



Université de Liège
FACULTÉ DE MÉDECINE
Service de Psychiatrie et de Psychologie Médicale
Professeur Marc ANSSEAU

BENZODIAZÉPINES HYPNOTIQUES ET ANXIOLYTIQUES

MORTALITÉ ET RISQUES DE DÉPENDANCE

RÉSULTATS D'UNE ÉTUDE AU
GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG
ET SES IMPLICATIONS

Jean-Marc CLOOS
Docteur en Médecine
Psychiatre

Thèse de
Doctorat en Sciences Médicales

2016

Résumé

Benzodiazépines hypnotiques et anxiolytiques : Mortalité et risques de dépendance

Résultats d'une étude au Grand-Duché de Luxembourg et ses implications

Cette thèse est présentée dans le cadre du Doctorat en Sciences Médicales de l'Université de Liège (ULg). Elle porte sur l'utilisation des benzodiazépines hypnotiques et anxiolytiques, leur probabilité d'évolution vers une dépendance à haut dosage et leur risque de mortalité.

La partie générale résume les indications des benzodiazépines, leurs types et leurs particularités. Elle passe en revue les caractéristiques diagnostiques de l'intoxication aiguë et propose une classification clinique de l'usage à problèmes des benzodiazépines. Elle décrit également le sevrage de ces substances et résume les critiques de la recommandation de passer des benzodiazépines aux inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine dans le traitement des troubles anxieux.

La partie empirique inclut des données épidémiologiques et propose une définition de la consommation "à haut dosage". Elle soulève l'hypothèse que des différences existent entre les benzodiazépines, et plus particulièrement entre benzodiazépines anxiolytiques et benzodiazépines hypnotiques. Elle présente les résultats de la recherche faite dans le cadre de cette thèse. Elle esquisse également des données compilées au niveau de la mortalité « toutes causes confondues » associée avec les benzodiazépines et discute les biais probables.

La partie réflexive discute des conclusions et actions à prendre à partir des résultats de cette thèse. Elle récapitule les mesures de prévention déjà en vigueur, et énonce des recommandations concrètes. Elle propose des études à faire à l'avenir.

Luxembourg, le 4 juillet 2016

Dr Jean-Marc Cloos

Psychiatre – Addictologue

Abstract

Hypnotic and anxiolytic benzodiazepines: Mortality and addiction risks

Results from a study in the Grand-Duchy of Luxembourg

This thesis is presented as part of the PhD in Medical Sciences of the University of Liège (ULg). It provides an overview of the use of benzodiazepine hypnotics and anxiolytics, their likelihood of progression to high-dose dependence and their mortality risk.

The general section summarizes the indications of benzodiazepines, their types and their characteristics. It reviews the diagnostic features of acute intoxication and provides a clinical classification of the problematic use of benzodiazepines. It also describes the withdrawal of these substances and summarizes the criticisms of the recommendation to move from benzodiazepines to selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of anxiety disorders.

The empirical section includes epidemiological data and proposes a definition of "high-dose use". It raises the hypothesis that differences exist between benzodiazepines, especially between anxiolytic and hypnotic benzodiazepines. It presents the results of research done in relation to this thesis. It also outlines the preliminary results of mortality from all-cause associated with benzodiazepines and discusses the likely biases.

The discussion debates the findings and actions to be taken on the basis of the results of this thesis. It summarizes the preventive measures already in place and sets out concrete recommendations. It suggests studies to be undertaken in the future.

Luxembourg, 4 July, 2016

Jean-Marc Cloos, MD

Psychiatrist – Addictologist

© **Copyright.** Aux termes de la loi belge du 30 juin 1994 sur le droit d'auteur et les droits voisins, seul l'auteur a le droit de reproduire partiellement ou complètement cet ouvrage de quelque façon et forme que ce soit ou d'en autoriser la reproduction partielle ou complète de quelque manière et sous quelque forme que ce soit. Toute photocopie ou reproduction sous une autre forme est donc faite en violation de la dite loi et des modifications ultérieures.

Sommaire

Page de couverture	I
Résumé	II
Abstract	III
Sommaire	IV
Remerciements	VII
I. PARTIE GENERALE	1
1. Introduction	2
1.1. Historique	2
1.2. Mode d'action et structure des benzodiazépines	3
1.3. Pharmacocinétique et pharmacodynamie des benzodiazépines	8
1.4. Aspects cliniques	11
2. Problèmes d'addictions aux benzodiazépines	15
2.1. Concepts de base	15
2.2. Catégories d'usage	16
3. Le sevrage des benzodiazépines	24
3.1. Quand prescrire?	24
3.2. Quand sevrer?	26
3.3. Comment sevrer?	27
3.4. Recommandations de prescription	32
4. Dangers des benzodiazépines dans des situations particulières	34
4.1. Contre-indications absolues et relatives	34
4.2. Conduite automobile	34
4.3. Personnes âgées	34
4.4. Troubles dépressifs	36
4.5. Personnes présentant un abus de substances	36
4.6. Troubles du sommeil	37
4.7. Troubles anxieux	38
4.8. Mortalité	42
5. Conclusions	43
6. Publications	44

II. PARTIE EMPIRIQUE	45
1. Introduction	46
1.1. Epidémiologie	46
1.2. Traitement de l'anxiété et de l'insomnie	47
1.3. Objectifs de l'étude	47
2. Méthodologie	49
2.1. Sources des données	49
2.2. La définition de la consommation à « haut dosage »	49
2.3. Sélection des sujets de l'étude	56
2.4. Classification des sujets de l'étude	57
2.5. Benzodiazépines analysées	57
2.6. Statistiques	58
3. Résultats	60
3.1. Démographie des utilisateurs de benzodiazépines	60
3.2. Benzodiazépines prescrites	62
3.3. Volume de délivrance dans chaque groupe	65
3.4. Prévalence annuelle de prescription	65
3.5. Equations d'estimation généralisées (EEG) prédisant l'utilisation à haute dose chez les utilisateurs continus de benzodiazépines	66
4. Discussion	69
4.1. Prévalence de la délivrance de benzodiazépines	69
4.2. Population féminine	70
4.3. Population âgée	70
4.4. Le problème des benzodiazépines hypnotiques	71
4.5. Volume annuel de délivrance	72
4.6. Explications pharmacologiques	74
4.7. Les triazolobenzodiazépines	75
4.8. Forces et limites de l'étude	77
5. Mortalité associée aux benzodiazépines	79
5.1. Introduction	79
5.2. Analyse des données de notre étude	79
5.3. Résultats	80
5.4. Discussion	81
6. Conclusion	83
7. Publications	84

III. PARTIE REFLEXIVE	86
1. Introduction	86
2. Prévalence élevée de prescription	88
3. Populations à risque	89
4. ISRS vs. BZD : est-ce que les recommandations de prise en charge des troubles anxieux sont adéquates?	90
5. Faut-il réguler certaines substances?	91
6. Alternatives à la prise en charge de l'insomnie primaire	92
7. Conclusion	93
8. Publications	94
IV. REFERENCES ET ANNEXES	95
1. Références	96
2. Annexes	108
2.1. Annexe I (partie générale)	
2.2. Annexe II (partie empirique)	
2.3. Annexe III (partie réflexive)	

What a drag it is getting old
"Kids are different today"
I hear ev'ry mother say
Mother needs something today to calm her down
And though she's not really ill
There's a little yellow pill
She goes running for the shelter of a mother's little helper

The Rolling Stones (Aftermath, 1966)

Je tiens à remercier:

Les membres de mon Comité de Thèse
pour leur patience et leurs conseils dans la rédaction de cette thèse.

Le Contrôle Médical de la Sécurité Sociale et le « Luxembourg Institute of Health »
pour leur précieuse contribution.

Mes co-auteurs pour leur expertise apportée dans la rédaction des articles scientifiques.

L'équipe du Service d'Addictologie de la ZithaKlinik pour leur aide et leur soutien.

Le chargé de Direction et le Conseil d'Administration de la Jugend- an Drogenhëllef
pour m'avoir accordé un mois de congé sans solde.

Mon épouse et mes enfants
pour leur compréhension quand « papa est en bas » (devant l'ordinateur).

Mes amis qui ont corrigé ce travail en y apportant des suggestions.

I.

PARTIE

GENERALE

I. PARTIE GENERALE

I.1. Introduction

Les benzodiazépines constituent les substances les plus largement prescrites du groupe des hypnotiques, sédatifs et anxiolytiques. Elles sont utilisées dans un grand nombre de domaines médicaux et ont été considérées pendant longtemps comme étant la thérapie de choix dans maints troubles neuropsychiatriques. Généralement bien tolérées, elles sont aujourd'hui plus controversées, notamment parce qu'elles peuvent être à l'origine d'abus, voire de tolérance et de dépendance. Les recommandations cliniques actuelles proposent de les remplacer par d'autres substances jugées moins dangereuses.

Cette première partie passe en revue les différentes benzodiazépines commercialisées en Belgique et au Luxembourg, leurs caractéristiques et leurs indications actuelles. Abus et dépendance sont décrits, de même que les dangers de l'utilisation de ces molécules, notamment dans certaines populations ou situations spécifiques. Les problèmes associés à ces substances sont classifiés selon des catégories d'usage. L'addiction aux benzodiazépines, d'allure très diverse, n'est pas dose-dépendante et peut déjà survenir aux doses thérapeutiques. Le passage à des doses de plus en plus élevées est rare, mais inquiétant.

La prescription à long terme de benzodiazépines doit être régulièrement évaluée et, le cas échéant, un sevrage devra être planifié, qui consiste en la réduction progressive des doses. Pour bien prévenir les rechutes, il faut informer le patient des dénominations commerciales des différentes benzodiazépines (et des substances apparentées) afin qu'il puisse les éviter dans le futur.

I.1.1. Historique

L'arrivée des benzodiazépines sur le marché des médicaments au début des années 1960 a été une avancée importante (Wick, 2013). Elles constituaient des produits

présentant un rapport bénéfice/risque plus favorable que les barbituriques et le méprobamate utilisés jusque-là, et qui étaient des substances potentiellement létales et addictogènes (Roper-Hall, 1936; Lemere, 1956; Devenyi & Wilson, 1971). En effet, les benzodiazépines ont un grand écart entre le seuil thérapeutique et le seuil léthal (CSH, 2002). À dose thérapeutique, elles ont la réputation de présenter une faible toxicité (si elles ne sont pas combinées à d'autres substances causant des dépressions respiratoires) et de provoquer peu d'effets secondaires et d'interactions médicamenteuses.

Toutefois, rapidement après la mise sur le marché du chlordiazepoxide (Librium®), première benzodiazépine, synthétisée accidentellement, les chercheurs ont pu constater des symptômes de sevrage et un risque potentiel de dépendance (Guile, 1963; Essig, 1964). Le diazépam, introduit en 1963 et beaucoup plus puissant que son prédécesseur, devint le médicament le plus prescrit aux États-Unis dans les années 1970 (Maletzky & Klotter, 1976). Depuis lors, les benzodiazépines ont polarisé la rédaction de nombreux articles de la littérature scientifique et les médias populaires (par exemple, en 1966, dans la chanson *Mother's Little Helper* des Rolling Stones). Au début des années 1980, les dangers relatifs aux benzodiazépines furent décrits dans l'autobiographie de Barbara Gordon, *I'm dancing as fast as I can*, qui est devenue un best-seller et qui a été adaptée au grand écran. L'attitude enthousiaste initiale envers les benzodiazépines s'est progressivement atténuée et il s'en est suivi une controverse quant à leur prescription (Rosenbaum, 2005).

I.1.2. Mode d'action et structure des benzodiazépines

I.1.2.1. Mode d'action

L'acide γ -aminobutyrique (ou GABA) est le principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central. Il exerce ses effets par l'intermédiaire de deux types de récepteurs: le récepteur GABA_A et le récepteur GABA_B. Le récepteur GABA_A comporte plusieurs sites récepteurs capables de reconnaître des substances pharmacologiquement actives, dont les benzodiazépines (Bertilsson, 1978).

Le récepteur GABA_A est un canal perméable aux ions chlorure (Cl⁻). L'ouverture de ce récepteur-canal est commandée directement par le GABA. La fixation de deux molécules de GABA entraîne son ouverture, la pénétration des ions Cl⁻, une hyperpolarisation cellulaire et un effet inhibiteur (Tableau 1). Le récepteur GABA_A peut être modulé allostériquement par d'autres récepteurs situés auprès des sites de fixation du GABA. Ces récepteurs allostériques augmentent ou inhibent l'effet du GABA (Reynolds, 2008).

Tableau 1. Mode de fonctionnement du récepteur GABA_A

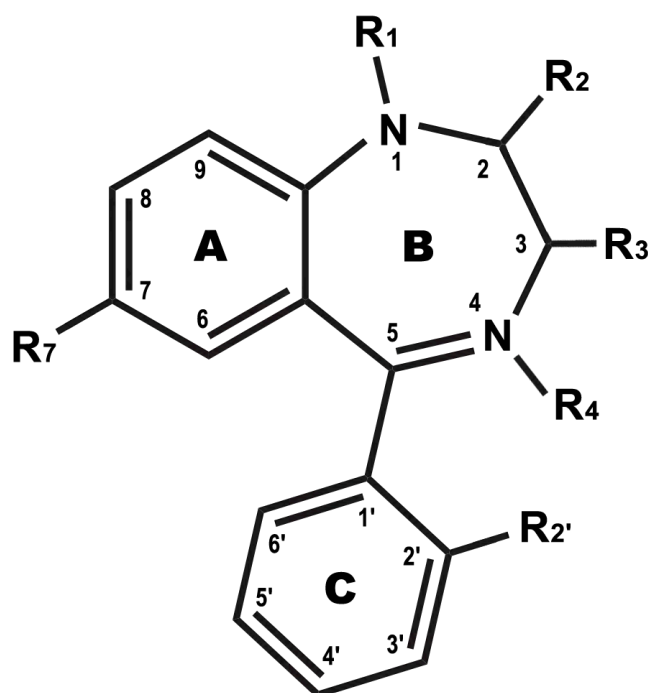
Ouverture du récepteur GABA_A ⇒ Entrée de Cl ⁻	Fermeture du récepteur GABA_A ⇒ Inhibition d'entrée de Cl ⁻
anxiolytique	anxiogène
hypnotique	stimulant
anticonvulsive	proconvulsive
amnésique	promnésiant
myorelaxante	

Les benzodiazépines ont une modulation allostérique positive sur le récepteur GABA_A et potentialisent son action, mais sont sans effet en absence de GABA et ne peuvent dès lors pas activer le récepteur directement, ce qui explique leur sécurité dans le cadre d'un surdosage (Atack, 2005; Roy-Byrne, 2005).

1.1.2.2. Aspects chimiques

Les benzodiazépines tirent leur nom du fait que leur structure chimique de base consiste en un anneau benzénique (A) (« benzo- ») fusionné avec un hétérocycle insaturé à 7 atomes dont deux ont des azotes (B) (« -diazépine- » selon la nomenclature de Hantzsch [1887] et Widman [1888]), habituellement en position 1 et 4 (Teboul & Chouinard, 1990). Pratiquement toutes ont un anneau aryle annexe en position 5 (C) qui lui peut être porteur d'un hétéroatome halogène (fluor ou chlore) (Figure 1).

Figure 1. Structure chimique de base des benzodiazépines

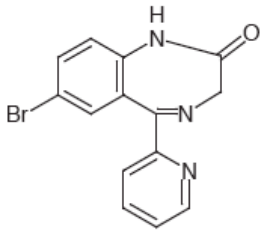
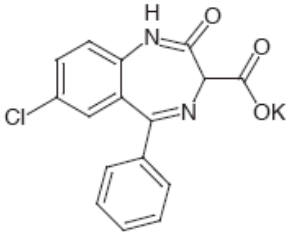
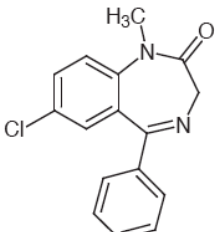
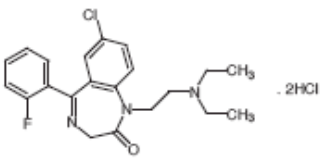
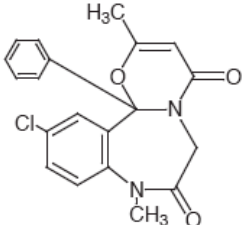
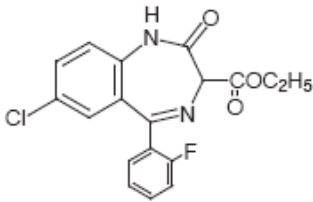
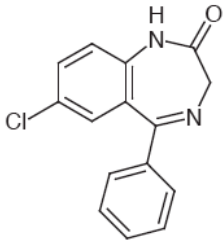
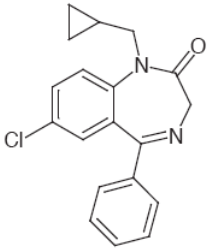
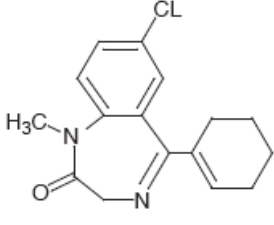


A: anneau benzène; B: anneau diazépine; C: anneau aryle

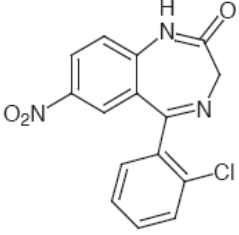
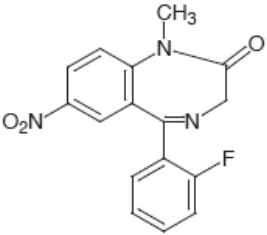
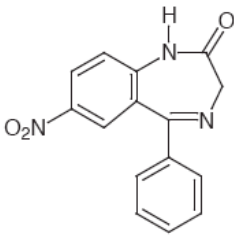
Les benzodiazépines diffèrent de par leurs composants chimiques en position 1, 2, 3 ou 4 (de l'anneau diazépine [B]), en position 7 (de l'anneau benzénique [A]) et en position 2' (de l'anneau aryle [C]). En fonction de ces annexes, on distingue les 2-keto-benzodiazépines, les 7-nitro-benzodiazépines, les 3-hydroxy-benzodiazépines, les triazolobenzodiazépines et les imidazolobenzodiazépines (Figure 2).

Figure 2. Structure chimique détaillée des benzodiazépines commercialisées en Belgique et au Luxembourg entre 1995 et 2006 (Images: Pedersen, 2002)

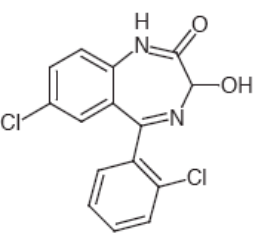
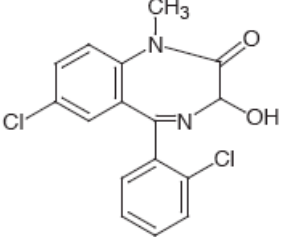
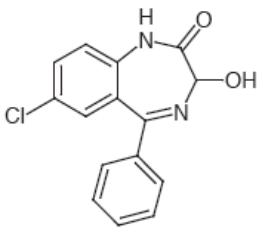
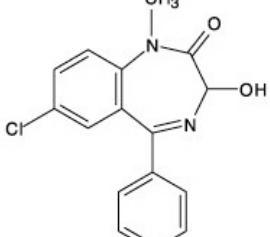
2-keto-benzodiazépines

bromazépam	clorazépate	diazépam
		
flurazépam	kétazolam	loflazépate
		
nordazépam	prazépam	tétrazépam
		

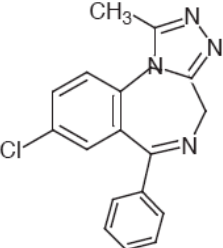
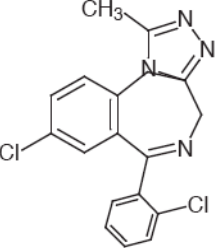
7-nitro-benzodiazépines

clonazépam	flunitrazépam	nitrazépam
		

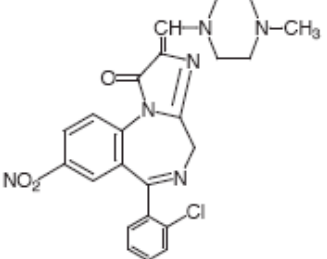
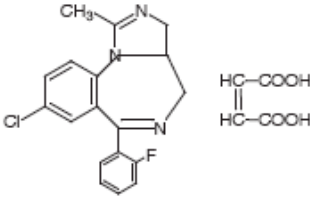
3-hydroxy-benzodiazépines

lorazépam	lormétazepam	oxazépam	témazépam
			

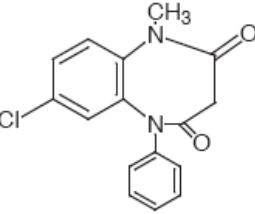
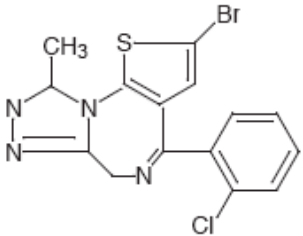
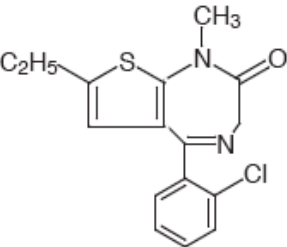
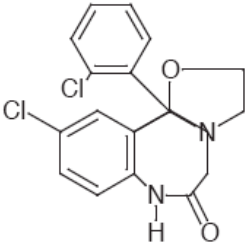
Triazolobenzodiazépines

alprazolam	triazolam
	

Imidazolobenzodiazépines

loprazolam	midazolam
	

Autres structures

<i>1,5-benzodiazépine</i>	<i>1,4-thienodiazépine</i>	<i>1,4-thienodiazépine</i>	<i>4,5-oxacyclopentadiazépine</i>
clobazam	brotizolam	clotiazépam	cloxazolam
			

Les molécules d'un sous-groupe particulier sont métabolisées d'une manière similaire et ont donc une demi-vie comparable (Teboul & Chouinard, 1990). Les 2-keto-benzodiazépines ont une oxydation hépatique lente, des demi-vies longues et un métabolite actif avec un risque d'accumulation. Les 7-nitrobenzodiazépines sont métabolisés par nitroréduction, ont une demi-vie longue, sans métabolite. Les 3-

hydroxy-benzodiazépines ont une glucuronoconjugaison directe, avec des demi-vies intermédiaires. Les triazolobenzodiazépines et imidazolobenzodiazépines ont une demi-vie courte à très courte (Garzone & Kroboth, 1989).

I.1.3. Pharmacocinétique et pharmacodynamie des benzodiazépines

Il existe plusieurs façons de classifier les benzodiazépines (Teboul & Chouinard, 1990; Chouinard, 2004; O'Brien, 2005; Gallanter & Kleber, 2008). Les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de ces médicaments peuvent expliquer leur potentiel d'abus (Martínez-Cano, 1996). En dehors de leurs conditions d'utilisation (durée de prescription et dose prescrite), trois paramètres pharmacologiques des benzodiazépines peuvent jouer un rôle dans la genèse d'une dépendance: la durée d'action, le début de l'action et la puissance de la molécule (Tableau 2).

I.1.3.1. Durée d'action

La durée d'action est fonction des demi-vies α et β qui mesurent respectivement la distribution plasmatique et le temps d'élimination. La classification des benzodiazépines en fonction de leur durée d'action (courte, intermédiaire et longue) se base habituellement sur la demi-vie β , alors qu'elle dépendrait en fait bien plus de la demi-vie α (Teboul & Chouinard, 1990). La durée d'action peut influencer le risque d'abus des benzodiazépines. Les effets de sevrage sont retardés ou limités en cas d'une longue durée d'action, une molécule à courte durée d'action peut produire plus d'effets de sevrage et de rebond. Certaines benzodiazépines sont des bioprécurseurs (« prodrugs ») à l'origine d'un ou plusieurs métabolites actifs dont la demi-vie peut être très longue et qui présentent donc un risque d'accumulation. Les benzodiazépines à absorption et élimination lentes sont plus adéquates dans le traitement de l'anxiété, alors qu'une absorption rapide semble préférable dans le cas de l'insomnie, surtout lors de problèmes d'endormissement (Teboul & Chouinard, 1991).

1.1.3.2. Début de l'action

Le début de l'action après la prise orale est mesuré par la latence du pic plasmatique. L'apparition de l'effet clinique peut être ultrarapide (comme avec le midazolam, utilisé en anesthésie) ou lent (apparition après une heure). Une benzodiazépine résorbée rapidement a tendance à donner beaucoup plus souvent un effet « flash », inducteur d'abus.

1.1.3.3. Puissance

La puissance d'une benzodiazépine se caractérise par son affinité pour le récepteur GABA_A (Ito et al., 1993). Une forte affinité témoignerait d'un plus grand risque de dépendance (Richelson et al., 1991), qui est encore majoré en cas de demi-vie d'élimination brève. Une molécule à demi-vie courte produira donc plus d'effets de rebond et de sevrage, surtout si elle est de forte puissance.

1.1.3.4. Dosages

La conversion des benzodiazépines en dose équivalente de 10 mg de diazépam (DED₁₀) constitue une aide précieuse dans l'instauration d'un sevrage, notamment en cas de prise de plusieurs substances différentes. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a établi une dose quotidienne définie (DQD, ou defined daily dose [DDD], en anglais), qui n'a cependant que peu de valeur clinique, mais qui reste utile dans les études épidémiologiques. Une bonne connaissance des doses thérapeutiques habituelles (DTH) et du dosage thérapeutique maximal (DTM), recommandé uniquement dans des situations cliniques exceptionnelles, permet de reconnaître et de dépister les abus et d'éviter d'atteindre la concentration plasmatique maximale (Tableau 2)

Tableau 2. Caractéristiques des 24 benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques (sur le marché belgo-luxembourgeois entre 1995 et 2006)

Substance active	DED ₁₀	DQD	DTH		DTM	IA	Puissance	Début de l'action (en prise orale)	Durée d'action (y compris métabolites)	Métabolite actif à demi-vie > 48 h
			Min	Max						
Anxiolytiques										
Alprazolam	0,5	1	0,25	4	10 (AP)	2,26	élevée	rapide (15-30 min)	courte (6-24 h)	-
Bromazépam	6	10	3	18	60	1,59	élevée	rapide	courte	-
Clobazam	20	20	10	30	80	2,00	intermédiaire	rapide	longue (> 48 h)	norclobazam (50-100)
Clonazépam	0,5-2	8	0,5	8	20 (E)	0,75	élevée	intermédiaire	intermédiaire (24-48 h)	-
Clorazépate	15-20	20	15	60	90 (E)	1,50	intermédiaire	intermédiaire	longue	nordazépam (36-200)
Clotiazépam	5-10	15	5	15	60	2,07	intermédiaire	rapide	courte	-
Cloxazolam	1-2	9	1	4	12	2,19	intermédiaire	lent (> 60 min)	longue	délorazépam (70-100)
Diazépam	10	10	4	40	variable	1,10	intermédiaire	rapide	longue	nordazépam (36-200)
Kétazolam	15-30	30	15	60	135	0,93	intermédiaire	lent	longue	nordazépam (36-200)
Loflazépate	1-2	2	1	3	4	0,97	intermédiaire	rapide	longue	descarboxyloflazépate (70-120)
Lorazépam	1-2	2,5	1	6	10	1,69	élevée	rapide	courte	-
Nordazépam	10-20	15	5	15	20	0,86	intermédiaire	rapide	longue	-
Oxazépam	20	50	15	120	300	1,34	faible	lent	courte	-
Prazépam	10-20	30	10	60	60	2,32	intermédiaire	lent	longue	nordazépam (36-200)
Tétrazépam	20-50	100	25	150	400	-	faible	rapide	intermédiaire	-
Hypnotiques										
Brotizolam	0,25-0,5	0,25	0,125	0,25	0,5	0,70	élevée	rapide	courte	-
Flunitrazépam	0,5-1	1	0,5	1	2	0,75	élevée	rapide	courte/intermédiaire	-
Flurazépam	15-30	30	15	30	30	0,95	intermédiaire	rapide	longue	desalkylflurazépam (50-160)
Loprazolam	1-2	1	0,5	1	2	1,07	élevée	intermédiaire	intermédiaire	-
Lormetazépam	1-2	1	0,5	2	4	1,05	intermédiaire	rapide	courte	-
Nitrazépam	5-10	5	2,5	10	20	0,86	intermédiaire	rapide	intermédiaire	-
Témazépam	20	20	10	20	40	-	faible	intermédiaire	courte	-
Triazolam	0,25-0,5	0,25	0,125	0,25	0,5	0,56	élevée	rapide	très courte (< 6 heures)	-
Autres										
Midazolam (en IV)	5-7,5	20	2	20	0,35 mg/kg	-	élevée	ultrarapide (< 15 min)	très courte	-

DED₁₀: dose équivalente approximative de 10 mg de diazépam; DQD: dose quotidienne définie, "defined daily dose (DDD)" (OMS); DTH: doses thérapeutiques habituelles; DTM: dosage thérapeutique maximal recommandé exceptionnellement (dans des troubles sévères); AP: attaques de panique; E: épilepsie; IA: index anxiolytique. Sources principales: Martindale (2009) et Micromedex Drugdex. Les dosages sont exprimés en milligrammes (mg); h: heures.

I.1.4. Aspects cliniques

I.1.4.1. Indications médicales

Les benzodiazépines ont, grâce à leurs effets très divers (Tableau 3), un champ d'application très étendu. Elles sont largement utilisées en médecine générale, en psychiatrie, en neurologie, en médecine interne et dans le domaine de l'anesthésie-réanimation.

Tableau 3. Effets des benzodiazépines

Effet	Utilisation clinique
Anxiolytique	Troubles anxieux, états d'agitation, nervosité
Hypnotique	Troubles du sommeil
Myorelaxant	Crampes musculaires, troubles spastiques
Anticonvulsif	Épilepsie, petit mal, accidents cérébraux, sevrage éthylique
Amnésique	Médication préopératoire

Parmi les indications médicales des benzodiazépines figurent les états d'anxiété aigus, les attaques de panique, le trouble d'anxiété généralisée (TAG), les problèmes de sommeil, les contractures musculaires et la spasticité (benzodiazépines myorelaxantes), les états de mal épileptique, les convulsions fébriles (chez l'enfant), le tétanos, l'éclampsie, la prémédication opératoire, l'anesthésie générale, la sédation et le traitement du sevrage (notamment éthylique). Elles sont encore utilisées comme médication adjuvante: en association avec les antidépresseurs dans les dépressions anxieuses et en association avec les neuroleptiques dans les agitations psychotiques.

En dehors de ces indications très précises, les benzodiazépines sont souvent prescrites pour des indications plus floues, telles que « mal-être », « mal de vivre », « états de stress », etc. On conçoit aisément que de telles prescriptions « de confort » ne sont pas toujours indiquées.

1.1.4.2. Classification clinique

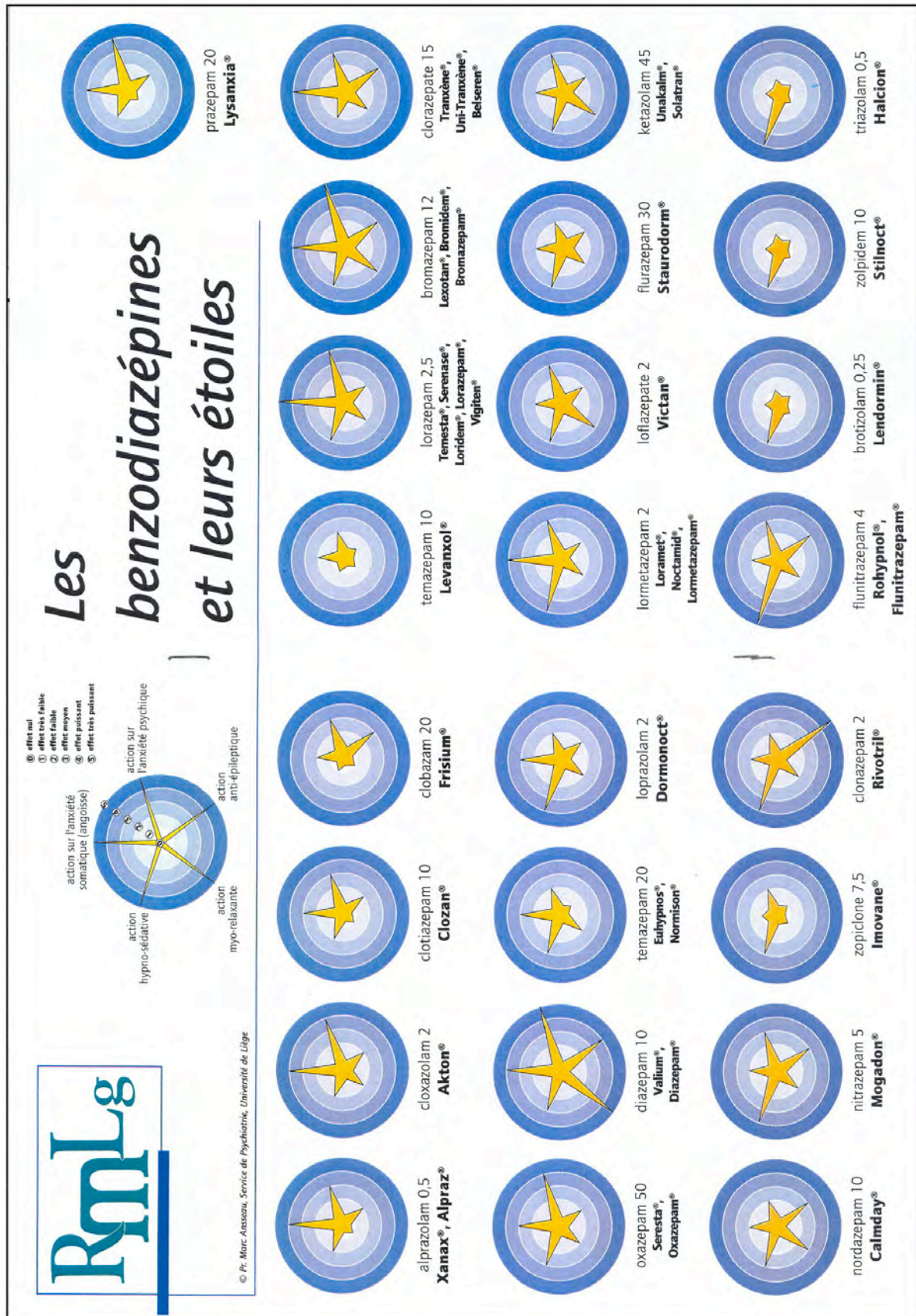
On distingue habituellement entre benzodiazépines anxiolytiques et benzodiazépines hypnotiques (Tableau 2), mais il ne faut pas perdre de vue que toute benzodiazépine considérée anxiolytique peut acquérir des propriétés hypnotiques, et que les benzodiazépines ont aussi des actions myorelaxantes et anticonvulsives. Une molécule fortement myorelaxante est recommandée dans les troubles spasmodiques, une benzodiazépine à effet anticonvulsif sera utilisée dans le cadre de l'épilepsie. Les benzodiazépines plus hypnotiques seront utilisées dans les troubles du sommeil, les benzodiazépines plus anxiolytiques dans les troubles anxieux.

Afin de permettre la visualisation rapide de ces différences cliniques, des chercheurs liégeois ont mis au point un modèle « en étoile » (Ansseau et al., 1984; Ansseau, 1996), évaluant cinq paramètres (Tableau 4 & Figure 3). Le modèle en étoile a été choisi dans la mesure où il est le plus informatif car à la fois simple et clair. Cette représentation graphique a permis de mettre en évidence des différences cliniques nettes entre les différentes benzodiazépines.

Tableau 4. Paramètres du modèle « en étoile »

Action:	Effet:
1. sur l'anxiété somatique (angoisse)	0 = nul
2. sur l'anxiété psychique	1 = très faible
3. antiépileptique	2 = faible
4. myorelaxante	3 = moyen
5. hypno-sédative	4 = puissant
	5 = très puissant

Figure 3. Modèle « en étoile » des benzodiazépines



Néanmoins, le problème majeur du modèle « en étoile » est la contribution de la dose représentée à cette physionomie clinique. Les auteurs ont en effet arbitrairement choisi de représenter l'action d'une dose unique de benzodiazépine correspondant au dosage le plus élevé des formes orales commercialisées en Belgique. Or, il paraît évident qu'un dosage puissant obtienne des cotes plus élevées aux divers paramètres d'activité qu'un dosage faible. C'est pourquoi, les auteurs du modèle « en étoile » ont défini un paramètre plus indépendant de la dose représentée: l'index anxiolytique (Ansseau, 2004). Celui-ci correspond à la somme des effets anti-angoisse et anti-anxiété divisée par la somme des effets hypno-sédatifs et myorelaxants. Cet index apprécie la spécificité anxiolytique de la molécule, un index élevé correspondant à des effets anxiolytiques dominant les effets sédatifs et myorelaxants. Un index anxiolytique élevé sera particulièrement recommandé lorsque l'on désire obtenir un effet anxiolytique avec le minimum d'effets indésirables. L'index anxiolytique (IA) des benzodiazépines figure dans le tableau 2.

I.2. Problèmes d'addictions aux benzodiazépines

Les benzodiazépines sont le plus souvent bien supportées, et leur seuil toxique est très éloigné de leur seuil thérapeutique. Leur usage peut cependant être à l'origine de plusieurs problèmes, et cela en fonction de la dose et de la durée de la prise, de la sensibilité individuelle, ainsi que de leurs différentes caractéristiques que nous venons de citer. On observe une relation importante entre le dosage et la durée de la consommation et le risque de l'apparition d'une dépendance physique (Kan et al., 2004).

Un certain degré de confusion persiste cependant quant aux concepts de base dans la plupart des études portant sur l'utilisation de benzodiazépines (Miller & Mahler, 1991). Il existe par exemple des différences dans les définitions de la toxicomanie dans la littérature médicale: elle est décrite comme une perte de contrôle sur l'utilisation de substances ou la recherche compulsive et la prise d'un médicament en dépit de ses conséquences négatives ou dangereuses. La dépendance est parfois utilisée comme synonyme de dépendance psychologique, et elle implique l'usage non médical d'une molécule et son utilisation à des fins de plaisir. Un rappel des concepts de base et une classification de la consommation des benzodiazépines selon des catégories d'usage sont donc utiles.

I.2.1. Concepts de base

L'intoxication (F13.0, CIM-10; 292.89, DSM-IV-TR) est l'état de se trouver en état d'ébriété à la suite d'une consommation excessive d'une substance et est associée à des symptômes propres à la substance (OMS, 1994; APA, 2003).

Le « mésusage » se réfère à l'utilisation inappropriée d'une substance, comme la prise en grandes quantités ou pendant une période plus longue que recommandée. L'« abus » (305.40, DSM-IV-TR) est un modèle inadapté de consommation de la substance, utilisée en dehors des normes standard, et qui conduit à des conséquences sociales, des conflits interpersonnels, ou à des problèmes judiciaires. L'« usage nocif » (F13.1, CIM-10) est un

modèle de consommation de substances psychoactives qui cause des dommages à la santé physique ou mentale. La « dépendance physique » est une adaptation physiologique nécessaire pour maintenir l'utilisation de la substance, un effet de tolérance et de sevrage ou les deux. La dépendance physique ne doit pas être confondue avec le syndrome de dépendance aux sédatifs, hypnotiques ou anxiolytiques tel que défini par les classifications des troubles psychiatriques (F13.2, CIM-10; 304.10, DSM-IV-TR), même si elle coexiste fréquemment. Le « trouble d'utilisation de substance » remplace, dans le DSM-V, les diagnostics d'« abus de substance » et de « dépendance à une substance » du DSM-IV.

Le terme « addiction » est ambigu dans la littérature: il est décrit soit en tant que perte de contrôle de l'utilisation de la substance, soit en tant que recherche compulsive de la substance et de sa prise malgré les effets négatifs et dangereux. Le mot « addiction » est parfois également utilisé en tant que synonyme d'une dépendance psychologique, avec utilisation non médicale, pour le plaisir (Salzman, 1998; Ries et al., 2009).

Le « craving » est un désir intense ou anormal ou la nostalgie de la substance. On parle de « tolérance » lors d'une diminution de l'effet du médicament à la même dose administrée, de sorte que des doses plus élevées sont nécessaires pour obtenir le même effet.

Le « sevrage » (F13.3, CIM-10; 292.0, DSM-IV-TR) est un état de symptômes physiques et psychologiques douloureux, parfois spécifique à la substance, après arrêt du médicament.

I.2.2. Catégories d'usage

On peut tenter une classification de la consommation de benzodiazépines en catégories autour des termes « usage » et « mésusage », telle que la Société Française d'Alcoologie l'a proposée dans le cadre des conduites d'alcoolisation (SFA, 2001). Le terme « usage » serait alors l'usage simple du médicament qui se situe dans les indications médicales, les durées et les doses recommandées, alors que le « mésusage » caractérise le dépassement des doses ou des durées, ou l'utilisation à d'autres fins que médicales.

1.2.2.1. Non-usage

Les non-consommateurs de benzodiazépines sont soit ceux qui n'ont jamais pris ce type de médicament, soit ceux qui ont arrêté d'en prendre. On parlera alors de non-usage primaire, respectivement secondaire. Le non-usage secondaire inclut l'abstinence après un antécédent de mésusage.

1.2.2.2. Usage (simple)

On peut considérer qu'une consommation modérée de benzodiazépines à dosage thérapeutique ne pose pas de problème si elle reste confinée à des limites de durée d'utilisation: on parlera alors d'un usage simple. La durée maximale recommandée pour la prescription et la délivrance varie entre 4 semaines pour les benzodiazépines hypnotiques et 12 semaines pour les benzodiazépines anxiolytiques.

Certaines benzodiazépines sont cependant parfois soumises à des réglementations plus strictes (exemple: 4 semaines pour le clorazépate et 2 semaines pour le triazolam), d'autres (comme le flunitrazépam) sont considérées comme des stupéfiants. Dans certains pays, il est même recommandé de réduire la durée de prescription maximale à seulement 1 mois pour toutes les benzodiazépines. Dans d'autres encore, les benzodiazépines sont intégralement classées comme stupéfiants (Chung, 1997).

Environ deux tiers des sujets consommateurs de benzodiazépines sont des usagers simples (Holzbach et al., 2010). Si la consommation de benzodiazépines est prolongée, si elle est associée à des risques potentiels et/ou si elle induit des dommages psychiques ou physiques, il faut la qualifier de mésusage.

1.2.2.3. Usage à risque

La grande majorité des consommateurs chroniques de benzodiazépines ne dépassent pas les doses recommandées. Mais comme ces molécules ont peu d'effets secondaires, on banalise fréquemment leur usage prolongé, qui doit cependant être toujours considéré comme un usage à risque, car il expose le consommateur au risque de dépendance, à des conséquences psychiques et/ou physiques et à une mortalité plus

élevée (Belleville, 2010). Une consommation de courte durée dépassant le seuil thérapeutique est parfois médicalement indiquée, mais peut s'avérer dangereuse et nécessite donc un suivi médical adéquat.

Les effets secondaires directs les plus fréquents des benzodiazépines sont la somnolence et la diminution de la vigilance (avec une moindre aptitude à conduire, surtout le soir ou la nuit, ou à utiliser des machines), la dysarthrie et enfin l'ataxie qui risque d'entraîner des chutes. La consommation de benzodiazépines peut encore provoquer des troubles de la concentration et de la mémoire (Barker et al., 2004). On a rapporté, même à doses thérapeutiques, des amnésies antérogrades, à l'origine de comportements inappropriés et donc potentiellement dangereux, en particulier avec le triazolam (Anseau et al., 1992).

Rappelons aussi que les benzodiazépines peuvent provoquer une baisse de la libido, une indifférence affective et qu'elles peuvent masquer un état dépressif. Tout patient consommant des benzodiazépines dans des situations potentiellement dangereuses ou malgré un risque individuel particulier doit donc être considéré comme un sujet à risque. La triade classique associant indifférence affective, déficits cognitifs et mnésiques ainsi que faiblesse corporelle générale peut se rencontrer même en cas de consommation à dosage thérapeutique (Holzbach, 2005). Si la prise se prolonge, ces suites peuvent s'accroître et c'est bien cette situation-là qui constitue le problème majeur d'une prise chronique. Un dosage élevé, associé à cette prise prolongée, ne fait bien évidemment qu'aggraver ce processus, surtout en présence de prise concomitante d'alcool (Stewart & Westra, 2002).

1.2.2.4. Usage nocif

L'usage de benzodiazépines peut être dangereux en cas de déficits moteurs ou de troubles de la vigilance. Les contre-indications relatives à leur prescription en ce domaine sont la myasthénie, les apnées du sommeil et la détérioration intellectuelle.

Comme pour la plupart des médicaments, les benzodiazépines sont à éviter durant la grossesse et l'allaitement. Si la prescription s'avère impérative, on veille à donner des doses faibles, fractionnées à raison d'au moins trois prises par jour, et on préfère des molécules anciennes, en évitant les trois premiers mois de la grossesse. L'insuffisance

respiratoire, tant aiguë que chronique, est une contre-indication absolue, les benzodiazépines ayant un effet dépressogène au niveau du système nerveux central et notamment du centre respiratoire. La consommation concomitante de benzodiazépines avec d'autres médicaments ou substances déprimant le système nerveux central, tels que l'alcool, la méthadone et certains neuroleptiques comme la clozapine et la loxapine, constitue également un usage nocif potentiel, car l'effet sédatif est alors potentialisé et risque d'être létal à forte dose (Teboul & Chouinard, 1990; Teboul & Chouinard, 1991). L'intoxication aiguë par les benzodiazépines (Tableau 5) (OMS, 1994), que ce soit dans un but suicidaire ou autre, expose (surtout lors de la prise concomitante avec de l'alcool) à des complications telles que traumatismes, fausses routes avec inhalation de vomissements, delirium, coma et convulsions.

Tableau 5. Intoxication aiguë à des sédatifs ou à des hypnotiques (F13.0, CIM-10)

A. Critères généraux:

G1. Preuves manifestes concernant l'utilisation récente d'une ou de plusieurs substances psychoactives à des doses suffisantes pour entraîner une intoxication.

G2. Présence de signes ou de symptômes d'une intoxication, correspondant aux effets provoqués par une ou plusieurs substances données, selon les indications données plus bas, et d'une sévérité suffisante pour produire une altération cliniquement significative de l'état de conscience, des fonctions cognitives, des perceptions, des affects ou du comportement.

G3. Ne peut pas être attribué à une affection somatique sans rapport avec l'utilisation d'une substance psychoactive, et ne peut pas être mieux expliqué par un autre trouble mental ou un autre trouble du comportement.

B. Critères spécifiques aux sédatifs et aux hypnotiques:

Troubles du comportement, comme en témoigne la présence d'au moins l'un des éléments suivants:

- (1) euphorie et désinhibition;
- (2) apathie et sédation;
- (3) méchanceté ou agressivité;
- (4) labilité de l'humeur;
- (5) altération de l'attention;
- (6) amnésie antérograde;
- (7) altération des performances psychomotrices;
- (8) interférence avec le fonctionnement personnel.

C. Au moins l'un des signes suivants:

- (1) démarche ébrieuse;
- (2) difficulté à se maintenir debout;
- (3) discours bredouillant;
- (4) nystagmus;
- (5) abaissement de l'état de conscience (par exemple stupeur, coma);
- (6) lésions érythémateuses de la peau ou ampoules.

Commentaires: Une intoxication sévère à des sédatifs ou à des hypnotiques peut s'accompagner d'une hypotension, d'une hypothermie, et d'une dépression du réflexe de déglutition.

Ont été décrites enfin des réactions paradoxales extrêmement dangereuses (type « ivresse pathologique ») avec agitation clastique, désinhibition comportementale et agressivité, à l'origine souvent d'actes hétéro- et/ou auto-agressifs. Ces réactions surviendraient essentiellement chez des personnalités dites pathologiques (antisociale ou « borderline »), et plus particulièrement à l'occasion d'un usage toxicomane ou abusif (Michel & Lang, 2003).

1.2.2.5. Abus

Toute absorption chronique ne constitue pas forcément un abus. Dans la plupart des cas, ces patients ne considèrent pas leur consommation comme problématique, car elle reste confinée aux doses thérapeutiques. Aussi se garde-t-on de qualifier d'abus toute utilisation chronique, tant qu'il n'y a ni effet de tolérance thérapeutique, ni autre effet nocif évident. On parle cependant d'abus, au sens notamment du trouble 305.40 du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, quatrième version, texte révisé (DSM-IV-TR) (APA, 2003), en cas de détournement des benzodiazépines de leurs indications thérapeutiques. Les benzodiazépines sont en effet parfois utilisées dans un but toxicomane à la recherche d'un effet euphorisant, d'un effet de « descente » après la prise de substances psychostimulantes comme la cocaïne et les amphétamines, ou encore d'un effet de potentialisation des opiacés, y compris la méthadone (O'Brien, 2005). La recherche d'un abus, voire d'une dépendance, se fonde sur des signes directs et indirects tels que (Laux & König, 1989; Linsen et al., 1995):

- la demande de prescriptions répétitives à un ou plusieurs médecins;
- la simulation de symptômes en vue d'obtenir une prescription;
- l'approvisionnement par l'intermédiaire de tiers, par des fournisseurs étrangers, par Internet, etc.;
- l'obtention d'ordonnances par des moyens frauduleux, vols ou falsifications;
- l'utilisation de doses plus importantes que celles prescrites par le médecin;
- un revirement de l'effet (utilisation d'hypnotiques pour être plus éveillé);

- l'apparition d'un effet paradoxal tel qu'agitation psychomotrice, ivresse pathologique, etc.;
- la survenue de conséquences psychiques néfastes, telles qu'états euphorisants, dysphoriques ou dépressifs, émoussement affectif, perte du sens critique, etc.;
- troubles de la mémoire, de l'attention et de la concentration, amnésie et désorientation;
- intoxications précoces et inexplicables avec des signes progressifs typiques d'ataxie, de dysarthrie, de nystagmus, etc.;
- une perte d'appétit;
- des signes de négligence de l'hygiène corporelle.

Un problème médicolegal particulier se pose par la prise à son insu de benzodiazépines (administrées par autrui), et qui se retrouve dans des actes criminels, comme les viols ("date rape drug") (LeBeau & Mozayani, 2001), ou dans des états pathologiques, comme le syndrome de Münchhausen et le syndrome de Münchhausen « by proxy », avec auto- ou hétéro-administration de benzodiazépines (Valentine et al., 1997).

1.2.2.6. Usage avec dépendance

La prescription initiale d'une benzodiazépine conduit, dans environ un tiers des cas, à une consommation qui se prolonge au-delà de la durée recommandée de 1 mois (hypnotiques) ou de 3 mois (anxiolytiques), et expose donc le patient au risque de la dépendance. L'immense majorité des consommateurs chroniques ne dépasse cependant jamais la dose thérapeutique maximale et se limite à un seul médecin-prescripteur. Le passage à des doses plus élevées existe certes, mais il est rare. Il s'agit, dès lors, dans cet usage avec dépendance, de différencier plusieurs phénomènes qui sont caractéristiques des benzodiazépines.

I.2.2.6.1. Effets rebonds

L'arrêt brutal (et même graduel) d'une benzodiazépine, que ce soit après une utilisation brève ou prolongée, peut induire des effets rebonds avec une réapparition, pendant quelques jours, des troubles du sommeil (Kales et al., 1978; Kales et al., 1983a) et de l'anxiété (Chouinard et al., 1983; Kales et al., 1983b; Fontaine et al., 1984). Ces effets peuvent se manifester indépendamment de la dose ingérée par le patient. Cette réapparition des symptômes initiaux n'est d'ailleurs pas propre aux benzodiazépines et elle se rencontre également lors de l'arrêt d'autres médicaments, comme par exemple la zopiclone, le zolpidem, les amphétamines et certains antidépresseurs (Dallal & Chouinard, 1998). Ce phénomène de rebond ne constitue pas une preuve suffisante d'une dépendance physique. Il favorise cependant la prise prolongée et chronique du médicament et, partant, la dépendance. Devant la réapparition des symptômes, le patient se convainc, en effet, d'avoir encore et toujours besoin de son médicament (Schneider-Helmet, 1988; Chouinard, 2004).

I.2.2.6.2. La « dépendance à dosage faible »

Devant l'apparition sporadique d'un syndrome de sevrage, parfois sévère, après l'arrêt brusque de benzodiazépines, même prises à doses thérapeutiques, un diagnostic de « dépendance à dosage faible » ("low-dose dependency") a été proposé (Rickels et al., 1986). Il est censé tenir compte de ce problème très particulier aux benzodiazépines, qui ne se rencontre, avec une telle fréquence, chez aucune autre molécule. Ce concept reste cependant controversé, car il ne remplit pas, le plus souvent, les autres critères nécessaires au diagnostic de dépendance selon la CIM-10 ou le DSM-IV-TR. De plus, il est pratiquement impossible de poser ce diagnostic avant l'arrêt du traitement. Il n'empêche que ces patients, qui constitueraient environ 50% des usagers chroniques (Ashton, 2005), n'en développent pas moins souvent une dépendance physique certaine, s'exposant ainsi à un risque vital, de convulsions ou de delirium, lors de l'arrêt brusque de la molécule (Kripke, 2000).

I.2.2.6.3. La dépendance à haut dosage

Le développement d'une tolérance est un indéniable signe d'alarme d'un possible passage vers le syndrome de dépendance. Rappelons que la tolérance est définie par l'obligation d'augmenter progressivement la dose d'une substance pour arriver à un même effet thérapeutique. S'y ajoute le "craving" (Mol et al., 2003), c'est-à-dire l'envie irrésistible de s'administrer la substance addictogène.

La tolérance s'installe plus rapidement pour les effets hypnotiques que pour les effets anxiolytiques. Avec les benzodiazépines, ce phénomène est plus rare qu'avec d'autres substances addictogènes, mais il n'empêche que les doses de benzodiazépines avalées peuvent être parfois spectaculaires. À ce jour, nous n'avons cependant pas d'arguments pour affirmer que la prise chronique de benzodiazépines conduise régulièrement à une escalade des doses. Si la dépendance à haut dosage reste donc rare, elle n'en est pas moins préoccupante (Soumerai et al., 2003): elle toucherait environ 5% des consommateurs de benzodiazépines, respectivement 1% de la population générale. On estime généralement que les sujets ayant développé une dépendance prémorbide à une autre substance, telle que alcool ou opiacés, présentent un risque plus important, ce qui justifie les recommandations de ne pas prescrire de benzodiazépines à ce type de malades.

I.3. Le sevrage des benzodiazépines

I.3.1. Quand prescrire?

Avant toute prescription d'une benzodiazépine, il faut procéder à un examen médical approfondi pour établir la nécessité du traitement et en fixer les indications précises. On prescrira une dose minimale efficace sur une période aussi brève que possible, tout en interrompant les traitements inutiles. Pendant le traitement, le patient ne devra consommer ni alcool, ni toute autre médicament psychotrope susceptible d'engendrer des interactions avec les benzodiazépines. Il ne faut pas oublier d'informer du risque d'accident chez les conducteurs (notamment durant la nuit) et utilisateurs de machines (ONU, 2001). Le médecin prescripteur évoquera également la possibilité d'une dépendance en cas de prise prolongée.

En raison du risque d'un mésusage des benzodiazépines et de l'existence de traitements alternatifs, la prescription d'une benzodiazépine ne constitue ni le traitement de première intention, ni le traitement de fond d'un trouble anxieux. Il ne faut notamment pas perdre de vue le bénéfice des approches psychothérapeutiques, qu'elles soient d'inspiration psychanalytique ou cognitivo-comportementale. Il faut systématiquement rechercher des symptômes de dépression, qui existent souvent en comorbidité. Si une benzodiazépine est proposée dans le cadre d'un problème anxieux, la prescription doit en respecter les doses et la durée recommandées (AFSSAPS, 2001; CBIP, 2002). Devant une insomnie, il faut là encore suivre une démarche diagnostique stricte et rigoureuse, afin de soigner la cause primaire, si elle est identifiable. La prise en charge sera initialement non-médicamenteuse et comprendra des règles hygiéno-diététiques, des informations sur le sommeil, l'identification des facteurs de stress et une réévaluation périodique. Un traitement par sédatifs ne sera envisagé que pour soulager des répercussions diurnes, ainsi que dans les cas d'insomnie aiguë sévère. Il doit être le plus bref possible (HAS, 2006; Declercq et al., 2006, Ministère de la Santé, 2011). Une prescription initiale peut conduire à une utilisation prolongée dans environ un tiers des

patients, et il faut donc être vigilant à arrêter une benzodiazépine prescrite lors d'une hospitalisation quand le patient quitte l'hôpital (Bell et al., 2007).

Il n'est donc généralement pas recommandé d'utiliser les benzodiazépines de façon prolongée, hormis les exceptions suivantes, dans lesquelles on prescrira les doses les plus faibles possibles (Collège des Médecins du Québec, 1997/1998):

- l'anxiété généralisée (rebelle à d'autres thérapies);
- les états de panique (rebelles à d'autres thérapies);
- l'insomnie chronique (rebelle à d'autres thérapies et sans évidence d'apnées du sommeil);
- les états psychotiques et démentiels (recherche d'un effet sédatif ou diminution d'une akathisie);
- le trouble affectif bipolaire (clonazépam);
- l'épilepsie (clonazépam, nitrazépam);
- le traitement d'une accoutumance demeurant symptomatique après des essais sérieux mais infructueux de sevrage (La littérature estime le taux de succès d'un sevrage à environ 70%).

En neurologie, la parasomnie du sommeil paradoxal, les impatiences musculaires de l'éveil et les mouvements périodiques des jambes au cours du sommeil ("restless legs") peuvent parfois nécessiter un traitement prolongé au clonazépam. Dans tous les cas, le clinicien sera attentif au développement d'une tolérance pour éviter une dépendance à haut dosage.

I.3.2. Quand sevrer?

L'idéal est bien sûr de prévoir l'arrêt d'une benzodiazépine dès son instauration et de s'interroger, à chaque renouvellement d'ordonnance, sur la persistance de l'indication et sur l'éventuelle apparition d'une tolérance thérapeutique, voire d'une dépendance. Dans le cadre d'une consommation à long terme, on fournira au patient des brochures d'information (CePT, 2010/2013; SPF Santé Publique, 2009/2011/2014), de la littérature appropriée (Lemoine, 1999), éventuellement un questionnaire d'auto-évaluation (comme par exemple le BenDep-SQR ou l'échelle cognitive d'attachement aux benzodiazépines, ECAB). On lui enverra, le cas échéant, une lettre (Cormack et al., 1994; Gorgels et al., 2006), et on pourra lui proposer des programmes thérapeutiques alternatifs pour gérer le stress, l'anxiété et les troubles du sommeil (SPF Santé Publique, 2005). Toutes ces précautions peuvent avoir un effet positif sur la motivation d'arrêt. Il faut cependant garder à l'esprit que jusqu'à deux tiers des consommateurs chroniques refusent de faire une pause médicamenteuse (Linden et al., 1998).

S'il paraît évident qu'il faut proposer un sevrage aux patients présentant une dépendance à haut dosage, la question du sevrage dans le cas d'une consommation de doses faibles ou moyennes reste plus controversée (Chevalier et al., 2009). Le clinicien fera, dans ces cas, une analyse « coût/bénéfice » et repérera les risques liés à la consommation: Existe-t-il une aggravation de l'état de santé général (par exemple une apparition de troubles respiratoires)? Est-ce que le patient présente de la dysphorie ou une indifférence affective? Souffre-t-il de déficits cognitifs? Utilise-t-il la molécule dans des situations dangereuses? La molécule est-elle toujours efficace ou produit-elle un effet inverse? Est-ce qu'un éventuel trouble psychique ou physique associé ne pourrait pas être traité plus efficacement d'une autre manière? L'âge du patient et son état général constituent-ils des facteurs de risque? On évaluera les chances de réussite du traitement en analysant l'attachement du patient à son traitement et sa motivation d'initier un sevrage (Cook et al., 2007). Il faut éviter un arrêt forcé: les rechutes sont très fréquentes et peuvent être à l'origine de décès par surdose si le patient reprend directement la même quantité qu'avant le sevrage. Pour aider le patient à s'engager dans un sevrage, le clinicien peut recourir à des entretiens de motivation (Miller & Rollnick, 2006).

I.3.3. Comment sevrer?

Diminuer sa consommation constitue déjà un résultat appréciable, mais le but de la thérapie restera, dans la mesure du possible, l'arrêt complet de la prise de benzodiazépines. Cet arrêt sera progressif et le patient fera l'objet d'un suivi rapproché durant toute la période de sevrage. Le clinicien l'informerá des symptômes de rebond qui risquent de se présenter et prendra bien soin de les distinguer des symptômes de sevrage proprement dits (Tableau 6) (OMS, 1994; Chouinard, 2004). On utilisera avec profit le "Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire" (Tableau 7) (Tyrer et al., 1990; HAS, 2007), ou la "Physician Symptom Checklist" (Rickels et al., 2008) pour suivre et quantifier la symptomatologie.

Tableau 6. Syndrome de sevrage aux sédatifs ou aux hypnotiques (F13.3, CIM-10)

A. Répond aux critères généraux d'un syndrome de sevrage

B. Au moins trois des signes suivants:

- (1) tremblements des mains tendues, de la langue ou des paupières;
 - (2) nausées ou vomissements;
 - (3) tachycardie;
 - (4) hypotension orthostatique;
 - (5) agitation psychomotrice;
 - (6) céphalées;
 - (7) insomnie;
 - (8) malaise ou état de faiblesse;
 - (9) hallucinations ou illusions transitoires (visuelles, tactiles ou auditives);
 - (10) mode de pensée persécutoire;
 - (11) crises convulsives de type grand mal.
-

Tableau 7. "Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire" (Tyrer et al., 1990)

Items
1. Sensation d'irréalité
2. Hypersensibilité au bruit
3. Hypersensibilité à la lumière
4. Hypersensibilité aux odeurs
5. Hypersensibilité au toucher
6. Goût particulier ou bizarre dans la bouche
7. Douleurs musculaires
8. Crispations musculaires
9. Tremblements
10. Picotements dans les mains, bras ou jambes
11. Vertiges
12. Sensations de perte de connaissance
13. Sentiment d'être malade, nausées
14. Sentiments dépressifs
15. Douleurs oculaires
16. Impression que les objets environnants bougent
17. Voir ou entendre des choses qui n'existent pas (hallucinations)
18. Incapacité de contrôler ses mouvements
19. Perte de mémoire
20. Perte d'appétit
Score total:
Nouveaux symptômes (décrire ci-dessous):
Chaque item « Non » est coté « 0 »; « Oui modéré » est coté « 1 » et « oui, sévère » est coté « 2 ».
Le score total est de 40 points. Le questionnaire est donné au patient après un entretien mettant en avant qu'il est concerné par des problèmes de sevrage. Il est complété par le patient en présence de l'examineur qui peut l'aider dans l'explication de certains items.

Il est primordial de traiter et de stabiliser toute comorbidité psychiatrique ou somatique avant le début du sevrage. Le patient ne devra pas présenter de trouble psychique aigu. Des traitements alternatifs de l'anxiété, comme par exemple les antidépresseurs, doivent être initiés plusieurs semaines avant le sevrage et être continués durant toute cette période, voire au-delà. Une non-benzodiazépine, par exemple la mélatonine (Olde Rickert, 2001; Peles et al., 2007), peut être utile comme substitution médicamenteuse chez les patients présentant des insomnies de rebond majeures, mais ne devrait pas être prescrite systématiquement, car son efficacité est controversée. Certains auteurs évoquent l'intérêt qu'il y a à préinstaurer un antiépileptique à dose habituelle pour juguler certains signes de sevrage, pour éviter les crises épileptiques chez des sujets à risque et pour prévenir les rechutes (Denis et al.,

2006). Dans la plupart des cas, le sevrage se fera cependant sans prise médicamenteuse autre qu'une benzodiazépine (Lemoine & Poloméni, 2007).

Le sevrage « protégé », c'est-à-dire une diminution très progressive de la dose, reste la méthode la plus efficace de sevrage (Voshaar et al., 2006). Il se fait dans tous les cas avec un soutien psychologique, voire psychothérapeutique, en groupe ou en individuel, ce qui, d'une part, augmente les chances de réussite par rapport au sevrage dégressif isolé et, d'autre part, favorise le maintien de l'abstinence (Gosselin, 2006; Parr, 2009). L'approche psychothérapeutique fait, selon les cas, appel à des composantes éducatives, aux techniques de relaxation et de restructuration cognitive, ainsi qu'à l'écoute d'inspiration psychanalytique pour démasquer un éventuel sens du symptôme. Elle aide à cibler le trouble psychiatrique sous-jacent et calme les appréhensions liées à l'arrêt du traitement.

Dans la plupart des cas, le sevrage se fera en ambulatoire (Lader et al., 2009), sous supervision médicale étroite, éventuellement en y associant une tierce personne, par exemple un membre de la famille, qui puisse superviser le calendrier de réduction des doses. Le sevrage hospitalier sera préféré chez des patients présentant une co-dépendance (alcool, drogues licites et illicites), un risque d'épilepsie ou de delirium, ou encore des antécédents d'échec lors de sevrages ambulatoires. L'hôpital fournira enfin un cadre rassurant au patient quand les conditions d'un sevrage en ambulatoire sont mauvaises (solitude, entourage pathogène, absence de domicile fixe, etc.).

Il est en principe possible (et souvent préférable) de faire le sevrage avec la même molécule que celle initialement prise par le patient. Cependant, dans le cas d'utilisation d'une benzodiazépine à durée d'action courte ou de molécules multiples, on conseille de passer à une benzodiazépine de demi-vie moyenne ou longue dont le dosage initial sera calculé à l'aide d'un tableau d'équivalence (Tableau 2) et adapté en fonction de la clinique. Pour le sevrage des personnes âgées on aura recours à des molécules à durée d'action intermédiaire, sans métabolite actif à demi-vie très longue. Actuellement, certains auteurs recommandent d'ailleurs ces molécules pour tous les sevrages (Holzbach, 2000; Holzbach, 2010). Pour éviter des variations trop importantes du taux plasmatique, il convient de répartir la dose quotidienne sur deux à quatre prises. Cela vaut aussi pour les patients qui avaient une seule prise, nocturne, par jour: on leur conseillera de prendre au moins un tiers ou un quart de leur dose le matin. On veillera

donc à choisir une molécule facilement fractionnable (comme le clonazépam ou l'oxazépam) lors du passage à une seule benzodiazépine. On aurait tort de se priver du bénéfice de la recherche de ce qu'on pourrait appeler un « effet placebo galénique »: à un sujet anxieux de prendre trop de médicaments on prescrira ainsi p. ex. 2 fois $\frac{1}{2}$ comprimé à 1 mg alors qu'un patient « gourmand » se verra plutôt proposer la prise de 2 fois 2 comprimés à 0,25 mg. Cette approche peut servir aussi bien pour le sevrage que pour le traitement initial.

La diminution de la dose se fera progressivement, de 10% à 25% par semaine (Tableau 8). L'idéal serait d'étaler le sevrage sur une période allant de 6 à 8 semaines. Mais il faut garder à l'esprit que plus la dose et la durée du traitement auront été élevées, plus le sevrage sera lent, et il pourra même, chez certains patients, s'étendre sur plusieurs mois. L'approche par étapes ou paliers, où le patient participe activement aux décisions, est utile, à la fois pour réduire les symptômes de sevrage, pour calmer l'anxiété et pour réduire les risques de mauvaise compliance et, partant, d'automédication. Le rythme de la réduction sera réduit en fin de sevrage. En milieu hospitalier, le sevrage se fera là encore de manière dégressive, mais il sera plus rapide, de l'ordre de 3 à 6 semaines. Dans tous les cas de figure, des symptômes de sevrage, qui se feront de plus en plus discrets, pourront s'observer jusqu'à 3 mois après l'arrêt, ceci chez environ un quart des patients.

Afin de prévenir les rechutes, il est utile d'informer le patient des dénominations commerciales et des principes actifs des différentes benzodiazépines (et substances apparentées) qui se trouvent sur le marché. Il faut veiller, en effet, à éviter de nouvelles prescriptions de substances similaires. En médecine générale, comme en gériatrie, 60% des patients sevrés restent abstinents deux à trois mois après l'arrêt du traitement (Morin et al., 2004; Voshaar et al., 2003). Le maintien à long terme de l'abstinence est plus faible (de l'ordre de 13% à 27%) en cas d'une dépendance à haut dosage ou d'une dépendance associée, p. ex. à l'alcool (Vorma et al., 2002).

Tableau 8. Sevrage des benzodiazépines. En résumé.

-
- 1 Traiter et stabiliser préalablement toute comorbidité psychique ou physique.
 2. Informer sur le principe du sevrage dégressif en ambulatoire, sur les symptômes de rebond et de sevrage. Proposer un sevrage en milieu hospitalier en cas de co-dépendance, de risque d'épilepsie ou de multiples échecs précédents de sevrages ambulatoires.
 3. Proposer toujours une prise en charge psychothérapeutique adjuvante s'inspirant, selon les cas, d'une démarche cognitivo-comportementale, psychanalytique, voire, le cas échéant, systémique et/ou de support.
 4. Associer éventuellement des médications adjuvantes:
 - des antidépresseurs dans les troubles anxio-dépressifs;
 - des somnifères ne comportant pas de risque de dépendance pour pallier temporairement aux troubles de sommeil rebond;
 - un antiépileptique à dose habituelle pour éviter les convulsions et prévenir les rechutes;
 - des bêtabloquants, des antispasmodiques, etc. afin de traiter les symptômes qui génèrent du sevrage.
 5. Prendre le relais par une seule benzodiazépine à durée d'action intermédiaire sans métabolite à demi-vie longue (afin d'éviter un risque d'accumulation) ou, en cas de dose initiale peu élevée, à durée d'action longue, facilement fractionnable, en utilisant un tableau d'équivalence.
 6. Répartir les doses sur 2 à 4 prises quotidiennes.
 7. Organiser un sevrage dégressif avec vitesse de réduction décroissante à fur et à mesure qu'on se rapproche de la fin du sevrage. Nous donnons ci-dessous quelques exemples de schémas:

Schéma dégressif pour le diazépam (Holzbach, 2000)

Diazépam > 20 mg: réduction de 10 mg/semaine

Diazépam > 10 mg et ≤ 20 mg: réduction de 5 mg/semaine

Diazépam ≤ 10 mg: réduction de 2,5 mg/semaine, selon la répartition journalière suivante:

Matin	Midi	Soir	Coucher
2,5 mg	2,5 mg	2,5 mg	2,5 mg
2,5 mg	0 mg	2,5 mg	2,5 mg
2,5 mg	0 mg	0 mg	2,5 mg
0 mg	2,5 mg	0 mg	0 mg

Schéma dégressif pour le clonazépam (Holzbach, 2010)

Une étape = 3 à 7 jours

Clonazépam > 8 mg: réduction de 3 mg par étape

Clonazépam > 4 mg et ≤ 8 mg: réduction de 2 mg par étape

Clonazépam > 2 mg et ≤ 4 mg: réduction de 1 mg par étape

Clonazépam ≤ 2 mg: réduction de 0,5 mg par étape
 8. Organiser, si possible, une période de sevrage s'étalant sur 6 à 8 semaines, en prévoyant des paliers tenant compte des nécessités physiologiques et/ou des désirs du patient.
 9. Informer le patient des dénominations commerciales et des principes actifs des benzodiazépines et substances apparentées disponibles sur le marché.
-

I.3.4. Recommandations de prescription

En Belgique, le BCNBP ("Belgian College of Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry") a publié, dans son manuel de psychopharmacothérapie de 2003, dix règles d'utilisation raisonnable des benzodiazépines anxiolytiques, qui restent toujours d'actualité:

1. Ne pas considérer toute anxiété comme pathologique. L'anxiété possède un rôle adaptatif essentiel dans l'équilibre de l'individu. Ce n'est que lorsque, par son intensité ou sa durée, l'anxiété devient inhibitrice ou engendre un degré de souffrance incompatible avec une vie normale qu'elle nécessite d'être traitée.
2. Toujours inclure le médicament dans une stratégie globale visant à améliorer l'hygiène de vie, la gestion du stress, l'expression des émotions et l'adaptation à l'environnement. L'utilité de techniques de relaxation ou d'une approche psychothérapeutique plus formelle doit être envisagée.
3. Toujours expliquer au patient la stratégie thérapeutique et la durée présumée du traitement. Un traitement anxiolytique ne devrait pas dépasser 3 mois. Ne jamais prescrire de benzodiazépines pour des durées illimitées.
4. Ne jamais prescrire plus d'une benzodiazépine anxiolytique à la fois.
5. Utiliser les benzodiazépines à la dose minimale efficace, adaptée individuellement. Ne prescrire de benzodiazépines qu'aux patients capables d'une bonne compliance aux directives thérapeutiques. Ne pas prescrire de benzodiazépines en ambulatoire chez les patients alcooliques ou toxicomanes aux sédatifs, aux stimulants ou aux analgésiques.
6. Passer aussi rapidement que possible d'une prise systématique à une prise « si nécessaire » en prévoyant une posologie journalière à ne pas dépasser. Envisager la possibilité de diminuer la posologie dès la ou les premières semaines de traitement.
7. Revoir le patient régulièrement afin d'évaluer la nécessité de poursuivre le traitement; ne pas renouveler la prescription sans réévaluation de la symptomatologie et du contexte. Limiter le traitement prolongé par benzodiazépines au patient chez qui une approche psychologique est impossible ou inefficace.

8. Ne jamais dépasser les posologies maximales recommandées, si ce n'est pour des périodes très brèves.
9. Intervenir immédiatement en cas de tendance spontanée à l'augmentation progressive de la posologie afin d'assurer un meilleur respect du traitement et en cas d'échec, arrêter le médicament. De même, en cas de dépassement injustifié des posologies prescrites, arrêter le traitement.
10. Diminuer la posologie de manière progressive, particulièrement chez les patients consommant des benzodiazépines à hautes doses et/ou pendant des durées prolongées. Dans de tels cas, étaler la décroissance posologique sur 6 à 8 semaines, voire plus.

L'OMS a également publié un document sur l'usage rationnel des benzodiazépines, reprenant des recommandations similaires (WHO, 1996).

I.4. Dangers des benzodiazépines dans des situations particulières

I.4.1. Contre-indications absolues et relatives

Les contre-indications absolues aux benzodiazépines sont l'hypersensibilité à ces substances et l'insuffisance respiratoire aiguë ou chronique (à cause de leur effet dépresseur respiratoire). Les contre-indications relatives sont la grossesse (surtout au dernier trimestre), la myasthénie, les apnées du sommeil et la détérioration intellectuelle (qui risque d'être aggravée). Comme tous les psychotropes, elles sont à utiliser avec précaution chez les enfants et les adolescents dont la maturité cérébrale n'est pas acquise.

I.4.2. Conduite automobile

Les benzodiazépines exercent une influence défavorable sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines. Elles peuvent induire de la somnolence, des troubles de l'équilibre et des difficultés de concentration durant la journée, même si elles sont prises uniquement en tant que somnifères, avec des difficultés du conducteur à tenir sa trajectoire. Le risque d'accidents de roulage est donc significativement accru, plus particulièrement durant le premier mois de prescription, et il faudra mettre en garde le patient (Engeland et al., 2007; Rapoport et al., 2009).

I.4.3. Personnes âgées

La sensibilité du système nerveux central aux psychotropes est augmentée chez les personnes âgées. Les effets secondaires les plus fréquents des benzodiazépines sont la somnolence, l'instabilité, l'ataxie et les troubles mnésiques. Ces effets seront d'autant plus marqués que la dose est importante, qu'il est fait usage simultanément d'alcool ou

d'autres produits agissant sur le système nerveux central (neuroleptiques, antidépresseurs, analgésiques, anesthésiques, drogues illicites sédatives, etc.) ou encore si la benzodiazépine elle-même a un effet sédatif ou myorelaxant puissant ou qu'elle est à l'origine d'un métabolite à demi-vie longue avec risque d'accumulation. Cette demi-vie d'élimination peut être fortement allongée chez les personnes âgées. Il faudra donc être particulièrement vigilant lors de la prescription de benzodiazépines dans cette tranche d'âge, souvent polymédiquée, et il est habituellement conseillé de ne prescrire que la moitié de la dose thérapeutique recommandée au-dessus de 65 ans, recommandation qui contraste fortement avec la pratique réelle.

Les benzodiazépines peuvent altérer le sens de l'équilibre chez les personnes âgées et être la source de chutes et d'accidents, avec notamment des fractures de hanche ou du poignet, risque qui augmenterait d'au moins 50% (Cumming & Le Couteur, 2003). Les benzodiazépines restent l'un des principaux facteurs de risque de chutes, fractures et autres accidents de la personne âgée. À noter cependant que tous les psychotropes augmentent le risque de chutes, et le remplacement des benzodiazépines par des antidépresseurs anxiolytiques dans les recommandations actuelles du traitement des troubles anxieux a été source de critique dans ce contexte (Hartikainen et al., 2007), car, par exemple, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ont également un risque accru de chutes. Une étude chez les personnes âgées a trouvé que les politiques menant à une diminution de l'utilisation des benzodiazépines ne conduisent pas nécessairement à une diminution de l'incidence des fractures de la hanche dans cette population (Wagner et al., 2004; Wagner et al., 2007). Chez le patient âgé anxieux, le passage d'une benzodiazépine à un antidépresseur de type ISRS ne serait donc pas nécessairement plus sûr. Une hypotension à l'origine d'une syncope avec risques de chutes et de fractures peut également se voir avec ce type de médicaments.

Les benzodiazépines peuvent également influencer sur la cognition et provoquer une désinhibition paradoxale chez les personnes âgées, qui s'explique par la levée de l'action inhibitrice du cerveau frontal sur le sous-cortical. Les benzodiazépines peuvent aggraver des déficits cognitifs préexistants. Un usage prolongé de benzodiazépines peut causer des dysfonctionnements majeurs et les patients risquent de ne pas retrouver leur niveau de fonctionnement cognitif précédent, même après arrêt du traitement. (Stewart, 2005). Deux études prospectives récentes confirmeraient l'hypothèse que la

prise de benzodiazépines augmente le risque de démence (Verdoux et al., 2005; Gallacher et al., 2012; Billioti de Gage et al., 2012), une autre ne retrouve pas d'association causale (Gray et al., 2016).

Les coûts et les avantages des médicaments psychiatriques doivent donc être soigneusement pesés lors du traitement des personnes âgées. Il est nécessaire de conseiller les patients sur les effets cognitifs négatifs potentiels associés à long terme avec le traitement par benzodiazépines.

I.4.4. Troubles dépressifs

L'antidépresseur reste le traitement de choix des troubles dépressifs. Une combinaison d'antidépresseurs et de benzodiazépines dans les premières semaines du traitement – préalable à la diminution des symptômes avec l'antidépresseur – est susceptible de réduire l'anxiété additionnelle associée avec les effets adverses initiaux des antidépresseurs et d'accroître la compliance. Toutefois, la combinaison ne devrait pas être systématique en raison du risque de la discontinuation du traitement antidépresseur en faveur des benzodiazépines, même si ces dernières n'ont pas d'effets antidépresseurs. Dans le traitement du trouble dépressif chez la personne âgée, les antidépresseurs tricycliques sont à éviter en raison de leur activité anticholinergique et antihistaminique. Avec leurs effets positifs sur la cognition, les ISRS restent ici le traitement de premier choix (Brooks & Hoblyn, 2007) et, en l'absence d'anxiété, la prescription de benzodiazépines est à éviter.

I.4.5. Personnes présentant un abus de substances

L'utilisation abusive de benzodiazépines à des fins non médicales est rare, sauf chez les personnes qui abusent de l'alcool ou de drogues illicites. Le surdosage mortel avec des benzodiazépines est également peu fréquent, mais peut survenir en association avec l'utilisation d'alcool ou d'opiacés. Ces constatations ont conduit à des recommandations

excluant généralement les patients avec des antécédents de toxicomanie ou d'éthylisme, Certains auteurs considèrent cette limitation de l'utilisation de médicaments efficaces et sûrs chez les toxicomanes et les éthyliques comme discriminatoire et contraire à l'éthique médicale, vu qu'il n'y aurait que peu de preuves que des antécédents d'abus de substances seraient un facteur de risque majeur de développement d'un abus de ou d'une dépendance de benzodiazépines (Posternak & Mueller, 2001; Sattar & Bhatia, 2003). Une solution alternative à prescrire des benzodiazépines pour les personnes avec ce type d'antécédents pourrait être une prescription avec un suivi dans les établissements de soins spécialisés. Cela a été proposé par l'Association Américaine de Psychiatrie (APA, 1990), sans pourtant recommander des normes spécifiques.

Les patients qui prennent des benzodiazépines pour leurs effets euphorigènes ou pour moduler les effets des drogues illicites ou d'alcool abusent cependant clairement du médicament. Il faut traiter ou référer ces patients pour des soins appropriés et ne pas les fournir en prescriptions (Cole & Chiarello, 1990). La découverte d'une utilisation de benzodiazépines à hautes doses devrait aussi conduire à un plan de traitement strict visant une réduction du dosage et des thérapies alternatives.

I.4.6. Troubles du sommeil

Pour les troubles du sommeil, les thérapies cognitivo-comportementales et les techniques de relaxation sont généralement recommandées comme traitements de première ligne, en combinaison avec une éducation à l'hygiène du sommeil (Belleville et al., 2003; Declercq et al., 2006). Si un traitement pharmacologique supplémentaire est choisi, certains facteurs spécifiques au patient doivent être pris en compte, notamment l'âge, la durée du traitement proposé, la plainte du sommeil primaire, la comorbidité, l'histoire d'abus de substance et le coût (Holbrook et al., 2000a; Passarella & Duong, 2008). Les benzodiazépines hypnotiques ne constituent pas le premier choix dans les recommandations. En effet, de nombreuses options médicamenteuses alternatives sont disponibles pour les patients qui souffrent d'insomnie, tels que d'autres modulateurs du récepteur GABA_A (les "Z-drugs": zaleplon, zolpidem, zopiclone, eszopiclone), les agonistes du récepteur de la mélatonine, les antidépresseurs (par exemple la trazodone,

la mirtazapine, l'amitriptyline et la doxépine) et les antihistaminiques (Erman, 2005). Ces options produisent à court terme un effet similaire dans le traitement des insomnies primaires (Smith et al., 2002). Le consensus sur une primoprescription d'un hypnotique non-benzodiazépine en cas de trouble du sommeil (Estivill et al., 2003) a fait en sorte que les "Z-drugs", pourtant également à risque d'abus, sont devenus les hypnotiques les plus largement prescrits (Becker & Somiah, 2015).

L'efficacité des benzodiazépines hypnotiques a seulement été prouvée pour le premier mois de traitement, et leur utilisation nocturne régulière ne semble pas être efficace pour la plupart des patients. Les benzodiazépines hypnotiques sont des inducteurs du sommeil, elles ne sont donc que très peu indiquées pour traiter les insomnies du milieu et de la fin de la nuit, notamment de la personne âgée. Bien que les benzodiazépines augmentent de manière significative le temps de sommeil total, elles ne diminuent que légèrement la latence du sommeil, altèrent l'architecture du sommeil et rendent difficile de se rappeler des souvenirs et des rêves (Holbrook et al., 2000b). Elles peuvent causer un effet « gueule de bois », une somnolence diurne et un manque de coordination motrice, responsables d'accidents en journée. Les benzodiazépines hypnotiques ne devraient pas être prescrites chez les patients présentant une dysfonction respiratoire, et elles peuvent être particulièrement dangereuses chez les personnes âgées, notamment quand ces dernières se lèvent durant la nuit. Une des raisons principales pour leur utilisation à long terme est probablement la grande fréquence d'insomnies passagères dite « de rebond » en cas d'un arrêt brusque. Ce phénomène, de même que l'anxiété de rebondissement, favoriserait la prise chronique du médicament, le patient estimant que ses problèmes sont toujours présents et nécessitent une poursuite de la prise (Kales et al., 1983b). Les données concernant la stratégie la plus appropriée à long terme pour les personnes âgées souffrant d'insomnie sont rares, et davantage de recherche est nécessaire à ce niveau (Bain, 2006).

I.4.7. Troubles anxieux

Les benzodiazépines doivent être évitées dans le traitement de l'état de stress post-traumatique (PTSD); ils semblent être inefficaces et peuvent favoriser ou aggraver le

trouble (Asnis et al., 2004). En outre, peu de preuves ont été apportées à l'efficacité des benzodiazépines dans les troubles obsessionnels-compulsifs (TOCs); ces agents doivent être réservés qu'aux cas de résistance au traitement (Bandelow, 2008).

Si les benzodiazépines restent le traitement de choix dans des phases anxieuses aiguës et pour un usage prolongé chez des patients anxieux résistants à d'autres traitements (sans antécédents d'abus de substances), les recommandations thérapeutiques pour les autres troubles anxieux ont connu des modifications notables durant ces 25 dernières années. En 1992, les benzodiazépines étaient considérées comme le traitement de premier choix pour le trouble panique, le trouble anxieux généralisé (TAG), la phobie simple et le trouble de l'adaptation. Un β -bloquant était fréquemment utilisé pour le traitement de la phobie sociale. Un antidépresseur tricyclique était recommandé pour le traitement de l'agoraphobie et le trouble obsessionnel-compulsif (TOC) (Uhlenhuth et al., 1999). En 1998, l'Association Américaine de Psychiatrie recommande les ISRS comme traitement de choix du trouble panique (APA, 1998). Ces agents sont toujours recommandés à l'heure actuelle comme le traitement de premier choix – souvent en combinaison avec la thérapie cognitivo-comportementale – pour les troubles anxieux. Malgré la preuve de l'efficacité des benzodiazépines, elles sont actuellement considérées comme un traitement de deuxième ligne en raison de leur potentiel d'abus et de leurs effets secondaires (notamment chez les personnes âgées). D'après le "National Institute for Health and Clinical Excellence" (NICE, 2004/2007) en Grande-Bretagne, les benzodiazépines présentent moins de résultats thérapeutiques favorables que d'autres options de traitement comme les ISRS et ne devraient pas être prescrites pour une durée dépassant les deux à quatre semaines dans le traitement du TAG ou les troubles paniques chroniques. La "British Association for Psychopharmacology" valide les benzodiazépines, parmi d'autres substances, comme un traitement à court terme du TAG et du trouble panique. Toutefois, les benzodiazépines devraient être considérées pour une utilisation à long terme chez les patients qui n'ont pas répondu à d'autres pharmacothérapies (Baldwin et al., 2005). La "World Federation of Societies of Biological Psychiatry" recommande l'utilisation de benzodiazépines dans le traitement de l'anxiété, du trouble obsessionnel-compulsif et du trouble de stress post-traumatique (PTSD) uniquement dans les cas de résistance au traitement alternatif et lorsque le patient n'a pas d'antécédents d'abus de substances (Bandelow et al., 2008).

Les raisons de ce changement de paradigme ont été expliquées par l'Association Américaine de Psychiatrie (APA, 1998), qui a considéré que les effets bénéfiques initiaux des benzodiazépines dans le traitement des troubles anxieux doivent être contrebalancés par les risques potentiels. Premièrement, même si les benzodiazépines n'ont que peu d'effets secondaires, les patients peuvent ressentir de la sédation, de la fatigue, de l'ataxie, des troubles de l'élocution, des troubles cognitifs et de la faiblesse. Deuxièmement, même si une thérapie médicamenteuse anti-anxieuse autre ou la thérapie cognitivo-comportementale a probablement commencé à faire de l'effet, le patient continuera à croire que c'est la benzodiazépine qui est l'agent efficace et aura des problèmes de l'arrêter. Troisièmement, une benzodiazépine pourrait être tellement efficace que le patient va perdre sa motivation à s'engager dans une psychothérapie. Et, quatrièmement, l'effet rebond et la dépendance à faible dosage et à haut dosage sont des facteurs de risque d'une prescription prolongée.

Cependant, l'expérience clinique suggère que beaucoup les patients peuvent continuer à prendre des doses stables de benzodiazépines sans une forte augmentation de dosage. Pour éviter la dépendance physiologique et améliorer le contrôle des symptômes, l'utilisation des benzodiazépines « en cas de besoin » est couramment prescrite, surtout chez les consommateurs à long terme. Cette pratique n'est pas soutenue par les données disponibles et ne se justifie que dans le traitement d'une détresse aiguë (voyage en avion, phobie dentaire). En effet, l'utilisation des benzodiazépines au besoin conduit à la fluctuation des niveaux sanguins ce qui peut aggraver l'anxiété et réduire l'efficacité anxiolytique avec le temps; elle peut également entraîner des déficits cognitifs plus importants et empirer les résultats de la TCC. En outre, l'utilisation au besoin conduit de toute façon fréquemment à une consommation quotidienne de benzodiazépines (Westra & Stewart, 2002). Un schéma de traitement régulier prévenant les symptômes anxieux serait préférable à la prise du traitement une fois que les symptômes se produisent.

Les benzodiazépines sont donc efficaces dans de nombreux troubles anxieux, mais les lignes directrices actuelles ne recommandent ces agents principalement que pour la phase aiguë du traitement de l'anxiété. La réalité clinique diffère toutefois de ces lignes directrices, et les benzodiazépines sont encore largement prescrites comme traitement de premier choix dans les phases aiguës et les phases chroniques des troubles anxieux

(Stahl, 2002). Bien que l'utilisation de benzodiazépines à long terme soit nécessaire chez certains patients présentant des symptômes anxieux chroniques, la prescription d'un de ces agents pour un patient réfractaire au traitement qui a essayé au moins deux essais thérapeutiques (psychopharmacologiques et/ou psychologiques) n'est pas encore la pratique clinique générale (Nutt, 2005). Les benzodiazépines sont souvent utilisées pour le traitement à long terme en raison des traditions de prescription, des préférences du patient et des difficultés associées avec le sevrage aux benzodiazépines (même chez les patients prenant de faibles doses). Ces agents ont une action rapide et une bonne efficacité avec peu d'effets indésirables initiaux. En outre, les médicaments alternatifs sont associés à une réponse thérapeutique incomplète et à des effets indésirables.

En mettant en balance la réponse thérapeutique bénéfique d'une benzodiazépine contre les risques potentiels de la substance, il faut garder à l'esprit les problèmes de sécurité associés à des médicaments de remplacement. Les ISRS ne produisent pas de tolérance ou de dépendance physiologique, mais des symptômes de sevrage peuvent également se produire en cas d'arrêt du traitement (Haddad, 1998; Chouinard & Chouinard, 2015). Il n'existe pas de lignes directrices claires pour le traitement par ISRS pendant la grossesse, et les études indiquent qu'ils produisent des dysfonctionnements sexuels, de l'hyponatrémie, et des troubles du sommeil (Alwan & Friedman, 2009; Moret et al., 2009). Les ISRS ont également été associés à un risque accru de syndrome extrapyramidal et de problèmes cardio-vasculaires, un temps de saignement prolongé, des tendances suicidaires, et une fréquence plus élevée de fractures des os (Schwan & Hallberg, 2009). Certains auteurs soulignent donc que la raison pour le passage de benzodiazépines à des ISRS est insuffisante (Berney et al., 2008). Cette thématique sera réabordée dans la partie réflexive de cette thèse.

I.4.8. Mortalité

L'utilisation chronique d'hypnotiques et d'anxiolytiques a été associée avec une mortalité accrue (Kripke et al., 1998; Belleville, 2010). Avec les hypnotiques, le risque serait comparable au fait de fumer 1 à 2 paquets de cigarettes par jour (Kripke et al., 2000). Une relation statistiquement significative entre la prise de benzodiazépines et le risque de cancer existerait (Kao et al., 2012), plus particulièrement du cancer hépatique, rénal et du cancer de la prostate et de la vessie. Une telle association avec le cancer a aussi été retrouvée dans une étude longitudinale (2,5 ans en moyenne) américaine qui estime que le risque de cancer est augmenté de 35% chez les consommateurs à hautes doses de benzodiazépines (Kripke et al., 2012). Globalement, la prise de benzodiazépines conduirait à une mortalité au minimum trois fois plus élevée selon cette dernière étude.

D'autres études sont moins concluantes, et les résultats sont nettement plus mitigés, après élimination des facteurs confondants (Hausken et al., 2007; Charlson et al., 2009; Gisev et al., 2011). Les biais ne peuvent pas être entièrement exclus de la plupart des recherches et ces résultats doivent être corroborés par d'autres études à venir (Amarasuriya et al., 2012; Weich et al., 2014). Kripke (2015) reconnaît qu'une association statistique ne peut être considérée comme une preuve suffisante que les hypnotiques soient responsables d'une augmentation de la mortalité, mais il évoque des preuves que les hypnotiques causent des morbidités potentiellement létales, telle que troubles dépressifs, infections, conduite ébrieuse, dépressions respiratoires et, probablement, des cancers.

I.5. Conclusion

Même si les benzodiazépines sont utilisées depuis un demi-siècle, les études longitudinales sont relativement rares, mais ont montré que la prise chronique de benzodiazépines est associée à une augmentation du risque de chutes, de troubles cognitifs potentiellement irréversibles et que les benzodiazépines augmenteraient la mortalité. La dépendance à haut dosage est rare mais préoccupante; de nombreux patients développent cependant déjà des dépendances physiques à dose thérapeutique, à l'origine de prescriptions prolongées. L'identification des populations à risque et le courage d'arrêter ou d'interrompre le traitement s'il ne s'avère plus nécessaire aident à limiter les problèmes associés à ces substances. La motivation à l'arrêt est difficile à stimuler, et les consommateurs chroniques sont rarement demandeurs. Ils devraient cependant être d'autant plus informés par le prescripteur des risques associés à une prise continue, et plus particulièrement de l'indifférence émotionnelle, de la faiblesse corporelle générale, des déficits cognitifs, voire des accidents parfois dangereux qu'on peut rencontrer avec les benzodiazépines. Dans la plupart des cas, le sevrage est facile à planifier et consiste en la réduction progressive des doses associée à un soutien psychologique, après stabilisation des troubles psychiques et physiques comorbides.

Une bonne connaissance des caractéristiques pharmacologiques des benzodiazépines prescrites permettra d'éviter les molécules dangereuses, notamment auprès des populations à risque. Il s'agit donc de répondre à plusieurs questions: Quelle est la prévalence de prescription des benzodiazépines? Combien de personnes sont des utilisateurs à long-terme? Quelles sont les populations à risque? Quelle est l'incidence d'une consommation à haut dosage? Quelle est sa prévalence? Existe-t-il des différences entre les molécules en ce qui concerne le risque de développer une dépendance à fortes doses? Est-ce que les benzodiazépines augmentent la mortalité? Et, finalement, est-ce que les recommandations actuelles en matière de prescription des benzodiazépines dans le cadre des troubles du sommeil et des troubles anxieux sont pertinentes? La partie empirique essaiera de répondre à ces questions.

I.6. Publications

Le contenu de cette partie générale a été à l'origine des articles suivants:

- Cloos, J.-M., & Bocquet, V. (2013). Danger des benzodiazépines: risques connus et données récentes. [Benzodiazepines: known risks and recent data]. *Revue Médicale de Liège*, 68(5-6), 303–310.
- Cloos, J.-M., Stein, R., Rauchs, P., Koch, P., & Chouinard G. (2011). *Addictions aux benzodiazépines: prévalence, diagnostic et traitement*. [Benzodiazepine addiction: prevalence, diagnosis and treatment]. Encyclopédie Médico-Chirurgicale, EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Psychiatrie, 37-396-A-17. doi: 10.1016/S0246-1072(11)55586-5. Republished in: Le Corps Médical, 2011/12, 2–15. Retrieved from <http://www.ammd.lu/corps-medical/2011/135-ammd-12-2011>
- Cloos, J.-M. (2010, August). Benzodiazepines and addiction: Long-Term Use and Withdrawal (Part 2). *Psychiatric Times*, 34–36. Retrieved from <http://www.psychiatrictimes.com>
- Cloos, J.-M. (2010, July). Benzodiazepines and addiction: myths and realities (Part 1). *Psychiatric Times*, 26–29. Retrieved from <http://www.psychiatrictimes.com>
- Cloos, J.-M., & Ferreira, V. (2009). Current use of benzodiazepines in anxiety disorders. *Current Opinion in Psychiatry*, 22(1), 90–95. doi: 10.1097/YCO.0b013e32831a473d.

Une copie de ces articles figure dans l'annexe I.

II.

PARTIE

EMPIRIQUE

II. PARTIE EMPIRIQUE

II.1. Introduction

II.1.1. Epidémiologie

La prévalence d'utilisation de benzodiazépines au niveau de la population générale varie au sein des différents pays et d'une étude scientifique à l'autre. La littérature scientifique cite une prévalence annuelle entre 2,2% et 17,6% (Zandstra et al., 2002a, Furtado & Teixeira, 2006; Sonnenberg et al., 2012; Holm et al., 2012; Vicente Sánchez et al., 2013, Olfson et al., 2015). Cette grande variation s'explique notamment par l'utilisation de définitions différentes quant à l'usage de benzodiazépines et de différences au niveau de la période d'observation. En France, par exemple, plusieurs études ont montré que sur une année, 25% à 30% des adultes utilisent des anxiolytiques ou des hypnotiques occasionnellement ou régulièrement (Pélissolo et al., 1996; OPEPS, 2006). Le pourcentage de consommateurs chroniques varierait entre 5% et 7% de la population générale. Quoi qu'il en soit et malgré les différences méthodologiques observées entre ces études, les prévalences semblent plus élevées en France que dans la plupart des autres pays industrialisés. On y prescrit deux à trois fois plus de médicaments anxiolytiques et hypnotiques.

Le ratio femmes/hommes (2:1) apparaît constant, de même que l'augmentation de la consommation avec l'âge (Zandstra et al., 2002a, Olfson et al., 2015). L'étude du registre de prescription danois sur 4.614.807 sujets a trouvé un ratio femmes/hommes de la consommation de benzodiazépines (exprimé en taux par 100 personnes-années) de 17,0/8,6 en 1997 et de 14,7/7,9 en 2008 (Holm et al., 2012). L'étude danoise a également confirmé la plus forte prévalence de la consommation de benzodiazépines chez les personnes âgées, 25,6% chez les personnes âgées entre 75 et 85 ans et 30,3% chez les personnes âgées de plus de 85 ans. La prévalence annuelle « US 2008 IMS LifeLink » augmente également avec l'âge (Olfson et al., 2015).

II.1.2. Traitement de l'anxiété et de l'insomnie

Pendant des décennies, les benzodiazépines ont été recommandées comme traitement standard de l'anxiété et de l'insomnie (Rosenbaum, 1982; Shader & Greenblatt, 1993; Smith et al., 2002; Offidiani et al., 2013). Le sevrage des benzodiazépines, l'effet rebond, la surutilisation et l'abus limitent cependant souvent leur utilisation dans la pratique clinique, et il y a d'importantes différences entre les benzodiazépines en termes de syndrome de rebond, de puissance, de risque d'abus et de pharmacocinétique (Chouinard, 2004). Malgré ces limites, les benzodiazépines restent toujours largement prescrites comme anxiolytiques et hypnotiques (Silber, 2005). La question est de savoir si ces prescriptions sont justifiées ou non. En effet, Fava (2014) a suggéré de réviser les lignes directrices de pratique pour le traitement pharmacologique des patients souffrant de troubles anxieux, et plus spécifiquement l'utilisation d'antidépresseurs comme traitement de première ligne de l'anxiété sans dépression comme comorbidité. Les commentaires critiques par Rickels (2013) et Balon (2013) et la méta-analyse par Offidiani (2013) se rallient aux recommandations de Fava (2014). En outre, la nouvelle classification des syndromes de sevrage des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) (Chouinard & Chouinard, 2015), qui comprend des troubles post-sevrage persistants, et un examen systématique récent des symptômes de sevrage des ISRS (Fava et al., 2015a) fournissent des arguments supplémentaires pour revoir les lignes directrices d'utilisation des ISRS et des IRSN comme traitement pharmacologique de premier choix dans les troubles anxieux sans dépression associée (Fava et al., 2015b).

II.1.3. Objectifs de l'étude

Les prévalences d'utilisation de benzodiazépines au Grand-Duché de Luxembourg étaient inconnues avant cette étude. La visée de l'étude étaient donc, premièrement, d'estimer la prévalence et les modes d'utilisation des benzodiazépines à partir du registre de la Sécurité Sociale du Grand-Duché de Luxembourg, deuxièmement,

d'identifier les benzodiazépines à plus grand risque pour un usage continu et à haute dose et, troisièmement, d'évaluer les risques d'utilisation des benzodiazépines.

Les données de mortalité seront traitées dans un chapitre séparé.

II.2. Méthodologie

II.2.1. Sources des données

Nous avons effectué une analyse des données de délivrance sur ordonnance des benzodiazépines dans le secteur ambulatoire au Grand-Duché de Luxembourg entre 1995 et 2006. En utilisant les codes de classification anatomique, thérapeutique et chimique (ATC) (WHO, 2012), nous avons identifié les distributions en pharmacie des 24 benzodiazépines (N03AE, N05BA et N05CD) disponibles sur ordonnance sur le marché national au cours de la période d'étude (Tableau 2). L'étude a porté sur 12 ans, du 1^{er} janvier 1995 au 31 décembre 2006, et elle a inclus tous les résidents adultes assurés dans le système de santé national (n = 387.862 en 1995; n = 449.972 en 2006). L'assurance de santé étant obligatoire au niveau national, la cohorte représentait environ 95% de la population dans une année donnée (n = 411.600 en 1995; n = 476.200 en 2006). Les travailleurs qui ne résident pas au Grand-Duché de Luxembourg n'ont pas été inclus dans l'étude, en raison de la probabilité d'un biais (visite de médecins à l'étranger). Les données des sujets qui travaillent aux institutions des Communautés Européennes n'ont pas non plus été incluses, car ces sujets ne sont pas affiliés aux Caisses de Maladie luxembourgeoises. Les remboursements des prescriptions en ambulatoire de tous les médecins praticiens (n = 771 en 1995 et n = 1.074 en 2006) ont été examinés.

II.2.2. La définition de la consommation à « haut dosage »

Les études sur la prévalence des benzodiazépines distinguent habituellement l'utilisation thérapeutique à faible dose et l'abus à haute dose. Les définitions d'une dose quotidienne élevée varient toutefois grandement entre les auteurs, et il ne semble y avoir aucun consensus clair (Egan, 1999; Zandstra et al., 2002a; Kurko et al., 2015), limitant ainsi la comparabilité entre les études. En effet, nous avons retrouvé plusieurs définitions dans la littérature, à savoir:

- 1) un multiple d'une dose équivalente de 10 mg de diazépam (DED_{10});
- 2) un multiple d'une dose quotidienne définie (DQD, ou defined daily dose [DDD], définition proposée par l'OMS) sur une période donnée;
- 3) un percentile d'une dose quotidienne moyenne;
- 4) une combinaison de la durée d'utilisation et de la dose;
- 5) une dose thérapeutique maximale recommandée par le fabricant.

Pour expliquer le choix final que nous avons fait dans notre étude, nous allons brièvement revoir chacune de ces définitions.

II.2.2.1. Dose équivalente de 10 mg de diazépam (DED_{10})

La conversion de la quantité de benzodiazépines prise en une dose équivalente de 10 mg de diazépam (DED_{10}) est fréquente en pratique clinique et utile dans le sevrage des benzodiazépines (Tableau 2). Un des problèmes rencontrés avec cette méthode est qu'il y a souvent plutôt une fourchette de conversion qu'une valeur unique pour une benzodiazépine donnée, par exemple 10 mg de diazépam seraient équivalents à 20–50 mg de tétrazépam, et il n'existe pas de table de conversion standardisée. La méthode n'est donc pas suffisamment précise pour les études de prévalence, mais elle est fréquemment utilisée. Un deuxième problème est que, les benzodiazépines prises une fois converties, les auteurs utilisent des seuils différents pour définir un dosage élevé, allant d'une dose équivalente journalière de 10 mg de diazépam (Murphy & Tyrer, 1991) jusqu'à 40 mg de diazépam (Alexander & Perry, 1991). Nous avons nous-mêmes utilisé, dans une première logique clinique, cette méthode de conversion lors d'une session de posters avec présentation de résultats préliminaires de notre étude (Cloos et al., septembre 2007), en définissant dans ce poster le « haut dosage » comme étant supérieur à l'équivalent journalier de 30 mg de diazépam sur une période d'un an.

II.2.2.2. Dose quotidienne définie (DQD) ou « defined daily dose » (DDD)

Selon l’OMS, la dose quotidienne définie (DQD) ou « defined daily dose (DDD) » est une unité développée pour mesurer « la dose d’entretien moyenne par jour pour un médicament utilisé dans son indication principale chez l’adulte » (WHO International Working Group for Drug Statistics Methodology, 2003). Elle ne correspond pas nécessairement à la dose journalière recommandée ou prescrite et constitue souvent un compromis entre les doses généralement utilisées dans différents pays. Cette logique de définition peut avoir un soutien clinique insuffisant, une dose équivalente de 10 mg de diazépam pouvant représenter entre 6,25% à 200% de la DQD selon la benzodiazépine spécifique (Tableau 2). Les définitions DQD peuvent être arbitraires (par exemple en raison des habitudes de prescription dans un pays donné), et elles sont parfois réexaminées et peuvent ainsi varier dans le temps. La DQD pour le clonazépam, par exemple, est considérée comme étant inappropriée (Islam et al., 2014). Quand les auteurs d’articles scientifiques se basent sur la méthodologie DQD dans leurs études, ils choisissent habituellement une fraction DQD quotidienne, hebdomadaire ou annuelle spécifique pour définir le « haut dosage ». Par exemple, l’utilisation à haute dose a été définie comme une moyenne annuelle de prescription au-dessus de 180 DQDs par an par Nordfjærn et al. (2014). Neutel et al. (2012) ont considéré qu’il y a une « utilisation inappropriée de benzodiazépines » chez les personnes âgées si la dose des benzodiazépines anxiolytiques dépasse les 9 DQDs par semaine, soit un total de plus de 300 DQDs sur l’année. Dans une population de personnes âgées au Canada, la prescription a été considérée comme une dose quotidienne élevée si la dose prescrite était supérieure à 1 DQD pour une benzodiazépine particulière (Egan et al., 2001). Une « consommation majeure de benzodiazépines » a été définie comme une dose supérieure à 2 DQDs par jour par Bjerrum et al. (1994), et supérieure à 3 DQDs par jour par Wen et al. (2014). Dans notre deuxième poster (Cloos et al., juillet 2008), nous avons également considéré une consommation quotidienne supérieure à 2 DQDs sur une période d’un an comme étant une consommation « à haut dosage », avant de nous rendre compte que cette méthodologie présente également des problèmes.

II.2.2.3. Un percentile d'une dose quotidienne moyenne

Hermos et al. (2005) ont évalué les associations de variables cliniques et pharmacologiques en comparant les doses moyennes quotidiennes de la tranche supérieure de 5% (les 5% des doses quotidiennes moyennes les plus élevées) par rapport au percentile 25-75% pour des doses quotidiennes moyennes. Hermos et al. (2007) ont défini les utilisateurs de benzodiazépines à haute dose comme étant les patients dont la dose moyenne quotidienne de leur période de traitement la plus longue était dans les 10% supérieurs pour chaque molécule. Cette méthode a permis des comparaisons précises au sein des groupes d'étude, mais les auteurs n'ont pas proposé de seuils généraux pour les molécules. Cette méthodologie paraît également plus appropriée à une population générale qu'à des populations spécifiques.

II.2.2.4. Une combinaison de la durée d'utilisation et de la dose

Holzbach et al. (2010) ont utilisé une échelle de risque en codes de couleur pour suivre les prescriptions de benzodiazépines. Pour les ordonnances de plus de 6 mois, un code orange a été attribué si la dose quotidienne équivalente de diazépam était entre 5 et 10 mg de diazépam, un code rouge si elle était entre 10 et 15 mg et un code noir pour plus de 15 mg. Les patients avec un code rouge ou noir ont été considérés comme dépendants.

II.2.2.5. Une dose thérapeutique maximale recommandée par le fabricant

Sketris et al. (1985) ont défini un utilisateur de benzodiazépines à haute dose comme un patient recevant une dose supérieure à la dose thérapeutique habituelle maximale sur une certaine période de temps. C'est finalement cette définition qui nous a paru la plus logique et nous avons, dans la présentation des résultats de notre recherche, donc proposé de définir un utilisateur à haute dose comme une personne ayant reçu au moins une dose annuelle plus élevée que la dose thérapeutique habituelle maximale (DTH_{max}) recommandée sur un an (Tableau 2). En cas de prise de plusieurs benzodiazépines, nous avons divisé les doses annuelles par la dose thérapeutique habituelle maximale annuelle équivalente de chaque benzodiazépine et pris la somme

des fractions. Si la somme était supérieure à 1, nous avons considéré la personne comme étant un utilisateur à haut dosage pour l'année en question (Figure 4).

Figure 4. Formule pour calculer l'utilisation à haut dosage pour une année spécifique

$$\begin{cases} UHD_{i,k} = 1 & \text{si } \sum_j \frac{X_{i,j,k}}{Y_j} > 1 \\ UHD_{i,k} = 0 & \text{autrement} \end{cases}$$

$UHD_{i,k}$: statut de consommateur à haut dosage pour le sujet i et l'année k ; $X_{i,j,k}$: dose annuelle utilisée exprimée en doses quotidiennes définies (DQDs) pour le sujet i , la benzodiazépine j et l'année k ; Y_j : dose annuelle maximale recommandée pour la benzodiazépine j , en DQDs.

Kan et al. (1997) ont utilisé une méthode similaire pour étudier la dose moyenne de benzodiazépines via une conversion vers un seul paramètre quand l'utilisateur avait eu des prescriptions de benzodiazépines différentes. Ils ont cependant divisé la dose prise par le DQD (« dose moyenne quotidienne de benzodiazépines/dose quotidienne définie de benzodiazépines »), tandis que nous avons utilisé la dose thérapeutique maximale recommandée par le fabricant comme dénominateur.

II.2.2.6. Durée d'utilisation

Il n'existe pas de consensus clair sur le fait de savoir quand la durée d'utilisation de benzodiazépines doit être considérée comme inappropriée. Alors qu'une utilisation de benzodiazépines de moins de trois mois tombe dans les limites thérapeutiques, la plupart des auteurs considère que l'usage devient problématique s'il est supérieur à au moins trois mois. Zandstra et al. (2002a) proposent une période d'observation d'un an, correspondant à la mesure standard de la prévalence. C'est cette recommandation que nous avons retenue pour notre étude. Kurko et al. (2015) proposent de parler « d'utilisation à long terme » quand la consommation dépasse les six mois.

II.2.2.7. Exceptions cliniques

Dans certaines situations cliniques, des doses supérieures à la dose quotidienne thérapeutique maximale recommandée peuvent être adéquates, par exemple 10 mg

d'alprazolam par jour en cas de graves crises de panique ou 20 mg de clonazépam en cas d'épilepsie (Tableau 2). Les individus à poids plus élevé peuvent également nécessiter une dose plus élevée (Gorman & Papp, 1990). Des doses plus faibles sont recommandées pour les personnes ayant une déficience cognitive (Meyer, 1982) ou des personnes en mauvaise santé (Edwards, 1981). Les études (y compris la nôtre) tiennent rarement compte de ces exceptions cliniques, à défaut de données suffisantes sur les sujets.

II.2.2.7. La réduction de la dose de 50% chez les personnes âgées

Chez les personnes âgées, une réduction de la dose de 50% est généralement recommandée (Teboul & Chouinard, 1991; Nakra & Grossberg, 1986). Soumerai et al. (2003) ont défini une « dose élevée » comme au moins une dose équivalente de 20 mg de diazépam par jour pour les patients âgés (≥ 65 ans) et au moins 40 mg par jour pour les patients de moins de 65 ans. La plupart des études ne considèrent pas la réduction de dose recommandée chez les personnes âgées lors de la définition de l'utilisation à forte dose, ce qui a tendance à sous-estimer l'abus chez les personnes âgées. Si l'on applique la règle des 50% à notre échantillon, l'utilisation au-dessus du dosage recommandée est trouvée dans 15 à 20% des utilisateurs de benzodiazépines âgés de 65 ans et plus.

II.2.2.8. Exemple d'application de trois définitions

Un exemple de la façon dont les définitions de « haute dose » affectent la prévalence est donné dans le tableau 9. Nous avons comparé les deux définitions les plus couramment utilisées pour définir le « haut dosage », soit la dose équivalente de 10 mg de diazépam (DED_{10}) et la méthode DQD, avec notre propre définition de dépassement de la dose thérapeutique habituelle (DTH_{max}), en les appliquant au niveau des données luxembourgeoises. Avec un seuil défini de 20 mg pour la méthode DED_{10} et de 2 DQDs pour la méthode DQD, on observe une plus grande prévalence de l'utilisation des benzodiazépines à haut dosage, en comparaison avec notre méthode du dépassement du seuil thérapeutique maximal. En effet, ces méthodologies (DED_{10} et DQD) incluent des sujets comme « utilisateurs à haute dose » qui respectent cependant les limites

thérapeutiques. Par exemple, la dose thérapeutique maximale recommandée du diazépam est de 40 mg (soit 4 DQDs), et des seuils arbitraires de 20 mg (2 DQDs) ou 30 mg (3 DQDs) font dès lors une surestimation de la prévalence de la consommation à haut dosage. L'absence d'une définition standard affecte donc les taux de prévalence de haute dose.

Tableau 9. Proportion d'utilisateurs à haut-dosage selon les définitions (n = 214.170)

	Âge	Définition du « haut dosage »	1996	2001	2006
DED ₁₀		2 DED ₁₀ /jour sur 1 an	5,2%	5,1%	4,8%
DQD	<65 ans	2 DQD/jour sur 1 an	4,8%	4,7%	4,4%
DTH _{max}		> DTH _{max} /jour sur 1 an	4,6%	3,8%	3,4%
DED ₁₀		1 DED ₁₀ /jour sur 1 an	19,6%	20,8%	22,2%
DQD	≥65 ans	1 DQD/jour sur 1 an	18,3%	19,6%	20,8%
DTH _{max}		> 50% DTH _{max} /jour sur 1 an	15,2%	14,8%	15,6%

DED₁₀: dose équivalente approximative de 10 mg de diazépam (1 DED₁₀ = 10 mg de diazépam); DQD: dose quotidienne définie (= « DDD: defined daily dose »); DTH_{max}: dose thérapeutique habituelle maximale recommandée.

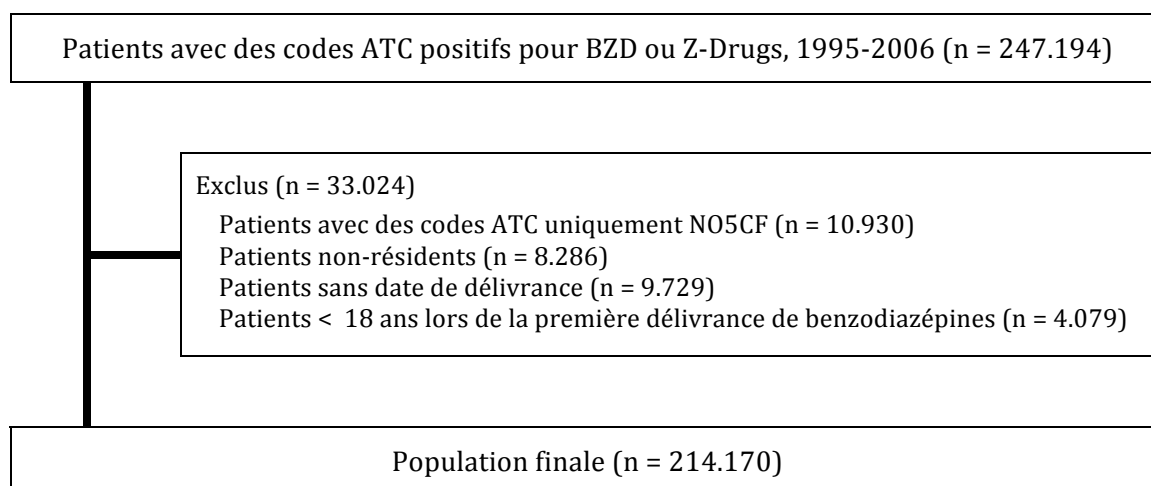
II.2.2.9. Limites

Définir un « utilisateur à haut dosage » comme étant une personne ayant reçu au moins une dose supérieure à la dose thérapeutique habituelle maximale annuelle nous semble donc approprié vu que l'on observe une population sur une période de temps plus longue et que l'on étudie surtout les utilisateurs continus. Cependant, il n'y a pas de consensus international sur les doses thérapeutiques habituelles maximales pour toutes les substances. Par exemple, les doses maximales recommandées par l'Organisation pharmaceutique nationale en Grèce – utilisées comme seuils par Lekka et al. (1997) – ne correspondent pas, du moins pour certaines substances, à nos doses maximales. La standardisation des doses thérapeutiques maximales est donc également nécessaire si l'on souhaite comparer l'utilisation à haute dose via la méthode DTH_{max} (Tableau 2).

II.2.3. Sélection des sujets de l'étude

Sur les 12 ans de notre étude (du 1^{er} janvier 1995 au 31 décembre 2006), nous avons identifié 247.194 patients avec des codes ATC positifs pour les benzodiazépines (BZD) et les « Z-drugs » (Tableau 10). De ces sujets, nous avons exclus 10.930 personnes qui ont essentiellement eu des délivrances de « Z-drugs » (N05CF: zopiclone, zolpidem et zaleplon), étant donné qu'on a voulu uniquement analyser la prescription des benzodiazépines. On a également exclu 8.286 patients qui ne résidaient pas au Grand-Duché de Luxembourg, 9.729 patients qui n'avaient pas de date de délivrance sur leur ordonnance et 4.079 patients qui n'étaient pas encore adulte lors de la délivrance de benzodiazépines.

Tableau 10. Sélection des participants de l'étude



214.170 personnes ont donc été identifiées comme ayant reçu au moins une benzodiazépine durant la période de l'étude et rentrant dans nos critères de sélection. Les autorisations éthiques du Ministère de la Sécurité Sociale ont été obtenues préalablement. La confidentialité des données a été maintenue pendant toute l'étude.

II.2.4. Classification des sujets de l'étude

La cohorte (n = 214.170) a été divisée en 3 groupes en fonction de leur exposition aux benzodiazépines:

- 1) un groupe d'utilisateurs de courte durée (G1) incluant les patients qui ont reçu, pendant toute la période d'étude de 12 ans, soit une seule délivrance de benzodiazépine inférieure à 3 mois soit plusieurs délivrances, mais dont la longueur totale de la délivrance était inférieure à 3 mois (Zandstra et al., 2002b);
- 2) un groupe d'utilisateurs intermittents (G2) qui regroupe les patients qui ont reçu plusieurs distributions, mais avec au moins une interruption d'une année entre les délivrances;
- 3) un groupe d'utilisateurs continus (G3), c'est-à-dire des patients qui n'ont jamais arrêté de prendre des benzodiazépines une fois prescrites, soit jusqu'à la fin de l'étude ou jusqu'à leur mort.

Par ailleurs, les utilisateurs de benzodiazépines ont été divisés en « utilisateurs à haute dose » (UHDs) et « utilisateurs à non-haute dose » (non-UHDs). Comme précédemment indiqué, nous avons défini un utilisateur à haute dose (UHD) comme une personne ayant reçu au moins une dose supérieure à la dose habituelle maximale annuelle thérapeutique (DTH_{max}) (Tableau 2 et figure 4). Un non-UHD est défini comme ne répondant pas à la définition UHD.

II.2.5. Benzodiazépines analysées

Le tableau 2 dresse la liste des 24 benzodiazépines approuvées durant la période de l'étude (1995 à 2006) au Grand-Duché de Luxembourg et en Belgique pour une utilisation médicale. Les benzodiazépines ont été identifiées par leurs codes ATC (N03AE, N05BA et N05CD) et ont été converties en doses quotidiennes définies (DQD). Depuis 2006, trois substances ont été retirées du marché: le témazépam (en 2003), qui existait sous forme de capsules remplies de liquide, ce qui rendait les abus par

injections particulièrement aisés (Degenhardt et al., 2008), le kétazolam (en 2007), qui n'est plus commercialisé dans aucun pays limitrophe, et le tétrazépam (en 2013), retiré par l'EMA (« European Medicines Agency ») en raison du risque de développement de problèmes cutanés graves (Proy-Vega et al., 2014).

II.2.6. Statistiques

Les visites des patients ont été discrétisées en années pour permettre de mesurer les tendances des autres variables. Les données ont été clôturées le 31 décembre 2006 à 23h59.

Des statistiques univariées ont été utilisées pour décrire les caractéristiques de la population, des tests t bilatéraux à deux échantillons pour les comparaisons entre UHDs et non-UHDs et le test exact de Fisher pour les comparaisons de proportion entre les hommes et les femmes. La prévalence totale de délivrance de benzodiazépines a été calculée tout au long de l'étude.

Dans un second temps, nous avons souhaité déterminer les facteurs associés au statut annuel d'UHD. Les sujets pouvant avoir plusieurs délivrances tout au long de cette étude, nos mesures ont été considérées comme répétées. Par conséquent, l'outil analytique adapté a été une régression logistique basée sur les modèles linéaires généralisés, utilisant la méthode des équations d'estimation généralisées (EEG) (Liang & Zeger, 1986). Les groupes (G1, G2 et G3) ont été significativement différents pour les utilisateurs UHD ($p < 0,01$). Seul le groupe d'utilisateurs continus G3 a été étudié en détail, en raison d'abord de son homogénéité, mais aussi de sa taille suffisante et parce qu'il comprenait la majorité des UHDs. Les variables explicatives du modèle comprenaient l'âge, le sexe, la benzodiazépine prescrite, l'année de remboursement et l'âge à la délivrance de la première benzodiazépine.

Afin de pouvoir interpréter correctement les coefficients des paramètres du modèle choisi, les variables continues ont été centrées. Par ailleurs, la notion de personnes-années a été utilisée dans cette analyse car elle permet de prendre en compte la totalité des unités de temps individuelles d'exposition à des benzodiazépines. Une personne peut, en effet, entrer ou sortir de la cohorte à tout moment au cours d'une année

donnée. Les contrastes généraux ont estimé des différences entre les niveaux de variables catégorielles. Toutes les interactions pertinentes entre les variables ont été en premier lieu incluses puis testées dans le modèle logistique EEG par la sélection pas à pas descendante. En cas d'interactions significatives, le modèle a été stratifié par la variable concernée. Les facteurs confondants ont été contrôlés par des tests de Cochran-Mantel-Haenszel. La linéarité des variables numériques a également été testée. Le meilleur modèle a été choisi selon le critère de la quasi-vraisemblance la plus petite sous l'hypothèse d'indépendance (Cui & Qian, 2007). L'odds ratio ajusté (ORa) et l'intervalle de confiance à 95% (IC) ont été calculés pour chacune des variables explicatives.

La version SAS® 9.2 (SAS, Cary, NC) a été utilisée pour rassembler les variables dans un même ensemble de données et pour ajuster les données avec la méthode des équations d'estimation généralisées (PROC GENMOD). Nous avons considéré $p < 0,05$ comme étant statistiquement significatif.

II.3. Résultats

Dans la rubrique « résultats » et dans la discussion, le lecteur trouvera les réponses aux questions posées dans la partie générale (page 43), à savoir la prévalence de délivrance des benzodiazépines et les molécules les plus fréquemment prescrites au Grand-Duché de Luxembourg, les caractéristiques (âge, sexe) des utilisateurs, l'identification des populations à risque, l'incidence et la prévalence d'une consommation à haut dosage. L'étude montre qu'il y a des différences entre les molécules en ce qui concerne le risque de développer une dépendance à fortes doses et que la mortalité est augmentée chez les consommateurs de benzodiazépines.

II.3.1. Démographie des utilisateurs de benzodiazépines

Les personnes incluses dans l'étude ($n = 214.170$) avaient un âge moyen de 48,8 ans (écart-type [« standard deviation »] $\sigma = 17,7$) à la délivrance de la première benzodiazépine. Parmi les sujets, 42,9% étaient âgées de plus de 50 ans, 55,9% étaient des femmes, et 5,4% étaient des utilisateurs à haute dose (UHDs). Le tableau 11 montre le sexe et l'âge des UHDs et des utilisateurs à non-haute dose (non-UHDs) dans chaque groupe d'utilisateurs (G1, G2 et G3). Les UHDs ont commencé à prendre des benzodiazépines pour la première fois à un âge plus avancé (moyenne = 59,7 années; $\sigma = 15,6$) que les non-UHDs (moyenne = 48,2 années; $\sigma = 17,6$) ($F = 4,693$, $p < 0,001$). Plus de deux tiers des UHDs (68,7%) étaient dans le G3 (groupe d'utilisation continue). La moitié des non-UHDs appartenait au G2 (groupe d'utilisation intermittente). Dans le groupe G3, 47,8% des sujets ($n = 18.798$) étaient âgés de 65 ans et plus, et 63,6% étaient des femmes. Dans les trois groupes de délivrance, les UHDs avaient un âge plus avancé à la délivrance de la première benzodiazépine (Tableau 11).

Tableau 11. Démographie des utilisateurs de benzodiazépines (n = 214.170) selon les groupes d'utilisateurs (G1, G2, G3) et l'utilisation à haute dose

Caractéristiques	G1		G2		G3		Tous les sujets									
	non-UHD	UHD	non-UHD	UHD	non-UHD	UHD	non-UHD	UHD	non-UHD	UHD						
Sujets	69.879	100,0	22	0,0	101.339	96,6	3.606	3,4	31.357	79,7	7.967	20,3	202.575	94,6	11.595	5,4
Femmes	34.202	100,0	11	0,0	58.324	96,5	2.121	3,5	19.763	79,0 ^a	5.245	21,0 ^a	112.289	93,8 ^a	7.377	6,2 ^a
Hommes	35.677	100,0	11	0,0	43.015	96,7	1.485	3,3	11.594	81,0 ^a	2.722	19,0 ^a	90.286	95,5 ^a	4.218	4,5 ^a
	Moyenne	σ	Moyenne	σ	Moyenne	σ	Moyenne	σ	Moyenne	σ	Moyenne	σ	Moyenne	σ	Moyenne	σ
Age à la première prise de BZDs (en années)	44,5	17,6	60,4	21,2 ^b	46,8	16,0	54,6	16,4 ^b	61,1	17,0	62,0	14,6 ^b	48,2	17,6	59,7	15,6 ^b

G1 = groupe d'utilisateurs de courte durée; G2 = groupe d'utilisateurs intermittents; G3 = groupe d'utilisateurs continus.

non-UHD = utilisateurs à non-haute dose; UHD = utilisateurs à haute dose.

σ = écart-type (« standard deviation [SD] »)

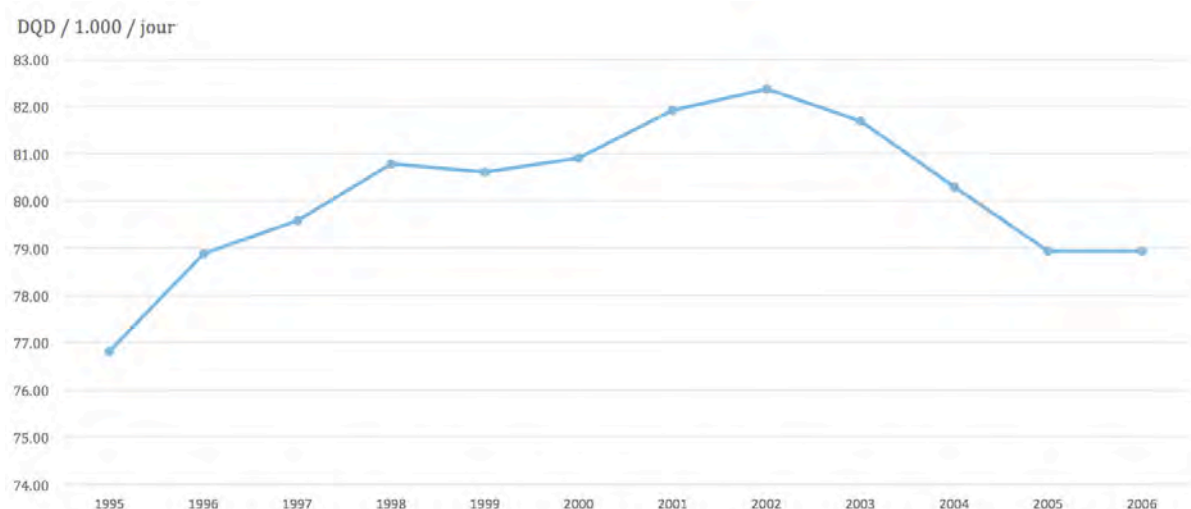
^a Différences statistiquement significatives entre hommes et femmes ($p < 0,05$).

^b Différences statistiquement significatives entre UHD et non-UHD ($p < 0,05$).

II.3.2. Benzodiazépines prescrites

Pour estimer la proportion de benzodiazépines que la population reçoit en ambulatoire, nous avons mesuré la dose quotidienne définie (DQD) pour 1.000 résidents assurés par jour (DQD/1.000 habitants/jour). La DQD est une unité élaborée par l’OMS pour mesurer la dose d’entretien moyenne par jour pour un médicament utilisé dans son indication principale chez l’adulte (WHO, 2012). Nous rappelons que la définition DQD de l’OMS ne correspond pas nécessairement à la dose thérapeutique recommandée par jour, et qu’elle est souvent un compromis entre les doses généralement utilisées dans différents pays. Les données sur l’utilisation des médicaments sont présentées comme DQD pour 1.000 habitants par jour (DQD/1.000 habitants/jour). Il est à noter que les valeurs DQD pour les benzodiazépines sont semblables à des doses équivalentes de 10 mg de diazépam (DED₁₀) pour plusieurs benzodiazépines (Tableau 2). Dans notre étude, la DQD moyenne de benzodiazépines par 1.000 habitants par jour a été de 80,1 ($\sigma = 1,6$) pour la période de 12 ans, ce qui représente 801 mg d’une dose équivalente de diazépam par 1.000 habitants et par jour (ou 80,1 DED₁₀/1.000 habitants/jour), soit 0,8 mg d’une dose équivalente de diazépam par habitant et par jour. Les variations annuelles sont illustrées dans la figure 5.

Figure 5. Variations annuelles du volume DQD/1.000/jour prescrit entre 1995 et 2006



Le volume annuel des dix benzodiazépines les plus vendues (Figure 6) a varié entre 76,8 et 78,9 DQD/1.000 habitants/jour annuellement, et a donc représenté 91,5% à 94,2% du volume total prescrit. La benzodiazépine la plus vendue était le lormétazépam avec 24,1 DQD/1.000 habitants/jour en 2006. Le lorazépam (16,0 DQD/1.000 habitants/jour en 2006) a été moins prescrit, mais reste la deuxième benzodiazépine sur le marché national. En revanche, le volume de délivrance de l'alprazolam a triplé de 1995 (3,8 DQD/1.000 habitants/jour, soit 1,9 mg d'alprazolam/1.000 habitants/jour) à 2006 (10,4 DQD/1.000 habitants/jour, soit 5,2 mg d'alprazolam/1.000 habitants/jour). Un aperçu de l'évolution du volume annuel vendu des 10 principales substances est donné dans la figure 6. Cette figure illustre aussi l'évolution du flunitrazépam qui a été classifié comme stupéfiant au Grand-Duché de Luxembourg en 2000 (Mémorial A, 2000).

II.3.3. Volume de délivrance dans chaque groupe

49,0% du volume total des benzodiazépines a été prescrit au groupe G2 d'utilisation intermittente (n = 104,945 personnes), 32,6% (n = 69,901 personnes) au groupe G1 d'utilisation à court terme et 18,4% (n = 39,324 personnes) au groupe G3 d'utilisation continue.

II.3.4. Prévalence annuelle de délivrance

Une moyenne de 16,0% de la population adulte assurée a reçu au moins une délivrance de benzodiazépine chaque année, et la moitié des résidents ont reçu une délivrance de benzodiazépine au cours des douze années de l'étude (Tableau 12).

L'incidence annuelle de 0,16% des nouveaux cas de UHD était stable au cours des 12 ans, avec une moyenne de 0,8% de tous les assurés (Tableau 12).

Tableau 12. Prévalence annuelle des sujets ayant eu au moins une délivrance de benzodiazépines (n = 214.170) et des utilisateurs à haute dose (n = 11.595)

Année	Prévalence BZD	Prévalence UHD	Résidents assurés
1995	56.009 (14,4%)	3.570 (0,9%)	387.862
1996	59.601 (15,2%)	3.637 (0,9%)	393.113
1997	64.312 (16,1%)	3.459 (0,9%)	398.462
1998	65.982 (16,3%)	3.587 (0,9%)	403.996
1999	67.305 (16,4%)	3.516 (0,9%)	410.708
2000	67.871 (16,2%)	3.487 (0,8%)	418.182
2001	68.128 (16,1%)	3.557 (0,8%)	424.037
2002	69.284 (16,2%)	3.610 (0,8%)	428.457
2003	69.047 (15,9%)	3.705 (0,9%)	433.424
2004	70.255 (16,0%)	3.709 (0,8%)	439.628
2005	73.150 (16,4%)	3.687 (0,8%)	444.783
2006	73.882 (16,4%)	3.753 (0,8%)	449.972
Total	214.170 sujets	11.595 sujets	/

BZD: benzodiazépine; UHD: utilisateurs à haut dosage.

II.3.5. Equations d'estimation généralisées (EEG) prédisant l'utilisation à haute dose chez les utilisateurs continus de benzodiazépines

Comme indiqué plus haut, seul le groupe G3 d'utilisation continue a été analysé. La régression logistique EEG a permis d'établir les coefficients associés aux facteurs explicatifs de l'UHD. Ces facteurs correspondaient à la substance active du médicament prescrit par le médecin, l'année de prescription et l'âge à la prescription de la première benzodiazépine. Comme cette dernière variable était liée à toutes les autres, le modèle a été stratifié par âge donnant des quartiles de prise de la première benzodiazépine (Tableau 13).

Basé sur la prescription des benzodiazépines, le nombre de personnes-années (n) pour chaque substance varie selon l'âge à la prescription de la première benzodiazépine. Leurs valeurs sont reprises dans le tableau 13. Par exemple, le triazolam et le nitrazépam ont été davantage utilisés chez les personnes âgées lors de la prescription de la première benzodiazépine, alors que clonazépam, clotiazépam, nordiazépam, témazépam et tétrazépam étaient plus fréquentes chez les personnes plus jeunes.

Comme on peut le voir dans la dernière colonne du tableau 13, les sujets ayant 69 ans et plus à la première délivrance, ont un risque nettement plus élevé pour une utilisation à haute dose pour tous les benzodiazépines hypnotiques (sauf pour le témazépam, vu que l'échantillon pour ce médicament était trop petit pour tirer des conclusions [n = 7]). L'ORa du nitrazépam de devenir UHD est de 1,80 (IC 95% = 1,04–3,12), celui du flurazépam est de 5,95 (IC 95% = 2,16–16,36), lormétazépam 9,95 (IC 95% = 7,09–13,98), loprazolam 28,75 (IC 95% = 19,66–42,03), flunitrazépam 50,62 (IC 95% = 34,02–75,32), brotizolam 181,40 (IC 95% = 121,73–270,32), et enfin l'ORa du triazolam est de 215,85 (IC 95% = 133,75–348,35), cette substance ayant le plus de risques. Dans tous les groupes d'âge, les benzodiazépines hypnotiques ont un risque accru d'induire une utilisation à haut dosage (voir données encadrées du tableau 13), si on compare les risques avec ceux des benzodiazépines anxiolytiques.

En effet, les ORa des benzodiazépines anxiolytiques de devenir un UHD sont significativement plus faibles, plus particulièrement dans le groupe d'âge le plus jeune (voir les données en gras dans le tableau 13). Comme on peut le voir dans la première

colonne du tableau 13, à un âge situé entre 18 et 43 ans à la première délivrance, l'ORa du prazépam de devenir UHD est de 0,66 (IC 95% = 0,46–0,94), celui du tétrazépam 0,59 (IC 95% = 0,42–0,82), clotiazépam 0,54 (IC 95% = 0,38–0,76), nordiazépam 0,50 (IC 95% = de 0,36–0,71), clonazépam 0,42 (IC 95% = 0,28–0,65) et clobazam 0,26 (IC 95% = 0,13–0,52), le clonazépam et le clobazam ayant les risques les plus faibles. Seules deux benzodiazépines anxiolytiques, l'alprazolam (ORa = 1,67; IC 95% = 1,17–2,40) et le prazépam (ORa = 1,77; IC à 95% = 1,11–2,81) ont un risque significativement accru de virage vers une utilisation à haute dose, et uniquement dans le groupe d'âge des 69+ à la délivrance de la première benzodiazépine.

Tableau 13. Résultats des régressions^a logistiques EEG^b pour identifier les probabilités associées à une consommation à haut dosage dans le groupe d'utilisateurs continus G3 (n = 39,324)

BZD	Entre 18 et 43 ans à la 1 ^{ère} prise			Entre 44 et 57 ans à la 1 ^{ère} prise			Entre 58 et 68 ans à la 1 ^{ère} prise			Entre 69 et 105 ans à la 1 ^{ère} prise		
	n	OR ^c	95% IC	n	OR ^a	95% IC	n	OR ^a	95% IC	n	OR ^a	95% IC
Diazépam	8.602	Référence		3.511	Référence		2.330	Référence		1.351	Référence	
<i>Anxiolytiques</i>												
Alprazolam	38.162	1,15	0,86–1,54	24.084	1,26	0,91–1,76	13.210	1,23	0,83–1,82	9.606	1,67	1,17–2,40
Bromazépam	38.288	1,02	0,77–1,35	22.650	0,60	0,43–0,84	14.995	0,59	0,40–0,88	9.669	0,85	0,59–1,24
Clobazam	970	0,26	0,13–0,52	1.946	0,72	0,38–1,39	775	0,39	0,21–0,70	707	0,93	0,48–1,80
Clonazépam	4.251	0,42	0,28–0,65	2.577	0,72	0,46–1,13	1.278	0,79	0,46–1,33	971	0,94	0,56–1,56
Clorazépate	15.436	1,14	0,84–1,54	10.276	1,04	0,73–1,49	5.998	1,03	0,68–1,57	3.671	1,14	0,77–1,71
Clotiazépam	10.498	0,54	0,38–0,76	8.526	0,73	0,50–1,08	6.449	0,86	0,56–1,32	3.934	1,11	0,72–1,70
Cloxacolam	1.525	0,62	0,36–1,06	1.034	0,71	0,40–1,24	419	0,85	0,41–1,76	349	1,10	0,59–2,05
Kétazolam	508	0,93	0,25–3,46	127	0,67	0,16–2,73	18	0,14	0,03–0,64	45	1,06	0,21–5,23
Loflazépate	1.024	0,83	0,42–1,62	721	0,78	0,40–1,52	626	1,87	0,81–4,30	204	1,76	0,71–4,37
Lorazépam	39.083	0,85	0,63–1,14	53.557	0,73	0,53–1,00	38.338	0,49	0,34–0,72	35.252	0,56	0,40–0,78
Nordiazépam	6.551	0,50	0,36–0,71	6.037	0,77	0,54–1,09	4.284	0,94	0,62–1,42	2.325	1,10	0,74–1,63
Oxazepam	1.029	0,52	0,21–1,32	2.301	0,56	0,32–1,01	3.390	0,66	0,39–1,10	3.240	0,58	0,37–0,90
Prazépam	6.555	0,66	0,46–0,94	4.469	0,90	0,60–1,36	3.474	1,20	0,73–1,97	2.569	1,77	1,11–2,81
Tetrazépam	6.147	0,59	0,42–0,82	3.272	0,77	0,53–1,12	1.936	0,99	0,65–1,53	1.612	1,52	0,96–2,40
<i>Hypnotiques</i>												
Brotizolam	6.286	32,56	22,20–47,80	5.997	49,73	33,04–74,85	7.192	103,33	64,90–164,51	9.636	181,40	121,73–270,32
Flunitrazépam	15.108	34,80	23,79–50,92	13.529	41,83	26,56–65,86	13.224	36,78	23,46–57,67	21.508	50,62	34,02–75,32
Flurazépam	432	0,86	0,36–2,05	1.358	3,81	1,67–8,70	506	1,72	0,57–5,22	291	5,95	2,16–16,36
Loprazolam	18.822	23,37	16,58–32,95	22.211	28,04	19,11–41,14	18.932	33,98	22,22–51,97	19.997	28,75	19,66–42,03
Lormétazépam	63.431	7,77	5,85–10,31	77.085	9,46	6,94–12,89	70.368	9,15	6,35–13,17	69.227	9,95	7,09–13,98
Nitrazépam	359	1,30	0,49–3,42	919	2,31	1,04–5,11	1.113	1,55	0,80–2,99	1.461	1,80	1,04–3,12
Témazépam	205	13,27	3,47–50,77	86	2,02	0,46–8,79	66	1,46	0,10–20,48	7	0,30	0,05–1,74
Triazolam	9.646	59,11	35,21–99,23	15.684	124,49	74,04–209,33	21.898	201,82	122,03–333,82	27.937	215,85	133,75–348,35
<i>Anesthésiques</i>												
Midazolam	18	0,63	0,29–1,36	35	1,61	0,83–3,12	5	0,24	0,07–0,75	13	1,14	0,45–2,90

^a Modélisation stratifiée par le quartile d'âge centré à la 1^{ère} délivrance de benzodiazépine. Les valeurs limites supérieures des 3 quartiles d'âge non centré à la 1^{ère} délivrance de benzodiazépine sont: 44, 58 et 69 ans. ^b EEG = équations d'estimation généralisées. ^c ORa = Odds ratio ajusté pour le sexe et l'année de délivrance. Les données encadrées ont un ORa significativement au-dessus de 1, p < 0,05. Les données en gras ont un ORa significativement en dessous de 1, p < 0,05. BZD = benzodiazépine; n = personnes-années; 95% IC = Intervalle de confiance à 95% en relation avec le modèle multivariable.

II.4. Discussion

II.4.1. Prévalence de la délivrance de benzodiazépines

Dans cette étude nationale portant sur 12 ans, nous avons trouvé que 16% de la population adulte assurée a reçu au moins une benzodiazépine chaque année, 14,4% de la population ayant au moins eu une benzodiazépine en 1995, et 16,4% en 2006. La plupart des personnes (81,6%) ayant reçu au moins une benzodiazépine étaient des utilisateurs à court terme ou des utilisateurs intermittents. 32,6% ont reçu une benzodiazépine pendant une période qui ne dépassait pas les 3 mois (groupe G1 d'utilisation à court terme) et 49% avaient une utilisation intermittente avec au moins une interruption d'une année entre les délivrances (groupe G2 d'utilisation intermittente). 18,4% des personnes qui ont reçu des benzodiazépines étaient des utilisateurs continus (groupe G3).

Dans les deux premiers groupes (G1 et G2), la proportion des personnes ayant eu des doses hautes inadéquates est faible: 0,03% dans le groupe G1 et 3,6% dans le groupe G2. En revanche, 20,3% (n = 7,967) des patients qui reçoivent des délivrances continues de benzodiazépines (groupe G3), étaient aussi des utilisateurs à haute dose.

Si l'on considère une consommation comme étant problématique si elle est soit continue (> 1 an), soit à haute dose, le pourcentage d'utilisateurs continus dans la population générale se situe entre 2,7% et 3,0%, et celui des utilisateurs à haute dose varie entre 0,8% et 0,9% (Tableau 12). L'utilisation continue n'est pas nécessairement associée à une escalade de la dose. Dans notre étude, l'incidence annuelle de l'usage à haute dose est restée stable à 0,16%. Soumerai et al. (2003) ont observé une incidence de 1,6% de l'escalade à une forte dose auprès de 2.440 patients sur une période de 39 mois, tandis que Martinez et al. (1996) conclut que ce sont surtout les substances à haute puissance et à courte demi-vie d'élimination qui sont problématiques. Nos résultats sont en accord avec cette conclusion, mais fournissent aussi la preuve que la structure chimique de la benzodiazépine et ses propriétés hypnotiques sont importants.

II.4.2. Population féminine

Alors que le ratio femmes/hommes est de 48,9% dans le groupe G1 et de 57,6% dans le groupe G2, 63,6% des utilisateurs continus sont des femmes (63,0% non-UHD; 65,8% UHD). L'usage plus élevé de benzodiazépines par la population féminine est retrouvée dans l'étude nationale danoise (Holm et al., 2012) et chez d'autres auteurs (Zandstra et al., 2002a), et le pourcentage atteint 72,8% dans une étude réalisée par Neutel (2005). Les femmes semblent particulièrement vulnérables à devenir des utilisateurs continus de benzodiazépines sur ordonnance. Dans notre étude, nous avons trouvé beaucoup plus de femmes qui sont des utilisateurs à haute dose en comparaison aux hommes, et la différence était particulièrement marquée dans le groupe G3 d'utilisation continue (Tableau 11). Ces résultats montrent que de grandes études sont nécessaires pour examiner les utilisateurs continus et les personnes à risque.

II.4.3. Population âgée

Les personnes âgées semblent également plus vulnérables à devenir des utilisateurs continus de benzodiazépines. L'augmentation de la sensibilité de cette population aux effets des médicaments psychotropes, y compris les benzodiazépines, ont été rapportés (Schweizer et al., 1989; Shorr & Robin, 1994; Madhusoodanan & Bogunovic, 2004). Dans l'étude nationale danoise de 1997 à 2008 (Holm et al., 2012), qui comprenait 4.614.807 sujets, 32% (1.480.017 sujets) ont reçu au moins une prescription de benzodiazépine. Il y avait une diminution significative des prescriptions de benzodiazépines de 12,0% (1997) à 10,7% (2008) dans tous les groupes d'âge, mais la prévalence de la consommation de benzodiazépines en 2008 est restée élevée chez les personnes âgées et a augmenté de façon significative avec l'âge: 19,0% chez les 65-75 ans, 25,6% chez les 75-84 ans et 30,3% chez les personnes âgées de 85 ans et plus (Holm et al., 2012). À noter que, si la prévalence danoise de la consommation de benzodiazépines a diminué de 1997 à 2008, l'utilisation du zolpidem et du zopiclone a augmenté durant cette période pour enfin commencer à diminuer en 2008.

Alors que l'étude danoise (Holm et al., 2012) démontre clairement l'augmentation de la consommation de benzodiazépines avec l'âge, notre étude a révélé en outre que le risque de devenir utilisateur à haute dose ou utilisateur continu augmente avec l'âge à la délivrance de la première benzodiazépine. Nous avons constaté que 37,9% des utilisateurs à long terme sont âgés de 69 ans et plus, et 19,4% de ces utilisateurs âgés continus sont des UHD. Shorr et Robin (1994) ont rapporté des résultats comparables avec 47,8% des utilisateurs à long terme âgés de 65 ans et plus, dont 12,7% utilisent des doses élevées de benzodiazépines. Chez les personnes âgées de plus de 69 ans à la délivrance de la première benzodiazépine, nous avons constaté que toutes les benzodiazépines enregistrées comme hypnotiques (nitrazépam, flurazépam, lormétazépam, loprazolam, le flunitrazépam, brotizolam et triazolam) avaient un risque significativement plus élevé pour un virage UHD (témazépam exclu, n = 7). En revanche, deux benzodiazépines anxiolytiques, le clobazam et le clonazépam, avaient le risque le plus faible pour une utilisation à haute dose dans le groupe d'âge des 18 à 43 ans lors de la délivrance de la première benzodiazépine. Les facteurs de risque importants de l'escalade vers un usage à haute dose sont donc les personnes plus âgées à la délivrance de la première benzodiazépine, la molécule initiale choisie par le prescripteur de molécules et l'utilisation continue (Tvette et al., 2013).

II.4.4. Le problème des benzodiazépines hypnotiques

Dans notre étude, toutes les benzodiazépines approuvées comme hypnotiques ont été identifiées pour présenter un risque accru d'utilisation à haute dose, et cinq d'entre elles ayant une demi-vie courte à moyenne (triazolam, brotizolam, flunitrazépam, loprazolam et lormétazépam) étaient problématiques dans tous les groupes d'âge. Il est intéressant de noter que le flunitrazépam a montré un déclin rapide de sa vente annuelle après que le Luxembourg ait changé les règlements d'ordonnance en 2000 et l'ait classé comme un stupéfiant (Mémorial A, 2000). Le règlement grand-ducal a été efficace et cela explique la baisse de 7,7 DQD/1000 habitants/jour en 1995 à 0,04 en 2007 (Figure 6). Notre étude montre donc clairement que les patients souffrant d'insomnie et traités avec des benzodiazépines hypnotiques sont plus à risques de

devenir des UHD. Les thérapies cognitivo-comportementales alternatives sont préférés par certains auteurs aux médicaments hypnotiques dans le traitement de l'insomnie (Buysse, 2013), mais l'altération fonctionnelle causée par l'insomnie doit être reconnue et l'insomnie corrigée.

En revanche, six benzodiazépines enregistrées comme anxiolytiques avaient les risques les plus faibles de devenir UHD dans le groupe d'âge des 18 à 43 ans à la délivrance de la première benzodiazépine. En effet, toutes les benzodiazépines enregistrées comme hypnotiques (Tableau 13) ont présenté une augmentation significative du risque UHD dans au moins un groupe d'âge, comparé à seulement deux benzodiazépines enregistrées comme anxiolytiques (alprazolam et prazépam) dans le groupe 68 à 105 ans.

II.4.5. Volume annuel de délivrance

Nous avons trouvé une moyenne de 80,1 DQD/1.000 habitants/jour pour la période d'étude de 12 ans, soit 0,8 mg d'une dose équivalente de diazépam par habitant et par jour. Comme on peut le voir dans le tableau 14 pour le Luxembourg, une petite augmentation se produit de 76,8 DQD/1000 habitants/jour en 1995 à 78,9 DQD en 2006, les données DQD restent globalement élevées pour le pays.

Comparé à d'autres études nationales (Tableau 14), le Portugal (Furtado & Teixeira, 2006) a le volume de prescription le plus élevé, avec une moyenne de 85,8 DQD/1.000 habitants/jour sur une période de 5 ans (1999-2003). L'utilisation de benzodiazépines a augmenté de 44,1% en Espagne (Vicente Sánchez et al., 2013) entre 2000 (51,2 DQD/1.000 habitants/jour) et 2011 (73,8 DQD/1.000 habitants/jour). Il a diminué de 15,5% en France (Cavalié & Richard, 2012) de 2000 à 2010, avec une moyenne de 61,2 DQD/1.000 habitants/jour sur la période de 11 ans, et l'une des explications est peut-être le changement vers l'hydroxyzine (Beuscart et al., 2014). En effet, Beuscart et al. (2014) ont analysé toutes les ordonnances délivrées dans les pharmacies pour les patients âgés de 75 ans et plus entre le 1^{er} janvier et le 31 mars 2012 dans le Nord-Pas-de-Calais. Ils ont remarqué que 32,6% (n = 67.863) des patients avaient reçu au moins un médicament anticholinergique et constaté que l'hydroxyzine, un antagoniste des

récepteurs H1 de l'histamine ayant des propriétés anticholinergiques, était en tête de rang des médicaments potentiellement inadéquats prescrits (n = 10.792). En Italie (Gruppo di lavoro OsMed, 2012), le volume de prescription augmente entre 2003 et 2011 de 47,5 DQD/1.000 habitants/jour à 49,5 DQD/1.000 habitants/jour, mais reste encore inférieur à celui du Luxembourg.

Tableau 14. Etudes nationales indiquant les DQDs pour 1.000 habitants et par jour (DQD/1.000/jour) et/ou la prévalence annuelle de prescription de benzodiazépines

Pays	n de sujets	DQD/1.000/jour	Année	Prévalence annuelle (%)
Portugal (Furtado & Teixeira, 2006)	EN	84,1	1999	ND
	EN	81,6	2003	ND
Luxembourg	411.600	76,8	1995	14,4
	476.200	78,9	2006	16,4
Espagne (Vicente Sánchez et al., 2013)	EN	51,2	2000	ND
	EN	73,8	2011	ND
France (Cavalié & Richard, 2012)	EN	67,8	2000	ND
	EN	57,3	2010	ND
Italie (Gruppo di lavoro OsMed, 2012)	2.803	49,4	1992-1993	8,6
Italie (Magrini et al., 1996)	EN	50	1995-2003	ND
Italie (Ciuna et al., 2004)	EN	47,5	2003	ND
	EN	49,5	2011	ND
Suisse (Petitjean et al.,)	520.000	43,3	2002	9,1
Norvège (Sakshaug, 2012)	EN	27,6	2007	ND
	EN	22,9	2011	ND
Danemark (Holm et al., 2012)	4.614.807	ND	1997	12,0
	EN	ND	2008	10,7
Pays-Bas (Sonnenberg et al., 2012)	874 (EC)	ND	1992	7,8
	919 (EC)	ND	2002	7,9
Etats-Unies (Olsson et al., 2015)	EN	ND	2008	5,2

EN = étude nationale; EC = échantillon national; ND = données non disponibles.

Toutefois, il convient de noter qu'en Italie les benzodiazépines ne sont plus remboursées par les caisses de maladie, ce qui peut conduire à une statistique DQD inchangé au fil du temps car moins de nouveaux patients reçoivent une prescription de benzodiazépines pour éviter aux patients de les payer. Une étude italienne nationale antérieure (1992-1993) a constaté une prévalence de la consommation de benzodiazépines de 8,6% en 1993 et 49,4 DQD/1.000 habitants/jour en 1991. Vingt-huit benzodiazépines étaient disponibles sur le marché (Magrini et al., 1996). Une autre étude nationale italienne a trouvé un taux de benzodiazépines stable avec 50 DQD/1.000 habitants/jour entre 1995 et 2003 mais évoque une forte augmentation du volume de prescription des antidépresseurs ISRS (Ciuna et al., 2004). En Suisse (Tableau 14), avec 17 différentes benzodiazépines disponibles en 2002, 43,3 DQD/1.000 habitants/jour sont rapportés avec une prévalence sur 6 mois de 9,1% (Petitjean et al., 2007).

De l'examen de ces études (Tableau 14), nous expliquons le taux DQD plus élevé/1.000 habitants/jour au Luxembourg par rapport à certains pays (tels que les pays scandinaves, la France et l'Italie) par le non-remplacement des benzodiazépines par d'autres médicaments, étant donné que les benzodiazépines ne reçoivent pas une aussi mauvaise presse au Luxembourg que dans d'autres pays. Les « Z-drugs » (zopiclone et zolpidem) semblent avoir remplacé en partie les benzodiazépines dans les pays scandinaves (Sakshaug, 2012), l'hydroxyzine en France (Beuscart et al., 2014), et les ISRS/IRSN en Italie (Gualano et al., 2014).

II.4.6. Explications pharmacologiques

L'action des benzodiazépines est due à leur potentialisation de l'effet inhibiteur de l'acide γ -aminobutyrique (GABA) (Tableau 1), par stimulation indirecte des récepteurs GABA_A ionotropiques, car la présence du GABA est nécessaire pour avoir une action via le récepteur des benzodiazépines. Les effets pharmacologiques dépendent des ligands qui se mettent sur le récepteur. Les benzodiazépines ont 4 effets principaux sur le système nerveux central (Tableau 3): la sédation, l'hypnose, l'anxiolyse et l'amnésie

antérograde, en plus de leur potentiel relaxant musculaire et de leurs propriétés anticonvulsives (Olkkola & Ahonen, 2008). Trois benzodiazépines, le midazolam, le diazépam et le lorazépam, sont utiles pour l'induction de l'anesthésie en raison de leurs effets amnésiques et sédatifs (Olkkola & Ahonen, 2008). Des sous-types du récepteur GABA_A ont été identifiés (Möhler et al., 2002). Les récepteurs $\alpha 1$ GABA_A seraient responsables de la sédation et de l'amnésie antérograde, tandis que l'anxiolyse et la relaxation musculaire seraient dues aux effets agonistes sur les récepteurs des benzodiazépines $\alpha 2$ GABA_A (Olkkola & Ahonen, 2008). Les différences marquées trouvées dans notre étude entre les benzodiazépines anxiolytiques et les benzodiazépines hypnotiques dans leur risque pour une utilisation continue et à haute dose pourraient donc être expliquées par leurs différences de liaison aux sous-types du récepteur GABA_A, les benzodiazépines hypnotiques ayant une forte affinité pour le sous-type $\alpha 1$ et une faible affinité pour les sous-types $\alpha 2$ et $\alpha 3$, alors que l'affinité des benzodiazépines anxiolytiques est forte pour les sous-types $\alpha 2$ et $\alpha 3$ et faible pour le sous-type $\alpha 1$ (te Beek et al., 2015).

II.4.7. Les triazolobenzodiazépines

Nous avons identifié les triazolobenzodiazépines (Figure 2) comme étant la sous-classe de benzodiazépines la plus problématique. En effet, la benzodiazépine associée avec le plus grand risque d'utilisation à forte dose est le triazolam, une triazolobenzodiazépine hypnotique, auprès des sujets âgés de plus de 69 ans à la délivrance de la première benzodiazépine (ORa = 215,85; IC 95% = 133,75–348,35), et cette substance garde le risque d'utilisation à haute dose le plus important dans tous les groupes d'âge. Le triazolam est devenu un médicament controversé peu de temps après son introduction. L'amnésie antérograde est plus fréquente avec ce médicament que chez d'autres benzodiazépines (Anseau et al., 1992), et en France il est recommandé de ne pas le prescrire plus longtemps que deux semaines (ANDEM, 1995). Hong Kong a limité la prescription du triazolam en 1991 et finalement étendu ces restrictions à toutes les benzodiazépines en 1992 (Lee et al., 1995). Le triazolam a d'abord été suspendu aux Pays-Bas (1979) et plus tard définitivement au Royaume-Uni (1993) (Dyer, 1999). Aux

États-Unis, des restrictions de dose du triazolam ont été imposées (Leber & Laughren, 1992). Il y est cependant toujours commercialisé, comme d'ailleurs dans plusieurs autres pays, dont la Belgique et le Grand-Duché de Luxembourg.

L'autre triazolobenzodiazépine problématique de notre étude, avec une structure moléculaire similaire au triazolam, est l'alprazolam, benzodiazépine anxiolytique. Toutes les benzodiazépines anxiolytiques ont un faible risque d'UHD sauf l'alprazolam et le prazépam dans le groupe d'âge des 69 à 105 ans à la délivrance de la première benzodiazépine. L'alprazolam a vu son volume annuel de vente tripler au cours de la période de 12 ans, de 3,8 DQD/1.000 habitants/jour en 1995 à 10,4 DQD/1.000 habitants/jour en 2006. Il est actuellement la troisième benzodiazépine la plus vendue au Grand-Duché de Luxembourg (après le lormétazépam et le lorazépam). Au Portugal, l'alprazolam était la deuxième benzodiazépine la plus prescrite en 1999 avec 15,8 DQD/1.000 habitants/jour, et il est devenu la plus prescrite en 2003 avec 21,7 DQD/1.000 habitants/jour (Furtado & Teixeira, 2006). En Espagne, l'alprazolam reste la deuxième molécule la plus prescrite (Vicente Sánchez et al., 2013), avec une augmentation continue de 11,4 DQD/1.000 habitants/jour en 2000 à 15,7 DQD/1.000 habitants/jour en 2011. Aux États-Unis, les visites aux services d'urgence impliquant l'alprazolam ont doublé entre 2005 (57.419 visites) et 2010 (124.902 visites) selon le rapport Dawn de la « Substance Abuse and Mental Health Services Administration » (SAMHSA) (CBHSQ, 2013).

Une explication de l'utilisation problématique des triazolobenzodiazépines est leur pharmacologie spécifique, qui est différente du diazépam et des autres benzodiazépines (Turmel & De Montigny, 1984; Broderick, 1997; Broderick et al., 1998). Turmel et De Montigny (1984) ont montré un effet « accru » de la triazolobenzodiazépine adinazolam sur les neurones à sérotonine du cerveau antérieur chez le rat par rapport au diazépam. Plus tard, il a été découvert que l'alprazolam augmente la libération de la sérotonine dans l'hippocampe, contrairement au diazépam (Broderick, 1997), et aussi dans la région CA1 de l'hippocampe, tandis que le diazépam y diminue la sécrétion (Broderick et al., 1998).

II.4.8. Forces et limites de l'étude

Les études nationales de banques de données d'assurance-maladie ont leurs forces et leurs limites. Les points forts sont la haute validité externe, car ils incluent toute la vente ambulatoire de benzodiazépines, la grande taille de l'échantillon avec une puissance statistique élevée et la présence de données continues sur 12 ans, de sorte que la prise initiale de benzodiazépine est plus susceptible d'être vraie. D'autres points forts spécifiques de notre étude nationale est le petit nombre de médecins prescripteurs, l'homogénéité de l'échantillon (un petit pays) et de la base de données, et le suivi complet des sujets.

L'utilisation de la définition DQD de l'OMS a ses forces et ses limites (WHO, 2012). Cette définition a été utilisée dans toutes les études nationales européennes, y compris les plus récentes depuis 1992 (Tableau 14), et elle permet donc la comparaison avec d'autres études nationales. La validité des doses comparatives DQD des benzodiazépines a été démontrée dans les études nationales et a été cohérente dans le temps, mais ces doses sont un compromis pratique entre les différents pays prescripteurs de benzodiazépines. Les doses équivalentes de diazépam d'Ashton (2002) et les doses habituelles quotidiennes Teboul/Chouinard (doses prescrites en Amérique du Nord) (Teboul & Chouinard, 1990) ont également été proposées comme outils de travail, mais aucune méthode ne s'est montrée aussi satisfaisante que la DQD de l'OMS. Dans cette étude sur 12 ans, en utilisant la DQD et les personnes-années, la quantité délivrée de benzodiazépines, la date de distribution et la durée d'exposition totale ont été utilisées pour calculer le nombre de DQD pour 1.000 habitants par jour pour la période totale de délivrance. Le statut d'utilisation à haute dose a été calculé d'une manière similaire pour définir un utilisateur à haute dose (UHD) comme une personne ayant reçu au moins une dose supérieure à la dose thérapeutique habituelle annuelle maximale (DTH_{max}). Cette approche est justifiée, car nous avons étudié uniquement le groupe des utilisateurs continus. La prévalence totale de délivrance des benzodiazépines a été calculée tout au long de l'étude. La méthode de personnes-années a été utilisée, car elle permet de calculer la somme des unités de temps individuelles que des personnes ont été exposées à des benzodiazépines, une personne pouvant entrer ou sortir de la cohorte à tout moment au cours d'une année donnée. Les groupes

(à court terme, intermittent et continu) étaient significativement différents pour les utilisateurs UHD. Seul le groupe G3 d'utilisateurs continus a été étudié car ce fut le groupe le plus homogène, il était de taille suffisante, et il comprenait la majorité des UHD. Nos résultats sont donc limités aux utilisateurs continus de benzodiazépines.

Notre étude a d'autres limitations: la prévalence de délivrance peut être différente de la prévalence réelle en raison de la non-compliance au traitement, en particulier auprès des utilisateurs à court terme. En outre, nous n'avons pas inclus la délivrance des agonistes des récepteurs de benzodiazépines (« Z-drugs »: zolpidem et zopiclone). En effet, nous nous sommes concentrés sur une classe chimique et non pas sur des effets physiologiques identiques. Nous croyons cependant que nos résultats avec les benzodiazépines hypnotiques sont également partiellement applicables aux somnifères qui leur sont apparentés, c'est-à-dire le zolpidem et la zopiclone (Hajak et al., 1981). La SAMHSA a signalé que les visites aux services d'urgence en raison de la surmédication avec le zolpidem ont doublé de 2005-2006 à 2009-2010 aux États-Unis (CBHSQ, 2013), conduisant à un avertissement de la « US Food and Drug Administration » (FDA) pour diminuer la dose recommandée de 50% chez les femmes (Harward et al., 2015).

II.5. Mortalité associée aux benzodiazépines

II.5.1. Introduction

Parmi les problèmes liés à la consommation de benzodiazépines qui pourraient être à l'origine d'une mortalité accrue figurent les chutes (Hartikainen et al. 2007), les fractures (Wang et al., 2001), les accidents de roulage (Smink et al., 2010) et les dépressions respiratoires (Shalansky et al., 1993). Plus récemment, les benzodiazépines ont également été incriminées d'augmenter le risque de certains cancers (Kao et al., 2012; Kripke et al., 2012).

Dans notre étude de délivrance sur 12 ans, nous avons eu accès aux données de mortalité générale de nos consommateurs de benzodiazépines pour la période du 1^{er} janvier 1995 au 31 décembre 2011. Les risques de mortalité chez les utilisateurs à long terme et à haute dose ont été analysés toutes causes confondues.

II.5.2. Analyse des données de notre étude

Au niveau statistique, le taux de mortalité standardisé (TMS) a été défini (Liddell, 1984) comme le rapport entre le nombre observé de décès dans chaque groupe sexe-âge et le nombre prévu de décès dans la population générale au Luxembourg entre 2001 et 2006. Cette décision était fondée sur le nombre de personnes-années de suivi, assortie par des bandes sexe-âge. Il a été calculé pour tous les patients ayant reçu des benzodiazépines, puis en fonction de l'état d'UHD et l'année de délivrance de la prescription de benzodiazépines. L'association entre la mort et l'âge centré sur la délivrance de la première benzodiazépine a été analysée en utilisant un modèle de régression logistique.

II.5.3. Résultats

Pour les 3 groupes de délivrance (G1, G2 et G3), les taux de mortalité étaient significativement plus élevés chez les UHD comparés aux non-UHD (30,0% vs 12,9%; $F = 2,689$, $p < 0,001$). Dans le groupe G3 (utilisateurs continus), le taux de mortalité des non-UHD (37,5%) était significativement plus élevé que celui des UHD (35,4%), mais la différence était faible. Dans ce même groupe, l'âge lors du décès n'était pas différent entre les UHD (moyenne = 76,0 ans; $\sigma = 13,0$) et les non-UHD (moyenne = 76,4 ans; $\sigma = 13,3$).

Comparé à la population générale, en tenant compte de l'âge et du sexe, le TMS moyen était de 1,08 (IC 95% = 1,06–1,09) pour tous les sujets entre 2001 (TMS = 1,02; IC 95% = 0,98–1,06) et 2006 (TMS = 1,14; IC 95% = 1,10–1,18). Pour les UHD, le TMS était de 1,31 (IC 95% = 1,25–1,37) et pour les non-UHD il était de 1,05 (IC 95% = 1,03–1,07). Le TMS semble augmenter chez les UHD et diminuer chez les non-UHD. Les différences de TMS entre les UHD et les non-UHD pourraient être expliquées par l'association positive (ORa = 1,11; IC 95% = 1,11–1,11) entre le décès et l'âge à la délivrance de la première benzodiazépine. Dans le groupe G1 d'utilisation courte de benzodiazépines, le TMS n'était pas différent de la population générale, tandis que dans le groupe d'utilisation intermittente G2, le TMS a été significativement augmentée chez les UHD (TMS = 1,11; IC 95% = 1,02–1,21), mais il était réduit de manière significative chez les non-UHD (TMS = 0,89; IC 95% = 0,86–0,91). En revanche, la mortalité est significativement augmentée ($p < 0,001$) dans le groupe G3 d'utilisation continue pour les non-UHD (TMS = 1,45; IC 95% = 1,41–1,49) et les UHD (TMS = 1,40; IC 95% = 1,33–1,47). Globalement, dans le groupe G3 d'utilisation continue, il y avait 45% plus de décès chez les non-UHD et 40% de plus chez les UHD par rapport à la population générale.

II.5.4. Discussion

L'utilisation continue de benzodiazépines est donc, dans notre étude, associée à une mortalité « toutes causes confondues » augmentée (43,6%) dans les deux groupes (non-UHD et UHD), par rapport à la population générale. Globalement, chez tous les sujets ayant eu au moins une délivrance de benzodiazépines sur les 12 ans d'étude, il y avait 30,8% plus de décès chez les utilisateurs à haute dose que dans la population générale. Une augmentation similaire de la mortalité (36,0%) a été trouvée chez les utilisateurs de benzodiazépines incluse dans un échantillon national canadien sur 12 ans (n = 14.117) en utilisant un questionnaire et des appels téléphoniques tous les deux ans pour évaluer la consommation de benzodiazépines au cours du mois précédent l'interrogation. Le risque accru de mortalité diminue, mais reste significatif, après ajustement pour les facteurs sociodémographiques, le mode de vie et l'état de santé (Belleville, 2010). Toutes les classes d'hypnotiques ont été identifiées comme augmentant le risque de mortalité, y compris les agonistes des benzodiazépines (Weich et al., 2014, Lee et al., 2014), de sorte que les benzodiazépines prescrites spécifiquement pour l'insomnie pourraient comporter des risques plus élevés que celles prescrites dans le cadre des troubles anxieux.

Dans notre étude, le TMS a été uniquement ajusté pour l'âge et le sexe. D'autres facteurs potentiellement explicatifs, comme par exemple l'éducation, l'état matrimonial, le mode de vie et l'état de santé n'étaient pas à notre disposition. Une analyse de sensibilité n'a pas été effectuée pour détecter les effets des facteurs confondants inconnus. Le TMS plus élevé observé dans le groupe G3 d'utilisation continue pourrait s'expliquer, du moins en partie, par la prescription de benzodiazépines chez les patients en fin de vie, par exemple ceux souffrant d'un cancer. En effet, notre étude porte sur la mortalité « toutes causes confondues » et non sur la mortalité « par cause ».

Nos résultats sont donc à considérer avec beaucoup de prudence, car l'accroissement de la mortalité observée chez les consommateurs de benzodiazépines est associé à un nombre élevé de facteurs confondants difficilement dissociables. Les résultats d'autres études sont nettement plus neutres si on arrive à éliminer la plupart de ces facteurs (Hausken et al., 2007; Charlson et al., 2009; Gisev et al., 2011). Des biais

supplémentaires peuvent cependant continuer à se cacher dans les données (Weich et al., 2014).

Dans une revue de 34 études faites sur les 30 dernières années, la mortalité lors d'une prise d'hypnotiques était accrue dans 24 études, dont les 14 les plus importantes en taille (Kripke, 2015). L'auteur reconnaît que des biais peuvent jouer un rôle important dans ces études et que ce n'est qu'une association statistique. Cependant, comme les effets secondaires des hypnotiques potentiellement mortels (chutes, fractures, dépression respiratoire, etc.) sont connus, il estime qu'il est très probable que les hypnotiques causent une augmentation de mortalité. Des études plus précises et spécifiques sont nécessaires dans le futur afin de clarifier ce problème (Amarasuriya et al., 2012).

II.6. Conclusion

Dans cette étude sur 12 ans, qui analyse la délivrance de benzodiazépines dans la population des résidents assurés au Grand-Duché de Luxembourg, nous avons pu montrer que toutes les benzodiazépines hypnotiques ont un risque accru d'escalade vers une consommation à haute dose chez les utilisateurs continus, comparé au diazépam. Les femmes et les personnes âgées présentent des risques plus importants d'utilisation continue de benzodiazépines et de consommation à haute dose, en particulier le groupe d'âge qui a entre 69 à 105 ans à la délivrance de la première benzodiazépine. En revanche, les benzodiazépines anxiolytiques sont associées à des risques plus faibles de virage vers une consommation à dose élevée, les risques les plus faibles étant associés au clobazam et au clonazépam chez les personnes qui ont entre 18 et 43 ans à la délivrance de la première benzodiazépine. Nous suspectons également que la structure chimique des triazolobenzodiazépines (triazolam et alprazolam) est un facteur de risque supplémentaire pour une utilisation continue et à haute dose. Il y avait 43,6% plus de décès « toutes causes confondues » chez les utilisateurs continus et à haute dose par rapport à la population générale.

Les médecins doivent donc faire preuve de prudence lors de la prescription de benzodiazépines hypnotiques pour l'insomnie car celles-ci sont associées à une utilisation continue et à haute dose. Des précautions spécifiques doivent également être appliquées à des populations à risque, notamment les personnes âgées et les femmes.

II.7. Publications

Le contenu de cette partie empirique a été à l'origine des publications suivantes:

Articles

- Cloos, J.-M., Bocquet, V., Rolland-Portal, I., & Chouinard, G. (2016). *Questioning the methods for defining "benzodiazepine high-dose use"*. Manuscript submitted for publication.
- Cloos, J.-M., Bocquet, V., Rolland-Portal, I., Koch, P., & Chouinard, G. (2015). Hypnotics and triazolobenzodiazepines - best predictors of benzodiazepine high-dose use: results from the Luxembourg national health insurance registry. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 84(5), 273–283. doi: 10.1159/000434755.

Posters

- Cloos, J.-M., Koch, P., Bocquet, V., & Chouinard, G. (2011, May). *Patterns of benzodiazepine use from a nationwide study in the Grand-Duchy of Luxembourg (1995-2006): proposed new definition of high-dosage use and abuse*. Poster session presented at the Annual Conference of the Canadian Society of Clinical Pharmacology and Therapeutics (CSPT), Québec, Montreal, Canada. Abstract in: *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology*, 18(2), e341–e342.
- Cloos, J.-M., Koch, P., Bocquet, V., & Chouinard, G. (2010, December). *Patterns of benzodiazepine use from a nationwide study in the Grand-Duchy of Luxembourg (1995-2006): proposed new definition of high-dosage use and abuse*. Poster session presented at the 49th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology (ACNP), Florida, Miami, USA.
- Cloos, J.-M., Ries, T., & Koch, P. (2008, July). *Benzodiazepine prescribing in the Grand-Duchy of Luxembourg (1995-2006)*. Poster session presented at the XXIV Collegium Internationale Neuro-psychofarmacologicum (CINP) Congress, Munich, Germany.
- Cloos, J.-M., Ries, T., & Koch, P. (2007, September). *Benzodiazepine prescribing in the Grand-Duchy of Luxembourg (1995-2004)*. Poster session presented at the Advanced Maudsley Forum, Institute of Psychiatry at the Maudsley, London, UK.

Une copie de ces publications figure dans l'annexe II.

III.

PARTIE

REFLEXIVE

III. PARTIE REFLEXIVE

III.1. Introduction

Les benzodiazépines, généralement classées en hypnotiques et anxiolytiques, ont donc pendant des décennies été le traitement de choix des insomnies et des troubles anxieux (McCurdy, 1980; Lader, 1986; Tyrer & Murphy, 1987). Leur prévalence de prescription est importante dans beaucoup de pays (Furtado & Teixeira, 2006; Sonnenberg et al., 2012; Holm et al., 2012; Vicente Sánchez et al., 2013; Olfson et al., 2015), et la consommation de ces substances à haut dosage pose problème, plus particulièrement dans des populations à risque (Aparasu & Mort, 2000; Llorente et al., 2000; Neutel, 2005). Dès lors, les recommandations thérapeutiques actuelles placent les benzodiazépines en deuxième choix, limitent leur durée d'utilisation ou les déconseillent même. Si des traitements alternatifs ont fait leur preuve dans la prise en charge de l'insomnie (Nissen et al., 2014), les médications actuellement préférées en première intention dans la pharmacothérapie des troubles anxieux font, elles aussi, l'objet de critiques (Offidiani et al., 2013; Rickels, 2013; Fava, 2014; Chouinard & Chouinard, 2015).

Dans cette partie réflexive, nous passons en revue ces opinions, eu égard aux résultats de l'étude faite dans le cadre de cette thèse (Cloos et al., 2015; Zito, 2015). Pour rappel, cette étude des délivrances ambulatoires de 24 benzodiazépines (Tableau 2, page 10) auprès de tous les assurés CNS résidents entre 1995 et 2006 au Grand-Duché de Luxembourg a montré une prévalence nationale élevée. En effet, une moyenne de 16,0% de la population adulte assurée a reçu au moins une benzodiazépine chaque année et le nombre moyen de doses quotidiennes définies (DQD) par 1.000 habitants par jour était 80,1. Un taux plus élevé a uniquement été trouvé au Portugal (Furtado & Teixeira, 2006).

Les utilisateurs de benzodiazépines ont été divisés en trois groupes: un groupe de prescription à court terme avec moins de trois mois de délivrance sur les 12 ans étudiés (32,6% des sujets), un groupe avec une délivrance irrégulière, dont la consommation n'est donc pas présumée continue (49,0% des sujets) et un groupe d'utilisateurs continus n'ayant plus arrêté la ou les benzodiazépines après la première prescription

(18,4% des sujets). L'utilisateur à haute dose a été défini comme quelqu'un qui a reçu une dose supérieure à la dose thérapeutique habituelle maximale annuelle. Dans le groupe des utilisateurs continus, 20,3% des sujets étaient des utilisateurs à haute dose (soit environ 1% de la population générale).

Notre étude nationale a également permis d'identifier les personnes âgées et les femmes comme populations à risque: 63,6 % des utilisateurs continus sont des femmes et 37,9 % des utilisateurs continus sont âgés de plus de 69 ans.

Les benzodiazépines hypnotiques ont montré, par rapport au diazépam, des risques nettement plus élevés de passage vers un abus à haute dose. Les somnifères particulièrement problématiques étaient le triazolam (une probabilité au moins 200 fois plus élevée de devenir utilisateur à haut dosage pour les consommateurs au-dessus de 58 ans à la première prescription de benzodiazépines), le brotizolam (plus de 100 fois), le flunitrazépam (plus de 30 fois), le loprazolam (plus de 25 fois), et, dans une moindre mesure, le lormétazépam (près de 10 fois).

Les benzodiazépines anxiolytiques ont présenté un risque moindre, sauf pour l'alprazolam et prazépam dans la population âgée. L'alprazolam a cependant triplé ses ventes durant la période d'étude. Le clonazépam et le clobazam sont les benzodiazépines où la probabilité de devenir utilisateur à haut dosage est la plus faible parmi les patients âgés de 18-43 ans à la prescription de leur première benzodiazépine.

III.2. Prévalence élevée de prescription

La prévalence de prescription s'avère élevée au Grand-Duché de Luxembourg. Un médecin prescripteur devrait garder à l'esprit qu'environ chaque cinquième patient à qui il prescrit une benzodiazépine n'arrêtera plus la prise. Il faut savoir renoncer à la prescription dans des cas non indiqués, prescrire uniquement pour une courte durée (par exemple le temps d'une hospitalisation) et arrêter le traitement quand il n'est plus nécessaire. Le Collège Médical du Grand-Duché de Luxembourg (CM GDL, 2007) a rappelé que, selon le Code de Déontologie Médical (Mémorial A, 2005), le médecin est libre de ses prescriptions, mais qu'il doit les limiter à ce qui est nécessaire à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité des soins (art. 10) et qu'il doit s'interdire de faire courir au patient un risque injustifié (art. 46). En outre, il est du devoir du médecin de veiller à prévenir toute toxicomanie (art. 61).

Le Centre de Prévention des Toxicomanies a publié une brochure d'information qui reprend toutes les benzodiazépines et substances apparentées disponibles au Grand-Duché de Luxembourg (CePT, 2010/2013). La brochure a connu un grand succès. Elle est utile pour informer et éduquer les patients, plus particulièrement ceux qui ont été dépendants à une benzodiazépine et doivent éviter cette classe de médicaments dans le futur. Des initiatives similaires existent à l'étranger (DHS, n.d.; DHS, 2013; SPF, 2009/2011/2014). La France et la Belgique ont aussi lancé des campagnes auprès des médecins prescripteurs, dans le but de choisir une autre réponse que la prescription de benzodiazépines dans la prise en charge de l'anxiété, du stress et des troubles du sommeil (ANDEM, 1995; SPF, 2005; Chevalier et al., 2009).

III.3. Populations à risque

Des campagnes et recommandations spécifiques pour les populations à risque seraient utiles à l'image d'exemples à l'étranger (DHS, 2002; HAS, 2007). En effet, les personnes âgées et les femmes sont les plus à risque (Neutel, 2005; Cloos et al., 2015; Olfson et al., 2015), la prévalence étant la plus élevée chez les femmes âgées. À partir de 65 ans, il est généralement conseillé d'utiliser des benzodiazépines à courte durée d'action, sans métabolite et de réduire de 50% la dose (Laroche et al., 2007; Holt et al., 2010), mais la population âgée reste fortement consommatrice, et souvent à haut dosage. Dans l'étude luxembourgeoise, on retrouve une prévalence de 11.143 consommateurs à haut dosage chez les personnes au-dessus de 65 ans au Luxembourg, si l'on applique la recommandation des 50%. Des actions spécifiques pour cette tranche d'âge réduiraient la morbidité associée à une prise inadéquate de ces médicaments. En effet, chez les personnes âgées, les avantages présumés de ces médicaments peuvent ne pas justifier l'augmentation du risque, plus particulièrement si le patient présente des facteurs de risque supplémentaires avec des effets indésirables de type cognitif ou psychomoteur (Glass et al., 2005). Les benzodiazépines sont surtout efficaces dans l'endormissement, mais peu efficaces pour l'insomnie en milieu ou fin de nuit, fréquente chez la personne âgée. Elles ne devraient donc pas être la médication de choix, et d'autres méthodes et substances seraient à préférer. Une attitude irréaliste vis-à-vis du temps de sommeil est également à corriger, le besoin de sommeil diminuant avec l'âge. Lorsqu'on n'a besoin que de 6 heures de sommeil, il est fréquent de se réveiller à 2 heures du matin quand on se couche à 20 heures. Et pourtant, les deux benzodiazépines les plus vendues au Luxembourg (lorazépam et lormétazépam) ainsi que le zolpidem sont régulièrement prescrites à long terme aux personnes âgées (Feltz, 2015), alors que des alternatives médicamenteuse et non-médicamenteuses existent (Higbee et al., 2000; Schröder, 2013).

III.4. Antidépresseurs vs. benzodiazépines: est-ce que les recommandations de prise en charge des troubles anxieux sont adéquates?

Il y a une quinzaine d'années, les recommandations de traitement des troubles anxieux ont commencé à favoriser les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) comme traitement de choix de la plupart des troubles anxieux, au détriment des benzodiazépines, jugées trop dangereuses (APA, 1998; NICE, 2004). Si ces médicaments sont actuellement souvent prescrits (Ravindran & Stein, 2010), leur utilisation expose également à des risques, plus particulièrement chez les personnes âgées (Chemali et al., 2009). Ils peuvent notamment provoquer des chutes, de l'hyponatrémie, des troubles sexuels, des troubles du sommeil, et des troubles cardio-vasculaires (Moret et al., 2009), et sont aussi à l'origine de symptômes de sevrage et de troubles post-sevrage persistants (Chouinard & Chouinard, 2015). Certains auteurs ont donc plutôt prôné un traitement combiné (Dunlop & Davis, 2008), d'autres recommandent une reconsidération des benzodiazépines comme premier choix dans certains troubles anxieux (Reinhold & Rickels, 2015), voire de revoir toutes les lignes directrices de pratique pour le traitement pharmacologique des patients souffrant de troubles anxieux (Fava, 2014).

Notre étude a montré que les benzodiazépines anxiolytiques connaissent moins de risque d'abus que leurs homologues hypnotiques et que la méthodologie clinique est importante en épidémiologie (Cosci et al., 2015). Ceci constitue un argument supplémentaire pour ne pas priver les patients de ce type de médication, plus particulièrement lorsque des thérapies médicamenteuses alternatives sont contre-indiquées, non suffisamment efficaces ou qu'elles sont à l'origine d'effets secondaires invalidants. Parmi les benzodiazépines anxiolytiques, le clonazépam et le clobazam avaient le moins de risques d'évolution vers une consommation à haute dose. Il est donc utile de prescrire ces benzodiazépines en première intention en médecine générale. Le clonazépam a l'avantage de ne pas avoir de métabolites actifs, il n'y a donc pas de risque d'accumulation.

III.5. Faut-il réguler certaines substances?

La figure 6 (page 64), qui reprend les benzodiazépines les plus vendues au Grand-Duché de Luxembourg entre 1995 et 2006, montre un déclin progressif du lormétazepam, benzodiazépine hypnotique, déclin qui s'explique notamment par l'arrivée sur le marché, au milieu des années 1980, des « Z-Drugs », imidazopyridines apparentées aux benzodiazépines (zolpidem et zopiclone surtout). Elles ont remplacé en partie les benzodiazépines comme somnifères, et le zolpidem est devenu actuellement l'hypnotique le plus prescrit au Luxembourg. Cette évolution peut paraître positive, étant donné que le zolpidem présente un moindre risque de dépendance à haut dosage que le lormétazepam, molécule la plus prescrite des benzodiazépines hypnotiques. Cependant, le virage vers une dépendance à haut dosage reste possible avec le zolpidem, et cette substance connaît ses propres effets secondaires problématiques, dont le plus dangereux est certainement la réactivation d'un somnambulisme et le risque de conduire en dormant (Daley et al., 2011).

En raison de son abus chez les utilisateurs de substances illicites, le Luxembourg a classifié le flunitrazepam comme stupéfiant en 2000 (Mémorial A, 2000), ce qui a diminué son volume de vente d'une manière substantielle. Il faudrait envisager de faire de même avec d'autres benzodiazépines hypnotiques problématiques, dont notamment le triazolam, déjà régulé dans maints autres pays (Leber & Laughren, 1992; Lee et al., 1995; Dyer, 1999), et le brotizolam.

Une étude complémentaire est nécessaire pour comprendre pourquoi l'alprazolam est devenue, en 2006, la troisième benzodiazépine la plus vendue au pays. Une explication possible est son meilleur index anxiolytique (2,26) par rapport au lorazepam (1,69) qu'il semble avoir remplacé en partie (Tableau 2).

Le nombre de benzodiazépines sur le marché a une influence sur la prévalence. Si trois substances ont disparu depuis 1995 (témazepam, kétazolam et tétrazepam), le Luxembourg a toujours 21 benzodiazépines différentes à sa disposition, à la différence d'autres marchés nationaux, où le choix est nettement plus restreint.

III.6. Alternatives à la prise en charge de l'insomnie primaire

Il y a cinq années, le Ministère de la Santé (2011) a lancé la campagne « Bonne nuit! Bien dormir sans somnifères » à l'origine d'une brochure d'information toujours disponible (Ministère de la Santé, 2011), qui vise à corriger les comportements liés à une mauvaise hygiène de sommeil, tout en évoquant des alternatives à la prescription médicamenteuse. Actuellement, le Conseil Scientifique du Domaine de la Santé travaille sur un document de consensus de la prise en charge des insomnies primaires en médecine générale. Tout comme d'autres initiatives à l'étranger (Declercq et al., 2006; HAS, 2006), les recommandations luxembourgeoises vont proposer des démarches diagnostiques et des stratégies thérapeutiques, qui consistent dans l'information et l'éducation du patient, des conseils d'hygiène de vie, des thérapies psychologiques, tout en passant en revue la pharmacothérapie, y compris les alternatives médicamenteuses aux benzodiazépines hypnotiques.

III.7. Conclusion

Les recommandations d'utiliser préférentiellement les ISRS et les IRSN dans le traitement des troubles anxieux sont mises en cause et plusieurs spécialistes ont demandé leurs révisions (Rickels, 2013; Fava et al., 2015a; Fava et al., 2015b; Chouinard & Chouinard, 2015). Les benzodiazépines anxiolytiques vont de toute évidence garder leur place dans le traitement de l'anxiété, tant que la recherche ne fournit pas de substances GABA-ergiques dénuées de problèmes de dépendance. Il faut se souvenir que les prescriptions d'alprazolam sont à observer de près, car cette substance est de plus en plus fréquemment prescrite, alors qu'elle devrait l'être de durée limitée à 3 semaines, avec un maximum de trois ordonnances par année. Toutes les triazolobenzodiazépines (triazolam, alprazolam) paraissent problématiques.

Au niveau de la prise en charge de l'insomnie, la place des benzodiazépines paraît moins évidente. Elles ont perdu du terrain par rapport aux « Z-drugs » et des traitements non-médicamenteux et médicamenteux moins problématiques des troubles du sommeil existent. Certaines benzodiazépines hypnotiques particulièrement dangereuses devraient être soit réévaluées par les autorités sanitaires, soit régulées plus strictement, à l'instar du flunitrazépam.

III.8. Publications

Le contenu de la partie réflexive a été à l'origine des publications suivantes:

Editoriaux en rapport avec l'article de recherche principal

- Zito, J. M. (2015). High-Dose Benzodiazepine Use among Long-Term Users: When Will We Ever Learn? *Psychotherapy and Psychosomatics*, 84(5), 259-261. doi: 10.1159/000437374.
- Cosci, F., Guidi, J., Balon, R., & Fava, G. A. (2015). Clinical Methodology Matters in Epidemiology: Not All Benzodiazepines Are the Same. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 84(5), 262-264. doi: 10.1159/000437201.

Article

- Cloos, J.-M., Bocquet, V., Bruch, Y., Rolland-Portal, I., Kremer, M., Pieger, M., Bruch, M., & Chouinard, G. (2016). *Insomnie, anxiété : faut-il réguler la prescription des benzodiazépines?* Bulletin de la Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg, 2016(1), 77-89.

Brochures d'information

- Ministère de la Santé (2011). *Bonne nuit: Quelques conseils pour bien dormir.* Luxembourg: Ministère de la Santé. Retrieved from <http://www.sante.public.lu/fr/publications/b/bonne-nuit-conseils-fr-de/index.html>
- CePT (Centre de Prévention des Toxicomanies). (2010/2013). *Somnifères et tranquillisants [Hypnotics and anxiolytics]*. Luxembourg: Ministère de la Santé. Retrieved from <http://www.sante.public.lu/fr/publications/s/somniferes-tranquillisants-fr-de/index.html>

Une copie de ces publications figure dans l'annexe III.

IV.

REFERENCES

ET ANNEXES

IV.1. Références

- AFSSAPS (2001). *Communiqué de presse de l'Afssaps du 6 septembre 2001 sur la sécurité d'emploi des benzodiazépines et produits apparentés*. Saint-Denis: Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.
- Alexander, B., & Perry, P. J. (1991). Detoxification from benzodiazepines: schedules and strategies. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 8(1-2), 9-17.
- Alwan, S., & Friedman, J. M. (2009). Safety of selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy. *CNS Drugs*, 23(6), 493-509. doi: 10.2165/00023210-200923060-00004.
- Amarasuriya, U. K., Myles, P. R., & Sanders, R. D. (2012). Long-term benzodiazepine use and mortality: are we doing the right studies? *Current Drug Safety*, 7(5), 367-371.
- ANDEM (1995). *Recommandations et références médicales: prescription des hypnotiques et anxiolytiques*. Paris: Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale.
- Ansseau, M., Doumont, A., & Diricq, S. (1984). Methodology required to show clinical differences between benzodiazepines. *Current Medical Research and Opinion*, 8(suppl. 4), 108-114.
- Ansseau, M., Poncet, P. F., & Schmitz, D. (1992). High dose triazolam and anterograde amnesia. *British Medical Journal*, 304(6835), 1178.
- Ansseau, M. (1996). Les benzodiazépines. [Benzodiazépines]. *Revue Médicale de Liège*, 51(1), 70-77.
- Ansseau, M. (2004). Évaluation des paramètres d'activité de gélules d'extrait sec de passiflore selon un modèle « en étoile ». *Journal de Pharmacie de Belgique*, 59(4), 97-99.
- APA (American Psychiatric Association) (1990). *Benzodiazepine Dependence, Toxicity, and Abuse: Task Force Report*. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
- APA (American Psychiatric Association) (1998). Practice guideline for the treatment of patients with panic disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 155(Suppl 5), 1-34.
- APA (Association Américaine de Psychiatrie). (2003). *Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux, Texte Révisé (DSM-IV-TR)* (Traduction de l'anglais coordonnée par J. D. Guelfi). Paris: Masson.
- Aparasu, R. R., & Mort, J. R. (2000). Inappropriate prescribing for the elderly: beers criteria-based review. *The Annals of Pharmacotherapy*, 34(3), 338-346.
- Ashton, C. H. (2002). *The benzodiazepines: how they work and how to withdraw (aka the Ashton Manual)*. Newcastle upon Tyne: New Castle University. Retrieved from <http://www.benzo.org.uk/manual>
- Ashton, H. (2005). The diagnosis and management of benzodiazepine dependence. *Current Opinion in Psychiatry*, 18(3), 249-255.
- Asnis, G. M., Kohn, S. R., Henderson, M., & Brown, N. L. (2004). SSRIs versus non-SSRIs in post-traumatic stress disorder: an update with recommendations. *Drugs*, 64(4), 383-404.
- Atack, J. R. (2005). The benzodiazepine binding site of GABA(A) receptors as a target for the development of novel anxiolytics. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 14(5), 601-618.
- Bain, K. T. (2006). Management of chronic insomnia in elderly persons. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*, 4(2), 168-192.
- Baldwin, D. S., Anderson, I. M., Nutt, D. J., Bandelow, B., Bond, A., Davidson, J. R., ... Wittchen, H. U. (2005). Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology*, 19(6), 567-596.
- Balon, R. (2013). Benzodiazepines revisited. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 82(6), 353-354. doi: 10.1159/000353599.
- Bandelow, B. (2008). The medical treatment of obsessive-compulsive disorder and anxiety. *CNS Spectrums*, 13(9 suppl 14), 37-46.
- Bandelow, B., Zohar, J., Hollander, E., Kasper, S., Möller, H. J., WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Anxiety, Obsessive-Compulsive and Post-Traumatic Stress Disorders, ... Vega, J. (2008). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders: first revision. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 9(4), 248-312. doi: 10.1080/15622970802465807.
- Barker, M. J., Greenwood, K. M., Jackson, M., & Crowe, S. F. (2004). Cognitive effects of long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. *CNS Drugs*, 18(1), 37-48.

- BCNBP (Belgian College of Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry) (2003). *Manuel de Psychopharmacothérapie*. Gent: Academia Press.
- Becker, P. M., & Somiah, M. (2015). Non-Benzodiazepine Receptor Agonists for Insomnia. *Sleep Medicine Clinics*, 10(1), 57–76. doi: 10.1016/j.jsmc.2014.11.002.
- Bell, C. M., Fischer, H. D., Gill, S. S., Zagorski, B., Sykora, K., Wodchis, W. P., ... Rochon, P. A. (2007). Initiation of benzodiazepines in the elderly after hospitalization. *Journal of General Internal Medicine*, 22(7), 1024–1029.
- Belleville, G., Bélanger, L., & Morin, C. M. (2003). Le traitement cognitivo-comportemental de l'insomnie et son utilisation lors de l'arrêt des hypnotiques. [Cognitive-behavioral treatment of insomnia and its use during withdrawal of hypnotic medication]. *Santé mentale au Québec*, 28(2), 87–101.
- Belleville, G. (2010). Mortality hazard associated with anxiolytic and hypnotic drug use in the national population health survey. *Canadian Journal of Psychiatry*, 55(9), 558–567.
- Berney, P., Halperin, D., Tango, R., Daeniker-Dayer, I., & Schulz, P. (2008). A major change of prescribing pattern in absence of adequate evidence: benzodiazepines versus newer antidepressants in anxiety disorders. *Psychopharmacology Bulletin*, 41(3), 39–47.
- Bertilsson, L. (1978). Mechanism of action of benzodiazepines - the GABA hypothesis. *Acta Psychiatrica Scandinavica. Supplementum*, 274, 19–26. doi: 10.1111/j.1600-0447.1978.tb02383.x.
- Beuscart, J. B., Dupont, C., Defebvre, M. M., & Puisieux, F. (2014). Potentially inappropriate medications (PIMs) and anticholinergic levels in the elderly: a population based study in a French region. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 59(3), 630–635. doi: 10.1016/j.archger.2014.08.006.
- Billioti de Gage, S., Bégaud, B., Bazin, F., Verdoux, H., Dartigues, J. F., Pérès, K., ... Pariente, A. (2012). Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *British Medical Journal*, 345, e6231, 1–12. doi: 10.1136/bmj.e6231.
- Bjerrum, L., Christensen, P. B., & Larsen, P. H. (1994). Varierende benzodiazepinordinationer i almen praksis. [Varying prescriptions of benzodiazepines in general practice]. *Ugeskrift for Læger*, 156(42), 6171–6174.
- Broderick, P. A. (1997). Alprazolam, diazepam, yohimbine, clonidine: in vivo CA1 hippocampal norepinephrine and serotonin release profiles under chloral hydrate anesthesia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 21(7), 1117–1140.
- Broderick, P. A., Hope, O., & Jeannot, P. (1998). Mechanism of triazolo-benzodiazepine and benzodiazepine action in anxiety and depression: behavioral studies with concomitant in vivo CA1 hippocampal norepinephrine and serotonin release detection in the behaving animal. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 22(2), 353–386.
- Brooks, J. O., & Hoblyn, J. C. (2007). Neurocognitive costs and benefits of psychotropic medications in older adults. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 20(4), 199–214.
- Buysse, D. J. (2013). Insomnia. *Journal of the American Medical Association*, 309(7), 706–716. doi: 10.1001/jama.2013.193.
- Cavalié, P., & Richard, N. (2012). *Rapport d'expertise: état des lieux de la consommation des benzodiazépines en France*. Saint-Denis: Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS).
- CBHSQ (2013). *Drug Abuse Warning Network Methodology Report, 2011 Update*. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Center for Behavioral Health Statistics and Quality.
- CBIP (2002). Usage rationnel des benzodiazépines. *Folia Pharmacotherapeutica*, 29(10), 82–90. Retrieved from <http://www.cbip.be/Folia/2002/F29F10B.cfm>
- CePT (Centre de Prévention des Toxicomanies). (2010/2013). *Somnifères et tranquillisants [Hypnotics and anxiolytics]*. Luxembourg: Ministère de la Santé. Retrieved from <http://www.sante.public.lu/fr/publications/s/somniferes-tranquillisants-fr-de/index.html>
- Charlson, F., Degenhardt, L., McLaren, J., Hall, W., & Lynskey, M. (2009). A systematic review of research examining benzodiazepine-related mortality. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 18(2), 93–103. doi: 10.1002/pds.1694.
- Chemali, Z., Chahine, L. M., & Fricchione, G. (2009). The use of selective serotonin reuptake inhibitors in elderly patients. *Harvard Review of Psychiatry*, 17(4), 242–253. doi: 10.1080/10673220903129798.
- Chevalier, P., Debauche, M., Dereau, P., Duray, D., Gailly, J., Paulus, D., & Vanhalewyn, M. (2009). *Recommandations de bonne pratique: Assuétude aux médicaments*. Bruxelles: Société Scientifique de Médecine Générale. Retrieved from <http://www.ssmg.be>

- Chouinard, G., Labonte, A., Fontaine, R., & Annable, L. (1983). New concepts in benzodiazepine therapy: rebound anxiety and new indications for the more potent benzodiazepines. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 7(4-6), 669-673.
- Chouinard, G. (2004). Issues in the clinical use of benzodiazepines: potency, withdrawal, and rebound. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 65(suppl 5), 7-12.
- Chouinard, G., & Chouinard, V. A. (2015). New classification of selective serotonin reuptake inhibitor withdrawal. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 84(2), 63-71.
- Chung, K. F. (1997). Benzodiazepine prescribing trend after its inclusion as a dangerous drug under the Hong Kong Dangerous Drugs Ordinance. *Hong Kong Medical Journal*, 3(1), 16-20.
- Ciuna, A., Andretta, M., Corbari, L., Levi, D., Mirandola, M., Sorio, A., & Barbui, C. (2004). Are we going to increase the use of antidepressants up to that of benzodiazepines? *European Journal of Clinical Pharmacology*, 60(9), 629-634.
- Cloos, J.-M., Ries, T., & Koch, P. (2007). Les benzodiazépines au Grand-Duché de Luxembourg. *Le Corps Médical*, 3, 4-39 (1ère partie), 4, 3-29 (2e partie).
- Cloos, J.-M., Ries, T., & Koch, P. (2007, September). *Benzodiazepine prescribing in the Grand-Duchy of Luxembourg (1995-2004)*. Poster session presented at the Advanced Maudsley Forum, Institute of Psychiatry at the Maudsley, London, UK.
- Cloos, J.-M., Ries, T., & Koch, P. (2008, July). *Benzodiazepine prescribing in the Grand-Duchy of Luxembourg (1995-2006)*. Poster session presented at the XXIV Collegium Internationale Neuro-psychopharmacologicum (CINP) Congress, Munich, Germany.
- Cloos, J.-M., & Ferreira, V. (2009). Current use of benzodiazepines in anxiety disorders. *Current Opinion in Psychiatry*, 22(1), 90-95. doi: 10.1097/YCO.0b013e32831a473d.
- Cloos, J.-M. (2010, July). Benzodiazepines and addiction: myths and realities (Part 1). *Psychiatric Times*, 26-29. Retrieved from <http://www.psychiatrictimes.com>
- Cloos, J.-M. (2010, August). Benzodiazepines and addiction: Long-Term Use and Withdrawal (Part 2). *Psychiatric Times*, 34-36. Retrieved from <http://www.psychiatrictimes.com>
- Cloos, J.-M., Koch, P., Bocquet, V., & Chouinard, G. (2010, December). *Patterns of benzodiazepine use from a nationwide study in the Grand-Duchy of Luxembourg (1995-2006): proposed new definition of high-dosage use and abuse*. Poster session presented at the 49th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology (ACNP), Florida, Miami, USA.
- Cloos, J.-M., Koch, P., Bocquet, V., & Chouinard, G. (2011, May). *Patterns of benzodiazepine use from a nationwide study in the Grand-Duchy of Luxembourg (1995-2006): proposed new definition of high-dosage use and abuse*. Poster session presented at the Annual Conference of the Canadian Society of Clinical Pharmacology and Therapeutics (CSPT), Québec, Montreal, Canada. Abstract in: *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology*, 18(2), e341-e342.
- Cloos, J.-M., Stein, R., Rauchs, P., Koch, P., & Chouinard, G. (2011). Addictions aux benzodiazépines: prévalence, diagnostic et traitement. [Benzodiazepine addiction: prevalence, diagnosis and treatment]. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale, EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Psychiatrie*, 37-396-A-17. doi: 10.1016/S0246-1072(11)55586-5. Republished in: *Le Corps Médical*, 2011/12, 2-15. Retrieved from <http://www.ammd.lu/corps-medical/2011/135-ammd-12-2011>
- Cloos, J.-M., & Bocquet, V. (2013). Danger des benzodiazépines: risques connus et données récentes. [Benzodiazepines: known risks and recent data]. *Revue Médicale de Liège*, 68(5-6), 303-310.
- Cloos, J.-M., Bocquet, V., Rolland-Portal, I., Koch, P., & Chouinard, G. (2015). Hypnotics and triazolobenzodiazepines - best predictors of benzodiazepine high-dose use: results from the Luxembourg national health insurance registry. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 84(5), 273-283. doi: 10.1159/000434755.
- Cloos, J.-M., Bocquet, V., Rolland-Portal, I., & Chouinard, G. (2016). *Questioning the methods for defining "benzodiazepine high-dose use"*. Manuscript submitted for publication.
- Cloos, J.-M., Bocquet, V., Bruch, Y., Rolland-Portal, I., Kremer, M., Pieger, M., Bruch, M., & Chouinard, G. (2016). Insomnie, anxiété : faut-il réguler la prescription des benzodiazépines? *Bulletin de la Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg*, 2016(1), 77-89.
- CM GDL (2007). Prescription abusive de tranquillisants notamment de benzodiazépines. *Info Point du Collège Médical du Grand-Duché de Luxembourg*, 2/2007, 4.
- Cole, J.O., & Chiarello, R. J. (1990). The benzodiazepines as drugs of abuse. *Journal of Psychiatric Research*, 24(suppl 2), 135-144.
- Collège des Médecins du Québec (1997/1998). L'utilisation prolongée de benzodiazepines. *Le Collège*, 37(3), update: *Le Collège*, 38(1). Retrieved from <http://www.cmq.org>

- Cook, J. M., Biyanova, T., Thompson, R., & Coyne, J. C. (2007). Older primary care patients' willingness to consider discontinuation of chronic benzodiazepines. *General Hospital Psychiatry*, 29(5), 396–401.
- Cormack, M. A., Sweeney, K. G., Hughes-Jones, H., & Foot, G. A. (1994). Evaluation of an easy, cost-effective strategy for cutting benzodiazepine use in general practice. *The British Journal of General Practice*, 44(378), 5–8.
- Cosci, F., Guidi, J., Balon, R., Fava, G. A. (2015). Clinical Methodology Matters in Epidemiology: Not All Benzodiazepines Are the Same. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 84(5), 262-264. doi: 10.1159/000437201.
- CSH (2002). *Avis concernant les substances sédatives et hypnotiques émis par le groupe de travail spécifique et approuvé par courrier en date du 18/04/2002*. Bruxelles: Comité Supérieur d'Hygiène (CSH 7.600).
- Cui, J., & Qian, G. (2007). Selection of working correlation structure and best model in GEE analyses of longitudinal data. *Communications in Statistics - Simulation and Computation*, 36(5), 987–996.
- Cumming, R. G., & Le Couteur, D. G. (2003). Benzodiazepines and risk of hip fractures in older people: a review of the evidence. *CNS Drugs*, 17(11), 825–837.
- Daley, C., McNiel, D. E., & Binder, R. L. (2011). "I did what?" Zolpidem and the courts. *The Journal of the American Academy of Psychiatry and the Law*, 39(4), 535–542.
- Dallal, A., & Chouinard, G. (1998). Withdrawal and rebound symptoms associated with abrupt discontinuation of venlafaxine. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 18(4), 343–344.
- Declercq, T., Rogiers, R., Habraken, H., Michels, J., Mariman, A., & De Meyere, M. (2006). *Insomnie: recommandation en première ligne de soins*. Bruxelles: Société Scientifique de Médecine Générale. Retrieved from <http://www.ssmg.be>
- Degenhardt, L., Roxburgh, A., van Beek, I., Hall, W. D., Robinson, M. K., Ross, J., & Mant A. (2008). The effects of the market withdrawal of temazepam gel capsules on benzodiazepine injecting in Sydney, Australia. *Drug and Alcohol Review*, 27(2), 145–151. doi: 10.1080/09595230701829413.
- Denis, C., Fatséas, M., Lavie, E., & Auriacombe, M. (2006). Pharmacological interventions for benzodiazepine mono-dependence management in outpatient settings. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3, 1–21 (CD005194).
- Devenyi, P., & Wilson, M. (1971). Barbiturate abuse and addiction and their relationship to alcohol and alcoholism. *Canadian Medical Association Journal*, 104(3), 215–218.
- DHS (n.d.). *Benzodiazepine*. Essen: Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen (DHS), Reihe « Die Sucht und ihre Stoffe ». Retrieved from <http://www.dhs.de>
- DHS (2002). *Statt Risiken und Abhängigkeit: Wie Frauen ihren Umgang mit Psychopharmaka überprüfen können*. Essen: Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen (DHS).
- DHS (2013). *Immer mit der Ruhe – Nutzen und Risiken von Schlaf- und Beruhigungsmitteln*. Essen: Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen (DHS). Retrieved from <http://www.dhs.de>
- Dunlop, B. W., & Davis, P. G. (2008). Combination treatment with benzodiazepines and SSRIs for comorbid anxiety and depression: a review. *Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry*, 10(3), 222–228.
- Dyer, C. (1999). European court upholds UK ban on Halcion. *British Medical Journal*, 318(7181), 418.
- Edwards, J. G. (1981). Adverse effects of antianxiety drugs. *Drugs*, 22(6), 495–514.
- Egan, M. Y. (1999). *Less than optimal uses of benzodiazepines by older adults in Quebec*. Montreal: McGill University, Department of Epidemiology and Biostatistics (Thesis).
- Egan, M. Y., Wolfson, C., Moride, Y., & Monette, J. (2001). High daily doses of benzodiazepines among Quebec seniors: prevalence and correlates. *BioMed Central Geriatrics*, 1, 4. doi: 10.1186/1471-2318-1-4.
- Engeland, A., Skurtveit, S., & Mørland, J. (2007). Risk of road traffic accidents associated with the prescription of drugs: a registry-based cohort study. *Annals of Epidemiology*, 17(8), 597–602.
- Erman, M. K. (2005). Therapeutic options in the treatment of insomnia. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 66(suppl 9), 18–23.
- Essig, C. F. (1964). Addiction to nonbarbiturate sedative and tranquilizing drugs. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 5, 334–343.
- Estivill, E., Bové, A., García-Borreguero, D., Gibert, J., Paniagua, J., Pin, G., ... members of the Consensus Group (see page 382). (2003). Consensus on drug treatment, definition and diagnosis for insomnia. *Clinical Drug Investigation*, 23(6), 351–385.

- Fava, G. A. (2014). Rational use of antidepressant drugs. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 83(4), 197–204. doi: 10.1159/000362803.
- Fava, G. A., Gatti, A., Belaise, C., Guidi, J., & Offidani, E. (2015a). Withdrawal Symptoms after Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Discontinuation: A Systematic Review. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 84(2), 72–81.
- Fava, G. A., Balon, R., & Rickels, K. (2015b). Benzodiazepines in Anxiety Disorders. *Journal of the American Medical Association Psychiatry*, 72(7), 733–734. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2015.0182.
- Feltz, A. M. (2015). Polymédication bei älteren Patienten im Grossherzogtum Luxemburg. *Bulletin de la Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg*, (1), 7–22.
- Fontaine, R., Chouinard, G., & Annable, L. (1984). Rebound anxiety in anxious patients after abrupt withdrawal of benzodiazepine treatment. *The American Journal of Psychiatry*, 141(7), 848–852.
- Furtado, C., & Teixeira, I. (2006). Utilização de benzodiazepinas em Portugal continental (1999-2003). [Benzodiazepine's utilization in continental Portugal (1999-2003)]. *Acta Médica Portuguesa*, 19(3), 239–246.
- Gallacher, J., Elwood, P., Pickering, J., Bayer, A., Fish, M., & Ben-Shlomo, Y. (2012). Benzodiazepine use and risk of dementia: evidence from the Caerphilly Prospective Study (CaPS). *Journal of Epidemiology and Community Health*, 66(10), 869–873. doi: 10.1136/jech-2011-200314.
- Gallanter, M., & Kleber, H. D. (2008). *The American Psychiatric Publishing Textbook of Substance Abuse Treatment*. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing Inc.
- Garzone, P. D., & Kroboth, P. D. (1989). Pharmacokinetics of the newer benzodiazepines. *Clinical Pharmacokinetics*, 16(6), 337–364.
- Glass, J., Lanctôt, K. L., Herrmann, N., Sproule, B. A., & Busto, U. E. (2005). Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *British Medical Journal*, 331(7526), 1169. doi:10.1136/bmj.38623.768588.47.
- Gorgels, W. J., Oude Voshaar, R. C., Mol, A. J., van de Lisdonk, E. H., van Balkom, A. J., Breteler, M. H., ... Zitman, F. G. (2006). Predictors of discontinuation of benzodiazepine prescription after sending a letter to long-term benzodiazepine users in family practice. *Family Practice*, 23(1), 65–72.
- Gorman, J. M., & Papp, L. A. (1990). Chronic anxiety: deciding the length of treatment. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 51(Suppl), 11–15.
- Gosselin, P. (2006). Apport de la thérapie cognitivo-comportementale dans le sevrage des benzodiazépines: analyse des études d'efficacité. [Contribution of cognitive behavioral therapy for benzodiazepine withdrawal: analysis of studies devoted to the efficacy of therapy combined with gradual tapering]. *Journal de Thérapie Comportementale et Cognitive*, 16(4), 131–145.
- Gray, S.L., Dublin, S., Yu, O., Walker, R., Anderson, M., Hubbard, R. A., Crane, P. K. & Larson, E. B. (2016). Benzodiazepine use and risk of incident dementia or cognitive decline: prospective population based study. *British Medical Journal*, 352(i90). doi: 10.1136/bmj.i90.
- Gruppo di lavoro OsMed (2012). *L'uso dei farmaci in Italia: rapporto nazionale anno 2011*. Rome: Il Pensiero Scientifico Editore.
- Gualano, M. R., Bert, F., Mannocci, A., La Torre, G., Zeppegno, P., & Siliquini, R. (2014). Consumption of antidepressants in Italy: recent trends and their significance for public health. *Psychiatric Services*, 65(10), 1226–1231. doi: 10.1176/appi.ps.201300510.
- Guile, L. A. (1963). Rapid habituation to chlordiazepoxide ("Librium"). *The Medical Journal of Australia*, 2, 56–57.
- Haddad, P. (1998). The SSRI discontinuation syndrome. *Journal of Psychopharmacology*, 12(3), 305–313.
- Hajak, G., Müller, W. E., Wittchen, H. U., Pittrow, D., & Kirch, W. (2003). Abuse and dependence potential for the nonbenzodiazepine hypnotics zolpidem and zopiclone: a review of case reports and epidemiological data. *Addiction*, 98(10), 1371–1378.
- Hantzsch, A., & Weber, J. H. (1887). Ueber Verbindungen des Thiazols (Pyridins der Thiophenreihe). *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 20(2), 3118–3132. doi:10.1002/cber.188702002200.
- Hartikainen, S., Lönnroos, E., & Louhivuori, K. (2007). Medication as a risk factor for falls: critical systematic review. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 62(10), 1172–1181.
- Harward, J. L., Clinard, V. B., Jiroutek, M. R., Lingerfeldt, B. H., & Muzyk, A. J. (2015). Impact of a US Food and Drug Administration Drug Safety Communication on Zolpidem Dosing: An

- Observational Retrospective Cohort. *The Primary Care Companion for CNS Disorders*, 17(2). doi: 10.4088/PCC.14m01728.
- HAS (Haute Autorité de Santé). (2006). *Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale*. Saint-Denis: Haute Autorité de Santé. Retrieved from <http://www.has-sante.fr>
 - HAS (Haute Autorité de Santé). (2007). *Modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgée*. Saint-Denis: Haute Autorité de Santé. Retrieved from <http://www.has-sante.fr>
 - Hausken, A. M., Skurtveit, S., & Tverdal, A. (2007). Use of anxiolytic or hypnotic drugs and total mortality in a general middle-aged population. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 16(8), 913–918.
 - Higbee, M. D., Plaza, C. M., & Dunkelbarger-Reed, J. (2000). Understanding and Managing Sleep Difficulties in the Elderly. *Journal of Pharmacy Practice*, 13(4); 316–326. doi: 10.1177/089719000001300409.
 - Holbrook, A. M., Crowther, R., Lotter, A., Cheng, C., & King, D. (2000a). The diagnosis and management of insomnia in clinical practice. *Canadian Medical Association Journal*, 162(2), 216–220.
 - Holbrook, A. M., Crowther, R., Lotter, A., Cheng, C., & King, D. (2000b). Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. *Canadian Medical Association Journal*, 162(2), 225–233.
 - Holm, E., Fosbol, E., Pedersen, H., Jensen, T. B., Nielsen, M., Weeke, P., ... Torp-Pedersen, C. (2012). Benzodiazepine use in Denmark 1997–2008. *European Geriatric Medicine*, 3(5), 299–303.
 - Holt, S., Schmiedl, S., & Thürmann, P. A. (2010). Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. *Deutsches Ärzteblatt International*, 107(31-32), 543–551. doi: 10.3238/arztebl.2010.0543.
 - Holzbach, R. (2000). Benzodiazepinabhängigkeit. *Abhängigkeiten*, 2, 5–16.
 - Holzbach, R. (2005). Weiter verschreiben oder stoppen? Die Langzeiteinnahme von Benzodiazepinen. *Der Neurologe & Psychiater*, 10, 45–47.
 - Holzbach, R. (2010). Benzodiazepin-Langzeitgebrauch und -abhängigkeit. [Benzodiazepine: Long Term Use and Addiction]. *Fortschritte der Neurologie - Psychiatrie*, 78(7), 425–431.
 - Holzbach, R., Martens, M., Kalke, J., & Raschke, P. (2010). Zusammenhang zwischen Verschreibungsverhalten der Ärzte und Medikamentenabhängigkeit ihrer Patienten [Medication dependency and physician's role]. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 53(4), 319–325.
 - Islam, M. M., Conigrave, K. M., Day, C. A., Nguyen, Y., & Haber, P. S. (2014). Twenty-year trends in benzodiazepine dispensing in the Australian population. *Internal Medicine Journal*, 44(1), 57–64. doi: 10.1111/imj.12315.
 - Ito, K., Yamada, Y., Nakamura, K., Sawada, Y., & Iga, T. (1993). Classification of benzodiazepine hypnotics in humans based on receptor occupancy theory. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, 21(1), 31–41.
 - Kales, A., Scharf, M. B., & Kales, J. D. (1978). Rebound insomnia: a new clinical syndrome. *Science*, 201(4360), 1039–1041.
 - Kales, A., Soldatos, C. R., Bixler, E. O., & Kales, J. D. (1983a). Early morning insomnia with rapidly eliminated benzodiazepines. *Science*, 220(4590), 95–97.
 - Kales, A., Soldatos, C. R., Bixler, E. O., & Kales, J. D. (1983b). Rebound insomnia and rebound anxiety: a review. *Pharmacology*, 26(3), 121–137.
 - Kan, C. C., Breteler, M. H., & Zitman, F. G. (1997). High prevalence of benzodiazepine dependence in out-patient users, based on the DSM-III-R and ICD-10 criteria. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 96(2), 85–93.
 - Kan, C. C., Hilberink, S. R., & Breteler, M. H. (2004). Determination of the main risk factors for benzodiazepine dependence using a multivariate and multidimensional approach. *Comprehensive Psychiatry*, 45(2), 88–94.
 - Kao, C. H., Sun, L. M., Su, K. P., Chang, S. N., Sung, F. C., Muo, C. H., & Liang, J. A. (2012). Benzodiazepine use possibly increases cancer risk: a population-based retrospective cohort study in Taiwan. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 73(4), e555–560. doi: 10.4088/JCP.11m07333.
 - Kripke, D. F., Klauber, M. R., Wingard, D. L., Fell, R. L., Assmus, J. D., & Garfinkel, L. (1998). Mortality hazard associated with prescription hypnotics. *Biological Psychiatry*, 43(9), 687–693.
 - Kripke, D. F. (2000). Chronic hypnotic use: deadly risks, doubtful benefit. *Sleep Medicine Reviews*, 4(1), 5–20.

- Kripke, D. F., Langer, R. D., & Kline, L. E. (2012). Hypnotics' association with mortality or cancer: a matched cohort study. *BMJ Open*, 2(1), e000850. doi: 10.1136/bmjopen-2012-000850.
- Kripke, D. F. (2015). Mortality Risk of Hypnotics: Strengths and Limits of Evidence. Drug Safety. [Epub ahead of print]. doi 10.1007/s40264-015-0362-0.
- Kurko, T. A., Saastamoinen, L. K., Tähkääpää, S., Tuulio-Henriksson, A., Taiminen, T., Tiihonen, J., ... Hietala, J. (2015). Long-term use of benzodiazepines: Definitions, prevalence and usage patterns - a systematic review of register-based studies. *European Psychiatry*, 30(8), 1037–1047. doi: 10.1016/j.eurpsy.2015.09.003.
- Lader, M. (1986). The use of hypnotics and anxiolytics in the elderly. *International Clinical Psychopharmacology*, 1(4), 273–283.
- Lader, M., Tylee, A., & Donoghue, J. (2009). Withdrawing benzodiazepines in primary care. *CNS Drugs*, 23(1), 19–34. doi: 10.2165/0023210-200923010-00002.
- Laroche, M. L., Charmes, J. P., & Merle, L. (2007). Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 63(8), 725–731.
- Laux, G., & König, W. (1989). Benzodiazepine abuse - findings from a German state mental hospital. *Schweizerische Rundschau für Medizin Praxis*, 78(27-28), 779–783.
- LeBeau, M. A., & Mozayani, A. (2001). *Drug-facilitated sexual assault: A forensic handbook*. London: Academic Press.
- Leber, P., & Laughren T. (1992). *The question of Halcion: Overview and background for the 18 May 1992 PDAC Meeting*. FDA Memo, 28 April 1992, 3–4.
- Lee, C. C., Tsai, K. Y., Hung, Y. T., Chou, F. H., & Huang YS. (2014). Association of hypnotics with stroke risk: a population-based case-control study. *The Primary Care Companion for CNS Disorders*, 16(2). doi:10.4088/PCC.13m01583.
- Lee, K. K., Chan, T. Y., Chan, A. W., Lau, G. S., & Critchley, J. A. (1995). Use and abuse of benzodiazepines in Hong Kong 1990-1993 - the impact of regulatory changes. *Journal of Toxicology. Clinical Toxicology*, 33(6), 597–602.
- Lekka, N. P., Paschalis, C., & Beratis, S. (1997). Nicotine, caffeine and alcohol use in high- and low-dose benzodiazepine users. *Drug and Alcohol Dependence*, 45(3), 207–212.
- Lemere, F. (1956). Habit-forming properties of meprobamate. *AMA Archives of Neurology and Psychiatry*, 76(2), 205–206.
- Lemoine, P. (1999). *Tranquillisants, hypnotiques vivre avec ou sans ? Risques et bénéfices de la sérénité chimique*. Paris: Médecine Sciences, Flammarion.
- Lemoine, P., & Poloméni, P. (2007). Arrêter une benzodiazépine ? *Médecine*, 3(7), 308–311.
- Liang, K. Y., & Zeger, S. L. (1986). Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika*, 73(1), 13–22.
- Liddell, F. D. (1984). Simple exact analysis of the standardised mortality ratio. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 38(1), 85–88.
- Linden, M., Bar, T., & Geiselmann, B. (1998). Patient treatment insistence and medication craving in longterm low-dosage benzodiazepine prescriptions. *Psychological Medicine*, 28(3), 721–729.
- Linsen, S. M., Zitman, F. G., Breteler, M. H. (1995). Defining benzodiazepine dependence: The confusion persists. *European Psychiatry*, 10(6), 306–311. doi: 10.1016/0924-9338(96)80312-9.
- Llorente, M. D., David, D., Golden, A. G., & Silverman, M. A. (2000). Defining patterns of benzodiazepine use in older adults. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 13(3), 150–160.
- Madhusoodanan, S., & Bogunovic, O. J. (2004). Safety of benzodiazepines in the geriatric population. *Expert Opinion on Drug Safety*, 3(5), 485–493.
- Magrini, N., Vaccheri, A., Parma, E., D'Alessandro, R., Bottoni, A., Occhionero, M., & Montanaro, N. (1996). Use of benzodiazepines in the Italian general population: prevalence, pattern of use and risk factors for use. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 50(1-2), 19–25.
- Maletzky, B. M., & Klotter, J. (1976). Addiction to diazepam. *The International Journal of the Addictions*, 11(1), 95–115.
- Martínez-Cano, H., Vela-Bueno, A., De Iceta, M., Pomalima, R., Martínez-Gras, I., & Sobrino, M. P. (1996). Benzodiazepine types in high versus therapeutic dose dependence. *Addiction*, 91(8), 1179–1186.
- McCurdy, L. (1980). The short-term use of benzodiazepines. *Arzneimittelforschung*, 30(5a), 895–897.
- Mémorial A. (2000). Règlement grand-ducal du 14 janvier 2000 modifiant l'annexe du règlement grand-ducal modifié du 4 mars 1974 concernant certaines substances toxiques. *Journal officiel du Grand-Duché de Luxembourg*, 5, 165.

- Mémorial A. (2005). Arrêté ministériel du 7 juillet 2005 approuvant le code de déontologie des professions de médecin et de médecin-dentiste édicté par le Collège Médical. *Journal officiel du Grand-Duché de Luxembourg*, 160, 2752-2769.
- Meyer, B. R. (1982). Benzodiazepines in the elderly. *Medical Clinics of North America*, 66(5), 1017-1035.
- Michel, L., & Lang, J. P. (2003). Benzodiazépines et passage à l'acte criminel. [Benzodiazepines and forensic aspects]. *L'Encéphale*, 29(6), 479-485.
- Micromedex. *Drugdex*. Ann Arbor: Thomson Reuters. Retrieved from <http://micromedex.com>
- Miller, N. S., & Mahler, J. C. (1991). Addiction to and dependence on benzodiazepines: diagnostic confusion in clinical practice and research studies. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 8(1-2), 61-67.
- Miller, W. R., & Rollnick, S. (2006). *L'entretien motivationnel: Aider la personne à engager le changement*. Paris: InterEditions.
- Ministère de la Santé (2011). *Bonne nuit: Quelques conseils pour bien dormir*. Luxembourg: Ministère de la Santé. Retrieved from <http://www.sante.public.lu/fr/publications/b/bonne-nuit-conseils-fr-de/index.html>
- Möhler, H., Fritschy, J. M., & Rudolph, U. (2002). A new benzodiazepine pharmacology. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 300(1), 2-8.
- Mol, A. J., Voshaar, R. C., Gorgels, W. J., Breteler, M. H., van Balkom, A. J., van de Lisdonk, E. H., ... Zitman, F. G. (2003). Development and psychometric evaluation of the Benzodiazepine Craving Questionnaire. *Addiction*, 98(8), 1143-1152.
- Moret, C., Isaac, M., & Briley, M. (2009). Problems associated with long-term treatment with selective serotonin reuptake inhibitors. *Journal of Psychopharmacology*, 23(8), 967-974. doi: 10.1177/0269881108093582.
- Morin, C. M., Bastien, C., Guay, B., Radouco-Thomas, M., Leblanc, J., & Vallières, A. (2004). Randomized clinical trial of supervised tapering and cognitive behavior therapy to facilitate benzodiazepine discontinuation in older adults with chronic insomnia. *The American Journal of Psychiatry*, 161(2), 332-342.
- Murphy, S. M., & Tyrer, P. (1991). A double-blind comparison of the effects of gradual withdrawal of lorazepam, diazepam and bromazepam in benzodiazepine dependence. *The British Journal of Psychiatry*, 158, 511-516.
- Nakra, B. R., & Grossberg, G. T. (1986). Management of anxiety in the elderly. *Comprehensive Therapy*, 12(10), 53-60.
- Neutel, C. I. (2005). The epidemiology of long-term benzodiazepine use. *International Review of Psychiatry*, 17(3), 189-197.
- Neutel, C. I., Skurtveit, S., & Berg, C. (2012). What is the point of guidelines? Benzodiazepine and z-hypnotic use by an elderly population. *Sleep Medicine*, 13(7), 893-897. doi: 10.1016/j.sleep.2011.12.014.
- NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence). (2004/2007). *Management of anxiety (panic disorder with or without agoraphobia, and generalised anxiety disorder) in adults in primary, secondary and community care*. London: NICE guidelines. Retrieved from <http://www.nice.org.uk/Guidance/CG22>
- Nissen, C., Frase, L., Hajak, G., & Wetter, T. C. (2014). Hypnotika – Stand der Forschung. [Hypnotics – State of the science]. *Nervenarzt*, 85(1), 67-76. doi: 10.1007/s00115-013-3893-6.
- Nordfjærn, T., Bjerkeset, O., Bratberg, G., Moylan, S., Berk, M., & Gråwe, R. (2014). Socio-demographic, lifestyle and psychological predictors of benzodiazepine and z-hypnotic use patterns. *Nordic Journal of Psychiatry*, 68(2), 107-116. doi: 10.3109/08039488.2013.775342.
- Nutt, D. J. (2005). Overview of diagnosis and drug treatments of anxiety disorders. *CNS Spectrums*, 10(1), 49-56.
- O'Brien, C. P. (2005). Benzodiazepine use, abuse, and dependence. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 66(suppl 2), 28-33.
- Offidani, E., Guidi, J., Tomba, E., & Fava, G. A. (2013). Efficacy and tolerability of benzodiazepines versus antidepressants in anxiety disorders: a systematic review and meta-analysis. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 82(6), 355-362. doi: 10.1159/000353198.
- Olde Rikkert, M. G., & Rigaud, A. S. (2001). Melatonin in elderly patients with insomnia. A systematic review. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*, 34(6), 491-497.
- Olfson, M., King, M., & Schoenbaum, M. (2015). Benzodiazepine use in the United States. *Journal of the American Medical Association Psychiatry*, 72(2), 136-142. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.1763.

- Olkkola, K. T., & Ahonen, J. (2008). Midazolam and Other Benzodiazepines. In: J. Schüttler, & H. Schwilden (Eds.). *Handbook of Experimental Pharmacology 182: Modern Anesthetics* (pp. 335–360). Heidelberg, Berlin: Springer.
- OMS (Organisation Mondiale de la Santé). (1994). *Classification Internationale des Troubles Mentaux et des Troubles du Comportement: Critères Diagnostiques pour la Recherche (CIM-10)* (Traduction de l'anglais coordonnée par C. B. Pull). Paris: Masson.
- ONU (2001). *Contribution à l'usage approprié des benzodiazépines*. Recommandation 44/13 des Nations unies. New York: Organisation des Nations unies (ONU).
- OPEPS (Office Parlementaire d'Évaluation des Politiques de Santé). (2006). *Rapport sur le bon usage des médicaments psychotropes*. Paris: OPEPS, 500 pages.
- Parr, J. M., Kavanagh, D. J., Cahill, L., Mitchell, G., & McD Young, R. (2009). Effectiveness of current treatment approaches for benzodiazepine discontinuation: a meta-analysis. *Addiction*, 104(1), 13–24. doi: 10.1111/j.1360-0443.2008.02364.x.
- Passarella, S., & Duong, M. T. (2008). Diagnosis and treatment of insomnia. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 65(10), 927–934. doi: 10.2146/ajhp060640.
- Pedersen, V. (2002). *Psychotropics*. Denmark: Lundbeck Institute.
- Peles, E., Hetzroni, T., Bar-Hamburger, R., Adelson, M., & Schreiber, S. (2007). Melatonin for perceived sleep disturbances associated with benzodiazepine withdrawal among patients in methadone maintenance treatment: a double-blind randomized clinical trial. *Addiction*, 102(12), 1947–1953.
- Pélioso, A., Boyer, P., Lépine, J. P., & Bisslerbe, J. C. (1996). Epidémiologie de la consommation des anxiolytiques et hypnotiques en France et dans le monde. [Epidemiology of anxiolytics and hypnotics use in France and the world]. *L'Encéphale*, 22, 187-196.
- Petitjean, S., Ladewig, D., Meier, C. R., Amrein, R., & Wiesbeck, G. A. (2007). Benzodiazepine prescribing to the Swiss adult population: results from a national survey of community pharmacies. *International Clinical Psychopharmacology*, 22(5), 292–298.
- Posternak, M. A., & Mueller, T. I. (2001). Assessing the risks and benefits of benzodiazepines for anxiety disorders in patients with a history of substance abuse or dependence. *The American Journal on Addictions*, 10(1), 48–68.
- Proy-Vega, B., Aguirre, C., de Groot, P., Solís-García del Pozo, J., & Jordán, J. (2014). On the clinical evidence leading to tetrazepam withdrawal. *Expert Opinion on Drug Safety*, 13(6), 705–712. doi: 10.1517/14740338.2014.915023.
- Rapoport, M. J., Lanctôt, K. L., Streiner, D. L., Bédard, M., Vingilis, E., Murray, B., ... Herrmann, N. (2009). Benzodiazepine use and driving: a meta-analysis. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 70(5), 663–673. doi: 10.4088/JCP.08m04325.
- Ravindran, L. N., Stein M. B. (2010). The pharmacologic treatment of anxiety disorders: a review of progress. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 71(7), 839–854. doi: 10.4088/JCP.10r06218blu.
- Reinhold, J. A., & Rickels K. (2015). Pharmacological treatment for generalized anxiety disorder in adults: an update. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 16(11), 1669–1681. doi: 10.1517/14656566.2015.1059424.
- Reynolds, D. S. (2008). The value of genetic and pharmacological approaches to understanding the complexities of GABA(A) receptor subtype functions: the anxiolytic effects of benzodiazepines. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 90(1), 37–42. doi: 10.1016/j.pbb.2008.03.015.
- Richelson, E., Nelson, A., & Neeper, R. (1991). Binding of benzodiazepines and some major metabolites at their sites in normal human frontal cortex in vitro. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 256(3), 897–901.
- Rickels, K., Case, W. G., Schweizer, E. E., Swenson, C., & Fridman, R. B. (1986). Low-dose dependence in chronic benzodiazepine users: a preliminary report on 119 patients. *Psychopharmacology Bulletin*, 22(2), 407–415.
- Rickels, K., Garcia-Espana, F., Mandos, L. A., & Case, G. W. (2008). Physician Withdrawal Checklist (PWC-20). *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 28(4), 447–451. doi: 10.1097/JCP.0b013e31817efbac.
- Rickels, K. (2013). Should benzodiazepines be replaced by antidepressants in the treatment of anxiety disorders? Fact or fiction? *Psychotherapy and Psychosomatics*, 82(6), 351–352. doi: 10.1159/000353502.
- Ries, R. K., Fiellin, D. A., Miller, S. C., & Saitz, R. (Eds.) (2009). *Principles of Addiction Medicine* (4th ed.). Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins.

- Roper-Hall, H. T. (1936). The Barbiturates: Their chemistry, action and toxicology. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 29(3), 275–281.
- Rosenbaum, J. F. (1982). The drug treatment of anxiety. *The New England Journal of Medicine*, 306(7), 401–404.
- Rosenbaum, J. F. (2005). Attitudes toward benzodiazepines over the years. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 66(suppl 2), 4–8.
- Roy-Byrne, P. P. (2005). The GABA-Benzodiazepine Receptor Complex: structure, function, and role in anxiety. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 66(suppl 2), 14–20.
- Sakshaug, S. (2012). *Drug consumption in Norway 2007-2011 (Legemiddelforbruket i Norge 2007-2011)*. Oslo: Norwegian Institute of Public Health.
- Sattar, S. P., & Bhatia, S. C. (2003). Benzodiazepines for substance abusers: yes or no? *Current Psychiatry*, 2(5), 943–955.
- Schneider-Helmert, D. (1988). Why low-dose benzodiazepine-dependent insomniacs can't escape their sleeping pills. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 78(6), 706–711.
- Schröder, J. (2013). Pharmakotherapie von Schlafstörungen bei älteren Menschen. [Pharmacotherapy of sleep disorders in elderly patients]. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 138(49), 2550–2553. doi: 10.1055/s-0033-1349579.
- Schwan, S., & Hallberg, P. (2009). SSRIs, bone mineral density, and risk of fractures: a review. *European Neuropsychopharmacology*, 19(10), 683–692. doi: 10.1016/j.euroneuro.2009.05.001.
- Schweizer, E., Case, W. G., & Rickels, K. (1989). Benzodiazepine dependence and withdrawal in elderly patients. *The American Journal of Psychiatry*, 146(4), 529–531.
- SFA (Société Française d'Alcoologie). (2001). Choix et définition des termes essentiels de la pratique alcoologique. *Alcoologie et Addictologie*, 23(4S), 6S-12S.
- Shader, R. I., & Greenblatt, D. J. (1993). Use of benzodiazepines in anxiety disorders. *The New England Journal of Medicine*, 328(19), 1398–1405.
- Shalansky, S. J., Naumann, T. L., & Englander, F. A. (1993). Effect of flumazenil on benzodiazepine-induced respiratory depression. *Clinical Pharmacy*, 12(7), 483–487.
- Shorr, R. I., & Robin, D. W. (1994). Rational use of benzodiazepines in the elderly. *Drugs and Aging*, 4(1), 9–20.
- Silber, M. H. (2005). Clinical practice. Chronic insomnia. *The New England Journal of Medicine*, 353(8), 803–810.
- Sketris, I. S., Maccara, M. E., Purkis, I. E., & Curry, L. (1985). Is there a problem with benzodiazepine prescribing in maritime Canada? *Canadian Family Physician*, 31, 1591–1596.
- Smink, B. E., Egberts, A. C., Lusthof, K. J., Uges, D. R., & de Gier, J. J. (2010). The relationship between benzodiazepine use and traffic accidents: A systematic literature review. *CNS Drugs*, 24(8), 639–653. doi: 10.2165/11533170-000000000-00000.
- Smith, M. T., Perlis, M. L., Park, A., Smith, M. S., Pennington, J., Giles, D. E., & Buysse, D. J. (2002). Comparative meta-analysis of pharmacotherapy and behavior therapy for persistent insomnia. *The American Journal of Psychiatry*, 159(1), 5-11.
- Sonnenberg, C. M., Bierman, E. J., Deeg, D. J., Comijs, H. C., van Tilburg, W., & Beekman, A. T. (2012). Ten-year trends in benzodiazepine use in the Dutch population. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 47(2), 293–301. doi: 10.1007/s00127-011-0344-1.
- Soumerai, S. B., Simoni-Wastila, L., Singer, C., Mah, C., Gao, X., Salzman, C., & Ross-Degnan, D. (2003). Lack of relationship between long-term use of benzodiazepines and escalation to high dosages. *Psychiatric Services*, 54(7), 1006–1011.
- SPF (Service public fédéral) Santé Publique. (2005). *Manuel d'aide aux médecins généralistes: Anxiété, stress & troubles du sommeil*. Bruxelles: Campagne Fédérale pour l'usage rationnel des benzodiazepines.
- SPF (Service public fédéral) Santé Publique. (2009/2011/2014). *Dépliant de la campagne sur les somnifères et les calmants*. Bruxelles: SPF Santé Publique. Retrieved from <http://www.somniferesetcalmants.be/fr>
- Stahl, S. M. (2002). Don't ask, don't tell, but benzodiazepines are still the leading treatments for anxiety disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 63(9), 56–57.
- Stewart, S. A. (2005). The effects of benzodiazepines on cognition. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 66(suppl 2), 9–13.
- Stewart, S. H., & Westra, H. A. (2002). Benzodiazepine side-effects: from the bench to the clinic. *Current Pharmaceutical Design*, 8(1), 1–3.
- Sweetman, S. C. (2009). *Martindale: The complete drug reference* (36th ed.). London, Chicago: Pharmaceutical Press.

- te Beek, E. T., Chen, X., Jacobs, G. E., Nahon, K. J., de Kam, M. L., Lappalainen, J., ... Hay, J. L. (2015). The effects of the nonselective benzodiazepine lorazepam and the $\alpha 2/\alpha 3$ subunit-selective GABAA receptor modulators AZD7325 and AZD6280 on plasma prolactin levels. *Clinical Pharmacology in Drug Development*, 4(2), 149–154. doi: 10.1002/cpdd.134.
- Teboul, E., & Chouinard, G. (1990). A guide to benzodiazepine selection. Part I: Pharmacological aspects. *Canadian Journal of Psychiatry*, 35(8), 700–710.
- Teboul, E., & Chouinard, G. (1991). A guide to benzodiazepine selection. Part II: Clinical aspects. *Canadian Journal of Psychiatry*, 36(1), 62–73.
- Turmel, A., & De Montigny, C. (1984). Sensitization of rat forebrain neurons to serotonin by adinazolam, an antidepressant triazolobenzodiazepine. *European Journal of Pharmacology*, 99(2-3), 241–244.
- Tvette, I. F., Bjørner, T., Aursnes, I. A., & Skomedal, T. (2013). A 3-year survey quantifying the risk of dose escalation of benzodiazepines and congeners to identify risk factors to aid doctors to more rationale prescribing. *BMJ Open*, 3(10), e003296. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003296.
- Tyrer, P., & Murphy, S. (1987). The place of benzodiazepines in psychiatric practice. *The British Journal of Psychiatry*, 151(6), 719–723. doi: 10.1192/bjp.151.6.719.
- Tyrer, P., Murphy, S., & Riley, P. (1990). The Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire. *Journal of Affective Disorders*, 19(1), 53–61.
- Valentine, J. L., Schexnayder, S., Jones, J. G., & Sturner, W. Q. (1997). Clinical and toxicological findings in two young siblings and autopsy findings in one sibling with multiple hospital admissions resulting in death. Evidence suggesting Munchausen syndrome by proxy. *The American Journal of Forensic Medicine and Pathology*, 18(3), 276–281.
- Verdoux, H., Lagnaoui, R., & Begaud, B. (2005). Is benzodiazepine use a risk factor for cognitive decline and dementia? A literature review of epidemiological studies. *Psychological Medicine*, 35(3), 307–315.
- Vicente Sánchez, M. P., Macías Saint-Gerons, D., de la Fuente Honrubia, C., González Bermejo, D., Montero Corominas, D., & Catalá-López, F. (2013). Evolución del uso de medicamentos ansiolíticos e hipnóticos en España durante el período 2000-2011. [Trends of use of anxiolytics and hypnotics in Spain from 2000 to 2011]. *Revista Española de Salud Pública*, 87(3), 247–255. doi: 10.4321/S1135-57272013000300004.
- Vormaa, H., Naukkarinen, H., Sarna, S., & Kuoppasalmi, K. (2002). Treatment of out-patients with complicated benzodiazepine dependence: comparison of two approaches. *Addiction*, 97(7), 851–859.
- Voshaar, R. C., Gorgels, W. J., Mol, A. J., van Balkom, A. J., van de Lisdonk, E. H., Breteler M. H., ... Zitman, F. G. (2003). Tapering off long-term benzodiazepine use with or without group cognitive-behavioural therapy: three-condition, randomised controlled trial. *The British Journal of Psychiatry*, 182, 498–504.
- Voshaar, R. C., Couvée, J. E., van Balkom, A. J., Mulder, P. G., & Zitman, F. G. (2006). Strategies for discontinuing long-term benzodiazepine use: meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, 189, 213–220.
- Wagner, A. K., Zhang, F., Soumerai, S. B., Walker, A. M., Gurwitz, J. H., Glynn, R. J., & Ross-Degnan, D. (2004). Benzodiazepine use and hip fractures in the elderly: who is at greatest risk? *Archives of Internal Medicine*, 164(14), 1567–1572.
- Wagner, A. K., Ross-Degnan, D., Gurwitz, J. H., Zhang, F., Gilden, D. B., Cosler, L., & Soumerai, S. B. (2007). Effect of New York State regulatory action on benzodiazepine prescribing and hip fracture rates. *Annals of Internal Medicine*, 146(2), 96–103.
- Wang, P. S., Bohn, R. L., Glynn, R. J., Mogun, H., & Avorn, J. (2001). Hazardous benzodiazepine regimens in the elderly: effects of half-life, dosage, and duration on risk of hip fracture. *The American Journal of Psychiatry*, 158(6), 892–898.
- Weich, S., Pearce, H. L., Croft, P., Singh, S., Crome, I. ... Frisher, M. (2014). Effect of anxiolytic and hypnotic drug prescriptions on mortality hazards: retrospective cohort study. *British Medical Journal*, 348, g1996. doi: 10.1136/bmj.g1996.
- Wen, Y. P., Shieh, M. J., Lin, H. C., & Tseng, H. M. (2014). High-dose and long-term users of hypnotic and sedative drugs among Taiwanese outpatients: prevalence and correlates from a population-based analysis. *British Journal of Medicine and Medical Research*, 4(7), 1577–1590.
- Westra, H. A., & Stewart, S. H. (2002). As-needed use of benzodiazepines in managing clinical anxiety: incidence and implications. *Current Pharmaceutical Design*, 8(1), 59–74.
- WHO (World Health Organization). (1996). *Programme on Substance Abuse: Rational use of benzodiazepines*. Geneva: World Health Organization, WHO/PSA/96.11.

- WHO (World Health Organization). (2012). *Guidelines for ATC Classification and DDD Assignment*. Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.
- WHO International Working Group for Drug Statistics Methodology, WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, WHO Collaborating Centre for Drug Utilization Research and Clinical Pharmacological Services. (2003). *Introduction to drug utilization research*. Geneva: World Health Organization.
- Wick, J. Y. (2013). The history of benzodiazepines. *The Consultant Pharmacist*, 28(9), 538–548. doi: 10.4140/TCP.n.2013.538.
- Widman O. (1888). Zur Nomenclatur der Verbindungen, welche Stickstoffkerne enthalten. *Journal für Praktische Chemie*, 38(1), 185–201. doi:10.1002/prac.18880380114.
- Zandstra, S. M., Furer, J. W., van de Lisdonk, E. H., Bor, J. H., Zitman, F. G., & van Weel, C. (2002b). Differences in health status between long-term and short-term benzodiazepine users. *The British Journal of General Practice*, 52(483), 805–808.
- Zandstra, S. M., Furer, J. W., van de Lisdonk, E. H., van't Hof, M., Bor, J. H. J., van Weel, C., & Zitman, F. G. (2002a). Different study criteria affect the prevalence of benzodiazepine use. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 37(3), 139–144.
- Zito, J. M. (2015). High-Dose Benzodiazepine Use among Long-Term Users: When Will We Ever Learn? *Psychotherapy and Psychosomatics*, 84(5), 259-261. doi: 10.1159/000437374.