

Mémoire

Arrêt des benzodiazépines chez des consommateurs chroniques :
un essai en double insu du gluconate de lithium vs placebo

Stopping benzodiazepines in chronicle consumers:
a double blind placebo controlled study vs gluconate de lithium

Y. Lecrubier ^{a,*}, N. Fessard ^b

^a Inserm unité 302, service de psychiatrie AD, hôpital Pitié-Salpêtrière, 17, boulevard de l'hôpital, 75013 Paris, France

^b Laboratoire Labcatal, 7, rue Roger-Salengro, BP 305, 92541 Montrouge cedex, France

Reçu le 20 février 2004 ; accepté le 9 avril 2004

Disponible sur internet le 13 janvier 2005

Résumé

La possibilité qu'un traitement à base de gluconate de lithium puisse faciliter un arrêt complet et durable de la prise de benzodiazépines a été étudiée dans une étude multicentrique, randomisée, en double insu, en groupes parallèles vs placebo. Deux cent quarante-quatre patients adultes, non dépressifs, ni anxieux, traités depuis au moins six mois à une dose de 10 à 40 mg d'équivalent diazépam ont eu leur posologie de benzodiazépines diminuée par palier de 50 % par semaine pendant quatre semaines. Les patients ont été randomisés soit dans le groupe gluconate de lithium, soit dans le groupe placebo. Quatre semaines avant le début du sevrage, le même traitement a été continué pendant huit semaines après le début du sevrage. Deux cent trente patients ont commencé la période de sevrage, le taux global de succès a été important, supérieur à 60 % dans les deux groupes, sans qu'une différence statistiquement significative n'ait pu être mise en évidence. Les résultats ont montré que le taux de succès était dépendant de la dose initiale de benzodiazépine et que le gluconate de lithium pouvait aider les patients prenant initialement une dose de 10 à 20 mg/jour d'équivalent diazépam, avec une différence de 17 % de succès entre les deux groupes sans significativité statistique. Une procédure expérimentale progressive et bien structurée des patients désirant arrêter les benzodiazépines constitue une aide réelle au sevrage. Les patients prenant des doses intermédiaires de benzodiazépines pourraient bénéficier d'un traitement par le gluconate de lithium.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Benzodiazepines (BZD) dependence is frequent and induce withdrawal symptoms in high and low consumers, in both abrupt and taper discontinuations. Several withdrawal methods are described, involving either psychotherapy or pharmacotherapy. We have performed a multicenter, double-blind, randomised study comparing the efficacy and safety of lithium gluconate with that of a placebo in helping to achieve a complete and lasting BZD withdrawal. Outpatients receiving BZD since at least 6 months at a daily dose ranging from 10 to 40 mg diazepam or equivalent were eligible. Randomisation used a 3/2 design. This study consisted of four phases: a BZD stabilisation and randomly allocated placebo or lithium impregnation period of 4 weeks (D28 to D0) was followed by a 4-week BZD withdrawal period involving reduction of the initial dosage by 50% every week during 3 weeks (D0–D22) the third phase was an 8-week lithium maintenance phase (D28–D84) at the end of which the success of BZD withdrawal was assessed (primary aim). Finally, a 4-week lithium withdrawal phase D84–D112, where patients initially randomised to lithium were to randomly stop lithium either immediately or 2 weeks later, in order to assess a possible rebound effect due to lithium withdrawal. Lithium gluconate and placebo were dispensed in vials and were indistinguishable. Each verum vial contained 0.2796 mg lithium gluconate in 2 ml of isotonic glucose solution. Patients were to take three vials once a day. The main efficacy criterion was the rate of patients with a successful BZD withdrawal, defined as no BZD in urinalysis at D84 (or D98 for slow metabolisers) with no trial discontinuation due to anxiety, or due to withdrawal symptoms. Any other situation was considered as a failure. Secondary efficacy criteria

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : leclu@ext.jussieu.fr (Y. Lecrubier).

included overall evaluation of treatment effect by both the investigator and the patient, and changes over time of COVI, HAMA and Physician's Withdrawal Checklist (PWC) mean scores. Efficacy parameters were compared between verum and placebo overall and according to the initial dosage of BZD. Safety was assessed on all patients who took at least one dose of the study treatment. Success rates in BZD withdrawal were analysed using the Fisher's exact test for the overall comparison and using the Cochran–Mantel–Haenszel (CMH) test for the comparison by initial BZD dosage. Changes over time in scores were analysed using non-parametric Wilcoxon–Mann–Whitney U tests for treatment effect comparison. Of 244 patients who entered the study, 146 were randomised to lithium gluconate and 98 to placebo. Eighty-six patients did not complete the study: 14 patients discontinued before the BZD withdrawal phase; 72 patients discontinued between BZD withdrawal and the end of the trial. The main reason for discontinuation was the recurrence of anxiety for 44 patients (22 in each group). Drop-out rates did not differ among treatment groups. All premature discontinuations were considered as failure. A total of 230 patients entered the BZD withdrawal phase and were taken into account for the ITT analyses, 136 patients allocated to lithium and 94 to placebo, of whom 32 presented a major protocol violation. Finally 198 patients were valid for the per-protocol analyses, 118 patients in the lithium group and 80 in the placebo one. There were no significant differences in demography and baseline characteristics among the two treatment groups. The overall success rates were high, over 60%, without significant difference between the two treatment groups. When considering the initial BZD daily dose, for patients taking 10 mg or less BZD, the success rates were still very high in both treatment groups without significant difference between them. There was too few patients doses over 20 mg/day to allow a relevant comparison. Nevertheless, for patients taking medium dosage, 11–20 mg/day, a difference of average 17.2% was observed between the two treatment groups in favour of the verum, without reaching statistical significance due to the size of this sub-group (lithium 61, placebo 38). The changes over time in anxiety scales (COVI, HAMA) and in withdrawal scales (Tyrer, PWC) did not allow to show any treatment effect, as expected with the observed low baseline scores. No effect of lithium withdrawal was reported. There was no rebound effect observed. The investigators assessed the safety of the products as 'good' or 'very good' for 95.7% of the patients allocated to lithium and 96.7% of those allocated to placebo. The success rates observed in the placebo group were unexpectedly high, over 60%, probably because of the intensive monitoring of the patients, leading to a difference between the two groups less important than expected and to an important lack of power of the trial. The main conclusion that can be drawn from this trial is the importance of a psychological help provided by the general practitioner. Nevertheless, the data suggested a positive effect of lithium gluconate in the BZD withdrawal, especially when taking into account the BZD initial dose: patients wishing to withdraw BZD and treated with BZD medium dosages seem to have better response when taking lithium in addition to the intensive monitoring, whereas in those treated with small BZD dosage are probably able to withdraw their treatment without drug therapy. There was not enough patients with high BZD initial dosage to draw any conclusion.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : Benzodiazépines ; Double insu ; Gluconate de lithium ; Groupes parallèles ; Placebo ; Syndrome de sevrage

Keywords : Benzodiazepine; Double blind; Lithium gluconate; Placebo; Parallel-group; Withdrawal syndrome

1. Introduction

Les benzodiazépines (BZD) sont le traitement classique des troubles anxieux.

Les études épidémiologiques montrent que 2 % de la population américaine en est consommatrice [7], ce taux atteint 5–7 % en France.

La dépendance aux BZD est fréquente et induit un syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement, qu'il s'agisse d'un arrêt brutal ou progressif, et quelles que soient les doses utilisées [1].

Plusieurs méthodes de sevrage ont été décrites, dont la thérapie comportementale ainsi que la pharmacothérapie.

La diminution progressive et la substitution par des BZD de demi-vie plus courte sont les seules stratégies reconnues, mais elles ne sont que partiellement actives [10]. D'autres études ont montré des résultats insatisfaisants. Des discordances entre la quantité initiale de BZD et les taux de succès ont été retrouvées [3,4].

Enfin, deux synthèses sur les études évaluant l'intérêt d'une substitution des BZD par d'autres produits pour limiter les symptômes liés au sevrage visant une modification de la neurotransmission monoadrénergique ont été publiées [6,9]. Ces travaux montrent des résultats décevants, et confirment la

nécessité de poursuivre des recherches dans ce domaine, qui est toujours d'actualité.

Des études épidémiologiques ont suggéré qu'il existait une corrélation inverse entre la quantité de lithium contenue dans l'eau potable et le taux d'admission à l'hôpital pour troubles psychiatriques ainsi que sur l'incidence des suicides et des homicides dans plusieurs états des États-Unis (régions où de telles études sont réalisables) [2,8,11].

Ces études n'ont pas évalué le lien entre les concentrations de lithium de l'eau potable et la consommation de BZD des populations étudiées ni un effet quelconque sur les symptômes liés au sevrage.

Le gluconate de lithium est indiqué comme modificateur de terrain, en particulier au cours des manifestations psychiques ou psychosomatiques mineures de l'enfant de plus de six ans et de l'adulte (troubles légers du sommeil, irritabilité). La dose quotidienne recommandée varie de 0,04 à 0,16 mmol/jour.

Une étude pilote randomisée vs placebo suggère l'existence d'un bénéfice du gluconate de lithium dans le traitement de l'anxiété moyenne et dans le sevrage aux BZD [5].

Cela nous a conduit à réaliser l'essai clinique que nous présentons, qui est un essai multicentrique, randomisé en double insu vs placebo, étudiant l'efficacité et la tolérance du

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/10297337>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/10297337>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)