des mouvements. La désinhibition entraîne une sous-évaluation du danger. Le risque d'être responsable d'un accident mortel est multiplié par 8 en cas de consommation d'alcool. Ce risque augmente en fonction du taux d'alcool dans le sang : multiplié par 6 entre 0,5 et 0,8g/l et par 40 pour un taux supérieur à 2g/l. Le lendemain de consommation d'alcool peut causer des maux de tête, de la fatigue et une déshydratation. Le buveur peut avoir oublié ce qui s'est passé la veille car au moment de la consommation il n'était plus en capacité de mémoriser la situation.

L'alcool cause aussi des troubles cognitifs, mnésiques, d'après le CIM-10 et 11 :

CIM-10 Syndrome amnésique	CIM-11 Trouble mnésique
<p>Syndrome dominé par la présence de troubles chroniques de la mémoire (faits récents et anciens). La mémoire immédiate est habituellement préservée et la mémoire récente est plus sévèrement perturbée que la mémoire des faits anciens. Il y a habituellement des perturbations manifestes de la perception du temps et de la chronologie des événements, ainsi que des difficultés à apprendre des matières nouvelles. Le syndrome peut comporter une fabulation intense. Les autres fonctions cognitives sont d'habitude relativement préservées et les troubles mnésiques sont sans commune mesure avec les autres perturbations.</p> <p>Subdivisions : Psychose ou syndrome de Korsakov, induit par l'alcool ou d'autres substances psychoactives ou sans précision, trouble amnésique induit par l'alcool ou les drogues, utiliser, au besoin, des codes supplémentaires en cas d'association avec une encéphalopathie de Wernicke.</p>	<p>Le trouble amnésique dû à la consommation d'alcool se caractérise par le développement de symptômes amnésiques qui partagent les principales caractéristiques cliniques du trouble amnésique, mais qui sont jugés comme la conséquence directe de la consommation d'alcool. Les symptômes de troubles amnésiques dus à la consommation d'alcool se développent pendant ou peu de temps après une intoxication ou un sevrage, mais leur intensité et leur durée dépassent considérablement les troubles de la mémoire normalement associés à ces conditions. L'intensité et la durée de la consommation d'alcool doivent être connues pour être capables de produire des troubles de la mémoire. Les symptômes ne sont pas mieux pris en compte par les troubles amnésiques, comme cela pourrait être le cas si les symptômes amnésiques ont précédé le début de la consommation de substances ou si les symptômes persistent pendant une période de temps substantielle après l'arrêt de la consommation de substances.</p>

Enfin, la consommation d'alcool est à l'origine de traumatismes dans une large variété de contextes : accidents de la route (impliquant un véhicule motorisé ou non et les piétons), chutes, blessures dans le cadre de pratiques sportives ou de loisirs, blessures auto- infligées (dont les tentatives de suicide) ou violences entre personnes (Ezzati et al. 2004).

L'alcool peut engendrer des actes de violence et même aller jusqu'aux traumatismes, car le sujet se focalise sur un moment présent, et ne pense pas aux conséquences de ses actes. Il y aura une perte de sang-froid, avec des réactions extrêmes et plus agressives. L'alcool désinhibe et permet de se sentir plus à l'aise, mais il peut également perturber une relation sexuelle chez l'homme et diminuer le plaisir chez la femme. En effet, l'alcool peut potentialiser l'apparition d'une irritabilité et d'un comportement agressif, avec passage à l'acte, chez certaines personnes (Saïas et Gallarda 2008).

Socialement, la consommation d'alcool a de fortes répercussions. En 2006, plus de 271 condamnations pour homicide involontaire sous l'emprise d'alcool ont été enregistrées. Dans 28% des violences conjugales enregistrées en région parisienne, l'auteur consommait régulièrement des quantités importantes d'alcool. En 2013, 111 550 condamnations pour

conduite en état alcoolique ont été inscrites au casier judiciaire national, soit une condamnation sur cinq pour délit en France.

Des troubles psychotiques peuvent apparaître, d'après le CIM-10 et 11 :

CIM-10	CIM-11
<p align="center">Trouble psychotique</p> <p>Ensemble de phénomènes psychotiques survenant durant ou immédiatement après la consommation d'une substance psychoactive, qui ne peuvent être entièrement expliqués par une intoxication aiguë et qui n'entrent pas dans le cadre d'un syndrome de sevrage. Ce trouble se caractérise par la présence d'hallucinations (typiquement auditives, mais souvent également polysensorielles), d'une distorsion des perceptions, d'idées délirantes (souvent de type paranoïaque ou persécutoire), de perturbations psychomotrices (agitation ou stupeur) et d'un affect anormal, pouvant aller d'une peur intense à l'extase. Les fonctions élémentaires ne sont habituellement pas touchées, mais il peut exister un certain degré d'obnubilation de la conscience, n'atteignant toutefois jamais le caractère d'une confusion grave.</p> <p>Subdivisions : d'allure schizophrénique, avec idées délirantes au premier plan, avec hallucinations au premier plan, avec symptômes polymorphes au premier plan, avec symptômes dépressifs au premier plan, avec symptômes maniaques au premier plan, mixte (alcoolique : Hallucinoïse, Jalousie, Paranoïa, Psychose SAI)</p>	<p align="center">Trouble psychotique</p> <p>Le trouble psychotique induit par l'alcool se caractérise par des symptômes psychotiques (par exemple, délires, hallucinations, pensée désorganisée, comportement extrêmement désorganisé) qui se développent pendant ou peu de temps après une intoxication ou un retrait d'alcool. L'intensité ou la durée des symptômes est sensiblement supérieure aux perturbations psychotiques de la perception, de la cognition ou du comportement caractéristiques de l'intoxication alcoolique ou du sevrage alcoolique. La quantité et la durée de la consommation d'alcool doivent être capables de produire des symptômes psychotiques. Les symptômes ne sont pas mieux expliqués par un trouble mental primaire (par exemple, la schizophrénie, un trouble de l'humeur avec des symptômes psychotiques), comme cela pourrait être le cas si les symptômes psychotiques ont précédé le début de la consommation d'alcool, si les symptômes persistent pendant une période substantielle de temps après l'arrêt de la consommation d'alcool ou de sevrage, ou s'il existe d'autres preuves d'un trouble mental primaire préexistant avec des symptômes psychotiques (par exemple, des antécédents d'épisodes antérieurs non associés à la consommation d'alcool).</p>

Les effets au long terme

Une fois la dépendance installée, les conséquences sont nombreuses, l'état de santé se dégrade au niveau physique et psychologique, la vie sociale et professionnelle peut être touchée, et ces difficultés augmentent le mal-être qui était présent avant la dépendance et complique la situation. Il a été prouvé qu'à long terme, la consommation d'alcool cause des cancers, des maladies cardiovasculaires et digestives, des maladies du système nerveux et troubles psychiques.

Selon le CIM-10, certaines pathologies sont entièrement attribuables à l'alcool : cardiomyopathie alcoolique, varices œsophagiennes, gastrite alcoolique, maladie

alcoolique du foie, hépatite chronique, fibrose et cirrhose du foie (sauf cirrhose biliaire), encéphalopathie de Wernicke, maladie mentale liée à l'alcool, dégénérescence du système nerveux due à l'alcool, polynévrite alcoolique.

La consommation d'alcool expose à de multiples risques pour la santé en fonction des quantités absorbées (Naassila 2019). Elle est responsable de plus de 200 maladies et atteintes diverses. Certaines de ces maladies sont exclusivement attribuables à l'alcool, notamment la cirrhose alcoolique qui est irréversible ou certaines atteintes neurologiques comme le syndrome de Korsakoff. Pour d'autres pathologies, l'alcool constitue un facteur de risques. C'est le cas de certains cancers (bouche, gorge, pharynx, larynx, œsophage, foie, sein, cancer colorectal) et de maladies cardiovasculaires (hypertension artérielle, cardiopathie ischémique).

Il a été constaté que le volume moyen de consommation d'alcool augmentait le risque de développer les principales maladies chroniques suivantes : cancer de la bouche et de l'oropharynx ; cancer de l'œsophage ; cancer du foie ; cancer du sein ; dépression majeure unipolaire ; épilepsie ; troubles liés à la consommation d'alcool ; maladie hypertensive ; AVC hémorragique ; et la cirrhose du foie. Les maladies coronariennes, les blessures non intentionnelles et intentionnelles dépendaient des modes de consommation en plus du volume moyen de consommation d'alcool. La plupart des effets de l'alcool sur la maladie ont été préjudiciables, mais pour certains modes de consommation, une influence bénéfique sur la coronaropathie, les accidents vasculaires cérébraux et le diabète de type II a été observée (Rehm et al. 2003).

Les effets sur les fonctions cérébrales : La consommation d'alcool quotidienne correspondant à 6 verres ou plus pour l'homme et 4 verres pour les femmes est associée à un triplement du risque de démences en général et un doublement de celui de la maladie d'Alzheimer. Parmi ces démences on retrouve le syndrome de Korsakoff, les démences vasculaires comme les accidents vasculaires cérébraux (Schwarzinger et al. 2018). Les conséquences de l'alcool sur le cerveau ont été décrites par Wernicke en 1881 et Korsakoff en 1890. L'encéphalopathie de Wernicke est un trouble neurologique sévère causé par une carence en thiamine (vitamine B1) avec de nombreuses lésions cérébrales dans les noyaux thalamiques et les corps mamillaires. Elle est la conséquence d'une consommation excessive d'alcool. Elle se caractérise par un état confusionnel, une ataxie, une ophtalmoplégie et une perte de la mémoire à court terme. L'aggravation des troubles de la mémoire et des autres symptômes découlent sur le syndrome de Korsakoff, caractérisé par une amnésie antérograde et aussi rétrograde. Ce syndrome s'accompagne d'une apathie, de restriction des émotions, de fabulations et d'anosognosie qui est un déni de la pathologie. En effet, la consommation excessive d'alcool est associée à un risque de

démence trois fois plus important. Le risque est notamment augmenté pour les démences précoces (avant 65 ans) de type syndrome de Korsakoff directement attribuables à l'alcool, les démences vasculaires résultant par exemple d'accidents vasculaires cérébraux et les démences neurodégénératives de type Alzheimer. Ils ont identifié 31,6 millions d'adultes hospitalisés entre 2008 et 2013 dont 1,3 million étaient affectés de démences et 950 000 présentaient une consommation excessive d'alcool (dont 85% une dépendance). Après exclusion des cas de démences attribuables à une pathologie bien identifiée, les chercheurs ont retrouvé une consommation excessive d'alcool (6 verres ou plus par jour pour les hommes et 4 pour les femmes) dans 57% des démences précoces et 8% de celles survenues après 65 ans. Alors que pour l'ensemble des adultes hospitalisés, les taux d'alcoolisme étaient évalués à 6,2% chez les hommes et 1,5% chez les femmes. La consommation excessive d'alcool, était associée à un triplement du risque de démence et un doublement du risque d'Alzheimer. Après avoir pris en compte les autres facteurs de risque de démence, les chercheurs estiment qu'il s'agit d'un facteur de risque de démence (modifiable), pouvant être considéré comme le plus important devant le tabagisme ou l'hypertension artérielle. L'alcool pourrait précipiter la survenue de ces maladies et accélérer leur progression en augmentant les dommages structurels et fonctionnels dans le cerveau, expliquent les auteurs (Schwarzinger et al. 2018). La dépendance est associée à l'apparition d'anomalies neurologiques et une réduction du volume de structures cérébrales. Il y a une perte neuronale de 15 à 23% dans la région frontale (Chanraud et al. 2007). Des troubles cognitifs sont en outre observés chez plus de 50% des personnes alcoolo-dépendantes : altération de la mémoire, altération d'attention et de prise de décisions, inadaptation de certains mouvements. Ces troubles sont lentement réversibles. Le syndrome de Korsakoff est une forme sévère de troubles cognitifs, avec une perte de la mémoire, une tendance à fabriquer, une désorientation spatio-temporelle et des troubles de l'humeur.

Une consommation excessive d'alcool est souvent associée à des troubles psychiques, anxiété et dépression. Cependant il est difficile de savoir si les troubles sont la cause ou la conséquence de l'alcoolisation. Une consommation importante peut déclencher une dépression, inversement une personne anxieuse voire déprimée peut chercher dans l'alcool un moyen de lutter contre son anxiété ou sa dépression. Et même si la consommation semble apporter un bien-être sur le moment, au long terme, elle ne fait qu'accroître la dépression et l'anxiété. Outre les problèmes physiques et psychiques, la consommation excessive d'alcool implique aussi des risques sociaux, des problèmes relationnels, problèmes judiciaires, problèmes au travail et problèmes financiers.

Les effets sur le foie : Une étude française a montré que sur un échantillon de 2 000 consommateurs excessifs d'alcool hospitalisés, seulement 11% d'entre eux avait un foie

normal. 34% d'entre eux avaient une cirrhose alcoolique, 46% une stéatose associée ou non à une fibrose et 9% une hépatite alcoolique aiguë. En cas de cirrhose ou d'hépatite alcoolique sévère, la survie à 5 ans varie de 20% à 60%.

Les effets sur le pancréas : L'alcool augmente le risque de pancréatite (Samokhvalov et al. 2015). L'alcool est le premier facteur de pancréatites en France, ce qui altère les fonctions du pancréas qui sécrète l'insuline et transforme les lipides alimentaires. Une pancréatite aiguë est douloureuse et peut se chroniciser ce qui associe des douleurs abdominales, des diarrhées et un amaigrissement.

Les effets cardiaques : La consommation d'alcool contribue à augmenter le risque d'arythmie cardiaque (Gutjahr et al. 2001), d'accident vasculaire cérébral hémorragique (Patra et al. 2010) ou ischémique (Rehm et al. 2016) et de maladie hypertensive chez les hommes (Roerecke et al. 2018). La consommation régulière d'alcool augmente le risque d'hypertension, favorise les risques d'hémorragie cérébrale et peut entraîner des troubles du rythme cardiaque.

Les effets cancérogènes : Les cancers dont le risque est augmenté par l'alcool sont : cavité buccale, pharynx, œsophage, côlon et rectum, foie, larynx et sein (Bagnardi et al. 2015). La cirrhose évolue dans 20% des cas en cancer de foie.

Les effets sur la sexualité : chez l'homme, des troubles de l'érection et de l'éjaculation peuvent apparaître, allant jusqu'à une diminution de la libido voire même sa disparition. Il est possible de retrouver une atrophie testiculaire avec une stérilité et une gynécomastie. Chez la femme, on peut retrouver des troubles de la menstruation, et possiblement des risques d'atrophie des ovaires, de l'utérus et des parois vaginales.

Les effets de l'alcool, cas particulier durant la grossesse : L'alcoolisation durant une grossesse peut conduire à un syndrome d'alcoolisation fœtale chez l'enfant. L'alcool franchit très facilement la barrière hémato-placentaire et les concentrations en alcool retrouvées chez le fœtus sont plus élevées que chez la mère, car il élimine très mal l'alcool. Ceci peut conduire à des troubles causées par l'alcoolisation fœtale, ou bien aller jusqu'au Syndrome d'Alcoolisation Fœtale (SAF) qui donne des malformations au niveau du crâne et du visage, un retard de croissance, des handicaps comportementaux et cognitifs. Il existe un faciès typique du SAF : fissure palpébrale courte, nez court, visage aplati, zone entre le nez et la bouche indistinct et aussi une lèvre supérieure fine. D'autres signes peuvent être associés : un petit pli de la peau recouvrant le coin interne de l'oeil, une base du nez basse, une anomalie auriculaire mineure et une petitesse de la mâchoire inférieure. Une naissance sur 1 000 est concernée par le SAF. 50% des enfants atteints de SAF montrent un retard mental et des problèmes d'apprentissage, de mémoire, d'attention ou de comportement. En

France, le SAF concerne 1% des naissances, soit 8 000 nouveau-nés chaque année. 500 000 français souffrent de séquelles d'alcoolisation fœtale mineures. Les troubles du sommeil sont fréquents à tout moment du parcours de l'alcoolodépendant, y compris dans le post-sevrage, et constituent une demande médicamenteuse habituelle. Il est alors préférable de privilégier des conseils hygiéno-diététiques et en seconde intention, d'avoir recours à des molécules autres que les BZDs. Quelle que soit la molécule, lorsque l'état psychique du patient le permet, il conviendra d'éviter de la prescrire au long cours.

Mortalité

Au niveau mondial, la consommation d'alcool était en 2016 le premier facteur de mortalité prématurée et d'incapacité parmi les 15-49 ans (Griswold et al. 2018). D'après l'OMS, en 2012, l'usage nocif d'alcool est à l'origine de 3,3 millions de décès dans le monde.

En Europe, elle est l'un des plus importants facteurs de risque de morbidité, avec l'hypertension artérielle, le tabac et le surpoids, et elle représente en France la deuxième cause de mortalité évitable après le tabagisme (Guérin et al. 2013).

Dans le BEH publié par Santé Publique France de 2015 (Nguyen-Thanh et al. 2019) : une estimation de la mortalité attribuable à l'alcool est estimée, à partir de données d'enquêtes et de ventes. Pour chaque cause de décès dont le risque est modifié par la consommation d'alcool, des taux de risque sont extraits de méta-analyses (qui combinent les données de plusieurs études) récentes. En combinant ces risques avec les prévalences de consommation, les fractions de mortalité attribuables à l'alcool sont calculées pour chaque cause. Ces fractions multipliées par les nombres de décès enregistrés correspondants permettent d'estimer le nombre de décès attribuables à l'alcool.

En 2015, sur un total de 580 000 décès, 41 000 décès sont attribuables à l'alcool, avec 30 000 décès chez les hommes (11%) et 11 000 décès chez les femmes (4%) chez des adultes de 15 ans et plus. Les causes de ces décès sont variées : 16 000 décès par cancers, 9 900 décès par maladies cardiovasculaires, 6 800 par maladies digestives, 5 400 pour une cause externe (accident ou atteinte volontaire à la vie), 3 000 pour une autre maladie (maladies mentales, troubles du comportement, etc). La fraction attribuable pour l'ensemble des pathologies associées à l'alcool représente jusqu'à 15% des décès chez les 35-64 ans contre moins de 8% pour les autres âges. Même si la consommation d'alcool a beaucoup diminué en France depuis la fin des années 1950, on estime que 7% des décès chez les plus de 15 ans sont attribuables à l'alcool (Bonaldi et Hill 2015). La consommation d'alcool augmente le risque de décès des personnes épileptiques.

1.3 Alcool et BZD

Par effet sur les récepteurs GABA_A, l'alcool peut amplifier lors d'une intoxication aiguë ou diminuer lors d'une intoxication chronique les effets inhibiteurs des hypnotiques au niveau de leurs sites d'action dans le cerveau. La consommation avec les BZDs peut donc être délétère en agissant en synergie, ce qui potentialise les effets. La découverte des BZDs qui agissent sur le GABA_A, a permis de découvrir le rôle du GABA en tant que médiateurs dans l'action de l'alcool. Les effets produits par les BZDs et les effets de l'alcool sont similaires : réduction de l'anxiété, sédation mais aussi lors d'un usage régulier une dépendance et une tolérance.

Plusieurs classes médicamenteuses possèdent un potentiel addictif (ex : opiacés), mais celui des BZDs est le plus important. La similitude des effets de l'alcool et des BZDs explique probablement la fréquence du double usage (estimée à 30 à 40% avant sevrage) puis la poursuite de la consommation des BZDs après arrêt de l'alcool. Ceux-ci exposent à certains risques : altérations psychiques, troubles cognitifs, risque accru d'accidents. Néanmoins, les BZDs constituent le traitement de première intention du sevrage éthylique. Leur dispensation devra, de préférence, être arrêtée en moins de 8 jours afin de prévenir un risque de dépendance. En cas de comorbidité anxieuse, et lorsque les troubles anxieux persistent à distance du sevrage, il convient d'instituer ou de poursuivre un traitement anxiolytique, en choisissant de préférence les sédatifs mineurs. Les troubles du sommeil sont fréquents à tout moment du parcours de l'alcoolodépendant, y compris en post-sevrage, et constituent une demande médicamenteuse habituelle. Il est alors préférable de privilégier des conseils hygiéno-diététiques et en seconde intention, d'avoir recours à des molécules autres que les BZDs. Quelle que soit la molécule, lorsque l'état psychique du patient le permet, il conviendra d'éviter de la prescrire au long cours (ANAES 1999).

Il serait dangereux d'imposer un sevrage simultané de ces deux substances aux patients présentant une double dépendance à l'alcool et aux BZDs. Si un sevrage aux BZDs est décidé, celui-ci sera différé d'au moins une semaine, en tenant compte des précautions suivantes : remplacement de la ou les molécule(s) utilisée(s) par un produit unique à demi-vie longue ou prescription de doses dégressives.

1.3.1. Indications : prévention et traitement du syndrome de sevrage

Les BZDs sont les molécules les plus utilisées dans le traitement du syndrome de sevrage d'alcool (Sachdeva 2015). Plusieurs études BZDs versus placebo ont pu montrer leur efficacité dans la prévention du syndrome de sevrage, notamment dans les crises convulsives généralisées (Amato et al. 2010). Une étude a démontré qu'elles étaient à l'origine d'une diminution de 7,72 événements convulsifs pour 100 patients traités et de 4,9 événements de delirium tremens pour 100 patients traités, comparativement au placebo (Holbrook et al. 1999). En effet, les propriétés des BZDs permettent de prévenir et de traiter les symptômes physiques et l'anxiété induite par le sevrage. Les récepteurs au GABA sont désensibilisés et leurs nombres sont diminués lors d'un sevrage. Les BZDs réduisent l'hyperexcitabilité du système nerveux en tant qu'agonistes du GABA_A, ce qui favorise l'ouverture du canal chlore. Donc pour la même quantité de GABA, la fréquence du canal chlore sera plus importante, ce qui entraîne une augmentation de l'inhibition. Les molécules à demi-vie longue sont utilisées, elles permettent une meilleure stabilité de la concentration sérique, et semblent plus efficaces sur le risque de récurrence des symptômes (Société Française d'Alcoologie 2015). Du fait de sa rapidité d'action, de sa demi-vie longue et de son efficacité, le diazépam est la molécule recommandée en première intention (s'il n'y a pas d'insuffisance hépatocellulaire) (Adamson et al. 2010). Le diazépam est la molécule la plus utilisée dans le sevrage alcoolique (Wasilewski et al. 1996) (Lonergan et al. 2009) (Muzyk et al. 2013), notamment pour ses propriétés anxiolytiques et pour prévenir les complications du sevrage en reproduisant l'action de l'alcool sur le système GABAergique. Le diazépam améliore les troubles locomoteurs et les comportements sociaux induits lors d'un sevrage à l'alcool (Knapp et al. 2005). Une étude a montré que le diazépam, et à moindre effet le lorazépam, permet de diminuer le syndrome de sevrage et d'améliorer les fonctions cognitives à partir du 8^{ème} jour du sevrage (Ritson et Chick 1986). La prise en charge du delirium tremens et des manifestations du sevrage alcoolique doit être brève, et de l'ordre de 8 à 10 jours. La dose d'attaque dépend de l'évaluation clinique, ensuite, la posologie est réduite progressivement, voire quotidiennement en fonction de la symptomatologie.

D'après la SFA, deux schémas de prescription pour un sevrage ambulatoire (Société Française d'Alcoologie 2015) :

- Deux à quatre comprimés de 10 mg de diazépam par jour pendant deux à trois jours, puis réduction en 4 à 7 jours et arrêt
- Six comprimés de 10 mg de diazépam le premier jour et diminution d'un comprimé par jour jusqu'à arrêt

Des schémas personnalisés adaptés aux symptômes (Daepfen et al. 2002) sont possibles en établissant un score de sevrage grâce à l'échelle CIWA-Ar et l'index clinique de Cushman. L'intérêt est d'utiliser des doses totales moins importantes sur un plus court terme, avec une évaluation régulière, pluriquotidienne, elle s'applique davantage aux sevrages résidentiels. Dans cette situation, le traitement peut durer plus longtemps, en cas de dépendance croisée aux BZDs ou en cas d'antécédent d'accident de sevrage (National Collaborating Centre for Mental Health (UK) 2011).

Encadré 1. – Échelle de Cushman.

	0	1	2	3
Pouls*	< 80	81-100	101-120	> 120
PA systolique**	< 135	136-145	146-155	> 155
Fréquence respiratoire*	< 16	16-25	26-35	> 35
Tremblement	0	De la main en extension	Tout le membre supérieur	Généralisé
Sueur*	0	Paumes	Paumes et front	Profuse
Agitation	0	Discrète	Généralisée, contrôlable	Généralisée, incontrôlable
Troubles sensoriels	0	Géné par le bruit, la lumière, prurit	Hallucination critiquée	Hallucination non critiquée

* Critères valables en l'absence de fièvre (température < 38 °C).

** Critères valables entre 31 et 50 ans. Ajouter 10 mm de Hg au-delà de 50 ans.

Score et intensité
 0-7 : minime 8-14 : moyenne 15-21 : sévère

Figure 9 : Echelle de Cushman (Cushman et al. 1985)

En cas de contre-indication aux BZDs, une hospitalisation est recommandée, l'administration de BZDs se fera après réévaluation de chaque prise.

Dans certains cas, chez des sujets âgés, insuffisants rénaux, hépatocellulaires ou pulmonaires, une fois le bénéfice/risque établi on peut préférer prescrire l'oxazépam qui est une molécule à demi-vie courte plutôt que le diazépam.

En cas de crise convulsive pendant le sevrage, les BZDs doivent être administrées le plus tôt possible pour éviter la récurrence et l'évolution vers un delirium tremens. Si un delirium tremens survient, il faut utiliser les BZDs à fortes doses, au moins jusqu'à l'obtention d'une légère sédation. L'hospitalisation doit se faire, dans un environnement calme. Si le delirium tremens résiste au traitement, un transfert en réanimation doit se faire (Haber et al. 2009). Cependant il faut être vigilant malgré leur efficacité, une étude a montré que l'utilisation de BZDs durant un sevrage pourrait augmenter le risque de rechutes (DeBellis et al. 2005).

En revanche, les BZDs n'ont aucune indication dans le maintien de l'abstinence. Tout traitement envisagé ou commencé doit s'associer à une intervention psychosociale.

Hors sevrage thérapeutique, les BZDs sont à éviter chez un patient souffrant d'un mésusage de l'alcool. Les doses sont limitées lors d'un traitement à domicile afin de prévenir surdosage et détournement. Un membre de l'entourage peut superviser les prises.

1.3.2. Associations alcool/BZD : hors AMM

L'utilisation abusive de BZDs autre que médicale se retrouve chez des patients consommateurs d'alcool. Le surdosage mortel en BZDs est peu fréquent, mais est plus important lors de prise concomitante avec de l'alcool ou des opiacés. Les recommandations conseillent de ne pas utiliser ces molécules chez les patients alcooliques. Mais certains auteurs estiment que limiter la prescription de ces molécules chez les toxicomanes et alcooliques est discriminatoire et contre l'éthique médicale, car il existe très peu de preuves montrant que des antécédents d'abus d'autres substances favorisent une dépendance aux BZDs (A. Posternak, Timothy I. Mueller 2001). Il a donc été recommandé par l'Association Américaine de Psychiatrie, qu'une utilisation pouvait se faire avec un suivi dans des établissements de soins spécialisés (Salzman 1991).

Les BZDs sont souvent co-abusés avec des opiacés et de l'alcool (Cai et al. 2010).

L'automédication par l'alcool et les substances psychoactives comme les BZDs et drogues, chez les personnes souffrant des troubles anxieux est fréquemment observée (Robinson et al. 2009). On retrouve aussi cette utilisation chez des patients ambulatoires atteints de schizophrénie, de dépression et d'insomnie, en effet selon une étude, le taux de prévalence de cette co-utilisation chez ces patients s'élèvent à 39,8%. Et seulement 32,4% ont été suspectés par leur psychiatre de consommer les deux substances en même temps (Uchida et al. 2019).

Certains prescripteurs peuvent renouveler des ordonnances de BZDs sans savoir que leurs patients ont une consommation d'alcool excessive et qu'ils sont potentiellement à risque de développer des effets néfastes si une utilisation concomitante a lieu.

Les symptômes anxieux sont fréquents chez les alcooliques, 9,4% contre 3,7% dans la population générale. Après un sevrage, on peut souligner l'importance des troubles du sommeil. Ces symptômes sont les plus souvent induits par les intoxications alcooliques et/ou les sevrages, et disparaissent la plupart du temps avec la poursuite de l'abstinence. En cas de troubles anxieux primaires (phobies, trouble panique, anxiété généralisée), les indications thérapeutiques sont identiques à celles utilisées chez les patients non-alcooliques (ANAES 1999). Mais il est tout de même recommandé en cas de phobie sociale, d'avoir recours aux thérapies comportementales qui ont fait preuve d'efficacité. Les BZDs ne sont pas conseillées en raison du risque de consommation abusive. L'attaque de panique et l'anxiété généralisée seront traitées par la prescription ponctuelle et discontinue de BZDs. En cas d'insomnie persistante, il est important de privilégier des conseils hygiéno-diététiques, en évitant autant que possible les prescriptions d'hypnotiques. Dans l'anxiété généralisée et le trouble panique, la prescription d'antidépresseurs en fonction de l'AMM, peut s'envisager au long cours. Dans tous

les cas les thérapies comportementales et cognitives seront associées aux tranquillisants dans le cadre de la prise en charge globale.

La dépression et l'anxiété sont des comorbidités psychiatriques liées à l'alcoolisme (Regier et al. 1990). En effet, 80% des alcooliques présentent des troubles anxieux et 30% d'entre eux une dépression majeure (Schuckit et Hesselbrock 1994). Chez un sujet non dépendant, la consommation d'alcool, produit un effet euphorisant alors que la consommation chronique en grande quantité engendre un effet dépressif. Dans certaines consommations le patient recherche dans l'ingestion d'alcool un soulagement de ses troubles anxieux. En utilisant une BZD le sujet peut aussi soulager ses troubles anxieux, ce qui peut le pousser à en consommer et à être demandeur auprès du prescripteur.

Que ce soit chez les consommateurs de BZDs ou chez ceux à la recherche de sensations, il existe très fréquemment une dépression à laquelle le sujet ne peut faire face. Le produit agit comme anesthésiant, voire comme médicament « anti-pensées ». Les mêmes effets peuvent être recherchés avec l'alcool. L'alcoolisme s'accompagne souvent de troubles neuropsychiatriques tels que l'anxiété, la dépression, des troubles de l'humeur ou de la personnalité, ce qui peut parfois compliquer la prise en charge du patient et amener le prescripteur à prescrire des BZDs pour apaiser certains troubles.

Les médecins se voient prescrire des BZDs même s'ils sont au courant des troubles de l'usage d'alcool, car ça peut être un traitement symptomatique pour des patients ayant du mal à gérer leur situation. De plus, les prescripteurs tentent de faire contrôler les consommations d'alcool grâce aux BZDs, en diminuant l'anxiété par exemple.

Les prescriptions limitent l'approvisionnement au marché noir et incitent l'utilisateur à poursuivre son traitement.

Certains consommateurs utilisent les BZDs pour un effet euphorisant ou pour moduler les effets de l'alcool ou de drogues. Il est donc recommandé de ne pas prescrire à ces patients ce type de molécule (Cole et Chiarello 1990).

Les personnes qui ont une consommation d'alcool excessive sont plus susceptibles que celles qui sont abstinentes ou qui boivent modérément de prendre des BZDs. Chez les buveurs excessifs, les BZDs peuvent augmenter le risque de surdose et d'accident ainsi qu'exacerber les troubles psychiatriques. En effet cette étude a mis en avant les dossiers de santé de plus de deux millions de patients ayant au moins 15 consommations par semaine pour les hommes de moins de 65 ans, et au moins 8 pour les femmes et les hommes de 65 ans et plus. Ceux qui avaient une consommation excessive avaient une probabilité 15% plus élevée d'utiliser des BZDs que les buveurs modérés et les non-buveurs. 4% des participants avaient une

consommation d'alcool excessive et 7,5% avaient eu une ordonnance de BZDs au cours des 12 derniers mois. Les personnes à qui on avait prescrit des BZDs pour le sevrage de l'alcool étaient exclues de l'étude. Lorsque les buveurs excessifs se voyaient prescrire des BZDs, leur dose moyenne était toutefois 40% inférieure et la durée d'utilisation, 16% plus courte que celles des buveurs modérés et des abstinents. On ignore si cette différence venait des médecins prescripteurs ou des patients eux-mêmes, qui limiteraient volontairement leur utilisation des BZDs pour éviter une déficience fonctionnelle. Entre 1996 et 2013, le nombre de décès d'américains par surdose de ce médicament est passé de 0,58 à 3,07 par 100 000 personnes. L'alcool a été un facteur pour une visite sur quatre dans les services d'urgence américains lié aux BZDs et dans un décès sur cinq lié aux BZDs (Hirschtritt et al. 2019).

On sait que les personnes ayant des antécédents de consommation d'alcool modérée à forte ont tendance à avoir un degré plus élevé de consommation de BZDs à long terme (souvent sans ordonnance) et semblent plus sensibles aux effets de ces médicaments (Ciraulo et al. 1988) (de Wit et Doty 1994).

Selon une étude américaine, environ 42% des personnes qui consomment de l'alcool prennent aussi un ou des médicaments prescrits qui interagissent négativement avec ce dernier et qui peut être nocif (notamment les BZDs). Chez les personnes de plus de 65 ans, la proportion est de 78%. D'après l'étude, si une personne boit régulièrement et prend des médicaments régulièrement, la probabilité de prendre les deux dans le même laps de temps est élevée. Mélanger l'alcool et d'autres sédatifs, peut causer de la somnolence, des problèmes de coordination, et potentiellement supprimer l'activité de zones du cerveau chargées de contrôler les réflexes vitaux comme la respiration, le rythme cardiaque, et le dégagement des voies respiratoires. Les personnes âgées sont particulièrement à risque car par exemple, le diazépam reste dans le corps 3 fois plus longtemps chez une personne de 60 ans qu'une personne de 20 ans (Breslow et al. 2015).

Interactions médicamenteuses et alcool : Les effets secondaires peuvent être amplifiés par l'alcool et l'interaction avec d'autres médicaments. « L'association avec d'autres déprimeurs du système nerveux central augmente la dépression centrale et l'altération de la vigilance. L'association avec les dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitement de substitution de la pharmacodépendance aux opiacés) majore également le risque de dépression respiratoire, pouvant être mortelle. »

1.3.3. Alcool et BZD : points communs

On retrouve des effets similaires dans la consommation de BZDs et d'alcool (Linnoila 1990). Les manifestations cliniques sont similaires car les deux substances agissent au niveau du GABA (Davies 2003). Les BZDs offrent des effets anxiolytiques, sédatifs, anticonvulsivants et amnésiants, la consommation d'alcool elle, augmente aussi les effets sédatifs et psychomoteurs associés.

Dans le DSM-V, les critères définissant un « trouble de l'usage d'une substance » sont similaires pour les BZDs et l'alcool. L'usage de chacune de ces substances peut mener aux mêmes risques et mêmes conséquences.

On retrouve donc des points communs :

- Usage récurrent de la substance avec pour conséquence des **difficultés à accomplir ses obligations professionnelles** ou **familiales** (par exemple absences répétées, diminution des performances de travail, négligence parentale ou de l'entretien du domicile).
- Usage récurrent de la substance avec pour conséquence une **mise en danger physique** du sujet (conduite automobile, utilisation de machines, etc.).
- Persistance de l'usage de la substance en dépit de **problèmes sociaux** ou **interpersonnels** récurrents ou continus causés ou exacerbés par les effets de la substance.
- **Tolérance**, définie par l'un des deux critères suivants : un besoin manifeste d'augmenter les quantités de la substance pour atteindre un état d'intoxication ou l'effet désiré ou une diminution manifeste de l'effet produit en cas d'usage continu de la même quantité de la substance.
- **Signes de sevrage**, définis par l'un des deux critères suivants : présence de signes de sevrage concernant la substance lors de l'arrêt ou forte diminution ou la substance est parfois consommée pour éviter ou stopper des signes de sevrages.
- La substance est consommée en plus **grande quantité**, ou sur une **période plus longue** que ce qui était envisagé.
- Il existe un **désir** persistant ou bien des efforts infructueux du sujet pour arrêter ou contrôler sa consommation de la substance.
- Un **temps important** est consacré par le sujet à des activités visant à se procurer la substance, à la consommer, ou à récupérer des effets de la consommation.
- Des **activités** importantes sur le plan professionnel, personnel, ou bien récréatif sont **abandonnées** au profit de la consommation de la substance.
- L'usage de la substance reste identique en dépit de la **prise de conscience** de l'existence de répercussions continues ou récurrentes des consommations, sur le plan physique ou psychologique.

On constate la présence régulière d'un craving, ou envie importante ou compulsive de consommer la substance.

Une étude a montré l'importance de la nocivité de l'alcool et des BZDs pour l'utilisateur et pour l'entourage. L'alcool se retrouve en première position et les BZDs font courir d'importants dangers aussi.

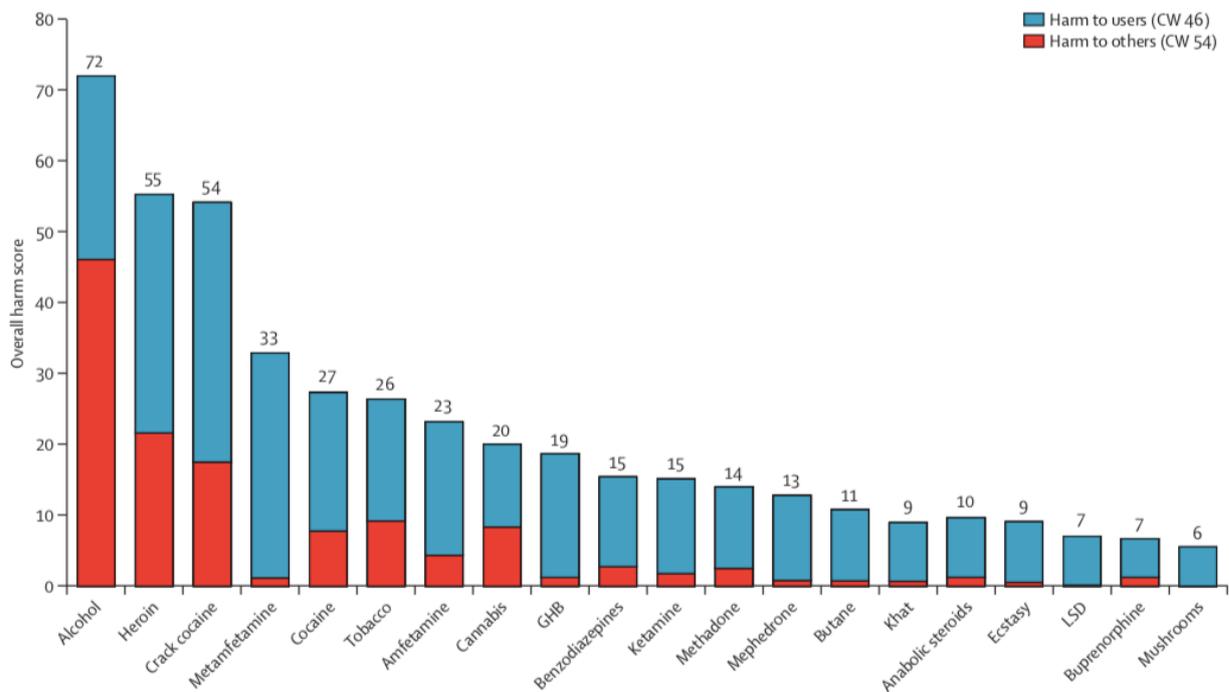


Figure 10 : Substances classées selon leur score global de préjudice, montrant les contributions distinctes au score global de préjudice pour les utilisateurs et de préjudice pour les autres (Nutt et al. 2010)

Ce graphique montre l'importance des nuisances de l'alcool et des BZDs. On remarque que le préjudice de l'alcool pour les utilisateurs est important mais que celui-ci est encore plus marqué pour l'entourage. Ceci pourrait s'expliquer par un comportement inapproprié (violence) lors de la consommation d'alcool, de l'impossibilité d'exercer certaines tâches, voire même de se détacher totalement du monde réel. En effet, l'alcool est la substance qui porterait le plus de préjudice à l'entourage. En revanche les BZDs, nuisent à l'utilisateur mais très peu à l'entourage, ce qui peut expliquer que la dépendance aux BZDs alerte moins les proches du patient contrairement à l'alcool.

Cette même étude a montré en quoi les substances portent-elles préjudice.

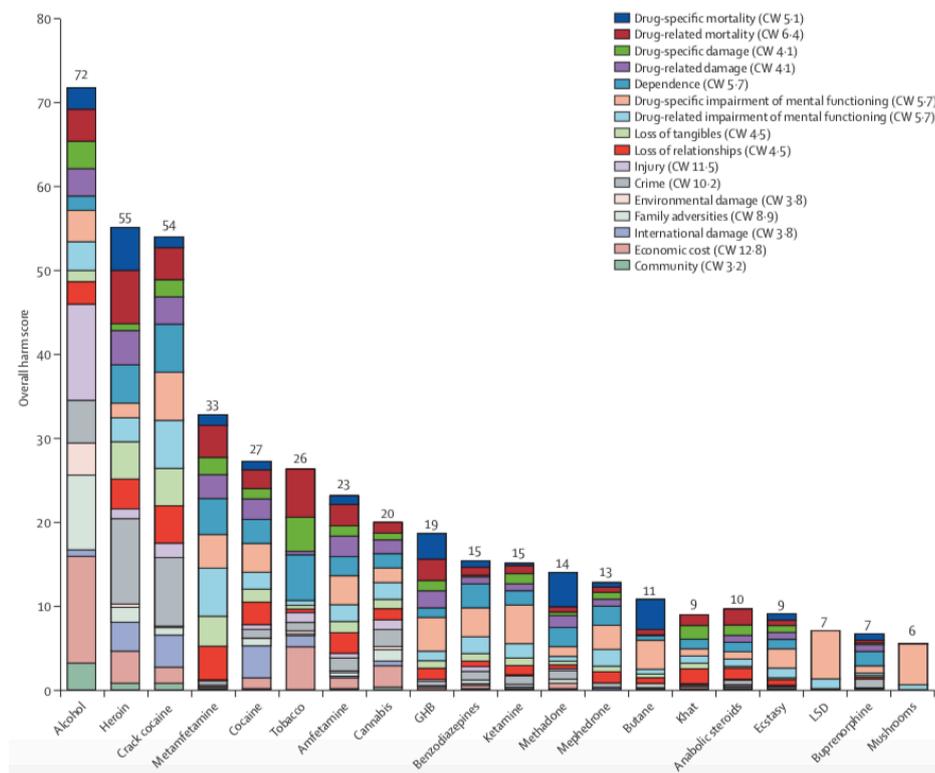


Figure 11 : Scores globales pondérés de chaque préjudice causé pour chacune des substances (Nutt et al. 2010)

Les barres colorées indiquent les scores pour chacun des critères portant préjudice. Concernant l'alcool, le préjudice le plus important est le coût économique de dépense, suivi des insultes et des problèmes familiaux. Concernant les BZDs le préjudice le plus important est l'altération du fonctionnement mental spécifique au médicament, suivi de la dépendance et de l'altération du fonctionnement mental relatif au médicament. Les préjudices communs que l'on retrouve avec ces deux substances sont : l'altération du fonctionnement mental spécifique et relatif à la substance et la dépendance. A faibles valeurs, on retrouve pour les deux substances des conséquences sur la mortalité, la perte de relation sociale et de bien corporel. On remarque que certains préjudices sont en communs, l'alcool est le premier préjudice causé et les BZDs sont à la 10^{ème} place.

De nombreux effets additifs indésirables découlent de cette utilisation (Goroff et Farinelli 2018). Lorsque les BZDs sont consommées avec de l'alcool, une surdose peut résulter de l'impact des deux déprimeurs du système nerveux central. Leurs effets peuvent réduire la coordination motrice, avoir un impact sur le jugement et la prise de décision, et entraîner des chutes et des accidents. L'utilisation à long terme peut entraîner des problèmes hépatiques, rénaux, cardiovasculaires, gastro-intestinaux et neurologiques, ainsi que des psychoses chez les personnes souffrant de troubles psychiatriques préexistants (Hirschtritt et al. 2019).

En plus de ces critères prédéfinis et existants, on retrouve quelques particularités attribuables aux BZDs et à l'alcool.

Toxicité

Lors d'une intoxication aux BZDs, le corps humain s'adapte facilement à un surdosage en médicament en cas d'ingestion de concentration trop importante. En revanche, quand elles sont co-administrées en association avec l'alcool, les effets sont beaucoup plus importants à cause de la synergie d'action. Le métabolisme de ces médicaments est retardé lorsqu'il est associé à une ingestion aiguë d'alcool (Tanaka 2002). La prise de BZDs et d'alcool est dangereuse car elle entraîne une léthargie importante. Il n'est pas rare, que lors d'une autopsie, l'association BZD-alcool soit retrouvée. Les signes d'une intoxication à ces substances se ressemblent : troubles du comportement, agitation, désinhibition, agressivité, ébriété, amnésie antérograde. Au bout de quelques temps, on retrouve une hypotonie musculaire, une obnubilation et de la somnolence qui peut mener jusqu'au coma. Cela peut s'accompagner d'une dépression respiratoire qui est modérée. La symptomatologie évolue en fonction de la quantité ingérée. L'association de BZD-alcool potentialise les effets de chacun, ce qui peut amener à l'apparition de symptômes plus marqués, et peut plus facilement engager le pronostic vital.

D'après le rapport de l'OICS de 2013, au Royaume-Uni, beaucoup de décès par surdose sont imputables à l'abus d'alcool et de BZDs (Nations 2015).

Aux Etats-Unis, une étude de 2005 à 2011, a montré qu'un million d'entrées aux urgences impliquait les BZDs seules ou en association à de l'alcool ou des analgésiques. Les cas d'hospitalisation ou de mort à cause des BZDs seules s'élèvent à 20%, alors qu'en association avec de l'alcool ou des analgésiques s'élèvent de 24 à 55%. La combinaison de BZDs avec des analgésiques opioïdes ou de l'alcool augmente considérablement le risque de résultats graves des visites aux urgences pour tous les groupes d'âge (Day 2013).

Polyconsommation

La polyconsommation désigne le fait de consommer, avec une certaine fréquence, au moins deux substances psychoactives. Les patients recherchent un effet d'entraînement, soit pour la recherche de sensations, soit encore pour atténuer les effets de certains produits. Les BZDs sont utilisées en polyconsommation, associée à de l'alcool ou des opiacés.

Mais ceci engendre des problèmes spécifiques, du fait de sa fréquence, car elle peut amplifier les risques sanitaires et sociaux aussi bien en termes de risques aigus qu'en termes de risques chroniques, car elle entraîne une aggravation des conduites de consommation :

- il y a un risque accru d'évolution vers un usage nocif ou une dépendance, que ce risque soit lié au patient, aux produits et/ou à l'environnement

- il apparaît un renforcement réciproque des conduites de consommation ou du risque d'interaction et de potentialisation entre les substances (en cas d'intoxication aiguë le diagnostic devient difficile à établir et le traitement délicat)
- on constate une influence réciproque des produits et des traitements avec le risque de transfert de la dépendance, de l'augmentation de la consommation d'un produit après arrêt ou substitution d'un autre, et celui de rechutes en cascade

Ces nouveaux profils de consommations impliquent la mise en œuvre de stratégies de prise en charge adaptées. En effet, la polyconsommation complique la prise en charge car il est difficile de mener des sevrages multiples, simultanés ou séquentiels, il y a un risque d'apparition de consommations dites de substitution (prise d'alcool après sevrage des opiacés par exemple et on voit apparaître également un usage détourné des prescriptions de BZDs utilisées pour les sevrages (MILDECA 2015).

Transfert de dépendance

Suite à un sevrage éthylique, le risque de transfert de dépendance de l'alcool vers les BZDs est indéniable. Ce détournement d'usage peut engendrer des conséquences somato-psychiques et comportementales. Dans ce cas, une hospitalisation s'avère nécessaire compte tenu de la difficulté du sevrage.

Le risque est, qu'à l'arrêt de l'un ou de l'autre, le patient transfère sa dépendance à l'un sur un autre produit psychoactif. Cela peut créer une nouvelle dépendance ou augmenter la consommation d'une dépendance déjà installée. Il est donc important d'avoir des consultations de suivi lors de la réduction de doses ou lors d'un sevrage.

Pour éviter ce transfert de dépendance, il existe des recommandations :

- La connaissance du potentiel addictif d'un médicament impose une vigilance particulière lorsqu'il est prescrit à des personnes présentant déjà une conduite de dépendance, en l'occurrence à l'alcool
- La prescription de BZDs dans le sevrage éthylique sera limitée à 8 jours
- Le dépistage de troubles anxieux ne doit pas conduire systématiquement à la prescription de BZDs
- Si un traitement anxiolytique s'avère nécessaire, on privilégiera le recours aux molécules à demi-vie longue
- Il conviendra de toujours informer le patient des risques somato-psychiques liés à l'usage de BZDs ainsi que du risque de transfert de dépendance

- Aucune étude n'ayant démontré, à ce jour, d'effet bénéfique des BZDs sur le maintien de l'abstinence des patients alcoolo-dépendants sevrés, celles-ci doivent être administrées avec la plus grande prudence

En effet, la dépendance aux BZDs implique les mêmes circuits neurologiques que ceux de la dépendance à l'alcool. Une exposition antérieure à des substances psychoactives augmente le risque de dépendance aux médicaments psychotropes.

Le sevrage alcoolique est source de rupture d'un équilibre précaire, qui amène certaines personnes à accentuer l'usage, ou plus rarement expérimenter d'autres substances psychoactives. Leur souffrance n'étant pas soulagée par l'abstinence, ceux-ci sont amenés à avoir des comportements de compensation ou de transfert de dépendance, plus ou moins durables. Dans ces situations, un accompagnement thérapeutique adapté est nécessaire pour aider la personne à l'élaboration d'un projet de vie vers l'autonomie.

Dépendance croisée

Il existe un danger de tolérance et de pharmacodépendance croisées entre les BZDs et l'alcool ou d'autres médicaments psychotropes (Conseil de l'Europe Comité des ministres 1990). Les personnes dépendantes à l'alcool ont un risque 7 fois plus élevé de développer une addiction à un autre produit par rapport au reste de la population (Regier et al. 1990).

Une autre étude, française, a montré que parmi une population de 1 005 sujets ayant des troubles de l'usage d'alcool, 41,1% d'entre eux consommaient des BZDs et que plus de la moitié d'entre eux en étaient dépendants, ce qui signifie que 21,6% des sujets de cette étude sont co-dépendants (Morel et al. 2016).

Les personnes âgées, les consommateurs mondains d'alcool ou ceux ayant des antécédents d'alcoolisme seraient plus exposés au risque de dépendance physique des BZDs (Bulletin de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) 1983).

Les personnes présentant un trouble de l'usage d'alcool avec une comorbidité psychiatrique : troubles anxieux, dépression, personnalité antisociale, états limites, agoraphobie, trouble panique, anxiété généralisée et phobie spécifique, sont à haut risque pour avoir une dépendance croisée ou consommation abusive de BZDs (ANAES 1999).

Il est difficile de limiter ou arrêter l'usage d'un produit psychotrope quand il y a une polyconsommation de substances psychoactives. La polydépendance pose des problèmes de vulnérabilité et de non efficacité de traitement en cas de sevrage.

Une étude a montré que l'hypothèse selon laquelle la consommation de BZDs est associée à un risque plus élevé de consommation problématique d'alcool n'a pas été confirmée (Nordfjærn 2012).

Le détournement de BZDs peut être un usage seul, mais souvent, il est associé à d'autres substances psychoactives (alcool, héroïne), on a donc une polytoxicomanie. Les BZDs ont des effets multiples pour les toxicomanes, elles sont souvent utilisées comme euphorisants des opiacés, avec un effet booster de la méthadone, pour soulager les effets de sevrage ou syndrome d'abstinence de l'héroïne. Elles peuvent permettre de mieux gérer la descente lors de la prise d'héroïne mais aussi de gérer le manque. La polyconsommation entraîne la polydépendance, et le sevrage devient plus compliqué. Les BZDs peuvent être utilisées pour moduler les effets de la cocaïne mais aussi pour augmenter les effets de l'alcool par synergie et moduler les manifestations dues au sevrage.

La co-dépendance aux BZDs, si fréquente, doit faire l'objet d'une attention particulière d'autant plus que leur administration est le plus souvent nécessaire au cours du sevrage. Le risque de cette co-dépendance est tel que cette thérapeutique, chez un non-dépendant aux BZDs doit rester la plus brève possible durant le sevrage, pour ne pas découler sur une dépendance potentielle.

Lors d'un sevrage, la double dépendance alcool-BZD est traitée avec une augmentation de la posologie de la BZD prescrite initialement. La dose initiale quotidienne est calculée à partir de l'évaluation concernant la sévérité du syndrome de sevrage en rajoutant l'équivalent de la dose de BZDs quotidienne prise. On sait qu'un traitement de sevrage de dépendance aux BZDs est plus compliqué lorsqu'il y a une consommation d'alcool nocive ou dangereuse (Vorma et al. 2004). Les effets du sevrage peuvent pour les deux substances engendrer des convulsions.

Une étude rapporte que « les usagers de drogue entrant en traitement de maintenance par méthadone ont souvent de multiples problèmes d'usage de drogue. Les opiacés sont généralement la première drogue d'usage, mais les BZDs, seules ou associées aux amphétamines et au cannabis, et l'alcool sont aussi courant chez ces patients » (Stenbacka et al. 2007).

Tolérance croisée

La tolérance est un phénomène qui peut s'installer avec beaucoup de substances psychoactives, l'héroïne, la morphine, le cannabis mais aussi avec l'alcool et les BZDs.

En effet, il existe un danger de tolérance et de pharmacodépendance croisées entre les BZDs et l'alcool, et même d'autres médicaments psychotropes. Chez un sujet ayant des troubles de

l'usage d'alcool, les doses thérapeutiques de BZDs doivent être augmentées comparativement à un sujet sain, afin d'obtenir l'effet thérapeutique recherché. Une utilisation de doses classiques pourrait mener à un échec thérapeutique, même si le patient n'a jamais utilisé de BZDs.

Mais comme vu précédemment, à force de consommer les BZDs à forte dose, les consommateurs deviennent tolérants à leurs effets, notamment aux effets sédatifs, ce qui pour eux est arrangeant (Seivewright et Dougal 1993).

La consommation régulière d'alcool entraîne des mécanismes de compensation, ce qui explique la survenue d'un phénomène de tolérance. Comme les BZDs il y a donc un besoin de consommer des quantités de plus en plus importantes pour retrouver les mêmes effets qu'auparavant.

Sédation/chutes

Les effets indésirables des BZDs liés à l'état de conscience et l'altération des fonctions psychomotrices sont majorés lors d'une consommation associée à de l'alcool. En effet, l'alcool augmente le risque de désinhibition, entraîne des troubles du comportements, augmente l'impulsivité, et parfois engendre de graves conséquences, comme des accidents de la route, des violences, des gardes à vue (INSERM 2001). Il y a une potentialisation des effets sédatifs des BZDs.

L'alcool renforce les effets des BZDs et de leurs analogues et des opioïdes comme la somnolence, la sédation et la diminution des capacités motrices dans le système nerveux central. Le risque accru de chute doit être pris en compte (Weathermon et Crabb 1999).

Accident de la route

Ces deux substances agissent toutes les deux sur le SNC, elles réduisent toutes les deux les capacités de conduite. En effet, il y a une réduction de l'activité neuronale, ce qui entraîne un ralentissement psychomoteur, ce qui diminue les capacités à répondre à des situations d'urgence, augmente les temps de réaction face à des situations visuelles ou auditives et altère la coordination des mouvements. Il y a une forte baisse de la vigilance. La baisse de vigilance par BZDs est d'autant plus importante lorsqu'elle est associée à d'autres molécules sédatives et à la consommation d'alcool (ANSM 2009).

Les méta-analyses montrent une augmentation de 60 à 80% du risque d'accidents lors de prise de BZDs, et en cas de consommation concomitante avec de l'alcool le risque est multiplié par 8 (Dassanayake et al. 2011).

Les résultats des analyses toxicologiques de cette étude avec 1167 prélèvements sanguins réalisés chez des conducteurs suspects d'être drogués ont montré que 20% se sont révélés positifs à la recherche des BZDs (diazépam, flunitrazépam, oxazépam et bromazépam). L'alcool seul a été retrouvé dans 7% des cas et dans 23% des cas il y avait l'association alcool-psychothèque (Keller et al. 2009).

D'après cette étude, les buveurs à problèmes ont une utilisation plus élevée de BZDs, en effet, ils montrent que l'alcool avec de l'alprazolam et du diazépam augmente les risques de surdose, d'accidents et de chutes (Leigh 2019).

Réactions paradoxales, d'hétéro-agressivité/auto-agressivité

Les réactions paradoxales sous BZDs, de type agressivité sont impactées et majorées lors de la prise d'alcool, surtout avec l'alprazolam (Bond et Silveira 1993).

Certains facteurs environnementaux majoreraient le risque de réactions paradoxales comme la prise associée d'alcool (Dåderman et Lidberg 1999). Leur mécanisme d'action similaire sur les récepteurs GABA cérébraux à l'origine d'une synergie de leur action entraîne la potentialisation des effets paradoxaux lors de la combinaison des BZDs et de l'alcool.

La désinhibition engendrée par ces deux produits facilite le passage à l'acte de l'auto et/ou hétéroagression. On sait que le risque d'agression est plus élevé lorsqu'il y a un usage de ces deux substances (Weerts et al. 1993). Une désinhibition avec des impulsivités existe sous BZDs et sous alcool. La survenue d'une réaction agressive sous BZDs est potentialisée lors d'une association à une consommation importante d'alcool. L'alcool potentialiserait et prolongerait les impulsions agressives sous BZDs.

La population toxicomane présente un haut risque de suicide par rapport à la population générale. Le risque relatif d'une intoxication volontaire à leur propre drogue est multiplié par rapport à la population générale (6 pour la population alcoolique et 45 pour les utilisateurs de BZDs). Les résultats ont montré que l'alcool est la substance psychoactive inductrice de suicide la plus fréquemment retrouvée (43,8 % chez les hommes et 26,9 % chez les femmes) suivi des psychotropes, dont les BZDs (13,2 % chez les hommes et 23,1 % chez les femmes) (Darke et al. 2009).

Démence

Les études citées précédemment ont déjà démontré que l'utilisation à long terme des BZDs peut être liée au développement d'une démence. Il en est de même pour une consommation importante et à haut risque pour l'alcool.

Plusieurs études ont essayé de montrer les connaissances des patients sur les BZDs :

- Cette étude montre qu'il y a un manque d'informations fournies de la part du médecin et du pharmacien lors de la prescription et de la délivrance (Reboul 2013).

Une étude a été réalisée pour connaître l'attitude des consommateurs face aux psychotropes et leur dépendance. Le premier critère qui en ressort est que les patients se sentent soumis face aux psychotropes, ils les voient comme une aide pour mieux vivre, et dont ils aimeraient bien se passer. Mais un cas sur deux reste avec un usage continu. Ils ont une opinion favorable face à ces molécules, ils les jugent efficaces. Ils voient plutôt le psychotrope comme une réponse à un besoin et non comme une réponse à une pathologie. Le deuxième critère qui ressort est la place de la thérapeutique, l'importance du médecin, le patient est en attente de l'accord du prescripteur pour pouvoir modifier les doses. Des points moins flagrants sont tout de même pris en compte, dans la globalité, ils avouent que « *Quand on prend de ces médicaments trop longtemps, ils sont moins efficaces* », mais aussi que ces médicaments peuvent avoir des effets indésirables ou désagréables. Les consommateurs continus, prenant un psychotrope tous les mois depuis 5 ans sont plus nombreux à être d'accord avec : « *Quand on a des problèmes, on a tendance à avoir recours à ces médicaments* », « *On aimerait bien pouvoir se passer de ces médicaments* », « *On est obligé(e)s de prendre ces médicaments* », « *Ces médicaments rendent dépendants* » et « *J'ai une opinion favorable à l'égard de ces médicaments* ». Les consommateurs continus croient en l'efficacité médicale des psychotropes, notamment en cas de problèmes. Ils reconnaissent les effets positifs que ces médicaments ont sur leur vie et leur santé, mais relativisent les effets négatifs car ils ne peuvent pas s'en passer. Ils ont conscience des effets de la dépendance, mais se sentent obligés de les prendre bien que cela ne veuille pas dire être malade. En revanche, les consommateurs occasionnels sont plus nombreux à estimer que : « *Dès qu'on se sent mieux, on a tendance à arrêter ces médicaments* », « *Quand on prend ces médicaments trop longtemps, ils sont moins efficaces* », « *La prise de ces médicaments signifie être malade* » et « *Ces médicaments ont des effets indésirables ou désagréables* ». Les consommateurs occasionnels croient également en l'efficacité des psychotropes tout en restant partagés sur les effets de la dépendance. Ils préconisent une forme de non-observance sous contrôle médical en utilisant l'alternance prise/non-prise en fonction de l'état psychologique du moment. Cette étude montre aussi que les caractéristiques sociodémographiques des personnes influencent très peu les attitudes à l'égard des médicaments psychotropes et de la dépendance (Baumann et al. 2001).

Une étude sur l'« *Evaluation de l'information médicale des patients sur les effets secondaires des BZDs* », montre un manquement à ce principe ; 85% des patients étaient bien informés sur l'interaction entre les BZDs et l'alcool, 46% sur l'association entre BZDs

et les troubles cognitifs et seulement 8% sur la question de la dépendance (Auchewski et al. 2004).

Aux Etats-Unis, il est estimé que 80% des malades alcooliques abusent des BZDs. Plusieurs études montrent que 3 à 41% des sujets alcooliques disent avoir abusé des BZDs à un certain moment de leur vie pour moduler l'intoxication à l'alcool ou soulager les symptômes du manque (Longo et Johnson 2000). Cette même étude a montré que des surdosages fatals et mortels peuvent survenir lors de combinaisons entre alcool et BZDs chez les patients alcooliques avec ou sans intoxication aux opiacés.

Une ancienne étude canadienne, portant sur l'usage, l'abus et la dépendance aux anxiolytiques chez 427 malades alcooliques traités, montre que 40% des patients ont consommé récemment des BZDs, 20% avaient abusé ou avaient eu une dépendance aux anxiolytiques y compris les BZDs dans leur vie. Les patients alcooliques avec des troubles anxieux présentaient une symptomatologie psychiatrique et une conduite addictive plus invalidante que chez les autres patients. Cette étude a aussi montré que les patients ayant une personnalité antisociale avaient un risque accru d'avoir des troubles anxieux et un usage nocif de BZDs (Ross 1993).

On sait aussi que pour certaines personnes, l'usage de psychotropes est en effet intimement lié à l'idée qu'elles se font du bien-être et on sait que la confiance accordée par le public à la médecine en général renforcerait la banalisation de cette consommation particulière (Macquet 1994).

L'impact de certains médias au sujet de la dépendance des BZDs sont à l'origine d'une perception négative des BZDs hypnotiques et peut parfois causer des effets nocebo. La mauvaise information entraîne chez le patient des effets néfastes, certains qui appréhendent tellement l'arrêt de leur BZDs, ont un syndrome de sevrage alors qu'ils n'ont même pas interrompu ou diminué leur traitement (Marriott et Tyrer 1993). Ce qui est un frein pour l'arrêt de la substance et une porte ouverte à la dépendance.

L'association OH/BZD est très fréquente en France, même si elle est déconseillée. Cette association est non prévue dans l'AMM, la durée maximale de prescription de BZDs vient confirmer cela. Leur utilisation est souvent non conforme aux recommandations, ce qui augmente les risques pour le patient consommateur, il est plus à même de développer des effets indésirables.

D'où notre problématique. Mais d'où vient cette utilisation inadaptée ? Banalisons-nous la prescription de ce type de molécules malgré leurs effets indésirables importants ? En particulier, quel est le rôle du patient ? C'est la question que nous nous sommes posée, nous avons donc

recueilli les données d'usage et la représentation des BZDs chez des patients présentant des troubles de l'usage d'alcool.

Notre étude a été menée sur une population volontaire, motivée et attentive à sa santé à propos des psychotropes en général. Dans l'étude que nous avons menée nous nous intéressons à une population de patients spécifiques et plus particulièrement aux BZDs. Ce sont des patients présentant déjà un trouble d'usage d'une substance psychoactive, venant pour une prise en charge liée à l'alcool. Ils sont dans une dynamique de soins, mais qui reste modérée car il y a toujours une consommation d'alcool, ou une abstinence récente. Nous allons mettre en relation la représentation des BZDs et le fait d'être imprégné en alcool ou en BZDs. Nous allons pouvoir comparer, si l'imprégnation en alcool ou en BZDs est corrélée avec un point de vue positif ou négatif concernant les BZDs.

2. ETUDE DE LA REPRESENTATION DES BENZODIAZEPINES SELON DES PATIENTS PRESENTANT DES TROUBLES DE L'USAGE D'ALCOOL

2.1. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'étude est de connaître les représentations des BZDs chez des patients présentant des troubles de l'usage d'alcool.

Les objectifs secondaires sont de montrer :

- Liens entre représentations des BZDs et imprégnation en BZDs (recueil d'antériorité BZD)
- Liens entre représentations des BZDs et imprégnation en alcool (recueil d'antériorité alcool)
- Liens entre représentations des BZDs et prise BZD actuelle
- Liens entre représentations des BZDs et prise d'alcool actuelle

Tout en prenant en compte les données sociodémographiques.

2.2. Méthodologie

Lors du stage hospitalier de 5^{ème} année de pharmacie, suite à ma demande, j'ai pu rejoindre le service d'Addictologie du CHU de Rouen et participer à la vie du service qui se décompose en plusieurs unités. Une unité d'hospitalisation pour réaliser des sevrages de toutes substances sur une durée d'une à deux semaines. Deux unités de suivi des patients dans la prise en charge de leur(s) addiction(s). Le suivi peut se faire sous forme de consultations, d'hospitalisations de jour ou encore d'hospitalisations complètes pour sevrage selon les besoins. Le service est présent sur différents sites : le CHU de Rouen (Charles-Nicolle à Rouen et Saint-Julien à Petit-Quevilly) ainsi qu'à Saint-Etienne du Rouvray. La prise en charge est pluridisciplinaire avec la présence de médecins, infirmières, aides-soignantes, assistante sociale, secrétaires, ergothérapeute, art-thérapeute et diététicienne. Les addictions qui peuvent être prise en charge dans ce service sont : jeux d'argent, drogues de synthèses, jeux-vidéos, médicaments, tabac, sexe/hypersexualité, cannabis, cocaïne, héroïne et alcool. Il se peut que des consultations se fassent pour un accompagnement de l'entourage de consommateurs.

Plusieurs activités sont disponibles :

- Sevrage en ambulatoire et en hospitalisation
- Prévention en addictologie
- Equipe de Liaison et de Soins en Addictologie (ELSA) : qui est une équipe qui intervient auprès des patients ayant des conduites addictives hospitalisés à l'hôpital Charles-Nicolle, en formant et en accompagnant les équipes des différents services
- La Station : pour la prise en charge de la dépendance aux opiacés où il peut être mis en place un traitement de substitution aux opiacés (méthadone, buprénorphine) dans le cadre d'un protocole personnalisé et adapté à chacun
- L'hôpital de jour en Addictologie : où il est possible d'être accueilli à la demi-journée une ou plusieurs fois par semaine, selon un contrat de soin établi pour une durée déterminée, ce qui a pour mission un maintien de l'abstinence, une prévention des rechutes, une préparation à la démarche d'abstinence ou une aide à la mise en place de consommation raisonnée de la substance qui pose problème. L'objectif est un soutien de la motivation et de la capacité à modifier un comportement de dépendance afin d'améliorer la qualité de vie. Les activités prévues sont : un groupe de parole, l'affirmation de soi, écriture, gestion des émotions, groupe d'information, gymnastique douce, relaxation, image de soi, atelier mémoire, atelier culinaire, atelier hygiéno-diététique, repas thérapeutique, ergothérapie et art-thérapie.
- Consultations au Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA)

Avec cette multitude de possibilités d'accompagnement et d'intervention, il a été choisi de mener l'étude suivante : « Etude de l'usage et de la représentation des benzodiazépines et apparentés chez des patients présentant des troubles de l'usage d'alcool ».

L'étude a été réalisée sur une population de patients ayant un trouble d'usage d'alcool et ayant une consommation actuelle de BZDs.

Après l'analyse des dossiers des patients se présentant pour des troubles de l'usage d'alcool afin de savoir s'il y avait ou non une consommation de BZD actuelle et antérieure, une proposition de participation à l'étude a été faite. Ceci pouvait se faire lors d'une hospitalisation pour un sevrage d'alcool, ou encore en consultation de suivi. Il était plus simple d'intervenir lors d'une hospitalisation car le patient était sur place, avait le temps et était dans une optique de prise en charge maximale. Les patients n'étaient jamais interrogés au début de leur sevrage, pour ne pas que leur état physique impacte les résultats. Alors qu'en consultation, le patient n'avait pas toujours l'envie et le temps de participer à cette étude. Pour faciliter l'inclusion des patients, en plus de l'analyse des dossiers faite avant la venue du patient dans le service, les infirmières et les médecins se munissaient des informations nécessaires durant leurs consultations : usage actuel de BZDs et trouble de l'usage d'alcool. Dès que ces deux critères étaient remplis, la demande de participation à cette étude était faite et l'entretien se déroulait à la suite de la consultation. Le recrutement était parfois difficile, car les patients pris en charge étaient souvent des polyconsommateurs, avec une utilisation de cannabis, d'héroïne ou de cocaïne, ce qui ne rentrait pas dans les critères de l'étude.

Pour engager cette étude transversale, rétrospective et mono-centrique faite sur un échantillon de 104 patients, il a été mis en place un hétéro-questionnaire, pour interroger les patients adultes pris en charge dans le service d'Addictologie du CHU de Rouen, en France, dans son unité de sevrage ainsi qu'au sein du Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA) de ce même service, dans le cadre du soin courant, chez des patients adultes, pris en charge pour des troubles de l'usage d'alcool selon le DSM-V.

En effet, il a été possible de remplir ce questionnaire à l'Unité Poussin à Saint-Etienne du Rouvray lorsque les patients étaient hospitalisés pour un sevrage alcoolique et au CSAPA de Petit-Quevilly lorsque les patients venaient en consultation de suivi dans le but de prendre en charge leur addiction.

Les données ont été collectées entre avril et septembre 2019, lors de consultations habituelles de suivi pour TUA au CSAPA et lors d'une hospitalisation programmée pour TUA dans le service d'Addictologie du CHU de Rouen.

Critères d'inclusion et d'exclusion

Les critères d'inclusion sont :

- Accord du patient
- Capable majeur, âge supérieur à 18 ans
- Trouble de l'usage d'alcool (TUA) actuel = motif de la prise en charge
- Usage actuel de benzodiazépines
- Pas de consommation actuelle de substance illicite ou d'opiacé

Les critères d'exclusion sont :

- Refus du patient
- Mineur, incapable majeur (ex : tutelle, curatelle)
- Absence de TUA
- Absence d'usage de benzodiazépines
- Usage actuel de substance illicite ou d'opiacé (héroïne, cocaïne, Traitements Substitutifs Oraux (TSO), LSD...)
- Trouble psychotique ou bipolaire vie entière
- Trouble de l'humeur non équilibré
- Trouble majeur de la compréhension

Les éléments importants de ce questionnaire sont :

- Les données socio-économiques : âge, sexe, situation familiale, mode de domicile, niveau d'études, profession, ressources, statut tabagique
- Les antécédents et usage actuel de BZDs : grâce à la consommation déclarée, avec le nom de la molécule, la posologie et la durée de traitement
- La représentation des BZDs par le patient : la représentation en général, quels sont les risques ? quelle est la raison de la prise ? que se passe-t-il quand il y a moins de prise ? et quels seraient les bénéfices à l'arrêt de ce traitement ?
- Les antécédents de consommation et consommation actuelle d'alcool : avec l'âge de la première consommation d'alcool, l'âge de début de consommation régulière, ainsi que la quantité d'alcool bu (en verre standard) par jour, en semaine et par week-end.
- La représentation de l'alcool par le patient
- La représentation de l'association OH/BZD par le patient : quels sont les avantages et inconvénients de consommer de l'alcool et des BZDs simultanément ?

En moyenne l'entretien durait 46 minutes, allant de 30 à 60 minutes. En effet, en fonction de l'état du patient, de ses capacités à se souvenir et à exprimer ses idées, l'entretien pouvait durer plus ou moins longtemps. Certaines questions étaient des questions fermées

avec une réponse « oui/non », mais la majorité était des questions ouvertes, avec la possibilité pour le patient de s'exprimer librement, avec ses propres termes. Le patient n'était pas aiguillé pour répondre aux questions. Les différentes réponses ont été regroupées en sous-groupes lors de l'analyse. L'entretien se déroulait « seul à seul », c'est-à-dire qu'aucun accompagnant n'était autorisé à participer à l'entretien, pour ne pas fausser les réponses à cause de la présence d'un tiers, et pour que le patient soit le plus ouvert possible.

Tous les entretiens se déroulaient de la même manière, les questions étaient posées dans le même ordre, avec la même intonation et les mêmes termes pour ne pas inciter la réponse du patient. Même si parfois une reformulation était nécessaire pour la compréhension du patient. Les questions étaient posées à l'oral, ils n'avaient pas la possibilité de les lire. Et les réponses étaient retranscrites instantanément pour ne pas biaiser la qualité du recueil.

2.3. Questionnaire

Le questionnaire (Annexe 9) a été fait à partir des questionnaires de référence pour les dépendances aux BZDs et à l'alcool, avec l'utilisation réciproquement de l'échelle ECAB et de l'AUDIT. Toutes les autres questions posées ont été estimées pertinentes pour permettre des réponses optimales et intéressantes. Chaque question devait révéler un élément différent, toutes les questions ont été jugées utiles pour pouvoir recueillir un maximum d'informations de manière précise. Le questionnaire a été fait de manière à pouvoir le remplir le plus facilement possible lors de l'entretien.

2.4. Inclusion et recueil des données

Une fois le questionnaire de 83 questions mis en place, j'ai complété 104 hétéro-questionnaires sur la période d'avril à septembre 2019. 53 patients ont été interrogés durant leur hospitalisation à l'Unité Poussin et 51 patients pendant leur consultation de suivi au CSAPA.

Les patients répondaient aux questions posées en suivant le déroulé du questionnaire. Les questions portant sur les représentations étaient des questions ouvertes, où les patients étaient libres de répondre ce qu'ils souhaitaient, sans être aiguillés. Certaines questions reprenaient les données de l'Alcohol Use Disorders Test (AUDIT) et de l'Echelle Cognitive d'Attachement aux Benzodiazépines (ECAB).

Les questions fermées ont permis de faciliter le remplissage et l'analyse du questionnaire. Les questions ouvertes portant sur les représentations ont eu pour but de détailler les ressentis des patients, et de leur laisser la liberté de répondre ce qu'ils souhaitaient, sans être aiguillés. Aucune question n'a été sans réponse. C'est à la fin de tous les entretiens que leurs réponses ont été regroupées en différents sous-groupes. La reprise en partie de l'AUDIT et de l'ECAB permet à l'étude de pouvoir situer de façon représentative la dépendance des patients. Le fait d'impliquer les patients dans cette étude leur a permis de prendre conscience de certains points importants (possible dépendance, existence d'effets indésirables, revue totale de leur consommation).

Les données recueillies ont été reportées dans un tableau Excel.

Codages de variables

Ces analyses reposent sur les réponses obtenues du questionnaire.

Pour répondre aux objectifs secondaires, les indicateurs suivants ont été utilisés :

- Les patients considérés comme les plus imprégnés en BZDs étaient ceux qui avaient une consommation totale en BZDs supérieure à la médiane de la consommation totale en BZDs. L'imprégnation totale en BZDs était définie comme la somme des consommations anciennes, exprimées en milligramme d'équivalent diazépam par jour pour une année multiplié par la durée de consommation de la molécule, et de la consommation actuelle en BZDs, également exprimé en milligramme d'équivalent diazépam par jour pour une année multiplié par la durée de consommation de la molécule. Le tableau d'équivalence en diazépam est un tableau validé.
- Les patients considérés comme les plus imprégnés en alcool étaient ceux qui avaient une consommation totale en alcool supérieure à la médiane de la consommation totale en alcool. L'imprégnation totale en alcool était définie comme la quantité moyenne d'alcool bue par jour exprimée en verre standard multipliée par la durée totale de la consommation d'alcool.
- L'imprégnation actuelle en BZDs correspond à la consommation actuelle en BZDs exprimée en milligramme d'équivalent diazépam par jour pour une année multiplié par la durée de consommation de la molécule. Les patients considérés comme étant les plus imprégnés en BZD actuelle étaient ceux qui avaient une consommation actuelle supérieure à la médiane de la consommation actuelle en BZDs.
- L'imprégnation actuelle en alcool était définie comme la quantité moyenne d'alcool bue par jour exprimée en verre standard. Les patients considérés comme les plus imprégnés en alcool étaient ceux qui avaient une consommation actuelle en alcool supérieure à la médiane de la consommation actuelle en alcool.

Analyses statistiques

En première partie, une analyse des données de la représentation est faite en calculant les moyennes des éléments à faire ressortir.

Pour répondre aux objectifs secondaires, dans un premier temps, les données sociodémographiques ont été comparées en fonction de l'imprégnation totale en benzodiazépine par un test de Student pour les variables continues et un test du Chi-2 pour les variables catégorielles, ou un test exact de Fisher lorsque les effectifs étaient faibles (< à 5).

Dans un second temps, les variables portant sur les représentations des benzodiazépines et sur l'alcool ont été comparées à la fois en fonction de l'imprégnation totale en benzodiazépines et en fonction de l'imprégnation en l'alcool via un test du Chi-2 ou un test exact de Fisher pour

les faibles effectifs. Une valeur de p strictement inférieure à 0,05 est considérée comme statistiquement significative. Une différence est « statistiquement significative » si le hasard a moins de 5 chances sur 100 ($p < 0,05$) d'expliquer les différences observées. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R (R Foundation for Statistical Computing) (version 3.6.2).

2.5. Résultats

Afin d'avoir une vue d'ensemble et de percevoir le contexte, on étudie les données sociodémographiques et on établit un état des lieux des BZDs et de l'alcool.

Données socio-économiques

Tableau 3 : Age et sexe des sujets de l'étude :

Age	49 ans	Sexe (en %)	
		Homme	75
		Femme	25

Tableau 4 : Situation familiale, nombre d'enfant et type de domicile des sujets de l'étude :

Situation familiale (en %)		Nombre d'enfant (en %)		Type de domicile (en %)	
Célibataire	27	Deux	34	Durable	79
Divorcé	22	Un	23	Provisoire	17
Marié	18	Zéro	21	Sans domicile fixe	4
Concubinage	15	Trois	17		
Séparé	14	Cinq	4		
Pacsé	2	Six	1		
Veuf	2				

Tableau 5 : Niveau d'étude, profession et ressources financières des sujets de l'étude :

Niveau d'étude (en %)		Profession (en %)		Ressource financière (en %)	
CAP/BEP	38	Employés	37	Salaire	36
Enseignement secondaire	21	Ouvriers	36	Pension invalidité	17
BAC +2	18	Artisans, commerçants, chefs d'entreprise	9	Chômage	15
BAC	14	Cadres et professions supérieures	9	RSA	10
BAC +5	4	Professions intermédiaires	8	Retraite	9
BAC +3	3	Agriculteurs exploitants	1	AAH	7
BAC +4	2			Sans revenus	6

L'âge des patients variait de 25 à 75 ans. On peut remarquer que 66% des sujets de l'étude sont principalement des personnes seules, avec une majorité de célibataires (27%). En revanche, la majorité des sujets ont des enfants. La plupart des patients ont un domicile durable. Par provisoire, nous avons inclus les patients qui sont hébergés par quelqu'un d'autre, qui n'ont pas de logement en tant que propriétaire ou locataire. Nos sujets ont majoritairement un niveau

d'étude de CAP/BEP (38%) et d'enseignement secondaire (3^{ème}) (21%). 18% d'entre eux ont obtenu un bac +2, en revanche, les proportions au-dessus du bac +2 sont très faibles. Grâce aux catégories professionnelles déjà existantes en France, on a pu classer les sujets par profession. La profession demandée ici n'est pas forcément la profession exercée, mais la profession pour laquelle le sujet est qualifié. Avec majoritairement des employés (37%) et des ouvriers (36%). On recense seulement 9% de cadres et professions supérieures. Seulement, 36% des sujets ont leur ressource via un salaire, ce qui signifie que seulement 36% d'entre eux travaillent.

Concernant le **permis de conduire**, 66% de nos sujets sont en possession du permis de conduire, 18% ont un retrait de permis à l'instant T, 9% ont une suspension et 7% n'ont jamais eu le permis.

La proportion de fumeurs de **tabac** dans cette étude est largement majoritaire (72%) et 16% sont des anciens fumeurs. Seulement, 12% de non-fumeur, c'est-à-dire n'ayant jamais consommé de tabac de leur vie. Ici, la consommation de tabac ne tient pas compte des vapotages. La moyenne d'âge à laquelle les sujets ont commencé à fumer est de 17 ans. En moyenne la consommation est de 30 paquet-année (PA).

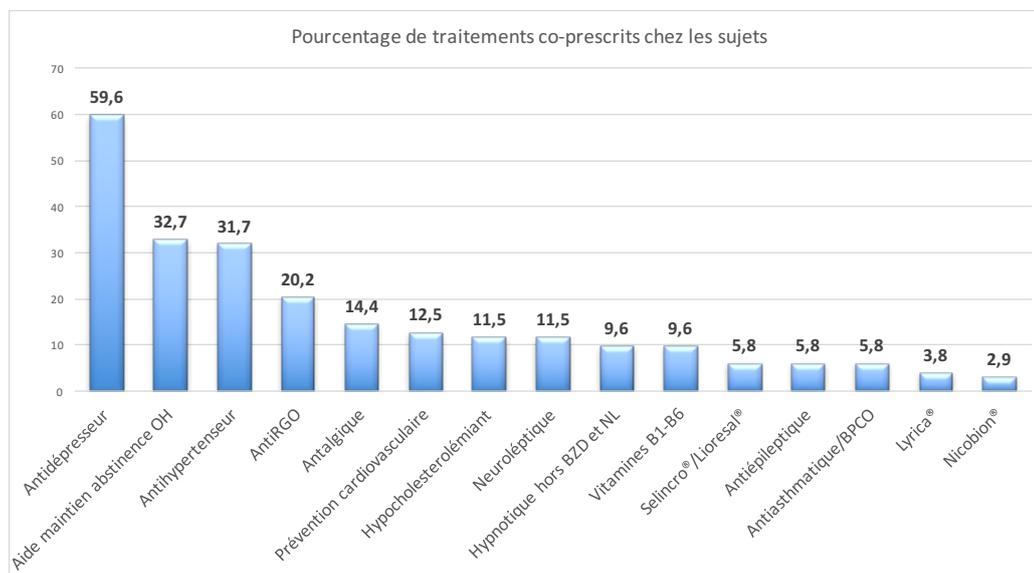


Figure 12 : Représentation graphique du pourcentage de traitements co-prescrits chez les sujets de l'étude

En plus des BZDs, 59,6% des patients ont une co-prescription d'antidépresseur, la prise en charge n'est donc pas que symptomatique. Dans le cadre de la prise en charge de leur pathologie, il est évident qu'une aide au maintien de l'abstinence ressort à hauteur de 32,7% et 5,8% particulièrement pour le Selincro® et le Lioresal®, supplémenté aussi à hauteur de 9,6% par la vitamine B1/B6 afin d'éviter un dommage cérébral. Concernant les autres traitements on peut remarquer que les patients ont d'autres pathologies :

hypertension, problèmes cardiaques, cholestérol. Certains de ces patients souffrent d'une pathologie psychiatrique équilibrée par leur traitement, 11,5% d'entre eux ont un traitement neuroleptique. Les patients de cette étude sont tous consommateurs de BZDs, on peut voir que pour 9,6% d'entre eux cela ne suffit pas et ils ont recours à d'autres hypnotiques non BZDs et non neuroleptiques.

Dans notre questionnaire, on peut retrouver les questions de l'AUDIT et de l'ECAB. Ce qui nous permet de pouvoir y répondre.

D'après l'**AUDIT**, un score ≥ 6 pour les femmes et ≥ 7 pour les hommes correspond à un mésusage et un score ≥ 12 correspond à une alcoolo-dépendance. Parmi les sujets, 1,9% d'entre eux ont un mésusage sans dépendance et 98,1% d'entre eux ont une dépendance à l'alcool.

D'après l'**ECAB**, si la somme des points est < 6 alors il est considéré comme non-dépendant et si la somme des points est ≥ 6 alors le patient est considéré comme dépendant. Parmi les sujets, 73,1% d'entre eux sont considérés comme non-dépendants aux BZDs et seulement 26,9% d'entre eux sont dépendants aux BZDs.

Etat des lieux de la consommation d'alcool dans notre population

(Question 49) La moyenne d'âge de la première consommation est de 15 ans et demi. Pour 88,5% d'entre eux la première consommation se fait avant 20 ans, dont 38,5% avant 15 ans et plus particulièrement 9,6% avant l'âge de 10 ans. Pour seulement 11,5% d'entre eux l'âge de leur première consommation s'est fait après l'âge de 20 ans.

(Question 50) L'âge de début des premières consommations occasionnelles est légèrement en dessous des 18 ans. Pour 78,8% d'entre eux la consommation occasionnelle d'alcool a commencé avant 20 ans, dont 56,7% avant la majorité, 17,3% avant 15 ans, et 1,9% avant l'âge de 10 ans.

(Question 51) L'âge de leur consommation régulière d'alcool est légèrement inférieur à 30 ans. Contrairement à la première consommation et à l'usage occasionnel, 79,8% des consommations régulières d'alcool ont commencé après l'âge de 20 ans. On retrouve tout de même pour 8,7% d'entre eux une consommation régulière avant la majorité et pour 2,9% avant l'âge de 15 ans.

(Question 55) La quantité moyenne d'alcool consommée en « verres standards » par jour pour chaque patient est de **19,33 verres**. La majorité des patients (33%) consomment entre 10 et 20 verres standards par jour.

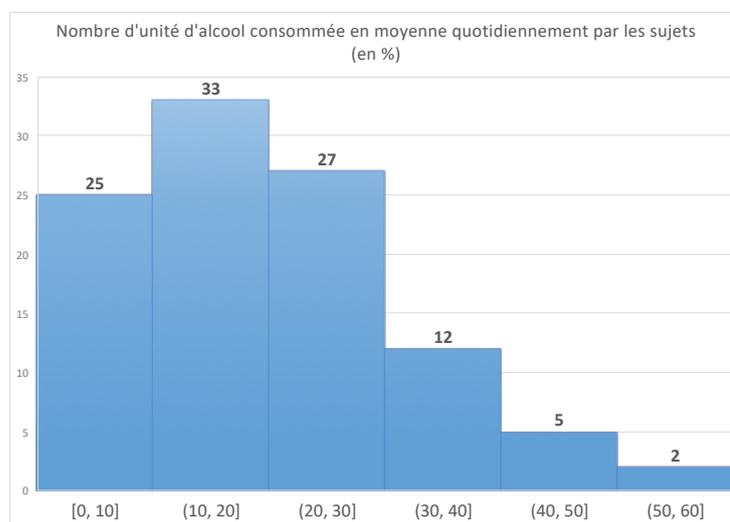


Figure 13 : Représentation graphique du nombre d'unité d'alcool consommée en moyenne quotidiennement par les sujets (en %)

Nous avons calculé le nombre d'unité d'alcool consommée, grâce au tableau suivant. En fonction du type d'alcool utilisé, la quantité d'alcool n'est pas la même, on quantifie la quantité d'alcool pur à l'aide de l'unité d'alcool que l'on retrouve dans un « verre standard », comprenant 10 grammes d'alcool pur.

Tableau 6 : Les différents types d'alcool et leur équivalence en unité d'alcool :

Type d'alcool	Unité d'alcool	Type d'alcool	Unité d'alcool
Ballon de vin (10cl)	1 unité	Verre de pastis (3cl)	1 unité
Bouteille de vin à 12° (75cl)	7 unités	Bouteille de pastis à 45° (70cl)	25 unités
Bouteille de bière à 5° (25cl)	1 unité	Bouteille de digestif à 40° (70cl)	22 unités
Bouteille de bière à 5° (33cl)	1,5 unité	Coupe de champagne (10cl)	1 unité
Canette de bière à 10° (50cl)	4 unités	Bouteille de champagne à 12° (75cl)	7 unités
Verre de whisky (3cl)	1 unité		
Bouteille de whisky à 40°	22 unités		

24% d'entre eux consomment plus le week-end que dans la semaine, mais pour 76% d'entre eux cela ne change rien.

(Question 54) L'alcool le plus consommé, dans 42,3% des cas est la bière. Suivi de près du whisky à hauteur de 38,5% et du vin à 36,5%. Dans des moindres mesures on retrouve la consommation de rhum (11,5%) et de vodka (10,6%). Les alcools forts sont consommés par 54,8% des sujets et les alcools dits non forts sont consommés par 73,1% d'entre eux. 27,9% des sujets de cette étude consomment les deux types d'alcool simultanément.

(Question 52) 86,5% de nos sujets déclarent consommer de l'alcool tous les jours. 88,5% des sujets disent consommer seul et dans 38,5% des cas accompagnés de quelqu'un. L'alcool est consommé dans 92,3% des cas en dehors des repas. Le moment de la journée où ils consomment le plus d'alcool est le soir dans 71,2% des cas. 20,2% d'entre eux déclarent boire tout au long de la journée (dès le réveil et même la nuit). 7,7% boivent leur premier verre dès le réveil. 26% d'entre eux consomment aussi de l'alcool le matin, 39,4% le midi et 33,7% dans l'après-midi. On peut donc voir que les consommations sont majoritairement le soir, mais qu'elles ont lieu aussi tout le long de la journée.

(Question 56) 55,8% des patients rapportent avoir consommé 30j/30, les jours précédents notre entretien (en excluant les jours d'abstinence grâce au sevrage pour les personnes hospitalisées).

(Question 58) Les principales **raisons de leur consommation** sont :

- pour diminuer les **anxiétés**, être désinhibé (82,7%) : se détendre (52,9%), être plus ouverts aux autres (18,3%), surmonter la solitude (14,4%), se donner du courage (13,5%), décompresser (13,5%), rechercher du calme (11,5%), surmonter les épreuves quotidiennes (11,5%), relâche la pression, calme le stress
- pour **oublier** (62,5%) : pour s'évader, se déconnecter, penser à autre chose (21,2%)

- pour le **plaisir** (38,5%) : se sentir mieux, bien-être (20,2%), faire la fête, une récompense, retrouver la joie
- par **habitude** (32,7%) : s'occuper (12,5%), faire passer le temps, combler le vide
- parce qu'ils sont **dépendants** (31,7%) : envie irrésistible (14,4%), répondre à une pulsion, un besoin, arrêter de trembler (7,7%), ils ne peuvent pas s'en passer
- pour obtenir les **effets de l'ivresse** (29,8%) : l'euphorie, « se défoncer » (10,6%)

On remarque que l'objectif principal de leur consommation est la recherche de bien-être.

(Question 59) Les patients ont du mal à exprimer leur **représentation** de l'alcool, beaucoup ne trouvent pas les mots pour décrire ce que ça signifie pour eux.

Plusieurs avis sur l'alcool sont émis :

- **avis négatifs** concernant l'alcool (76,9%) : synonyme de destruction (11,5%), un danger (8,7%), quelque chose de pas bien (8,7%), un poison (6,7%), fléau (5,8%), mauvais si excès (4,8%), la mort (4,8%), le diable, le démon (3,8%), une maladie, nocif, stupidité, mensonge, ennemi, mauvaise image, divorce, cancer
- **propos positifs** (34,6%) : la fête (10,6%), synonyme d'allié/un ami (10,6%), convivialité (6,7%), culture française (4,8%), plaisir, liberté
- **dépendance**, drogue (19,2%) : indispensable, besoin, soumission, malade si n'en prend pas, drogue légale
- **anxiolytique** (12,5%) : se détendre, bien-être (8,7%) moyen de décompresser, désinhibition, euphorie, ivresse (2,9%)

Aucun sujet ne parle d'alcool comme étant un somnifère pour eux.

(Question 60) 88,5% des patients déclarent être dépendants, la moyenne d'âge d'apparition de leur dépendance est de 36 ans. En moyenne la dépendance de nos sujets dure selon eux depuis 12 années.

(Question 61) Même si 94,2% ont la sensation de boire en trop grande quantité, pour eux ce n'est pas en lien avec la dépendance. En effet, 11,5% des sujets ne se considèrent pas dépendants à l'alcool au moment de l'entretien.

(Question 74) 69,2% d'entre eux ont déjà eu peur à l'idée de manquer d'alcool.

(Question 75) En moyenne ils estiment que le coût de revient mensuel de leur consommation d'alcool est de 256 euros.

(Question 65) 56,7% des sujets ont besoin d'alcool dès le matin pour se sentir en forme.

(Question 67) 75% ont souvent été dans une situation où ils n'ont plus de souvenir le matin de ce qu'il s'est passé la veille.

(Question 69) 69,2% d'entre eux avouent avoir déjà blessé quelqu'un ou s'être blessé soi-même à la suite d'une consommation d'alcool.

(Question 63) 88% d'entre eux déclarent avoir réduit leurs activités à cause de la consommation d'alcool.

(Question 70) Tout comme nous allons le voir par la suite pour les BZDs, les patients décrivent certains **risques** liés à la consommation d'alcool :

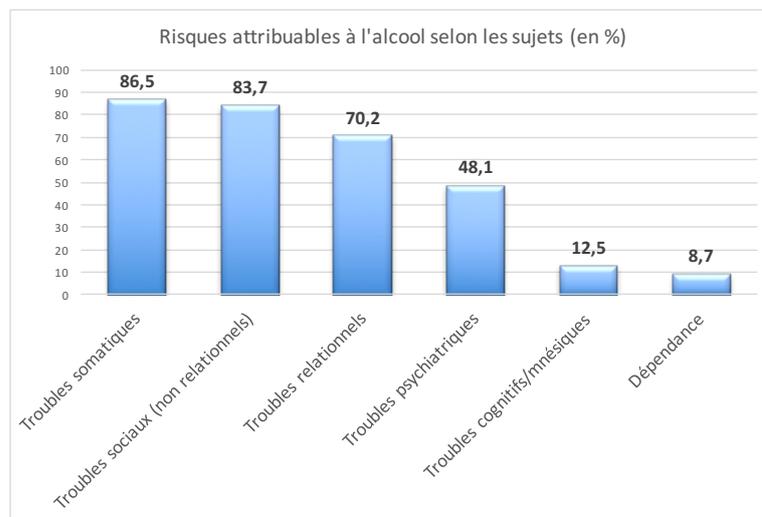


Figure 14 : Représentation graphique des risques attribuables à l'alcool selon sujets (en %)

D'après les sujets les principaux risques sont :

- **troubles somatiques** (86,5%) : maladie du foie (66,3%), mourir (29,8%), perte d'équilibre, force, chutes (15,4%), cancers (9,6%), problèmes cardiaques (8,7%), impact physique (6,7%), se blesser (6,7%), coma éthylique (4,8%), nausées (3,8%), pancréas (3,8%), inconscient (3,8%) transpiration
- **troubles sociaux** (non relationnels) (83,7%) : perte travail (34,6%), accident de la route (27,9%), perte permis (18,3%), tuer quelqu'un (9,6%), tout négliger (5,8%), perte d'argent (4,8%), problèmes judiciaires (4,8%), plus de logement (4,8%)
- **troubles relationnels** (70,2%) : perte famille (51,9%), perte ami (28,8%), isolement, pas de vie sociale (17,3%), perte enfants (16,3%), perte mari/femme (13,5%), méchanceté verbale (5,8%), solitude, détruit l'entourage, jugement des autres
- **troubles psychiatriques** (48,1%) : agressivité, violence (28,8%), auto-agressivité (10,6%), autolyse (10,6%), dépression (4,8%), envie de rien (4,8%), déconnecté de la réalité (3,8%), devenir fou
- **troubles cognitifs/mnésiques** (12,5%) : perte de mémoire (19,2%), troubles mentaux, détruit le cerveau (11,5%),
- **dépendance**, addiction (8,7%)

(Question 71) 39,4% d'entre eux évitent de dire à leurs proches qu'ils consomment de l'alcool.

(Question 72) Même s'ils évitent d'en parler à leur entourage, 81,7% d'entre eux ont déjà reçu des remarques concernant leur consommation de la part de leurs proches.

(Question 73) 76,9% d'entre eux se sont aussi déjà fait encourager dans le but d'arrêter leur consommation.

(Question 76) Parmi tous ces sujets il n'y a seulement que 9,6% d'entre eux qui n'ont jamais essayé de réduire ou d'arrêter leur consommation. 76,9% avouent avoir déjà essayé d'arrêter sans avoir réussi, et 61,5% avouent avoir tenté de diminuer leur consommation sans y parvenir non plus.

(Question 77) La consommation d'alcool a parfois eu comme conséquence une hospitalisation, que ce soit pour un sevrage, pour une ivresse, un delirium tremens ou encore une tentative d'autolyse sous l'emprise d'alcool :

- 73,1% des patients ont déjà été hospitalisés pour un sevrage à l'alcool, et 51% d'entre eux plusieurs fois. Le nombre de tentative de sevrage hospitalier est parfois très élevé, 3,8% des sujets ont eu recours à celui-ci plus de 9 fois
- 35,6% des patients ont déjà été hospitalisés pour un état d'ivresse
- 6,7% ont déjà été hospitalisés pour un delirium tremens
- 19,2% des patients ont déjà été hospitalisés pour une tentative d'autolyse liée à l'alcool.

(Question 81) Les patients arrivent à expliquer les raisons de l'**échec de leur abstinence**.

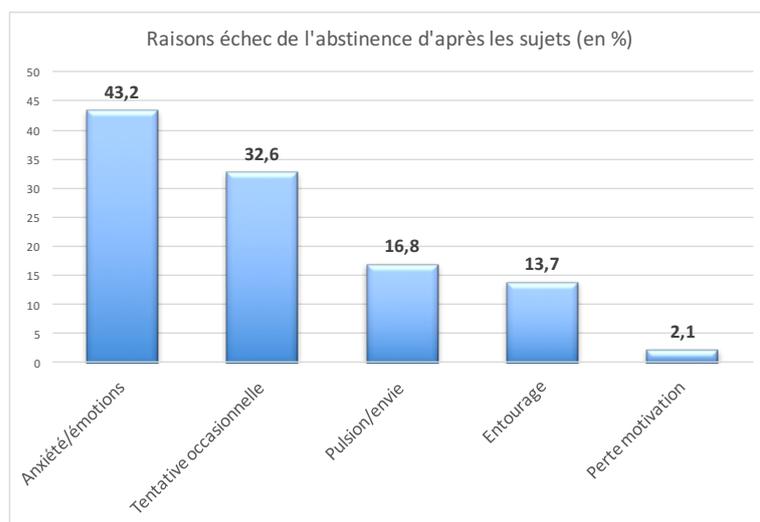


Figure 15 : Représentation graphique des raisons d'échec de l'abstinence d'après les sujets (en %)

L'échec de leur abstinence est dû à :

- rebond d'**anxiété** et émotions trop fortes (43,2%) : soucis/contrariété (20%), stress (6,3%), décès (7,4%), angoisse (5,3%), séparation/divorce (3,2%), oublier les soucis
- tentative de **consommations occasionnelles** (32,6%) : gérer une consommation sans excès (32,6%), fête, convivialité (6,3%), pensait être guéri, reprise d'un seul verre
- répondre à une **pulsion**/une envie (16,8%) : pulsion (14,7%), manque (6,3%), plaisir (3,2%), passer dans le rayon alcool
- **entourage** (13,7%) : on m'a proposé (5,3%), personne toxique autour de moi (3,2%), solitude/isolement (4,2%), pas d'aide autour de moi
- **perte de motivation** (2,1%) : baisser les bras (12,6%), manque volonté (3,2%), faiblesse

(Question 82) 81,7% des sujets se disent prêts à arrêter l'alcool dès aujourd'hui.

(Question 83) Pour eux l'arrêt de l'alcool aurait des **bénéfices** sur plusieurs critères.

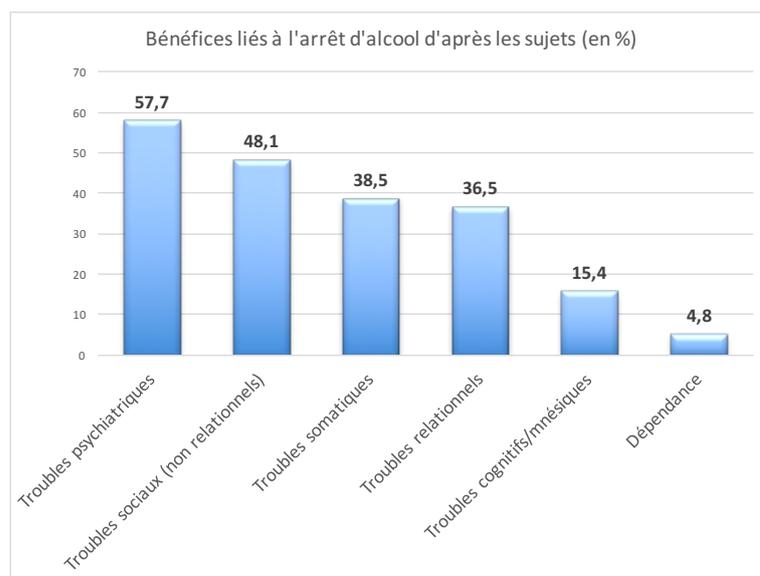


Figure 16 : Représentation graphique des bénéfices liés à l'arrêt d'alcool d'après les sujets (en %)

Selon eux, les bénéfices de l'arrêt d'alcool sont :

- moins de **troubles psychiatriques** (57,7%) : me sentir mieux (38,5%), être heureux (6,7%), se retrouver soi-même (9,6%), avoir une vie saine (5,8%), fierté/respect de soi-même (4,8%), s'occuper de soi (3,8%), se contrôler (2,9%)
- moins de **troubles sociaux** (non relationnels) (48,1%) : pouvoir retrouver une activité (38,5%), économiser de l'argent (22,1%), récupérer le permis (7,7%), retrouver/garder son travail (16,3%), retrouver une vie sociale (8,7%), sortir/se promener (5,8%), aller en vacances
- moins de **troubles somatiques** (38,5%) : améliorer ma santé (30,8%), être en meilleur forme (26%), perdre du poids (6,7%), avoir de la force (5,8%)
- moins de **troubles relationnels** (36,5%) : retrouver ma famille (20,2%), retrouver mes enfants (12,5%), avoir la confiance des autres (8,7%), me remettre au sport (7,7%), retrouver ses amis (4,8%), ne plus faire mal à l'entourage
- moins de **troubles cognitifs/mnésiques** (15,4%) : avoir du courage/de la motivation (6,7%), avoir les idées claires (5,8%), récupérer des facultés (4,8%), ne plus être vaseux (2,9%)
- plus de **dépendance** (4,8%) : être guéri (3,8%), liberté (2,9%)

Mais qu'en est-il de la consommation de BZDs et des opinions faites ?

Etat des lieux de la consommation de BZDs dans notre population

Il est nécessaire de situer l'état de la consommation en alcool et en BZDs pour avoir une vue d'ensemble sur la population étudiée.

Deux critères ont été évalués concernant la prise de BZDs : BZDs antérieures et actuelles.

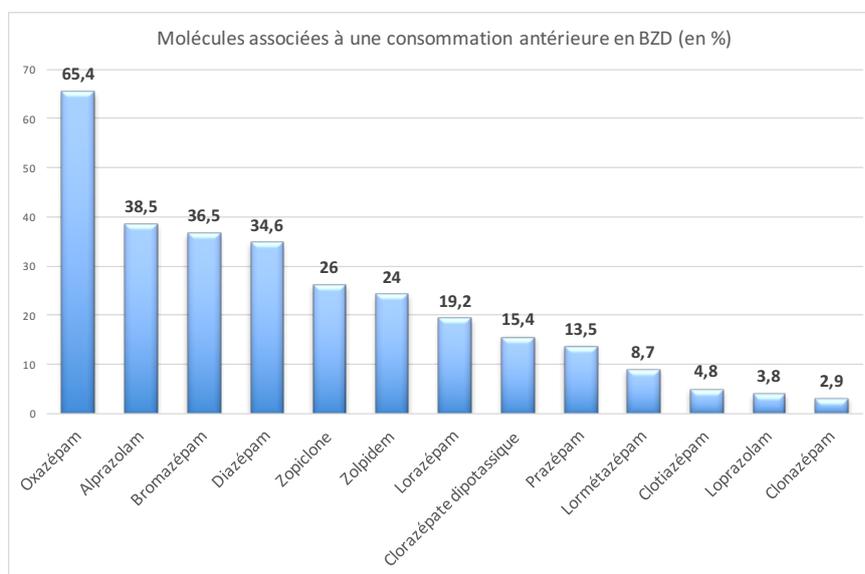


Figure 17 : Représentation graphique des molécules associées à une consommation antérieure en BZDs (en %)

En 1^{ère} place, on retrouve l'oxazépam, largement utilisé comparativement aux autres molécules. A la deuxième et troisième place on retrouve l'alprazolam et le bromazépam qui eux aussi ont été consommés par une grande partie d'entre eux. On remarque aussi la forte utilisation de molécules apparentées avec le zopiclone et le zolpidem, prescrits pour traiter les symptômes de l'insomnie. Les molécules que l'on retrouve à de plus faibles taux dans les anciennes consommations sont en effet moins utilisées, surtout aujourd'hui. Dans ce diagramme les molécules suivantes n'ont pas été représentées car utilisées par moins de 1% d'entre eux : clobazam, nitrazépam, clotiazépam, midazolam, tétrazépam, flunitrazépam et triazolam. En effet les 4 dernières molécules ont été retirées du marché et font donc appel à un usage assez lointain.

Parmi leurs consommations antérieures, les patients déclarent avoir eu une BZD ayant pour indication :

- anxiété (70,2% des patients), certains d'entre eux ont déjà essayé deux BZDs anxiolytiques (18,3%), trois BZDs (14,4%),
- insomnie (56,3%), certains d'entre eux ont déjà essayé deux BZDs hypnotiques (17,3%)
- aide à diminuer l'alcool (22,1%)
- aide pour arrêter l'alcool (26%)

Les médecins généralistes sont les principaux prescripteurs avec 73,1% des prescriptions. Suivis des addictologues avec 29,8%, et des psychiatres (26%).

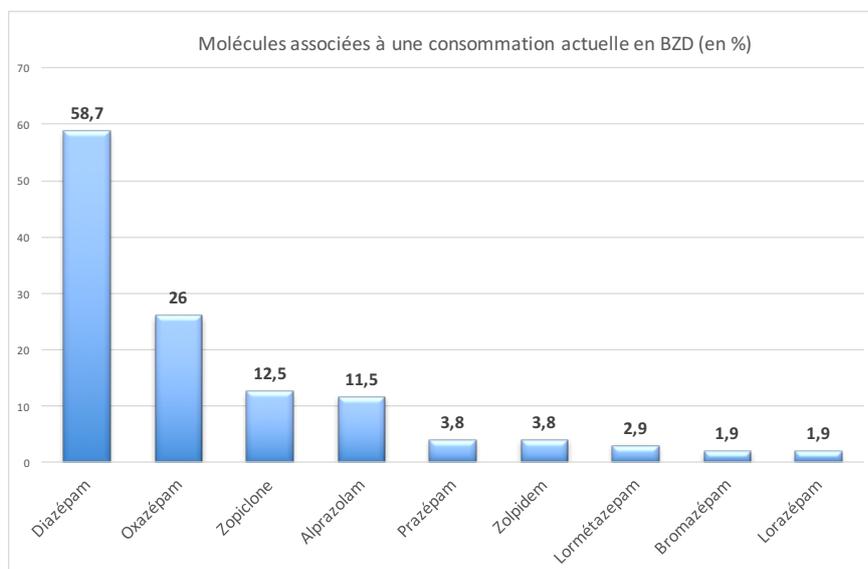


Figure 18 : Représentation graphique des molécules associées à une consommation actuelle en BZDs (en %)

La consommation de diazépam est de 58,7%. Alors que dans leur consommation antérieure le bromazépam se retrouve en 3^{ème} position avec 36,5%, seulement 1,9% des patients interrogés en consomment actuellement. En excluant le diazépam, l'oxazépam reste la molécule la plus utilisée par les consommateurs. Suite aux recommandations établies en 2017, concernant les restrictions de prescriptions du zolpidem on remarque que seulement 3,8% des patients en consomment actuellement, alors que 24% d'entre eux en ont déjà consommé dans le passé. En revanche, le zopiclone lui reste utilisé de façon importante.

Dans les BZDs prescrites actuellement, les patients déclarent comme indication de leur traitement :

- anxiété (36,5%), aucun patient n'associe la prise de plusieurs BZDs anxiolytiques
- insomnie (27,9%)
- pour diminuer l'alcool (5,8%)
- pour arrêter l'alcool (51%)

Les addictologues sont les principaux prescripteurs pour les sujets de cette étude actuellement avec 52,9% des prescriptions. Suivi des médecins généralistes avec 37,5%, et des psychiatres (14,4%).

Usage et représentation des BZDs d'après les patients

(Question 14) 76,9% des patients affirment ne pas avoir eu d'explications à propos de leur traitement lorsque celui-ci a été mis en place. Seulement 23,1% auraient reçu des informations sur la durée de traitement, les effets indésirables et les précautions à prendre.

(Question 15) Concernant la durée de traitement, pour 39% d'entre eux la durée de traitement est illimitée, il n'y a donc pas de limites de temps à l'utilisation de ces molécules, on peut continuer de les utiliser tant que l'on en a besoin. En revanche, le reste des patients a été capable d'annoncer une durée, en moyenne la durée de traitement possible selon eux est de 30 semaines, avec une médiane à 12 semaines (correspondant aux recommandations d'un anxiolytique). Les réponses variaient de 1 semaine à 260 semaines. Et pourtant, sur les conditionnements de chaque boîte, il est mentionné pour les anxiolytiques « prescription limitée à 12 semaines » et pour les hypnotiques « prescription limitée à 4 semaines ». Un seul d'entre eux avait déjà remarqué cette mention sur le conditionnement secondaire. Visiblement, les informations notifiées sur les boîtes ne sont pas très pertinentes. C'est ce que nous avons pu remarquer précédemment pour les pictogrammes et les dangers pour la conduite.

(Question 16) Voici les **représentations** qu'ont les patients concernant les BZDs :

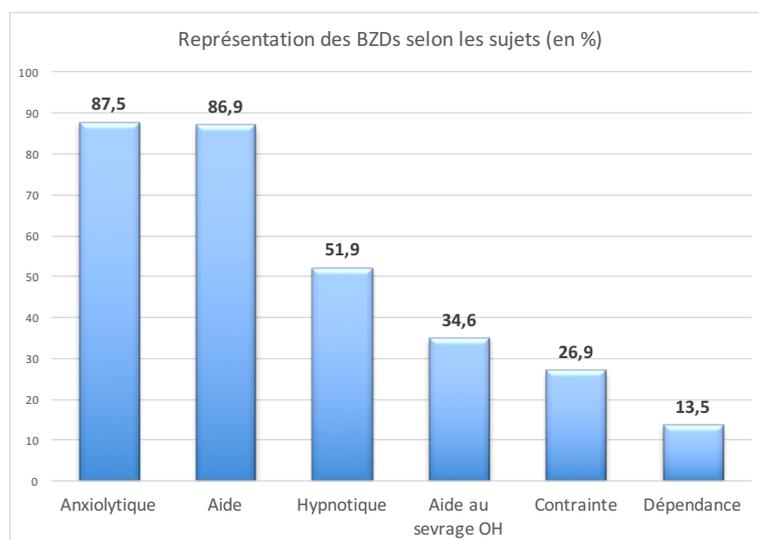


Figure 19 : Représentation graphique de la représentation des BZDs selon les sujets (en %)

- **anxiolytiques** (87,5%) : anxiolytique (52,9%), se détendre, apaiser (32,7%), rester calme (26%), se sentir mieux (17,3%), tranquillisant (16,3%), bien-être (11,5%)
- sentiment d'**aide** (86,9%) : une aide, une « béquille » (10,6%), aide à oublier, s'échapper (9,6%), rassurant (7,7%), aide dans la dépression (7,7%), enlève les idées noires (3,8%), ça me soigne, guérison (2,9%), permet de réfléchir (2,9%)
- 51,9% les considèrent comme des **hypnotiques** : somnifères (47,1%), sédatif (7,7%)

- **aide dans le sevrage** d'alcool (34,6%) : aide pour arrêter l'alcool (21,2%), empêche de trembler (13,5%), aide au sevrage (10,6%), combler le manque (7,7%)

Des avis négatifs ressortent aussi :

- **contrainte** (26,9%) : ça shoote, stone (5,8%), produits nocifs, chimiques, toxiques (3,8%), inefficaces (3,8%)
- **dépendance**, drogue (13,5%)

Seulement 1,9% des personnes, ont parlé d'un effet pansement, en disant que cela ne réglait rien et que ça ne traitait pas le fond.

(Question 17) Certains **effets indésirables** sont ressentis par les patients :

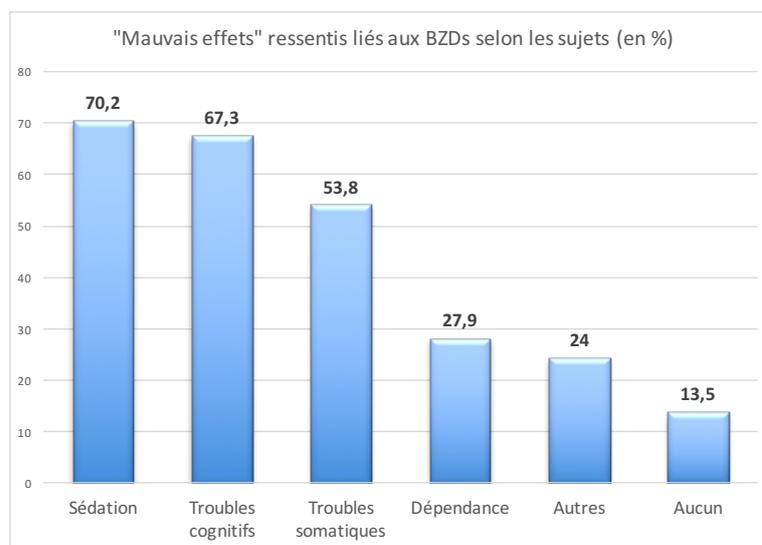


Figure 20 : Représentation graphique des mauvais effets ressentis liés aux BZDs selon les sujets (en %)

Pour permettre une compréhension de tous les patients, le terme « mauvais effets » a été utilisé pour définir les effets indésirables :

- **sédation** (70,2%) : envie de dormir, une sensation de fatigue (60,6%), ça shoote, défoncé, stone, zombie (17,3%), pas de motivation, envie de rien (13,5%), assommé le lendemain (8,7%)
- **troubles cognitifs** (67,3%) : trouble de la vigilance (40,4%), perte de mémoire (32,7%), problèmes de concentration (21,2%), ne pas avoir de réflexes, au ralenti (9,6%), idées pas claires, mauvais raisonnement, hallucinations confusions (7,7%), baisse intellectuelle ou ralentissement cérébral (6,7%), étourdi, tête qui tourne (5,8%)
- **troubles somatiques** (53,8%) : faiblesse musculaire, mou (47,1%), perte d'équilibre, vertiges, chutes (14,4%), douleurs musculaires (8,7%), mauvaise élocution (2,9%)
- **dépendance** (27,9%), notamment avec les symptômes du syndrome de sevrage : ne fait plus d'effet (11,5%), agressivité (6,7%), cauchemars (6,7%), état anxieux (3,8%), nerveux (3,8%), irritable (2,9%)

- **autres** (24%) : vaseux, nausées (6,7%), bouche pâteuse, sèche, salive, sensation de soif (5,8%), envie de consommer de l'alcool (1,9%), mais aussi tristesse, perte de libido, idées noires, sensation d'être « bourré », maux d'estomac, sueurs, vision trouble.
- 13,5% des sujets n'ont ressenti **aucun effet secondaire** à la suite de la prise d'une de ces molécules.

(Question 18) Ils arrivent à différencier ce qu'ils ont déjà ressenti et les **risques** qu'ils encourent :

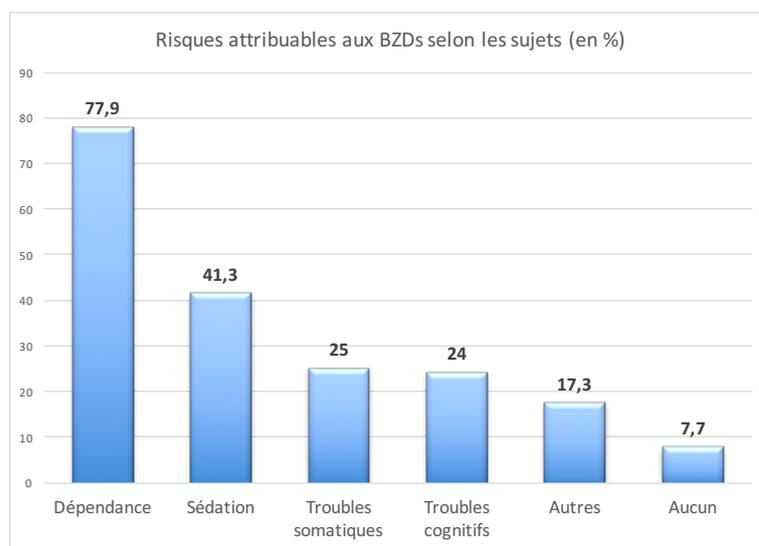


Figure 21 : Représentation graphique des risques attribuables aux BZDs selon les sujets (en %)

- **dépendance** (77,9%) comprenant les effets d'un possible syndrome de sevrage : dépendance ou accoutumance (73,1%), plus d'effet, tolérance (14,4%), agressivité (3,8%), angoisse à l'arrêt de la consommation.

Une seule personne a parlé de « syndrome de manque ».

- **sédation** (41,3%) : conduite (31,7%), baisse de la vigilance, perte d'équilibre, chutes (9,6%), fatigue, somnolence (4,8%), mou, au ralenti (1,9%), dangereux au travail (1,9%)
- **troubles somatiques** (25%) : risque hépatotoxique (18,3%), ça abîme la santé, ça abîme l'organisme (4,8%), hospitalisation (2,9%), mais aussi un risque pour le cœur, pour l'estomac, risque d'AVC, coma
- **troubles cognitifs** (24%) : perte de mémoire (13,5%), diminution concentration, réflexes, détruit cerveau (13,5%), démence (7,7%), perte d'orientation, mauvais raisonnement
- **autres** (17,3%) : risque de mourir (8,7%), tentative d'autolyse (3,8%)

Certains font un lien entre la prise de BZDs et la consommation d'alcool, pour certains il y a un risque de consommer plus d'alcool à l'arrêt de la prise de BZDs.

- **aucun** (7%) risque n'est attribuable à la prise de BZDs.

(Question 19) A la question, « Vous considérez ce produit comme : un médicament, une drogue ou les deux ? », 54,8% d'entre eux le considèrent comme un médicament, 33,7% comme une drogue et 9,6% comme les deux. 2 patients sont exclus de ces données car ils considèrent les BZDs comme autre chose.

(Question 20) 41,3% des patients se sentent dépendants aux BZDs. Parmi eux, en moyenne ils estiment que leur dépendance a commencé à l'âge de 41 ans, ce qui fait en moyenne une durée de dépendance de 8,4 années (soit 8 ans et 3 mois).

Il y a une importante différence entre le risque de dépendance qu'ils associent à la prise de BZDs et le fait d'assumer qu'eux le soient. Ils ont conscience que les BZDs peuvent entraîner une dépendance, mais ils sont peu à déclarer qu'ils le sont.

(Question 21) On remarque que les patients prennent pour plusieurs **raisons** leur traitement :

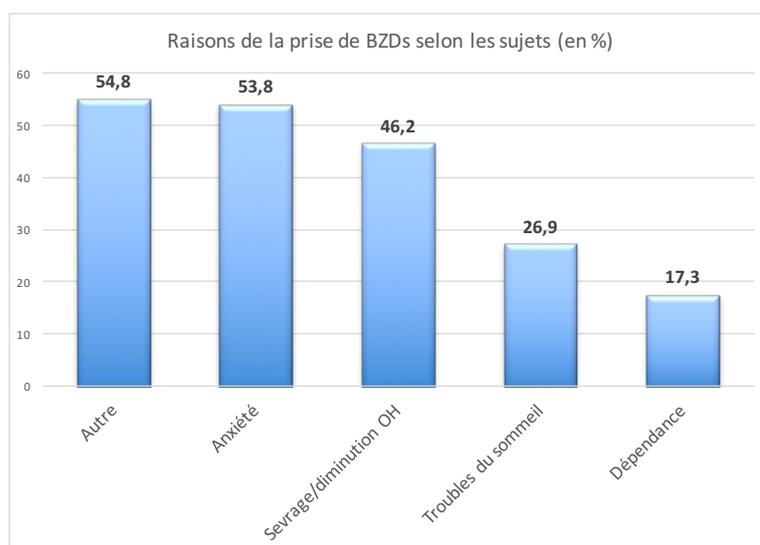


Figure 22 : Représentation graphique des raisons de la prise de BZDs selon les sujets (en %)

Alors que 53,8% d'entre eux associent leur prise à un traitement de leur anxiété et que 26,9% associent leur prise de BZDs à un traitement de leurs troubles du sommeil, d'autres critères ressortent :

- **anxiété** (53,8%) : diminuer mon anxiété (34,6%), se détendre, s'apaiser, être zen (13,5%), se rassurer (9,6%), se calmer (7,7%), baisser l'agressivité, nervosité (7,7%), dépression (3,8%), supprimer les idées noires (2,9%), mais aussi combler le stress dû au travail
- **sevrage** (46,2%) ou **diminution de la consommation** d'alcool : m'aider à arrêter l'alcool (29,8%), sevrage (14,4%), oublier, diminuer l'envie de boire (9,5%), combler, éviter ou compenser le manque d'alcool (6,7%), arrêter de trembler (6,7%), ne pas faire de delirium tremens (2,9%)
- **mieux dormir** (26,9%)

- **dépendance** (17,3%) : ressent le besoin (9,6%), je me sens mal quand je n'en prends pas (5,8%), je ne peux plus m'en passer (4,8%)
- **autres raisons** (54,8%) : mon médecin me dit de le prendre (20,2%), parce qu'il me fait du bien (18,3%), par habitude (13,5%), se donner du courage, se booster (3,9%), pour m'aider, roue de secours (2,9%), avancer dans la vie (2,9%), moins réfléchir (2,9%)

(Question 22) 61,5% des patients prennent leur traitement systématiquement, comme mentionné sur l'ordonnance. 38,5% des patients prennent ce médicament que lorsqu'ils en ressentent le besoin, ce qui inclut aussi le fait d'en prendre plus que recommandé, ils peuvent en prendre plus aussi en fonction de leurs besoins.

(Question 23) 56,7% des sujets avouent avoir déjà pris plus de BZDs que leur prescription. Parmi ces sujets, les raisons de leur **augmentation de prises** sont :

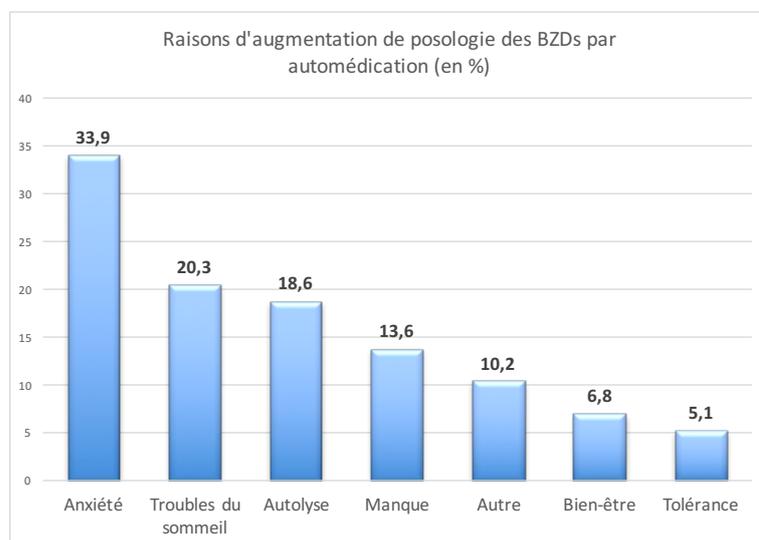


Figure 23 : Représentation graphique sur les raisons d'augmentation de posologie des BZDs par automédication (en %)

On remarque que la majorité des sujets ont augmenté la posologie de leur traitement car ils avaient besoin de combler une anxiété ou d'améliorer leur sommeil.

- anxiété (33,9%)
- troubles du sommeil (20,3%)
- tentative d'autolyse (18,6%), ce qui représente 10,6% de la totalité des sujets.
- sensation de manque (13,6%)
- recherche de bien-être (6,8%)
- tolérance, dose habituelle ne fait plus d'effet (5,1%)

(Question 24) 38,5% ont déjà eu besoin d'augmenter les doses pour ressentir les mêmes effets, 61,5% n'ont jamais ressenti ce besoin. Il a donc été mis en évidence chez certains une diminution de l'effet de leur traitement avec le temps, ce qui les a contraints à augmenter les doses.

(Question 25) 35,6% ont la sensation de prendre trop de ce médicament, alors que 64,4% d'entre eux n'ont pas cette sensation. D'eux-mêmes aucun des sujets n'a émis l'hypothèse de peut-être diminuer leur traitement à la suite de cet entretien.

(Question 26) 73,1% d'entre eux pensent pouvoir s'en passer, et 26,9% disent ne pas pouvoir s'en passer. La majorité d'entre eux, ont exprimé leur possibilité de pouvoir arrêter le traitement.

(Question 27) 36,5% des sujets n'ont jamais essayé de réduire ou arrêter la prise de leur traitement.

Parmi ceux qui ont essayé, 28,8% d'entre eux ont déjà essayé de diminuer mais en vain et 48,1% d'entre eux ont essayé d'arrêter de prendre leur traitement mais ils n'ont pas réussi.

(Question 28) En effet, certains patients se sont déjà sentis mal à la suite d'un oubli, d'un **saut de prise ou arrêt volontaire** :

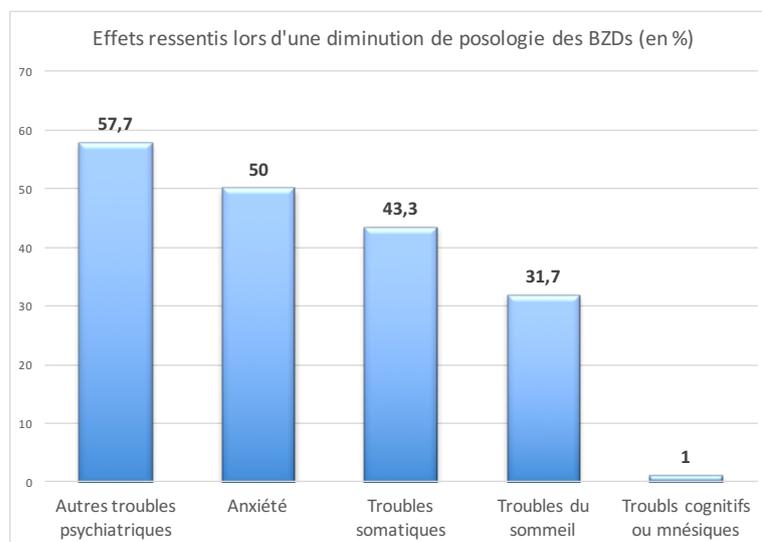


Figure 24 : Représentation graphique des effets ressentis lors d'une diminution de posologie des BZDs (en %)

- **anxiété** (50%), rebond d'anxiété : anxiété, angoisse, stress (25%), nervosité (18,3%), boule à l'estomac (10,6%), crise de panique (4%), peur (2,9%), mais aussi gorge nouée, sensation de réfléchir plus, cogiter
- **troubles somatiques** (43,3%) : tremblements (20,2%), impatience (14,4%), transpirations (12,5%), accélération du cœur (7,7%), état de manque (6,7%), maux de tête (4,8%), fatigue (3,8%), vertiges (3,8%); vision floue (2,9%), acouphènes (1,9%), malaise (1,9%)

Plusieurs de ces symptômes ont pu avoir lieu en même temps. Un seul patient déclare avoir eu des convulsions.

- **troubles du sommeil** (31,7%) : insomnie (31,7%), cauchemars (7,7%)
- 1% des patients dit avoir eu un **trouble de la mémoire** lors de l'arrêt
- **autres troubles psychiatriques** (57,7%) autres que l'anxiété et l'insomnie : irritable (29,8%), sautes d'humeur (14,4%), agressivité (9,6%), pensées obsessionnelles négatives (8,7%), idées suicidaires (6,7%), ne pas se sentir bien, baisse de moral (5,8%), dépression (5,8%), agitations (5,8%), hallucinations (4,8%), pleurer (2,9%), perte de courage et d'envie (2,9%), ne penser qu'à ça (2,9%)

La majorité des effets sont des effets négatifs, toutefois 3,8% d'entre eux disent se sentir plus actifs, plus toniques.

(Question 29) 36,5% se sentent capables d'arrêter, contre 63,5% d'entre eux qui ne se sentent pas capable. Alors que précédemment 73,1% d'entre eux se disaient capable de ne pas en

prendre et de pouvoir s'en passer. En revanche quand il s'agit d'un délai à court terme, devant le fait accompli, ils ne se voient pas se passer tout de suite de leur traitement.

(Question 30) D'après les patients, les **bénéfices** principaux qui découlent d'un arrêt de BZDs sont :

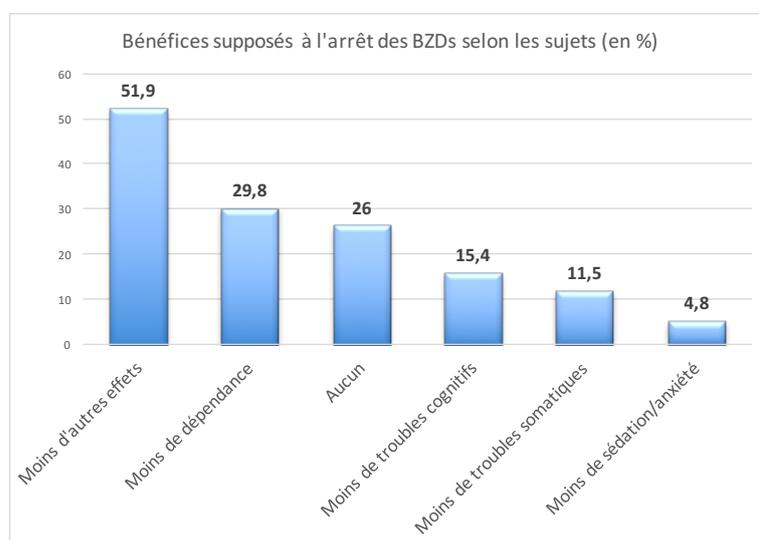


Figure 25 : Représentation graphique des bénéfices supposés à l'arrêt des BZDs selon les sujets (en %)

- moins de **dépendance** (29,8%) : ne plus être dépendant (19,2%), gérer anxiété sans médicament (8,7%), retrouver sommeil naturel (4,8%), tranquillité, ne plus être contraint d'en prendre (3,8%), ne plus se droguer (3,8%), liberté (2,9%)
- moins de **troubles cognitifs** (15,4%) : idées plus claires, retrouver leur esprit (7,7%), se retrouver soi-même (4,8%), résoudre certains problèmes (3,8%), améliorer la mémoire (1,9%), d'autres disent qu'ils ne se sentiraient plus « fou ».
- moins de **troubles somatiques** (11,5%) : préserver le corps des effets indésirables (5,8%), santé plus saine (4,8%), mieux pour la santé (1,9%)
- moins de **sédation/anxiété** (4,8%) : retrouver une activité et de l'énergie (2,9%), éviter accidents de la route (1,9%), conduire machine au travail (1,9%)
- **autres bénéfices** (51,9%) : prendre moins de médicaments (27,9%), se sentir mieux, apport de bien-être (13,5%), ne plus prendre de produit chimique (5,8%), retrouver un équilibre, une vie normale (3,8%), être comme tout le monde (2,9%), confort (1,9%)
- Pour 26% de nos sujets, l'arrêt des BZDs n'apporterait **aucun bénéfice**.

(Question 31) 46,2% d'entre eux ont déjà eu peur à l'idée de manquer de traitement, 53,8% n'ont jamais eu de craintes.

(Question 32) 39,4% ont déjà été chez leur pharmacien pour un dépannage, 50% d'entre eux lorsque la boîte était terminée en avance, et pour 72,5% un dépannage a pu être demandé pour une ordonnance terminée.

(Question 33) 33,7% d'entre eux ont déjà ressenti un fort besoin de consommer une BZD alors que 66,3% d'entre eux n'ont jamais ressenti ce besoin intense.

(Question 34) 52,9% des patients ressentent le besoin de toujours en avoir sur soi, pour se rassurer ou en cas de besoin mais 47,1% d'entre eux ne ressentent pas ce besoin. Ce besoin de toujours en avoir sur soi peut venir combler les craving et permettre de répondre au besoin compulsif de consommer leur médicament.

(Question 35) 22,1% des utilisateurs ont déjà consommé ces molécules sans prescription médicale. Parmi les utilisations sans prescription médicale, 26,1% d'entre eux en ont déjà acheté sur un marché illicite (ce qui représente 5,8% de la totalité des sujets interrogés). 78,3% sont dans un cas où quelqu'un leur en a donné, et 8,7% en ont déjà volé à quelqu'un.

(Question 36) 87,5% ne passent pas plus de 2 heures par jour à penser, se préoccuper et à se remettre des effets des molécules. En revanche, 12,5% d'entre eux passent beaucoup de temps dans une journée à s'adonner à leur molécule.

(Question 37) 45,2% d'entre eux estiment avoir réduit leur temps d'activités à cause de la prise de BZDs et de leurs effets secondaires. En revanche pour 54,8% d'entre eux, leur usage n'impacte pas leur quotidien. Une partie établit un lien entre l'abandon de certaines activités et la prise de BZDs.

(Question 38) 30,8% d'entre eux évitent d'indiquer à leurs proches qu'ils consomment ces molécules. Pour 69,2% d'entre eux il n'est pas nécessaire de cacher à leur entourage la prise de ce médicament.

(Question 39) Pour 66,3% des usagers, jamais personne ne leur a conseillé d'arrêter la consommation de BZDs, tous ces usagers n'ont jamais eu d'information sur le bénéfice de l'arrêt, que ce soit de la part d'un proche ou d'un professionnel de santé. En revanche, 33,7% ont déjà eu pour conseils l'arrêt de ces molécules. Dans 77,1% c'est un professionnel de santé qui leur a conseillé d'arrêter, et dans 37,1% ce sont leur entourage. Ce qui veut dire qu'ils considèrent que seulement 26% des professionnels de santé les ont déjà conseillé un jour d'arrêter leur traitement.

(Question 40) Pour 37,5% des patients, même si cela entraînait des problèmes avec leur entourage ils continueraient tout de même de consommer ces molécules.

(Question 41) 36,5% d'entre eux se sont déjà sentis intoxiqués ou défoncés par ces molécules.

(Question 42) 70,2% d'entre eux avouent avoir été sous l'emprise de ces médicaments et sous les effets néfastes du produit alors qu'ils étaient en train de conduire ou d'utiliser une machine potentiellement dangereuse.

(Question 43) 62,5% des patients disent que s'ils étaient informés de potentiel risque pour leur état de santé psychologique, d'apparition de démence, de troubles, ils arrêteraient de prendre leur traitement. L'information pourrait donc permettre à un grand nombre l'arrêt de leur traitement si nous suivons ce qu'ils déclarent. En revanche, pour 37,5% d'entre eux cela ne changerait rien. Sachant qu'aucun patient n'a mentionné le risque de développer une démence et n'a parlé de démence de type Alzheimer.

(Question 44) Pour 91,3% d'entre eux sont conscients que la consommation concomitante de BZDs et d'alcool pose des **problèmes**. En revanche, pour 8,7% d'entre eux cela ne pose pas du tout problème.

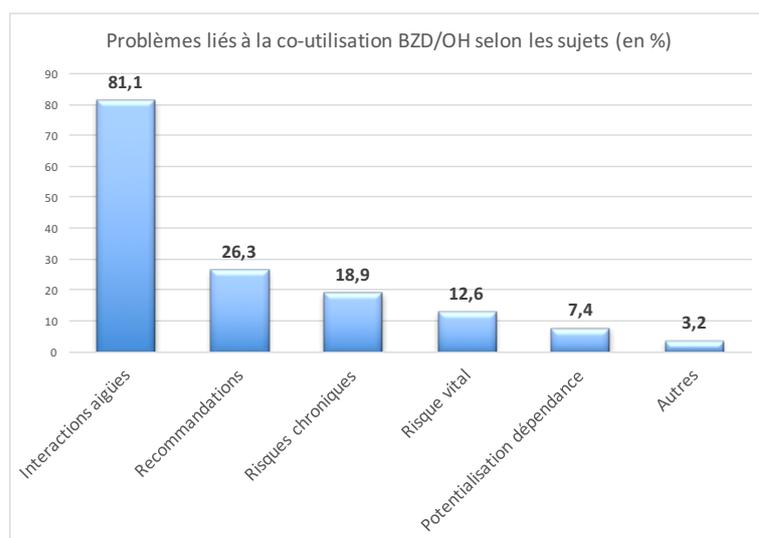


Figure 26 : Représentation graphique des problèmes liés à la co-utilisation BZD/OH selon les sujets (en %)

- interactions avec des **effets aigus** (81,1%) : mauvais ménage (14,7%), « défonce » (7,4%), incompatible (5,3%), alcool annule effets médicaments (5,3%), amplifie les effets de chacun (5,3%), effets inverses (5,3%), cocktail explosif (5,3%), trou noir, perte de mémoire soudaine (3,2%), agressivité (3,2%), effet négatif (2,1%), perte contrôle, lucidité (2,1%), fait tourner la tête (2,1%), vomissements (2,1%)
- **recommandations** (26,3%) : parce qu'ils le disent (8,4%), c'est écrit (6,3%), pas recommandé (4,2%), contre-indiqué, interdit (4,2%), sédation, baisse de la vigilance, chute (5,3%), incompatible (2,1%)

- **risques chroniques**, sur le long terme (18,9%) : problème au foie (4,2%), ça rend fou (3,2%), perte de mémoire, pas bon pour le cerveau (3,2%), détruit la santé, se détruire (2,1%), augmente l'anxiété et la dépression (2,1%), ou encore ne fait plus effet, de multiples problèmes, pas bon pour le corps et l'esprit
- **risque vital** (12,6%) : mourir (6,3%), coma (4,2%), suicide (2,1%)
- **dépendance** (7,4%), cela pose problème car cela pourrait augmenter la dépendance de l'un et de l'autre : augmentation de la dépendance (5,3%), abus d'usage (1,1%)
- **autres** (3,2)

(Question 45) Pour 59,8% des sujets, il n'y a aucun **avantage** à consommer des BZDs et de l'alcool en même temps mais certains arrivent à y trouver un intérêt :

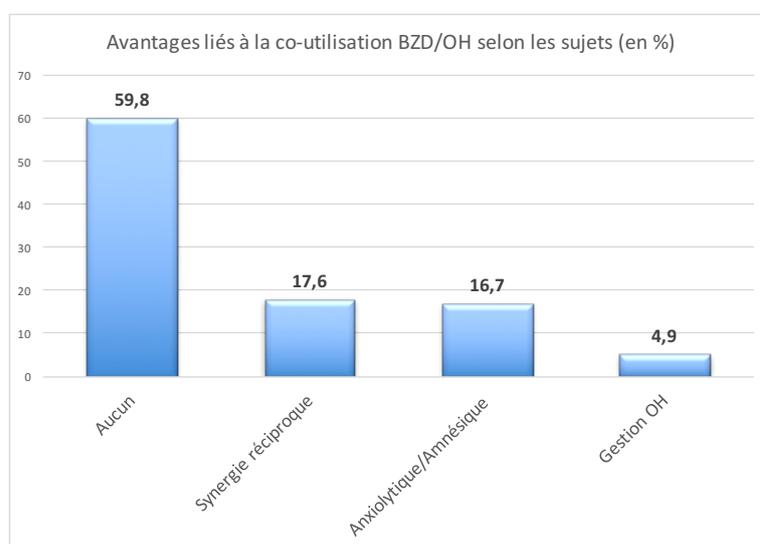


Figure 27 : Représentation graphique des avantages liés à la co-utilisation BZD/OH selon les sujets (en %)

- **synergie d'action** (17,6%) : augmente la « défonce » et l'ivresse (11,5%), synergie d'action (9,6%), augmente les effets de l'alcool (1,9%)

Pour certains, cela leur permet de consommer moins de médicament, car l'alcool augmente ces effets.

- **anxiolytique/amnésique** (16,7%) : être ailleurs, s'évader, oublier (9,6%), se détendre, se calmer, bien-être (7,7%), oublier (3,8%), donner du courage (1,9%)
- **gérer consommation** d'alcool (4,9%) : gérer le manque d'alcool (4,8%), permet de consommer moins d'alcool (1,9%)

(Question 46) Mais les patients mentionnent beaucoup plus d'**inconconvénients** que d'avantages à cette co-utilisation :

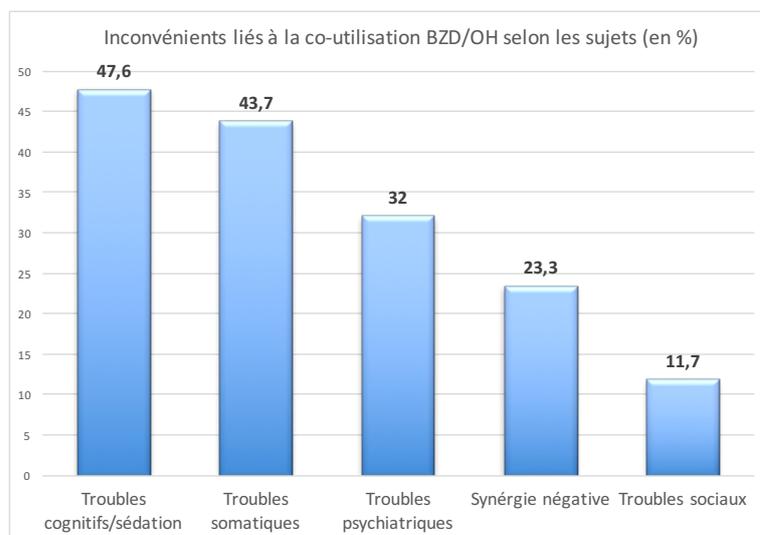


Figure 28 : Représentation graphique des inconconvénients liés à la co-utilisation BZD/OH selon les sujets (en %)

- **troubles cognitifs, mnésiques et sédation** (47,6%) : trop dormir (19,4%), perte de mémoire importante (18,4%), moins vigilant, moins de réflexes (16,5%), stone, défoncé, dans les vapes (9,6%), perte de parole ou mauvaise élocution (3,8%), mauvais sommeil (3,8%), déconnecté (3,8%), cassé, ne peut rien faire (2,9%), dire n'importe quoi (2,9%)

Un seul d'entre eux parle de désinhibition.

- **troubles somatiques** (43,7%) : risque de mourir (17,5%), perte de conscience ou malaise (11,7%), abîme le foie (5,8%), vaseux, vomissements (5,8%), risque de chute et perte d'équilibre (4,9%), dépression respiratoire (3,9%), sentir mal le lendemain (3,9%), maux de tête (2,9%), se sentir mal (2,9%), coma (1,9%), tremblements (1,9%), confusions (1,9%), risque d'épilepsie et delirium (1,9%)
- **troubles psychiatriques** (32%) : perte de contrôle, mauvais comportement (13,6%), idée suicidaire (12,6%), agressivité (5,8%), « bad trip », hallucinations (4,9%), dépression (2,9%), euphorie (1,9%), anxiété (1,9%)
- **synergie négative** (23,3%), synergie d'action mais problématique : annule effet médicament (14,6%), empêche d'arrêter l'autre et inversement (11,7%), co-dépendance (6,8%), décuple les effets de chacun (6,8%), effet contraire, annulation des effets (3,9%). Un patient parle de « cocktail détonnant ».
- **troubles sociaux** (11,7%) : réduit et empêche la productivité au travail ou d'autres activités (9,7%), tuer quelqu'un (2,9%), certains d'entre eux parlent de « tout perdre ».

(Question 47) 55,8% d'entre eux aimeraient avoir de l'aide lorsqu'ils voudront arrêter leur consommation, alors que 44,2% d'entre eux ne voudraient de l'aide de personne lorsqu'ils seront décidés à arrêter.

(Question 48) D'après eux, les personnes pouvant les **aider** sont :

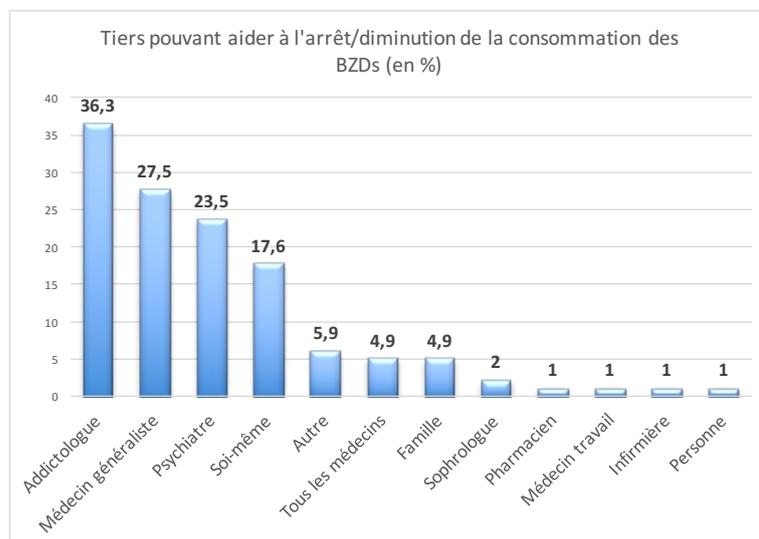


Figure 29 : Représentation graphique des tiers pouvant aider à l'arrêt/diminution de la consommation des BZDs (en %)

D'après leur réponse on peut voir que les sujets se tourneraient plus vers un professionnel de santé spécialisé dans la prise en charge des addictions. Leur médecin généraliste reste pour eux une personne vers qui ils se tourneraient en cas de besoin. Pour eux, les psychiatres pourraient aussi les aider dans leur diminution de consommation. 17,6% d'entre eux disent n'avoir besoin de personne, à part eux même. On peut voir que le pharmacien a été cité par une seule personne.

Liens entre les représentations des BZDs et l'imprégnation totale en BZDs

Après avoir répondu au premier objectif, nous avons voulu comparer les résultats au sein de notre population, en séparant nos sujets en deux groupes, les non imprégnés en BZDs, et les imprégnés en BZDs. Le terme non imprégné dans ce cas signifie « les moins imprégnés ».

Les patients considérés comme les plus imprégnés en BZDs étaient ceux qui avaient une consommation totale en BZDs supérieure à la médiane de la consommation totale en BZDs. L'imprégnation totale en BZDs était définie comme la somme des consommations anciennes, exprimées en milligramme d'équivalent diazépam par jour pour une année multiplié par la durée de consommation de la molécule, et de la consommation actuelle en BZDs, également exprimée en milligramme d'équivalent diazépam par jour pour une année multiplié par la durée de consommation de la molécule.

Quelques valeurs significatives ressortent en fonction de l'imprégnation des patients en BZDs. Les données qui ne sont pas exploitées ici ne montraient pas de différences significatives entre le groupe imprégné et non imprégné en BZDs.

Tableau 7 : Comparaison des données sociodémographiques en fonction de deux groupes, imprégnés en BZDs totales (> médiane) vs non imprégnés en BZDs totales :

	Non imprégnés N = 52 (%)	Imprégnés N = 52 (%)	Pvalue
Hommes	44(84.6)	34 (65.4)	0.02*
Femmes	8 (15.4)	18 (34.6)	
Seul	32 (61.5)	35 (67.3)	0.53
Couple	20 (38.5)	17 (32.7)	
Pas de domicile fixe	12 (23.1)	10 (19.2)	0.63
Domicile fixe	40 (76.9)	42 (80.8)	
Etudes < Bac	30 (57.7)	32 (61.5)	0.68
Etudes > Bac	22 (42.3)	20 (38.5)	
Prestation sociale	22 (42.3)	35 (67.3)	0.01**
Salaire	30 (57.7)	17 (32.7)	
Non-fumeur	16 (30.8)	13 (25)	0.51
Fumeur	36 (69.2)	39 (75)	
Age (moyenne)	48.03	49.03	0.59
Ouvrier	26 (50)	22 (42.3)	0.43
Cadre	26 (50)	30 (57.7)	
Quantité moyenne OH/j	18.17	19.95	0.4

* Il existe une différence significative chez les non imprégnés/imprégnés en BZDs en fonction du sexe. La proportion de femmes imprégnées en BZDs est plus importante chez les imprégnés que chez les non imprégnés. Il semblerait qu'être une femme soit un facteur favorisant une consommation de BZDs élevée.

** Il existe une différence significative chez les non imprégnés/imprégnés en fonction des ressources financières. En effet, la proportion de sujets recevant une prestation sociale est plus importante chez les imprégnés que chez les non imprégnés. Les sujets les plus imprégnés ont

moins de revenus provenant d'un salaire, c'est-à-dire que les sujets imprégnés travaillent moins que les non imprégnés.

Tableau 8 : (Question 20) Comparaison de la dépendance aux BZDs selon les sujets en fonction de l'imprégnation en BZDs :

	Non imprégnés N = 52 (%)	Imprégnés N = 52 (%)	Pvalue
Pas de dépendance	39 (75)	22 (42.3)	0.0007*
Dépendance	13 (25)	30 (57.7)	
ECAB < 6	46(88.5)	30 (57.7)	0.0004**
ECAB >= 6	6 (11.5)	22 (42.3)	

* Il existe une différence significative dans la dépendance déclarée entre les non-imprégnés/imprégnés en BZDs. La proportion de non dépendants est plus importante chez les non imprégnés et la proportion de dépendants est plus importante chez les imprégnés. C'est-à-dire que plus un sujet est imprégné plus il se déclare dépendant, et inversement. Ceci peut s'expliquer par le fait que les plus imprégnés en BZDs totales sont plus expérimentés et ont déjà pu ressentir une dépendance aux BZDs.

** Les résultats de l'ECAB viennent confirmer les déclarations des sujets, en effet, les plus imprégnés sont en proportion plus importante dans l'échelle ECAB >= 6.

Tableau 9 : (Question 16) Comparaison des représentations des BZDs selon les sujets en fonction de l'imprégnation en BZDs :

	Non imprégnés N = 52 (%)	Imprégnés N = 52 (%)	Pvalue
Anxiolytique	47 (90,4)	44 (84,6)	0.37
	5 (9,6)	8 (15,4)	
Hypnotique	25 (48,1)	29 (55,8)	0.43
	27 (51,9)	23 (44,2)	
Dépendance	2 (3,8)	12 (23,1)	0.004*
	50 (96,2)	40 (76,9)	
Aide au sevrage	17 (32,7)	19 (36,5)	0.68
	35 (67,3)	33 (63,5)	
Contrainte	10 (19,2)	18 (34,6)	0,07
	42 (80,8)	34 (65,4)	
Aide (autres)	46 (88,5)	44 (84,6)	0,56
	6 (11,5)	8 (15,4)	

* Il existe une différence significative dans la représentation des BZDs qu'ont les sujets entre les non-imprégnés/imprégnés en BZDs concernant la dépendance. En effet, les sujets les plus imprégnés se rendent plus compte de la dépendance que les non imprégnés. Ce sont les moins imprégnés qui craignent le moins la dépendance. C'est-à-dire que plus un sujet est imprégné plus il est conscient du risque de dépendance, autrement dit, une plus faible consommation entraîne moins de prise de conscience à ce propos.

Tableau 10 : (Question 17) Comparaison des mauvais effets ressentis selon les sujets en fonction de l'imprégnation en BZDs :

	Non imprégnés N = 52 (%)	Imprégnés N = 52 (%)	Pvalue
Aucun	6 (11,5)	8 (15,4)	0,56
	46 (88,5)	44 (84,6)	
Sédation	42 (80,8)	31 (59,6)	0,01*
	10 (19,2)	21 (40,4)	
Dépendance	13 (25)	16 (30,8)	0,51
	39 (75)	36 (69,2)	
Troubles cognitifs	37 (71,1)	33 (63,5)	0,40
	15 (28,9)	19 (36,5)	
Troubles somatiques	33 (63,5)	23 (44,2)	0,049**
	19 (36,5)	29 (55,8)	
Autres effets secondaires	13 (25)	12 (23,1)	0,81
	39 (75)	40 (76,9)	

* Il existe une différence significative dans les mauvais effets ressentis entre les non-imprégnés/imprégnés concernant la sédation et les troubles moteurs. En effet, plus un sujet est imprégné moins il ressent la sédation. Les sujets les moins imprégnés ressentent plus l'effet de sédation causée par les BZDs.

** Les sujets les plus imprégnés ressentent moins les troubles moteurs que les sujets non imprégnés.

Tableau 11 : (Question 18) Comparaison des risques attribuables aux BZDs selon les sujets en fonction de l'imprégnation en BZDs :

	Non imprégnés N = 52 (%)	Imprégnés N = 52 (%)	Pvalue
Aucun	5 (9,4)	3 (5,8)	0,71
	47 (9,6)	49 (94,2)	
Sédation	27 (48,1)	16 (30,8)	0,02*
	25 (51,9)	36 (69,2)	
Dépendance	37 (71,2)	44 (84,6)	0,09
	15 (28,8)	8 (15,5)	
Troubles cognitifs	10 (19,2)	15 (28,8)	0,25
	42 (80,8)	37 (71,2)	
Troubles somatiques	10 (19,2)	16 (30,8)	0,17
	42 (80,8)	36 (69,2)	
Autres effets secondaires	9 (17,3)	9 (17,3)	1
	43 (82,7)	43 (82,7)	

* Il existe une différence significative dans les risques attribuables aux BZDs par les sujets entre les non-imprégnés/imprégnés concernant la sédation. En effet, les sujets imprégnés parlent significativement moins du risque de sédation que les sujets non imprégnés.

Tableau 12 : (Question 28) Comparaison des effets lorsqu'il y a moins de prise ou pas de prise de BZDs selon les sujets en fonction de l'imprégnation en BZDs :

	Non imprégnés N = 52 (%)	Imprégnés N = 52 (%)	Pvalue
Anxiété	21 (59,6)	31 (40,4)	0,049*
	31 (40,4)	21 (59,6)	
Troubles sommeil	16 (30,8)	17 (32,8)	0,83
	36 (69,2)	35 (67,3)	
Troubles psychiatriques	31 (59,6)	29 (55,8)	0,69
	21 (40,4)	23 (44,2)	
Troubles somatiques	18 (34,6)	27 (51,9)	0,07
	34 (65,4)	25 (48,1)	
Troubles cognitifs	1 (1,9)	0 (0)	1
	51 (98,1)	52 (100)	

* Il existe une différence significative dans les effets ressentis lors d'une diminution de prise ou un arrêt de prise de BZDs par les sujets entre les non-imprégnés/imprégnés concernant l'anxiété. En effet, la tendance s'inverse exactement à propos de l'anxiété. Alors que les sujets non imprégnés ressentent plus l'anxiété lors d'une diminution ou un arrêt de prise, les sujets imprégnés eux l'expriment moins. Ce qui est contradictoire avec l'état des connaissances, car plus un sujet est imprégné plus il a de chance d'avoir des effets rebonds à l'arrêt, donc les plus imprégnés devraient ressentir plus d'anxiété que les non imprégnés.

L'imprégnation en BZDs n'a aucun impact sur les raisons de la prise de BZDs, c'est-à-dire que l'imprégnation en BZDs n'a pas d'influence sur les raisons de la prise, les sujets les prennent pour les mêmes raisons quelle que soit la durée de prescription. Elle n'a pas d'impact non plus sur les bénéfices attribués par le sujet à l'arrêt des BZDs. Il n'y a pas de différence significative non plus sur les avantages et les inconvénients cités par le patient lors d'une utilisation concomitante de BZDs et d'alcool.

Liens entre les représentations des BZDs et l'imprégnation en alcool

Les patients considérés comme les plus imprégnés en alcool étaient ceux qui avaient une consommation totale en alcool supérieure à la médiane de la consommation totale en alcool. L'imprégnation totale en alcool était définie comme la quantité moyenne d'alcool bue par jour exprimée en verre standard multipliée par la durée totale de la consommation d'alcool.

Quelques valeurs significatives ressortent en fonction de l'imprégnation des patients en alcool. Les données qui ne sont pas exploitées ici ne montraient pas de différences significatives entre le groupe des imprégnés et des non imprégnés en alcool.

Tableau 13 : Comparaison des données sociodémographiques en fonction de deux groupes, imprégnés en alcool (> médiane) vs non imprégnés en alcool :

	Non imprégnés N = 51 (%)	Imprégnés N = 53 (%)	Pvalue
Hommes	34 (66,7)	44 (83)	0,054
Femmes	17 (33,3)	9 (17)	
Seul	33 (64,7)	34 (64,2)	0,95
Couple	18 (35,3)	19 (35,8)	
Pas de domicile fixe	9,6 (17,6)	13 (24,5)	0,39
Domicile fixe	42 (82,4)	40 (75,5)	
Etudes < Bac	25 (49)	36 (69,8)	0,03*
Etudes > Bac	26 (51)	16 (30,2)	
Prestation sociale	24 (47,1)	33 (62,3)	0,11
Salaire	27 (52,9)	20 (37,7)	
Non-fumeur	18 (35,3)	11 (20,8)	0,09
Fumeur	33 (64,7)	42 (79,2)	
Age (moyenne)	47,8	49,1	0,48
Ouvrier	17 (33,3)	31 (58,5)	0,01**
Cadre	34 (66,7)	22 (41,5)	
ECAB < 6	36 (70,6)	40 (75,5)	0,57
ECAB >= 6	15 (29,4)	13 (24,5)	

* Il existe une différence significative dans le niveau d'étude et la profession des sujets entre les non-imprégnés/imprégnés en alcool. En effet, les sujets les plus imprégnés en alcool ont un niveau d'étude inférieur aux sujets non imprégnés. Alors que les non imprégnés sont répartis également entre un niveau < bac et un niveau > au bac. Les sujets imprégnés ont majoritairement un niveau d'étude < bac.

** Il en est de même pour la profession des sujets. En effet les sujets les plus imprégnés en alcool sont ceux qui ont une profession moins qualifiée que les non imprégnés. On retrouve plus de cadres chez les non imprégnés, et plus d'ouvriers chez les imprégnés. Ce qui est cohérent et en relation avec le niveau d'étude. Les sujets les plus consommateurs sont ceux qui sont le plus défavorisés.

L'imprégnation en alcool n'a aucun impact sur les représentations que se font les sujets à propos des BZDs, c'est-à-dire que la quantité de consommation d'alcool n'interfère pas sur les représentations qu'ont les patients à propos des BZDs.

Tableau 14 : (Question 17) Comparaison des mauvais effets ressentis après la prise de BZDs selon les sujets en fonction de l'imprégnation en alcool :

	Non imprégnés N = 51 (%)	Imprégnés N = 53 (%)	Pvalue
Aucun	10 (19,6)	4 (7,5)	0,07
	41 (80,4)	49 (92,5)	
Sédation	33 (64,7)	40 (75,5)	0,23
	18 (35,3)	13 (24,5)	
Dépendance	9 (17,6)	20 (37,7)	0,02*
	42 (82,4)	33 (62,3)	
Troubles cognitifs	33 (64,7)	37 (69,8)	0,57
	18 (35,3)	16 (30,2)	
Troubles somatiques	23 (45,1)	33 (62,3)	0,07
	28 (54,9)	20 (37,7)	
Autres effets secondaires	7 (13,7)	18 (34)	0,015**
	44 (86,3)	35 (66)	

* Il existe une différence significative dans les mauvais effets ressentis après la prise de BZDs par les sujets entre les non-imprégnés/imprégnés en alcool concernant la dépendance et les autres effets secondaires. En effet, les sujets imprégnés en alcool se rendent plus compte de la dépendance liée à la prise de BZDs. Les sujets non imprégnés en alcool, n'associent pas la prise et ne ressentent pas d'effet de dépendance suite à la prise de BZDs.

** Les sujets les plus imprégnés en alcool sont ceux qui associent le plus à la prise de BZDs d'autres effets secondaires, comme les nausées, la bouche pâteuse, salivation, sensation de soif. Les autres effets secondaires cités par les patients sont plutôt des effets secondaires liés à la prise d'alcool, les sujets peuvent confondre les effets de chacun des produits. Il est cohérent que les sujets les plus imprégnés en alcool parlent d'effets secondaires de l'alcool.

L'imprégnation totale en alcool n'a pas d'impact sur les risques attribuables aux BZDs selon les sujets, les effets ressentis exprimés par les patients ne sont pas différents en fonction de leur imprégnation en alcool.

Tableau 15 : (Question 21) Comparaison des raisons de la prise de BZDs selon les sujets en fonction de l'imprégnation en alcool :

	Non imprégnés N = 51 (%)	Imprégnés N = 53 (%)	Pvalue
Anxiolytique	27 (52,9)	29 (54,7)	0,85
	24 (47,1)	24 (45,3)	
Hypnotique	17 (33,3)	11 (20,8)	0,14
	34 (66,7)	42 (79,2)	
Sevrage OH	21 (41,2)	27 (50,9)	0,31
	30 (58,8)	26 (49,1)	
Dépendance	13 (25,5)	5 (9,4)	0,03*
	38 (74,5)	48 (90,6)	
Autres	25 (49)	32 (60,4)	0,24
	26 (51)	21 (39,6)	

* Il existe une différence significative dans les raisons de la prise de BZDs par les sujets entre les non-imprégnés/imprégnés en alcool concernant la dépendance. En effet, les sujets les moins imprégnés en alcool sont ceux qui associent leur prise le plus à un effet de dépendance aux BZDs, ce sont eux qui ressentent le plus le besoin de consommer une BZD et qui se sentent mal quand ils n'en prennent pas. Alors que les plus imprégnés en alcool ne se rendent pas compte qu'ils ont ce besoin et cette dépendance associée à l'alcool.

L'imprégnation totale en alcool n'a pas non plus d'impact sur les effets qui découlent d'une diminution de prise ou d'un arrêt de prise de BZDs, c'est-à-dire qu'une plus forte consommation d'alcool n'entraîne pas selon eux de modifications d'effets lors d'une diminution ou un arrêt de prise de BZDs.

Il n'y a pas de différence significative sur les bénéfices qu'attribuent le sujet à l'arrêt des BZDs.

Tableau 16 : (Question 45) Comparaison des avantages de consommer des BZDs et de l'alcool simultanément selon les sujets en fonction de l'imprégnation en alcool :

	Non imprégnés N = 51 (%)	Imprégnés N = 53 (%)	Pvalue
Aucun	37 (72,5)	24 (47,1)	0,008*
	14 (27,5)	27 (52,9)	
Synergie	4 (7,8)	14 (27,5)	0,009**
	47 (92,2)	37 (72,5)	
Gestion OH	1 (2)	4 (7,8)	0,36
	50 (98)	47 (92,2)	
Anxiolytique	9 (17,6)	8 (15,7)	0,79
	42 (82,4)	43 (84,3)	

* Il existe une différence significative dans les avantages déclarés de consommer des BZDs et de l'alcool simultanément par les sujets entre les non-imprégnés/imprégnés en alcool. En effet, les sujets non imprégnés en alcool voit significativement moins d'avantages à consommer simultanément de l'alcool et des BZDs que les imprégnés. Les moins imprégnés en alcool ne suspectent pas autant les avantages relatifs possibles. En revanche, les plus imprégnés en alcool, perçoivent plus d'avantages car il se pourrait qu'ils soient à la recherche d'effets plus

importants qu'avec l'alcool seul. L'alcool ne suffit plus et les BZDs peuvent rajouter certains effets recherchés à travers la consommation seule d'alcool.

** Les sujets les moins imprégnés en alcool ont significativement moins la notion que la consommation des deux peut augmenter les effets de chacun, autrement dit, ils perçoivent moins cette co-utilisation comme facteur favorisant les effets de bien-être ou de « défonce » de chacun. Alors que les plus imprégnés parlent davantage de synergie d'action, c'est-à-dire qu'ils ont conscience que les BZDs augmentent l'effet de l'alcool. Le vécu des plus grands consommateurs peut expliquer cette différence significative.

Il n'y a aucune différence significative sur les inconvénients cités par le patient lors d'une utilisation concomitante de BZDs et d'alcool.

Liens entre représentations BZDs et prise BZD actuelle

L'imprégnation actuelle en BZDs correspond à la consommation actuelle en BZDs exprimée en milligramme d'équivalent diazépam par jour pour une année multiplié par la durée de consommation de la molécule, les patients considérés comme les plus imprégnés en BZD actuelle étaient ceux qui avaient une consommation actuelle supérieure à la médiane de la consommation actuelle en BZDs.

Tableau 17 : (Question 16) Comparaison des représentations des BZDs selon les sujets en fonction de l'imprégnation en BZD actuelle :

	Non imprégnés N = 51 (%)	Imprégnés N = 53 (%)	Pvalue
Anxiolytique	43 (84,3)	48 (90,6)	0,33
	8 (15,7)	5 (9,4)	
Hypnotique	18 (35,3)	36 (67,9)	0,0008*
	33 (64,7)	17 (32,1)	
Dépendance	6 (11,8)	8 (15,1)	0,61
	45 (88,2)	45 (84,9)	
Aide au sevrage	25 (49)	11 (20,8)	0,002**
	26 (51)	42 (79,2)	
Contrainte	15 (29,5)	13 (24,5)	0,57
	36 (70,6)	40 (75,5)	
Aide (autre)	48 (94,1)	42 (79,2)	0,02***
	3 (5,9)	11 (20,8)	

* Il existe une différence significative dans les représentations qu'ont les sujets à propos des BZDs entre les non-imprégnés/imprégnés en BZDs actuellement. En effet, les sujets les plus imprégnés en BZDs actuellement sont ceux qui représentent significativement plus les BZDs comme étant des hypnotiques. Les plus imprégnés considèrent les BZDs plus comme des hypnotiques que les non imprégnés.

** Les non imprégnés en BZDs actuellement, ont une représentation des BZDs comme étant une aide au sevrage plus importante que les imprégnés. Les imprégnés en BZDs actuellement considèrent moins les BZDs comme une aide au sevrage.

*** Les sujets les moins imprégnés actuellement en BZDs considèrent significativement plus que les imprégnés les BZDs comme étant une aide en général.

On remarque que les plus imprégnés ont une représentation simple des BZDs, ils les considèrent le plus souvent comme des anxiolytiques et des hypnotiques, qui sont de base leurs principales indications. On ne retrouve pas ces résultats dans l'imprégnation totale, ce qui peut s'expliquer par le fait que les consommations actuelles en BZDs sont faites durant une hospitalisation pour sevrage et donc les patients sont au courant que la prescription de BZDs est faite pour les aider durant leur sevrage. Alors qu'une consommation plus ancienne ne fait pas de lien avec une aide au sevrage mais plutôt à un usage d'anxiolytique ou d'hypnotique.

Tableau 18 : (Question 17) Comparaison des mauvais effets ressentis selon les sujets en fonction de l'imprégnation en BZD actuelle :

	Non imprégnés N = 51 (%)	Imprégnés N = 53 (%)	Pvalue
Aucun	4 (7,8)	10 (18,9)	0,09
	47 (92,2)	43 (81,1)	
Sédation	40 (78,4)	33 (62,3)	0,07
	11 (21,6)	20 (37,7)	
Dépendance	14 (27,5)	15 (28,3)	0,92
	37 (72,5)	38 (71,7)	
Troubles cognitifs	40 (78,4)	30 (56,6)	0,01*
	11 (21,6)	23 (43,4)	
Troubles somatiques	33 (64,7)	23 (43,4)	0,02**
	18 (35,3)	30 (56,6)	
Autres effets secondaires	18 (35,3)	7 (13,2)	0,008***
	33 (64,7)	46 (86,8)	

* Il existe une différence significative dans les mauvais effets ressentis à cause des BZDs par les sujets entre les non-imprégnés/imprégnés en BZDs actuellement à propos des troubles cognitifs. En effet les sujets non imprégnés sont ceux qui associent le plus de troubles cognitifs à l'usage de BZDs.

** Il en est de même pour les troubles moteurs, les sujets non imprégnés sont ceux qui associent à la prise de BZDs le plus de troubles moteurs, c'est eux qui décrivent le plus de faiblesse musculaire, de vertiges, de chutes. Ceci est cohérent avec la tolérance qui n'est pas encore installée, le sujet ressent plus facilement tous les mauvais effets qu'un sujet déjà imprégné en BZDs.

*** Les sujets non imprégnés actuellement en BZDs réussissent à décrire d'autres effets secondaires, alors que les imprégnés se rendent moins compte des effets qu'ils encourent.

On remarque que ce sont les patients les moins imprégnés en BZDs actuellement qui ressentent le plus d'effets secondaires suite à la prise de BZDs. Hormis pour la dépendance, où les sujets les plus imprégnés ont plus notion de cet effet. En effet, un usage moins important préserve le sujet d'une possible dépendance et celui-ci ne se rend pas encore compte de ce risque. Il en est de même pour les imprégnations totales en BZD, en effet les patients les moins imprégnés craignent plus le risque de sédation et de troubles somatiques suite à la prise de BZDs. Ceci peut s'expliquer par une tolérance installée chez les consommateurs les plus imprégnés en BZDs actuelles ou totales, ils ne ressentent donc plus ces effets et devraient augmenter les doses pour ressentir les mêmes effets qu'auparavant.

Il n'y a aucune différence significative concernant les risques de prendre des BZDs en fonction de l'imprégnation actuelle en BZDs. En effet chez les non imprégnés en BZD totale, la sédation est une notion qui ressort de manière significative.

Tableau 19 : (Question 21) Comparaison des raisons de la prise de BZDs selon les sujets en fonction de l'imprégnation en BZD actuelle :

	Non imprégnés N = 51 (%)	Imprégnés N = 53 (%)	Pvalue
Anxiolytique	26 (51)	30 (56,6)	0,56
	25 (49)	23 (43,4)	
Hypnotique	8 (15,7)	20 (37,7)	0,01*
	43 (84,3)	33 (62,3)	
Sevrage OH	35 (68,6)	13 (24,5)	< 0,001**
	16 (31,4)	40 (75,5)	
Dépendance	6 (11,8)	12 (22,6)	0,14
	45 (88,2)	41 (77,4)	
Autres	19 (37,3)	38 (71,7)	0,0004***
	32 (62,7)	15 (28,3)	

* Il existe une différence significative dans les raisons de la prise de BZDs par les sujets entre les non-imprégnés/imprégnés en BZDs actuellement. En effet les sujets non imprégnés prenant des BZDs actuellement, associent moins leur prise que les imprégnés à des hypnotiques.

** En effet, il y a une différence significative concernant la raison de prise (ici le sevrage en alcool). Les patients les moins imprégnés actuellement associent leur raison de prise à une aide au sevrage d'alcool de manière significativement plus élevée que les imprégnés. Ceci est évident puisque la moitié des sujets sont interrogés en hospitalisation et que la raison principale de prescription de BZDs est l'aide au sevrage.

*** Les plus imprégnés en BZDs actuellement, justifient davantage leur prise pour d'autres raisons que l'anxiété, l'insomnie ou l'aide au sevrage. Ils expliquent les raisons de la prise de leur traitement par « mon médecin me dit de le prendre » ou encore par habitude.

Il n'existe aucune différence significative concernant les effets qui apparaissent lorsqu'il y a moins de prise ou pas de prise de BZDs. En revanche, il y a l'air d'avoir une tendance sur le fait que les patients les plus imprégnés ressentent plus d'effets indésirables que les patients non imprégnés lors d'une diminution ou d'un arrêt de traitement, ceci peut s'expliquer par le phénomène de dépendance et de syndrome de sevrage qui se manifeste lors d'une diminution ou d'un arrêt de prise chez les plus grands consommateurs. Il y a une apparition de l'anxiété et des troubles du sommeil plus marqués chez les imprégnés en BZDs actuelles et aussi chez les imprégnés en BZDs totales.

Tableau 20 : (Question 30) Comparaison des bénéfices à l'arrêt de la prise de BZDs selon les sujets en fonction de l'imprégnation en BZD actuelle :

	Non imprégnés N = 51 (%)	Imprégnés N = 53 (%)	Pvalue
Aucun	16 (31,4)	11 (20,8)	0,21
	35 (68,6)	42 (79,2)	
Anxiolytique	2 (3,9)	3 (5,7)	1
	49 (96,1)	50 (94,3)	
Moins dépendant	13 (25,5)	18 (33,9)	0,35
	38 (74,5)	35 (66,1)	
Moins de troubles cognitifs	4 (7,8)	12 (22,6)	0,03*
	47 (92,2)	41 (77,4)	
Moins de troubles somatiques	5 (9,8)	7 (13,2)	0,58
	46 (90,2)	46 (86,8)	
Moins effets secondaires	27 (52,9)	27 (50,9)	0,83
	24 (47,1)	26 (49,1)	

* Il existe une différence significative concernant les bénéfices cités par le patient à l'arrêt de la prise de BZDs entre les non-imprégnés/imprégnés en BZDs actuellement. En effet, les patients les plus imprégnés associent significativement plus l'arrêt de la prise avec la diminution des troubles cognitifs que les non imprégnés.

Il n'y a pas de différence significative sur les avantages de la consommation simultanée d'alcool et de BZDs en fonction de l'imprégnation en BZD actuelle. Le fait d'être imprégné ou non imprégné ne change pas le point de vue des avantages lors de la consommation concomitante de BZDs et d'alcool. L'imprégnation totale en BZDs n'avait fait ressortir aucun critère.

Tableau 21 : (Question 46) Comparaison des inconvénients de consommation des BZDs et de l'alcool simultanément selon les sujets en fonction de l'imprégnation en BZD actuelle :

	Non imprégnés N = 51 (%)	Imprégnés N = 53 (%)	Pvalue
Troubles somatiques	31 (60,8)	14 (26,9)	0,0005*
	20 (39,2)	38 (73,1)	
Troubles cognitifs	22 (43,1)	27 (51,9)	0,37
	29 (56,9)	25 (48,1)	
Troubles psychiatriques	14 (27,5)	19 (36,5)	0,32
	37 (72,5)	33 (63,5)	
Troubles sociales	5 (9,8)	7 (13,5)	0,56
	46 (90,2)	45 (86,5)	
Synergie négative	13 (25,5)	11 (21,2)	0,60
	38 (74,5)	41 (78,8)	

* Il existe une différence significative concernant les inconvénients cités par le patient lors de l'association de prise de BZDs et d'alcool entre les non-imprégnés/imprégnés en BZD actuelle. Les patients les moins imprégnés en BZDs voient dans la prise en association d'alcool et de BZDs des risques de troubles somatiques de manière significativement plus élevée que les imprégnés. En effet, les sujets non imprégnés en BZDs actuellement craignent de mourir ou d'avoir une perte de conscience s'ils utilisent les deux substances en même temps. Les moins imprégnés se méfient plus des effets néfastes. Alors que les imprégnés n'ont pas peur de l'apparition de troubles somatiques en cas d'association des deux substances.

Liens entre représentations BZDs prise d'alcool actuelle

L'imprégnation actuelle en alcool était définie comme la quantité moyenne d'alcool bue par jour exprimée en verre standard. Les patients considérés comme les plus imprégnés en alcool actuel étaient ceux qui avaient une consommation actuelle en alcool supérieure à la médiane de la consommation actuelle en alcool.

Il n'existe aucune différence significative sur les représentations que se font les sujets à propos des BZDs en fonction de l'imprégnation en alcool actuellement. Le fait d'être plus ou moins imprégné en alcool ne change pas les représentations qu'ont les patients des BZDs. On peut penser que leur représentation est fixée avec le temps et que peu importe leur consommation d'alcool ils ont le même point de vue concernant les BZDs. Il en est de même lorsque l'on compare les données avec l'imprégnation totale en alcool.

Tableau 22 : (Question 17) Comparaison des mauvais effets ressentis selon les sujets en fonction de l'imprégnation en OH actuel :

	Non imprégnés N = 51 (%)	Imprégnés N = 53 (%)	Pvalue
Aucun	10 (19,6)	4 (7,5)	0,07
	41 (80,4)	49 (92,5)	
Sédation	34 (66,7)	39 (73,6)	0,44
	17 (33,3)	14 (26,4)	
Dépendance	10 (19,6)	19 (35,8)	0,06
	41 (80,4)	34 (64,2)	
Troubles cognitifs	31 (60,8)	39 (73,6)	0,16
	20 (39,2)	14 (26,4)	
Troubles somatiques	22 (43,1)	34 (64,2)	0,03*
	29 (56,9)	19 (35,8)	
Autres effets secondaires	8 (15,7)	17 (32,1)	0,05**
	43 (84,3)	36 (67,9)	

* Il existe une différence significative concernant les mauvais effets ressentis par les sujets à la suite de prise de BZDs entre les non-imprégnés/imprégnés en alcool actuellement. En effet, les sujets les plus imprégnés en alcool actuellement associent à la prise de BZDs des troubles somatiques de manière significativement plus élevée que les non imprégnés. Ceux étant le plus imprégnés en alcool actuellement décrivent ressentir plus de faiblesses musculaires, de vertiges et de pertes d'équilibres que les non imprégnés. Ceci peut s'expliquer par le fait de consommation à des doses importantes d'alcool en association avec les BZDs.

** Les sujets les moins imprégnés en alcool actuellement associent à la prise de BZDs d'autres effets secondaires comme les nausées ou la bouche pâteuse.

On retrouve les mêmes proportions que chez les imprégnés en alcool total, les sujets les plus imprégnés en alcool actuellement ou total ont ressenti plus d'effets somatiques que les sujets non imprégnés. De même, les patients les plus imprégnés ressentent plus d'effet de la

dépendance que les patients non imprégnés. Les sujets les plus imprégnés en alcool (actuel ou total), ont ressenti plus d'effets secondaires que les moins imprégnés.

Tableau 23 : (Question 18) Comparaison des risques de prendre des BZDs selon les sujets en fonction de l'imprégnation en OH actuel :

	Non imprégnés N = 51 (%)	Imprégnés N = 53 (%)	Pvalue
Aucun	7 (13,7)	1 (1,9)	0,02*
	44 (86,3)	52 (98,1)	
Sédation	21 (41,2)	22 (41,5)	0,97
	30 (58,8)	31 (58,5)	
Dépendance	37 (72,5)	44 (83)	0,19
	14 (27,5)	9 (17)	
Troubles cognitifs	12 (23,5)	13 (24,5)	0,90
	39 (76,5)	40 (75,5)	
Troubles somatiques	10 (19,6)	16 (30,2)	0,21
	41 (80,4)	37 (69,8)	
Autres effets secondaires	8 (15,7)	10 (18,9)	0,66
	43 (84,3)	43 (81,1)	

* Il existe une différence significative concernant les risques de prendre des BZDs d'après les sujets entre les non-imprégnés/imprégnés en alcool actuellement. En effet, les sujets les plus imprégnés en alcool actuellement sont très peu à n'associer aucun risque à la prise de BZDs, ils ont conscience que la prise de BZDs peut entraîner des effets néfastes. Alors que les moins imprégnés en alcool se rendent moins compte du danger. Les plus imprégnés en alcool sont plus conscients des risques des BZDs, ils ont peut-être aussi déjà ressenti plus d'effets indésirables à cause de leur utilisation concomitante d'alcool et de BZDs.

Il n'y a pas de différence significative sur la raison de prise des BZDs entre les imprégnés et non imprégnés en alcool.

Il n'y a pas non plus de différence significative sur les effets qui découlent d'une diminution de prise ou d'un arrêt de prise en fonction de l'imprégnation en alcool actuelle et totale. La consommation d'alcool n'a pas d'impact sur les effets néfastes ressentis à l'arrêt de la prise de BZDs. Pourtant à cause de la dépendance croisée on pourrait retrouver des effets en lien avec un syndrome de sevrage lors d'une diminution des doses chez des patients imprégnés à l'alcool.

Il n'y a aucun impact sur les bénéfices liés à l'arrêt des BZDs en fonction de l'imprégnation actuelle et totale en alcool. Le fait d'être imprégnés ou non en alcool n'interfère pas avec les bénéfices estimés par le patient lors d'un arrêt de prise de BZDs.

Tableau 24 : (Question 45) Comparaison des avantages de consommer des BZDs et de l'alcool simultanément selon les sujets en fonction de l'imprégnation en OH actuel :

	Non imprégnés N = 51 (%)	Imprégnés N = 53 (%)	Pvalue
Aucun	31 (63,3)	30 (56,6)	0,49
	18 (36,7)	23 (43,4)	
Synergie	4 (8,2)	14 (26,4)	0,01*
	45 (91,8)	39 (73,6)	
Gestion OH	2 (4,1)	3 (5,7)	1
	47 (95,9)	50 (94,3)	
Anxiolytique	10 (20,4)	7 (13,2)	0,32
	39 (79,6)	46 (86,8)	

* Il existe une différence significative concernant les avantages déclarés de consommer des BZDs et de l'alcool par les sujets entre les non-imprégnés/imprégnés en alcool actuellement. En effet, les sujets non imprégnés en alcool voient significativement moins de synergie d'action bénéfique à la prise simultanée de BZDs et d'alcool que les sujets imprégnés.

Il n'y a pas de différence significative en fonction de l'imprégnation actuelle et totale en alcool concernant les inconvénients que rapportent les sujets dans la co-utilisation de BZDs et d'alcool. La consommation d'alcool n'a donc pas d'impact sur les risques qu'associent les sujets à la consommation concomitante des deux.

3. DISCUSSION

3.1 Discussion des résultats de l'objectif principal

Cette étude a été réalisée dans le but d'évaluer l'usage et les représentations des patients présentant des troubles de l'usage d'alcool à propos des BZDs. La particularité d'une population présentant des troubles de l'usage d'alcool est qu'elle est déjà sujette aux addictions et que le fait d'ajouter à cela des prescriptions inadaptées de BZDs ne semble pas pertinent et même dangereux. Le fait de s'atteler à cette population particulière met en difficulté les comparaisons avec d'autres études, car le thème n'a jamais été traité. Cette étude a pour but final de permettre la diffusion d'une meilleure information auprès des patients concernant leur traitement et les risques encourus.

Les patients interrogés sont tous hautement dépendants à l'alcool, une comparaison avec une population témoin non dépendante permettrait de comparer les réponses, et de connaître l'impact de la dépendance à l'alcool comparativement à une population saine.

Données sociodémographiques

Dans cette étude la proportion hommes/femmes consommant quotidiennement de l'alcool est similaire avec les données déjà existantes dans la littérature. En effet, la consommation d'alcool est plus fréquente chez les hommes : 15,2% d'entre eux en boivent tous les jours, contre 5,1% des femmes. La proportion de sujets hommes/femmes dans l'étude est de 75% d'hommes et 25% de femmes.

La moyenne d'âge de nos sujets est de 49 ans, ceci peut s'expliquer par le fait que les patients mettent un certain temps avant d'accepter une prise en charge et à ne plus être dans le déni de leur consommation. L'âge de la première consultation peut donc être repoussé, et pour la majorité d'entre eux les consommations durent depuis plus de 8 ans.

Notre population est une population vivant principalement seule. Y aurait-il un lien entre la consommation d'alcool et cette notion de solitude ? Il est fortement probable que leur situation s'explique du fait de leur consommation, leur dépendance et des conséquences sociales que cela peut avoir. 36% des sujets sont séparés ou divorcés, mais nous ne connaissons pas les causes de séparation. Pour 3,2% des sujets, une séparation ou un divorce est la raison de la reprise de consommation après une abstinence d'alcool. Seulement, 35% des sujets vivent avec quelqu'un. Il est difficile de dire si l'alcool est la cause ou la conséquence de cette solitude.

En revanche, seulement 21% des sujets n'ont pas d'enfants. Parmi les personnes nées entre 1961 et 1965, 13,5% de femmes ayant atteint la fin de leur vie féconde (45 ans) et 20,6%

d'hommes n'ont pas d'enfants (Masson 2013). Nos sujets sont nés en moyenne en 1970, si l'on garde les mêmes données, nos sujets sont plus que la population générale à ne pas avoir d'enfants. Puisque, 79% des sujets ont des enfants, on peut penser qu'ils ont la possibilité d'être entourés ou au contraire, démoralisés à l'idée de ne pas être en contact avec leurs enfants.

On remarque que 21% des sujets n'ont pas de domicile durable, c'est à dire qu'ils ne sont pas dans une situation stable.

Dans notre population, 27% des sujets ont soit un retrait de permis, soit une suspension. Il aurait été intéressant de leur demander si la perte ou la suspension de permis est liée à une consommation d'alcool.

Les sujets de l'étude n'ont pas un niveau d'étude élevé, il en est de même pour la profession, ce qui est cohérent. Les patients en général n'occupent pas de poste à responsabilités. La majorité des patients sont dans une situation précaire. Seulement 36% des patients ont leurs revenus provenant d'un salaire, les 64% restant touchent des aides (pension invalidité, chômage, Allocations aux Adultes Handicapés (AAH) ou le Revenu de Solidarité Active (RSA)). Et pourtant, malgré cela, en moyenne les patients dépensent 256 euros par mois juste pour leur consommation d'alcool. On remarque donc que l'alcool a une place importante dans les dépenses du patient, et que même si leurs revenus sont bas, la barrière financière ne les freine pas pour autant.

Dans la population générale on retrouve 32% de fumeurs occasionnels ou réguliers (OFDT 2019b). Dans notre population ce nombre s'élève à 72%, on voit donc que la proportion de fumeurs est nettement plus élevée chez nos patients présentant des troubles de l'usage d'alcool. On peut en conclure que le patient est aussi dépendant au tabac. La moyenne de consommation de cigarettes par jour en France parmi les fumeurs est de 13,3 cigarettes (Santé Publique France et al. 2018b). Ici, nos sujets ont une consommation de tabac de 30 paquet-année, soit l'équivalent de 20 cigarettes (1 paquet) par jour pendant 30 ans ou de 40 cigarettes par jour pendant 15 ans. La consommation est donc nettement supérieure par rapport à une population témoin.

Plus de la moitié des patients, 56,9% pris en charge ici pour un trouble de l'usage d'alcool sont sous traitement antidépresseur. Ceci reflète la forte présence de troubles psychiatriques dans notre population. On a vu que ces troubles étaient un facteur favorisant l'utilisation abusive de BZDs chez un alcoolodépendant. Il est toujours délicat de savoir si le traitement a été instauré suite à la consommation d'alcool, ou si la consommation d'alcool s'est instaurée suite à l'apparition de certains troubles.

Consommation d'alcool

L'âge de la première consommation d'alcool est très précoce (15 ans et demi). Au vu de l'âge des premières consommations occasionnelles, il est très facile de se procurer de l'alcool avant l'âge de 18 ans. Pour une majorité, l'addiction s'est installée tôt (avant 30 ans).

Dans la population générale, en termes de quantités consommées, les hommes déclarent boire en moyenne 2,8 verres un jour ordinaire où ils consomment de l'alcool, contre 1,8 verre pour les femmes (Nguyen-Thanh et al. 2019). Nos sujets ici, consomment en moyenne 19,33 verres par jour. Ce qui correspond à un peu moins d'une bouteille de whisky chaque jour ou encore à 13 bouteilles de bière à 5° de 33cl. Sans aucun doute, notre population a une consommation excessive d'alcool. Etant donné que les patients consultent pour un trouble de l'usage d'alcool ou se font hospitaliser pour un sevrage à l'alcool, il est normal que l'on ait ces résultats. D'après les résultats de l'**AUDIT**, 98,1% sujets ont une dépendance à l'alcool.

Comparativement à la population générale, qui consomme en majorité du vin, suivi de la bière et des alcools forts, nos sujets consomment majoritairement de la bière, suivi du whisky puis du vin. Les bières de grandes contenances et à des degrés importants à des prix dérisoires expliquent cette consommation. La consommation d'alcool fort par nos sujets peut s'expliquer du fait de l'importance de l'avancée de leur consommation, les alcools non forts ne leur suffisent plus.

Dans la grande majorité des cas les patients consomment seul et principalement le soir. Comme la majorité des sujets vit seule il est logique qu'ils consomment seul. Le fait que les patients consomment autant en semaine que le week-end, montre bien que la consommation n'a pas de lien avec l'aspect plaisir, familial et festif que l'on rencontre souvent chez un consommateur occasionnel. Il est possible que les patients recherchent dans la consommation du soir une détente, un effet de bien-être afin de décompresser de leur journée, ou encore ils peuvent consommer le soir afin de combler la solitude ou utiliser l'alcool en tant que sédatif pour pouvoir dormir et ne penser à rien. On peut supposer qu'il existe un lien entre leur situation sociale et les raisons exprimés par les sujets qui motivent leur prise d'alcool. Les patients consomment principalement pour se détendre, pour oublier certaines choses, pour se sentir mieux, mais aussi par habitude et pour répondre à leur envie irrésistible de consommer. Certains patients sont encore à la recherche de l'ivresse, tandis que d'autres ne ressentent plus ces effets et voient plutôt dans l'alcool la recherche de bien-être et non d'euphorie.

On peut donc déjà remarquer que l'anxiété est très présente chez ces sujets et que la recherche d'effet anxiolytique est très marquée.

La majorité des patients ont des avis négatifs sur l'alcool, pour eux l'alcool représente une destruction, un danger. Pour d'autres, le côté festif et convivial reste présent. Les sujets se rendent compte des conséquences de leur utilisation mais la dépendance est plus forte que cela. Dans 88,5% des cas les patients admettent qu'ils sont dépendants à l'alcool, il n'y a donc plus de déni, ce qui est préférable pour une bonne prise en charge. Pour les 11,5% restants, il serait intéressant de regarder si leur utilisation est moins importante que la moyenne ou s'ils sont simplement dans le déni de leur pathologie. Socialement parlant, on voit que 88% des patients ont réduit leurs activités à cause de l'alcool.

Consommation de BZDs

Concernant les BZDs, les molécules les plus utilisées par les patients antérieurement, c'est-à-dire avant leur traitement actuel, sont l'oxazépam, suivi de l'alprazolam, le bromazépam, le diazépam, le zopiclone et le zolpidem. On peut remarquer que les patients ont expérimenté plusieurs molécules au cours de leur vie, que les plus grands prescripteurs sont les médecins généralistes, ce qui est cohérent avec la littérature.

Dans leur usage actuel les molécules les plus utilisées sont le diazépam, suivi de l'oxazépam, le zopiclone, l'alprazolam, le prazépam et le zolpidem. Le taux de 58,7% de consommation de diazépam est un biais de cette étude, en effet durant leur hospitalisation tous les patients sont mis sous diazépam afin de traiter et prévenir un potentiel syndrome de sevrage. Alors que dans leur consommation antérieure le bromazépam se retrouve en 3^{ème} position avec 36,5% d'utilisation, seulement 1,9% des patients interrogés en consomment actuellement. En excluant le diazépam, l'oxazépam reste la molécule la plus utilisée par les consommateurs.

Suite aux recommandations établies en 2017, concernant les restrictions de prescriptions du zolpidem on remarque que seulement 3,8% des patients en consomment actuellement, alors que 24% d'entre eux en ont déjà consommé dans le passé. Il se peut donc que les recommandations appliquées soient efficaces, et qu'étendre l'application à toutes les molécules pourraient être une bonne chose. En revanche, le zopiclone lui reste utilisé de façon importante, il se peut qu'il y ait eu un transfert de prescription du zolpidem vers le zopiclone.

Si on exclut le biais du diazépam, on voit que les anxiolytiques les plus utilisés sont les mêmes que dans la population générale en ce moment : l'alprazolam et l'oxazépam, et que les hypnotiques les plus utilisés sont aussi les mêmes que dans la population générale : zopiclone et zolpidem. On a vu qu'en 2015, les molécules les plus détournées sont l'oxazépam, le zolpidem et le diazépam. Ce sont aussi les molécules les plus utilisées par

voie intraveineuse. Même si aucun des sujets n'a mentionné cette utilisation, il existe un risque supplémentaire pour eux.

La principale indication pour laquelle les patients ont utilisé des BZDs antérieurement, est l'anxiété suivi de l'insomnie. Dans la population générale, les BZDs anxiolytiques sont les plus prescrites (50%), suivi des hypnotiques (38%), ces résultats sont donc cohérents avec les demandes et l'utilisation de la population générale. En revanche, à cause du biais de l'hospitalisation pour sevrage, la principale indication qui ressort dans la consommation actuelle est une aide à l'arrêt de l'alcool (51%). Suivi de l'anxiété (36,5%) et l'insomnie (17,9%). Si on retire les hospitalisations, nos proportions sont cohérentes avec celles de la littérature.

Les prescriptions de BZDs actuellement proviennent des addictologues, ce qui est logique, vu que la moitié des sujets sont en hospitalisation pour un sevrage. Ici les addictologues sont de grands prescripteurs, ce qui est logique car les sujets sont dans un système de prise en charge en addictologie. En dehors de l'hospitalisation pour sevrage, les plus grands prescripteurs de BZDs sont les médecins généralistes (36,5% aujourd'hui contre 73,1% lors des consommations antérieures). Les psychiatres sont les auteurs de seulement 14,4% des prescriptions.

A la question générale de la représentation des BZDs, 87,5% d'entre eux les considèrent comme des anxiolytiques, faits pour se détendre, s'apaiser, rester calme afin de se sentir mieux. Pour beaucoup d'entre eux, ces médicaments sont une aide, une béquille, qui permettent d'oublier, de s'échapper et de se rassurer. Pour 51,9% des sujets ils les considèrent comme des somnifères, des sédatifs. D'autres les voient comme une aide dans le sevrage d'alcool, une aide pour arrêter, ou encore une aide pour les empêcher de trembler. 26,9% des sujets perçoivent ces médicaments comme une contrainte en disant que ça shoote, ça les rend stone. On se rend compte que les deux critères principaux des BZDs : anxiolytiques et hypnotiques sont facilement énoncés par les sujets de l'étude.

Les raisons des prises sont vagues, principalement les sujets les consomment pour diminuer leur anxiété (53,8%), pour se détendre, s'apaiser mais aussi se rassurer. D'autres les consomment afin de baisser leur nervosité et leur agressivité. La deuxième utilisation la plus prédominante est pour le sevrage (46,2%), en effet les circonstances d'hospitalisation incitent le patient à faire le lien entre le sevrage et la consommation de BZDs (notamment ici de diazépam). Mais les patients pensent que les BZDs les aident à arrêter l'alcool, alors que comme nous l'avons vu, la prise de BZDs peut entraîner une co-dépendance, et dans ce cas il est encore plus difficile pour le sujet de se détacher de l'alcool. Même si cette utilisation n'est pas prévue par les AMM, 9,5% disent que la prise de BZDs leur fait oublier et diminuer l'envie de

boire, 6,7% d'entre eux comblent et compensent le manque d'alcool par les BZDs. Seulement 2,9% savent qu'ils consomment en ce moment des BZDs afin d'éviter le risque de delirium tremens. 26,9% des patients les consomment afin de mieux dormir, donc dans un but hypnotique. Une fois de plus la dépendance est présente lorsqu'on leur demande la raison de leur prise de traitement, 17,3% en ressentent le besoin et se sentent mal quand ils ne prennent pas leur traitement. Une autre raison justifie leur prise, 20,2 d'entre eux consomment ces BZDs car leur médecin leur dit de le prendre. 13,5% les prennent par habitude.

Beaucoup de ces patients associent la prise de BZDs à l'alcool, notamment dans l'aide au sevrage. Dans une population saine, non dépendante à l'alcool, il serait intéressant de voir si les sujets mentionnent cette notion. Il se peut que l'hospitalisation et la prise en charge mobilise les patients sur le fait que certaines BZDs sont utilisées dans le sevrage. En revanche, cette utilisation est détournée, car la seule indication est la prévention ou le traitement du syndrome de sevrage. Ici, les patients ne parlent pas de cet aspect, mais plutôt d'une aide qui compense le manque d'alcool et qui les aide à ne pas consommer.

Nous savons que les BZDs ne sont pas adaptées pour les patients présentant un trouble de l'usage d'alcool. On voit ici, que les conditions de prescriptions ne sont pas respectées et que l'on arrive à trouver un grand nombre de patients ayant une utilisation concomitante de ces deux substances. Et pourtant comme nous l'avons vu précédemment, cette utilisation n'est pas dénuée de conséquences. La notion de certains effets indésirables peut être confondue par les patients, il est possible que certains d'entre eux n'arrivent pas à distinguer les effets de l'alcool et ceux des BZDs.

Dépendance

Concernant les mauvais effets ressentis, les patients ne parlent pas directement de sensation de dépendance, mais ils ont déjà ressenti des effets liés à la dépendance, comme la tolérance et les états anxieux. En revanche, d'après les sujets le plus gros risque attribuable aux BZDs est la dépendance, en effet 73,1% des sujets craignent la dépendance ou l'accoutumance. 41,3% d'entre eux se sentent dépendants aux BZDs et ce depuis plus de 8 années. Il y a une importante différence entre le risque de dépendance qu'ils associent à la prise de BZDs et le fait d'assumer qu'eux le soient. Ils ont conscience que les BZDs peuvent entraîner une dépendance, mais ils sont peu à le déclarer. 33,7% des sujets considèrent les BZDs comme des drogues et non comme des médicaments.

D'après les résultats de l'**ECAB**, seulement 26,9% d'entre eux sont dépendants aux BZDs. 73,1% des patients disent pouvoir se passer un jour de leur traitement alors que 41,3% des sujets totaux se disent dépendants aux BZDs. Les patients déclarant être dépendants

devraient être plus réticents à l'idée de pouvoir arrêter leur traitement compte-tenu de leur attachement psychique et physique envers la molécule concernée. Les sujets n'assimilent pas le fait d'être dépendant à une difficulté lors de l'arrêt de prise. En revanche, seulement 36,5% des sujets se sentent capables d'arrêter maintenant le traitement. Les patients espèrent donc ne plus prendre de molécules sur le long terme mais la majorité d'entre eux ne sont pas prêts à les arrêter maintenant.

Les sujets nous confirment que les BZDs ont un effet renforçateur, en effet, beaucoup sont à la recherche de bien-être lors de la prise de BZDs, étant donné que les symptômes sont apaisés lors de la prise de ces molécules les patients n'ont plus le besoin de trouver ce bien-être via des activités agréables de la vie courante. Comme certains le disent, leur consommation leur permet de ne plus penser, d'oublier, le médicament agit comme un anesthésiant. Comme on le sait, et comme beaucoup disent l'alcool procure aussi ces effets-là, avec cet aspect euphorisant en plus. Il est donc très important de rappeler aux patients que la prise de BZDs ne règle pas les problèmes mais calme juste les symptômes. Cet effet favorise une dépendance.

Visiblement, lors d'un usage de BZDs le craving est peu présent, seulement 33,7% des patients ont déjà eu une envie importante de consommer une BZD. Contrairement à l'alcool, où le sujet a souvent de fortes envies de consommer. En revanche, même si la majorité des sujets prétend ne pas avoir de pulsion à l'égard des BZDs, ils sont 52,9% à toujours avoir sur eux leur traitement au cas où ils en auraient besoin. Ce besoin de toujours en avoir sur soi peut venir combler les craving et permettre de répondre au besoin compulsif de consommer leur médicament. C'est une façon aussi de les rassurer de savoir qu'à tout moment le traitement peut venir les soulager.

Ils sont très peu à consacrer plus de deux heures par jour à ces molécules, cela montre que même s'ils sont dépendants, cela ne les met pas beaucoup en difficultés. Et pourtant 45,2% d'entre eux disent avoir réduit leurs activités à cause des BZDs et de leurs effets secondaires. Il est possible que la réduction d'activité découle de la sédation imposée par les BZDs et le sujet se sente incapable de faire quoique ce soit.

Parmi ceux qui se rendent compte qu'ils sont dépendants aux BZDs et aussi à l'alcool, aucun n'exprime le fait qu'une dépendance à l'un peut engendrer et potentialiser une dépendance pour l'autre substance. Les patients hospitalisés pour un sevrage d'alcool, ont plus de chance de compenser l'arrêt de l'alcool par une autre substance, il est indispensable d'être vigilant et d'informer le patient de ce risque. Il faut faire attention à la dépendance à l'alcool, car la principale raison pour laquelle les patients ont rechuté suite à une abstinence est la tentative de consommations occasionnelles, pour 32,6% d'entre eux, cette reprise s'est suivie d'une consommation excessive comme avant l'abstinence. Malgré tous ces échecs d'abstinence

81,7% des patients de disent prêts et capables d'arrêter la consommation d'alcool dès aujourd'hui.

46,2% des sujets ont déjà eu peur à l'idée de manquer de BZDs alors que 69,2% d'entre eux ont déjà eu peur de manquer d'alcool. Les patients sont donc plus craintifs à l'idée de manquer d'alcool que de BZDs. Est-ce que cela signifie qu'ils sont plus dépendants à l'alcool qu'aux BZDs ? Les patients qui déclarent être dépendants à l'alcool, se disent dépendants depuis environ 12 années, ce qui est plus ancien que leur dépendance aux BZDs qui remonte elle en moyenne à 8 années.

Sevrage et syndrome de sevrage

Lors de la prise ou l'arrêt de prise d'une molécule de BZDs, les patients ont ressenti de nombreux effets, dont beaucoup en lien avec les symptômes d'un syndrome de sevrage (insomnie, anxiété, agitation, sueurs, palpitation du cœur). Aucun d'eux ne parle de troubles liés à un syndrome de sevrage aux BZDs, alors que la plupart d'entre eux ont déjà été face à ce syndrome étant donné que 76,9% d'entre eux ont déjà tenté d'arrêter leur consommation d'alcool et 61,5% d'entre eux ont déjà tenté de diminuer leur consommation. Au vu des consommations des patients, il y a de forte chance pour qu'ils aient déjà ressenti des effets en lien avec les symptômes du syndrome de sevrage à l'alcool. Même les patients hospitalisés pour sevrage, qui étaient à l'instant présent sous traitement permettant d'éviter les symptômes liés au syndrome de sevrage à l'alcool n'ont pas mis en lien les effets ressentis lors d'une diminution ou un arrêt de consommation de BZDs avec un syndrome de sevrage.

48,1% des sujets ont déjà essayé d'arrêter et 28,8% ont déjà essayé de diminuer leur traitement et n'ont pas réussi, mais on ne connaît pas les raisons, il aurait été intéressant de savoir si l'échec est lié à l'apparition de symptômes de manière encore plus importante qu'avant la mise en place du traitement. Lors de la diminution de prise ou d'essai d'arrêt de traitement, certains sujets ont ressentis des effets qui découlent d'une dépendance liée à l'alcool. On retrouve dans 20,2% des cas des tremblements, mais aussi des transpirations (12,5%), une accélération du cœur, des maux de tête ou des vertiges. D'autres se sentent plus irritables (29,8%), avec des sauts d'humeur, de l'agressivité et même des pensées obsessionnelles négatives allant parfois jusqu'aux idées suicidaires (6,7%). Tous ces effets décrits par les patients nous confortent dans l'idée qu'il est indispensable d'assurer un suivi et une prise en charge encadrée dès que le patient souhaite diminuer ou arrêter son traitement.

55,8% des patients souhaiteraient avoir de l'aide lorsqu'ils seront prêts à arrêter leur traitement. Selon les patients, les personnes les plus à même de les aider dans ce sevrage sont : les addictologues (36,3%), les médecins généralistes (27,5%) et les psychiatres (23,5%). En effet

les patients ont connaissance de la spécialité de certains professionnels en addictologie puisqu'ils sont dans un établissement où ces professionnels sont présents. Il est logique que beaucoup d'entre eux se tourneraient vers le médecin généraliste car souvent un lien existe entre le patient et le prescripteur, et si le médecin a été en capacité de lui prescrire ces médicaments il est aussi en capacité de l'aider à les arrêter. On peut voir que le pharmacien a été cité par une seule personne. Et pourtant, le pharmacien est un professionnel de santé en lien direct avec les BZDs, étant donné que chaque mois celui-ci est amené à délivrer ces molécules.

Tolérance

Les patients confirment qu'il est nécessaire de devoir augmenter les doses pour ressentir les mêmes effets qu'auparavant. 38,5% d'entre eux ont déjà eu besoin d'augmenter les doses pour ressentir les mêmes effets qu'auparavant. On pourrait admettre que chaque sujet ayant déclaré avoir pris plus de médicaments pour ressentir les mêmes effets est dépendant aux BZDs.

Quelques patients ont mentionné le fait que la prise d'alcool pouvait supprimer les effets des médicaments. Mais aucun d'entre eux n'a parlé de tolérance croisée, c'est-à-dire qu'aucun n'a conscience que la prise prolongée d'alcool peut altérer une prise en charge par BZDs et qu'une prescription aux doses thérapeutiques habituelles ne peut pas fonctionner. Dans la représentation que se font les patients des BZDs, 3,8% d'entre eux parlent d'inefficacité, certainement due à la longue durée de consommation qui a permis l'installation d'une tolérance. Dans les mauvais effets ressentis 11,5% des patients évoquent le fait que le médicament ne fait plus d'effet. 14,4% craignent que les molécules ne fassent plus d'effets.

Effet rebond

Plusieurs patients ont indiqué avoir ressenti des effets rebonds d'anxiété ou d'insomnie après avoir diminué ou arrêté leur traitement par BZDs. En effet, 50% des sujets déclarent que lors de la diminution ou l'arrêt du traitement, l'anxiété, l'angoisse, le stress s'est fait ressentir avec parfois une boule à l'estomac et la gorge nouée. 31,7% déclarent avoir eu aussi un rebond d'insomnie lors de la diminution ou l'arrêt du traitement.

Ces effets ressentis lors de la diminution ou l'arrêt de la prise peuvent conforter le patient dans son idée que l'arrêt de la consommation est plus néfaste que la poursuite du traitement. Il faut être encore plus vigilant chez les patients présentant des troubles de l'usage d'alcool étant donné que d'après leurs dires, le rebond d'anxiété ou d'émotions trop fortes est une des principales raisons pour laquelle leur abstinence cesse. Donc si l'arrêt n'est pas contrôlé et bien

encadré, il y a des risques pour le patient de consommer encore plus d'alcool ou de reprendre une consommation arrêtée.

Altérations des fonctions cognitives

67,3% d'entre eux ont déjà eu des troubles cognitifs, avec des troubles de la vigilance, des pertes de mémoire (32,7%), des problèmes de concentration (21,2%), pas de réflexes, mauvais raisonnement, hallucinations, confusions (7,7%) et baisse intellectuelle. Presque tous les troubles cognitifs qui peuvent apparaître suite à une utilisation de BZDs ont été énumérés par les sujets. Les effets néfastes que l'on connaît sont donc bien les effets ressentis par les patients.

Les mêmes effets sont cités par le patient lorsque l'on parle des risques attribuables aux BZDs, en effet, 13,5% craignent une perte de mémoire, 13,5% ont peur d'une diminution de la concentration, des réflexes. Il y a seulement 7,7% des patients qui parlent d'un risque de démence suite à une utilisation prolongée de BZDs. Mais aucun patient ne parle clairement de la démence de type Alzheimer.

Réactions paradoxales

Les patients n'ont pas conscience d'effets paradoxaux. Dans les mauvais effets ressentis 7,6% des patients se sentent anxieux, nerveux suite à la prise de BZDs, il se peut qu'une réaction paradoxale ait lieu. A défaut de permettre au sujet de bien dormir, 6,7% d'entre eux déclarent faire des cauchemars après une prise de BZDs. Normalement, lors de l'usage d'alcool cette réaction paradoxale est plus présente qu'en temps normal.

Réaction d'auto et d'hétéro-agressivité

D'eux-mêmes 6,7% des patients avouent avoir déjà eu un comportement agressif après la prise de BZDs. Ce chiffre est beaucoup plus élevé lorsqu'il s'agit de l'alcool, 69,2% des sujets avouent avoir eu des réactions d'auto-agressivité ou d'hétéro-agressivité sous l'emprise d'alcool. 19,2% des patients ont déjà été hospitalisés pour une tentative d'autolyse liée à l'alcool. Les patients sont donc très à risque concernant les réactions d'auto-agressivité. Dans la population générale la prévalence de tentative d'autolyse au cours d'une vie est de 7,2% chez les sujets de 18 à 75 ans (Santé Publique France et al. 2018a). Il faut être d'autant plus vigilant que le suicide est la 14ème cause de mortalité dans le monde avec 1 million de décès chaque année, et ce chiffre devrait augmenter de 50%, pour en devenir la 12ème cause d'ici 2030 (Mathers et Loncar 2006). Surtout que seulement 3,8% d'entre eux attribuent un risque d'autolyse à la prise de BZDs.

Altérations des fonctions psychomotrices

Plus de la moitié des sujets ont déjà eu des troubles somatiques, avec principalement des faiblesses musculaires, des pertes d'équilibre, des vertiges, chutes. Certains sujets parlent aussi de douleurs musculaires. 31,7% des sujets attribuent un risque direct lors de la conduite. En effet, on remarque que 70,2% des patients ont déjà été dans des situations dangereuses, comme la conduite ou l'utilisation de machines sous l'emprise de BZDs. La substance met donc en danger physique le patient et autrui, et pour autant il n'arrête pas sa consommation. On a pourtant vu, qu'un certain nombre d'entre eux a eu une suspension de permis, possiblement liée à l'usage d'alcool, mais cela ne les sensibilise pas plus à la dangerosité d'usage de psychotrope au volant. On a vu précédemment que les pictogrammes n'étaient pas efficaces. Toutes les BZDs sont de niveaux 3, le patient n'est donc pas censé conduire, il est donc nécessaire que les prescripteurs et le pharmacien rappelle cette notion lors de la délivrance, la conduite est interdite lors de la consommation de BZDs.

9,6% des sujets craignent aussi la baisse de vigilance, qui peut entraîner une perte d'équilibre et des chutes. Ici nos patients ne sont pas des personnes âgées donc les conséquences peuvent être moins lourdes. Mais associés à l'alcool ces effets sont encore plus marqués et donc encore plus présents.

Sédation

Un effet bien caractéristique de l'utilisation de BZDs ressort lorsque les sujets ont dû s'exprimer sur les mauvais effets qu'ils avaient déjà ressentis. 70,2% des patients ont déjà ressenti de la sédation, avec des envies de dormir importantes, une sensation de fatigue. D'autres se sentent défoncés, stones, comme des zombies. La sédation engendre chez certains une perte de motivation, d'autres se sentent assommés le lendemain. 70,2% des patients ont déjà ressenti des effets de sédation mais seulement 41,3% d'entre eux voient en la prise de BZDs un risque de sédation. Il y a une différence entre le ressenti de sédation et le risque de sédation attribuable à la substance. Les sujets ressentent des effets sédatifs, mais ne les associent pas à un risque pour eux. Les sujets décrivent bien le risque de sédation lié à l'usage de BZDs, mais ne précisent pas qu'il est majoré par la prise d'alcool. La sédation apparaît aussi lorsqu'on demande aux sujets quels sont les risques de la consommation de BZDs, 41,3% en parlent.

Mortalité

Le risque de mourir est cité seulement par 8,7% des patients.

Intoxications

36,5% des sujets se sont déjà sentis intoxiqués ou défoncés à cause de l'une de ces molécules. Il est très dur de différencier les signes d'une intoxication aux BZDs ou d'une surconsommation d'alcool. En effet, certains patients déclarent avoir déjà ressenti une sédation, un comportement agressif, des pertes de mémoires et une perte de l'équilibre, mais ces effets peuvent tous être liés à la consommation d'alcool. En effet, l'intoxication à l'alcool peut entraîner un comportement agressif, une altération de l'attention et du jugement, une mauvaise coordination, une démarche instable et des troubles de l'élocution. Dans les deux cas, en cas d'intoxication grave, un coma peut survenir.

Aucun patient ne parle du risque de dépression respiratoire et aucun patient n'a présenté de symptômes liés à une réaction cutanée.

D'autres effets indésirables sont ressentis par le patient, ceux-ci peuvent être confondus avec des effets néfastes dus à l'alcool. 6,7% des patients ont eu la nausée, d'autres la bouche pâteuse, sèche avec une sensation de soif, sensation d'être ivre et maux d'estomac. Tous ces symptômes sont plutôt liés à la prise d'alcool, pourtant les sujets les décrivent comme étant des mauvais effets causés par les BZDs. Dans les risques attribuables à l'alcool, 18,3% des patients parlent de risque hépatotoxique. Ce résultat montre que les patients confondent les risques associés à l'alcool et aux BZDs.

Alors que 13,5% des patients n'ont jamais ressenti aucun effet négatif, 86,5% des patients ont déjà ressenti des effets indésirables avec les BZDs, avec des conséquences négatives, et pourtant, ils continuent tous d'en consommer. Au moment où les mauvais effets ont lieu, il est possible que les patients n'associent pas leur état à la consommation d'un médicament. Les patients ont beaucoup plus de facilité à citer les mauvais effets de l'alcool que ceux des BZDs.

7% des patients n'attribuent aucun risque à la consommation d'alcool, ces 7% n'ont aucune connaissance sur les dangers de la consommation de BZDs. Pour eux, les risques attribuables à l'alcool sont totalement différents des risques attribuables aux BZDs. Les risques liés à l'alcool que les patients expriment le plus souvent sont : les maladies du foie (cirrhose, hépatite), la mort, la perte du travail et le risque d'accident de la route, la perte de leur famille et amis, mais aussi un grand risque d'agressivité ou de violence, ainsi qu'une perte de mémoire. Les patients sont-ils plus renseignés des dangers liés à l'alcool que ceux liés aux BZDs ? Ont-ils déjà vécu plus de situations à risque en lien avec l'alcool qu'en lien avec les BZDs ? Ou encore est-ce que les patients minimisent les effets des BZDs ?

Mésusage

La majorité des patients (61,5%) prennent systématiquement leur traitement, ce qui peut nous laisser penser qu'ils les prennent par anticipation, de peur de ne pas dormir ou d'être angoissé. Ils n'attendent pas que les symptômes soient présents. 38,5% d'entre eux les prennent qu'en cas de besoin, ce qui inclut aussi le fait d'en prendre possiblement plus que recommandé en fonction de leurs besoins.

56,7% des sujets de cette étude confirment qu'il existe un mésusage de BZDs, avec des posologies prises parfois plus élevées que leur prescription. Au vu du nombre de patients ayant déjà augmenté eux-mêmes leur traitement, on remarque que visiblement la posologie prescrite à ce moment-là ne leur suffisait pas. Les principales raisons de l'augmentation de la posologie sont de compenser les anxiétés ou les troubles du sommeil. Cette augmentation peut faire penser qu'une tolérance est installée et qu'ils ont besoin d'augmenter les doses afin d'avoir les mêmes effets qu'auparavant. En effet, 5,1% d'entre eux déclarent qu'ils augmentent les doses car le médicament ne fait plus effet. Le grand risque de l'augmentation de la prise est la tentative d'autolyse, en effet, 10,6% ont déjà pris plus de BZDs afin de mettre fin à leur vie. Il est indispensable d'être prudent lors de la prescription et de la délivrance trop rapprochée pour éviter que le patient stocke des quantités trop importantes de médicaments. 13,6% des sujets ayant pris plus de BZDs que prévu l'ont fait suite à une sensation de manque. 35,6% des sujets ont la sensation de prendre trop de médicaments, mais ce n'est pas pour autant qu'ils réduisent ou arrêtent leur utilisation. D'eux-mêmes aucun sujet n'a émis l'hypothèse de peut-être diminuer leur traitement à la suite de cet entretien. Si le prescripteur ou le pharmacien lors de la délivrance était au courant que le patient a la sensation de prendre trop de BZDs, ce serait une première étape pour entamer un sevrage.

39,4% des sujets ont déjà été chez leur pharmacien pour un dépannage lorsque leur boîte était terminée en avance, ou encore parce qu'ils n'avaient pas anticipé leur rendez-vous chez le prescripteur afin de renouveler leur traitement. Il y a donc souvent une mauvaise observance face à ces molécules ou encore un usage abusif lorsque les quantités prévues ne suffisent pas pour une durée définie.

Mais ils font aussi l'usage hors prescription, acheté sur le marché noir ou pris à un membre de l'entourage. 22,1% des sujets ont déjà consommé ces molécules hors prescription médicale, soit en achetant sur le marché illicite, soit par dépannage par un proche, ou un vol. Ici, 5,8% de la totalité des sujets ont déjà utilisé le marché noir afin de se procurer une de ces molécules.

Co-utilisation alcool/BZD

Pour 91,3% des sujets la co-utilisation de BZDs et d'alcool pose de nombreux problèmes, notamment au niveau aigu. Pour beaucoup cela fait mauvais ménage, la « défonce » est plus importante. Pour certains il y a une incompatibilité entre les deux, l'alcool annule les effets du médicament. Pour d'autres il y a une synergie d'action et les effets de chacun sont augmentés, 5,3% d'entre eux qualifient cet effet de cocktail explosif. Un grand nombre de sujets ne savent pas expliquer pourquoi la consommation de ces deux substances pose problèmes, mais ils ont déjà entendu ou lu quelque part que ce n'était pas recommandé. D'autres, parlent tout de suite de risque vital, 6,3% d'entre eux craignent de mourir et 4,2% craignent d'être dans le coma. 5,3% des sujets affirment que la consommation des deux ensembles peut poser problème et augmenter la dépendance. Les avis sont très partagés. Les patients capables de citer ces effets sont-ils ceux qui ont déjà été face à certains de ces problèmes ?

Contrairement à 59,8% des sujets, plusieurs patients déclarent que la consommation concomitante de BZD et d'alcool a des avantages. Pour 11,5% d'entre eux cela a l'avantage d'augmenter l'effet d'ivresse et de « défonce ». D'autres recherchent dans cette consommation l'oubli, l'évasion, la détente, le bien-être. Pour certains le fait de consommer des médicaments en association avec l'alcool leur permet de gérer le manque d'alcool et d'en consommer moins. L'effet récréatif est donc recherché chez certains de ces utilisateurs.

D'autres en revanche, craignent l'association des deux substances. Même si cela n'empêche pas de le faire, ils arrivent à décrire les problèmes qui découlent d'une co-utilisation. Les principaux risques qui ressortent sont les troubles cognitifs, mnésiques et de sédation, les patients ont peur de trop dormir (19,4%) de perdre la mémoire (16,5%), de perdre la parole, d'être moins vigilant, stone, ou déconnecté. Ce sont les mêmes effets que l'on retrouve dans les risques d'usage des BZDs seules. Mais les patients étaient plus catégoriques et plus craintifs lorsqu'ils s'agissaient des risques liés à l'utilisation des deux en même temps. Par exemple 17,5% des sujets ont parlé du risque de mourir. Certains décrivent un risque de perte de conscience, de chute, de dépression respiratoire, de coma, de tremblements et de delirium. En effet, certains de ces effets n'ont pas été cités lors des risques de la consommation seule de BZDs et pourtant ils étaient bien présents. Les patients ont plus notion des risques lorsque les BZDs sont associées à l'alcool. Les sujets craignent aussi certains troubles psychiatriques, avec la perte de contrôle, les idées suicidaires, l'agressivité ou encore les hallucinations. On peut penser que les patients ont déjà vécu certains événements pour réussir à les citer. Quelques patients (23,3%) ont conscience que l'effet des deux s'additionne et que les effets de chacun sont décuplés. 11,7% disent que la consommation de l'un peut empêcher l'arrêt de l'autre et inversement. 6,8% des patients parlent d'une co-dépendance. Pour 11,7% d'entre eux cette

utilisation a un impact social avec une réduction de la productivité au travail ou à d'autres activités.

Pour beaucoup de patients il n'y a pas de problème si la molécule est utilisée dans la même journée qu'une consommation d'alcool. Pour eux, les lourdes conséquences arrivent seulement lorsque les deux molécules sont prises en même temps. Peu de patients voient un avantage et beaucoup voient des inconvénients à la consommation concomitante, et pourtant ils le font tous. La majorité d'entre eux ne consomment pas exactement en même temps les deux substances, c'est pour cette raison qu'ils ne se sentent pas concernés. Ils ne voient pas le mal à consommer ces deux substances à quelques heures d'intervalle.

Il serait donc nécessaire d'expliquer aux patients que l'usage est déconseillé non pas seulement en cas d'utilisation en même temps, mais aussi en règle générale, dans une même journée, tant que l'alcool ou le médicament est présent dans le corps et continue de faire effet.

Arrêt de la consommation de BZDs

Les patients trouvent tout de même des bénéfices face à l'arrêt de consommation de BZDs, notamment le fait de prendre moins de médicaments (27,9%). En effet ils sont 19,2% à estimer que l'arrêt de la consommation leur permettrait de ne plus être dépendant. Pour certains d'entre eux, ne plus consommer de BZDs signifie savoir gérer son anxiété seul et retrouver un sommeil naturel. Ce qui est possible avec un suivi psychologique et la mise en place de certaines mesures. Lors de l'arrêt, les sujets pensent pouvoir retrouver leur esprit et avoir les idées plus claires. L'arrêt de BZDs signifie pour 11,5% d'entre eux avoir une meilleure santé et de préserver le corps des effets indésirables. En revanche seulement, 4,8% d'entre eux parlent des effets positifs sur la sédation. Alors qu'ils étaient une majorité à avoir ressenti ces effets, ils sont une minorité à trouver bénéfique le fait de ne plus avoir de troubles de la vigilance et à se sentir fatigué à cause de la substance. Finalement, peut-être que cette sédation n'est pas contraignante pour eux et leur permet d'être dans un état qui leur convient. Ils sont tout de même 26% à considérer que l'arrêt de BZDs n'apporte aucun bénéfice. Alors qu'ils n'étaient que 7,7% à n'attribuer aucun risque à la consommation de BZDs, ce qui signifie que même si les sujets savent qu'ils encourent des risques, pour eux ce n'est pas une raison assez valable pour leur permettre d'arrêter leur consommation.

Les bénéfices liés à l'arrêt des BZDs sont très différents des bénéfices liés à l'arrêt de l'alcool. Lors de l'arrêt d'alcool les patients expriment qu'ils se sentiraient mieux, qu'ils pourraient retrouver une activité et économiser de l'argent. Mais aussi que l'arrêt peut améliorer leur santé, les faire sentir en meilleure forme et d'avoir plus de courage et de motivation. L'arrêt d'alcool selon eux, leur permettrait de retrouver leur famille. L'arrêt

d'alcool a de nombreux avantages sur le plan social selon les sujets. Ce n'est pas une notion qui ressort lorsqu'ils parlent des avantages liés à l'arrêt de la consommation de BZDs.

44,2% des sujets ne souhaitent pas avoir d'aide lorsqu'ils auront décidé d'arrêter leur consommation. On peut donc remarquer qu'ils ne sont pas entièrement prêts ou se sentent invincibles à l'idée de pouvoir arrêter seuls ces molécules. Le pharmacien n'est cité que dans 1% des cas, alors qu'il est un professionnel de santé en lien direct avec les BZDs, étant donné que chaque mois celui-ci est amené à délivrer ces molécules.

Le patient n'a peut-être pas connaissance des dangers encourus (tolérance, dépendance) car il n'en a pas été informé. Le patient peut aussi être déjà dépendant, comme beaucoup d'entre eux le déclarent et donc ils ne peuvent pas se passer une journée de leur traitement. Le patient a peut-être déjà essayé d'espacer les prises et d'attendre la sensation de besoin et n'a pas apprécié les effets. La tolérance est peut-être déjà installée et à chaque prise le patient cherche de nouveaux effets qui ne viennent pas, ce qui le pousse à prendre systématiquement son traitement. Certains patients prennent systématiquement leur traitement car ils suivent à la lettre ce que le prescripteur leur a dit et ce qu'il a écrit sur l'ordonnance. En effet, comme 37,5% le déclarent, même s'ils avaient connaissance de potentiels effets sur leur santé mentale, ils n'arrêteraient pas pour autant leur consommation.

30,8% d'entre eux évitent de parler de leur prise de ces molécules à leurs proches, sûrement par crainte de jugement ou de connaissance de leurs problèmes. Et 39,4% des patients évitent de parler d'alcool avec leur entourage, il est possible que les sujets aient honte, peur du jugement et des réprimandes, car en effet 81,7% d'entre eux ont déjà reçu des remarques de la part de l'entourage au sujet de l'alcool. Alors que 76,9% des patients ont déjà eu des encouragements afin d'arrêter leur consommation d'alcool, seulement 33,7% d'entre eux ont reçu le conseil un jour d'arrêter la consommation de BZDs. Les patients sont donc beaucoup moins sollicités pour un arrêt de BZDs que pour un arrêt de consommation d'alcool. On remarque que même aux yeux de l'entourage la consommation de BZDs n'est pas aussi inquiétante que la consommation d'alcool. Comme il a été montré précédemment, la consommation de BZDs porte préjudice principalement à l'utilisateur et peu à son entourage, à l'inverse de l'alcool. Il est donc possible que cela intervienne dans la prise de conscience du patient. En effet, la consommation excessive d'alcool a un impact pour les autres, le sujet peut donc être amené à entendre des remarques, des reproches ou encore des conseils. L'utilisation de BZDs pose beaucoup moins de problème à l'entourage et n'impacte pas directement leur relation avec le consommateur. Le patient est donc moins souvent réprimandé pour son usage de BZDs que pour son usage d'alcool. Le patient ne se remet pas en question et continue son utilisation habituelle.

Comme les patients le disent, il se peut qu'ils ne soient pas assez informés à propos de leur traitement, seulement 23,1% d'entre eux disent avoir reçu des informations lors de l'initiation de leur traitement. Il est donc indispensable d'expliquer les risques encourus au risque de se répéter. Etant donné qu'une grande partie des patients (39%) n'a pas connaissance de durée limite de prescription, il est nécessaire de leur rappeler que la durée maximale de prescription est de 12 semaines pour les anxiolytiques et 4 semaines pour les hypnotiques. Visiblement, les informations notifiées sur les boîtes (prescription limitée à) ne sont pas très pertinentes. C'est ce que nous avons pu remarquer précédemment pour les pictogrammes et les dangers pour la conduite. Les professionnels de santé ont déjà conseillé l'arrêt de la consommation de BZDs à seulement 26% des sujets. On voit bien qu'il y a un manque d'information donné et de message passé en faveur d'une diminution ou d'un arrêt total de consommation de BZDs.

De plus, 62,5% des patients rapportent que s'ils étaient informés d'un risque potentiel sur leur santé psychologique, sur l'apparition de démence ou d'autres troubles ils arrêteraient de prendre leur traitement. Sachant qu'aucun patient n'a mentionné le risque de développer une démence de type Alzheimer. L'information pourrait donc permettre à un grand nombre l'arrêt de leur traitement si nous suivons ce qu'ils déclarent.

Il aurait été intéressant de savoir si l'usage de la substance est resté identique après avoir répondu à ces questions. Il est possible que pour certains, suite à ce long entretien, il y ait eu une prise de conscience. Etant donné que la majorité des sujets déclarent ne pas avoir eu d'informations à l'instauration de leur traitement et que pour certains jamais personne ne leur a conseillé de diminuer ou d'arrêter leur traitement, il est possible que ce soit la première fois qu'ils aient pu se poser des questions et se prononcer à ce sujet.

Cette étude a été d'une extrême richesse tant sur le plan professionnel que personnel. Les patients se sont ouverts et se sont livrés sur des sujets sensibles et intrusifs de leur vie : leur dépendance. Leur parole était libre. Toutes les questions leur ont permis, à l'instant présent ou pour les jours à venir, à un moment ou un autre, de se questionner au sujet de leurs consommations de BZDs et d'alcool. L'espoir qu'un jour cet entretien refasse surface et puisse remettre en cause leurs consommations et déclenche un appel à l'aide. Aucun d'eux ne m'a retourné les questions afin que je les aiguille et leur donne une réponse tout faite. Ils se sont tous prêtés au jeu et ont répondu avec entrain. Certaines questions découlaient sur des réponses très personnelles et parfois bouleversantes. Les patients n'hésitaient pas à se livrer sur leurs difficultés de vie, leur passé parfois criminel, leurs actes de violences et leur consommation de substances psychoactives vie entière.

Malgré leur présence au sein du parcours de soins, on peut voir que la majorité d'entre eux, même sortis du déni à propos de leur dépendance, reste complètement inconscient des répercussions et des risques qu'ils encourent.

3.2 Discussion des résultats des objectifs secondaires

Les résultats liés à l'imprégnation en BZDs font ressortir plusieurs critères :

- Les sujets les plus imprégnés en BZDs (totales ou actuelles) ont une représentation plus négative que les sujets les moins imprégnés. Les sujets les plus imprégnés en BZDs totales voient plus un risque de développer une dépendance aux BZDs. Ce sont aussi eux qui se considèrent significativement plus dépendants aux BZDs que les non imprégnés.
- Les sujets imprégnés en BZDs actuellement considèrent moins les BZDs comme une aide au sevrage que les non imprégnés. Ceci peut s'expliquer par le fait qu'ils ont déjà essayé auparavant d'utiliser les BZDs comme aide au sevrage et que ceci ait été un échec, pour eux ces molécules ne semblent pas efficaces. Alors que les non imprégnés en BZDs ont une consommation récente avec encore de l'espoir quant à l'efficacité de ces molécules. Ils en ressentent encore de bons effets car la tolérance et les effets néfastes ne se sont pas encore installés.
- Les sujets les moins imprégnés en BZDs (totales ou actuelles) ont significativement ressenti plus d'effets secondaires et sont significativement plus conscients des risques liés à l'usage de BZDs que les imprégnés. Sauf pour la dépendance.
- Les sujets les moins imprégnés en BZD actuelle sont ceux qui associent à la prise de BZDs le plus de troubles cognitifs. En effet, ceci peut s'expliquer par le fait qu'ils ressentent les mauvais effets et se rendent compte des conséquences. Alors que les sujets imprégnés ne se rendent pas compte de leurs troubles cognitifs.
- Les sujets les plus imprégnés en BZDs totales ressentent moins les effets de sédation que les moins imprégnés, ceci peut s'expliquer par la tolérance.
- Les sujets les moins imprégnés en BZDs actuelles sont plus nombreux à prendre ces molécules dans un but d'aide au sevrage d'alcool que les plus imprégnés. Ce qui est concordant avec le fait que la moitié d'entre eux soit en hospitalisation dans un but de sevrage et qu'une BZD leur soit donné dans ce but. Il est normal que les sujets les moins imprégnés en BZDs actuellement soient nombreux à prendre ce médicament dans un but de sevrage, car ils sont en « début » de traitement comparé à la population imprégnée, et ils mettent en lien leur volonté d'arrêter leur consommation d'alcool et la prise de ce médicament. Durant les hospitalisations, les traitements par BZDs des patients étaient tous arrêtés et remplacés par une BZD prescrite dans un but prévenir et de traiter les symptômes du sevrage, donc les patients sont bien au courant que la raison de la prise actuelle est pour le sevrage.
- Les patients les plus imprégnés en BZDs actuelles sont significativement plus nombreux à prendre ce médicament à des fins hypnotiques. Cela peut être dû à une utilisation pour traiter leur insomnie et non un sevrage, ce qui est déconseillé lorsqu'il existe un trouble de l'usage d'alcool. Ce résultat ne ressort pas lors d'une imprégnation totale en BZDs, car les patients

les plus imprégnés depuis plus longtemps ne voient plus d'effets hypnotiques ou anxiolytiques à cause de la tolérance.

- Les plus imprégnés en BZD actuelle prennent moins leur BZD pour des raisons d'anxiété, d'insomnie ou d'aide au sevrage. Ils déclarent les prendre parce que leur médecin leur dit de le prendre, ou par habitude. En effet, le fait de trouver d'autres raisons que les indications de bases peuvent être expliquées par le fait que les BZDs ne leur font plus d'effets sur les troubles qui étaient existants au début de leur prescription.
- Les sujets les plus imprégnés en BZDs totales ressentent significativement plus d'effets secondaires liés à la diminution ou l'arrêt de prise de BZDs. En effet, l'anxiété est un critère qui ressort à l'arrêt des BZDs chez des patients imprégnés en BZDs totales. Ceci peut se traduire par un syndrome de sevrage à l'arrêt de la molécule à cause d'une dépendance présente chez les plus imprégnés.
- Les sujets les plus imprégnés en BZD actuelle associent à l'arrêt d'alcool des bénéfices comme une diminution des troubles cognitifs. Ils se rendent compte que l'arrêt de prise de BZDs peut leur faire avoir les idées plus claires ou encore améliorer leur mémoire. Ce qui est logique puisque les patients les plus imprégnés sont censés être ceux qui ont le plus de troubles cognitifs. Mais ce résultat est contradictoire avec le fait que ce soient les patients les moins imprégnés qui savent décrire des troubles de la mémoire comme effets néfastes survenant à la suite de la prise de BZDs. Ceux qui voient les troubles cognitifs comme un risque ne sont pas ceux qui voient à l'arrêt un bénéfice pour les troubles cognitifs.

On peut en conclure que ce n'est pas l'imprégnation en BZD qui incite le patient à mésuser l'alcool et les BZDs. Ces données sont cohérentes avec la littérature, on retrouve les effets de tolérance et de dépendance chez les patients les plus imprégnés. Avec un usage parfois récréatif en synergie avec l'alcool.

Les résultats liés à l'imprégnation en alcool font ressortir plusieurs critères :

- Les sujets les plus imprégnés en alcool total ont un niveau de bac inférieur au moins imprégnés. Ce qui est cohérent avec une population précaire qui a été moins scolarisée et qui ont une profession avec moins de responsabilités.
- Les sujets les plus imprégnés en alcool (total ou actuel) ont ressentis plus d'effets secondaires liés à la prise de BZDs que les patients les moins imprégnés. Ceci peut s'expliquer par la prise concomitante d'alcool et de BZDs. Il peut aussi y avoir une confusion de la part du sujet entre les effets néfastes de l'alcool et ceux des BZDs. Les plus imprégnés en alcool actuellement sont plus conscients des risques liés à l'utilisation des BZDs. On a vu que ce sont les sujets les moins imprégnés en BZDs qui ressentent plus d'effets secondaires que les imprégnés, il se peut que les plus

imprégnés en BZDs consomment moins d'alcool, ce qui entraîne moins d'effets. Les plus imprégnés ont peut-être déjà recherché de nouveaux effets et se sont mis plus en danger que les moins imprégnés et se sont rendus compte de certains effets. Ceci peut s'expliquer par l'addition des effets lors d'une utilisation concomitante d'alcool et de BZDs, qui augmentent les effets secondaires des deux molécules, comme il est décrit dans la littérature. Les patients les plus imprégnés en alcool (total et actuel) consomment de manière simultanée de l'alcool et des BZDs à des fins synergiques. Les moins imprégnés sont moins à la recherche de potentialisation des effets, ce qui peut s'expliquer par une tolérance qui n'est pas encore installée. On peut voir que les plus imprégnés en alcool consomment plus de BZDs pour leurs effets synergiques, il y a donc un mésusage, qui peut entraîner plus d'effets secondaires et qui rend le sujet plus conscient des risques qu'il encourt.

- Les sujets les moins imprégnés en alcool total sont plus nombreux à consommer une BZD car ils se sentent dépendants à cette molécule.
- Les sujets les plus imprégnés en alcool décrivent plus d'avantages que les non imprégnés concernant la co-utilisation d'alcool et de BZDs. On peut penser que les plus imprégnés en alcool sont à la recherche d'autres sensations. On peut remarquer ici que ce sont les patients les plus imprégnés en OH qui ressentent le plus les effets synergiques en association avec les BZDs, ce qui peut entraîner plus d'effets secondaires, ce qui est en lien avec le fait que ce soit les patients les plus imprégnés en OH qui ressentent le plus d'effets secondaires. Malgré que les patients les plus imprégnés soient ceux qui ont le plus conscience des effets néfastes, ne les fait pas arrêter leur consommation pour autant. On peut donc penser que la dépendance est bien présente et qu'ils sont à la recherche de nouveaux effets, ou de synergie d'action comme ils le disent avec la consommation concomitante de BZDs.

Cette étude est une des rares études à s'intéresser d'un point de vue quantitatif aux représentations des BZDs qu'ont les patients présentant un trouble de l'usage d'alcool. Cette étude met en exergue de nombreux points qui s'avèrent cohérents avec la littérature. Notamment par les effets synergiques lors de l'association simultanée d'alcool et de BZDs, mais aussi par l'instauration d'une dépendance notamment chez les sujets les plus imprégnés. Mais aussi par l'installation de la tolérance lors d'une utilisation importante. La prescription de ces molécules chez ces patients peut avoir de lourdes conséquences en termes de santé publique. Il est donc indispensable que les prescriptions soient encadrées et qu'un accompagnement soit fait afin de prévenir des effets secondaires et des risques de dépendance accrus chez ces patients. Il serait intéressant de poursuivre les recherches en essayant de mettre en évidence une corrélation entre consommation de BZDs et consommation d'alcool, mais également afin de savoir si les patients présentant un trouble de l'usage d'alcool présentent un sur risque de développer une dépendance aux BZDs comparativement à la population générale.

Biais et limites de l'étude

La répartition homme/femme de cette étude n'est pas comparable à celle de la consommation de BZDs dans la population générale. L'âge médian de la consommation en France est de 57 ans alors qu'ici la moyenne d'âge des patients est de 49 ans.

Un échantillon plus important de patients auraient permis de recenser des valeurs plus sûres.

Il est tout à fait possible que d'autres patients auraient pu être inclus dans l'étude mais ne sont pas venus en consultation ou en hospitalisation durant la période d'inclusion.

Lors de l'hospitalisation les patients pouvaient communiquer entre eux, il se peut qu'ils aient discuté ensemble de l'entretien, ce qui peut intervenir dans l'étude car cela signifie qu'ils auraient été amenés à discuter de leur consommation de BZDs et d'alcool au préalable.

Ici, les molécules utilisées actuellement sont biaisées à cause de la prise en charge en hospitalisation lors du sevrage, où systématiquement le diazépam est prescrit.

Des biais interviennent dans cette étude car nous avons regroupés en sous-groupes les réponses que les patients ont transmis. Il s'agit donc de regrouper par classe, parfois trop large, des notions très précises qui ont été apportées.

L'étude est basée sur des déclarations, sur les dires du patient et non forcément de la réalité des choses, le patient fait appel à sa mémoire et à son bon vouloir. Il était souvent difficile de leur faire rappeler à quelle posologie et quelle durée leurs BZDs antérieures étaient prescrites. Le fait de faire appel à leur mémoire a pu causer un biais, car cela pouvait faire appel à de trop lointains souvenirs.

Il peut y avoir une différence entre l'indication pour laquelle le prescripteur a prescrit le traitement, et le motif pour lequel le patient déclare prendre ce même traitement. Certains prescripteurs ont connaissance des troubles de l'usage d'alcool de certains patients, et prescrivent des BZDs dans le but d'essayer de réduire leur consommation. Si cela n'a pas été clairement expliqué, le patient peut penser que ce traitement lui ait été prescrit pour une anxiété ou une insomnie.

Il était impossible de savoir si le patient présentait des contre-indications à la prescription de BZDs, comme une insuffisance hépatique ou rénale et qu'il était nécessaire d'ajuster la posologie.

Nous n'avons pas pu mettre en évidence de lien entre la consommation totale en BZDs et la consommation totale en alcool. Les hypothèses émises dans les objectifs secondaires sont donc

à interpréter avec prudence. D'autres études complémentaires sont nécessaires pour mettre en évidence de tels liens. On remarque aussi que certains résultats ne sont pas concordants en fonction de l'imprégnation actuelle et totale en BZDs. Ceci peut s'expliquer par le fait que la moitié des sujets soient hospitalisés, et que la BZD utilisée à ce moment-là était utilisée pour un sevrage avec un suivi rapproché.

3.3 Axes d'amélioration

Comme l'a montré cette étude, malgré les efforts menés par les autorités et les prescripteurs, les connaissances du patient concernant leur traitement par BZDs sont très limitées et se tiennent à leur ressenti. Beaucoup d'entre eux ne se sont jamais posé la question de savoir si leur traitement leur était plus bénéfique que néfaste. D'autres n'ont pas conscience que le problème peut venir du médicament, et d'autres considèrent certains effets de « normaux » et les banalisent. Il y a donc un manque d'information important. Une majorité des patients ne connaît pas autre chose que des traitements allopathiques et n'ont jamais essayé de consommer des thérapies plus douces et plus saines pour eux.

L'information n'est pas seulement manquante pour le patient, mais certaines durées de prescriptions laissent penser que certains prescripteurs ne réévaluent pas le traitement à chaque consultation et ne propose pas d'autres alternatives. Les médecins généralistes sont souvent contraints entre « la demande du patient souffrant », la réponse médicamenteuse « facile », et les « risques iatrogènes » fréquents (Boukris 2009).

Plusieurs axes d'amélioration pourraient être faits :

- Toutes les BZDs pourraient être considérées comme assimilés stupéfiants et être prescrites sur ordonnance sécurisée. Ceci pourrait diminuer l'acte de primo-prescription et de limiter la facilité des renouvellements. Aujourd'hui seul le Tranxène® 20 mg et le Rivotril®) sont soumis à ces ordonnances (AFSSAPS 2012a).
- La mise en place de conditionnements plus petits pourrait permettre d'adapter la délivrance à la durée de prescription.
- Limiter les primo-prescriptions, ne pas associer plusieurs BZDs et réévaluer la pertinence du traitement (ANSM 2012b).
- Communiquer aux patients sur la bonne utilisation du produit et des risques encourus

Même si nous avons vu que les médias peuvent apporter des effets nocebo dans la prise en charge des patients, il pourrait être bénéfique de publier des campagnes d'informations concernant les anxiolytiques et les hypnotiques pour diminuer l'utilisation des molécules et favoriser d'autres thérapeutiques.

La prescription

Comme l'ANSM l'a déjà fait (ANSM 2012a), il est nécessaire de rappeler que même si les BZDs ont démontré leur utilité thérapeutique en particulier en tant qu'anxiolytiques et hypnotiques lorsqu'elles sont correctement utilisées, leurs prescriptions doivent être restreintes et dans le respect des recommandations.

Mais il n'est pas simple pour un prescripteur d'adopter une prise en charge optimale. Les conditions de consultations ne sont pas en faveur d'une prise en charge des plus adaptées. En effet, le temps est limité, avec parfois une complexité de la prise en charge à cause de polyopathologies, ou encore la complexité de l'aspect psychologique ne permettent pas un repérage optimal des troubles anxieux ou des troubles du sommeil.

Selon l'étude européenne, 92% des médecins sollicités disent ressentir une attente de prescription de psychotrope(s) de la part du patient. Or, seulement 25% des patients interrogés déclarent vouloir un médicament, préférant être « écoutés et conseillés » (IPSOS 2005). En France, le manque d'enseignement en santé publique ou en sciences humaines pour les médecins répand un phénomène de surprescription. Les prescripteurs ont tendance à juger en fonction de leur propre cadre socio-culturel de référence. Il a été prouvé qu'une surprescription de BZDs est faite pour des femmes, des personnes âgées, des populations moins riches et moins éduquées, dans le but de pallier à leurs difficultés sociales qui ont été perçues par le médecin.

L'enquête IPSOS menée dans différents pays européens, a montré que malgré un attachement à l'ordonnance supérieur en France comparé à d'autres pays, l'absence d'ordonnance n'apparaît en aucun cas comme un motif de détérioration de la relation médecin-patient. 80% des patients interrogés sont favorables à l'idée qu'une consultation ne doit pas forcément se terminer par la rédaction d'une ordonnance. Ils auraient donc confiance en un médecin qui remplace un médicament par des conseils utiles, ils ajoutent même que ceci pourrait valoriser l'image de leur médecin. Les médecins de leur côté, malgré la pression de la prescription ressentie, ils ressentent également que leurs patients sont sensibles à un discours médical éclairé et au bon usage thérapeutique. 85% des médecins jugent leurs patients réceptifs aux règles hygiéno-diététiques quand ils jugent utiles de différer une prescription par ce genre de conseils (IPSOS 2005). Une étude a montré que la plupart des médecins ne se jugent pas responsables des effets de dépendance induits par le renouvellement de prescriptions de psychotropes. Ils semblent oublier qu'ils en sont souvent les initiateurs et reportent après coup leur responsabilité sur les patients-consommateurs au long cours. Ainsi, ils constatent simplement que certains patients ne peuvent plus s'en passer et renouvellent leurs prescriptions de psychotropes car ils ne souhaitent pas se battre contre les habitudes des patients. Ils justifient

la dépendance par une simple conséquence de l'effet du produit ou encore la rançon de l'efficacité, mais ne remettent pas en cause leur prescription. Il existe donc des attitudes fatalistes et impuissantes face aux patients dépendants (Cohen et Karsenty 1997)

D'autres études soulignent qu'il est possible que les médecins surestiment les attentes réelles des patients. Il apparaît que la perception qu'ont les médecins des attentes des patients détermine plus significativement la décision de prescription que les attentes réelles exprimées par les patients. Il existe donc un malentendu entre le prescripteur et le patient (Lado et al. 2008) (Little et al. 2004).

Une autre étude suggère que le pouvoir du médecin ne serait pas utilisé à son plein potentiel dans la prévention de l'utilisation au long cours de BZDs. 50% des personnes âgées sous BZDs aimeraient les arrêter mais tout en ayant besoin d'informations et de conseils sur la façon d'arrêter ces médicaments (Barter et Cormack 1996).

Le mode de rémunération des prescripteurs pourrait aussi remettre en question certaines prescriptions. Un paiement à la performance, parallèle au paiement à l'acte, a déjà été mis en place en janvier 2012 pour inciter les médecins généralistes à diminuer la proportion de patients poursuivant leur traitement par BZDs au-delà de 12 semaines après initiation, ainsi que celle de patients de plus de 65 ans recevant une BZD à demi-vie longue. Une étude analysant l'impact de cette mesure a montré que celle-ci n'avait eu aucune influence sur les prescriptions de BZDs, démontrant que c'est bien un changement du mode de rémunération global qu'il faut opérer (Rat et al. 2014).

La politique de remboursement des BZDs ne favorise pas non plus une autre thérapeutique qui serait plus efficace au long terme. L'enjeu économique de la prescription de BZDs pourrait aussi rentrer dans les critères de diminution de prescription et de consommation. On sait que les TCC ont fait leur preuve dans le sevrage des BZDs et dans le traitement de l'anxiété et de l'insomnie. Cela consiste à aider le patient à mieux percevoir et accepter l'existence de certaines situations auxquelles il doit faire face. L'objectif est de permettre au patient de retrouver ses capacités d'adaptation et de gestion du stress. Ces offres de soins sont restreintes, et contraignent le patient à ne pas en bénéficier, car souvent il n'en a pas les moyens. Plusieurs professionnels peuvent les appliquer :

- Les psychiatres ou psychologues en établissement du secteur public psychiatrique (centre médico-psychologique, hôpitaux de jour) qui sont pris en charge
- Les psychiatres en cabinet privé où les consultations sont prises en charge à 70% par la Sécurité Sociale, avec un possible dépassement d'honoraire
- Les psychologues ou psychothérapeutes en cabinet privé où rien n'est pris en charge (sauf par les assurances complémentaires) avec un tarif variant de 40 à 60€.

La place des pharmaciens

Une étude a montré que les pharmaciens désirent apporter leur aide lorsqu'un patient souhaite arrêter sa consommation de BZDs à long terme (Cadogan et Ryder 2015). Une autre étude a montré que le rôle du pharmacien avait un impact positif sur le sevrage aux BZDs.

Avant d'envisager un traitement médicamenteux, il faut proposer une alternative aux BZDs. Et si la prescription est indispensable alors il faut prévenir le patient des effets secondaires, des modalités d'arrêt du traitement et appliquer un suivi régulier.

Dans la littérature, il existe un grand nombre d'informations concernant les bonnes pratiques de prescription mais il existe très peu de recommandations sur les pratiques de dispensation. Et pourtant, les pharmaciens sont au contact à chaque renouvellement avec le patient, et grâce à leur connaissance sur les médicaments ils sont en mesure de pouvoir informer de façon adaptée et pertinente sur le bon usage du médicament. Le pharmacien peut avoir un rôle d'éducation du patient lors de la délivrance, il peut aussi facilement repérer les sujets à risques de développer des effets indésirables et ceux ayant un mésusage.

La dispensation est associée à des conseils pharmaceutiques, à de la prévention, du dépistage et réorientation dans le système de soin. En revanche, il est plus compliqué de déceler un trouble de l'usage d'alcool dans sa population de patient. En effet, le patient ne se confie pas sur ses consommations lorsqu'il est au comptoir, de peur que d'autres personnes l'entendent et le jugent. La communication étroite que peut avoir le pharmacien avec le médecin pourrait permettre de mieux prendre en charge le patient, et d'échanger sur une possible déprescription, et donc un sevrage.

Le pharmacien a un contact étroit et récurrent avec le patient, en effet un traitement chronique oblige le patient à se déplacer dans sa pharmacie chaque mois, ce qui rend accessible une bonne communication et un bon suivi. Le fait de voir souvent le patient permet de détecter des effets indésirables, des inobservances ou encore des surconsommations inadaptées et à risques.

Il est possible de mettre en place à l'officine des entretiens patients, dans un espace confidentiel, sur la base du volontariat afin d'optimiser les connaissances du patient pour qu'ils puissent être en pleine maîtrise de sa santé. Les missions du pharmacien se développent, il peut pratiquer des Bilans Partagés de Médication (BPM), qui permet « une analyse critique structurée des médicaments du patient par le pharmacien dans l'objectif d'établir un consensus avec le patient concernant son traitement » selon les Observatoires des Médicaments, Dispositifs médicaux et Innovations Thérapeutiques (OMEDIT). Ces bilans s'adressent aux personnes âgées mais le même schéma peut être reproduit pour des patients consommateurs de BZDs.

Il est aussi amené à réaliser de l'éducation thérapeutique en pratiquant des suivis de patients sous anticoagulants oraux ou patients asthmatiques. Il est donc tout à fait possible de discuter et de conseiller le patient au sujet de son usage de BZDs. Il est même possible d'accompagner le patient dans sa démarche de sevrage, avec un établissement d'un protocole adapté, avec un entretien d'initiation au sevrage, des suivis réguliers et des entretiens de suivi après l'arrêt.

C'est au pharmacien que revient la responsabilité de la dispensation du médicament. Après expertise de l'ordonnance, à propos de : l'indication, la posologie, la durée de traitement, le respect des règles de prescriptions, les interactions et les contre-indications éventuelles, le pharmacien peut agir. En effet, suite à son analyse pharmacologique de la prescription, le pharmacien est amené à adapter sa dispensation en fonction de la situation. Toute anomalie détectée est renseignée au prescripteur afin d'optimiser la prise en charge et de pouvoir adapter la délivrance dans l'intérêt du patient. A chaque délivrance, le pharmacien s'assure de la bonne compréhension du patient à propos de son traitement et lui donne si nécessaire toutes les informations pertinentes. La délivrance est toujours associée à des conseils, il est important de rappeler les règles hygiéno-diététiques ou encore proposer des alternatives thérapeutiques. Le pharmacien doit s'adapter à chaque patient afin que le traitement soit optimal pour chacun.

Le DP est un outil essentiel à l'acte de dispensation, il permet au pharmacien de consulter l'historique du patient, que ce soit dans sa pharmacie ou une autre. Il permet de déceler des interactions médicamenteuses mais aussi des mésusages. Grâce à cet outil, le pharmacien détecte des iatrogénies médicamenteuses et du nomadisme médical et pharmaceutique. En effet, cet outil permet de contrôler les abus et les mésusages en trouvant des délivrances rapprochées. Le pharmacien peut aussi se servir de son historique interne pour pouvoir adapter sa dispensation, afin d'avoir une vue d'ensemble sur les traitements du patient.

Le pharmacien peut agir à plusieurs moments de la prise en charge, il peut faire de la prévention primaire, lors de la première délivrance afin d'informer le patient sur les potentiels risques et de la prévention secondaire chez des consommateurs réguliers. Lors de la première délivrance, le pharmacien doit s'assurer de la bonne compréhension du traitement par le patient, la première délivrance ouvre les portes à une possible utilisation prolongée et à une pharmacodépendance. La prévention, l'information, l'éducation peuvent limiter ces dérives. Le pharmacien conseillera toujours au patient de commencer par la plus petite dose possible, et d'adapter la dose en fonction de l'effet ressenti et de l'effet escompté, sans jamais dépasser la posologie prescrite. Un plan de posologie peut être établi avec le patient pour améliorer l'observance.

Le pharmacien se doit de rappeler au patient que le médicament anxiolytique ne doit pas être utilisé par appréhension d'apparition des symptômes mais en cas de nécessité et d'apparition de symptômes. De même, un hypnotique doit être pris 15 à 20 minutes avant le coucher afin de

s'assurer de son bon usage et pas trop tard dans la nuit pour éviter tout résidu d'effets le lendemain matin. Il est important de ne pas oublier que les BZDs traitent les symptômes et non la cause. Il est nécessaire d'informer le patient de ramener la prise en charge du patient autour du problème de base. La prévention secondaire passe par le fait de récolter des informations concernant l'utilisation du patient, la vérification d'un changement de dosage ou de molécules pour savoir où en est le patient. On recueille auprès du patient l'efficacité du traitement, si l'effet désiré est assouvi. On lui rappelle les risques de pharmacodépendance, ainsi que tous les risques au long cours si la poursuite du traitement est trop longue.

Le fait que le patient soit informé de la durée de traitement et du moment de l'arrêt, cela diminue le risque de pharmacodépendance. Le pharmacien doit informer le patient sur le fait qu'une utilisation prolongée, même à des doses thérapeutiques, augmente le risque de dépendance et de tolérance. On favorisera toujours une utilisation discontinue, sur une courte période. Si un usage continu doit être fait, le pharmacien s'assurera d'informer le patient sur la décroissance des doses avant un arrêt définitif afin d'éviter tout syndrome de sevrage.

Pour ne pas que le patient soit surpris et puisse réagir face à certaines situations, il est important d'informer le patient de la survenue de certains effets indésirables. On lui rappelle que les BZDs peuvent entraîner une somnolence, donner des troubles de la vigilance et donc altérer la conduite de véhicule ou l'utilisation de machines dangereuses. Il faut toujours conseiller au patient de commencer son traitement un jour où son attention et sa vigilance n'est pas nécessaire, ceci permettra de juger si le patient tolère ou non les effets néfastes du médicament. Discuter des effets indésirables plus importants et plus néfastes est à apprécier en fonction de chaque individu, il ne faudrait pas qu'il prenne peur et ne soit pas observant à cause de l'information donnée, il s'agit notamment de l'énumération des troubles cognitifs, de la démence ou encore des amnésies.

Le patient doit être informé, sur la synergie d'effet avec la prise d'alcool et des potentiels dangers qu'il encourt. Le discours est à adapter si l'on sait que le patient présente un trouble de l'usage d'alcool. Si le patient est une personne âgée, il est impératif de le sensibiliser sur les effets sédatifs et myorelaxants, qui amènent des risques de chutes, de blessures ou encore de fractures.

Afin de limiter l'installation de la dépendance ou limiter les risques, le pharmacien devra identifier tout nomadisme médical et pharmaceutique pour éviter que le patient continue de consulter des médecins différents et de se faire délivrer ses médicaments dans des pharmacies différentes dans le but de cumuler les mêmes traitements. Il devra aussi porter attention aux ordonnances, vérifier leur légitimité et signaler toute falsification ou détournement d'ordonnance. Un dépannage peut aussi laisser penser qu'il y a un mésusage, le patient peut augmenter la

posologie, en revendre au marché noir et même en stocker pour un usage à des fins d'autolyse. Il devra aussi observer le comportement du patient qui peut parfois mettre en évidence une addiction.

Toutes les BZDs pourraient être prescrites sur une ordonnance sécurisée. Il est essentiel de rappeler aux prescripteurs que la prescription de BZDs ne doit pas se faire en cas d'insomnie persistante ou d'anxiété légère. Il est nécessaire de garder ces molécules lors d'une anxiété invalidante et des troubles du sommeil transitoire (Conseil de l'Europe et Groupe de coopération en matière de lutte contre l'abus et le trafic illicite des stupéfiants 2001).

Règles hygiéno-diététiques

Certaines règles hygiéno-diététiques peuvent être données par le prescripteur et le pharmacien, en effet le traitement de première intention est une bonne hygiène de vie. Concernant les insomnies on peut conseiller au patient :

- de se coucher et de se lever à heure fixe dans un environnement sombre, calme et frais (18-19°C), aéré, sans nuisance sonore ou lumineuse
- de ne pas faire de sieste dans la journée ou les limiter à 20 minutes
- avoir un rituel de préparation au sommeil et une bonne literie
- éviter les repas copieux au dîner, et les aliments gras
- éviter aussi la consommation d'alcool qui facilite l'endormissement mais qui provoque des réveils nocturnes (pas applicable dans le cas de notre étude)
- éviter la consommation de substance excitante (caféine, tabac, thé) dans les 4 à 6 heures précédentes au coucher
- éviter les douches ou bains chauds car l'augmentation de la température corporelle défavorise le sommeil
- pratiquer des activités relaxantes (sophrologie, yoga, peinture, musique, lecture)
- faire une activité physique modérée 3 à 4 heures avant le coucher et éviter le sport 1 à 2 heures avant le coucher
- éviter les écrans (télévision, ordinateur, tablette, portable) dans les 30 minutes qui précèdent le coucher car ils ralentissent la sécrétion de mélatonine
- écarter les horloges de la vue pour ne pas vérifier l'heure trop fréquemment
- ne pas rester au lit si l'endormissement au bout de 20 minutes n'a pas lieu

Concernant l'anxiété, on peut conseiller au patient de :

- favoriser une bonne hygiène de sommeil, la relaxation et les activités relaxantes
- pratiquer une activité physique adaptée quotidienne pendant au moins 30 minutes faisant travailler la respiration
- réduire le temps passé au lit pour ne pas ruminer

- éviter la consommation d'alcool (pas applicable dans le cas de notre étude)
- éviter les excitants (caféine, tabac, thé, alcool)

Il existe aussi la thérapie cognitivo-comportementale (TCC), la relaxation ou encore les cures thermales qui peuvent apaiser les problèmes, que ce soit pour réduire l'usage d'alcool ou arrêter les BZDs. La TCC permet d'analyser et de mieux comprendre ses pensées, ses émotions et les comportements de soi-même et d'autrui. Le but est d'améliorer la qualité de vie en diminuant des symptômes qui peuvent être handicapants pour le patient, et de développer un comportement qui permet de maintenir une abstinence. Ceci peut se dérouler sous forme d'entretien motivationnel qui est basé sur une écoute active et une attitude empathique. Son efficacité a grandement été prouvée dans l'aide à la réduction de consommation d'alcool (Vasilaki et al. 2006). En prévention de la rechute, on peut aussi avec le patient identifier toutes les situations qui sont pour lui des risques de rechutes, et mettre en place des stratégies pour pouvoir faire face à ces situations.

En France, les plus gros obstacles à la baisse de consommation de BZDs sont les difficultés d'accès à des prises en charge non médicamenteuses (relaxation ou les TCC). Mais aussi les problèmes de dépendance qui surviennent chez environ un patient sur deux après plusieurs mois de consommation.

D'autres thérapeutiques peuvent apaiser les souffrances du patient, on peut se tourner vers les compléments alimentaires, la phytothérapie et l'aromathérapie.

Compléments alimentaires

Les vitamines, certaines carences en **vitamines** (B1, B3 et B6, B12 et C) peuvent provoquer des anxiétés et des agitations.

Les minéraux, comme le **magnésium** qui est utilisé dans le cadre de l'irritabilité, du stress, de l'anxiété légère et les troubles mineurs du sommeil. Le **sélénium** lui en cas de déficit augmente les comportements anxieux.

La **mélatonine** est l'hormone du sommeil, elle permet l'induction du sommeil, sous forme de libération prolongée, elle évite les réveils nocturnes. C'est elle qui participe au contrôle du rythme circadien. Sa concentration augmente à la tombée de la nuit. Son pic est entre 2 et 4 heures du matin.

Les acides aminés, tels que le **tryptophane** qui est un précurseur de la sérotonine et donc de la mélatonine, favorise l'endormissement et peut diminuer l'anxiété et les crises de panique. Le **GABA** lui, se fixe sur les récepteurs des BZDs et favorise l'endormissement.

Phytothérapie

Plusieurs plantes ont des indications dans l'anxiété et les troubles du sommeil :

- Aubépine, *Crataegus oxyacantha* L, Rosaceae : propriétés sédative, calmante, anti-stress, spasmolytique. Intéressante lorsqu'elle est associée à la Passiflore. On l'utilise dans les troubles mineurs du sommeil et la nervosité
- Bigaradier (orange amère), *Citrus aurantium* L, Rutaceae : propriété sédative
- Coquelicot, *Papaver rhoeas* L, Papaveraceae : propriété sédative
- Eschscholtzia, *Eschscholtzia californica* C, Papaveraceae : propriétés sédative, hypnotique, anxiolytique, spasmolytique. Plus efficace quand associée à la Passiflore et la Valériane. Elle peut être utilisée en cas de stress, nervosité, anxiété et troubles mineurs du sommeil
- Griffonia, *Griffonia simplicifolia*, Fabaceae : propriétés sédatives, hypnotiques, anxiolytiques et antidépressives. Elle est utilisée dans l'anxiété, les addictions, les insomnies et la fibromyalgie
- Houblon, *Humulus lupulus* L, Cannabaceae : propriété sédative. Plus efficace en association avec la Valériane. Elle joue un rôle dans les insomnies, les troubles du sommeil, la nervosité et l'anxiété
- Lavande fine, *Lavandula officinalis*, Lamiaceae : propriétés anxiolytique, sédative, hypnotique, anticonvulsivante, myorelaxante
- Mélisse, *Melissa officinalis* L, Lamiaceae : propriétés sédative, anxiolytique, spasmolytique. Plus efficace lorsqu'elle est associée à l'Aubépine, la Passiflore ou la Valériane. Elle est utilisée dans les symptômes de stress mental et troubles du sommeil
- Passiflore, *Passiflora incarnata* L, Passifloraceae : propriétés sédative, anxiolytique, spasmolytique musculaire. Elle peut aussi être utilisée en traitement de soutien du sevrage des BZDs. On l'utilise dans les troubles anxieux généralisés et les troubles mineurs du sommeil
- Tilleul, *Tilia cordata*, Tiliaceae : propriétés sédative, anxiolytique, spasmolytique musculaire
- Valériane, *Valeriana officinalis* L, Valerianaceae : propriétés sédative, anxiolytique, décontractante. On peut l'utiliser dans l'anxiété et les difficultés d'endormissement. Elle est la plante de premier choix en alternative aux BZDs, elle permet de traiter certains symptômes comme l'anxiété, l'insomnie et les angoisses et permet de traiter des manifestations du sevrage
- Verveine odorante, *Lippia citriodora*, Verbenaceae : propriétés sédative, anti-convulsivante, spasmolytique

Aromathérapie

Plusieurs huiles essentielles ont des indications dans l'anxiété :

- Bergamote : anxiolytique
- Lavande vraie : anxiolytique, relaxante, anti-convulsivante et hypnotique
- Orange douce : relaxante, anxiolytique, intéressante en cas d'angoisses ou de nervosité
- Rose : tranquillisante
- Ylang-Ylang : relaxante du SNC, intéressante dans les angoisses, crises de panique et d'insomnie

Et dans les troubles du sommeil :

- Camomille romaine : relaxante du SNC, en cas d'insomnie et de cauchemars
- Marjolaine à coquilles : apaisante, anxiolytique, spasmolytique et hypnotique
- Petit grain bigaradier : calmante du SNC, sédative, anxiolytique en cas d'anxiété et d'endormissement
- Verveine : calmante, sédative, anxiolytique dans l'insomnie

CONCLUSION

Notre étude novatrice sur le sujet, montre qu'il y a une grande différence entre les recommandations de la littérature et la réalité des prescriptions de BZDs chez des patients présentant des troubles de l'usage d'alcool. Il est essentiel de rappeler aux prescripteurs qu'au vu des nombreux effets indésirables dont découle l'usage concomitant de benzodiazépines et d'alcool, que les prescriptions sont à évaluer avec minutie même si 91,3% des sujets sont conscients que la consommation concomitante d'alcool et de benzodiazépines pose des problèmes. Il est important de privilégier les accompagnements psychosociaux et les thérapies cognitivo-comportementales et ne pas se contenter d'un traitement médicamenteux afin de traiter les troubles anxieux ou les troubles du sommeil dont le patient souffre. Il est primordial que le patient puisse accéder à une prise en charge pluridisciplinaire. Ces prescriptions ouvrent une possibilité de mésusage par les patients qui est encore plus présente chez des patients présentant des troubles de l'usage d'alcool.

De plus, au sein de la population étudiée il est impossible de généraliser ce constat, puisqu'il existe une grande disparité des représentations à propos des médicaments en fonction de leur imprégnation en l'alcool et aux benzodiazépines elles-mêmes. Au vu des résultats, il est important de retenir que les patients avec des troubles de l'usage d'alcool sont insuffisamment sensibilisés à propos des risques de l'usage des benzodiazépines : 76,9% des patients de l'étude déclarent ne pas avoir eu d'explications à propos de leur traitement lorsque celui-ci a été mis en place. Ils en font d'ailleurs un mésusage et minimisent les conséquences. Ces deux produits perdent leurs effets au fur et à mesure que le patient les utilise, ce qui le pousse à augmenter les doses, notamment à cause de la tolérance croisée. Ce phénomène augmente grandement le risque de survenue d'effets indésirables.

Concernant la dépendance, 73,1% des sujets attribuent un risque de dépendance à l'utilisation des BZDs, alors que seulement 41,3% se sentent dépendants, ces chiffres sont à mettre en opposition au fait que 63,5% des sujets ne se sentent pas prêts à arrêter leur consommation dès maintenant. 63,5% ont déjà essayé d'arrêter ou de réduire leur consommation de BZDs et parmi eux 76,9% ont échoué. Ce qui montre une grande disparité entre le fait d'être dépendant et de le reconnaître.

Comme précédemment cité, il y a une tolérance croisée et donc potentiellement une augmentation des consommations d'alcool et de benzodiazépines. En effet, 38,5% ont déjà eu besoin d'augmenter les doses pour ressentir les mêmes effets qu'auparavant.

87,5% des sujets considèrent ces médicaments comme des anxiolytiques, et 51,9% comme des somnifères, ce qui montre qu'ils ont relativement bien compris l'indication principale mais ceci n'empêche pas un mésusage. En effet, 56,7% avouent avoir pris plus de traitement que prévu

dont 10,6% d'entre eux dans un but d'autolyse. A noter que 22,1% des sujets rapportent avoir déjà consommé ces molécules hors prescription médicale.

De plus, nous avons réussi à démontrer au sein de notre population en comparant les moins imprégnés et les plus imprégnés certaines différences significatives, mais ces résultats sont insuffisants car les patients sont déjà tous très imprégnés de base. Il serait intéressant, afin de donner plus de poids et de comparaison, d'appliquer cette même étude à une population témoin, ne présentant pas de troubles de l'usage d'alcool.

Il est essentiel de continuer à communiquer auprès des prescripteurs et des pharmaciens sur les effets néfastes des benzodiazépines. Il est important aussi de valoriser et de communiquer sur des thérapeutiques non médicamenteuses afin de prendre en charge le patient dans sa globalité et de diminuer les prescriptions non adaptées de benzodiazépines surtout en cas de présence d'un trouble de l'usage d'alcool. Il faut continuer de faire circuler ces informations aux prescripteurs, aux pharmaciens pour qu'ils puissent les transmettre aux patients. Trop de prescriptions ont encore lieu alors qu'il n'existe pas d'AMM prévue à cet effet, et l'utilisation hors sevrage de benzodiazépines est encore trop fréquente. Le patient est trop peu informé sur les risques qu'il encourt avec son traitement de benzodiazépine. Cette utilisation concomitante augmente tous les troubles, notamment la vigilance, la mémoire, et la pharmacodépendance.

Au-delà de sensibiliser les prescripteurs, il y a un rôle important à jouer par les pharmaciens, qui peuvent apporter leurs connaissances avisées sur cette famille de médicament. Même si au comptoir, il est délicat de connaître la présence d'un trouble de l'usage d'alcool, le pharmacien se doit d'informer tous les patients des risques qu'ils encourent. Le pharmacien d'officine a toutes les qualités requises pour pouvoir améliorer et diffuser les bonnes informations au patient pour qu'il puisse être maître de son état de santé et en pleine connaissance de son traitement et ses possibles conséquences. Si le pharmacien détecte un trouble de l'usage d'alcool et a connaissance de la prise de benzodiazépines, il peut proposer au patient d'être redirigé vers un médecin, ou vers un centre spécialisé qui pourra le prendre en charge et éviter de mettre sa vie en danger. Il est du devoir du pharmacien de poursuivre la divulgation de nombreuses informations sur les benzodiazépines, pour ne pas que ces molécules soient et restent banalisées.

BIBLIOGRAPHIE

- A. Posternak, Timothy I. Mueller M. Assessing the Risks and Benefits of Benzodiazepines for Anxiety Disorders in Patients with a History of Substance Abuse or Dependence. *American Journal on Addictions*. janv 2001;10(1):48-68.
- Adamson SJ, Heather N, Morton V, Raistrick D, on behalf of the UKATT Research Team. Initial Preference for Drinking Goal in the Treatment of Alcohol Problems: II. Treatment Outcomes. *Alcohol and Alcoholism*. 1 mars 2010;45(2):136-42.
- AFSSAPS. Médicaments et conduite automobile. 2009.
- AFSSAPS. Arrêt des hypnotiques Conduite à tenir dans le contexte du retrait du Noctran et de la Mépronizine. 2011.
- AFSSAPS. Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes. 2012a.
- AFSSAPS. Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. 2012b.
- AFSSAPS, CEIP. OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible): Résultats de l'enquête. 2009.
- Alaux-Cantin S, Warnault V, Legastelois R, Botia B, Pierrefiche O, Vilpoux C, et al. Alcohol intoxications during adolescence increase motivation for alcohol in adult rats and induce neuroadaptations in the nucleus accumbens. *Neuropharmacology*. avr 2013;67:521-31.
- Alcool Info Service. L'alcool c'est quoi ?. <https://www.alcool-info-service.fr/alcool/boissons-alcoolisees/verre-alcool#.XqxuqS3pMUs>, consulté le 09 octobre 2019.
- Alexander B, Perry PJ. Detoxification from benzodiazepines: Schedules and strategies. *Journal of Substance Abuse Treatment*. janv 1991;8(1-2):9-17.
- Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2015. 2015.
- Amarasuriya UK, Myles PR, Sanders RD. Long-term benzodiazepine use and mortality: are we doing the right studies? *Curr Drug Saf*. 1 nov 2012;7(5):367-71.
- Amato L, Minozzi S, Vecchi S, Davoli M. Benzodiazepines for alcohol withdrawal. *Cochrane Drugs and Alcohol Group*, éditeur. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 17 mars 2010
- ANAES, Société Française d'Alcoologie. Conférence de consensus Modalités de l'accompagnement du sujet alcoolodépendant après un sevrage. 1999.
- ANAES, Société Française d'Alcoologie. Modalités de l'accompagnement du sujet alcoolodépendant après un sevrage. 2001.
- ANSM. Mise au point Médicaments et conduite automobile. 2009.
- ANSM. Modification des conditions de prescription et de délivrance des formes orales de Rivotril. 2011.
- ANSM. Benzodiazépines et démence : limiter les risques par un strict respect des règles de prescription et de bon usage. 2012a.
- ANSM. Plan d'actions de l'ANSM visant à réduire le mésusage des benzodiazépines. 2012b.
- ANSM. Prescription obligatoire du zolpidem sur ordonnance sécurisée - Point d'Information. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Prescription-obligatoire-du-zolpidem-sur-ordonnance-securisee-Point-d-Information>, consulté le 14 octobre 2019.

ANSM. Arrêt de commercialisation de Rohypnol 1 mg. 2013a.

ANSM. Durée maximale de prescription des médicaments classés comme hypnotiques. 2013b.

ANSM. Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. 2013c.

ANSM. Spécialités à base de tétrazépam : suspension des autorisations de mise sur le marché. 2013d.

ANSM. Suspension des autorisations de mise sur le marché du tétrazépam. 2013^e.

ANSM. Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. 2017.

ANSM, CEIP. OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible) : Résultats de l'enquête. 2012.

ANSM, CEIP. OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible) : Résultats de l'enquête. 2014.

ANSM, CEIP. OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible) : Résultats de l'enquête. 2018.

ANSM, CEIP et d'Addictovigilance PACA-Corse. OPPIDUM : Principaux résultats. 2015.

ANSM, CEIP-A Ile-de-France. Soumission chimique. 2017.

ANSM, Centre d'Addictovigilance PACA-Corse. OPEMA N°7 (Programme d'Observation des Pharmacodépendances En Médecine Ambulatoire) : Principaux résultats. 2015.

ANSM, Centre d'Addictovigilance PACA-Corse. OPPIDUM : Les principaux faits marquants. 2018.

Ansseau M, Doumont A, Diricq St. Methodology required to show clinical differences between benzodiazepines. *Current Medical Research and Opinion*. janv 1984;8(sup4):108-14.

Anton RF, O'Malley SS, Ciraulo DA, Cisler RA, Couper D, Donovan DM, et al. Combined Pharmacotherapies and Behavioral Interventions for Alcohol Dependence: The COMBINE Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 3 mai 2006;295(17):2003.

Ashton C Heather. Chapitre II : Comment se sevrer des benzodiazépines après un usage prolongé ? <https://www.benzo.org.uk/freman/bzcha02.htm>, consulté le 18 octobre 2019.

Ashton C Heather. Chapitre I : Les benzodiazépines : comment fonctionnent-elles dans notre organisme ? <https://www.benzo.org.uk/freman/bzcha01.htm#17>, consulté le 18 octobre 2019.

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

Ashton H. The diagnosis and management of benzodiazepine dependence: *Current Opinion in Psychiatry*. mai 2005;18(3):249-55.

Asnis GM, Kohn SR, Henderson M, Brown NL. SSRIs versus Non-SSRIs in Post-traumatic Stress Disorder: An Update with Recommendations. *Drugs*. 2004;64(4):383-404.

Association nationale des enseignants de pharmacie clinique (France). *Pharmacie clinique et thérapeutique*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2012.

Assurance Maladie. Benzodiazépines : Choix d'une benzodiazépine dans les troubles anxieux ou les troubles du sommeil chez le sujet de plus de 65 ans polypathologique ou de plus de 75 ans. 2014.

- Auchewski L, Andreatini R, Galduróz JCF, Lacerda RB de. Avaliação da orientação médica sobre os efeitos colaterais de benzodiazepínicos. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. mars 2004;26(1):24-31.
- Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V, et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose–response meta-analysis. *British Journal of Cancer*. févr 2015;112(3):580-93.
- Bakken MS, Engeland A, Engesæter LB, Ranhoff AH, Hunskaar S, Ruths S. Risk of hip fracture among older people using anxiolytic and hypnotic drugs: a nationwide prospective cohort study. *European Journal of Clinical Pharmacology*. juill 2014;70(7):873-80.
- 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.
- Baromètre santé. Méthode d'enquête. Objectifs, contexte de mise en place et protocole. 2017.
- Barter G, Cormack M. The long-term use of benzodiazepines: patients' views, accounts and experiences. *Family Practice*. 1996;13(6):491-7.
- Baumann M, Alla F, Bonnetain F, Briçon S. Consommateurs continus et occasionnels : À propos de leurs attitudes à l'égard des médicaments psychotropes et de la dépendance. *Psychotropes*. 2001;7(2):33.
- Belleville G. Mortality Hazard Associated with Anxiolytic and Hypnotic Drug Use in the National Population Health Survey. *The Canadian Journal of Psychiatry*. sept 2010;55(9):558-67.
- Bénard-Larivière A, Noize P, Pambrun E, Bazin F, Verdoux H, Tournier M, et al. Comorbidities and concurrent medications increasing the risk of adverse drug reactions: prevalence in French benzodiazepine users. *European Journal of Clinical Pharmacology*. juill 2016;72(7):869-76.
- Bénard-Larivière A, Pariente A. Usages et mésusages des benzodiazépines en population en France. *La Presse Médicale*. oct 2018;47(10):878-81.
- Berdot S, Bertrand M, Dartigues J-F, Fourrier A, Tavernier B, Ritchie K, et al. Inappropriate medication use and risk of falls – A prospective study in a large community-dwelling elderly cohort. *BMC Geriatrics*. déc 2009;9(1).
- Bickel WK, Rizzuto P, Zielony RD, Klobas J, Pangiosonlis P, Mernit R, et al. Combined behavioral and pharmacological treatment of alcoholic methadone patients. *Journal of Substance Abuse*. janv 1988;1(2):161-71.
- Billioti de Gage S, Begaud B, Bazin F, Verdoux H, Dartigues J-F, Peres K, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ*. 27 sept 2012;345(sep27 4):e6231-e6231.
- Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, Kurth T, Verdoux H, Tournier M, et al. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *BMJ*. 9 sept 2014;349(sep09 2):g5205-g5205.
- Bleich A, Gelkopf M, Schmidt V, Hayward R, Bodner G, Adelson M. Correlates of benzodiazepine abuse in methadone maintenance treatment. A 1 year prospective study in an Israeli clinic. *Addiction*. oct 1999;94(10):1533-40.
- Bonaldi C, Hill C. La mortalité attribuable à l'alcool en France en 2015. *Bull Epidémiol Hebd*. 2019;(5-6):97-108. htt.
- Bond AJ, Silveira JC. The combination of alprazolam and alcohol on behavioral aggression. *Journal of Studies on Alcohol, Supplement*. sept 1993;(11):30-9.
- Boukris S. Ces médicaments qui nous rendent malades : sauver des vies et faire des économies. Paris: Le Cherche-Midi; 2009.

- Bourin M. Les problèmes posés par l'utilisation des benzodiazépines chez le patient âgé. *L'Encéphale*. sept 2010;36(4):340-7.
- Braestrup C, Squires RF. Specific benzodiazepine receptors in rat brain characterized by high-affinity (3H)diazepam binding. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1 sept 1977;74(9):3805-9.
- Bramness JG, Skurtveit S, Mørland J. Flunitrazepam: Psychomotor impairment, agitation and paradoxical reactions. *Forensic Science International*. juin 2006;159(2-3):83-91.
- Breslow RA, Dong C, White A. Prevalence of Alcohol-Interactive Prescription Medication Use Among Current Drinkers: United States, 1999 to 2010. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. févr 2015;39(2):371-9.
- Brett J, Murnion B. Management of benzodiazepine misuse and dependence. *Australian Prescriber*. 1 oct 2015;38(5):152-5.
- Buffett-Jerrott S, Stewart S. Cognitive and Sedative Effects of Benzodiazepine Use. *Current Pharmaceutical Design*. 1 janv 2002;8(1):45-58.
- Bulletin de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), 61 (5): 757-769. Usage et abus des benzodiazépines. 1983;
- Bush K. The AUDIT Alcohol Consumption Questions (AUDIT-C) An Effective Brief Screening Test for Problem Drinking. *Archives of Internal Medicine*. 14 sept 1998;158(16):1789.
- Cadet-Taïrou A, Gandilhon M, Lahaie E, Chalumeau M, Coquelin A, Toufik A. Drogues et usages de drogues en France : Etat des lieux et tendances récentes 2007-2009. Neuvième édition du rapport national du dispositif TREND. 2010.
- Cadogan CA, Ryder SA. Community pharmacists' role in benzodiazepine supply in Ireland: a questionnaire of pharmacists' views and experiences: Pharmacists' role in benzodiazepine supply. *International Journal of Pharmacy Practice*. déc 2015;23(6):415-22.
- Cai R, Crane E, Poneleit K, Paulozzi L. Emergency Department Visits Involving Nonmedical Use of Selected Prescription Drugs in the United States, 2004–2008. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy*. août 2010;24(3):293-7.
- Chang C-M, Chen M-J, Tsai C-Y, Ho L-H, Hsieh H-L, Chau Y-L, et al. Medical conditions and medications as risk factors of falls in the inpatient older people: a case-control study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. juin 2011;26(6):602-7.
- Chanraud S, Martelli C, Delain F, Kostogianni N, Douaud G, Aubin H-J, et al. Brain Morphometry and Cognitive Performance in Detoxified Alcohol-Dependents with Preserved Psychosocial Functioning. *Neuropsychopharmacology*. févr 2007;32(2):429-38.
- Charlson F, Degenhardt L, McLaren J, Hall W, Lynskey M. A systematic review of research examining benzodiazepine-related mortality. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. févr 2009;18(2):93-103.
- Chick J, Lehert P, Landron F. Does Acamprosate Improve Reduction of Drinking As Well As Aiding Abstinence? *Journal of Psychopharmacology*. déc 2003;17(4):397-402.
- Chouinard G. Issues in the clinical use of benzodiazepines: potency, withdrawal, and rebound. *J Clin Psychiatry*. 2004;65 Suppl 5:7-12.
- Chouinard G, Labonte A, Fontaine R, Annable L. New concepts in benzodiazepine therapy: Rebound anxiety and new indications for the more potent benzodiazepines. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. janv 1983;7(4-6):669-73.
- Ciraulo DA, Sands BF, Shader RI. Critical review of liability for benzodiazepine abuse among alcoholics. *American Journal of Psychiatry*. déc 1988;145(12):1501-6.

- Code de la Santé Publique. Code de la Sécurité Sociale. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006741285&cidTexte=LEGITEXT000006073189&dateTexte=20070215>, consulté le 26 novembre.
- Code de la Santé Publique. Arrêté du 13 mars 2017 modifiant l'arrêté du 8 août 2008 pris pour l'application de l'article R. 5121-139 du code de la santé publique et relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000034208195&categorieLien=id>, consulté le 02 novembre 2019.
- Cohen D, Karsenty S. Les représentations sociales des effets secondaires des anxiolytiques, une étude comparative Québec-France. 1997.
- Cole JO, Chiarello RJ. The benzodiazepines as drugs of abuse. *Journal of Psychiatric Research*. janv 1990;24:135-44.
- Conseil de l'Europe Comité des ministres. Résolution AP (90) 3 relative à la prescription des benzodiazépines. 1990.
- Conseil de l'Europe, Groupe de coopération en matière de lutte contre l'abus et le trafic illicite des stupéfiants. Contribution à l'usage raisonné des benzodiazépines : réunion organisée par le Groupe de coopération en matière de lutte contre l'abus et le trafic illicite des stupéfiants (Groupe Pompidou), Strasbourg (France), 29-30 janvier 2001. Strasbourg : Éditions du Conseil de l'Europe; 2001.
- CRAT. Anxiolytiques et grossesse. https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=21, consulté le 10 octobre 2019.
- Crocq M-A, Guelfi JD, American Psychiatric Association. DSM-5 ®: manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. 2016.
- 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.
- Cushman P, Forbes R, Lemer W, Stewart M. Alcohol Withdrawal Syndromes: Clinical Management with Lofexidine. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. mars 1985;9(2):103-8.
- Dåderman AM, Lidberg L. Flunitrazepam (Rohypnol) abuse in combination with alcohol causes premeditated, grievous violence in male juvenile offenders. *J Am Acad Psychiatry Law*. 1999;27(1):83-99.
- Daepfen J-B, Gache P, Landry U, Sekera E, Schweizer V, Gloor S, et al. Symptom-Triggered vs Fixed-Schedule Doses of Benzodiazepine for Alcohol Withdrawal: A Randomized Treatment Trial. *Archives of Internal Medicine*. 27 mai 2002;162(10):1117.
- Darke S, Duflou J, Torok M. Toxicology and Circumstances of Completed Suicide by Means Other than Overdose. *Journal of Forensic Sciences*. mars 2009;54(2):490-4.
- Dassanayake T, Michie P, Carter G, Jones A. Effects of Benzodiazepines, Antidepressants and Opioids on Driving: A Systematic Review and Meta-Analysis of Epidemiological and Experimental Evidence. *Drug Safety*. févr 2011;34(2):125-56.
- Davies M. The role of GABA_A receptors in mediating the effects of alcohol in the central nervous system. *J Psychiatry Neurosci*. 2003;12.
- Day C. Benzodiazepines in Combination with Opioid Pain Relievers or Alcohol: Greater Risk of More Serious ED Visit Outcomes. In: *The CBHSQ Report*. Rockville (MD): Substance Abuse and Mental Health Services Administration (US); 2013.
- DeBellis R, Smith BS, Choi S, Malloy M. Management of Delirium Tremens. *Journal of Intensive Care Medicine*. mai 2005;20(3):164-73.

- Ezzati M, World Health Organization WHO, Lopez AD, Rodgers A, Murray CJL. Comparative quantification of health risks: global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors ; vol 1-2. Geneva: WHO; 2004.
- Fastbom J, Forsell Y, Winblad B. Benzodiazepines May Have Protective Effects Against Alzheimer Disease: *Alzheimer Disease & Associated Disorders*. mars 1998;12(1):14-7.
- Fatséas M, Lavie E, Denis C, Franques-Rénéric P, Tignol J, Auriacombe M. Sevrage aux benzodiazépines des sujets dépendants aux opiacés en traitement de substitution. *La Presse Médicale*. avr 2006;35(4):599-606.
- Food and Drug Administration, U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration Requires Strong Warnings for Opioid Analgesics, Prescription Opioid Cough Products, and Benzodiazepine Labeling Related to Serious Risks and Death From Combined Use. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy*. oct 2016;30(4):298-9.
- Gallacher J, Elwood P, Pickering J, Bayer A, Fish M, Ben-Shlomo Y. Benzodiazepine use and risk of dementia: evidence from the Caerphilly Prospective Study (CaPS). *Journal of Epidemiology and Community Health*. oct 2012;66(10):869-73.
- Ghoneim MM, Mewaldt SP. Benzodiazepines and human memory: a review. *Anesthesiology*. mai 1990;72(5):926-38.
- Gomm W, von Holt K, Thomé F, Broich K, Maier W, Weckbecker K, et al. Regular Benzodiazepine and Z-Substance Use and Risk of Dementia: An Analysis of German Claims Data. *Journal of Alzheimer's Disease*. 6 sept 2016;54(2):801-8.
- Goroff D, Farinelli A. Benzodiazepine & Alcohol Co-Consumption: Implications for Collegiate-Based Emergency Medical Services. *The Journal of Collegiate Emergency Medical Services*. 13 août 2018 [cité 6 avr 2020];1(2).
- Gosselin P. Apport de la thérapie cognitivo-comportementale dans le sevrage des benzodiazépines : analyse des études d'efficacité. *Journal de Thérapie Comportementale et Cognitive*. déc 2006;16(4):131-45.
- Gray SL, Dublin S, Yu O, Walker R, Anderson M, Hubbard RA, et al. Benzodiazepine use and risk of incident dementia or cognitive decline: prospective population based study. *BMJ*. 2 févr 2016;i90.
- Griffiths P, Hughes B, Legrand S-A, Verstraete AG, Vandam L, European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Drug use, impaired driving and traffic accidents. Luxembourg: Publications Office; 2014.
- Griswold MG, Fullman N, Hawley C, Arian N, Zimsen SRM, Tymeson HD, et al. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*. sept 2018;392(10152):1015-35.
- Guérin S, Laplanche A, Dunant A, Hill C. Alcohol-attributable mortality in France. *European Journal of Public Health*. août 2013;23(4):588-93.
- Gutjahr E, Gmel G, Rehm J. Relation between Average Alcohol Consumption and Disease: An Overview. *European Addiction Research*. 2001;7(3):117-27.
- Haber P, Australia, Department of Health and Ageing. Guidelines for the treatment of alcohol problems. Canberra: Dept. of Health and Ageing; 2009.
- Hartikainen S, Lonnroos E, Louhivuori K. Medication as a Risk Factor for Falls: Critical Systematic Review. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 1 oct 2007;62(10):1172-81.
- HAS. Modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé. Recommandations professionnelles. 2007.

- HAS. Fiche d'action. Somnifères et sommeil du sujet âgé. Document pharmacien d'officine. 2013.
- HAS. Arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés : démarche du médecin traitant en ambulatoire. 2015.
- HAS. Synthèse d'avis de la Commission de Transparence AOTAL (acamprosate), ESPERAL (disulfirame), REVIA (naltrexone), produits de l'alcool-dépendance. 2018.
- Hausken AM, Skurtveit S, Tverdal A. Use of anxiolytic or hypnotic drugs and total mortality in a general middle-aged population. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. août 2007;16(8):913-8.
- Hirschtritt ME, Palzes VA, Kline-Simon AH, Kroenke K, Campbell CI, Sterling SA. Benzodiazepine and unhealthy alcohol use among adult outpatients. *Am J Manag Care*. 01 2019;25(12):e358-65.
- Holbrook AM, Crowther R, Lotter A, Cheng C, King D. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of acute alcohol withdrawal. *CMAJ*. 9 mars 1999;160(5):649-55.
- Holbrook AM, Crowther R, Lotter A, Cheng C, King D. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. *CMAJ*. 25 janv 2000;162(2):225-33.
- Hood SD, Norman A, Hince DA, Melichar JK, Hulse GK. Benzodiazepine dependence and its treatment with low dose flumazenil: Benzodiazepine dependence and its treatment. *British Journal of Clinical Pharmacology*. févr 2014;77(2):285-94.
- Hulin MW, Amato RJ, Porter JR, Filipeanu CM, Winsauer PJ. Neurosteroid Binding Sites on the GABA_A Receptor Complex as Novel Targets for Therapeutics to Reduce Alcohol Abuse and Dependence. *Advances in Pharmacological Sciences*. 2011;2011:1-12.
- Imfeld P, Bodmer M, Jick SS, Meier CR. Benzodiazepine Use and Risk of Developing Alzheimer's Disease or Vascular Dementia: A Case-Control Analysis. *Drug Safety*. oct 2015;38(10):909-19.
- INSERM. Alcool : Effets sur la santé. Rapport. Paris. 2001.
- INSERM. Médicaments psychotropes : consommations et pharmaco- dépendances. Collection Expertise collective. 2012.
- IPSOS. Les Européens, les médicaments et le rapport à l'ordonnance : synthèse générale. Ipsos Santé pour la Caisse Nationale d'Assurance Maladie. 2005.
- Jacob TC, Moss SJ, Jurd R. GABA_A receptor trafficking and its role in the dynamic modulation of neuronal inhibition. *Nature Reviews Neuroscience*. mai 2008;9(5):331-43.
- Janhsen K, Roser P, Hoffmann K. The Problems of Long-Term Treatment With Benzodiazepines and Related Substances. *Deutsches Aerzteblatt Online*. 5 janv 2015.
- Jonas DE, Amick HR, Feltner C, Bobashev G, Thomas K, Wines R, et al. Pharmacotherapy for Adults With Alcohol Use Disorders in Outpatient Settings: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 14 mai 2014;311(18):1889.
- Jones KA, Nielsen S, Bruno R, Frei M, Lubman DI. Benzodiazepines - Their role in aggression and why GPs should prescribe with caution. *Aust Fam Physician*. nov 2011;40(11):862-5.
- Kales A, Soldatos CR, Bixler EO, Kales JD. Rebound Insomnia and Rebound Anxiety: A Review. *Pharmacology*. 1983;26(3):121-37.
- Kan CC, Breteler MHM, Timmermans EAY, van der Ven AHGS, Zitman FG. Scalability, reliability, and validity of the benzodiazepine dependence self-report questionnaire in outpatient benzodiazepine users. *Comprehensive Psychiatry*. juill 1999;40(4):283-91.

- Kan CC, Hilberink SR, Breteler MHM. Determination of the main risk factors for benzodiazepine dependence using a multivariate and multidimensional approach. *Comprehensive Psychiatry*. mars 2004;45(2):88-94.
- Kao C-H, Sun L-M, Su K-P, Chang S-N, Sung F-C, Muo C-H, et al. Benzodiazepine Use Possibly Increases Cancer Risk: A Population-Based Retrospective Cohort Study in Taiwan. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 15 avr 2012;73(04):e555-60.
- Keller T, Keller A, Tutsch-Bauer E, Monticelli F. Driving under the influence of drugs and alcohol in Salzburg and Upper Austria during the years 2003–2007. *Legal Medicine*. avr 2009;11:S98-9.
- Kirkpatrick D, Smith T, Kerfeld M, Ramsdell T, Sadiq H, Sharma A. Paradoxical Reaction to Alprazolam in an Elderly Woman with a History of Anxiety, Mood Disorders, and Hypothyroidism. *Case Reports in Psychiatry*. 2016;2016:1-5.
- Knapp DJ, Overstreet DH, Breese GR. Modulation of Ethanol Withdrawal-Induced Anxiety-Like Behavior During Later Withdrawals by Treatment of Early Withdrawals With Benzodiazepine- γ -Aminobutyric Acid Ligands: Alcoholism: Clinical & Experimental Research. avr 2005;29(4):553-63.
- Kripke DF. Chronic hypnotic use: deadly risks, doubtful benefit. *Sleep Medicine Reviews*. févr 2000;4(1):5-20.
- Kripke DF. Mortality Risk of Hypnotics: Strengths and Limits of Evidence. *Drug Safety*. févr 2016;39(2):93-107.
- Kripke DF, Klauber MR, Wingard DL, Fell RL, Assmus JD, Garfinkel L. Mortality Hazard Associated with Prescription Hypnotics. *Biological Psychiatry*. mai 1998;43(9):687-93.
- Kripke DF, Langer RD, Kline LE. Hypnotics' association with mortality or cancer: a matched cohort study. *BMJ Open*. 2012;2(1):e000850.
- Lader M. History of benzodiazepine dependence. *Journal of Substance Abuse Treatment*. janv 1991;8(1-2):53-9.
- Lader M. Benzodiazepine harm: how can it be reduced?: Benzodiazepine harm: how can it be reduced? *British Journal of Clinical Pharmacology*. févr 2014;77(2):295-301.
- Lader M, Tylee A, Donoghue J. Withdrawing Benzodiazepines in Primary Care: *CNS Drugs*. 2009;23(1):19-34.
- Lado E, Vacariza M, Fernández-González C, Gestal-Otero JJ, Figueiras A. Influence exerted on drug prescribing by patients' attitudes and expectations and by doctors' perception of such expectations: a cohort and nested case-control study. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*. juin 2008;14(3):453-9.
- Lagnaoui R, Begaud B, Moore N, Chaslerie A, Fourrier A, Letenneur L, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: A nested case-control study. *Journal of Clinical Epidemiology*. mars 2002;55(3):314-8.
- Lagnaoui R, Tournier M, Moride Y, Wolfson C, Ducruet T, Begaud B, et al. The risk of cognitive impairment in older community-dwelling women after benzodiazepine use. *Age and Ageing*. 13 nov 2008;38(2):226-8.
- Landry P, Gervais M, O'Connor KP. Mise à jour sur les considérations pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et les interactions médicamenteuses dans le choix d'une benzodiazépine. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. août 2008;166(7):585-94.
- LeBeau MA, Mozayani A. *Drug-Facilitated Sexual Assault: a Forensic Handbook*. London: Elsevier Science; 2014.

- Leigh S. Problem Drinkers Have Higher 'Benzo' Use, UCSF-Kaiser Permanente Study Shows, Alcohol with Xanax, Valium, Ativan Increases Risks for Overdose, Accidents, Falls. 2019; Disponible sur: <https://www.ucsf.edu/news/2019/12/416196/problem-drinkers-have-higher-benzo-use-ucsf-kaiser-permanente-study-shows>.
- Lie JD, Tu KN, Shen DD, Wong BM. Pharmacological Treatment of Insomnia. *P T*. nov 2015;40(11):759-71.
- Linnoila MI. Benzodiazepines and alcohol. *Journal of Psychiatric Research*. janv 1990;24:121-7.
- Linsen S, Zitman F, Breteler M. Defining benzodiazepine dependence: the confusion persists. *European Psychiatry*. 1995;10(6):306-11.
- Little P, Dorward M, Warner G, Stephens K, Senior J, Moore M. Importance of patient pressure and perceived pressure and perceived medical need for investigations, referral, and prescribing in primary care: nested observational study. *BMJ*. 21 févr 2004;328(7437):444.
- Lonergan E, Luxenberg J, Areosa Sastre A, Wyller TB. Benzodiazepines for delirium. In: *The Cochrane Collaboration, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2009.
- Longo LP, Johnson B. Addiction: Part I. Benzodiazepines--side effects, abuse risk and alternatives. *Am Fam Physician*. 1 avr 2000;61(7):2121-8.
- Longo MC, Hunter CE, Lokan RJ, White JM, White MA. The prevalence of alcohol, cannabinoids, benzodiazepines and stimulants amongst injured drivers and their role in driver culpability. *Accident Analysis & Prevention*. sept 2000;32(5):623-32.
- Macquet C. Toxicomanies: aliénation ou styles de vie: petit guide sociologique et critique d'une représentation. Paris: L'Harmattan; 1994. (Collection Logiques sociales).
- Maisel NC, Blodgett JC, Wilbourne PL, Humphreys K, Finney JW. Meta-analysis of naltrexone and acamprosate for treating alcohol use disorders: when are these medications most helpful?: Meta-analysis of naltrexone and acamprosate. *Addiction*. févr 2013;108(2):275-93.
- Mann K, Lehert P, Morgan MY. The Efficacy of Acamprosate in the Maintenance of Abstinence in Alcohol-Dependent Individuals: Results of a Meta-Analysis: *Alcoholism: Clinical & Experimental Research*. janv 2004;28(1):51-63.
- Marriott S, Tyrer P. Benzodiazepine Dependence: Avoidance and Withdrawal. *Drug Safety*. août 1993;9(2):93-103.
- Mason B, Goodman A, Chabac S, Lehert P. Effect of oral acamprosate on abstinence in patients with alcohol dependence in a double-blind, placebo-controlled trial: The role of patient motivation. *Journal of Psychiatric Research*. août 2006;40(5):383-93.
- Massol J, Martin P, Association pédagogique nationale pour l'enseignement de la thérapie (France). *Prescription des psychotropes*. Paris: Maloine; 2005.
- Masson L. Avez-vous eu des enfants ? Si oui, combien ? INSEE. 2013.
- Mathers CD, Loncar D. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. Samet J, éditeur. *PLoS Medicine*. 28 nov 2006;3(11):e442.
- Michel L, Lang J-P. [Benzodiazepines and forensic aspects]. *Encephale*. déc 2003;29(6):479-85.
- MILDECA. *La polyconsommation*. 2015.
- Ministère des Affaires sociales et de la Santé. *Benzodiazépines rappel sur le syndrome de sevrage l'effet rebond et la rechute*. 2013.

- Mohler H, Okada T. Benzodiazepine receptor: demonstration in the central nervous system. *Science*. 25 nov 1977;198(4319):849-51.
- Mol AJJ, Voshaar RCO, Gorgels WJM, Breteler MHM, van Balkom AJLM, van de Lisdonk EH, et al. Development and psychometric evaluation of the Benzodiazepine Craving Questionnaire. *Addiction*. août 2003;98(8):1143-52.
- Moosmann B, Auwärter V. Designer Benzodiazepines: Another Class of New Psychoactive Substances. In: Maurer HH, Brandt SD, éditeurs. *New Psychoactive Substances*. Cham: Springer International Publishing; 2018 p. 383-410. (Handbook of Experimental Pharmacology; vol. 252).
- Morel A, Grall-Bronnec M, Bulteau S, Chauvin-Grelier P, Gailledrat L, Pinot ML, et al. Benzodiazepine dependence in subjects with alcohol use disorders: what prevalence? *Expert Opinion on Drug Safety*. 2 oct 2016;15(10):1313-9.
- Mugunthan K, McGuire T, Glasziou P. Minimal interventions to decrease long-term use of benzodiazepines in primary care: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of General Practice*. sept 2011;61(590):e573-8.
- Muzyk AJ, Leung JG, Nelson S, Embury ER, Jones SR. The Role of Diazepam Loading for the Treatment of Alcohol Withdrawal Syndrome in Hospitalized Patients: Diazepam Loading for Alcohol Withdrawal. *The American Journal on Addictions*. mars 2013;22(2):113-8.
- Naassila M. *Alcool : un impact sur la santé, même à faibles doses*. 2019.
- National Collaborating Centre for Mental Health (UK). *Alcohol-Use Disorders: Diagnosis, Assessment and Management of Harmful Drinking and Alcohol Dependence* Leicester (UK): British Psychological Society; 2011. (National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance).
- Nations UNOAVU. Report of the international narcotics control board for 2013 (french). Place of publication not identified: UNITED NATIONS; 2015.
- Nguyen-Thanh V, Guignard R, Santé Publique France. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire : Consommation d'alcool, comportements et conséquences pour la santé n° 5 et 6*. 2019.
- Nordfjærn T. A population-based cohort study of anxiety, depression, sleep and alcohol outcomes among benzodiazepine and z-hypnotic users. *Addict Behav*. oct 2012;37(10):1151-7.
- Nutt DJ, King LA, Phillips LD. Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis. *The Lancet*. nov 2010;376(9752):1558-65.
- O'brien CP. Benzodiazepine use, abuse, and dependence. *J Clin Psychiatry*. 2005;66 Suppl 2:28-33.
- OFDT. *Drogues et dépendances données essentielles*. 2005.
- OFDT. *Drogues, Chiffres clés*. 2019a;:8.
- OFDT. *Usage actuel (occasionnel ou régulier) de tabac parmi les 18-75 ans Évolutions depuis 1974*. 2019b.
- OICS. *Rapport de l'organisation internationale de contrôle des stupéfiants*. 2014.
- Onda M, Imai H, Takada Y, Fujii S, Shono T, Nanaumi Y. Identification and prevalence of adverse drug events caused by potentially inappropriate medication in homebound elderly patients: a retrospective study using a nationwide survey in Japan. *BMJ Open*. août 2015;5(8):e007581.
- Orriols L, Luxcey A, Conrand B, Gadegbeku B, Delorme B, Tricotel A, et al. Road traffic crash risk associated with benzodiazepine and z-hypnotic use after implementation of a colour-graded

- pictogram: a responsibility study: Trends in medicine use and risk of accident after an intervention. *British Journal of Clinical Pharmacology*. déc 2016;82(6):1625-35.
- Orriols L, Philip P, Moore N, Castot A, Gadegbeku B, Delorme B, et al. Benzodiazepine-Like Hypnotics and the Associated Risk of Road Traffic Accidents. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. avr 2011;89(4):595-601.
- O'Sullivan GH, Noshirvani H, Basoglu M, Marks IM, Swinson R, Kuch K, et al. Safety and Side-effects of Alprazolam Controlled Study in Agoraphobia with Panic Disorder. *British Journal of Psychiatry*. juill 1994;165(1):79-86.
- Parr JM, Kavanagh DJ, Cahill L, Mitchell G, Young RMCD. Effectiveness of current treatment approaches for benzodiazepine discontinuation: a meta-analysis. *Addiction*. janv 2009;104(1):13-24.
- Patra J, Taylor B, Irving H, Roerecke M, Baliunas D, Mohapatra S, et al. Alcohol consumption and the risk of morbidity and mortality for different stroke types - a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. déc 2010 10(1).
- Petursson H. The benzodiazepine withdrawal syndrome. *Addiction*. nov 1994;89(11):1455-9.
- Phan O, Bastard-Dagher N. Consommation de psychotropes à l'adolescence. *Enfances & Psy*. 2004;25(1):56.
- Prescrire. Zolpidem : attention aux défauts de vigilance le lendemain matin. <https://www.prescrire.org/fr/3/31/48789/0/NewsDetails.aspx>, consulté le 14 octobre 2019.
- Rang, Dale. *Rang's and Dale's Pharmacology*. 2011.
- Rat C, Penhouet G, Gaultier A, Chaslerie A, Pivette J, Nguyen JM, et al. Did the new French pay-for-performance system modify benzodiazepine prescribing practices? *BMC Health Services Research*. déc 2014 ; 14(1).
- Ray WA, Griffin MR, Schaffner W, Baugh DK, Melton LJ. Psychotropic Drug Use and the Risk of Hip Fracture. *New England Journal of Medicine*. 12 févr 1987;316(7):363-9.
- Reboul M. Étude transversale observationnelle de la balance bénéfico-risque des traitements par benzodiazépines et/ou antidépresseurs auprès de patients interrogés par auto-questionnaires en officine. 2013.
- Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA*. 21 nov 1990;264(19):2511-8.
- Rehm J, Room R, Graham K, Monteiro M, Gmel G, Sempos CT. The relationship of average volume of alcohol consumption and patterns of drinking to burden of disease: an overview. *Addiction*. sept 2003;98(9):1209-28.
- Rehm J, Shield KD, Roerecke M, Gmel G. Modelling the impact of alcohol consumption on cardiovascular disease mortality for comparative risk assessments: an overview. *BMC Public Health*. déc 2016 ;16(1).
- Reynaud M. *Traité d'addictologie*. Paris: Flammarion; 2008.
- Richard D. *Dictionnaire des drogues et des dépendances*. Paris: Larousse; 2006.
- Ritson B, Chick J. Comparison of two benzodiazepines in the treatment of alcohol withdrawal: Effects on symptoms and cognitive recovery. *Drug and Alcohol Dependence*. déc 1986;18(4):329-34.

- Robinson J, Sareen J, Cox BJ, Bolton J. Self-medication of anxiety disorders with alcohol and drugs: Results from a nationally representative sample. *Journal of Anxiety Disorders*. janv 2009;23(1):38-45.
- Roerecke M, Tobe SW, Kaczorowski J, Bacon SL, Vafaei A, Hasan OSM, et al. Sex-Specific Associations Between Alcohol Consumption and Incidence of Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *Journal of the American Heart Association*. 3 juill 2018 [cité 8 mai 2020];7(13).
- Rosenbaum JF. Attitudes toward benzodiazepines over the years. *J Clin Psychiatry*. 2005;66 Suppl 2:4-8.
- Rösner S, Leucht S, Lehert P, Soyka M. Acamprosate supports abstinence, Naltrexone prevents excessive drinking: evidence from a meta-analysis with unreported outcomes. *Journal of Psychopharmacology*. janv 2008;22(1):11-23.
- Ross HE. Benzodiazepine use and anxiolytic abuse and dependence in treated alcoholics. *Addiction*. févr 1993;88(2):209-18.
- Rossat A, Fantino B, Bongue B, Colvez A, Nitenberg C, Annweiler C, et al. Association between benzodiazepines and recurrent falls: A cross-sectional elderly population-based study. *The journal of nutrition, health & aging*. janv 2011;15(1):72-7.
- Sachdeva A. Alcohol Withdrawal Syndrome: Benzodiazepines and Beyond. *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH*. 2015.
- Saïas T, Gallarda T. Réactions d'agressivité sous benzodiazépines : une revue de la littérature. *L'Encéphale*. sept 2008;34(4):330-6.
- Salzman C. The APA Task Force report on benzodiazepine dependence, toxicity, and abuse. *Am J Psychiatry*. févr 1991;148(2):151-2.
- Samokhvalov AV, Rehm J, Roerecke M. Alcohol Consumption as a Risk Factor for Acute and Chronic Pancreatitis: A Systematic Review and a Series of Meta-analyses. *EBioMedicine*. déc 2015;2(12):1996-2002.
- Santé Publique France. Bulletin Epidémiologie Hebdomadaire n° 10 et 11. 2019.
- Santé Publique France. Consommation d'alcool en France : où en sont les Français ? <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2020/consommation-d-alcool-en-france-ou-en-sont-les-francais>, consulté le 10 avril 2020.
- Santé Publique France, Institut National du Cancer. Avis d'experts relatif à l'évolution du discours public en matière de consommation d'alcool en France. 2017;149.
- Santé Publique France, Léon C, Chan-Chee C, du Roscoät E, Groupe Baromètre Santé Publique France 2017. Baromètre de Santé Publique France 2017 : Tentatives de suicide et pensées suicidaires chez les 18-75 ans. 2018a.
- Santé Publique France, Pasquereau A, Andler R, Guignard R, Richard J-B, Arwidson P, et al. La consommation de tabac en France : premiers résultats du Baromètre Santé 2017. 2018b.
- Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, De La Fuente JR, Grant M. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption-II. *Addiction*. juin 1993;88(6):791-804.
- Schuckit M, Hesselbrock V. Alcohol dependence and anxiety disorders: what is the relationship? *American Journal of Psychiatry*. déc 1994;151(12):1723-34.
- Schulze H, Schumacher M, Urmeew R, Auerbach K, Alvarez J, Bernhoft IM. Driving Under the Influence of Drugs, Alcohol and Medicines in Europe — findings from the DRUID project. 2012.

- Schwarzinger M, Pollock BG, Hasan OSM, Dufouil C, Rehm J, Baillot S, et al. Contribution of alcohol use disorders to the burden of dementia in France 2008–13: a nationwide retrospective cohort study. *The Lancet Public Health*. mars 2018;3(3):e124-32.
- Seivewright N, Dougal W. Withdrawal symptoms from high dose benzodiazepines in poly drug users. *Drug and Alcohol Dependence*. mars 1993;32(1):15-23.
- Selloum, Faure. *Du mécanisme d'action des médicaments à la thérapeutique*. 2015.
- Shalansky SJ, Naumann TL, Englander FA. Effect of flumazenil on benzodiazepine-induced respiratory depression. *Clin Pharm*. juill 1993;12(7):483-7.
- Shash D, Kurth T, Bertrand M, Dufouil C, Barberger-Gateau P, Berr C, et al. Benzodiazepine, psychotropic medication, and dementia: A population-based cohort study. *Alzheimer's & Dementia*. mai 2016;12(5):604-13.
- Shorter E. *A Historical Dictionary of Psychiatry*. 2005.
- Skinner MD, Lahmek P, Pham H, Aubin H-J. Disulfiram Efficacy in the Treatment of Alcohol Dependence: A Meta-Analysis. Laks J, éditeur. *PLoS ONE*. 10 févr 2014;9(2):e87366.
- Smink BE, Egberts ACG, Lusthof KJ, Uges DRA, de Gier JJ. The Relationship between Benzodiazepine Use and Traffic Accidents: A Systematic Literature Review. *CNS Drugs*. août 2010;24(8):639-53.
- Société Française d'Alcoologie. *Mésusage de l'alcool dépistage, diagnostic et traitement. Recommandation de bonne pratique*. 2015.
- 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. *Psychiatric Services*. juill 2003;54(7):1006-11.
- Soyka M. Treatment of Benzodiazepine Dependence. Longo DL, éditeur. *New England Journal of Medicine*. 23 mars 2017;376(12):1147-57.
- Spanagel R, Vengeliene V, Jandeleit B, Fischer W-N, Grindstaff K, Zhang X, et al. Acamprosate Produces Its Anti-Relapse Effects Via Calcium. *Neuropsychopharmacology*. mars 2014;39(4):783-91.
- Stahl. *Psychopharmacologie essentielle*. 2015.
- Stahl SM. Don't Ask, Don't Tell, but Benzodiazepines Are Still the Leading Treatments for Anxiety Disorder: (Brainstorms). *The Journal of Clinical Psychiatry*. 15 sept 2002;63(9):756-7.
- Stanaway JD, Afshin A, Gakidou E, Lim SS, Abate D, Abate KH, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. nov 2018;392(10159):1923-94.
- Stenbacka M, Beck O, Leifman A, Romelsjö A, Helander A. Problem drinking in relation to treatment outcome among opiate addicts in methadone maintenance treatment. *Drug and Alcohol Review*. 2007;26(1):55-63.
- Sternbach LH. The benzodiazepine story. *Journal of Medicinal Chemistry*. janv 1979;22(1):1-7.
- Stewart SA. The effects of benzodiazepines on cognition. *J Clin Psychiatry*. 2005;66 Suppl 2:9-13.
- Tan KR, Rudolph U, Lüscher C. Hooked on benzodiazepines: GABA_A receptor subtypes and addiction. *Trends in Neurosciences*. avr 2011;34(4):188-97.

- Tanaka E. Toxicological Interactions Between Alcohol and Benzodiazepines. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*. janv 2002;40(1):69-75.
- Teboul E, Chouinard G. A Guide to Benzodiazepine Selection. Part I: Pharmacological Aspects *. *The Canadian Journal of Psychiatry*. nov 1990;35(8):700-10.
- Teboul E, Chouinard G. A Guide to Benzodiazepine Selection. Part II: Clinical Aspects. *The Canadian Journal of Psychiatry*. févr 1991;36(1):62-73.
- Tyrer P, Murphy S, Riley P. The benzodiazepine withdrawal symptom questionnaire. *Journal of Affective Disorders*. mai 1990;19(1):53-61.
- Uchida T, Hirano J, Sakurai H, Suzuki T, Mimura M, Uchida H. Concomitant use of alcohol and benzodiazepine hypnotics in psychiatric outpatients: a cross-sectional survey. *Int Clin Psychopharmacol*. 2019;34(6):291-7.
- Uhart M, Oudouard E, Carlier C, Maire P, Ducher M, Bourguignon L. Relation entre consommation de benzodiazépines et chutes en gériatrie : étude multicentrique dans trois établissements gériatriques d'un CHU. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. janv 2012;70(1):46-52.
- Vasilaki EI, Hosier SG, Cox WM. The efficacy of motivational as a brief intervention for excessive drinking : a meta-analytic review. *Alcohol and Alcoholism*. 1 mai 2006;41(3):328-35.
- Vital Durand D, Le Jeune C. Dorosz. 2015.
- Vorma H, Naukkarinen H, Sarna S, Kuoppasalmi K. Treatment of out-patients with complicated benzodiazepine dependence: comparison of two approaches. *Addiction*. juill 2002;97(7):851-9.
- Vorma H, Naukkarinen H, Sarna S, Kuoppasalmi K. Symptom severity and quality of life after benzodiazepine withdrawal treatment in participants with complicated dependence. *Addictive Behaviors*. août 2004;29(6):1059-65.
- Voshaar RCO, Couvée JE, Van Balkom AJLM, Mulder PGH, Zitman FG. Strategies for discontinuing long-term benzodiazepine use: Meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*. sept 2006;189(3):213-20.
- 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. *American Journal of Psychiatry*. juin 2001;158(6):892-8.
- Wasilewski D, Matsumoto H, Kur E, Dziklinska A, Wozny E, Stencka K, et al. Assessment of diazepam loading dose therapi of delirium tremens. *Alcohol and Alcoholism*. 1 mai 1996;31(3):273-8.
- Weathermon R, Crabb DW. Alcohol and medication interactions. *Alcohol Res Health*. 1999;23(1):40-54.
- Weerts EM, Tornatzky W, Miczek KA. Prevention of the pro-aggressive effects of alcohol in rats and squirrel monkeys by benzodiazepine receptor antagonists. *Psychopharmacology*. mai 1993;111(2):144-52.
- Weltgesundheitsorganisation, éditeur. Classification internationale des maladies, dixième révision, chapitre V (F): Troubles mentaux et troubles du comportement. Critères diagnostiques pour la recherche. Paris: Masson; 1994.
- Westra H, Stewart S. As-needed Use of Benzodiazepines in Managing Clinical Anxiety: Incidence and Implications. *Current Pharmaceutical Design*. 1 janv 2002;8(1):59-74.
- Wick JY. The History of Benzodiazepines. *The Consultant Pharmacist*. 1 sept 2013;28(9):538-48.

- Willems IAT, Gorgels WJMJ, Oude Voshaar RC, Mulder J, Lucassen PLBJ. Tolerance to benzodiazepines among long-term users in primary care. *Family Practice*. 1 août 2013;30(4):404-10.
- de Wit H, Doty P. Preference for ethanol and diazepam in light and moderate social drinkers: a within-subjects study. *Psychopharmacology*. août 1994;115(4):529-38.
- Wu C-S, Ting T-T, Wang S-C, Chang I-S, Lin K-M. Effect of Benzodiazepine Discontinuation on Dementia Risk. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. févr 2011;19(2):151-9.
- Wu C-S, Wang S-C, Chang I-S, Lin K-M. The Association Between Dementia and Long-Term Use of Benzodiazepine in the Elderly: Nested Case–Control Study Using Claims Data. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. juill 2009;17(7):614-20.

Annexe 1 :



PHARMACIEN ACTIONS D'AMELIORATION DES PRATIQUES

DOCUMENT
PHARMACIEN D'OFFICINE

FICHE D'ACTION

SOMNIFERES ET SOMMEIL DU SUJET AGE

Être senior et mieux dormir

→ Retrouver un sommeil de qualité

→ Arrêter les somnifères

C'EST POSSIBLE !

Accompagnement/suivi de l'arrêt des somnifères*

- 1 Suivi d'un calendrier d'arrêt sur 4 à 10 semaines, avec une adaptation de la vitesse de décroissance pour l'arrêt
- 2 Suivi hebdomadaire du patient :
 - Dose à prendre (diminution progressive), prise réelle, remarques
 - Sommeil (utilisation agenda du sommeil)
 - Effets secondaires éventuels liés à la diminution des doses
- 3 Information pour améliorer les conditions du sommeil

Pour en savoir plus sur les outils disponibles : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_937775/ensemble-ameliorons-la-prescription-des-psychotropes-chez-le-sujet-age-psycho-sa-insomnie

*Références HAS : *Recommandation de bonne pratique « Modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé » - Octobre 2007*

PRINCIPES GENERAUX

Les actions d'amélioration des pratiques des pharmaciens d'officine s'inscrivent dans le respect des dispositions du Code de la santé publique. Ces actions ne doivent pas être utilisées comme arguments publicitaires. L'adhésion du patient et/ou de l'aïdant doit être la règle quelle que soit l'action d'amélioration des pratiques proposée.

CONTRIBUTEURS
Plateforme professionnelle HAS PMSA « Prescription médicamenteuse chez le sujet âgé et prévention de la iatrogénie »

Groupe de travail – Pharmaciens d'officine

Nathalie BESSARD, Saulieu (21)	Jean Pierre LACHEZE, Pessac (33)
Gilles BONNEFOND, Montlimalar (26)	Catherine LEYRISSOUX, Lanester (56)
Philippe DENRY, Gondreville (54)	Florence LOYER, Cognières (78)
Valérie GARNIER, Meynes (30)	Olivier TRIQUENEAUX, Paris (75)
Julien GRAVOULLET, Leyr (64)	François VIGOT, La Haye du Puy (60)
Jeanne KARKI, Reims (51)	

Haute Autorité de Santé – Direction de l'Amélioration de la Qualité et de la Sécurité des Soins - Service Programmes Pilotes Impact Clinique (SPPIC)
 Armelle LEPPERRE DESPLANQUES, chef de service, Nathalie RIOLACCI, adjoint chef de service
 Carole MICHENEAU, chef de projet Programme Pilote AMI PMSA, Marie ERBAULT, chef de projet

© Haute Autorité de Santé – Janvier 2013

HAS

Ce document appartient à une série de supports téléchargeable sur www.has-sante.fr

RDV sur facebook

SOMNIFERES ET SOMMEIL DU SUJET AGE

DOCUMENT
PHARMACIEN D'OFFICINE

QUELS OBJECTIFS ?

- Diminuer l'exposition chronique induite aux somnifères
- Améliorer la prise en charge des plaintes du sommeil du sujet âgé

QUELLE POPULATION CIBLE ?

Sujet âgé* présentant une prescription chronique de somnifères

On entend par somnifères les psychotropes à visée sédatrice : les benzodiazépines utilisées comme anxiolytiques et/ou hypnotiques, les composés Z, les anxiolytiques et hypnotiques non benzodiazépines, les antihistaminiques anti H1, utilisés comme hypnotiques mais considérés comme généralement inappropriés chez le sujet âgé du fait de leurs effets atropiniques (ex : doxylamine). Cette liste correspond à une liste « d'usage ».

QUELLE EVALUATION ET OUTILS ?

Mise en place d'une évaluation des actions d'amélioration des pratiques mises en œuvre

Exemple d'OUTIL d'évaluation des actions d'amélioration des pratiques

- Nombre de patients repérés
- Nombre de patients repérés auxquels une information a été transmise
- Nombre de patients repérés ayant accepté l'accompagnement pour l'arrêt
- Nombre de patients repérés dont l'arrêt a été un succès
- Nombre de patients repérés avec une diminution d'exposition suite à l'accompagnement pour l'arrêt
- Nombre de fiches de suivi
- Etc...



* Personne de plus de 75 ans ou personne de plus de 65 ans polypathologique

QUELLES ACTIONS ET OUTILS ?

LES ACTIONS

- 1. Echanger avec le patient sur la qualité de son sommeil et sur la durée d'exposition aux somnifères**
- 2. Apporter une information au patient concernant :**
 - Le sommeil, son évolution liée à l'âge, les conseils d'hygiène du sommeil
 - Le bon usage des somnifères et les risques
 - L'arrêt possible des somnifères, l'accompagnement nécessaire
- 3. Orienter le patient vers son médecin traitant, pour une consultation dédiée aux troubles du sommeil**
- 4. Si décision du médecin traitant d'arrêter les somnifères et avec son accord, accompagner le patient**
 - Information du patient sur les bénéfices et les risques liés à l'arrêt et les objectifs de l'accompagnement
 - Présentation des étapes pour l'arrêt des somnifères et son accompagnement
 - Suivi du patient (qualité de sommeil, maintien dans le temps de l'arrêt des somnifères)
 - Retour d'information vers le médecin traitant
- 5. Mettre en place une fiche de suivi du patient**

La fiche de suivi peut être sous format papier et/ou renseignée dans le logiciel d'aide à la dispensation

LES OUTILS (disponibles sur le site de la HAS)

Recommandation de bonne pratique

- « Modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le sujet âgé », Octobre 2007 »
- « Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale », Décembre 2006

Document patient

- Affiche « Etre senior et mieux dormir » (disponible en format A3 auprès du CESPARM)
- Quelques conseils pour mieux dormir

Outil pour le suivi du patient

Exemple d'OUTIL pour le suivi du patient

- Orientation vers le médecin traitant OUI NON
- Information du patient OUI NON
- Le sommeil, évolution, conseil OUI NON
- Le bon usage des somnifères OUI NON
- Elément de suivi du patient (avec son accord) OUI NON
- Consultation médecin traitant OUI NON
- Amélioration de la qualité du sommeil OUI NON
- Accompagnement pour l'arrêt des somnifères OUI NON
- Adhésion du patient OUI NON
- Accord du médecin OUI NON
- Protocole d'arrêt et de suivi du patient Reprise Arrêt Diminution



Octobre
2014



BENZODIAZEPINES Choix d'une benzodiazépine¹

dans les troubles anxieux ou les troubles du sommeil chez le sujet de plus de 65 ans polypathologique ou de plus de 75 ans

Si un **traitement par benzodiazépine est réellement justifié** pour un patient donné, il est recommandé :

- d'indiquer au patient, dès l'instauration du traitement, que la durée de prescription est limitée en raison des risques de dépendance physique et psychique²
- d'utiliser préférentiellement les substances d'action intermédiaire et sans métabolite actif (dites à « demi-vie courte » d'élimination plasmatique) car il existe un risque d'accumulation du médicament ou de ses métabolites lors de prises répétées³.

▲ À utiliser préférentiellement : benzodiazépines à «demi-vie courte» (< 20 heures)⁴

hypo-	Nom commercial	Molécule	Demi-vie (mesurée chez l'adulte)	Métabolite actif cliniquement pertinent	Durée de prescription à ne pas dépasser
anxiolytiques	STILNOX® et Génériques	Zolpidem	2 h 30 mn	non	4 semaines
	IMOVANE® et Génériques	Zopiclone	5 h	non	4 semaines
	NORMISON®	Témazépam	5 à 8 h	non	4 semaines
	HAWLANE®	Loprazolam	8 h	non	4 semaines
	NOCTAMIDE®	Lormétazépam	10 h	non	4 semaines
	NUCTALON®	Estazolam	17 h	non	4 semaines
	VERATRAN®	Clofazépam	4 h	non	12 semaines
	SERESTA®	Oxazépam	8 h	non	12 semaines
	TEMESTA® et Génériques	Lorazépam	10 à 20 h	non	12 semaines
	XANAX® et Génériques	Alprazolam	10 à 20 h	non	12 semaines
anxiolytiques	MOGADON®	Nitrazépam	16 à 48 h	non	4 semaines
	LEXOMIL® et Génériques	Bromazépam	20 h	non	12 semaines
	URBANYL®	Clobazam	20 h	oui	12 semaines
	VALIUM® et Génériques	Diazépam	32 à 47 h	oui	12 semaines
	VICTIAN®	Ethyle loflazépate	77 h	non	12 semaines
	LYSANKXIA® et Génériques	Prazépam	30 à 150 h	oui	12 semaines
	NORDAZ®	Nordazépam	30 à 150 h	oui	12 semaines
	TRANXENE®	Clorzébate dipotassique	30 à 150 h	oui	12 semaines : gel, 5/10 mg ou injectable limitée à 28 j + ordonnance sécurisée : gel, 20 mg

Octobre 2014 - 43-2014

¹ Liste non exhaustive concernant les benzodiazépines et équivalents (agonistes des récepteurs aux benzodiazépines).
² Recettes d'une des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé, recommandations, octobre 2007.
³ Benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé, recommandations, HAS, septembre 2009.
⁴ Définition adoptée dans une étude conduite dans le cadre des 3 sites (Athlète, Lechevalier-Michel et al., European Journal of Clinical Pharmacology, 2004).

Fiche actualisée sur la base de la fiche réalisée avec la contribution des Prs J. Doucet et S. Legrain et en accord avec la HAS (2009).

Annexe 3 :

Benzodiazépine Dépendance Autoquestionnaire (Bendep-SRQ) ©C.C. Kan,1999

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 prends 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 prends 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>

Annexe 4 :

Échelle ECAB

Échelle ECAB		
Échelle cognitive d'attachement aux benzodiazépines (attribuer 1 point en cas de réponse « vrai », sauf question 10 = 1 point en cas de réponse « faux »)		
Les questions ci-dessous concernent 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.		
Nom du médicament concerné :		
	Vrai	Faux
1. Où que j'aille, j'ai besoin d'avoir ce médicament avec moi.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
2. Ce médicament est pour moi comme une drogue	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
3. Je pense souvent que je ne pourrai jamais arrêter ce médicament...	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
4. J'évite de dire à mes proches que je prends ce médicament.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
5. J'ai l'impression de prendre beaucoup trop de ce médicament.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
6. J'ai parfois peur à l'idée de manquer de ce médicament.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
7. Lorsque j'arrête ce médicament, je me sens très malade.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
8. Je prends ce médicament parce que je ne peux plus m'en passer.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
9. Je prends ce médicament parce que je vais mal quand j'arrête.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
10. Je ne prends ce médicament que lorsque j'en ressens le besoin.....	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1

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

Annexe 5 :



**Arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés :
démarche du médecin traitant en ambulatoire**

Jun 2015

Calendrier de suivi de l'arrêt

Données indispensables au suivi de votre diminution de dose de benzodiazépine

**Renseignement sur le traitement
(à remplir par le médecin)**

Nom de la benzodiazépine :

Posologie initiale :

Pour plus d'informations sur le médicament qui vous a été prescrit, vous pouvez de vous reporter à la notice contenue dans sa boîte.

Date de début de la période d'arrêt du médicament :

Durée prévisible de la période d'arrêt du médicament :

Votre objectif de la semaine est de :

Il peut varier de : à :

CALENDRIER D ARRÊT

Date	Consultation médicale	Dose à prendre	Dose réellement prise	Remarques/observations*
Lundi				
Mardi				
Mercredi				
Jeudi				
Vendredi				
Samedi				
Dimanche				

* Cette case est à votre disposition pour noter un signe inhabituel pendant la période de réduction de dose. Elle peut aussi être utilisée par votre médecin pour signaler un traitement ponctuel par un autre médicament, ou tout autre événement.

Ce calendrier d'arrêt est destiné à :

- mieux vous faire comprendre les modalités d'arrêt des benzodiazépines ;
- noter les données indispensables au suivi du protocole (notamment les symptômes inhabituels) ;
- mieux informer votre médecin sur votre démarche d'arrêt des benzodiazépines.

Pour plus d'informations sur les modalités d'arrêt, n'hésitez pas à questionner votre médecin.

Nom : Prénom :

Adresse :

.....

Tél. :



Fiche Mémo

Arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés : démarche du médecin traitant en ambulatoire

Juin 2015

Préambule

L'objectif est de réduire les prescriptions au long cours de benzodiazépines (BZD) et médicaments apparentés¹ dans l'anxiété et l'insomnie², du fait d'un rapport bénéfice/risque défavorable.

Malgré une durée de prescription limitée dans le temps³, il est observé une consommation pouvant s'étendre sur plusieurs mois, voire plusieurs années. Or, au-delà de quelques semaines, les risques d'effets délétères augmentent : somnolence diurne, chutes, accidents, troubles de la mémoire, etc., ainsi que celui de dépendance.

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

Messages clés

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

Principes généraux à une prescription de benzodiazépines

Respecter les indications et anticiper l'arrêt

- Il est recommandé de réserver la prescription de BZD ou de médicaments apparentés aux indications validées et de respecter les durées de prescription prévues par l'AMM⁴.
- Dès l'instauration d'un traitement, il est recommandé d'expliquer au patient la durée du traitement, les risques liés au traitement, notamment du risque de dépendance et ses modalités d'arrêt du fait de ces risques.
- Il est recommandé de s'interroger sur la mise en œuvre d'un arrêt lors de toute demande de renouvellement du traitement.
- Chez tout patient traité quotidiennement depuis plus de 30 jours, il est recommandé de proposer une stratégie d'arrêt de la consommation de BZD ou de médicaments apparentés.

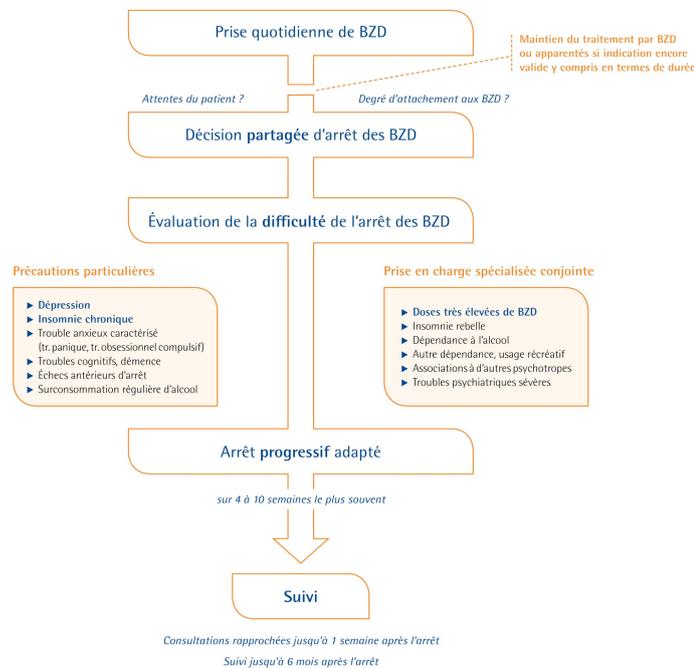
Evaluer la dépendance et préparer l'arrêt

- Les personnes sont considérées comme en capacité⁵ d'entreprendre un arrêt des BZD si elles :
 - le souhaitent, sont conciliantes et motivées ;
 - ont un support social adéquat (insertion sociale, présence d'un environnement aidant) ;
 - n'ont pas d'antécédents de complications à l'arrêt de médicaments ;
 - peuvent être régulièrement revues.
- Il est recommandé d'offrir l'assurance au patient qu'il est acteur du processus d'arrêt, en particulier sur le choix du rythme qui lui convient. L'arrêt peut prendre de 3 mois à un an, ou plus si nécessaire.
- Au moment d'entreprendre un arrêt, il convient de :
 - évaluer les attentes du patient, son degré « d'attachement » aux benzodiazépines, pour aboutir à une décision partagée et évaluer les facteurs pronostiques. Le médecin peut s'appuyer sur les items du questionnaire ECAB (échelle cognitive d'attachement aux benzodiazépines, voir outils) ;
 - distinguer les situations nécessitant une stratégie particulière (dépression, consommation chronique ou excessive, usagers de drogues, etc.).
- Si la proposition d'arrêt des benzodiazépines n'est pas acceptée par le patient, il est recommandé de renouveler l'information lors d'une consultation ultérieure.
- Quelle que soit la stratégie choisie, avec ou sans prise en charge spécialisée, l'arrêt doit toujours être progressif, sur une durée de quelques semaines (4 à 10 semaines le plus souvent) à plusieurs mois (consommations de longue durée, posologies élevées).
- L'objectif de la démarche est l'arrêt de la consommation de benzodiazépine. Cependant, diminuer la posologie est cependant un résultat favorable.

4. cf. site ANSM

5. cf. NICE Clinical Knowledge Summaries: Benzodiazepine and z-drug withdrawal, juillet 2013

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



Prise en charge par le médecin généraliste

1) Intervention brève

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

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

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

2) Consultation d'arrêt

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

- informer le patient sur la BZD consommée : nom de molécule, propriétés anxiolytiques et sédatives ;
- présenter les risques de la consommation de BZD au long cours, en les hiérarchisant selon l'âge et l'activité du patient : troubles mnésiques, diminution des réflexes et de la concentration, risque de dépendance, risque de chutes, suspicion de démence, etc. ;
- présenter les bénéfices de l'arrêt, voire d'une simple réduction de posologie ;
- informer des signes pouvant apparaître pendant l'arrêt des BZD ;
- informer sur les alternatives non médicamenteuses : relaxation, etc. ;
- informer les autres médecins en charge d'une pathologie intercurrente de l'existence du sevrage.

2) Consultation d'arrêt (suite)

- La tenue d'un agenda de sommeil et/ou d'un calendrier de décroissance posologique (avec relevé des symptômes inhabituels) peut également être utile et proposée.
- Si le patient le souhaite, le médecin pourra impliquer dans la démarche d'arrêt son entourage et des professionnels de santé.
- En accord avec le patient, un protocole pluriprofessionnel de sevrage des BZD associant le médecin traitant prescripteur, le médecin spécialiste si présent dans le suivi de la maladie, le pharmacien, l'infirmière du patient et l'entourage, peut être mis en place. Ce protocole définit le rôle de chacun des acteurs, l'utilisation des documents porteurs du message, le suivi du sevrage, le protocole de partage de l'information, le niveau des signes d'alerte et les modalités de circulation de l'information.

3) Suivi après l'arrêt

Rythme de surveillance

- Le rythme de la surveillance dépend du patient et de la modalité de suivi choisie. Les nouveaux outils de communication sécurisés faciliteront les échanges entre les professionnels de santé et en conséquence le suivi de ces patients.
- Chez les patients qui ont plusieurs facteurs de risque d'échec ou de syndrome de sevrage ou chez lesquels l'arrêt s'avère difficile, il est recommandé de renforcer et d'adapter le protocole de suivi (appel quotidien, délivrance fractionnée en accord avec le pharmacien, suivi de l'observance à distance, etc.).
- Quel que soit le rythme de suivi mis en place, il est utile que le patient ait la possibilité d'avoir un contact téléphonique avec le praticien et/ou d'autres professionnels de santé.

Consultation de suivi

- Les consultations de suivi pendant la réduction de dose permettent :
 - d'analyser les symptômes liés à l'arrêt ou d'autres symptômes nouveaux ;
 - d'évaluer l'adhésion au protocole d'arrêt et d'encourager le patient à poser des questions ;
 - de rechercher une augmentation de la consommation d'alcool, de tabac ou d'autres substances psychoactives ;
 - de titrer la réduction de posologie (récupération des comprimés non utilisés) et de réaliser du renforcement positif vis-à-vis de la diminution posologique.
- Si le patient trouve que la diminution est trop rapide ou s'il a des symptômes liés à l'arrêt, il est recommandé de ralentir la vitesse de réduction ou d'allonger la durée des paliers posologiques ; si les signes sont importants, il faut revenir à la posologie précédente.

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

Surveillance après l'arrêt

- À court terme, pour les patients qui ont réussi à arrêter une BZD, une consultation au cours des 3 à 7 jours après la dernière prise est à proposer afin d'évaluer les symptômes liés à l'arrêt et d'informer sur le rebond d'insomnie et/ou d'anxiété. Il est recommandé de proposer au patient de ramener les autres boîtes de BZD qu'il possède à son pharmacien d'officine, pour limiter le risque de reprise ou de consommation par une personne de son entourage.
- À moyen terme, un suivi est à proposer, tout particulièrement durant les 6 premiers mois qui suivent l'arrêt (période la plus à risque de reprise). Il est utile que le patient ait la possibilité d'avoir un contact téléphonique avec le médecin.

Prise en charge spécialisée conjointe

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

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

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

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

L'arrêt avec substitution par le diazépam peut être envisagé après vérification de la fonction hépatique dans certains cas : difficultés à l'arrêt en raison d'une forte dépendance, antécédents d'abandon de sevrage médicamenteux, consommation de molécules à action brève, à effet puissant ou ne permettant pas aisément de réaliser une réduction, consommation concomitante de plusieurs BZD.

Syndrome de sevrage

Evaluation

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

Prise en charge

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



Un ensemble d'outils est mis à disposition sur le site de la HAS

- Questionnaire ECAB (échelle cognitive d'attachement aux benzodiazépines)
- Signes rapportés lors de l'arrêt des BZD
- Courrier d'information de la part du médecin traitant
- Calendrier de suivi de l'arrêt
- Agenda du sommeil-éveil



La HAS met à disposition des médecins un ensemble d'outils d'amélioration et d'évaluation des pratiques de prescription chez le patient âgé dans le cadre de son programme « Prescription médicamenteuse chez le sujet âgé » (PMSA).



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables
sur www.has-sante.fr

Annexe 7 :

Questionnaire AUDIT adapté en français :

AUDIT	Score				
	0	1	2	3	4
1. combien de fois vous arrive-t-il de consommer des boissons contenant de l'alcool ?	Jamais	Une fois par mois au moins	2 à 4 fois par mois	2 à 3 fois par semaine	4 fois ou plus par semaine
2. combien de verres standards buvez-vous au cours d'une journée ordinaire où vous buvez de l'alcool ?	1 ou 2	3 ou 4	5 ou 6	7 à 9	10 ou +
3. au cours d'une même occasion, combien de fois vous arrive-t-il de boire six verres standards ou plus ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	Une fois par semaine	Chaque jour
4. dans l'année écoulée, combien de fois avez-vous observé que vous n'étiez plus capable de vous arrêter de boire après avoir commencé ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	Une fois par semaine	Chaque jour ou presque
5. Dans l'année écoulée, combien de fois le fait d'avoir bu de l'alcool vous a-t-il empêché(e) de faire ce qui était attendu normalement de vous ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	Une fois par semaine	Chaque jour ou presque
6. Dans l'année écoulée, combien de fois, après une période de forte consommation, avez-vous dû boire de l'alcool dès le matin pour vous remettre en forme ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	Une fois par semaine	Chaque jour ou presque
7. Dans l'année écoulée, combien de fois avez-vous eu un sentiment de culpabilité ou de regret après avoir bu ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	Une fois par semaine	Chaque jour ou presque
8. Dans l'année écoulée, combien de fois avez-vous été incapable de vous souvenir de ce qui s'était passé la nuit précédente parce que vous aviez bu ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	Une fois par semaine	Chaque jour ou presque
9. Vous êtes-vous blessé ou avez-vous blessé quelqu'un parce que vous aviez bu ?	Non		Oui, mais pas dans l'année passée		Oui, au cours de l'année passée
10. est-ce qu'un ami ou un médecin ou un autre professionnel de santé s'est déjà préoccupé de votre consommation d'alcool et vous a conseillé de la diminuer ?	Non		Oui, mais pas dans l'année passée		Oui, au cours de l'année passée
					Total :

Annexe 8 :



QUESTIONNAIRE

QUESTIONNAIRE FACE

(FAST ALCOHOL CONSUMPTION EVALUATION)
REPÉRAGE DES CONSOMMATIONS PROBLÉMATIQUES

Les cinq questions qui suivent doivent être de préférence posées sans reformulation, et cotées selon les réponses spontanées des patients. En cas d'hésitation, proposer les modalités de réponses, en demandant de choisir « la réponse la plus proche de la réalité ».

Les deux premières questions portent sur les douze derniers mois.

Questions	Points					Score
	0	1	2	3	4	
1. À quelle fréquence vous arrive-t-il de consommer des boissons contenant de l'alcool ?	Jamais	Une fois par mois ou moins	2 à 4 fois par mois	2 à 3 fois par semaine	4 fois ou plus par semaine	
2. Combien de verres standard buvez-vous au cours d'une journée ordinaire où vous buvez de l'alcool ?	1 ou 2	3 ou 4	5 ou 6	7 à 9	10 ou plus	
3. Votre entourage vous a-t-il déjà fait des remarques au sujet de votre consommation d'alcool ?	Non				Oui	
4. Avez-vous déjà eu besoin d'alcool le matin pour vous sentir en forme ?	Non				Oui	
5. Vous arrive-t-il de boire et de ne plus vous souvenir ensuite de ce que vous avez pu dire ou faire ?	Non				Oui	

TOTAL

INTERPRÉTATIONS DU RÉSULTAT

- Pour un score égal ou supérieur à 5 chez l'homme et 4 chez les femmes, un mésusage est à suspecter.
- Pour les deux sexes, un score supérieur ou égal à 9 est en faveur d'une dépendance.

Société Française d'Alcoologie, 2015.

Point d'attention : Ce test a pour but de repérer les personnes présentant des troubles de l'usage d'alcool et n'est pas basé sur les repères de consommation qui visent eux à présenter un seuil de consommation d'alcool à moindre risque pour la santé. Pour en savoir plus, rendez-vous sur le site alcool-info-service.fr

Annexe 9 :

N° de dossier :	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Date de l'entretien :	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Début de l'entretien :	<input type="text"/>	h	Fin de l'entretien :	<input type="text"/>	h	

Critères d'inclusion

- (1) Accord du patient
- (2) Capable majeur, âge supérieur à 18 ans
- (3) Trouble de l'usage d'alcool (TUA) = motif de la prise en charge
- (4) Usage actuel de benzodiazépines
- (5) Pas de consommation actuelle de substance illicite ou d'opiacé

Critères d'exclusion

- (1) Refus du patient
- (2) Mineur, incapable majeur (ex : tutelle, curatelle)
- (3) Absence de TUA
- (4) Absence d'usage de benzodiazépines
- (5) Usage actuel de substance illicite ou d'opiacé (héroïne, cocaïne, TSO, LSD, ...)
- (6) Trouble psychotique ou bipolaire vie entière
- (7) Trouble de l'humeur non équilibré
- (8) Trouble majeur de la compréhension

Fiche 1 : Données sociales

1. (1) H / (2) F

2. Age :

ans

3. Situation familiale :

- | | | |
|-----------------|----------------|---------------|
| (1) Célibataire | (4) Pacsé(e) | (7) Séparé(e) |
| (2) Concubinage | (5) Divorcé(e) | (8) Veuf(ve) |
| (3) Marié(e) | (6) Remarié(e) | |

4. Avez-vous des enfants ?

- | |
|---------|
| (1) Oui |
| (2) Non |

Si oui, combien ?

enfant(s)

5. Domicile :

- | | |
|----------------|------------|
| (1) Durable | (3) S.D.F |
| (2) Provisoire | (4) Prison |

6. Avez-vous le permis de conduire ?

- | | |
|---------|--------------------------|
| (1) Oui | (3) Suspension de permis |
| (2) Non | (4) Retrait de permis |

7. Niveau d'études :

- | | | |
|---|---|---|
| (1) Enseignement secondaire (3 ^{ème}) | (4) Bac +2 (BTS, DUT) | (7) Bac +5 (master, DEA, DESS, ingénieur) |
| (2) CAP, BEP | (5) Bac +3 (licence, licence professionnelle) | (8) Bac +8 (doctorat) |
| (3) Baccalauréat (général, pro, BP, BT) | (6) Bac +4 (maîtrise, master 1) | |

8. Profession :

- | | | |
|---|--------------------------------|-----------------------------------|
| (1) Agriculteurs exploitants | (4) Professions intermédiaires | (7) Retraités |
| (2) Artisans, commerçants et chefs d'entreprise | (5) Employés | (8) Sans activité professionnelle |
| (3) Cadres et professions supérieures | (6) Ouvriers | (9) Ancienne profession : |

9. Origine des ressources :

- | | | |
|------------------------|---------------------------------|-----------------------|
| (1) Salaire | (5) R.S.A | (9) Autres ressources |
| (2) Retraite | (6) A.A.H | (10) Sans revenus |
| (3) Pension invalidité | (7) Autres prestations sociales | (11) Non renseigné |
| (4) Chômage | (8) Ressources tiers | |

10. Tabac :

- | |
|----------------|
| (1) Fumeur |
| (2) Ex-fumeur |
| (3) Non-fumeur |

Si fumeur :

(10a) Depuis quel âge ?

ans

(10b) Quantité quotidienne actuelle :

cig / j

11. Traitement habituel :

Médicament(s)	Posologie	Depuis quand ?
	- - - - - SB	
	- - - - - SB	
	- - - - - SB	
	- - - - - SB	
	- - - - - SB	
	- - - - - SB	

Fiche 2 : BZD

12. Quelle(s) BZD a ou ont été prescrite(s) auparavant ?

Médicament(s)	Posologie	Indication : (1) Anxiété (2) Insomnie (3) Epilepsie (4) Diminuer alcool (5) Sevrage (6) Autres	Prescripteur : (1) Médecin généraliste (2) Psychiatre (3) Neurologue (4) Addictologue (5) Autres	Pendant combien de temps ?
	- - - - - SB			
	- - - - - SB			
	- - - - - SB			
	- - - - - SB			
	- - - - - SB			
	- - - - - SB			

13. Quelle(s) BZD est ou sont utilisée(s), prescrite(s) actuellement ?

Médicament(s)	Posologie	Indication : (1) Anxiété (2) Insomnie (3) Epilepsie (4) Diminuer alcool (5) Sevrage (6) Autres	Prescripteur : (1) Médecin généraliste (2) Psychiatre (3) Neurologue (4) Addictologue (5) Autres	Depuis quand ?
	- - - - - SB			
	- - - - - SB			
	- - - - - SB			

14. Lors de la première prescription de ce médicament, le prescripteur vous a-t-il expliqué la durée de traitement maximale, ses modalités d'arrêt, les risques liés au traitement ?

(1) Oui	(2) Non
---------	---------

15. D'après-vous quelle est la durée maximale de prescription autorisée ?

mois

16. Que représente ce(s) médicament(s) pour vous ? Dites tout ce que vous savez

Médicaments(s)			
(1) Médicament comme un autre	(7) Permet d'oublier	(13) Décontractant	
(2) Anxiolytique/Anti-angoisse	(8) Permet d'aller mieux	(14) Sérénité au boulot	
(3) Tranquillisant	(9) Arrêter de trembler	(15) Nocif	
(4) Somnifère	(10) Apport de bien-être	(16) Décompresser	
(5) Sédatif	(11) Une dépendance	(17) Autres	
(6) Permet de rester calme	(12) Une aide pour arrêter l'alcool		

17. Quel(s) mauvais effet(s) avez-vous déjà ressenti après avoir pris ce(s) médicament ?

(1) Aucun	(7) Baisse de la vigilance	(13) Cauchemar
(2) Envie de dormir	(8) Problème respiratoire	(14) Faiblesse musculaire
(3) Agressivité	(9) Confusion, hallucination	(15) Envie de consommer de l'alcool
(4) Perte de mémoire	(10) Difficultés à dormir	(16) Douleurs musculaires
(5) Etat anxieux	(11) Nervosité	(17) Ne fait plus d'effet
(6) Problème de concentration	(12) Crise d'épilepsie	(18) Autres

18. Pour vous, quels peuvent être les risques de prendre ce(s) médicament ?

(1) Aucun	(7) Dépendance/accoutumance	(12) Perte de mémoire
(2) Risque lors de la conduite	(8) Mourir	(13) Tolérance
(3) Agressivité	(9) Démence	(14) Autolyse
(4) Angoisse à l'arrêt	(10) Hépatotoxique	(15) Crise d'angoisse
(5) Fatigue	(11) Insomnie	(16) Autres
(6) Maux de tête		

19. Vous considérez ce produit comme :

(1) Un médicament	(3) Les deux
(2) Une drogue	(4) Autre

20. Avez-vous l'impression d'être dépendant de ce médicament ?

(1) Oui	Si oui, depuis combien de temps ?
(2) Non	

an(s)	Age :
-------	-------

21. Pour quelle(s) raison(s) prenez-vous ce(s) médicament aujourd'hui ?

(1) Pour diminuer mon anxiété	(6) Parce que personne ne me dit d'arrêter	(10) Parce que mon médecin me dit de le prendre
(2) Pour mieux dormir	(7) Parce que je ne peux plus m'en passer	(11) Se rassurer
(3) Pour m'aider à arrêter l'alcool	(8) Parce que je me sens mal quand je n'en prends pas	(12) Décompresser
(4) Par habitude	(9) Parce qu'il me fait du bien	(13) Autres
(5) Parce que j'en ressens le besoin		

22. Prenez-vous ce(s) médicament :

(1) Automatiquement	(2) Lorsque vous en ressentez le besoin
---------------------	---

23. Vous est-il déjà arrivé de prendre plus de comprimés que la posologie recommandée ?

(1) Oui	Si oui, pourquoi ?
(2) Non	

--

24. Avez-vous constaté que vous deviez en prendre de plus grandes quantités pour obtenir le même effet qu'auparavant ?

(1) Oui	(2) Non
---------	---------

25. Avez-vous l'impression de prendre trop de ce(s) médicament ?

(1) Oui	(2) Non
---------	---------

26. Pensez-vous pouvoir vous en passer ?

(1) Oui (2) Non

27. A propos des BZD, avez-vous déjà essayé, sans y arriver de ?

(1) Réduire votre consommation (2) Arrêter votre consommation (3) Non

28. Qu'est-ce qu'il se passe lorsque vous n'en prenez pas ou lorsque vous en prenez moins ?

(1) Anxiété	(14) Fatigue	(27) Saut d'humeur
(2) Insomnie	(15) Perte d'énergie	(28) Picotements dans les membres
(3) Angoisse	(16) Diarrhées	(29) Vision brouillée
(4) Dépression	(17) Nausées	(30) Goût métallique dans la bouche
(5) Insomnie	(18) Transpiration	(31) Troubles de la mémoire
(6) Cauchemars	(19) Accélération du cœur	(32) Troubles de la concentration
(7) Hallucinations	(20) Sentiment d'agitation	(33) Hypotension orthostatique
(8) Douleurs musculaires/crampes	(21) Irritabilité	(34) Sentiment d'irréalité
(9) Tremblement	(22) Démangeaisons	(35) Idée suicidaire
(10) Fièvre	(23) Convulsions	(36) Agressivité
(11) Acouphènes	(24) Boule à l'estomac	(37) Crise de panique
(12) Vision floue	(25) Impatience	(38) Peur
(13) Maux de tête	(26) Pensées obsessionnelles négatives	(39) Autres

29. Pensez-vous qu'aujourd'hui il est possible pour vous d'arrêter de prendre ce médicament ?

(1) Oui (2) Non

30. Quels seraient les bénéfices pour vous d'arrêter de ce produit ?

(1) Aucun	(6) Eviter les risques de chutes	(11) Retrouver un équilibre
(2) Améliorer la mémoire	(7) Avoir les idées plus claires	(12) Se retrouver soi-même
(3) Diminuer le risque d'accident de la route	(8) Ne plus être dépendant	(13) Ne plus se sentir fou (folle)
(4) Moins dormir	(9) Avoir un sommeil naturel	(14) Autres
(5) Prendre moins de médicaments	(10) Gérer son anxiété sans médicament	

31. Avez-vous déjà eu peur à l'idée de manquer de ce produit ?

(1) Oui (2) Non

32. Etes-vous déjà allé à la pharmacie pour un dépannage de ce produit ?

(1) Oui	Si oui, (32a) Ordonnance terminée (32b) Boîte finie à l'avance
(2) Non	

33. Avez-vous, par moment un fort besoin de consommer des BZD qui est très difficile à contrôler ?

(1) Oui (2) Non

34. Où que vous alliez, avez-vous besoin d'avoir ce médicament avec vous ?

(1) Oui (2) Non

35. Avez-vous déjà consommé ces médicaments sans prescription médicale ?

(1) Oui	Si oui, (35a) Quelqu'un m'en a donné (35b) J'en ai acheté
(2) Non	

36. Vous arrive-t-il de passer + de 2h/j à essayer de vous en procurer, à en consommer, à vous remettre de ses effets, ou à y penser ?

(1) Oui	(2) Non
---------	---------

37. Avez-vous réduit vos activités (quotidiennes, sport, loisirs, travail) ou avez-vous passé moins de temps avec les autres parce que vous prenez ce médicament ?

(1) Oui	(2) Non
---------	---------

38. Evitez-vous de dire à vos proches que vous prenez ce médicament ?

(1) Oui	(2) Non
---------	---------

39. Des personnes vous ont-elles déjà conseillées d'arrêter de prendre ces substances ?

(1) Oui (2) Non	Si oui, (39a) (39b)	Personnel de santé L'entourage
--------------------	---------------------------	-----------------------------------

40. Continueriez-vous de prendre le produit en sachant que cela entraînerait des problèmes avec votre famille et votre entourage ?

(1) Oui	(2) Non
---------	---------

41. Avez-vous été (à plusieurs reprises) « intoxiqué(e) » ou « défoncé(e) » suite à la prise de ces molécules ?

(1) Oui	(2) Non
---------	---------

42. Vous est-il déjà arrivé d'être sous l'effet du produit dans une situation où cela était physiquement risqué comme conduire, utiliser une machine ou un instrument dangereux ?

(1) Oui	(2) Non
---------	---------

43. En sachant que cela pourrait entraîner chez vous des problèmes de santé ou des problèmes psychologiques, continueriez-vous à en prendre ?

(1) Oui	(2) Non
---------	---------

44. Pensez-vous que prendre une BZD avec de l'alcool soit un problème ?

(1) Oui (2) Non

Si oui, pourquoi ?

--

45. Pour vous, quels sont les avantages de consommer des BZD et de l'alcool simultanément ?

(1) Aucun	(3) Permet de gérer le manque d'alcool	(5) Dormir
(2) Synergie d'action	(4) Oublier	(6) Autres

46. Pour vous, quels sont les inconvénients de consommer des BZD et de l'alcool simultanément ?

(1) Aucun	(6) Augmente les mauvais effets de l'alcool	(10) Idée suicidaire
(2) Dormir trop	(7) Etre moins vigilant	(11) Mourir
(3) Dépression respiratoire	(8) Perte de mémoire important	(12) Chutes/mauvais équilibre
(4) Oublier plus	(9) L'un empêche d'arrêter l'autre	(13) Autres
(5) Baisse productivité au travail		

47. Aimerez-vous avoir de l'aide pour diminuer ou arrêter votre consommation de BZD ?

(1) Oui	(2) Non
---------	---------

48. D'après-vous qui est en capacité de vous aider à diminuer ou arrêter votre consommation de BZD ?

(1) Médecin traitant	(5) Pharmacien
(2) Addictologue	(6) Sophrologue
(3) Tous médecins	(7) Soi-même
(4) Psychiatre	(8) Autres

Fiche 3 : Alcool

49. A quel âge avez-vous bu de l'alcool pour la première fois ?

ans

50. A quel âge avez-vous commencé à boire de l'alcool occasionnellement (anniversaire, cérémonie, fête...)?

ans

51. Depuis combien de temps buvez-vous de l'alcool de façon régulière ?

année(s)	ans
----------	-----

52. Quand consommez-vous de l'alcool ?

(1) Dans la semaine	(4) Tous les jours	(8) Quand je suis seule
(2) Le week-end	(5) Plusieurs fois par jour	(9) Quand il y a du monde avec moi
(3) Lors d'évènements (anniversaire, fête...)	(6) En mangeant	(10) Quand j'en ressens le besoin
	(7) En dehors des repas	

53. Lorsque vous consommez de l'alcool, à quel moment buvez-vous ?

(1) Dès le réveil	(4) Dans l'après-midi	(7) Tout au long de la journée
(2) Le matin	(5) Le soir	
(3) Le midi	(6) La nuit	

54. Quel(s) type(s) d'alcool consommez-vous ?

(1) Bière	(4) Whisky	(7) Digestif
(2) Vin	(5) Vodka	(8) Champagne
(3) Pastis	(6) Rhum	

55. Concernant la quantité d'alcool, combien de verre(s) standard(s) buvez-vous dans une journée où vous consommez de l'alcool ?

verre(s) bouteille(s)

56. Combien de fois avez-vous consommé de l'alcool dans les 30 derniers jours ?

fois

57. Lorsque vous consommez de l'alcool, combien de fois buvez-vous par jour ?

fois

58. Pour quelle(s) raison(s) consommez-vous de l'alcool, quels sont les effets recherchés ?

(1) Surmonter l'angoisse	(13) Se défoncer	(25) Etre plus viril
(2) Par habitude	(14) Faire la fête	(26) Répondre à une pulsion
(3) Se détendre, se relaxer, s'apaiser	(15) Pour le plaisir	(27) Faire comme tout le monde
(4) Surmonter la solitude	(16) Se désaltérer	(28) Ne plus être le mal aimé
(5) Se sentir mieux	(17) Rechercher l'ivresse	(29) Envie irrépressible
(6) Tenir le coup	(18) Avoir une meilleure santé	(30) Relâche la pression
(7) Oublier	(19) Arrêter de trembler	(31) Calme le stress
(8) S'évader	(20) Décompresser	(32) Se donner du courage
(9) S'occuper	(21) Ne pas se sentir abandonner	(33) Etre moins triste
(10) Répondre aux symptômes de manque	(22) Recherche du calme	(34) Bien dormir
(11) C'est un besoin	(23) Surmonter les épreuves quotidiennes	(35) Autres
(12) Etre plus ouvert aux autres	(24) Parce que je n'arrive plus à m'en passer	

59. Que représente l'alcool pour vous ?

(1) Un réconfort	(8) Un moyen de décompresser	(15) Un ami
(2) Quelque chose de dangereux	(9) Anxiolytique	(16) L'addiction la plus forte
(3) La fête	(10) Somnifère	(17) Destruction
(4) Un fléau	(11) Une drogue	(18) Quelque chose de pas bien
(5) Une honte	(12) Un poison	(19) Une boisson comme une autre
(6) La virilité	(13) Un toxique	(20) Ça ne mène à rien
(7) La culture française	(14) Le diable, le démon	(21) Autres

60. Avez-vous l'impression d'être dépendant ?

(1) Oui
(2) Non

Si oui, depuis combien de temps ?

année(s)	ans
----------	-----

61. Avez-vous déjà eu l'impression que vous buviez trop ?

(1) Oui	(2) Non
---------	---------

62. Cette dernière année, combien de fois n'avez-vous plus été capable de vous arrêter de boire une fois que vous aviez commencé ?

fois

63. Avez-vous réduit vos activités (quotidiennes, sport, loisirs, travail) ou avez-vous passé moins de temps avec les autres parce que vous consommez de l'alcool ?

(1) Oui	(2) Non
---------	---------

64. Cette dernière année, combien de fois votre consommation d'alcool vous a empêché de faire ce qui était normalement attendu de vous ?

fois

65. Avez-vous déjà eu besoin d'alcool dès le matin pour vous sentir en forme ?

(1) Oui	(2) Non
---------	---------

66. Cette dernière année, combien de fois avez-vous eu un sentiment de culpabilité ou des remords après avoir bu ?

fois

67. Vous arrive-t-il de boire et de ne plus vous souvenir ensuite de ce que vous avez pu dire ou faire ?

(1) Oui	(2) Non
---------	---------

68. Cette dernière année, combien de fois avez-vous été incapable vous rappeler ce qui s'était passé la soirée précédente parce que vous aviez bu ?

fois

69. Avez-vous été blessé ou quelqu'un vous a-t-il blessé parce que vous aviez bu ?

(1) Oui	(2) Non
---------	---------

70. Pour vous, quels peuvent être les risques de consommer de l'alcool ?

(1) Aucun	(15) Maux d'estomac	(28) Diabète
(2) Etat d'ivresse	(16) Coma éthylique	(29) Mourir
(3) Maladie du foie (cirrhose, hépatite)	(17) Etouffement	(30) Perturber la libido
(4) Accident de la route	(18) Perte de sa famille	(31) Carence en vitamines (B1, B6, PP, B9)
(5) Agressivité, violence	(19) Ne plus avoir d'ami	(32) Transpiration
(6) Auto-agressivité	(20) Ne plus avoir de travail	(33) Autolyse
(7) Fatigue	(21) Cancers (bouche, gorge, côlon, rectum, foie, sein)	(34) Tuer quelqu'un
(8) Maux de tête	(22) Troubles mentaux	(35) Dépression
(9) Insomnie	(23) Perte permis	(36) Dépendance
(10) Nausées	(24) Perte garde des enfants	(37) Crampes
(11) Crise d'épilepsie	(25) Tension élevée	(38) Nervosité
(12) Perte équilibre, force	(26) Cholestérol	(39) Problèmes de cœur
(13) Déshydratation	(27) Augmentation γ GT	(40) Autres
(14) Perte de mémoire		

71. Evitez-vous de dire à vos proches que vous consommez de l'alcool ?

(1) Oui	(2) Non
---------	---------

72. Votre entourage vous-a-t-il fait des remarques au sujet de votre consommation d'alcool ?

(1) Oui	(2) Non
---------	---------

73. Des personnes vous ont-elles déjà conseillées d'arrêter de consommer de l'alcool ?

(1) Oui	(2) Non
---------	---------

74. Avez-vous déjà eu peur à l'idée de manquer d'alcool ?

(1) Oui	(2) Non
---------	---------

75. Durant ces 30 derniers jours, combien d'argent estimez-vous avoir dépensé pour consommer de l'alcool ?

€

76. Avez-vous déjà essayé, sans y arriver de ?

(1) Réduire votre consommation	(2) Arrêter votre consommation	(3) Non
--------------------------------	--------------------------------	---------

77. Combien de fois dans votre vie avez-vous été hospitalisé ou traité pour des problèmes liés à l'alcool ?

(77a) Sevrage :	fois	(77c) DT :	fois
(77b) Ivresse :	fois	(77d) TS :	fois

78. A quand remonte votre dernière hospitalisation concernant les problèmes liés à l'alcool ?

mois

79. Quelle est la durée de votre dernière période d'abstinence volontaire de l'alcool ?

mois

80. Depuis combien de temps cette abstinence a-t-elle cessée ?

mois

81. Pour quelle(s) raison(s) votre abstinence a cessée ?

(1) Manque	(6) On m'a proposé	(11) Tristesse
(2) Stress	(7) Personne toxique autour de moi	(12) Faire l'inverse de ce que l'on me dit
(3) Contrariété	(8) Baisser les bras	(13) Passer devant le rayon alcool
(4) Forte envie	(9) Essaie de reprise occasionnelle	(14) Autres
(5) Angoissé	(10) Pour gérer une consommation sans excès, sans dépendance	

82. Pensez-vous qu'aujourd'hui il est possible pour vous d'arrêter de consommer de l'alcool ?

(1) Oui	(2) Non
---------	---------

83. Quels seraient les bénéfices pour vous d'arrêter l'alcool ?

(1) Ne plus être dépendant	(8) Me retrouver moi-même	(15) Economiser de l'argent
(2) Améliorer ma santé	(9) Retrouver ma famille	(16) Se reconstruire
(3) Me sentir mieux	(10) Récupérer garde enfants	(17) Ne plus être fatigué
(4) Etre en meilleur forme	(11) Me remettre au sport	(18) Tension normale
(5) Avoir de la force	(12) Etre moins irritable avec des proches	(19) Récupérer des facultés
(6) Etre heureux	(13) Pouvoir retrouver une activité	(20) Avoir du courage
(7) Me contrôler moi-même	(14) Ne plus être vaseuse	(21) Autres

- Alprazolam (**Xanax**®)
- Diazépam (**Valium**®)
- Bromazépam (**Lexomil**®)
- Oxazépam (**Seresta**®)
- Clonazépam (**Rivotril**®)
- Lorazépam (**Temesta**®)
- Prazépam (**Lysanxia**®)
- Lormétazépam (**Noctamide**®)
- Zopiclone (**Imovane**®)
- Zolpidem (**Stilnox**®)
- Loprazolam (**Havlane**®)
- Chlorazépate dipotassique (**Tranxène**®, **Noctran**®)
- Clobazam (**Urbanyl**®)
- Clotiazépam (**Veratran**®)
- Loflazébate d'éthyl (**Victan**®)
- Nordazépam (**Nordaz**®)
- Estazolam (**Nuctalon**®)
- Nitrazépam (**Mogadon**®)
- Témazépam (**Normison**®)
- Midazolam (**Hypnovel**®, **Buccolam**®)
- Tétrazépam (**Myolastan**®)
- Triazolam (**Halcion**®)
- Flunitrazépam (**Rohypnol**®)

SERMENT DE GALIEN



Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.

RUGGERI Shauna

Etude de l'usage et de la représentation des benzodiazépines et apparentés chez des patients présentant des troubles de l'usage d'alcool

Thèse De Pharmacie, Rouen, 2020, 231 p.

RESUME

Depuis leur mise sur le marché dans les années 1960, les benzodiazépines ont vu leur histoire évoluer. En 2015, avec ses 117 millions de boîtes vendues et 13,4% de la population ayant consommé au moins une fois une benzodiazépine dans l'année, la France se situe au 2^{ème} rang européen de la consommation de benzodiazépines. Concernant l'alcool, la France est au 6^{ème} rang mondial de la consommation. En 2017, 10,6% de personnes consomment de l'alcool en dépassant le seuil des recommandations fixé à pas plus de 10 verres standards par semaine et pas plus de 2 verres par jour, en respectant des jours dans la semaine sans consommer. De nombreux effets additifs indésirables découlent de cette utilisation : altération de l'état de conscience, effets sédatifs augmentés, risque de chutes, accidents de la route, confusion, démence, réactions paradoxales, tolérance croisée ou même transfert de dépendance. L'association de ces deux substances est déconseillée. La prescription de benzodiazépines est prévue par l'AMM en prévention ou traitement du délirium tremens. Mais il y a aussi beaucoup de prescriptions lors d'une anxiété ou une insomnie souvent présente chez le consommateur d'alcool, cette association est non prévue dans l'AMM.

Quel usage et quelle représentation le patient présentant des troubles de l'usage de l'alcool a de ces molécules ? Nous avons donc recueilli la représentation des benzodiazépines chez des patients présentant des troubles de l'usage d'alcool, auprès d'un échantillon de 104 patients inclus dans le cadre d'une hospitalisation pour sevrage ou d'une consultation pour un suivi au sein du service d'Addictologie du CHU de Rouen. Un questionnaire de 83 questions a ainsi été conçu afin de recueillir le plus fidèlement possible ces informations et de constituer une étude transversale, rétrospective et monocentrique.

Dans un premier temps les résultats ont été analysés dans leur ensemble, l'échantillon représentatif ainsi obtenu, a permis de montrer une fracture concernant le versant indication et prescription de ces médicaments et le versant utilisation et ressenti du patient. À notre connaissance, ceci n'avait jamais été fait.

Dans un second temps, les résultats ont été analysés en différenciant l'échantillon en plusieurs groupes, à savoir non imprégnés/imprégnés quant à l'usage des benzodiazépines ou de l'alcool. Ceci a mis en exergue une disparité au sein d'un même échantillon et de nombreuses différences significatives. Ceci nous amenant à penser que la représentation des benzodiazépines chez les sujets présentant des troubles de l'usage de l'alcool reste un sujet problématique, sous-estimé voir négligé mais qui constitue un réel problème de santé publique.

MOTS CLES

benzodiazépines / alcool / représentation / usage / troubles de l'usage / dépendance / pharmacien

JURY

Président : VAUGEOIS Jean-Marie, Professeur de Pharmacologie

Membres : BAGUET Alexandre, Chef de service du service d'Addictologie

MULLIE Perrine, Pharmacien titulaire

WABLE Thierry, Professeur de Communication

DATE DE SOUTENANCE : 05 juin 2020