

Utilisation d'une médication à base d'extrait sec de *Passiflora incarnata* L. dans la prise en charge du sevrage des benzodiazépines

Thomas Dubois ¹, Christine Reynaert ², Nicolas Zdanowicz ³, Jacques Denis ⁴, Isabelle Janssens ⁵,
Yvan Dierckxsens ⁶, Brice Lepiece ⁷

A dry extract of *Passiflora incarnata* L. used for the management of benzodiazepines withdrawal

Introduction

Benzodiazepines withdrawal management is often accompanied by anxiety, resulting in a risk of relapse and the prescription of additional medications. A dry extract of *Passiflora incarnata* L. has previously demonstrated its usefulness in the first-line treatment of anxiety symptoms.

Subjects and methods

We performed a longitudinal study over a 3-month period wherein we initiated this medication in patients who were discontinuing long-term benzodiazepine use. Patients included in the study were all sufficiently stable and had been followed-up for at least three months in consultation. The benzodiazepine decrease scheduled was 25% of the initial dose every second week. Specific psychiatric interviewing was not used either before or during the study. We assessed the evolution of the anxiety score and the number of sexual intercourses in the course of drug withdrawal.

Results

Overall, 91 patients participated to this study, including 27 men (36.5%) and 47 women (63.5%). The mean age was 44.1 ± 11.0 years. The withdrawal success rate was 78.4% (95% CI: 69.0-87.8%). There was a clear and highly significant decrease in the Hamilton scale's anxiety scores, while the monthly frequency of intercourse was shown to slightly, though significantly, increase. Treatment with *Passiflora incarnata* L. was pursued in 70.3% of patients following total withdrawal of or reduction in benzodiazepine dosing.

Conclusions

A dry extract of *Passiflora incarnata* L. was shown to be safe, with significant favorable effects on anxiety scores. This product, therefore, may likely be used to improve benzodiazepine withdrawal symptoms.

KEY WORDS

Benzodiazepine, withdrawal, passiflora, anxiety, sexuality

Introduction

La prise en charge du sevrage des benzodiazépines est souvent accompagnée d'anxiété menant à un risque de rechute entraînant la prescription de médicaments supplémentaires. Un traitement à base d'extrait sec de *Passiflora incarnata* L. a déjà démontré un intérêt dans le traitement de première ligne des symptômes anxieux.

Matériels et méthodes

Nous avons réalisé une étude longitudinale d'une durée de trois mois. Une médication à base de *Passiflora incarnata* L. est instaurée à des patients effectuant le sevrage d'une benzodiazépine. Les patients inclus dans l'étude sont tous suffisamment stables et suivis depuis au moins trois mois en consultation. La diminution de la benzodiazépine se fait à raison de 25% de la dose initiale toutes les deux semaines. Aucune technique d'entretien spécifique n'est utilisée, ni avant ni pendant l'étude. L'évolution du score d'anxiété et du nombre de rapports sexuels est évaluée dans le décours du sevrage.

Résultats

91 personnes ont participé à cette étude dont 27 hommes (36.5%) et 47 femmes (63.5%) d'un âge moyen de 44.1 ± 11.0 ans. Le taux de succès du sevrage est de 78.4% (IC 95% : 69.0-87.8%). On observe une diminution nette et hautement significative du score d'anxiété d'Hamilton. La fréquence mensuelle des rapports sexuels a légèrement mais significativement augmenté. Le traitement à base de *Passiflora incarnata* L. est poursuivi chez 70.3% des patients après le sevrage ou la diminution de la benzodiazépine.

Conclusions

Une médication à base d'extrait sec de *Passiflora incarnata* L., de par sa sécurité d'emploi et son effet déjà démontré sur l'anxiété, semble améliorer le sevrage des benzodiazépines.

Que savons-nous à ce propos ?

- Le sevrage d'une benzodiazépine est souvent accompagné d'anxiété et d'une prescription de médicaments supplémentaires. Un extrait sec de *Passiflora incarnata* L. a déjà démontré un intérêt dans le traitement des symptômes anxieux.

Que nous apporte cet article ?

- Cet article montre qu'une médication à base d'extrait sec de *Passiflora incarnata* L. semblerait avoir sa place dans la prise en charge du sevrage des benzodiazépines.

What is already known about the topic?

- Management of benzodiazepine withdrawal is often accompanied by anxiety symptoms and prescription of additional drugs. A dry *Passiflora incarnata* L. extract has previously shown its beneficial effects in the treatment of anxiety symptoms.

What does this article bring up for us?

- Based on the results of this article, we believe that a dry *Passiflora incarnata* L. extract may play a role in the management of benzodiazepine withdrawal symptoms.

INTRODUCTION

Le bon déroulement du sevrage d'une benzodiazépine implique une diminution lente et progressive de sa dose (de 10 à 25% par semaine) et éventuellement son remplacement par une dose équivalente de benzodiazépine à durée d'action moyenne ou longue. L'anxiété et la détresse qui accompagnent le sevrage et l'éventuelle réapparition de la symptomatologie anxieuse présente avant l'instauration de la benzodiazépine (effet rebond) sont des facteurs pouvant amener à une rechute et à la reprise d'une benzodiazépine. Une approche psycho-éducative, psychothérapeutique ou des traitements adjuvants sont souvent instaurés pour gérer le tableau anxieux ou les troubles du sommeil. On peut, par exemple, observer dans certaines études un pourcentage de réussite du sevrage d'environ 70% chez des patients ayant reçu du valproate, de la trazodone ou encore de l'imipramine contre seulement 20 à 30% de réussite chez des patients ayant reçu un placebo. Les études sont cependant très hétérogènes et les résultats parfois contradictoires sur l'efficacité de ces traitements adjuvants sur le sevrage (1). Il n'est donc pas possible de tirer des conclusions sur la molécule la plus adaptée et la décision se fait souvent au cas par cas.

Ces dernières années, il a été montré qu'une médication à base d'extrait sec de *Passiflora incarnata* L. pouvait avoir un intérêt dans le traitement de première ligne des symptômes anxieux (2). Une étude a même démontré une efficacité similaire entre l'oxazépam et la passiflore sur la diminution du score d'anxiété chez des patients avec un trouble anxieux généralisé (3). D'autres études ont également

démonstré une efficacité des extraits de passiflore dans des situations d'anxiété plus aiguë comme avant une opération chirurgicale ou une extraction dentaire (3, 4).

Notre objectif dans cette étude est d'évaluer la prise en charge du sevrage des benzodiazépines avec un traitement à base d'extrait sec de passiflore et d'en mesurer l'effet sur le score d'anxiété ainsi que sur la sexualité comme indicateur de la qualité de vie. A notre connaissance aucune étude de ce genre n'a encore été publiée concernant le sevrage des benzodiazépines. Nous avons trouvé une étude ayant montré une efficacité de la passiflore en traitement adjuvant à la clonidine dans le sevrage des opiacés (5,6).

MATÉRIELS ET MÉTHODES

DESIGN DE L'ÉTUDE ET COLLECTE DES INFORMATIONS

Les 91 patients inclus dans l'étude sont tous suffisamment stables et sans pathologie mentale décompensée. Ils sont tous suivis en consultation de médecine psychosomatique au CHU UCL NAMUR (site Godinne) entre le 30 mars 2015 et le 25 mai 2018 depuis au moins trois mois. Ils reçoivent 1 comprimé de 200 mg d'extrait sec de *Passiflora incarnata* L. (Sedistress® 200) deux fois par jour dès le début du protocole. L'entière de la dose de la benzodiazépine à sevrer est d'abord maintenue les deux premières semaines puis diminuée de manière progressive à raison de 25% de la dose initiale toutes les deux semaines.

Les patients sont vus à 3 moments différents : lors de l'entrée dans l'étude (visite 1), après environ un mois (visite 2) et ensuite, après environ deux mois (visite 3) de sevrage. Les informations collectées lors de la visite 1 (V1) sont : l'âge (années), le genre, le tabagisme (> 10 cigarettes par jour), l'alcoolisme (homme : > 3 verres par jour, femme : > 2 verres par jour), la fréquence des rapports sexuels (nombre/mois) ainsi que le nom, la dose (mg), la durée de prise (mois) et l'équivalent en « Diazépam 10 mg » (nombre) du médicament à sevrer et le nom, la dose (mg) et la durée de prise (mois) des autres médicaments. Lors de la visite 2 (V2) sont notés le nombre de semaines de sevrage et les éventuels changements de médication. De plus, lors de la visite 3 (V3), sont également complétées les informations sur la fréquence des rapports sexuels (nombre/mois), l'issue du sevrage (réussite, diminution, abandon, échec) et la continuation ou non du traitement par Sedistress® 200 avec la dose (nombre de comprimés par jour) et la raison. La satisfaction est également prise en compte (1 = Patient satisfait, 2 = Patient insatisfait, 3 = Pas besoin ou envie de continuer, 4 = Sevrage interrompu pour une raison extérieure, 5 = Protocole non respecté). Outre la collecte de ces informations et la surveillance d'éventuels signes de sevrage, aucune technique d'entretien spécifique n'est utilisée, ni avant, ni pendant l'étude.

Le score d'anxiété est évalué lors de V1 et V3 par l'échelle d'anxiété d'Hamilton correspondant à la somme des scores (0 = absent, 1 = léger, 2 = moyen, 3 = fort et 4 = maximal) de 14 items qui sont respectivement : humeur anxieuse, tension, peurs, insomnie, fonctions intellectuelles, humeur dépressive, symptômes somatiques généraux musculaires, symptômes somatiques généraux sensoriels, symptômes cardiovasculaires, symptômes respiratoires, symptômes gastro-intestinaux, symptômes génito-urinaires, symptômes du système nerveux autonome et les comportements durant l'entretien. Le score total varie donc de 0 à 56 points. Plus le score est élevé, plus le niveau d'anxiété est important. Un score < 17 représente une anxiété légère ; entre 18 et 24, une anxiété légère à modérée ; entre 25 et 30, une anxiété modérée à sévère et au-delà de 30, une anxiété très sévère.

MÉTHODES STATISTIQUES

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne et écart-type (SD) ou de médiane et écart interquartiles (IQR: P25-P75) pour les variables quantitatives et sous forme de tables de fréquences pour les variables catégorisées. La comparaison des moyennes d'une même variable quantitative avant et après sevrage a été réalisée par un test t de Student pour échantillons appariés. La comparaison des moyennes de deux groupes a été effectuée par un test t de Student pour échantillons indépendants ou par le test de Kruskal-Wallis. Pour comparer des proportions, on a eu recours au test du chi-carré ou au test exact de Fisher. Pour évaluer l'effet des caractéristiques des patients sur l'évolution du score d'Hamilton, on a eu recours à la méthode de régression linéaire simple ou multiple. Par contre, pour prédire le succès du traitement en fonction des caractéristiques des sujets, on a utilisé la méthode de régression logistique. L'association

entre chaque covariable et l'issue est quantifiée par l'odds ratio (OR) et son intervalle de confiance à 95%. Les analyses statistiques ont été réalisées chaque fois sur le maximum de données disponibles. Les données manquantes n'ont pas été remplacées. Les résultats ont été considérés comme significatifs au niveau d'incertitude de 5% ($p < 0.05$). Les calculs et graphiques ont été réalisés à l'aide des logiciels statistiques SAS version 9.4 et R version 3.5.

RÉSULTATS

CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS LORS DE LA PREMIÈRE VISITE

Parmi les 91 patients de l'étude, 17 (18.7%) ont été éliminés de l'analyse en raison du non-respect du protocole ou de l'interruption du sevrage pour des raisons extérieures (un problème de santé majeur, un événement de vie trop anxiogène, ...). L'analyse statistique porte donc sur 74 patients. Le Tableau 1 reprend les caractéristiques des 74 patients de l'étude à la visite initiale. Le nombre moyen de rapports sexuels par mois était de 2.4 ± 3.7 (extrêmes : 0-16). Le score d'anxiété d'Hamilton valait en moyenne 25.2 ± 8.8 (extrêmes : 4-45). La liste des benzodiazépines à sevrer est reprise dans le Tableau 2. La durée de prise médiane de cette benzodiazépine était de 12 mois (IQR : 3 - 24 mois).

CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS LORS DE LA DEUXIÈME VISITE

La deuxième visite a eu lieu en moyenne 4.9 ± 1.2 semaines (extrêmes : 2-11 semaines), c'est-à-dire un peu plus d'un mois après la visite 1. Le Tableau 3 reprend les modifications des médications entre la visite 1 et la visite 2.

CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS LORS DE LA DERNIÈRE VISITE

Les caractéristiques des patients à la dernière visite sont décrites au Tableau 4. Entre la visite 1 et la visite 3, il s'est écoulé en moyenne 9.8 ± 2.3 semaines (extrêmes : 5-24 semaines), soit une durée de 2 à 3 mois. La fréquence moyenne des rapports sexuels était de 3.9 ± 4.2 (extrêmes : 0-16) par mois et le score global d'anxiété d'Hamilton était en moyenne de 15.2 ± 9.3 (extrêmes : 2-38). Lors de la dernière visite, le sevrage fut considéré comme un succès pour 53 (71.6%) patients, 5 (6.8%) patients ont réussi à réduire leur dose, 1 (1.4%) patient a abandonné, et pour 15 (20.3%) patients, le sevrage fut considéré comme un échec. Le taux de succès (réussite ou réduction de dose) est donc de 78.4% (IC 95% : 69.0-87.8%) et il y a significativement plus de succès que d'échecs. Parmi les patients, 52 (70.3%) ont poursuivi leur traitement avec l'extrait sec de passiflore, 51 complètement et 1 uniquement pour dormir. La plupart (82.7%) prenaient 2 comprimés par jour. Parmi les 38 commentaires répertoriés (raisons ou remarques), 21 (55.3%) des patients étaient satisfaits, 6 (15.8%) insatisfaits, 5 (13.2%) ne ressentaient pas le besoin de continuer et 6 (15.8%) ont interrompu le sevrage pour des raisons extérieures.

TABLEAU 1. Caractéristiques initiales des 74 patients de l'étude

Variable	N	Moyenne \pm SD Nombre (%)	Minimum- Maximum
Age (années)	74	44.1 \pm 11.0	20 – 70
Sexe	74		
Femme		47 (63.5)	
Homme		27 (36.5)	
Tabagisme	74		
Non		37 (50.0)	
Oui		37 (50.0)	
Alcoolisme	74		
Non		64 (86.5)	
Oui		10 (13.5)	
Fréquence des rapports sexuels (nombre/mois)	74	2.4 \pm 3.7	0 – 16
Score global d'anxiété d'Hamilton (0-56)	74	25.2 \pm 8.8	4 – 45
1. Humeur anxieuse (0-4)	74	2.9 \pm 0.82	1 – 4
2. Tension (0-4)	74	2.5 \pm 0.89	1 – 4
3. Peurs (0-4)	74	2.0 \pm 1.08	0 – 4
4. Insomnie (0-4)	74	2.5 \pm 1.23	0 – 4
5. Fonctions intellectuelles (0-4)	74	2.1 \pm 1.20	0 – 4
6. Humeur dépressive (0-4)	74	2.0 \pm 1.19	0 – 4
7. Symptômes somatiques musculaires (0-4)	74	1.9 \pm 1.23	0 – 4
8. Symptômes somatiques sensoriels (0-4)	74	1.4 \pm 1.22	0 – 4
9. Symptômes cardiovasculaires (0-4)	74	1.4 \pm 1.07	0 – 4
10. Symptômes respiratoires (0-4)	74	1.5 \pm 1.16	0 – 4
11. Symptômes gastro-intestinaux (0-4)	74	1.2 \pm 1.22	0 – 4
12. Symptômes génito-urinaires (0-4)	74	0.8 \pm 1.06	0 – 4
13. Symptômes du système nerveux autonome (0-4)	74	1.2 \pm 1.12	0 – 4
14. Comportement lors de l'entretien (0-4)	74	1.5 \pm 1.01	0 – 4
Nombre de médicaments au départ	74	3.0 \pm 1.2	1 – 6

TABLEAU 2. Distribution des benzodiazépines à sevrer (N=74)

Variable	N	Moyenne \pm SD Nombre (%)
Médicament à sevrer	74	
Cloxazolam		1 (1.4)
Bromazépam		2 (2.7)
Lorazépam		10 (13.5)
Lormétazépam		10 (13.6)
Oxazépam		1 (1.4)
Prazépam		7 (9.5)
Clorazépate		5 (6.8)
Diazépam		4 (5.5)
Alprazolam		15 (20.3)
Alprazolam retard		11 (14.9)
Zolpidem		6 (8.1)
Zopiclone		1 (1.4)
Nombre d'équivalents « Diazépam 10 mg »	73	1.5 \pm 3.4
Dose du médicament à sevrer (mg)	74	19.6 \pm 77.6
Médiane (IQR)		2.0 (1.0-10.0)
Durée de prise du traitement (mois)	74	26.8 \pm 52.9
Médiane (IQR)		12 (3-24)

TABEAU 3. Modifications de médicaments entre la visite 1 et la visite à un mois V2 (N=74)

Variable	N	Moyenne ± SD Nombre (%)	Minimum- Maximum	P-value
Délai depuis V1 (semaines)	71	4.9 ± 1.2	2-11	
Médiane (IQR)		5 (4-5)		
Benzodiazépine à sevrer	69			
Modification de la benzodiazépine à sevrer				
Pas de changement		3 (4.3)		
Diminution de dose	66	66 (95.7)	25.0-100	<0.0001
Diminution de la dose (%)		46.9 ± 16.3		
Médiane (IQR)		50 (33.3-50)		
Autres médicaments que la benzodiazépine à sevrer	141			
Nombre total des autres médicaments				
Pas de changement		125 (88.7)		
Diminution de dose	7	7 (5.0)	0-100	0.016
Diminution de la dose (%)		83.3 ± 28.9		
Médiane (IQR)		100 (50-100)		
Augmentation de dose / Nouveau médicament		9 (6.4)		

TABEAU 4. Caractéristiques des patients à la visite finale V3 (N=74)

Variable	N	Moyenne ± SD Nombre (%)	Minimum- Maximum	P-value
Durée de sevrage depuis V1 (semaines)	66	9.8 ± 2.3	5-24	
Médiane (IQR)		10.0 (9.0-10.0)		
Benzodiazépine à sevrer	64			
Modification de la benzodiazépine à sevrer				
Pas de changement		6 (9.4)		
Diminution de dose	56	56 (87.5)	33.3-100	<0.0001
Diminution de la dose (%)		92.2 ± 19.1		
Médiane (IQR)		100 (100-100)		
Augmentation de dose / Nouveau médicament		2 (3.1)		
Autres médicaments que la benzodiazépine à sevrer	140			
Nombre total des autres médicaments				
Pas de changement		123 (87.9)		
Diminution de dose	8	8 (5.7)	25-100	0.0078
Diminution de la dose (%)		61.5 ± 33.0		
Médiane (IQR)		50 (33.3-100)		
Augmentation de dose / Nouveau médicament		9 (6.4)		

TABLEAU 4. Caractéristiques des patients à la visite finale V3 (N=74) (suite)

Variable	N	Moyenne ± SD Nombre (%)	Minimum- Maximum
Fréquence des rapports sexuels (nombre/mois)	64	3.9 ± 4.2	0-16
Score global d'anxiété d'Hamilton (0-56)	69	15.2 ± 9.31	2 - 38
1. Humeur anxieuse (0-4)	69	1.8 ± 1.04	0 - 4
2. Tension (0-4)	69	1.5 ± 0.98	0 - 4
3. Peurs (0-4)	69	1.4 ± 1.16	0 - 4
4. Insomnie (0-4)	69	1.6 ± 1.17	0 - 4
5. Fonctions intellectuelles (0-4)	69	1.4 ± 1.20	0 - 4
6. Humeur dépressive (0-4)	69	1.2 ± 1.14	0 - 4
7. Symptômes somatiques musculaires (0-4)	69	1.3 ± 1.06	0 - 4
8. Symptômes somatiques sensoriels (0-4)	69	0.80 ± 1.01	0 - 4
9. Symptômes cardiovasculaires (0-4)	69	0.70 ± 0.93	0 - 4
10. Symptômes respiratoires (0-4)	69	0.90 ± 0.99	0 - 4
11. Symptômes gastro-intestinaux (0-4)	69	0.65 ± 0.92	0 - 4
12. Symptômes génito-urinaires (0-4)	69	0.55 ± 0.92	0 - 4
13. Symptômes du système nerveux autonome (0-4)	69	0.65 ± 0.95	0 - 4
14. Comportement lors de l'entretien (0-4)	69	0.78 ± 0.84	0 - 3
Conclusion	74		
Réussite		53 (71.6)	
Réussi à diminuer		5 (6.8)	
Abandon		1 (1.4)	
Echec		15 (20.3)	
Continuation du traitement	74		
Non		22 (29.7)	
Oui		51 (68.9)	
Oui pour dormir		1 (1.4)	
Dose de Sedistress® 200 (nombre/jour)	52		
0		3 (5.8)	
1		3 (5.8)	
1.5		2 (3.8)	
2		43 (82.7)	
4		1 (1.9)	
Satisfaction	38		
Patient satisfait		21 (55.3)	
Patient insatisfait		6 (15.8)	
Pas besoin ou envie de continuer		5 (13.2)	
Sevrage interrompu pour raison extérieure		6 (15.8)	

EVOLUTION DE LA FRÉQUENCE DES RAPPORTS SEXUELS ET DE L'ÉCHELLE D'HAMILTON ENTRE V1 ET V3 (N=69)

L'analyse évolutive porte sur les patients dont les données sont disponibles au début et à la fin de l'étude. Les autres sujets sont exclus. L'évolution de la fréquence des rapports sexuels, du score d'anxiété d'Hamilton et de ses items entre la visite 1 et la visite 3 est décrite dans le Tableau 5. La fréquence mensuelle des rapports sexuels a légèrement mais significativement augmenté durant l'étude, passant de 2.8 ± 3.8 à 3.9 ± 4.2 rapports par mois ($p=0.021$). On observe une diminution nette et hautement significative du score d'anxiété d'Hamilton, passant de 25.0 ± 9.0 à 15.2 ± 9.3 , soit une chute de 9.8 ± 8.9 soit - 40% ($p<0.0001$). Les évolutions des deux variables sont aussi illustrées graphiquement dans les Figures 1 et 2.

FACTEURS INFLUENÇANT LA CHUTE DU SCORE D'ANXIÉTÉ

Le score d'anxiété d'Hamilton ayant diminué significativement après sevrage, la question se pose de savoir si cette diminution est influencée par des caractéristiques liées au patient comme le sexe, l'âge, le tabagisme, l'alcoolisme, le nombre de médicaments pris antérieurement, la durée de prise du médicament à sevrer, le score d'anxiété initial et le nombre d'équivalents « Diazépam 10 mg » du sevrage. Les résultats sont repris au Tableau 6 et portent sur les 68 patients dont toutes les données étaient présentes. Pour ces 68 sujets, le score d'Hamilton passe de 25.2 ± 9.0 à V1 à 15.3 ± 9.37 à V3 (diminution : 9.9 ± 8.91 ; $p<0.0001$). Pour chaque variable, on donne le coefficient de régression et son erreur type (SE) au niveau univarié (c'est-à-dire pour chaque variable prise

TABEAU 5. Evolution de la fréquence des rapports sexuels et de l'échelle d'Hamilton entre V1 et V3 (N=74)

Variable	N*	V1 Moyenne ± SD	V3 Moyenne ± SD	Différence Moyenne ± SD	P-value
Fréquence des rapports sexuels (nombre/mois)	64	2.8 ± 3.8	3.9 ± 4.2	1.05 ± 3.33	0.021
Score global d'anxiété d'Hamilton (0-56)	69	25.0 ± 9.01	15.2 ± 9.31	9.80 ± 8.87	<0.0001
1. Humeur anxieuse (0-4)	69	2.90 ± 0.83	1.83 ± 1.04	1.07 ± 0.99	<0.0001
2. Tension (0-4)	69	2.54 ± 0.85	1.51 ± 0.98	1.03 ± 1.00	<0.0001
3. Peurs (0-4)	69	2.03 ± 1.06	1.43 ± 1.16	0.59 ± 1.19	<0.0001
4. Insomnie (0-4)	69	2.43 ± 1.21	1.55 ± 1.17	0.88 ± 1.06	<0.0001
5. Fonctions intellectuelles (0-4)	69	2.14 ± 1.22	1.41 ± 1.20	0.74 ± 1.02	<0.0001
6. Humeur dépressive (0-4)	69	2.00 ± 1.18	1.19 ± 1.14	0.81 ± 1.22	<0.0001
7. Symptômes somatiques musculaires (0-4)	69	1.97 ± 1.18	1.28 ± 1.06	0.70 ± 1.13	<0.0001
8. Symptômes somatiques sensoriels (0-4)	69	1.35 ± 1.21	0.80 ± 1.01	0.55 ± 0.96	<0.0001
9. Symptômes cardiovasculaires (0-4)	69	1.38 ± 1.06	0.70 ± 0.93	0.68 ± 0.88	<0.0001
10. Symptômes respiratoires (0-4)	69	1.57 ± 1.16	0.90 ± 0.99	0.67 ± 0.85	<0.0001
11. Symptômes gastro-intestinaux (0-4)	69	1.23 ± 1.21	0.65 ± 0.92	0.58 ± 1.06	<0.0001
12. Symptômes génito-urinaires (0-4)	69	0.80 ± 1.08	0.55 ± 0.92	0.25 ± 0.83	0.016
13. Symptômes du système nerveux autonome (0-4)	69	1.23 ± 1.14	0.65 ± 0.95	0.58 ± 1.02	<0.0001
14. Comportement lors de l'entretien (0-4)	69	1.45 ± 1.01	0.78 ± 0.84	0.67 ± 0.87	<0.0001

* Nombre de sujets pour lesquels les données sont disponibles aux deux temps V1 et V3

FIGURE 1. Evolution de la fréquence mensuelle des rapports sexuels entre V1 et V3 (N=64). Le graphique de droite donne la distribution des différences individuelles entre les deux visites

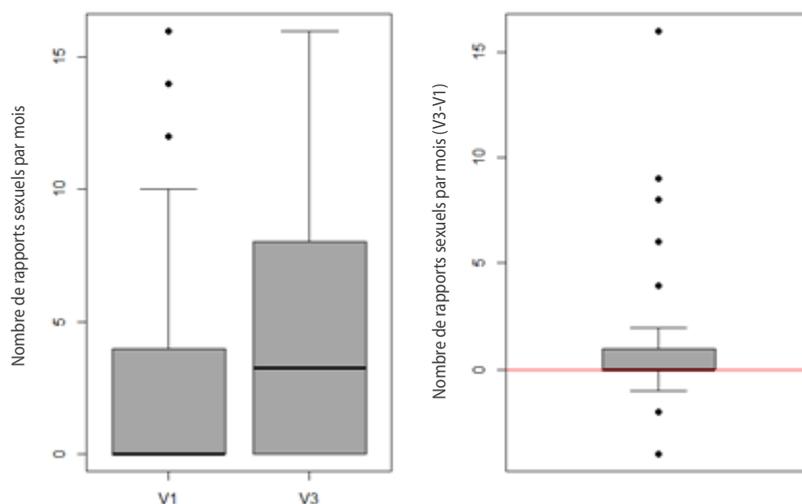


FIGURE 2. Evolution du score d'anxiété d'Hamilton entre V1 et V3 (N=69). Le graphique de droite donne la distribution des différences individuelles entre les deux visites

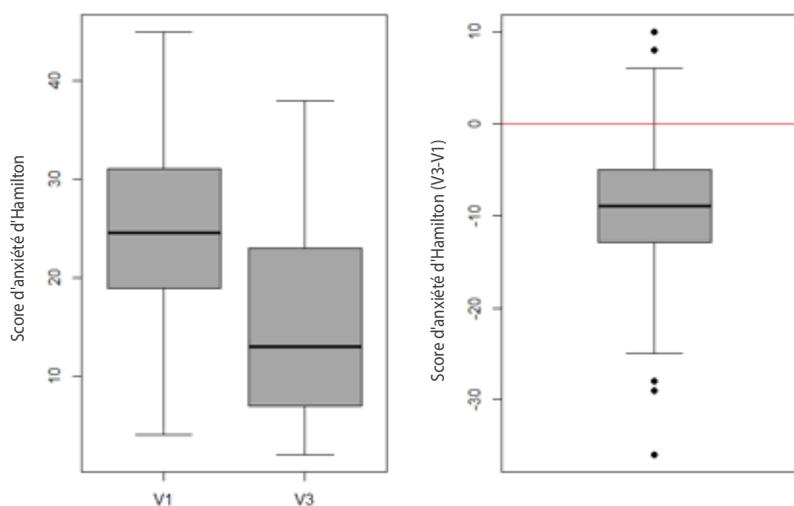


TABLEAU 6. Etude des variables influençant la diminution du score d'anxiété d'Hamilton suite au sevrage de benzodiazépines (N=68 sujets complets)

Variable	Modèle univarié		Modèle multivarié (R ² =0.32)	
	Coefficient ± SE	P-value	Coefficient ± SE	P-value
Age (années)	-0.02 (0.10)	0.84	0.05 (0.10)	0.60
Sexe masculin	-0.20 (2.28)	0.93	-0.29 (2.08)	0.89
Tabagisme	-1.60 (2.17)	0.46	-1.63 (2.01)	0.42
Alcoolisme	2.95 (3.19)	0.36	1.92 (2.95)	0.52
Score d'anxiété initial	0.45 (0.11)	0.0001	0.45 (0.11)	0.0001
Nombre de médicaments	-1.62 (0.88)	0.068	-1.40 (0.83)	0.10
Durée de prise de la benzodiazépine à sevrer (log)	-1.63 (0.76)	0.035	-1.33 (0.73)	0.073
Equivalents « Diazépam 10 mg »	-0.14 (0.31)	0.66	-0.22 (0.28)	0.44

séparément) et au niveau multivarié (c'est-à-dire pour les variables prises ensemble). Un coefficient positif accentue la diminution et un coefficient négatif l'atténue. Au niveau univarié on voit que les seules variables significativement associées à la diminution de l'anxiété sont le score d'anxiété initial et la durée de prise de la benzodiazépine à sevrer. Ces observations sont confirmées pour le score d'anxiété au niveau multivarié lorsqu'on combine toutes les variables. La durée de prise de la benzodiazépine à sevrer n'est plus significative mais il y a une tendance ($p=0.073$). Les coefficients de la régression multiple montrent que plus le score d'anxiété initial est élevé, plus prononcée est la diminution ($p=0.0001$) ; la corrélation entre le score d'anxiété initial et la chute du score après sevrage est égale à $r=0.45$. Par contre, une durée de prise de benzodiazépines longue tend à contrecarrer cette diminution ($p=0.073$) ; la corrélation entre les deux variables vaut $r=-0.26$; c'est donc un facteur de freinage. Les autres variables ne sont pas significativement liées à la chute du score d'anxiété, en particulier le nombre d'équivalents « Diazépam 10 mg » à sevrer ($p=0.44$).

FACTEURS INFLUENÇANT L'AUGMENTATION DU NOMBRE DE RAPPORTS SEXUELS

La fréquence mensuelle des rapports sexuels ayant augmenté significativement après le sevrage, la question se pose de savoir si cette augmentation est influencée par des caractéristiques liées au patient comme le sexe, l'âge, le tabagisme, l'alcoolisme, le nombre de médicaments pris antérieurement, la durée de prise du médicament à sevrer, le score d'anxiété initial, la fréquence des rapports sexuels initiale et le nombre d'équivalents « Diazépam 10 mg » du sevrage. Les résultats sont repris dans le Tableau 7 et portent sur les 63 patients dont toutes les données sont présentes. Pour ces 63 sujets, la fréquence des rapports sexuels passe de 2.7 ± 3.74 à la visite 1 à 3.8 ± 4.2 à la visite 3 (augmentation : 1.1 ± 3.3 soit + 41% ; $p=0.012$). Pour chaque variable, on donne le coefficient de régression et son erreur type (SE) au niveau univarié (c'est-à-dire chaque variable prise séparément) et au niveau multivarié (c'est-à-dire toutes variables prises ensemble). Un coefficient positif contribue à une augmentation du nombre de

TABLEAU 7. Etude des variables influençant l'augmentation de la fréquence des rapports sexuels suite au sevrage de la benzodiazépine (N=63 sujets complets)

Variable	Modèle univarié		Modèle multivarié (R ² =0.23)	
	Coefficient ± SE	P-value	Coefficient ± SE	P-value
Age (années)	0.014 (0.042)	0.75	0.013 (0.042)	0.76
Sexe masculin	0.62 (0.89)	0.49	1.08 (0.88)	0.22
Tabagisme	-1.08 (0.84)	0.20	-0.60 (0.86)	0.49
Alcoolisme	1.19 (1.15)	0.30	1.39 (1.15)	0.23
Score d'anxiété initial	0.002 (0.049)	0.96	-0.015 (0.047)	0.76
Fréquence des rapports sexuels (nombre/mois)	-0.28 (0.11)	0.012	-0.33 (0.12)	0.0063
Nombre de médicaments	-0.50 (0.33)	0.14	-0.61 (0.35)	0.086
Durée de prise de la benzodiazépine à sevrer (log)	-0.30 (0.30)	0.33	-0.42 (0.32)	0.20
Equivalents « Diazépam 10 mg »	-0.041 (0.12)	0.72	-0.043 (0.12)	0.72

rapports sexuels et un coefficient négatif contribue à une diminution. Au niveau univarié, on voit que la seule variable significativement associée à l'augmentation de la fréquence des rapports sexuels est la fréquence initiale. Cette observation est confirmée au niveau multivarié lorsqu'on combine toutes les variables. Les coefficients de la régression multiple montrent que plus le nombre de rapports sexuels initial est élevé, moins l'augmentation est importante ($p=0.0063$) ; la corrélation entre le nombre de rapports sexuels initial et l'augmentation du score après sevrage est égale à $r=-0.31$. Les autres variables ne sont pas

significativement liées à l'augmentation de la fréquence des rapports sexuels excepté une tendance pour le nombre de médicaments au début du sevrage, plus celui-ci est élevé, moins l'augmentation est importante ($p=0.086$).

PRÉDICTION DE LA RÉUSSITE DU SEVRAGE

Pour rappel, le sevrage a été considéré comme une réussite chez 58 patients et comme un échec chez 16 d'entre eux. La comparaison des deux groupes est donnée dans le Tableau 8.

TABEAU 8. Etude comparative des patients où le sevrage est considéré comme un échec (N=16) et des patients où le sevrage est considéré comme un succès (N=58)

Variable	Echec du sevrage (N=16)		Succès du sevrage (N=58)		P-value
	N	Moyenne ± SD Médiane (IQR)	N	Moyenne ± SD Médiane (IQR)	
Fréquence des rapports sexuels (nombre/mois)					
V1	12	1.3 ± 2.5	52	3.2 ± 4.0	0.094
V3	12	1.4 ± 1.8	52	4.4 ± 4.4	0.019
Différence	12	0.17 ± 1.8	52	1.3 ± 3.6	0.44
P-value (différence)		0.99		0.020	
Score d'anxiété					
V1	13	23.5 ± 8.12	56	25.4 ± 9.24	0.52
V3	13	18.3 ± 9.76	56	14.5 ± 9.15	0.19
Différence	13	5.23 ± 7.12	56	10.9 ± 8.96	0.038
P-value (différence)		0.023		<0.0001	
Continuation du traitement	16		58		0.0001
Non		11 (68.8)		11 (19.0)	
Oui		5 (31.2)		47 (81.0)	

On voit que la fréquence mensuelle des rapports sexuels est identique entre les deux groupes à la visite 1 mais qu'elle est plus élevée à la visite 3 en cas de succès qu'en cas d'échec ($p=0.019$). Il n'y a pas réellement d'évolution au cours du temps en cas d'échec mais on observe une augmentation significative en cas de succès (augmentation de 1.3 ± 3.6 ; $p=0.020$). Au niveau du score global d'anxiété d'Hamilton, on note une diminution statistiquement

significative au cours du temps à la fois en cas d'échec (5.2 ± 7.1 ; $p=0.023$) et en cas de réussite du sevrage (10.9 ± 9.0 ; $p<0.0001$). Toutefois, la chute est plus importante dans les cas de réussite du sevrage ($p=0.038$). Les évolutions de la fréquence des rapports sexuels et du score d'anxiété dans les groupes succès et échec sont illustrées graphiquement aux Figures 3 et 4.

FIGURE 3. Distribution de la fréquence des rapports sexuels mensuels entre V1 et V3 en fonction de l'échec ou de la réussite du sevrage (E=Echec, N=12) ou réussite (R=Réussite, N=52)

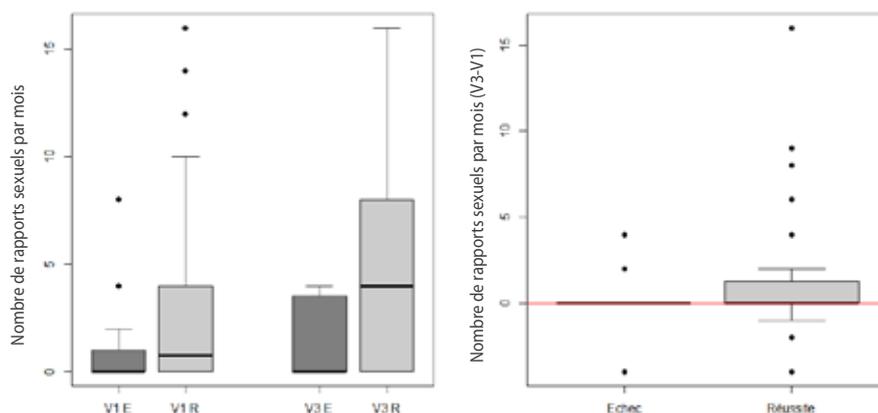
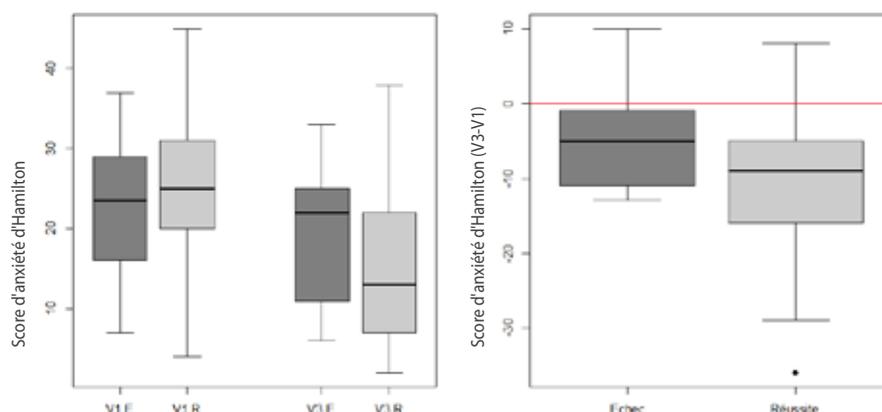


FIGURE 4. Distribution du score d'anxiété d'Hamilton entre V1 et V3 en fonction de l'échec ou de la réussite du sevrage (E=Echec, N=12) ou réussite (R=Réussite, N=52)



On notera aussi que la proportion de patients qui poursuivent leur traitement est significativement plus élevée dans le groupe « réussite » que dans le groupe « échec » (81.0% vs. 31.2%; $p=0.0001$). On peut donc essayer de prédire le succès du sevrage à partir des caractéristiques des patients (sexe, âge, tabagisme, alcoolisme, nombre de médicaments pris antérieurement, durée de prise du

médicament à sevrer, score d'anxiété initial et nombre d'équivalents « Diazépam 10 mg » du sevrage). Les données sont complètes pour 73 patients. Les résultats sont repris dans le Tableau 9. Au niveau univarié, aucune variable n'est significativement associée à la réussite du sevrage. Ces observations sont confirmées au niveau multivarié lorsqu'on combine toutes les variables.

TABLEAU 9. Etude des variables influençant l'issue (échec/réussite) du sevrage de la benzodiazépine (N =73)*

Variable	Modèle univarié			Modèle multivarié	
	Echec (N=16)	Réussite (N=57)	P-value	OR (IC95%)	P-value
Age (années)	42.8 ± 9.73	44.5 ± 11.5	0.57	0.014 (0.028)	0.61
Sexe masculin	5 (19.2)	21 (80.8)	0.68	0.16 (0.63)	0.80
Tabagisme	10 (27.0)	27 (73.0)	0.29	-0.34 (0.64)	0.59
Alcoolisme	2 (20.0)	8 (80.0)	0.87	0.057 (0.91)	0.95
Score d'anxiété initial	23.3 ± 8.37	25.5 ± 9.10	0.37	0.041 (0.035)	0.25
Nombre de médicaments	3.00 ± 1.03	2.96 ± 1.25	0.92	-0.015 (0.27)	0.95
Durée de prise de la benzodiazépine à sevrer (log)	2.33 ± 1.73	2.30 ± 1.29	0.93	-0.098 (0.24)	0.68
Equivalents « Diazépam 10 mg »	3.06 ± 7.23	1.09 ± 0.54	0.33	-0.42 (0.47)	0.37

* Résultats présentés sous forme de moyenne ± SD ou nombre (%); OR odds ratio; IC 95% Intervalle de confiance à 95%

DISCUSSION

Cette étude interventionnelle prospective a finalement porté sur 74 des 91 patients suivis dans le service de médecine psychosomatique du CHU UCL Namur site Mont-Godinne. Ceux-ci ont reçu un extrait sec de *Passiflora Incarnata* L. afin de réaliser le sevrage d'une benzodiazépine. Les patients étaient âgés en moyenne de 44 ± 11 ans et étaient pour deux tiers (63.5%) des femmes. Les principaux médicaments à sevrer étaient l'alprazolam (normal et retard), le prazépam, le lormétazépam et le lorazépam. Ces patients prenaient en moyenne 3.0 ± 1.2 médicaments par jour et la durée médiane de prise du médicament à sevrer était approximativement d'un an. Le nombre moyen d'équivalents « Diazépam 10 mg » administrés par patient était de 1.5 ± 3.4.

Nous avons considéré comme un succès tant l'arrêt total que la diminution de la dose lors de la visite 3. Le sevrage est donc réussi pour la majorité des patients (78.4%). Les 17 patients exclus de l'analyse statistique n'ont pas été considérés comme des échecs étant donné les raisons extérieures à l'origine de l'interruption (maladies somatiques, événements de vie anxigènes, ...) ou le non-respect du protocole (pas de prise de la passiflore, arrêt trop brutal de la benzodiazépine, ...). Par contre, l'analyse évolutive du score d'anxiété d'Hamilton et du nombre de rapports sexuels tient compte des échecs pour lesquels nous avons les données.

Outre l'efficacité sur le sevrage, cette étude a pu démontrer une amélioration significative du score d'anxiété d'Hamilton qui passe de 25.0 ± 9.0 à 15.2 ± 9.3 , soit une chute de 9.8 ± 8.9 , c'est à dire - 40 % ($p < 0.0001$). Si on compare les patients en termes de succès ou d'échec du sevrage, on constate que l'amélioration du score d'anxiété est significative aussi bien en cas d'échec que de succès mais est significativement plus importante dans le groupe succès (10.9 ± 9.0 vs. 5.2 ± 7.1 ; $p = 0.038$).

On observe également une augmentation significative de la fréquence des rapports sexuels qui passe de 2.7 ± 3.7 à 3.8 ± 4.2 , soit une augmentation de 1.1 ± 3.3 c'est à dire + 41% ($p = 0.012$). Le nombre de rapports sexuels mensuels a évolué dans le groupe succès ($p = 0.020$) mais pas dans le groupe échec.

LIMITES DE L'ÉTUDE

La principale limitation de cette étude est l'absence de groupe contrôle. La comparaison avec d'autres études est compliquée étant donné l'hétérogénéité des protocoles. Nous avons cependant été interpellés par notre résultat concernant la réussite du sevrage dans 78.4% des cas. Alors que dans la littérature récente (1), le taux de réussite lors de l'utilisation de diverses molécules telles que la trazodone, le valproate ou l'imipramine dans le sevrage d'une benzodiazépine est d'environ 70% et de seulement 20 à 30% chez ceux ayant reçu un placebo. Comme il a été décrit dans la partie méthodologique, aucune intervention spécifique de prise en charge du sevrage n'a été effectuée. Nous émettons donc l'hypothèse que l'effet anxiolytique de la passiflore et sa bonne tolérance (70.3% des patients ont poursuivi la passiflore) ont joué un rôle

important dans le sevrage. Cette hypothèse sera à vérifier à l'avenir par l'inclusion d'un groupe contrôle. Une autre limitation de l'étude est l'absence d'information concernant l'indication initiale des benzodiazépines. Celles-ci étaient prises de longue date et prescrites par un autre médecin. Les deux indications principales des benzodiazépines, à savoir l'anxiété et les troubles du sommeil coexistent dans la plupart des pathologies psychiatriques et la prise de la benzodiazépine masque la plupart du temps le diagnostic initial. Il était donc impossible d'avoir une information objective sur ce diagnostic à posteriori. Il serait intéressant pour ce faire d'établir un screening diagnostique (questionnaire, ...) avant la prise de la benzodiazépine.

CONCLUSIONS

Nous avons observé que 78.4% des patients ayant reçu une médication composée d'extrait sec de *Passiflora incarnata* L. avaient réussi à se sevrer ou réduire une benzodiazépine qu'ils prenaient de longue date. Le sevrage s'est également accompagné par une diminution significative de l'anxiété (- 40%) et d'une augmentation significative du nombre de rapports sexuels (+ 41%).

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Lors du sevrage d'une benzodiazépine prise de longue durée une médication supplémentaire pour la prise en charge de la symptomatologie anxieuse est souvent nécessaire. Une médication à base d'extrait sec de *Passiflora incarnata* L., de par sa sécurité d'emploi et son effet déjà démontré sur l'anxiété, semblerait avoir sa place dans cette indication.

RÉFÉRENCES

1. Welsh JW, Tretyak V, McHugh RK, Weiss RD, Bogunovic O. Adjunctive pharmacologic approaches for benzodiazepine tapers. *Drug and alcohol dependence*. 2018 ; 189 : 96-107.
2. Anseau M, Seidel L, Crosset A, Dierckxsens Y, Albert A. A dry extract of *Passiflora incarnata* L. (Sedanxio®) as first intention treatment of patients consulting for anxiety problems in general practice. *Acta Psy Belg*. 2012 ; 112(3) : 5-12.
3. Dantas LP, de Oliveira-Ribeiro A, de Almeida-Souza LM, Groppo, FC. Effects of *Passiflora Incarnata* and Midazolam for Control of Anxiety in Patients Undergoing Dental Extraction. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2017 ; 22(1) : 95-101.
4. Movafegh A, Alizadeh R, Hajimohamadi F, Esfehiani F, Nejatfar M. Preoperative oral *Passiflora incarnata* reduces anxiety in ambulatory surgery patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Anesth Analg*. 2008 ; 106(6) : 1728-32.
5. Akhondzadeh S, Naghavi H, Vazirian M, Shayeganpour A, Rashidi H, Khani M. Passionflower in the treatment of generalized anxiety: a pilot double-blind randomized controlled trial with oxazepam. *J Clin Pharm Ther*. 2001; 26(5): 363-7.
6. Akhondzadeh S, Kashani L, Mobaseri M, Hosseini S, Nikzad S, Khani M. Passionflower in the treatment of opiates withdrawal: a double-blind randomized controlled trial. *J Clin Pharm Ther*. 2001 vol ; 26(5) : 369-73.

Conflit d'intérêts

Cette étude a été réalisée en collaboration avec les laboratoires Tilman.

AFFILIATIONS

1. Université catholique de Louvain, Service de médecine psychosomatique, CHU UCL Namur- site Godinne, B-5530 Yvoir. Belgique
2. MD, PhD Université catholique de Louvain, Service de médecine psychosomatique, CHU UCL Namur- site Godinne, B-5530 Yvoir. Belgique
3. MD, PhD. Université catholique de Louvain, Service de médecine psychosomatique, CHU UCL Namur- site Godinne, B-5530 Yvoir. Belgique.
4. MD, MSc. Université catholique de Louvain, Service de médecine psychosomatique, CHU UCL Namur- site Godinne, B-5530 Yvoir. Belgique.
5. Tilman S.A., Baillonville. Belgium
6. Tilman S.A., Baillonville. Belgium
7. Université catholique de Louvain, Service de médecine psychosomatique, CHU UCL Namur- site Godinne, B-5530 Yvoir. Belgique.

CORRESPONDANCE

Dr. THOMAS DUBOIS

Université catholique de Louvain
CHU UCL Namur-Site Godinne
Service de médecine psychosomatique
Avenue G. Thérassé 1
B-5530 Yvoir - Belgique
thomas.g.dubois@uclouvain.be