

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenu publiquement le 29 juin 2021
Par Mlle Claire VINCENT**

**Le rôle du pharmacien d'officine dans le bon usage des benzodiazépines et
apparentés en établissement d'hébergement pour les personnes âgées
dépendantes**

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur Bertrand DECAUDIN, Professeur des universités
- Praticien hospitalier, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et biologiques de Lille

Assesseur(s) : Madame le Docteur Elodie CUVELIER, Assistant hospitalo-
universitaire, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et biologiques de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Monsieur le Docteur Alexandre VAGLIO, Docteur en
Pharmacie, Guipry-Messac

Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective	Régis BORDET
Vice-présidente ressources	Georgette DAL
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-doyen et Assesseur à la recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux relations internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie

Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique

M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques

Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOThIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique

Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurye	Immunologie

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Doyen Bertrand Decaudin,

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse et je vous remercie pour tout l'enseignement apporté au long de mon cursus. Je vous exprime toute ma reconnaissance et mon profond respect.

À Madame le Docteur Elodie Cuvelier,

Merci d'avoir acceptée d'être ma directrice de thèse et de m'avoir si bien accompagnée tout au long de ce projet. Je tiens à t'exprimer ma reconnaissance pour ton aide, ta disponibilité et tes précieux conseils depuis les stages de 5^{ème} année.

À Monsieur le Docteur Alexandre Vaglio,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Un grand merci pour vos nombreux conseils, votre bienveillance et la confiance que vous m'accordez à l'officine.

À l'équipe de l'EHPAD le pain d'Alouette,

Un grand merci pour votre accueil. Et tout particulièrement à Monsieur Morel et Blandine pour votre disponibilité et votre implication pour mener à bien ce projet.

À Monsieur le Docteur Pierre Chauchet et toute l'équipe de la pharmacie de la Gare,

Merci pour votre accueil chaleureux au sein de la pharmacie, votre bienveillance et l'apprentissage que vous m'apportez au quotidien. C'est un plaisir de venir travailler à vos côtés.

À Madame le Docteur Corinne Jan et Monsieur le Docteur Emanuel Portal,

Je vous remercie de m'avoir accueillie au sein de votre officine pour ces six mois de stage de fin d'études. Merci pour votre bienveillance et pour la qualité de la formation que vous m'avez apportée.

À Madame et Monsieur Mélard et toute l'équipe de la pharmacie des Halles,

Merci de m'avoir accueillie dès le stage de 3^{ème} pour me donner l'envie de faire ce beau métier puis de m'avoir donné la chance de travailler à vos côtés durant toutes mes années d'études.

À ma famille,

Un grand merci pour votre amour et pour votre soutien indéfectible depuis ma tendre enfance.

À ma maman, pour avoir fait que je ne manque de rien et pour m'avoir donné les clés pour réaliser mes projets.

À mon petit (grand) frère Charles, pour notre complicité et ton humour légendaire.

À mon papa.

À Camille et Mathilde,

Inséparables depuis le collège, un grand merci pour ces liens si forts que l'on a construits ensemble au fil des années. Je suis fière des femmes que nous sommes aujourd'hui.

Aux PIK,

Un grand merci pour ces belles années de pharma passées à vos côtés, elles me resteront en mémoire. Un petit mot en particulier à Adé mon amie et pilier de révisions depuis la 3^{ème} année, à Claki pour notre escapade italienne et celles à venir, à Ninou pour nos éclats de rire et à Charlotte la mama de pharma.

À Christian,

Pour ton soutien et ta présence depuis le début, je suis heureuse de m'épanouir à tes côtés.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	13
TABLE DES MATIÈRES	15
LISTE DES ABRÉVIATIONS	17
TABLE DES FIGURES ET DES TABLEAUX	18
I. INTRODUCTION	19
1. Indications des benzodiazépines	20
2. Mécanisme d'action et pharmacodynamie	21
1. Structure chimique	21
2. Relation structure-activité	21
3. Mécanisme d'action	22
4. Les apparentés aux benzodiazépines :	24
5. Pharmacocinétique	25
3. Interactions médicamenteuses, effets indésirables, précautions d'emploi et contre-indications des benzodiazépines	28
1. Les effets indésirables des benzodiazépines	28
2. Interactions médicamenteuses	30
3. Précautions d'emploi	30
4. Contre-indications	31
4. Règles de prescription et bon usage	31
1. Règles de prescription	31
2. Règle de bon usage des benzodiazépines	34
5. État des lieux de l'usage des benzodiazépines et apparentés en France chez le sujet âgé	35
II. OBJECTIF	38
III. MATÉRIELS ET MÉTHODES	39
1. Étude au sein de l'EHPAD le pain d'Alouette à Sallaumines	39
2. Droit des patients	39
3. Recueil des données pour l'état des lieux de la prescription des benzodiazépines	39
1. Critères d'exclusions	40
2. Critères recueillis	40
4. Sensibilisation du personnel au bon usage des benzodiazépines	40
1. Création du protocole de bon usage	41
2. Sensibilisation des prescripteurs	41
5. Analyse de la réévaluation de la prescription des benzodiazépines	41
6. Statistiques	42
IV. RÉSULTATS	43
1. Analyse des prescriptions	43
1. Spectre des benzodiazépines et apparentées	43
2. Durée de prescription des benzodiazépines et apparentés	44
3. Indications des prescriptions	46
4. Évolution des posologies des benzodiazépines et apparentés durant les 6 derniers mois ⁴⁷	49
5. Chutes	49
2. Création du protocole de bon usage	49
3. Analyse de la réévaluation des prescriptions	53
4. Impact sur l'aspect clinique et financier	54
1. Impact sur l'aspect clinique	54
2. Impact sur l'aspect financier	55
V. DISCUSSION	56
VI. CONCLUSION	61

VII. BIBLIOGRAPHIE	62
VIII. ANNEXES	65

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

BZD : Benzodiazépines

ECAB : Échelle cognitive d'attachement aux benzodiazépines

EHPAD : Établissement d'hébergement pour les personnes âgées dépendantes

GABA : Acide gamma-aminobutyrique

HAS : Haute autorité de santé

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

SNC : Système nerveux central

TABLE DES FIGURES ET DES TABLEAUX

Figure 1 - Structure commune aux benzodiazépines	21
Figure 2 - Relation structure-activité des benzodiazépines	21
Figure 3 - Représentation schématique du récepteur GABAA	23
Figure 4 - Spectre des benzodiazépines et molécules apparentées prescrites	43
Figure 5 - Synthèse des benzodiazépines et molécules apparentées prescrites	44
Figure 6 - Durée de prescription en mois des benzodiazépines apparentées à visée hypnotique	45
Figure 7 - Durée de prescription en mois des benzodiazépines à visée anxiolytique	45
Figure 8 –Tableau récapitulatif des différentes indications retrouvées	47
Figure 9 - Évolution des posologies des benzodiazépines et apparentés au cours des 6 derniers mois	48
Figure 10 - Liste des signes rapportés lors de l'arrêt des benzodiazépines – issu de l’HAS : Arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés : démarche du médecin traitant en ambulatoire	52
Figure 11 - Analyse des prescriptions de benzodiazépines et apparentées chez les patients participant au protocole à la date du 31 juillet 2020	54
Tableau 1- Caractéristiques pharmacocinétiques des benzodiazépines et molécules apparentées	27
Tableau 2 - Tableau récapitulatif de l'économie réalisée par an depuis la mise en place du protocole	55

I. INTRODUCTION

Depuis leur découverte au milieu des années 1950, par Léo Sternbach, les benzodiazépines (BZD) sont les médicaments les plus prescrits dans le monde pour traiter des troubles du sommeil et de l'anxiété. Elles appartiennent à la classe des psychotropes et présentent des propriétés anxiolytiques, hypnotiques, antiépileptiques, myorelaxantes et amnésiantes.

Elles ont largement démontré leur efficacité depuis des années, néanmoins les effets thérapeutiques de ces molécules sont limités dans le temps et ont tendance à s'atténuer au profit de leurs effets indésirables. Elles comportent des modalités de prescription strictes, qui le plus souvent ne sont pas respectées, rendant leur consommation à risque.

Les benzodiazépines constituent un problème de santé publique majeur avec un problème de consommation chronique pouvant exposer les patients à un risque de pharmacodépendance psychique et physique, pouvant s'accompagner d'un syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement. Leur utilisation peut amener à un risque élevé de dépendance ce qui explique leur surconsommation en France. Il appartient donc aux professionnels de santé de promouvoir les règles de bon usage des BZD, de rappeler aux patients les risques liés à une utilisation prolongée de celles-ci et d'accompagner les patients dans l'arrêt de ces médicaments [1; 10; 21].

A. GÉNÉRALITÉS SUR LES BENZODIAZÉPINES

1. Indications des benzodiazépines

Les benzodiazépines sont très majoritairement prescrites dans les « manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes », cela regroupe les manifestations anxieuses liées à un trouble anxieux, comme par exemple : un trouble anxieux généralisé (état d'inquiétude constante où la personne peut difficilement se contrôler et souvent associé des symptômes physiques), trouble de panique avec ou sans agoraphobie (attaques répétitives d'anxiété sévère dont la survenue est souvent imprévisible), trouble de l'anxiété sociale ou phobie sociale, trouble obsessionnel compulsif avec des idées obsédantes et des comportements compulsifs, ou encore un état de stress post traumatique. Ces manifestations anxieuses peuvent aussi être liées à des troubles de l'adaptation, qui sont un ensemble de syndrome de réponse au stress qui se développe après un événement de vie difficile [3 ; 8].

Les troubles du sommeil constituent aussi une indication majeure des BZD, elles sont limitées aux troubles sévères du sommeil en cas d'insomnie occasionnelle et transitoire [3]. L'insomnie se définit comme une insuffisance ressentie de l'installation ou du maintien du sommeil, ou d'une mauvaise qualité restauratrice, associée à des retentissements diurnes à l'état de veille : fatigue, perte de concentration, manque de mémoire, irritabilité [12].

Les BZD sont aussi prescrites pour le traitement de l'épilepsie (pour les molécules suivantes : clobazam, clonazépam, diazépam), le tremblement essentiel, les symptômes extrapyramidaux précoces de type akathisie et tasinésie dus aux neuroleptiques [3].

Elles sont également le traitement médicamenteux de première intention du syndrome de sevrage alcoolique. Par son effet neuroprotecteur, les BZD peuvent prévenir le syndrome de sevrage et notamment l'apparition d'un *delirium tremens*. On utilise les molécules suivantes : diazépam, oxazépam, lorazépam, alprazolam ou le clorazépate dipotassique [22]. Le syndrome de sevrage va se caractériser par de l'anxiété, de l'agitation, de l'irritabilité, des insomnies ou des cauchemars ainsi que des troubles neurovégétatifs comme des sueurs, tremblements, tachycardie ou encore de l'hypertension artérielle, ainsi que des troubles digestifs (anorexie, nausées, vomissements).

Parfois le tableau clinique peut se compliquer avec des signes confusionnels, des hallucinations, des convulsions, de l'hyperthermie ou le *délirium tremens*, qui est une conséquence neurologique grave du sevrage alcoolique dû à l'arrêt brutal ou d'une forte diminution d'une consommation excessive et prolongée d'alcool. Cela se traduit par un état confusionnel et délirant [22].

2. Mécanisme d'action et pharmacodynamie

1. Structure chimique

La structure chimique est commune, elle est constituée d'un cycle benzène (benzo-), de deux atomes d'azote (diaz-) et d'un cycle azoté à sept atomes (azépine).



Figure 1- Structure commune aux benzodiazépines

2. Relation structure-activité

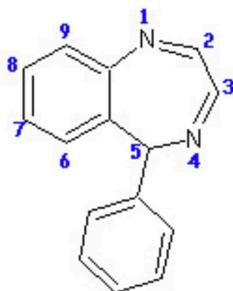


Figure 2 - Relation structure-activité des benzodiazépines

A partir de cette structure de base, on va pouvoir apporter des modifications qui pourront, par leur position et leur nature conditionner les effets de la molécule finale.

Il y a 5 sites sur lesquels on va agir pour modifier certains facteurs comme l'activité, la rapidité d'action, la durée d'action :

- La position 7 est la plus favorable pour augmenter l'activité des BZD. Plus le substituant est électronégatif, plus l'activité sera forte. La substitution par un halogéné chlorure (Cl) ou Brome (Br) entrainera des propriétés anxiolytiques tandis qu'une substitution par un NO₂ ou CF₃ engendra des propriétés hypnotiques.
- En position 1, la position alkylée permet elle aussi une augmentation de l'activité.
- La substitution en position 2 permet d'augmenter la demi-vie et la durée d'action.
- Une position 3 non substituée ou hydroxylée permet d'augmenter la polarité et de ce fait d'augmenter la vitesse d'élimination (glucuroconjugaison par la glucuronosyltransferase).
- En position 5, on peut retrouver une substitution en ortho par un halogéné (Cl ou F) pour augmenter l'activité par effet attracteur d'électrons, ou bien on peut retrouver un hétérocycle [2].

3. Mécanisme d'action

Le système nerveux central nécessite un équilibre entre les mécanismes excitateurs et inhibiteurs. Les neurones inhibiteurs présents dans le cerveau et la moelle épinière utilisent principalement l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) comme neurotransmetteur. Il est fabriqué dans l'organisme à partir de l'acide glutamique [20].

Il existe trois types de récepteurs GABA connus à ce jour : le récepteur GABA_A, le récepteur GABA_B, et le récepteur GABA_C. La liaison du GABA aux récepteurs GABA_A ouvre un canal chlore qui va faciliter l'entrée du chlore dans les neurones et augmenter

la charge négative de celui-ci. Ce processus d'hyperpolarisation favorise l'inhibition de l'activité cellulaire et ralentit la transmission nerveuse [4].

Toutes les benzodiazépines vont se lier aux récepteurs BZD1 et BZD2 situés sur le macrocomplexe GABA_A, qui de façon allostérique entraînent une modification de la structure du récepteur et renforcent la fixation et l'action du GABA (renforcement du message inhibiteur GABAergique) [4].

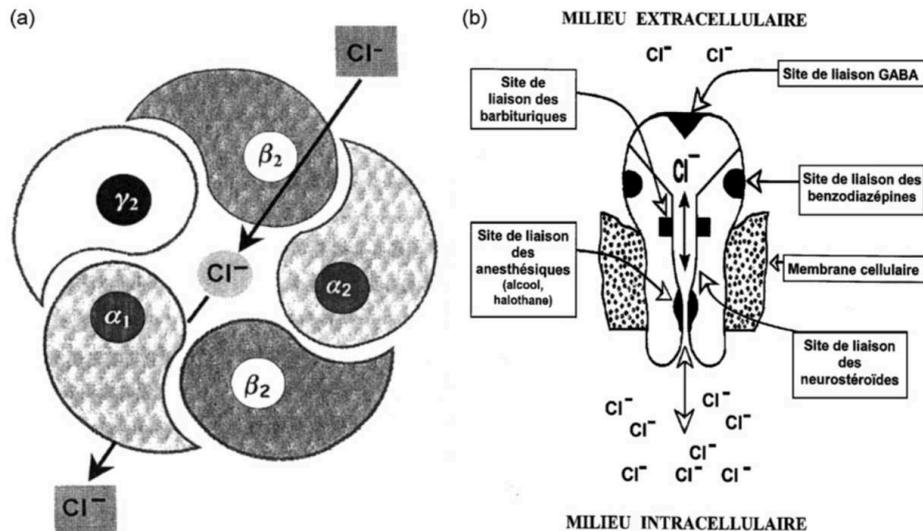


Figure 3 - Représentation schématique du récepteur GABA_A

(a) Organisation en rosette du récepteur (b) Vue latérale du récepteur et site de liaison de différents médicaments, image issue de P. Landry et al. [4]

La figure 3a est une représentation schématique du récepteur GABA_A. C'est une protéine composée de cinq sous-unités (2 α, 2 β et une γ) organisée sous la forme d'une rosette insérée dans la membrane du neurone [4].

L'entrée d'ions de chlore se fait par le canal situé au centre de la rosette et l'ouverture du canal est modulée par le GABA, qui induit des changements dans la configuration des protéines de la rosette en se liant surtout à la sous-unité β. Les benzodiazépines vont potentialiser l'effet du GABA en se liant aux sous-unités α, β et γ [4].

Chaque sous-unité de la rosette détient un rôle spécifique. Par exemple, la liaison d'une benzodiazépine à la sous-unité α₁, située dans le tronc cérébral, va favoriser la sédation. Tandis que la liaison avec la sous-unité α₂, située dans le système limbique, va être davantage associée à une réponse anxiolytique.

L'usage prolongé d'une BZD modifie l'expression génétique et réduirait la synthèse des ARN messagers codant pour les sous-unités $\alpha 1$, $\alpha 2$ et possiblement β . Cette modification de la composition du récepteur GABA est expliquée par une autorégulation du récepteur et expliquerait le phénomène de tolérance aux BZD tout en permettant aux effets amnésiants de persister. Des études détectent une perte de l'effet thérapeutique en 7 à 28 jours [19].

La figure 3b nous permet d'observer la présence de plusieurs sites de liaison distincts du récepteurs GABA_A, où peuvent se fixer le GABA, les BZD, les barbituriques, les neurostéroïdes (notamment les estrogènes) et l'alcool. Cela permet de comprendre la dépendance croisée que l'on peut observer cliniquement entre ces différents produits [4].

4. Les apparentés aux benzodiazépines :

Les apparentés aux benzodiazépines ne sont pas identiques sur le plan chimique mais leur mécanisme d'action est similaire. Ils agissent également sur le récepteur du GABA_A en s'y fixant et augmentent l'affinité du GABA pour son récepteur. Ils se fixent uniquement sur la sous-unité $\alpha 1$, ce qui est à l'origine de leur grand pouvoir hypnotique.

Il existe deux spécialités appelés « Z-Drugs » : le zopiclone (IMOVANE®) qui est une cyclopyrrolone et le zolpidem (STILNOX®) qui est une imidazopyridine, apparus au milieu de années 1980.

Ils possèdent les mêmes propriétés pharmacologiques, effets thérapeutiques et indésirables que les BZD. Ces deux molécules ont remplacé progressivement les BZD utilisées comme somnifère. Elles présentent un moindre risque de dépendance à haut dosage que le lormétazépan, qui est la molécule la plus prescrite des BZD hypnotiques. Cependant, le risque de dépendance reste possible avec le zolpidem, et des effets secondaires comme la réactivation d'un somnambulisme ou le risque de somnolence lors de la conduite [26].

Leurs indications sont les troubles sévères du sommeil chez l'adulte avec l'insomnie occasionnelle et l'insomnie transitoire. Il est recommandé d'utiliser le zolpidem pour l'induction du sommeil et le zopiclone pour le maintien du sommeil.

5. Pharmacocinétique

Absorption :

La biodisponibilité par voie orale est excellente car la résorption digestive est complète. Le délai d'action est variable selon la lipophilie, l'effet thérapeutique se manifeste entre 30 minutes et 2 heures après leur ingestion :

- La résorption sera rapide (environ 30 minutes) pour l'alprazolam (XANAX®), le bromazépam (LEXOMIL®), le clorazépate (TRANXENE®) ou le diazépam (VALIUM®) ;
- Elle sera intermédiaire (entre 30 minutes et 2 heures) pour le lorazépam (TEMESTA®), le clotiazépam (VERATRAN®), le loprazolam (HAVLANE®), le nitrazépam (MOGADON®), le clobazam (URBANYL®), le loflazépate d'éthyle (VICTAN®) et l'estazolam (NUCTALON®) ;
- Et lente (> 2 heures) pour l'oxazépam (SERESTA®), le lormétazépam (NOCTAMIDE®), le clonazépam (RIVOTRIL®) ou le prazépam (LYSANXIA®) [3-4 ;11].

Distribution :

Le passage est rapide au niveau du système nerveux central (SNC) car les BZD ont une grande liposolubilité à pH physiologique et le volume de distribution est élevé (forte distribution dans les tissus), ce qui implique qu'elles passent toutes les barrières comme la barrière hémato-encéphalique, la barrière foeto-placentaire et elles sont retrouvées dans le lait maternel.

Plus la liposolubilité est grande, plus la BZD sera associée à l'apparition d'un trouble mnésiques avec en particulier un trouble de la mémoire épisodique. Parmi elles, la liposolubilité est la plus grande pour le diazépam, suivi du clorazépate. L'affinité des BZD pour les lipides favorise également leur redistribution vers les tissus adipeux périphériques qui se traduit par une chute des concentrations cérébrales et plasmatiques en deçà de la concentration minimale effective. La molécule va cesser de produire son effet thérapeutique [3-4 ;11].

Métabolisation :

Les BZD ont un métabolisme hépatique important sous la dépendance de l'isoforme 3A4 du CYP450. Certaines vont subir des réactions de phase I et II (oxydation et méthylation) qui vont aboutir à des métabolites actifs, et d'autres uniquement des

réactions de phase II (conjugaison hépatique) qui vont aboutir à des métabolites inactifs. Les métabolites actifs de la phase I sont conjugués et transformés en métabolites hydrosolubles inactifs de manière à être éliminés dans les urines [11].

Les BZD ayant des métabolites actifs peuvent s'accumuler et causer plus d'effets secondaires que les BZD sans métabolites actifs, particulièrement des troubles mnésiques à moyen et long terme. Il faut donc utiliser les BZD avec précaution chez les personnes âgées et les patients présentant une modification de l'activité enzymatique hépatique responsable de l'élimination des BZD (en cas de maladie hépatique ou de la prescription d'un traitement pouvant modifier l'activité enzymatique hépatique). De plus, il est préférable chez ces patients d'utiliser l'oxazépam (SERESTA®) ou le lorazépam (TEMESTA®) qui ne sont pas substrats du CYP 3A4 et qui n'ont pas de métabolite actif [11].

Élimination :

L'élimination se fait par la voie urinaire sous forme de métabolites inactifs polarisés. La demi-vie d'élimination plasmatique est très variable, c'est donc un critère de choix des BZD. Elle correspond au temps d'élimination requis pour que sa concentration plasmatique diminue de moitié à partir du moment de son ingestion [3 ; 11].

On distinguera les BZD en 2 classes :

- BZD à demi-vie courte (< 20 heures) : oxazépam, lorazépam, alprazolam, clotiazépam, loprazolam, lormétazépam, estazolam ainsi que les apparentés aux BZD zopiclone et zolpidem.
- BZD à demi-vie longue (> 20 heures) : bromazépam, clobazam, diazépam, prazépam, nordazépam, nitrazépam, loflazépate d'éthyle, clorazépate dipotassique.

DCI	Nom commercial	Vitesse d'absorption	Demi-vie moyenne (en heures)	Métabolites actifs
<u>BZD à spectre <i>anxiolytique</i> : action courte</u>				
Clotiazépam	VERATRAN®	Rapide	4	Desméthylclotiazépam
Oxazépam	SERESTA®	Lente	8	Non
Alprazolam	XANAX®	Rapide	10 à 20	Hydroxy-alprazolam
Lorazépam	TEMESTA®	Moyenne	10 à 20	Non
<u>BZD à spectre <i>anxiolytique</i> : action longue</u>				
Bromazépam	LEXOMIL®	Rapide	20	3-hydroxy-bromazépam
Diazépam	VALIUM®	Rapide	32 à 47	Desméthyl diazépam Oxazépam et Témazépam
Clobazam	URBANYL®	Moyenne	35 à 40	N-desméthylclobazam
nordazépam	NORDAZ®	Moyenne	65	Oxazépam
Prazépam	LYSANXIA®	Lente	65	3-OH-prazépam
Loflazépate d'éthyle	VICTAN®	Moyenne	77	Descarbéthoxyloflazépate Loflazépate
Clorazépate dipotassique	TRANXENE®	Rapide	30 à 150	Desméthyl diazépam Oxazépam
<u>BZD à spectre <i>hypnotiques</i> : action courte</u>				
Loprazolam	HAVLANE®	Moyenne	8	Dérivé pipérazine N- oxyde
Lormétazépam	NOCTAMIDE®	Lente	10	Lorazépam
Estazolam	NUCTALON®	Moyenne	17	Nombreux
<u>Apparentés aux BZD : action courte</u>				
Zolpidem	STILNOX®	Rapide	2,5	Non
Zopiclone	IMOVANE®	Rapide	5	N-déméthyl zopiclone N-oxyde zopiclone

Tableau 1- Caractéristiques pharmacocinétiques des benzodiazépines et molécules apparentées.

Issue des résumés caractéristiques du produit (RCP) des médicaments, Vidal et fiche mémobenzo de l'assurance maladie (disponible en annexe 1)

3. Interactions médicamenteuses, effets indésirables, précautions d'emploi et contre-indications des benzodiazépines

1. Les effets indésirables des benzodiazépines

Le traitement par les BZD est indispensable chez de nombreux patients mais il présente aussi des risques. Les principaux risques sont communs à l'ensemble des BZD et molécules apparentées [1 ; 3 ; 10 ; 13] :

- Une amnésie antérograde (oubli des événements qui ont eu lieu après la prise) peut apparaître à des doses thérapeutiques. Le risque augmente proportionnellement avec la dose ;
- Des troubles de la mémoire à court terme et de rappel ;
- Une altération des fonctions motrices avec un risque de chutes et de fractures augmentés ;
- Des troubles du comportement (agressivité, impulsivité, dépression avec tendance suicidaire) ;
- Altération de l'état de conscience (effets résiduels diurnes).

Il peut aussi y avoir une perturbation de l'architecture du sommeil avec un raccourcissement de la durée du sommeil paradoxal, qui par conséquent devient moins réparateur.

Le risque de dépression respiratoire centrale est aussi un effet indésirable des BZD, notamment lorsque l'administration se fait par voie intraveineuse ou s'il y a une hypotonie musculaire [3 ; 13].

Puis à terme, une dépendance psychique puis physique peut survenir, notamment en cas de consommation prolongée. Cette dépendance est fonction de divers facteurs comme la durée du traitement, la dose utilisée, des antécédents addictions (médicaments, alcool ou association de plusieurs BZD : l'oxazépam ou le zolpidem sont les plus fréquemment retrouvés) [13]. Néanmoins, cette dépendance peut être observée également à doses thérapeutiques chez des patients sans facteur de risque particulier. Une tolérance peut apparaître, nécessitant une augmentation des doses thérapeutiques pour obtenir l'effet recherché [3 ; 13].

Lors de l'arrêt d'un traitement prolongé par BZD ou médicaments apparentés on peut observer trois répercussions possibles à risque :

⇒ L'effet rebond :

Il se traduit par une exacerbation des symptômes initiaux. Son mécanisme est peu connu, il se présente aussi bien dans le traitement de l'anxiété que de l'insomnie. Cette symptomatologie apparaît rapidement après l'arrêt du traitement et est le plus souvent transitoire et disparaît en 3 à 4 jours.

Cet effet est dépendant de la dose et de la demi-vie du principe actif. Les produits à demi-vie longue ne seraient pas associés à cet effet rebond du fait de la diminution graduelle de leur concentration plasmatique. Pour les produits à demi-vie courte ou intermédiaire, l'importance du rebond est liée à la dose, d'autant plus si celle-ci est supérieure à celle recommandée [12].

⇒ La récurrence :

Cela se caractérise par la reprise de la symptomatologie ayant motivé la prescription initiale. Son apparition est plus tardive et disparaît en 3 à 4 jours. [24]

⇒ Le syndrome de sevrage :

Enfin le syndrome de sevrage se traduit par une réapparition de l'anxiété par l'apparition de nouveaux symptômes. Il peut apparaître même à des posologies normales.

Certains de ces symptômes auront une apparence banale comme des troubles du sommeil, une anxiété importante, de l'irritabilité, une tension musculaire, des myalgies ou des maux de tête. Ce sont ceux les plus fréquemment observés. Mais il peut aussi y avoir des symptômes plus rares et sévères comme de l'agitation ou des difficultés de concentration, des manifestations neurosensorielles avec des photophobies, des paresthésies, une dysgueusie et des hallucinations visuelles ou une vision voilée, ainsi que des manifestations neuromusculaires avec des mouvements involontaires ou des convulsions [13 ; 24].

2. Interactions médicamenteuses

Il y a deux types d'interactions médicamenteuses : les interactions pharmacodynamiques et les interactions pharmacocinétiques.

On retrouve les médicaments majorant la sédation comme l'alcool ou les médicaments dépresseurs du SNC tels que les dérivés morphiniques et opioïdes (analgésiques, antitussifs, traitements de substitution aux opiacés), les neuroleptiques, les antidépresseurs sédatifs. Les médicaments majorant la myorelaxation comme les curares ou les myorelaxants ou les médicaments majorant la détresse respiratoire comme les opiacés (antalgiques et antitussifs) ou la buprénorphine.

Les médicaments modifiant la résorption comme les topiques intestinaux (pansements gastriques) ou les médicaments modifiant le métabolisme (inducteurs et inhibiteurs enzymatiques du CYP 3A4 sont déconseillés [3]. Les inhibiteurs puissants du CYP 3A4 sont essentiellement des antifongiques azolés comme le kétoconazole, le fluconazole et l'itraconazole, les antibiotiques du groupe des macrolides comme l'érythromycine, l'azithromycine ou la clarithromycine ou le jus de pamplemousse et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine. L'administration conjointe de ces médicaments aux BZD va provoquer une accumulation de la concentration des BZD.

3. Précautions d'emploi

Une réduction de posologie de moitié est nécessaire chez le sujet âgé, insuffisant rénal ou hépatique. Dans tous les cas, on conseillera d'initier le traitement à dose minimale efficace et de ne pas dépasser la dose maximale, tout en s'adaptant à la tolérance du patient.

Chez le sujet âgé, il faudra faire attention aux changements pharmacocinétiques causés par la réduction du métabolisme hépatique, la diminution de la clairance rénale et à la diminution de la liaison aux protéines plasmatiques liée au vieillissement. Ces différentes variations peuvent augmenter la demi-vie des BZD ainsi que leur concentration plasmatique et majorer leurs effets indésirables.

De plus, les modifications physiologiques du SNC lié à l'âge avancé favorise la somnolence et le risque d'atteinte cognitive pouvant conduire à une désorientation ou

de l'agitation. Il est donc préférable d'utiliser chez le sujet âgé des benzodiazépines à demi-vie courte [4].

4. Contre-indications

Les contre-indications avec les BZD sont [3] :

- Insuffisance respiratoire sévère, syndrome d'apnée du sommeil car l'usage de BZD engendre un risque de dépression respiratoire ;
- Myasthénie ;
- Insuffisance hépatique sévère à cause du métabolisme hépatique important des BZD ;
- Hypersensibilité aux benzodiazépines

4. Règles de prescription et bon usage

1. Règles de prescription

a) *Initiation d'un traitement par BZD ou apparentés*

Dans le cadre des troubles anxieux et/ou des troubles du sommeil, la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande en premier temps d'évaluer la situation du patient pour optimiser la prescription de BZD. Il faut écarter une dépression ou autre trouble psychiatrique pouvant être à l'origine des manifestations anxieuses ou troubles du sommeil [24].

Si l'anxiété ou les troubles du sommeil du patient ne relèvent pas de troubles dépressifs ou psychiatriques, on peut envisager tout d'abord une approche non médicamenteuse (hygiène de vie, hygiène du sommeil, relaxation, psychothérapies). Si cela n'est pas suffisant, le médecin pourra considérer l'initiation de la prescription d'une BZD à visée anxiolytique ou hypnotique en fonction des signes cliniques du patient [11].

La primo prescription chez un patient est considérée comme une prescription à risque. Elle doit être la plus courte possible et ne doit pas dépasser les durées de traitement préconisées par l'AMM du médicament. Elle doit être régulièrement réévaluée en prenant en compte le rapport bénéfice/risque du médicament [14].

Lors de cette instauration de traitement, le patient doit être informé des risques liés à cette consommation et des modalités d'arrêt des BZD et médicaments apparentés [14].

b) Durée de prescription

Les phénomènes de dépendance et de tolérance intrinsèques aux benzodiazépines et apparentés sont à l'origine des règles de prescription strictes qui leur sont attribuées. Les effets thérapeutiques des BZD sont limités dans le temps tandis que les effets indésirables qui leur sont associés persistent.

Les durées maximales de prescription des BZD à spectre anxiolytique sont limitées à 12 semaines et celles à spectre hypnotique à 4 semaines de traitement. Ces durées prennent en compte la période de réduction de posologie [5-6].

Concernant les hypnotiques, on distinguera deux types d'insomnies : les insomnies occasionnelles dont la durée de prescription est limitée de 2 à 5 jours ; et les insomnies transitoires dont la durée de prescription recommandée est de 3 semaines [5-6].

c) Modalités particulières de prescription des BZD assimilés stupéfiants

Certaines benzodiazépines ou apparentés font l'objet de mésusage, abus ou détournement. Pour cela, des mesures plus restrictives ont été mise en place et ces BZD appartiennent aux médicaments assimilés stupéfiants. Ce sont des listes I ou II soumis en partie ou en totalité au régime des stupéfiants.

La prescription doit se faire sur une ordonnance sécurisée de moins de 3 mois, la posologie doit être rédigée en toutes lettres et la durée de prescription est variable en fonction du médicament. Cependant les règles de délivrance sont plus souples que celles des stupéfiants : il n'y a pas de délai de carence, de déconditionnement, ni d'enregistrement des entrées et des sorties sur le registre des stupéfiants pour ces spécialités. Le pharmacien doit conserver pendant 3 ans la copie de l'ordonnance après la délivrance du médicament [15].

Les BZD et apparentés concernés par cette réglementation sont :

- Le clonazépam (RIVOTRIL®)
- Le clorazépate dipotassique (TRANXENE®) avec une posologie supérieure ou égale à 20 mg
- Le midazolam (BUCCOLAM®)
- Le zolpidem (STILNOX®)

Conditions de prescription et de délivrance du Stilnox® [5-6] :

Depuis avril 2017, les médicaments à base de zolpidem sont considérés comme des médicaments assimilés stupéfiants compte-tenu du risque de pharmacodépendance, d'abus ou d'usage détourné (usage récréatif, cas de soumission chimique, utilisation détournée par les usagers de drogues avec des cas d'injection, utilisation dans l'indications thérapeutiques mais à des doses élevées et sur des longues périodes).

Le zolpidem doit :

- Être prescrit sur ordonnance sécurisée ;
- Avec le nombre d'unités de prise inscrit en toutes lettres ;
- Le traitement doit être le plus court possible, de quelques jours à 4 semaines maximum. La durée de prescription est limitée à 28 jours ;
- Sans chevauchement autorisé.

Les indications sont limitées aux troubles sévères du sommeil en cas d'insomnie occasionnelle et transitoire.

Cependant, il n'y a pas d'obligation pour le patient de présenter l'ordonnance au pharmacien dans les 3 jours suivant la date de prescription pour la délivrance de la totalité du traitement. Le pharmacien n'a pas non plus l'obligation d'archiver une copie des ordonnances pendant 3 ans.

Conditions de prescription et de délivrance du Rivotril® [16-17] :

Le clonazépam est indiqué dans le traitement des épilepsies généralisées ou partielles chez l'enfant ou l'adulte en monothérapie temporairement ou en association de traitement antiépileptique. On l'utilise aussi hors AMM dans la prise en charge de certaines pathologies notamment la douleur, l'anxiété et les troubles du sommeil.

Depuis septembre 2011, les conditions de délivrance du Rivotril® ont été renforcées par l’Affsaps. La prescription doit respecter les règles suivantes :

- Elle doit être faite en toutes lettres sur ordonnance sécurisée ;
- Elle est réservée à certains spécialistes en neurologie et en pédiatrie ;
- Elle est limitée à 12 semaines maximum ;
- Le renouvellement de la prescription peut être établie par tout prescripteur avec présentation de la prescription initiale datant de moins d’un an ;
- Pas de chevauchement autorisé sauf mention contraire du prescripteur.

L’ordonnance doit être conservée pendant 3 ans après exécution et apposition des mentions obligatoires.

Conditions de prescription et de délivrance du Tranxene® à posologie égale ou supérieure à 20 mg [15 ; 18] :

Le clorazébate dipotassique est indiqué dans le traitement des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes, la prévention et le traitement du délirium tremens et autres manifestations du sevrage alcoolique. On l’utilise aussi pour des urgences neuropsychiatriques avec des crises d’agitation ou d’angoisses.

Les conditions de délivrance sont les suivantes :

- Ordonnance sécurisée en toutes lettres établie par tout prescripteur ;
- Durée maximale de prescription limitée à 28 jours ;
- Pas de chevauchement autorisé sauf mention contraire ;
- Conservation de la copie de l’ordonnance pendant 3 ans par le pharmacien.

2. Règle de bon usage des benzodiazépines

Les recommandations de la HAS pour la bonne utilisation des BZD sont :

- L’évaluation de la situation du patient : il faut rechercher une dépression ou autre trouble psychiatrique pouvant être à l’origine des manifestations anxieuses ou troubles du sommeil. L’écoute et l’interrogatoire du patient sont nécessaires avant la mise en place d’une BZD.
- La prescription d’une BZD doit se faire uniquement selon le cadre strict de l’AMM. Dès l’initiation d’un traitement, il faut expliquer au patient la durée de traitement, les risques associés et les modalités d’arrêt progressif.

- Les durées de prescription doivent être les plus courtes possibles : il faut les limiter à 12 semaines pour les BZD anxiolytiques et 4 semaines pour les BZD hypnotiques.
- Il ne faut pas associer plusieurs benzodiazépines anxiolytiques ou hypnotiques. L'association de plusieurs BZD (y compris avec des demi-vie différentes) est à bannir car elle n'apporte pas d'effet thérapeutique supplémentaire mais potentialise les effets indésirables [11].
- Devant toute demande de renouvellement, une réévaluation est nécessaire et il faut s'interroger sur la mise en œuvre d'un arrêt.
- Il faut toujours arrêter de façon progressive le traitement, cela peut prendre quelques semaines (4 à 10 semaines) à plusieurs mois, notamment chez les utilisateurs au long cours ou ayant des posologies élevées pour éviter le risque de syndrome de sevrage et les effets rebonds.

5. État des lieux de l'usage des benzodiazépines et apparentés en France chez le sujet âgé

Depuis les années 1990, de nombreuses études ont mis en garde sur le niveau élevé de la consommation de médicaments psychotropes des français, notamment les anxiolytiques et hypnotiques, représentés principalement par les BZD [1].

Depuis les années 2000, la consommation de benzodiazépines en France est en baisse. Entre 2012 et 2015, c'est le pays qui connaît la plus forte diminution de la consommation des BZD au niveau européen : 10% contre 5,1% pour l'ensemble de l'Europe. Cependant, la France occupe encore la deuxième place de la consommation de benzodiazépines en Europe, derrière l'Espagne [13].

Le nombre de Français consommant au moins une BZD ou molécules apparentées reste encore trop élevé, notamment chez les sujets de plus de 65 ans.

Selon le rapport de l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) d'avril 2017, chaque année, 13,4% de la population Française consomme au moins une BZD. Les sujets consommant des benzodiazépines sont majoritairement des femmes (64,2%) et la consommation des anxiolytiques et des hypnotiques augmente avec l'âge. Les utilisateurs sont en moyenne âgés de 57 ans. Les benzodiazépines sont prescrites principalement par les médecins généralistes (82%) à des doses recommandées par l'autorisation de mise sur le marché (AMM), à

l'exception de 35% des consommateurs d'hypnotiques qui ont recours à des doses supérieures [10-13].

Si l'on s'intéresse essentiellement au sujet âgé, une personne sur deux de plus de 70 ans fait usage de psychotropes en France et 20% des dix millions de personnes âgées consomment de façon chronique des hypnotiques ou anxiolytiques alors que les risques liés à ces médicaments sont supérieurs aux bénéfices lors d'une utilisation chronique. [23]

La prescription de BZD chez le sujet âgé est souvent à l'origine de plaintes relatives au sommeil. La qualité du sommeil s'altère physiologiquement avec l'âge : il devient plus fragmenté, avec une augmentation du nombre et de la durée des éveils nocturnes, les difficultés pour se rendormir sont majorées et les réveils matinaux sont plus précoces. Cela peut s'expliquer par l'architecture du sommeil qui se modifie physiologiquement avec l'âge : le sommeil lent profond et le sommeil paradoxal vont diminuer, laissant une augmentation du nombre de changements de stades. Le rythme circadien va lui aussi se modifier.

Le sujet âgé aura tendance à plus dormir le jour et moins la nuit, ce qui peut conduire à une baisse de vigilance diurne avec des périodes de somnolence courtes et fréquentes, en plus des siestes. Il y aura aussi une réduction de l'index d'efficacité du sommeil, qui correspond au temps total de sommeil par rapport au temps passé au lit [12].

Il faut éviter le piège de la sédation, c'est-à-dire le risque de surdosage en BZD qui rend la personne âgée « fatigable » et l'empêche d'être actif, tout en diminuant ses facultés de socialisation et pouvant aussi induire un risque de chutes et de fractures [7].

Les signes anxieux sont également un motif fréquent de prescription de benzodiazépines en France, pouvant cacher en réalité une dépression, qui sont fréquentes chez le sujet âgé, en lien avec les affections somatiques, l'environnement et les événements de la vie de la personne âgée. Les troubles du comportement dits « productifs » comme les cris, l'agitation, l'agressivité ou la déambulation conduisent eux aussi à une surprescription de benzodiazépines non recommandées. En effet, l'utilisation à long terme de BZD est un facteur de risque d'augmentation du déclin cognitif [7 ; 23].

Il est nécessaire de rechercher les situations pouvant être à l'origine de l'anxiété ou de l'insomnie. Cela peut être d'origine somatique (insuffisance ou décompensation d'organe), d'origine psychiatrique (dépression, un trouble anxieux généralisé, troubles bipolaire ou psychotique), d'origine environnementale (situations de stress) ou encore médicamenteux avec une corticothérapie prolongée.

Les BZD sont peu toxiques : les doses pouvant provoquer une intoxication mortelle sont très supérieures aux doses thérapeutiques et n'entraînent jamais de décès s'il n'y a pas d'autres traitements associés. Cependant une vigilance supplémentaire doit être portée chez le sujet âgé compte tenu du risque majoré d'apparitions d'effets indésirables lié à l'âge, la polymédication fréquente pouvant être responsable d'interactions médicamenteuses, la dénutrition et le faible indice de masse corporelle ainsi que les modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (insuffisance rénale et hépatique).

Les benzodiazépines à demi-vie longue sont considérées comme inappropriées chez le patient âgé, du fait d'un sur-risque iatrogénique en lien avec la clairance de la créatinine souvent diminuée et une augmentation du volume de distribution. La révision des prescriptions des BZD à demi-vie longue doit donner lieu à une réévaluation des diagnostics à l'origine de la prescription et étudier les autres alternatives non médicamenteuses possible. Si l'utilisation d'une BZD s'avère nécessaire, il faut privilégier les BZD à demi-vie courte et sans métabolite actif [8].

II. OBJECTIF

L'objectif premier de ce travail est de réaliser un état des lieux de l'usage des benzodiazépines et apparentés chez le sujet âgé résidant au sein de l'établissement d'hébergement pour les personnes âgées dépendantes (EHPAD) le Pain d'Alouette à Sallaumines.

Puis, l'objectif secondaire est d'analyser la réévaluation thérapeutique des BZD suite à la sensibilisation des prescripteurs par la réalisation d'une fiche de bon usage, et d'en évaluer l'aspect clinique et l'aspect financier.

III. MATERIELS ET METHODES

1. Étude au sein de l'EHPAD le pain d'Alouette à Sallaumines

Cette étude observationnelle rétrospective monocentrique est réalisée au sein de l'EHPAD le Pain d'Alouette à Sallaumines. L'EHPAD accueille des personnes âgées et des personnes ayant des troubles cognitifs ou mnésiques ; elle possède une unité de vie pour personnes handicapées âgées.

L'établissement a une capacité de 78 places en hébergement permanent, 2 places en hébergement temporaire et 6 places d'accueil de jour, dont 27 places dédiées à l'accueil des personnes ayant des troubles cognitifs ou mnésiques, 15 places réservées aux personnes handicapées âgées. Il appartient à la Fondation Partage et Vie qui lutte contre toutes les formes de dépendance liées à l'âge, à la maladie et au handicap. La fondation est reconnue d'utilité publique et lutte contre toutes les formes d'exclusion. Elle gère aujourd'hui 122 établissements et services [9].

2. Droit des patients

Une déclaration de la consultation des données a été effectuée auprès du CNIL du CHU de Lille, sous la référence de dossier 2020-03.

Les données ont été recueillies sur deux tableaux Excel[®] distincts afin d'anonymiser et de sécuriser les données. Le premier est un tableau de correspondance qui reprend les noms et prénoms des patients de l'étude, avec un code d'initiales correspondantes et un numéro d'inclusion associé. Ce tableau Excel[®] était disponible uniquement sur un ordinateur de l'EHPAD. Puis, un second tableau Excel[®] sécurisé et protégé par un mot de passe comprenait les critères étudiés.

3. Recueil des données pour l'état des lieux de la prescription des benzodiazépines

Un état des lieux a été effectué au sein de l'EHPAD durant 3 jours au mois de février 2020, en utilisant le logiciel de prescription informatisée Netsoin[®], contenant les données médicales des patients.

1. Critères d'exclusions

Les patients n'ayant pas de traitement par BZD ou molécules apparentées ont été exclus, ainsi que les patients ayant un traitement par BZD avec une indication autre que les troubles du sommeil, l'anxiété ou une agitation comme par exemple le traitement de l'épilepsie ou le sevrage alcoolique.

2. Critères recueillis

Les critères étudiés pour ce premier objectif sont les suivants :

⇒ Données démographiques :

- Les données pseudonymisées avec un code d'initiales et le numéro d'inclusion associé à chaque patient ;
- L'âge ;
- Le sexe ;
- La durée de séjour à l'EHPAD en mois.

⇒ Données sur la BZD ou apparenté prescrite :

- Le type de benzodiazépines et apparentés (anxiolytique ou hypnotique) ;
- L'indication ;
- La dénomination commune internationale de la BZD ou apparenté prescrite ;
- La forme galénique ;
- Le dosage ;
- La posologie ;
- La conformité de la posologie au regard de l'AMM ;
- La modification de posologie dans les six derniers mois ;
- La date d'initiation de la prescription ;
- La demi-vie du médicament (courte ou longue) ;
- La présence d'une ou plusieurs chutes dans les six derniers mois.

4. Sensibilisation du personnel au bon usage des benzodiazépines

Les résultats de l'état des lieux décrit antérieurement, ainsi qu'un protocole de bon usage et de déprescription des BZD ont été présentés à l'équipe infirmier, à la direction de L'EHPAD, et aux 2 pharmaciens d'officine en charge de la préparation des doses à administrer des résidents.

1. Création du protocole de bon usage

Le protocole de bon usage a été élaboré à partir des recommandations professionnelles de l'HAS sur les modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le sujet âgé et l'algorithme de déprescription des benzodiazépines et « Z-drugs » de deprescribing.org disponible en annexe 2 et a été validé par un psychiatre du CHU de Lille [24-25].

2. Sensibilisation des prescripteurs

Les différents médecins qui assurent la prescription de BZD ont été sollicités par téléphone et par mail (avec accusé de lecture) avec l'aide de l'équipe infirmier de l'EHPAD, pour participer à la validation et à l'application du protocole de bon usage et au suivi de l'évolution des prescriptions de leurs patients concernés.

Le lancement du protocole de bon usage des BZD a débuté le lundi 8 juin 2020.

5. Analyse de la réévaluation de la prescription des benzodiazépines

Trois mois après la sollicitation des prescripteurs, l'évolution de la prescription des BZD de chacun des patients inclus dans l'état des lieux a été analysée. Dans le fichier Excel[®] anonymisé ont été ajoutés les critères suivants :

- La date initiale de diminution de posologie ou arrêt de traitement ainsi que les dates pour toutes modifications de traitement : diminution, arrêt ou reprise de la BZD ou apparentés ;
- Les différentes modifications de traitement comprenant la DCI du médicament, la forme galénique, le dosage, la posologie et la prise systématique ou sous conditions ;

Pour chaque modification, il a été recueilli :

- L'incidence de la baisse ou arrêt de traitement sur le comportement et l'état général du patient ;
- La décision du médecin prescripteur (nouvelle diminution de posologie, clôture du protocole car atteinte de l'objectif thérapeutique ou retour en arrière : échec de diminution de traitement.) ;

L'évolution de la posologie a été analysée en parallèle de la tolérance du patient face à cette réévaluation. L'économie réalisée par l'établissement a été calculée mensuellement à partir du coût de la boîte et les honoraires de dispensation appliqués.

6. Statistiques

Les résultats quantitatifs sont présentés par la moyenne et les écarts types et les résultats qualitatifs en proportions et pourcentages. Ces tests ont été réalisés sur un logiciel Excel®.

IV. RÉSULTATS

Au total, 46 patients sur les 76 résidents (61%) de l'EHPAD le Pain d'Alouette consomment au moins une BZD ou apparentés. Parmi les 46 patients étudiés, le ratio homme/femme est de 9 hommes et 37 femmes. L'âge moyen est de 83,5 ans [73,7 – 93,3] et la durée moyenne de séjour est de 28 mois [3,3 – 52,6].

1. Analyse des prescriptions

1. Spectre des benzodiazépines et apparentées

Les BZD et molécules apparentées prescrites sont majoritairement à visée anxiolytique (42) représentant 69% des prescriptions, suivi par celles à visée hypnotique (16) représentant 26% des prescriptions. On retrouve aussi 3% des prescriptions à visée antiépileptique et 2% dans le cadre du sevrage alcoolique qui seront exclus du reste du protocole.

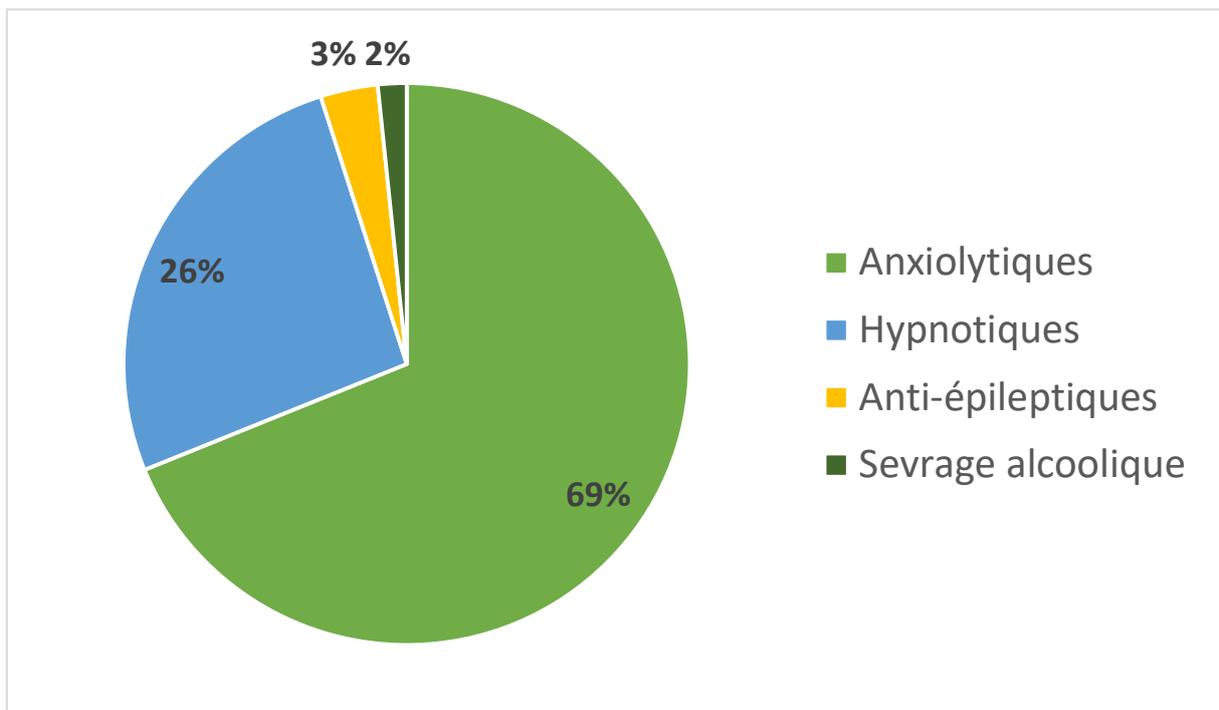


Figure 4 - Spectre des benzodiazépines et molécules apparentées prescrites

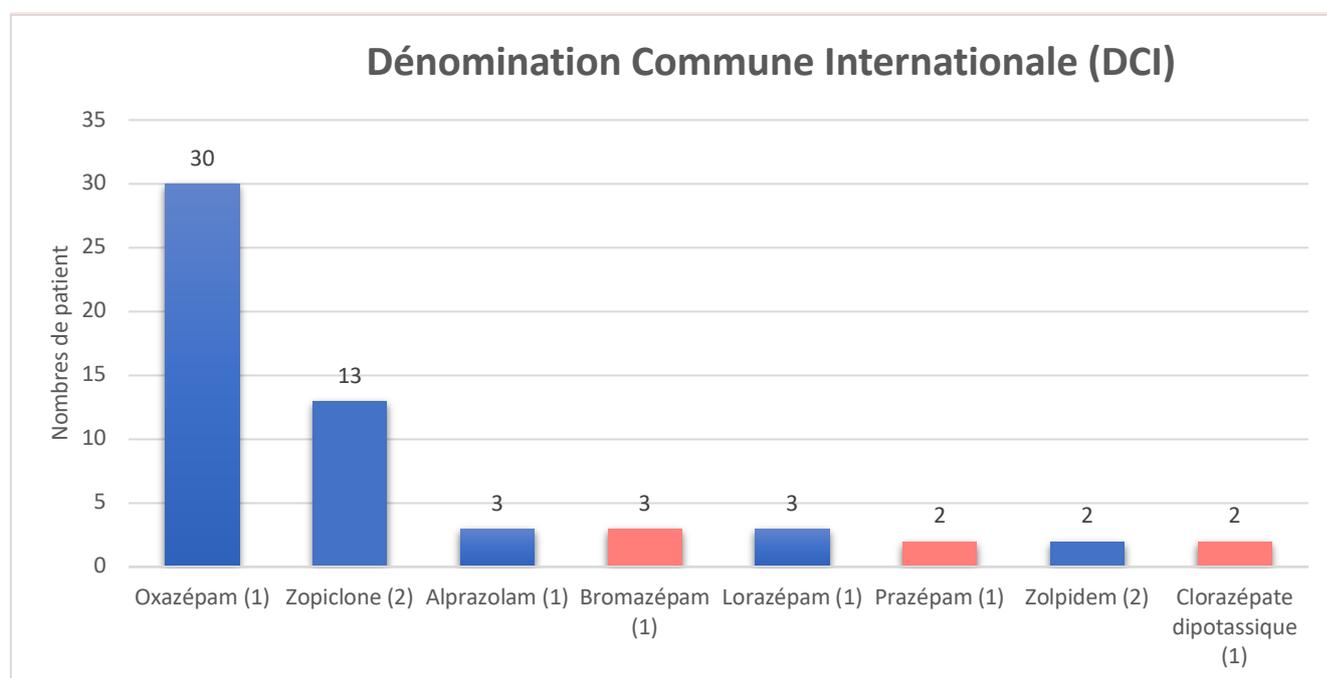
Les différentes BZD et apparentées prescrites sont décrites dans la figure 5. Les médecins ont prescrit uniquement des BZD apparentés à visée hypnotique dont principalement le zopiclone (Imovane®) représentant 22% des prescriptions. Sept BZD

sont prescrites à visée anxiolytique dont quatre à demi-vie courte et trois à demi vie longue. La BZD prescrite en majorité est l'oxazépam (Seresta®) avec 50,8%.

Les molécules à visée anxiolytique retrouvées sont :

- A demi-vie courte : l'oxazépam (Seresta®), l'Alprazolam (Xanax®) et le lorazépam (Temesta®).
- A demi-vie longue : le bromazépam (Lexomil®), le prazépam (Lysanxia®) et le clorazépate dipotassique (Tranxène®).

Les molécules à visée hypnotique retrouvées sont à demi-vie courte : le zopiclone (Imovane®) et le zolpidem (Stilnox®).



■ Demi-vie longue ■ Demi-vie courte (1) BZD à visée anxiolytique (2) BZD à visée hypnotique

Figure 5 - Synthèse des benzodiazépines et molécules apparentées prescrites

2. Durée de prescription des benzodiazépines et apparentés

La durée moyenne de prescription des BZD est de 21,4 mois [5-37] tout spectre confondu. On observe souvent une reprise des prescriptions des BZD ou apparentés initiées avant l'arrivée du patient en EHPAD.

La durée moyenne de prescription des BZD à visée hypnotique est de 20 mois [3-37] et celle des BZD à visée anxiolytique est de 19,2 mois [5,5 - 33].

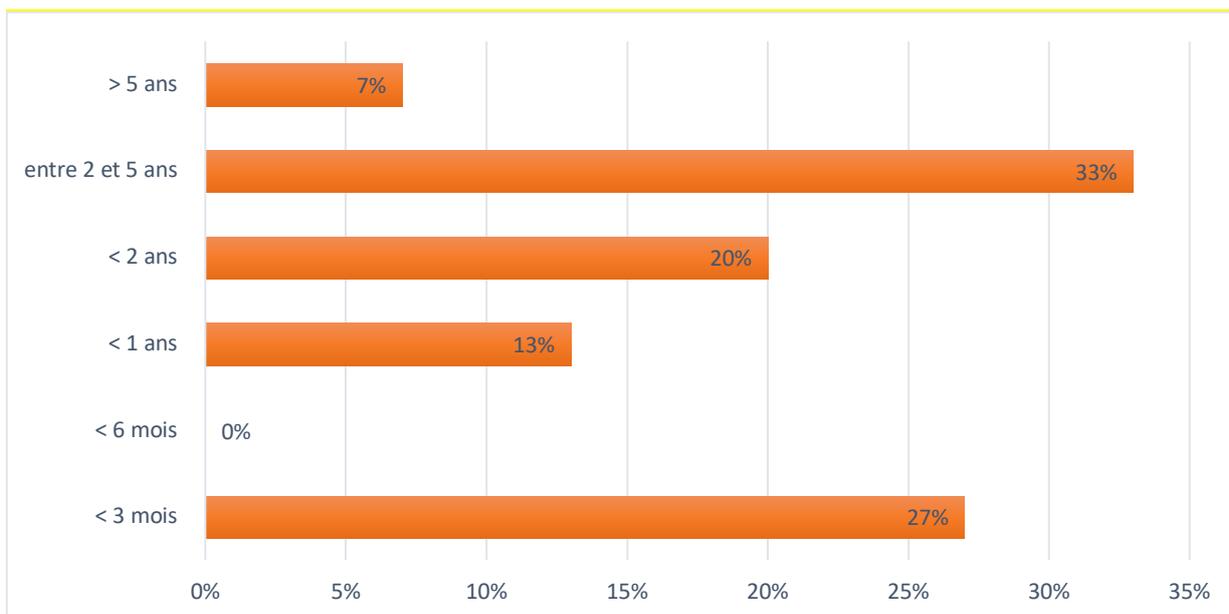


Figure 6 - Durée de prescription en mois des benzodiazépines apparentées à visée hypnotique

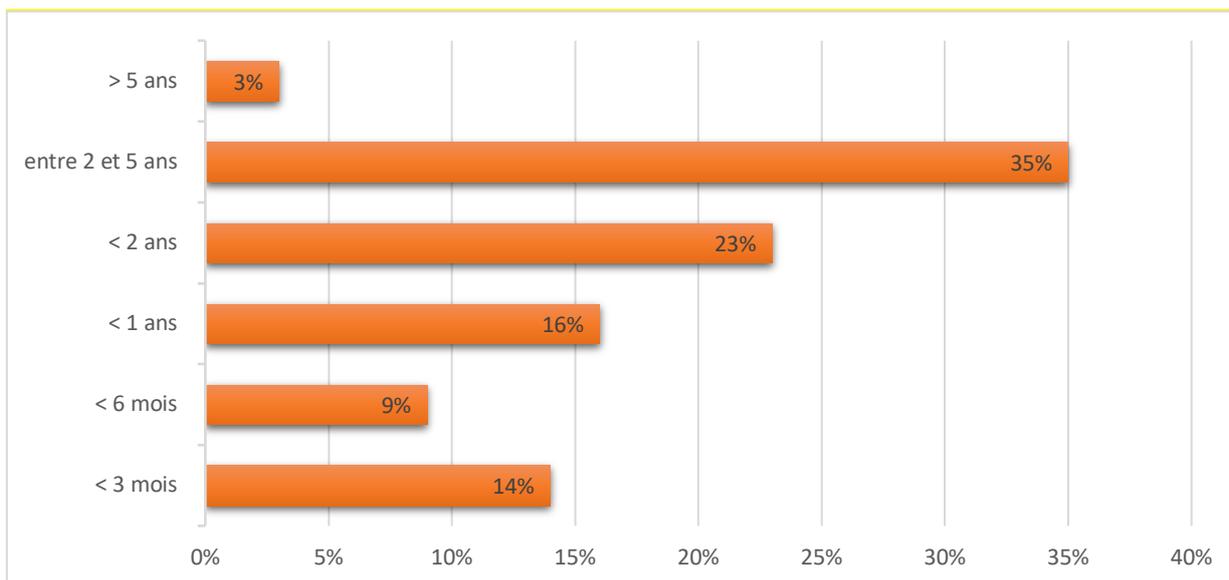


Figure 7 - Durée de prescription en mois des benzodiazépines à visée anxiolytique

3. Indications des prescriptions

Sur les 59 BZD prescrites, les indications principalement retrouvées sont les troubles du comportement ou une démence en majorité représentant 28,8% des prescriptions de BZD, suivi par les troubles du sommeil (22%), l'anxiété (20,3%) ou un syndrome dépressif (18,6%). On retrouve aussi une indication des BZD en cas d'angoisse (15,2%) ou lors de troubles du comportement comme de l'agressivité ou de l'agitation (10%). Enfin, pour certains cas il n'y a pas d'indication retrouvée (11,8%). Certaines BZD sont prescrites pour plusieurs indications, ce qui explique un total des prescriptions supérieur à 100%.

Indications	Hypnotiques	Anxiolytiques
Troubles cognitifs / démence (28,8%)	17,6% (3/17)	82,4% (14/17)
Troubles du sommeil (22%)	61,5% (8/13)	38,5% (5/13)
Anxiété (20,3%)	8,3% (1/12)	91,7% (11/12)
Syndrome dépressif (18,6%)	100,0% (11/11)	0,0%
Angoisse (15,2%)	11,1% (1/9)	88,9% (8/9)
Pas d'indication retrouvée (11,8%)	57,1% (2/6)	42,9% (4/6)
Agressivité ou agitation (10%)	33,3% (4/7)	66,6% (3/7)

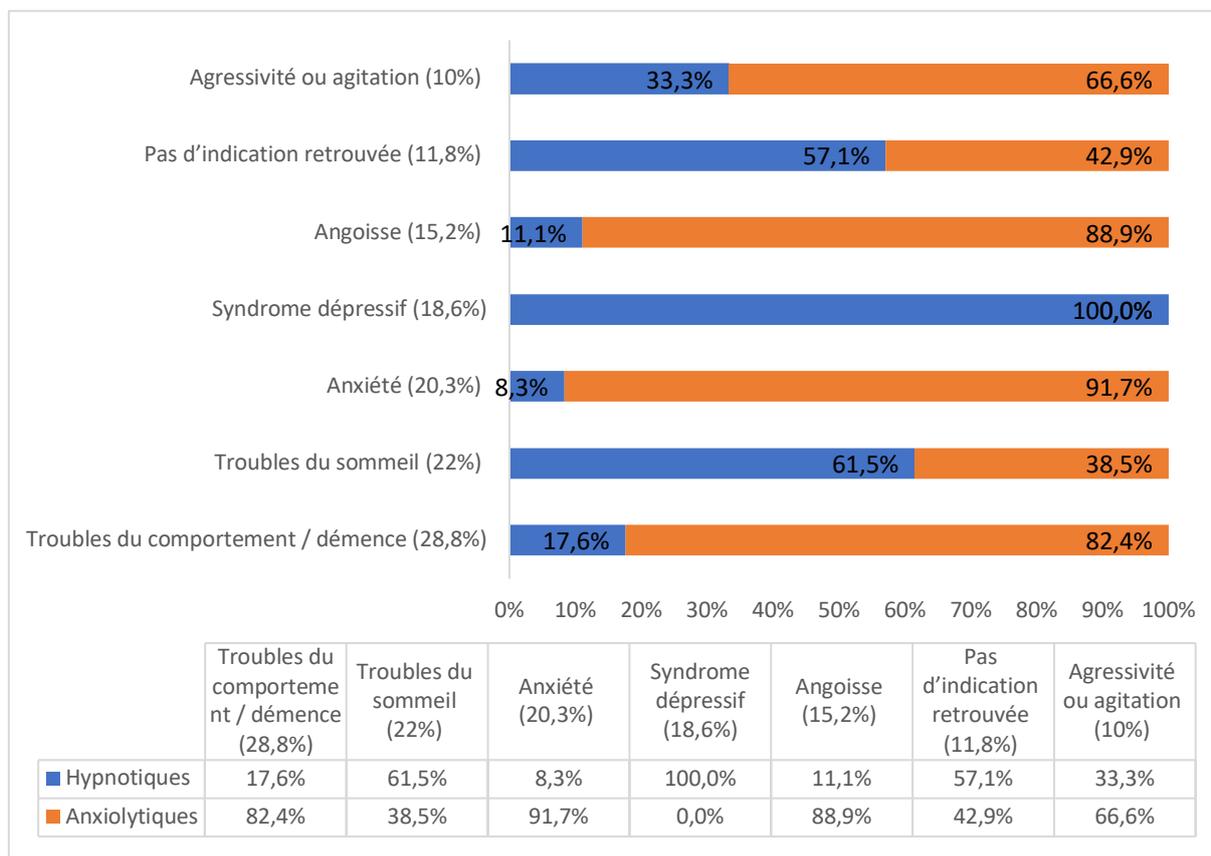


Figure 8 – Tableau récapitulatif des différentes indications retrouvées

4. Évolution des posologies des benzodiazépines et apparentés durant les 6 derniers mois

Au cours des six mois précédant l'état des lieux, 78% des prescriptions de BZD et apparentés (posologie, dosage et moment de prise) étaient systématiquement renouvelées sans apporter de modification. Parmi les BZD et apparentés ayant été modifiées, on retrouve :

- Une diminution des posologies dans 12% des cas ;
- Une augmentation des posologies dans 5% des cas ;
- Des initiations de prescriptions lors du séjour à l'EHPAD pour 5% des cas.

Parmi BZD à spectre anxiolytique 23,8% ont subi des modifications et parmi les BZD à spectre hypnotique 18,8% ont subi des modifications. Toutes les prescriptions respectent les recommandations suivies par l'AMM.

Les BZD et apparentés sont prescrites de façon systématique pour 80,3% des cas et pour les 19,7% restant, il s'agit de prescriptions médicales anticipées selon les besoins

du patient (anxiété, insomnie, agitations). On retrouve uniquement des BZD à spectre anxiolytique (oxazépam et bromazépam).

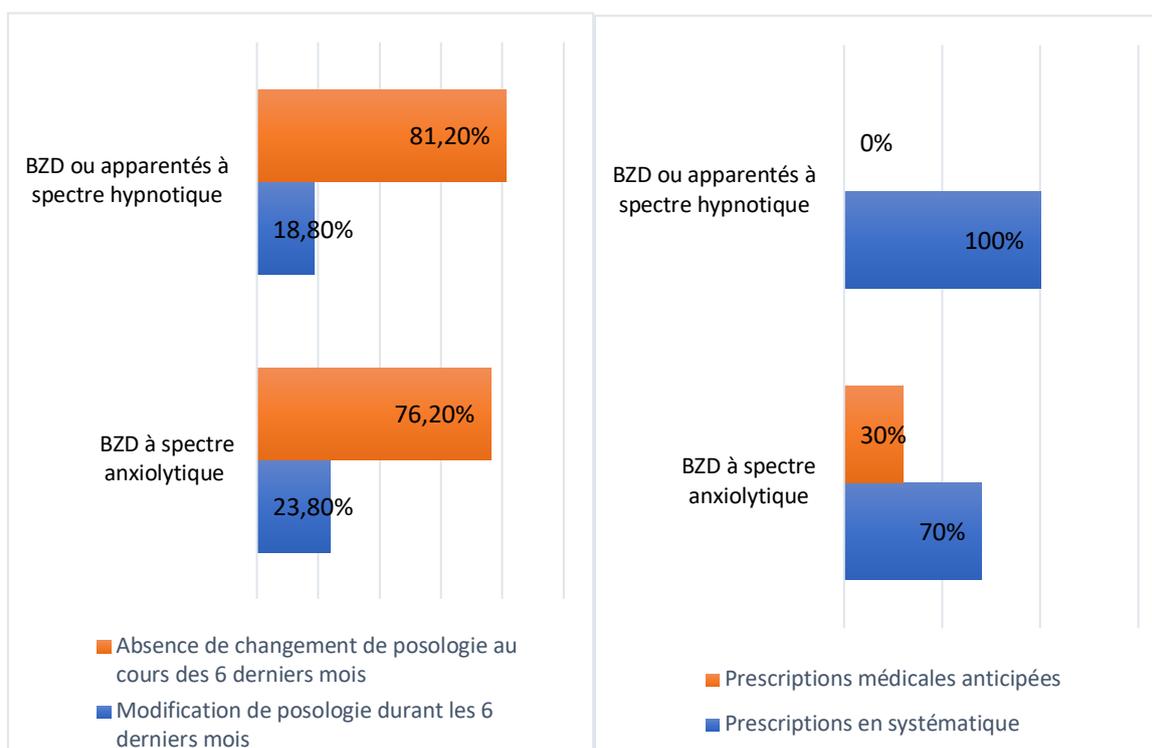
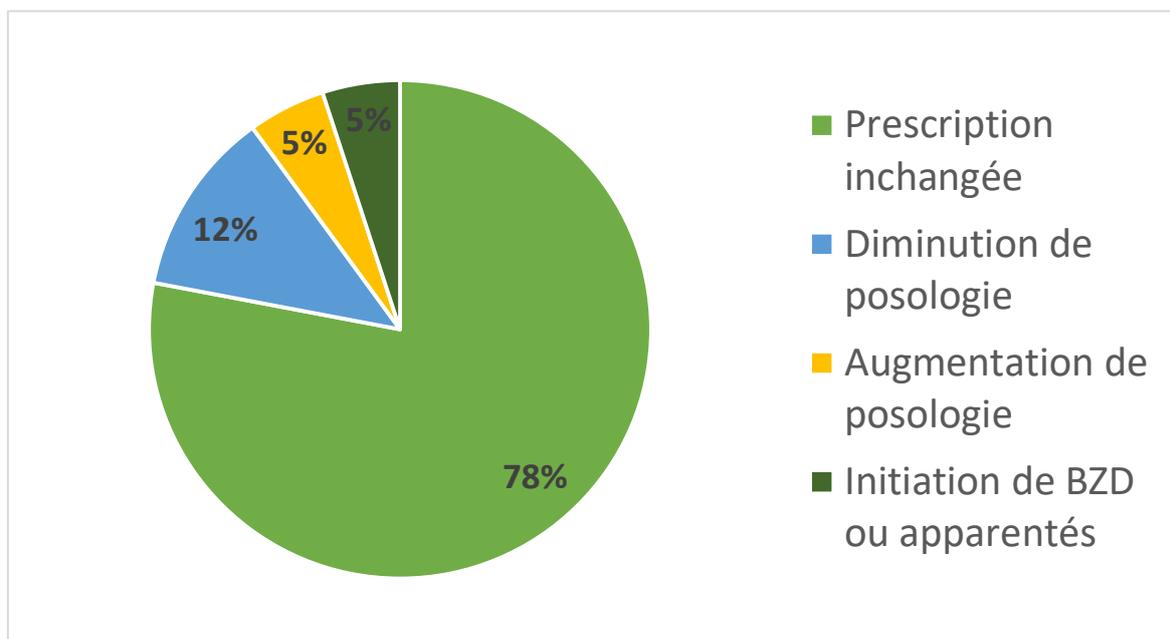


Figure 9 - Évolution des posologies des benzodiazépines et apparentés au cours des 6 derniers mois

5. Chutes

Parmi les 46 patients consommant au moins une BZD ou apparentés, 21 d'entre eux (46%) ont fait au moins une chute dans les 6 derniers mois.

2. Création du protocole de bon usage

Le protocole reprend les modalités d'arrêt des BZD et apparentés chez le sujet âgé, que l'on peut qualifier de déprescription. La déprescription désigne le processus planifié et supervisé de réduction de la dose ou d'arrêt d'un médicament qui pourrait causer un tort ou ne plus être bénéfique. Elle vise à alléger le fardeau pharmacologique et à réduire les torts tout en maintenant, voir en améliorant la qualité de vie du patient [19-25].

Le protocole créé est présenté en annexe 5, ce protocole cible la population résidant à l'EHPAD le Pain d'Alouette traitée par BZD ou apparentés, ayant une prise quotidienne depuis plus de 30 jours dont l'indication n'est plus justifiée.

Si le patient peut être impliqué dans cette réévaluation, il va être mise en place avec les infirmières selon le type de BZD un agenda du sommeil (disponible en annexe 3) avec le relevé des symptômes inhabituels ou la réalisation de l'échelle cognitive d'attachement aux benzodiazépines (ECAB) (disponible en annexe 4) qui permet de mesurer la composante cognitive de la dépendance aux BZD. En cas de refus du patient, il ne faut pas le forcer à arrêter et le rassurer en lui signifiant qu'il contrôlera l'arrêt en procédant à son rythme. Il est aussi intéressant de rappeler les avantages de l'arrêt tout en évoquant la tolérance, des effets indésirables et des risques liés aux BZD [24].

Dans un premier temps, il est rappelé les indications, la posologie prescrite à dose minimale efficace, et les durées maximales de traitement recommandées par l'AMM, à savoir 12 semaines pour les BZD anxiolytiques et 4 semaines pour les hypnotiques. Puis il reprend les modalités d'arrêt des BZD et apparentés chez le sujet âgé que l'on peut qualifier de déprescription.

La déprescription des BZD comprend les situations suivantes [19 ; 25] :

- Arrêt soudain des BZD ;
- Réduction progressive de la dose des BZD jusqu'à l'arrêt complet ;
- Réduction à une dose inférieure à la dose initiale de BZD ;
- Administration des BZD au besoin uniquement.

La réduction des doses se fait graduellement sur 4 à 10 semaines le plus souvent, avec la possibilité d'étaler sur plusieurs mois pour les utilisateurs de longue durée ou avec de fortes posologies. La diminution initiale sera de 25% de la dose, avec une diminution progressive de 25% à chaque quinzaine de jours et possibilité d'espacer les jours de prises de BZD. Le mot d'ordre est que cette déprescription est adaptée en fonction de chaque patient.

Un accompagnement régulier du patient est mis en place avec un point réalisé par l'équipe infirmier une semaine après la première diminution de dose, puis ensuite à chaque diminution soit toutes les 2 à 4 semaines, ainsi qu'un accompagnement psychologique et un soutien pluridisciplinaire.

Certains patients peuvent nécessiter une approche plus douce dans la réduction des doses :

- Dépression ;
- Insomnie chronique ;
- Troubles anxieux caractérisés ;
- Troubles cognitifs, démence ;
- Surconsommation régulière d'alcool ;
- Échec antérieur d'arrêt.

Il y aura un renforcement du suivi chez les patients présentant plusieurs facteurs de risque d'échec d'arrêt du traitement, de syndrome de sevrage ou d'arrêt difficile. Il n'est pas souhaitable de réaliser l'arrêt des BZD chez les patients en fin de vie.

L'objectif est l'arrêt de la consommation de BZD et apparentés, mais on considère qu'une diminution de posologie est un résultat favorable.

Si le patient estime que la diminution est trop brutale ou s'il y a des symptômes associés à l'arrêt (figure 10), on recommande de ralentir la vitesse de réduction ou d'allonger la durée des paliers posologiques. On retrouve ci-dessous la liste exhaustive des signes les plus fréquemment rapportés lors de l'arrêt progressif des BZD chez les patients prenant des BZD depuis plus d'un an [24].

En cas de signes trop importants, on conseille de revenir à la posologie précédente.

Liste¹ des signes rapportés lors de l'arrêt des BZD

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

Figure 10 - Liste des signes rapportés lors de l'arrêt des benzodiazépines – issu de l'HAS : Arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés : démarche du médecin traitant en ambulatoire.

Après l'arrêt d'un traitement par BZD ou apparentés, une surveillance renforcée est conseillée 3 à 7 jours après la dernière prise. Puis à moyen terme, durant les 6 premiers mois de traitement, on surveillera aussi l'évolution du patient car c'est la période la plus à risque de reprise du traitement.

Il n'y a pas d'intérêt de proposer un traitement médicamenteux substitutif lors de l'arrêt des BZD chez le sujet âgé mais d'autres alternatives restent possibles selon le patient tels que la Thérapie Cognitivo-Comportementale (TCC), l'hypnose, l'acupuncture ou les massages et le respect de règles hygiéno-diététiques énumérées dans le protocole annexé.

3. Analyse de la réévaluation des prescriptions

Le protocole de bon usage a été appliqué par l'équipe médicale du 8 juin au 31 juillet 2021. Au total, 18 médecins prescripteurs ont été contactés. Il y a eu 5 réponses positives (28%), 2 refus (11%) et 11 sans réponse malgré plusieurs relances (61%). À la date du 8 juin 2021, 46 patients sur les 76 résidents de l'EHPAD consomment au moins une BZD ou apparentés, parmi eux 17 résidents participent à la mise en œuvre du protocole.

Au-delà des 2 mois, 16 résidents (94%) sur les 17 participants ont eu une réévaluation de leur thérapeutique à l'issue du protocole de bon usage et de déprescription des BZD. Huit patients (47%) ont arrêté complètement leurs BZD ou apparentés (parmi eux, un patient se voit administrer un médicament placebo à la place de son hypnotique), six patients (35%) ont diminué leur traitement à une dose inférieure à la dose initiale de BZD, deux patients (12%) ont diminué leurs prises de BZD selon les besoins (prescription médicale anticipée).

Un patient (6%) a échoué à la tentative de sevrage des BZD avec une réapparition des symptômes comme de l'agitation, de l'anxiété, des cris, et une gêne pour les autres résidents de l'EHPAD. Ce qui a nécessité la reprise de la BZD à la même posologie qu'avant l'arrêt.

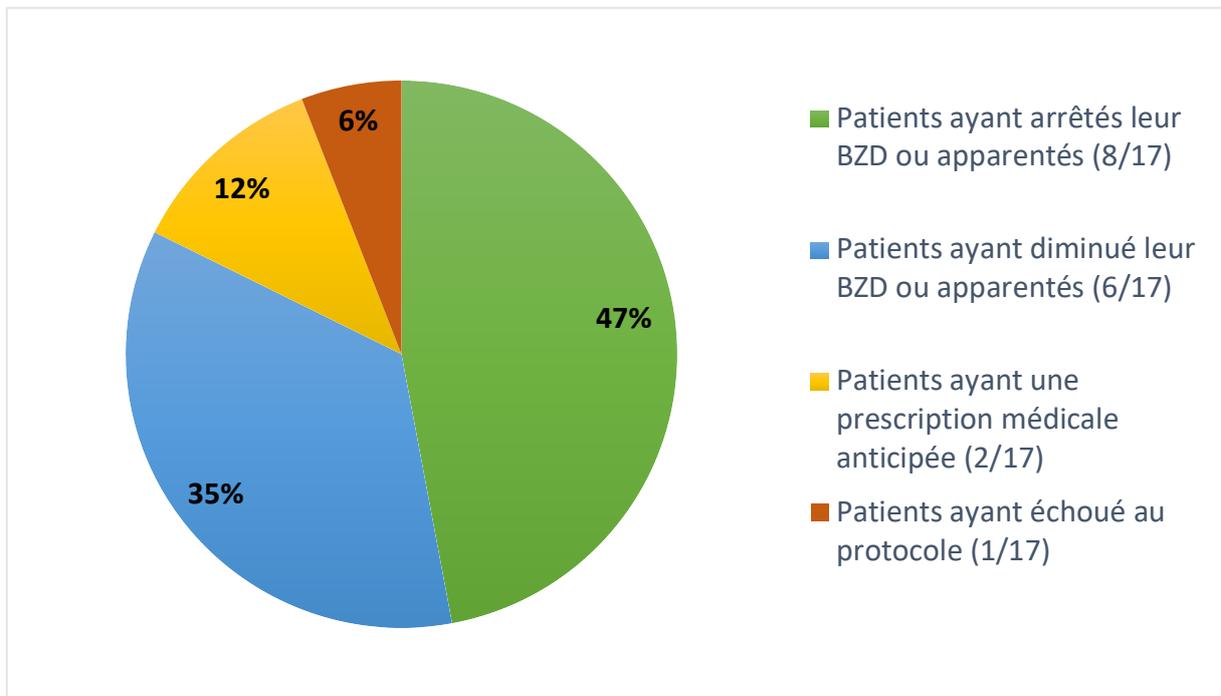


Figure 11 - Analyse des prescriptions de benzodiazépines et apparentées chez les patients participant au protocole à la date du 31 juillet 2020

La déprescription des BZD et apparentés s'est effectuée progressivement :

- Pour 43,75% d'entre eux, l'arrêt s'est fait en deux étapes ;
- Pour 31,25 % des patients, l'arrêt s'est fait en une seule fois ;
- Enfin, pour 25% d'entre eux, l'arrêt s'est fait en trois étapes.

A l'issue du protocole, le 31 juillet 2020, 34 patients de l'EHPAD (soit 42,5% des résidents) ont une prescription de BZD ou apparentés contre 46 (soit 60,5% des résidents) en février 2020. On observe une baisse de 18% des prescriptions de BZD et apparentés. Les BZD ou apparentés concernés sont l'oxazépam en majorité suivi du zopiclone, du lorazépam, du clorazépate dipotassique et de l'aprazolam.

4. Impact sur l'aspect clinique et financier

1. Impact sur l'aspect clinique

L'incidence sur le comportement des résidents deux mois après l'initiation du protocole de bon usage est positive, avec en majorité un bon état général, une qualité du sommeil maintenue et l'absence de changement de comportement (pas de rebond d'anxiété, agitation etc.) voire pour certains une amélioration de l'état général et moins de somnolence diurne.

2. Impact sur l'aspect financier

	Nombre de comprimé par boîte	Prix	Prix pour 1 mois (soit 30 comprimés)	Nombre de prise arrêtées	Prix de revient de l'arrêt	Prix de revient sur un an
Oxazépam (Seresta®) 10 mg	30	2,27 €	2,27 €	12,5	28,38 €	340,50 €
Oxazépam (Seresta®) 50 mg	20	2,91 €	4,37 €	1	4,37 €	52,38 €
Zopiclone (Imovane®) 3,75 mg	14	2,42 €	5,19 €	1	5,19 €	62,23 €
Clorzébate dipotassique (Tranxène®) 5 mg	30	2,55 €	2,55 €	2	5,10 €	61,20 €
Lorazépam (Temesta®) 1 mg	30	2,05 €	2,05 €	0,50	1,03 €	12,30 €
Alprazolam (Xanax®) 0,25 mg	30	2,25 €	2,25 €	2,00	4,50 €	54,00 €
Total					48,55 €	582,61 €

Tableau 2 - Tableau récapitulatif de l'économie réalisée par an depuis la mise en place du protocole

L'économie mensuelle réalisée par l'établissement est de 48 euros et 55 centimes, ce qui représente une économie de 582 euros 61 centimes par an pour les 17 patients concernés.

V. DISCUSSION

Malgré de multiples informations et recommandations de l'HAS ou de l'ANSM, les psychotropes dont particulièrement les BZD sont souvent prescrits de façon inapproprié en France avec des durées d'utilisation nettement supérieures aux durées recommandées par l'AMM. Elles font partie des principales classes médicamenteuses prescrites en EHPAD avec 27% pour les anxiolytiques et 22% pour les hypnotiques selon l'enquête PAQUID Ehpad réalisée en 2005 [32]. Pourtant, leurs effets indésirables sont multiples et le caractère addictif de ces médicaments devraient inciter tout prescripteur à une extrême vigilance lors des prescriptions ou des renouvellements de celles-ci [1 ; 13].

Le bon usage du médicament et la réévaluation médicamenteuse sont des sujets d'actualités, notamment chez le sujet âgé polymédiqué qui est plus à risque de iatrogénie et d'interactions médicamenteuses. En France, le nombre de personnes institutionnalisées est en augmentation constante et avoisine les 700 000 personnes actuellement, dont la plus grande majorité d'entre elles vivent en EHPAD. Il s'agit d'une population fragile et porteuse de nombreuses pathologies chroniques, consommant en moyenne 8 médicaments différents par jour [28]. Pour lutter contre cette polymédication et afin d'optimiser les prescriptions du sujet âgé, il existe plusieurs outils comme la liste de Beers, l'outil STOP/START ou enfin la liste de Laroche [27 ; 28].

L'EHPAD le Pain d'Alouette avait pour souhait de réévaluer leurs pratiques en passant par une optimisation des prescriptions, et notamment sur la réévaluation des BZD.

L'EHPAD travaille avec l'approche Carpe Diem, veillant au bien-être du patient et l'accompagnement de personne atteinte de la maladie d'Alzheimer. Différentes mesures sont mises en place : le respect du rythme de vie du résident, le maintien de l'autonomie de celui-ci avec une implication dans les soins et les gestes du quotidien, la sensibilisation du personnel soignant à l'histoire de vie des résidents et des animations choisies par les patients. L'EHPAD a aussi récemment investi pour recréer les liens entre les familles avec la création d'une cuisine aménagée et d'un jardin avec table de pique-nique et barbecue, des sorties extérieures sont aussi proposées.

Les résultats de l'état des lieux sont positifs et montrent que l'EHPAD était déjà impliqué par l'optimisation des prescriptions :

- La prévalence d'utilisation des BZD est plus élevée chez les femmes que les hommes, on retrouve aussi cette tendance au sein de l'EHPAD avec 37 femmes (63,8% des résidentes consomment au moins une BZD ou apparentés) et 9 hommes (40,9% des résidents consomment au moins une BZD ou apparentés). Cette prévalence augmente avec l'âge et elle est maximale chez les femmes âgées de 80 ans et plus [13].
- Il a été mis en évidence que les patients consommaient majoritairement des BZD à demi-vie courte (88%) et peu à demi-vie longue (12%), ce qui est recommandé par l'HAS.
- Il n'y a pas d'association de BZD à même spectre chez un même patient.
- Il n'y a pas d'association de BZD à la même heure de prise.
- La BZD la plus prescrite est l'oxazépam (51,7% des prescriptions) suivie du zopiclone (22,4%) puis finalement de l'alprazolam (5,2%) et du bromazépam (5,2%).

Néanmoins, les BZD tout spectre confondu sont prescrites bien au-delà des durées recommandées par l'AMM avec une moyenne de 21,4 mois, sans réévaluation particulière avant chaque renouvellement. Et 61% des patients de l'EHPAD ont une prescription de au moins une BZD.

Selon le rapport de l'ANSM de 2017, les BZD les plus fréquemment utilisées sont l'alprazolam, suivi du zolpidem et du bromazépam. Il est important de notifier que la réglementation concernant le zolpidem n'était pas encore appliquée lors de ce rapport, il y a eu depuis un switch des prescriptions de zolpidem vers le zopiclone car celui-ci n'est pas considéré comme un assimilé stupéfiant, ce qui rend plus facile les prescriptions. Il y a aussi une diminution de l'utilisation des BZD à demi-vie longue en raison du fort risque d'accumulation dans l'organisme chez la personne âgée, au profit de BZD à demi-vie courte (oxazépam et alprazolam). L'utilisation de l'oxazépam chez le sujet âgé est recommandée en raison de l'absence de métabolite actif et de sa demi-vie courte, la prévalence d'utilisation de l'oxazépam est deux fois supérieure chez les sujets de plus de 80 ans [13]. On retrouve une cohérence entre les BZD prescrites à l'EHPAD et celles les plus fréquemment utilisées selon le rapport de l'ANSM. Et on constate que les recommandations sont respectées car l'oxazépam est la BZD la plus prescrites.

Les résultats de l'étude sont positifs, on observe un succès chez 16 patients (94%) avec une diminution ou un arrêt de BZD chez les 17 patients participant au protocole. Cependant cela représente un faible nombre de patients (37%) par rapport aux 46 résidents de l'EHPAD consommant des BZD. Il est regrettable qu'il n'y ait pas eu l'adhésion de tous les médecins généralistes car il aurait été intéressant de transposer cela à l'ensemble des patients sous BZD. Une étude avec un plus grand nombre de patients permettrait d'établir des conclusions plus fiables sur l'efficacité de la démarche.

L'économie obtenue par la réévaluation reste anecdotique car ce sont des médicaments à faible coût. Cependant, il existe au-delà du coût direct de ces traitements, d'autres dépenses associées à prendre en compte comme la gestion des effets secondaires des BZD (chutes, démence, violences, hospitalisation) et le temps médical qu'il y est associé. De plus, l'impact clinique est non négligeable, l'incidence de l'arrêt des BZD est profitable pour les résidents avec une amélioration de l'état général passant par une amélioration de la mémoire, une qualité du sommeil préservée et une meilleure qualité de vie.

La difficulté de ce travail est qu'il n'existe pas à ce jour de consensus pour le sevrage des BZD, il n'existe pas de protocole uniformisé utilisable chez tous les patients, cependant les recommandations convergent vers une diminution d'un quart de la dose initiale lors de la première semaine. Il est aussi difficile d'appliquer certains outils proposés par l'HAS dans le sevrage des BZD à l'EHPAD. C'est le cas de l'échelle ECAB qui faisait initialement partie du protocole de bon usage, mais elle n'a pas été exploitée par l'équipe infirmier. Premièrement, car toutes les questions ne sont pas applicables et la compréhension du questionnaire peut être difficile puisqu'elle nécessite un certain niveau cognitif. Et ensuite, parce qu'il est difficile de rendre le patient acteur dans la diminution de son traitement au sein de l'EHPAD et de prendre une décision partagée, car le patient âgé dépendant peut avoir des troubles cognitifs et ne gère pas lui-même ses médicaments. Il n'a donc pas forcément conscience de ce qu'il prend.

Les forces de cette étude sont nombreuses. Le biais de sélection des patients est limité. Les critères d'exclusion sont minces prenant en compte que les patients traités par BZD pour le traitement de l'épilepsie ou le sevrage alcoolique ou les patients en fin de vie. La réévaluation est individualisée pour chaque patient et le protocole de bon

usage continue d'être utilisé au sein de l'EHPAD pour les nouveaux patients arrivant à l'EHPAD et pour les patients déjà présents lors de l'état des lieux.

Cette étude présente les limites liées aux études rétrospectives. De plus, la réévaluation va dépendre de l'implication des nombreux médecins. En effet, chaque patient est libre de choisir son médecin traitant. Il n'y a pour le moment pas de médecin coordinateur à l'EHPAD, ce qui rend difficile la prise de décision de diminution des BZD. De plus, l'épidémie de la Covid-19 a fortement ralenti la mise en place du protocole et a compliqué les communications avec les différents prescripteurs ainsi que leurs disponibilités. La durée de suivi à deux mois après l'initiation du protocole minimise le bénéfice clinique de la diminution ou de l'arrêt des BZD (avec la diminution des chutes, démence etc.) et ne permet pas de voir l'évolution à plus long terme notamment dans les 6 mois de suivi du traitement où le patient est le plus à risque de reprise.

Il existe aussi des facteurs pouvant freiner l'arrêt des BZD et apparentés comme : la peur du syndrome de sevrage liée à la dépendance pharmacologique, la pression des patients sur l'équipe infirmier et sur le médecin traitant, liée à la dépendance psychique de ces traitements et la présence de troubles psychologiques associés [31].

Les résultats de ce travail ont été présentés au personnel soignant de l'EHPAD le Pain d'Alouette ainsi qu'à la fondation Partage et Vie afin d'être appliqué dans les autres EHPAD de la fondation. Le protocole de bon usage des BZD continue d'être appliqué au sein de l'EHPAD le Pain d'Alouette pour les nouveaux et anciens résidents sous BZD.

Il serait intéressant de développer la pluridisciplinarité des différents personnels soignants, que chaque médecin généraliste exerçant pour un patient de l'EHPAD soit sensibilisé au protocole de bon usage et au rappel des règles de prescription, et éviter le renouvellement automatique des prescriptions sans remise en question de l'indication du médicament. Une rémunération sur objectifs de santé publique (ROSP) a été mise en place en 2011 et récompense les médecins qui suivent les recommandations actuelles [30]. Il n'y a à ce jour pas encore d'étude qui se soit intéressée à l'impact de cette rémunération sur la prescription des BZD mais cela pourrait aussi encourager les médecins à réévaluer leurs pratiques.

Le pharmacien d'officine a lui aussi un rôle à apporter lors de la préparation des doses à administrer. Il doit analyser les prescriptions, permettant ainsi une sécurisation de la prise en charge médicamenteuse en identifiant les éventuelles erreurs et prescriptions inappropriées. Il doit aussi optimiser les thérapeutiques en s'assurant de la pertinence de chaque prescription en termes d'indication et d'efficacité et éventuellement mettre en place la réalisation de Bilan Partagé de Médication avec les infirmières. La réévaluation médicamenteuse est plus difficile qu'à l'officine car le pharmacien n'interagit pas directement avec les patients.

VI. CONCLUSION

Les BZD et molécules apparentées restent des médicaments largement prescrits en gériatrie malgré de nombreuses recommandations et des règles de prescriptions strictes. Durant ces dernières années, on observe moins de primo prescription de BZD et apparentés, mais il est encore difficile d'initier l'arrêt de ces molécules. Le sevrage des BZD est chronophage et le manque de disponibilité des médecins complique parfois la prise en charge.

La réévaluation des BZD passe par une coordination des équipes soignantes. La prévention, l'éducation thérapeutique et la mise en place de méthode non médicamenteuses d'accompagnement telles que la psychothérapie restent des mesures clés dans le bon usage des BZD.

Il serait intéressant de développer en pratique le rôle du pharmacien à l'EHPAD par le biais de Bilan de Médication Partagé afin de réduire le risque de iatrogénie médicamenteuse, d'apporter des réponses aux interrogations du patient et d'améliorer l'observance thérapeutique dans l'intérêt de celui-ci. La mise en place de réunions pluridisciplinaires orchestrées par un pharmacien coordinateur pour sensibiliser sur le bon usage permet de contribuer à la réduction de l'utilisation des BZD de façon sécurisée, sans apparition d'effets indésirables ou d'effet rebond. A terme, il faudrait élargir cette réévaluation médicamenteuse à d'autres classes thérapeutiques pouvant être inappropriée chez le sujet âgé.

VII. BIBLIOGRAPHIE

[1] AFSSAPS. État des lieux de la consommation des benzodiazépines en France 2012.

https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3f1dc4756b5bc091879c9c254d95e05c.pdf

[2] Structure de la molécule de benzodiazépine. TPE sur les Benzodiazépines. 2012

<https://tpebenzodiazepines.wordpress.com/molecule-de-benzodiazepine/>

[3] Bianchi V, El Anbassi S. Médicaments. Boeck. (Prépa Pharma).

[4] Landry P, Gervais M, O'Connor KP. Mise à jour sur les considérations pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et les interactions médicamenteuses dans le choix d'une benzodiazépine. Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique. 1 août 2008;166(7):585-94.

[5] Prescription obligatoire du zolpidem sur ordonnance sécurisée - Point d'Information - ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

<https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Prescription-obligatoire-du-zolpidem-sur-ordonnance-securisee-Point-d-Information>

[6] Stilnox - RCP thériaque

www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=408

[7] Bourin M. les problèmes posés par l'utilisation des benzodiazépines chez le patient agé. L'Encéphale (2010) 36, 340-347.

[8] Quelle place pour les benzodiazépines dans l'anxiété ? Haute Autorité de Santé.

Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2863043/fr/quelle-place-pour-les-benzodiazepines-dans-l-anxiete

[9] <http://www.fondationpartageetvie.org/fondation-reconnue-d-utilite-publique/une-fondation-d-utilite-publique-au-service-des-plus-fragiles,262,226.html?>

[10] État des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. Rapport de l'ANSM décembre 2013

[11] Revet A, Yroni A, Montastruc F. Règles de bon usage des benzodiazépines. La Presse Médicale. oct 2018;47(10):872-7.

[12] Sftg - Has. Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale. Médecine du Sommeil. déc 2007;4(14):5-27.

[13] ANSM. État des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. avril 2017.

[14] Consommation des benzodiazépines : Bien respecter les règles de bon usage pour limiter les risques dont celui de démence - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 28 sept 2020].<https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d->

[information/Consommation-des-benzodiazepines-Bien-respecter-les-regles-de-bon-usage-pour-limiter-les-risques-dont-celui-de-demence-Point-d-information](#)

[15] VIDAL - Médicaments assimilés stupéfiants. <https://www.vidal.fr/fiches-conseils/medicaments/assimiles-stupefiants/>

[16] Meddispar - 3400931705246 – RIVOTRIL
[http://www.meddispar.fr/Medicaments/RIVOTRIL-2.5-B-1/\(type\)/letter/\(value\)/R/\(cip\)/3400931705246](http://www.meddispar.fr/Medicaments/RIVOTRIL-2.5-B-1/(type)/letter/(value)/R/(cip)/3400931705246)

[17] Rivotril® (clonazépam): Modification des conditions de prescription et de délivrance - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Rivotril-R-clonazepam-Modification-des-conditions-de-prescription-et-de-delivrance-Point-d-information>

[18] Meddispar - 3400936298859 - TRANXENE
[http://www.meddispar.fr/Medicaments/TRANXENE-20-B-28/\(type\)/letter/\(value\)/T/\(cip\)/3400936298859](http://www.meddispar.fr/Medicaments/TRANXENE-20-B-28/(type)/letter/(value)/T/(cip)/3400936298859)

[19] Déprescription des agonistes des récepteurs des benzodiazépines. Canadian Family Physician / Le médecin de famille canadien. Volume 64 - Mai 2018

[20] Lullmann H, Mohr K, Hein L. Atlas de poche de pharmacologie. 5ème édition. 2018. (Lavoisier médecine sciences)

[21] Modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé. Haute Autorité de Santé. https://www.has-sante.fr/jcms/c_601509/fr/modalites-d-arret-des-benzodiazepines-et-medicaments-apparentes-chez-le-patient-age

[22] Objectifs, indications et modalités du sevrage du patient alcoolodépendant. Haute Autorité de Santé. https://www.has-sante.fr/jcms/c_272073/fr/objectifs-indications-et-modalites-du-sevrage-du-patient-alcoolodependant

[23] HAS. Pourquoi et comment améliorer la prescription des psychotropes chez le sujet âgé ? https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-07/actualites_n2_ppsa_juillet_08_v2.pdf

[24] HAS. Recommandations professionnelles : modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé. oct 2007 ; https://www.has-sante.fr/jcms/c_601507/fr/arret-des-bzd-recommandations

[25] Desprescribing.org. Algorithme de déprescription des benzodiazépines et Z-drugs. août 2018 ; Annexe 2

[26] Cloos J-M, Bocquet V, Bruch Y, Isabelle R-P, Kremer M, Pieger M, et al. Insomnie, anxiété : faut-il réguler la prescription des benzodiazépines ? Bulletin de la Société des sciences médicales du Grand-Duché de Luxembourg. 1 juill 2016;

[27] MI L, Jp C. Liste de médicaments potentiellement inappropriés à la pratique médicale française.

[28] ARS Lorraine Omédit Grand Est. Guide du bon usage du médicament en gériatrie - S'engager pour la prévention de la iatrogénie en EHPAD. <https://www.omedit-grand-est.fr/>

est.ars.sante.fr/system/files/2017-07/Guide%20bon%20usage%20du%20m%C3%A9dicament%20en%20g%C3%A9riatrie.pdf

[29] Paille F, Maheut-Bosser A. Benzodiazépines et personnes âgées. NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie. 1 oct 2016

[30] La Rosp <https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/remuneration/remuneration-objectifs/nouvelle-rosp>

[31] Durand A, Cayeux S, Leclerc J, Mazouni A. Impact clinicoéconomique de la réévaluation médicamenteuse des prescriptions de benzodiazépines et apparentés, inhibiteurs de la pompe à protons, pansements gastriques et laxatifs chez les patients âgés dépendants institutionnalisés. Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien. 1 juin 2019;54(2):156-64.

[32] Anesm. Prise en charge médicamenteuse en EHPAD https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-05/fr_medicament_vdef_crea.pdf

VIII. ANNEXES

Annexe 1 : Mémobenzo – Assurance maladie

mémobenzo

Choix d'une benzodiazépine¹ chez le sujet âgé de plus de 65 ans et polyathologique ou après 75 ans

Lorsqu'un traitement par benzodiazépine est indiqué, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé recommande de privilégier les substances d'action intermédiaire et sans métabolite actif (dites à "demi-vie courte"), car **il existe un risque d'accumulation du médicament ou de ses métabolites lors de prises répétées.**

À privilégier : benzodiazépines à "demi-vie courte" (< 20 heures)²

Nom commercial	Molécule	Demi-vie ³ (heure)	Métabolite actif cliniquement pertinent
Classe des hypnotiques			
STILNOX®	Zolpidem	2h30	non
IMOVANE®	Zopiclone	5	non
NORMISON®	Témazépam	5 à 8	non
HAVLANE®	Loprazolam	8	non
NOCTAMIDE®	Lormétazépam	10	non
NUCTALON®	Estazolam	17	non
Classe des anxiolytiques			
VERATRAN®	Clotiazépam	4	non
SERESTA®	Oxazépam	8	non
TEMESTA®	Lorazépam	10 à 20	non
XANAX®	Alprazolam	10 à 20	non

! À éviter : benzodiazépines à "demi-vie longue" (≥ 20 heures)²

Nom commercial	Molécule	Demi-vie ³ (heure)	Métabolite actif cliniquement pertinent
Classe des hypnotiques			
ROHYPNOL®	Flunitrazépam	16 à 35	oui
MOGADON®	Nitrazépam	16 à 48	non
Classe des anxiolytiques			
LEXOMIL®	Bromazépam	20	non
URBANYL®	Clobazam	20	oui
VALIUM®	Diazépam	32 à 47	oui
VICTAN®	Ethyle loflazépate	77	non
LYSANXIA®	Prazépam	30 à 150	oui
NORDAZ®	Nordazépam	30 à 150	oui
TRANXENE® NOCTRAN® ⁴	Clorazépate dipotassique	30 à 150	oui

Juillet 2006 - SG/DGM/Diag 4

Fiche réalisée avec la contribution du Pr J. Doucet et du Pr S. Legrain, établie en accord avec la HAS.

¹ Liste non exhaustive, concernant les benzodiazépines et apparentés (agonistes des récepteurs aux benzodiazépines).

² Définition adoptée dans une étude conduite dans la cohorte des 3 cités (Nathalie Lechevallier-Michel et al : *European Journal of Clinical Pharmacology* 2004).

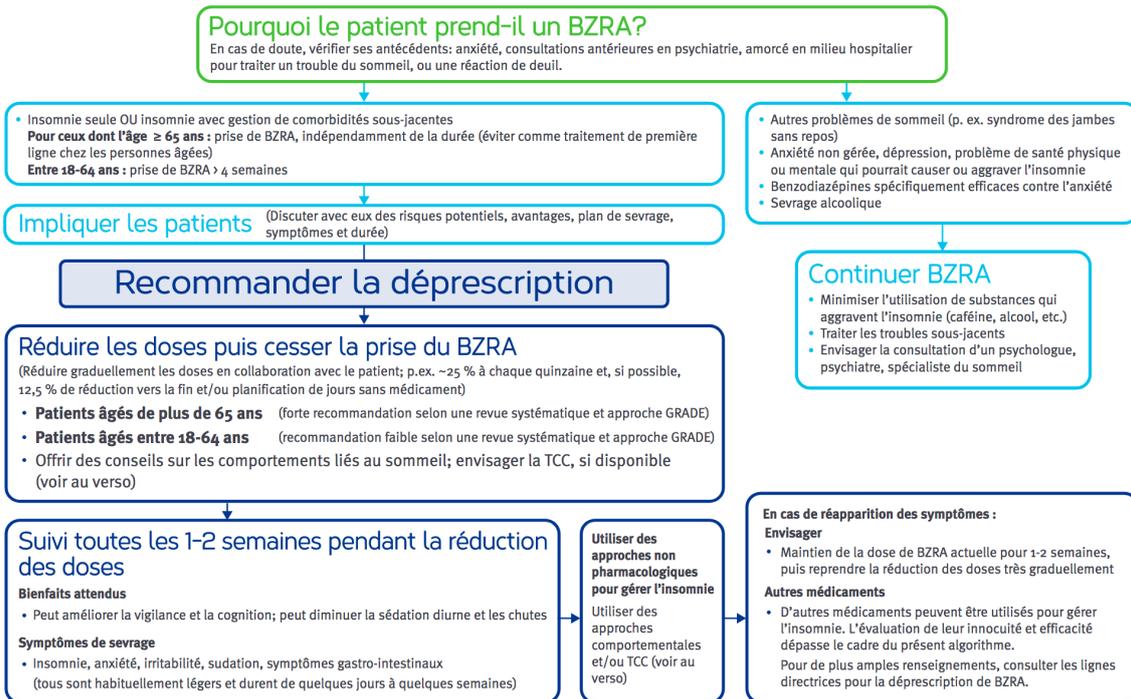
³ Demi-vie mesurée chez l'adulte.

⁴ Association de Clorazépate dipotassique et de deux neuroleptiques.

Annexe 2 : Algorithme de déprescription des benzodiazépines et Z-drugs – Deprescribing.org

Août 2018

deprescribing.org | Algorithme de déprescription des benzodiazépines et "Z-drugs" (BZRA)



Utilisation libre, avec citation des auteurs. Usage non commercial. Ne pas modifier ou traduire sans permission.
Document sous licence internationale Creative Commons Attribution-Non Commerciale-ShareAlike 4.0.
Contact : deprescribing@bruyere.org ou visiter le site deprescribing.org pour de plus amples renseignements.

Pottie K, Thompson W, Davies S, Grenier J, Sadowski C, Welch V, Holbrook A, Boyd C, Swenson JR, Ma A, Farrell B. Evidence-based clinical practice guideline for deprescribing benzodiazepine receptor agonists. Can Fam Physician 2018;64:339-51 (ang), e209-24 (Fr).



Août 2018

deprescribing.org | Déprescription des benzodiazépines et "Z-drugs" (BZRA) – Notes

Disponibilité des BZRA

BZRA	Strength
Alprazolam (Xanax®) †	0,25 mg 0,5 mg 1 mg 2 mg
Bromazépam (Lectopam®) †	1,5 mg 3 mg 6 mg
Chlordiazépoxide (Librax®) †	5 mg 10 mg 25 mg
Clonazépam (Rivotril®) †	0,25 mg 0,5 mg 1 mg 2 mg
Clorazépate (Tranxene®) †	3,75 mg 7,5 mg 15 mg
Diazépam (Valium®) †	2 mg 5 mg 10 mg
Flurazépam (Dalmane®) †	15 mg 30 mg
Lorazépam (Ativan®) †, S	0,5 mg 1 mg 2 mg
Nitrazépam (Mogadon®) †	5 mg 10 mg
Oxazépam (Serax®) †	10 mg 15 mg 30 mg
Temazépam (Restoril®) †	15 mg 30 mg
Triazolam (Halcion®) †	0,125 mg 0,25 mg
Zopiclone (Imovane®, Rhovane®) †	5 mg 7,5 mg
Zolpidem (Sublinox®) †	5 mg 10 mg

T = comprimé, C = capsule, S = comprimé sublingual

Effets secondaires des BZRA

- Les BZRA ont été associés à :
 - dépendance physique, chutes, troubles de la mémoire, démences, incapacités fonctionnelles, sédation diurne et accidents de la route
- Risques accrus chez les personnes âgées

Participation des patients et des soignants

Les patients doivent comprendre :

- Les raisons justifiant la déprescription (risques liés à l'usage continu de BZRA, efficacité réduite à long terme)
- Des symptômes de sevrage (insomnie, anxiété) peuvent se manifester, mais ils sont habituellement légers, passagers et de court terme (quelques jours à quelques semaines)
- Ils font partie du plan de réduction des doses, et peuvent contrôler le rythme de réduction, ainsi que sa durée.

Réduction des doses

- Aucune donnée publiée ne montre que le changement vers un BZRA à action prolongée réduit l'incidence des symptômes de sevrage ou que cela est plus efficace que la réduction des doses d'un BZRA à action plus brève.
- Si les formes posologiques ne permettent pas une réduction de 25 %, envisager d'abord une réduction de 50 %, en intégrant des jours sans médicaments pendant la dernière partie du plan de réduction, ou utiliser le lorazépam ou oxazépam lors des dernières étapes.

Approche non-pharmacologique

Soins primaires :

- Aller se coucher seulement lorsqu'on a sommeil
- Utiliser le lit ou la chambre à coucher uniquement pour dormir (ou pour les activités intimes)
- Si on ne peut s'endormir 20-30 minutes après le coucher ou après un réveil, il est conseillé de sortir de la chambre à coucher.
- Si on ne peut s'endormir 20-30 minutes après le retour au lit, répéter l'étape 3.
- Utiliser l'alarme pour se réveiller à la même heure chaque matin
- Ne pas faire de sieste
- Éviter la caféine l'après-midi
- Éviter l'exercice, la nicotine, l'alcool et les repas copieux dans les deux heures précédant le coucher

Soins institutionnels :

- Ouvrir les rideaux pendant le jour pour maximiser l'entrée de lumière
- Minimiser le volume des alarmes
- Augmenter l'activité pendant le jour et éviter le sommeil diurne
- Réduire le nombre de siestes (pas plus de 30 min, pas de sieste après 14 h)
- Le soir, offrir un breuvage chaud décaféiné ou du lait chaud
- Limiter la prise de nourriture, de caféine et l'usage du tabac avant le coucher
- Demander au résident d'aller à la toilette avant d'aller se coucher
- Encourager des heures de coucher et de réveil régulières
- Éviter les réveils pendant la nuit pour les soins directs
- Offrir des massages légers et des massages du dos

Utiliser la TCC

Qu'est-ce que la thérapie cognitivo-comportementale (TCC)?

- La TCC comprend 5-6 séances éducatives sur le sommeil et l'insomnie, le contrôle des stimuli, la restriction du sommeil, l'hygiène du sommeil, un entraînement à la relaxation et du soutien.

Est-ce que ça fonctionne?

- Plusieurs études ont démontré que la TCC améliore le sommeil, avec des effets soutenus à long terme.

Qui peut dispenser la TCC?

- Les psychologues cliniciens dispensent habituellement la TCC. D'autres intervenants peuvent aussi être formés ou offrir des séances de renseignements sur certains aspects de la TCC; des programmes d'autothérapie sont aussi disponibles.

Où les fournisseurs de soins et les patients peuvent-ils obtenir davantage d'informations à ce sujet?

- Quelques ressources sont suggérées sur ce site : <http://sleepwells.ca/>

Utilisation libre, avec citation des auteurs. Usage non commercial. Ne pas modifier ou traduire sans permission.
Document sous licence internationale Creative Commons Attribution-Non Commerciale-ShareAlike 4.0.
Contact : deprescribing@bruyere.org ou visiter le site deprescribing.org pour de plus amples renseignements.

Pottie K, Thompson W, Davies S, Grenier J, Sadowski C, Welch V, Holbrook A, Boyd C, Swenson JR, Ma A, Farrell B. Evidence-based clinical practice guideline for deprescribing benzodiazepine receptor agonists. Can Fam Physician 2018;64:339-51 (ang), e209-24 (Fr).



Annexe 3 : Agenda du sommeil - éveil

Agenda sommeil – éveil

Nom et prénom du patient : Nom du médecin : Dates : période du/../... au/../...

Jours	Hypnotique (cocher)															Qualité du sommeil	Qualité de l'éveil	Remarques
		19 h	21 h	23 h	1 h	3 h	5 h	7 h	9 h	11 h	13 h	15 h	17 h	19 h				
Lun																		
Mar																		
Mer																		
Jeu																		
Ven																		
Sam																		
Dim																		
Lun																		
Mar																		
Mer																		
Jeu																		
Ven																		
Sam																		
Dim																		
Lun																		
Mar																		
Mer																		
Jeu																		
Ven																		
Sam																		
Dim																		

Mode d'utilisation

- | | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>↓ Heure d'extinction de la lumière</p> <p>//// Périodes de sommeil (griser)</p> <p> Périodes d'éveil nocturne (laisser en blanc)</p> <p>↑ Heure du lever</p> | <p>○ Fatigue</p> <p>★ Envie de dormir</p> <p>● Sieste involontaire</p> <p>■ Sieste volontaire</p> | <p>Qualité du sommeil : noter de 1 à 10 dans la case Exemple : 8 </p> <p>Qualité de l'éveil : noter de 1 à 10 dans la case Exemple : 5 </p> <p>(état dans la journée : en forme ou non)</p> <p>Traitement : en cas de prise d'hypnotique, cocher la case : x </p> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Consignes au patient :

- Remplir l'agenda :
 - chaque matin, en fonction des souvenirs de la nuit (inutile de regarder sa montre pendant la nuit, ce qui perturberait davantage le sommeil ; l'agenda n'est pas un outil de précision) ;
 - chaque soir, pour relater l'état du patient pendant la journée.
- Tenir l'agenda sur l'ensemble de la période d'observation, de façon à obtenir un aperçu des variations de sommeil au fil du temps.

Annexe 4 : Échelle ECAB – HAS octobre 2007

Octobre 2007

Échelle ECAB

Échelle ECAB

Échelle cognitive d'attachement aux benzodiazépines

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

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

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

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

Nom du médicament concerné :

	Vrai	Faux
1. Où que j'aïlle, j'ai besoin d'avoir ce médicament avec moi.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
2. Ce médicament est pour moi comme une drogue	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
3. Je pense souvent que je ne pourrai jamais arrêter ce médicament...	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
4. J'évite de dire à mes proches que je prends ce médicament.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
5. J'ai l'impression de prendre beaucoup trop de ce médicament.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
6. J'ai parfois peur à l'idée de manquer de ce médicament.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
7. Lorsque j'arrête ce médicament, je me sens très malade.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
8. Je prends ce médicament parce que je ne peux plus m'en passer.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
9. Je prends ce médicament parce que je vais mal quand j'arrête.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
10. Je ne prends ce médicament que lorsque j'en ressens le besoin.....	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1

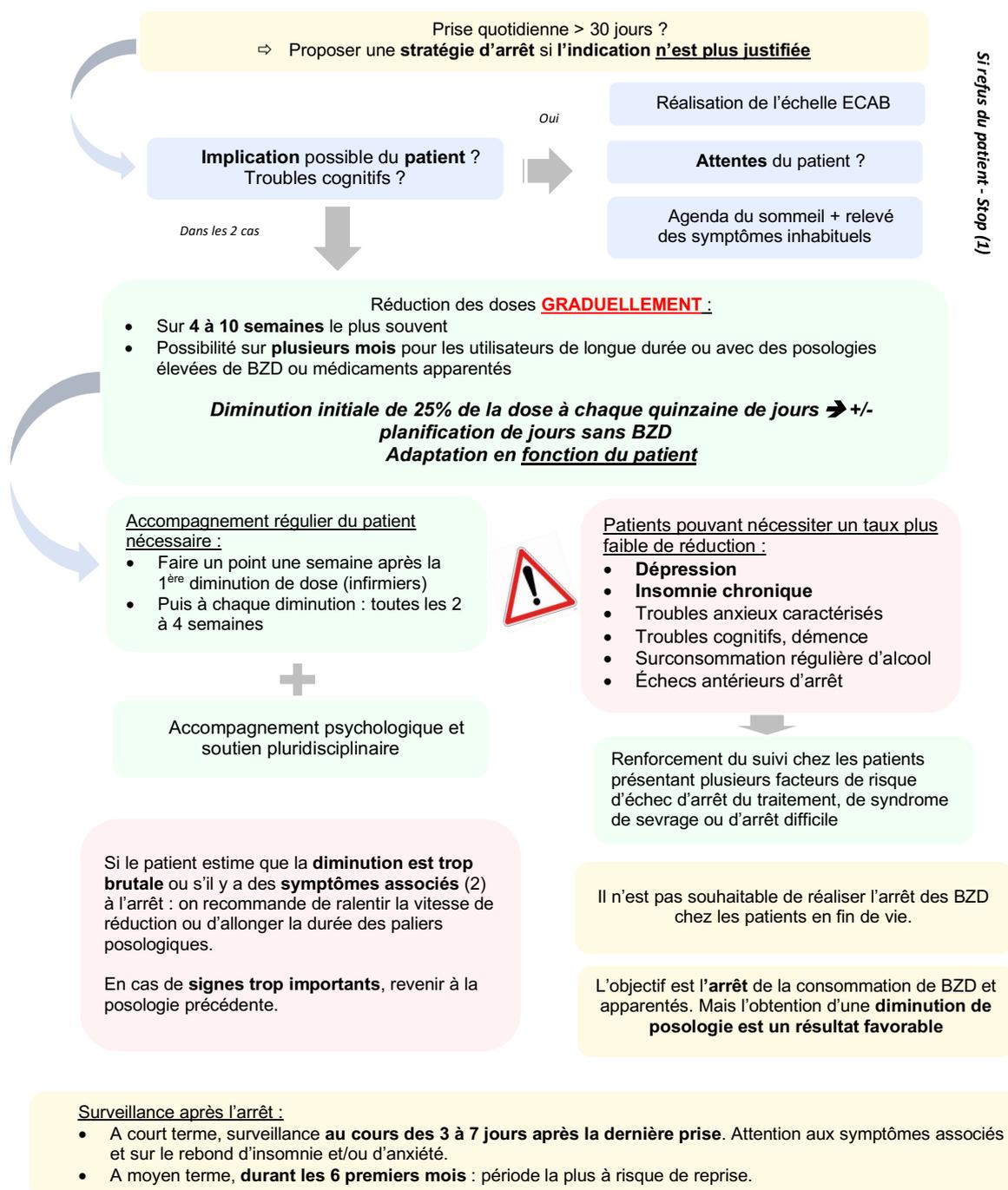
Le questionnaire ECAB est constitué de 10 items cotés 1 ou 0. Le score total au questionnaire est obtenu par la somme des points aux différents items. Un score ≥ 6 permet de différencier les patients dépendants des patients non dépendants avec une sensibilité de 94 % et une spécificité de 81 %.

Annexe 5 : protocole de déprescription – modalités d'arrêt des benzodiazépines et apparentés chez le sujet âgé

Issu des modalités d'arrêt des BZD et médicaments apparentés chez le sujet âgé de l'HAS octobre 2017 et de deprescribing.org

MODALITES D'ARRET DES BENZODIAZEPINES ET APPARENTES CHEZ LE SUJET AGE

Toute prescription de BZD ou apparentés doit respecter les indications et les durées de traitement prévues par l'AMM : 4 semaines maximum pour les hypnotiques et 12 semaines maximum pour les anxiolytiques à dose minimale efficace.



Il n'y a pas d'intérêt de proposer un traitement médicamenteux substitutif lors de l'arrêt des BZD chez le sujet âgé mais des alternatives sont possibles en fonction du patient



Alternatives non médicamenteuses :

- TCC
- Hypnose
- Acuponcture
- Massage

Approche non-pharmacologique :

1. Ouvrir les rideaux le jour
2. Favoriser les activités la journée pour éviter le sommeil diurne
3. Minimiser le nombre de sieste (maximum 30 minutes par jour, pas de sieste après 16h)
4. Favoriser les repas légers le soir
5. Éviter les stimulants (caféine, tabac, alcool, thé) après 16h
6. Demander au résident d'aller aux toilettes avant de se coucher
7. Avoir un rythme de coucher et de réveil régulier
8. Limiter le bruit, la lumière et une température excessive dans la chambre
9. Éviter les écrans 1 heure avant de dormir et privilégier les activités calmes et relaxantes.
10. Éviter les soins infirmiers de nuit si possible

(1)

En cas de **REFUS** du patient :

- **Ne pas forcer le patient à arrêter** si il n'est pas motivé à le faire. Être à l'écoute et répondre à ses questions concernant l'arrêt.
- Préciser que pour la plupart des personnes qui arrêtent leur traitement lentement, les symptômes sont **bénins** et peuvent généralement être gérés efficacement par d'autres moyens.
- Rassurer la personne en lui signifiant qu'elle contrôlera l'arrêt et qu'elle pourra procéder au rythme qui lui convient.
- Discuter des **avantages de l'arrêt** du médicament. La discussion devrait inclure une explication sur la tolérance, les effets indésirables et les risques de poursuivre la prise de BZD.
- **Réévaluer lors d'une autre consultation** la motivation de la personne à arrêter.
- Chez les patients qui restent préoccupés par l'arrêt du traitement en dépit des explications et de l'aide, les convaincre d'essayer une petite **décroissance** de la posologie pour emporter leur adhésion.

(2)

Lors de l'arrêt d'un traitement prolongé par benzodiazépine : 3 situations possibles :

- Le **rebond** : le plus précoce, se traduit par **la réapparition des symptômes initiaux**, qualitativement identiques à ceux présents avant le traitement mais avec **une plus forte intensité**, avec un délai d'apparition rapide. Cela se présente aussi bien dans le traitement de l'anxiété que l'insomnie. Cette symptomatologie est le plus souvent transitoire et disparaît en 3 à 4 jours.
- La **récurrence** : se caractérise par la reprise de la symptomatologie ayant motivé la prescription initiale. Son apparition est plus tardive et progressive (environ 2 à 3 semaines)
- Le **syndrome de sevrage** : réapparition de l'anxiété par l'apparition de nouveaux symptômes :

Manifestations	Symptômes
<u>Psychiatriques</u>	Troubles du sommeil, anxiété, irritabilité, tension, agitation, difficultés de concentration, trouble de la perception, attaque de panique, réaction psychotique, dysphorie
<u>Neuromusculaires</u>	Tremblements, mouvements involontaires, douleurs musculaires, fasciculations, convulsions
<u>Neurovégétatives</u>	Rougeur cutanée, transpiration, nausée, céphalées, vertiges, palpitations, constipation
<u>Neurosensorielles</u>	Photophobie, paresthésies, dysgueusie (goût métallique, hallucinations visuelles, vision voilée)

Source : Modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le sujet âgé - HAS octobre 2007
Deprescribing.org – Juin 2016

**DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE**Nom et Prénom de l'étudiant : Visent Claire..... INE : 09.06.044487P.....

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 29 | 06 | 2021 à 18...h... Amphithéâtre ou salle : Pauling.....
jour mois année**Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat**

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :

Avis du directeur de thèseNom : Cuvelier..... Prénom : Elodie..... Favorable Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : **27/05/2021**

Signature:

Avis du président du juryNom : Décaudin..... Prénom : Bertrand..... Favorable Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 27 mai 2021

Signature:

Décision du Doyen Favorable Défavorable

Le 27.mai.2021

Le Doyen



B. DÉCAUDIN

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

NA/ 2020

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2020/2021

Nom : Vincent
Prénom : Claire

Titre de la thèse : Le rôle du pharmacien d'officine dans le bon usage des benzodiazépines et apparentés en établissement d'hébergement pour les personnes âgées dépendantes

Mots-clés : benzodiazépines, bon usage, réévaluation médicamenteuse, prescription inappropriée

Résumé :

Les benzodiazépines et molécules apparentées sont largement prescrites en France pour traiter les troubles du sommeil et de l'anxiété. Cependant, leurs effets thérapeutiques sont limités dans le temps et présentent des risques pour l'utilisateur, notamment chez le sujet âgé polymédiqués. Elles sont soumises à des modalités de prescriptions strictes, qui le plus souvent ne sont pas respectées malgré les recommandations de l'HAS ou de l'ANSM.

Une étude observationnelle rétrospective monocentrique a été réalisée au sein de l'EHPAD le Pain d'Alouette à Sallaumines. En premier temps, un état des lieux de l'usage des benzodiazépines et apparentés chez le sujet âgé résidant au sein de l'EHPAD a été effectué. Puis, secondairement une réévaluation thérapeutique des benzodiazépines a été faite après la sensibilisation des prescripteurs à l'aide d'une fiche de bon usage.

Le pharmacien d'officine a une place déterminante dans le bon usage des benzodiazépines. Il a le devoir d'analyser les ordonnances et d'optimiser les thérapeutiques en s'assurant de la pertinence de chaque prescription.

Membres du jury :

Président : Monsieur Bertrand DECAUDIN, Professeur des universités - Praticien hospitalier, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et biologiques de Lille

Assesseur(s) : Madame Elodie CUVELIER, Assistant hospitalo-universitaire, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et biologiques de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Monsieur Alexandre VAGLIO, Docteur en Pharmacie, Guipry-Messac