Université de Lille Faculté de Pharmaciede Lille
Année Universitaire 2024/2025

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le
Par Mme. DELTOUR Vanessa

« Etat des lieux du mésusage et de la surconsommation des benzodiazépines en ville. »

Membres du jury :

Président : Professeur DINE Thierry, Professeur des Université et Praticien Hospitalier , Laboratoire de Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie Clinique, , Département de Pharmacie, Université de Lille Groupe Hospitalier Loos Haubourdin
Assesseur : Docteur MASSE Morgane, Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier, Laboratoire de Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière, Département de Pharmacie, Université de Lille – CHU de Lille Lille

Membre extérieur : Docteur KARAS Christophe, Pharmacien titulaire, Pharmacie des terrils à Lievin

Université de Lille

Président	Régis BORDET
Premier Vice-président	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-présidente Formation	Corinne ROBACZEWSKI
Vice-président Recherche	Olivier COLOT
Vice-président Ressources Humaine	Jean-Philippe TRICOIT
Directrice Générale des Services	Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen	Dominique LACROIX
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité	Hervé HUBERT
Vice-Doyenne Recherche	Karine FAURE
Vice-Doyen Finances et Patrimoine	Emmanuelle LIPKA
Vice-Doyen International	Vincent DERAMECOURT
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires	Sébastien D'HARANCY
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie	Caroline LANIER
Vice-Doyen Territoire-Partenariats	Thomas MORGENROTH
Vice-Doyen Santé numérique et Communication	Vincent SOBANSKI
Vice-Doyenne Vie de Campus	Anne-Laure BARBOTIN
Vice-Doyen étudiant	Victor HELENA

Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen	Pascal ODOU
Premier Assesseur et Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement	Anne GARAT
Assesseur à la Vie de la Faculté et Assesseur aux Ressources et Personnels	Emmanuelle LIPKA
Responsable de l'Administration et du Pilotage	Cyrille PORTA
Représentant étudiant	Honoré GUISE
Chargé de mission 1er cycle	Philippe GERVOIS
Chargée de mission 2eme cycle	Héloïse HENRY
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche	Nicolas WILLAND
Chargé de mission Relations Internationales	Christophe FURMAN
Chargée de Mission Qualité	Marie-Françoise ODOU
Chargé de mission dossier HCERES	Réjane LESTRELIN

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87

Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85

Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87

Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	

Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BAILLY	Christian	ICPAL	86
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86

M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	
M	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	

Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEAU	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

CYCLE DE VIE DU DOCUMENT

Version	Modifié par	Date	Principales modifications
1.0	VD	03/03/2025	Création
2.0		02/01/2022	Mise à jour
2.1		21/06/2022	Mise à jour
2.2		01/02/2024	Mise à jour
2.3		15/11/2024	Mise à jour

UFR3S-Pharmacie

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

Remerciements

Tout d'abord je tenais à remercier tout particulièrement ma maitre de thèse Madame MASSE Morgane, que ce soit pour les conseils, la correction ainsi que l'encadrement pendant toute la durée de cette rédaction.

Je remercie également Monsieur DINE Thierry d'avoir accepté de présider ma soutenance.

Je remercie également Monsieur KARAS Christophe, pour tout ce qu'il m'a appris depuis 2020 et encore aujourd'hui. De l'encadrement lors de mes différents stages officinaux, de m'avoir laissé l'opportunité de devenir la pharmacienne que je suis et que je continuerais à exercer au sein de cette pharmacie riche de savoir.

Je remercie toute l'équipe de la pharmacie des terrils qui m'a également vu grandir au cours de toutes ces années et les prochaines à venir.

Merci à mes parents qui m'ont permis d'avoir de la régularité, de la rigueur et surtout de m'avoir permis d'effectuer les études que je souhaitais. Merci à eux et à ma sœur Amélie d'avoir supporté mon tempérament au cours de toutes ces années avec des périodes de stress intense pas toujours facile. Mais ils ont toujours répondu présents (lors des trajets en voitures avec mes révisions de sémantique en PACES ou de parasitologie ou encore d'homéopathie …).

Merci à mes amis d'avoir toujours été présentent au cours de toutes ces années. Ma plus vieille amie Laurine qui a toujours cru en moi. Mes copines de fac qui sont de réelles amies aujourd'hui Roxane, Claire, Céline.

Merci à mes copains des Cross'pattes qui m'ont permis de me changer les idées quand j'en avais besoin qui font partis intégralement de mon quotidien et de ma vie aujourd'hui. Merci tout particulièrement à Mégane d'avoir pris le temps de relire toutes mes fautes d'orthographes dans cette thèse (il y avait du travail). Mais aussi de me sortir de ma zone de confort et de me suivre dans mes idées folles de trails, de triathlon, de vélo … ainsi que Tony, Aurore, Suzy, Rémy, Adeline, Stéphanie, Jeff, Julien et tous les autres….

Merci à Xavier qui est entré dans ma vie depuis plus d'un an maintenant et depuis qui m'embête jours et nuits avec cette thèse. Et oui maintenant je pourrais venir faire de la peinture sans que tu me dises « non tu as ta thèse à travailler ». Merci de faire parti de ma vie.

Merci à mon petit chien Harry qui m'accompagne tous les jours de ma vie depuis la 4ème année de pharmacie. Et oui 24h après les partiels de novembre j'étais au refuge et notre histoire à commencer. Depuis tu as tout vécu dans ma vie et tu continueras encore pendant de très longue années. C'est finis Harry les après-midis sur mon ordinateur pour la faculté, c'est promis.

Enfin je me suis intéressée tout particulièrement à ses recommandations à la suite d'un tragique évènement familial. Lors de la perte d'un membre de ma famille l'été entre la première et la terminale. Le médecin traitant de ma grand-mère lui a prescrit du stillnox®. Elle devait le prendre tous les soirs, en tout cas c'est ce qu'elle en avait compris de sa consultation chez son médecin traitant. Heureusement elle n'a pas gardé longtemps son traitement car elle avait beaucoup d'effets résiduels le lendemain matin.

De plus, un autre membre de ma famille a également pris plusieurs benzodiazépines au cours de sa vie. Mon grand-père, atteint de la maladie de Crohn et de problème cardio-vasculaires ainsi que de grosses douleurs. Il a toujours été très anxieux à l'idée qu'il lui arrive quelque chose. Il avait plusieurs ordonnances de plusieurs médecins différents ce qui a fait qu'il s'est retrouvé, à un moment donné, avec du lorazépam, du prazépam et du zolpidem, qu'il prenait quotidiennement. Il gérait ses traitements seuls et ses consultations. Au cours des deux dernières années il a fait énormément de chutes, plus ou moins graves. Certaines de ces blessures ont évolué en ulcère, voire en début d'escarres pour d'autres. A ce moment-là, le remplaçant de son médecin traitant a compris qu'il y avait un problème avec ses traitements et depuis grâce à la coopération entre mon grand-père et le médecin. Ils ont réussi à lui faire arreter ses traitements. Il garde à l'heure d'aujourd'hui uniquement en prise ponctuel le Lysanxia® (prazepam) au besoin. Depuis, les chutes sont quasiment devenues inexistantes.

INTRODUCTION 21

I. LES BENZODIAZEPINES : GENERALITES 21
a. Classes thérapeutiques 21
b. Mécanismes d'action 22
c. Pharmacodynamie 24
d. Effets indésirables 26
e. Lien entre la prise des BZD et la maladie d'Alzheimer 28
f. Contre-indication 29
g. Les anxiolytiques 30
- *Listes des BZD à visée anxiolytiques 30*
- *Indications 30*
- *Règles de prescriptions 31*
- *Les anxiolytiques pendant la grossesse/allaitement 31*

h. Les hypnotiques 32
- *Liste des BZD à visée hypnotiques 32*
- *Indications 32*
- *Règles de prescription 33*

i. Les apparentés aux benzodiazépines 33
- *Liste des apparentés aux BZD 33*
- *Indications 33*
- *Règles de prescriptions 34*

II. LA DEPENDANCE VIS-A-VIS DES BENZODIAZEPINES 34
a. Risque de dépendance 34
b. Comment évaluer cette dépendance ? 36
c. Comment réduire le risque de dépendance face aux BZD ? 37
d. Sevrage 38
- *Arrêt progressif 38*
- *Syndrome de sevrage 40*
- *Effet rebond 40*
- *Risque de rechute 40*

III. LA CONSOMMATION EN FRANCE DES BENZODIAZEPINES 42
a. Recommandations des autorités de Santé : Octobre 2007 (24) 42
- *La prise en charge en ambulatoire, la surveillance lors de l'arrêt 44*

L'OBJECTIF DE CETTE THESE 55

MATERIEL ET METHODES 56

I. LA REGLEMENTATION 56
II. CRITERES D'INCLUSION ET DE NON INCLUSION 56
III. LA MISE EN PLACE DE LA REALISATION DES QUESTIONNAIRES 56

RESULTATS ET DISCUSSION 58

II. LA PLACE DU PHARMACIEN 73
a. Le rôle du pharmacien face à la surconsommation et au mésusage des benzodiazépines en ville 73
b. Levier et difficultés de la mise en place de la déprescription en ville 74

CONCLUSION 76

Liste des figures :

Figure 1 : Mécanisme d'action des benzodizépines (2)
Figure 2 : Structure moléculaire du diazépine (Valium®) (4)
Figure 3 : Echelle Cognitive d'Attachement aux Benzodiazépines 5ECAB) (18)
Figure 4 : Arbre décisionnel dans le cadre de l'arrêt des BZD et des apparentés (20)
Figure 5 : Arbre décisionnel de la prise en charge de l'arrêt des BZD (21)
Figure 6 : Niveaux de consommation des anxiolytiques dans huit pays européens (23)
Figure 7 : Evolution des niveaux de consommation des hypnotiques dans huit pays européens (23)
Figure 8 : Niveaux de consommation des BZD dans huit pays européens entre 2012-2015 (23)
Figure 9 : Evolution des consommations selon l'Assurance Maladie (2012-2015) (23)
Figure 10 : Evolution des différentes molécules entre 2012-2015, selon l'ANSM (23)
Figure 11 : Prévalence selon les différentes molécules en fonction des différentes tranches d'âge (23)
Figure 12 : Répartition de la population inclue dans l'étude qui consomme les BZD
Figure 13 : Répartition de la population qui a utilisé de la médecine alternative en dehors des BZD
Figure 14 : Répartition en pourcentage des molécules à viser anxiolytiques de BZD consommées par les patients
Figure 15 : Répartition en pourcentage des molécules à viser hypnotiques de BZD consommées par les patients
Figure 16 : Répartition des différentes indications de prescriptions des BZD
Figure 17 : Répartition des différentes fréquences de posologies des BZD
Figure 18 : Répartition des différentes durée de prescriptions des BZD
Figure 19 : Répartition de la proportion au résultat du score ECAB
Figure 20 : Présentation du site MEDSTOPPER (30)
Figure 21 : Mise en place d'un exemple avec le zolpidem sur le site MEDSTOPPER (30)

Liste des tableaux :

Tableau 1:Principales caractéristiques pharmacocinétiques du zopiclone et du zolpidem. 34
Tableau 2: les différentes manifestations lors d'un syndrome de sevrage 40
Tableau 3: Résumé des différentes phases dans le syndrome de sevrage selon la HAS (13) 41
Tableau 4: Tableau récapitulatif des données récoltées dans les questionnaires au sujet de la consommation des BZD par les patients inclus dans l'étude. 61
Tableau 5: Tableau récapitulatif des différents scores au sujet du score ECAB 66
Tableau 6: Présentation des différentes approches non-pharmacologiques (25) 69

Liste des abréviations

BZD : benzodiazépine
SNC : Système Nerveux Central
$T_{½}$: temps de demi-vie
GABA : acide gamma-aminobutyrique
BPCO : BronchoPneumopathie Chronique Obstructive
Cl : Chlore
Br : Brome
NO_2 : dioxyde d'azote
CF_3 : trifluorométhyle
EI : effets indésirables
IV : intra-veineuse
CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes
ECAB : Echelle cognitive d'attachempent aux benzodiazépines TCC : Thérapie Comportementale et Cognitive
BMP : Bilan de Médication Partagé
EMA : Agence Européenne des Médicaments
RCP : Résumé Carastéristique du Produit
CPTS : Communauté Professionnel Territorial de Santé
DDJ/1000hab./J : doses définies journalières pour mille habitants par jour

Introduction

Les benzodiazépines (BZD) ont été découvertes dans les années 1930 vers Cracovie lors d'études qui consistaient à découvrir de nouveaux colorants. Dans les années 1955, Lowell Randall a repris les molécules et a réalisé une évaluation pharmacologique et découvra une activité tranquillisante et sédative. La première benzodiazépine découverte est le Librium® (DCI : chlordiazépoxide). En 1960, lors des épreuves de pharmacologie animale du Librium®, ils publieront (1) les actions retrouvées : myorelaxation, réduction de l'irritabilité, stimulation de l'appétit, toxicité minime. Les premières études cliniques (1) commencent en 1957 puis un groupe d'investisseur au Texas font part de leur résultat (1) de l'action de la chlordiazépoxide chez les patients anxieux non psychotiques, ce qui permettra une introduction en médecine en 1961 du Librium®. Les résultats (1) montraient qu'il n'y avait aucune action chez le patient schizophrène mais une action dans la prise en charge de l'épilepsie. Puis au fur et à mesure, les recherches s'intensifient et le Valium® (diazépam) fut découvert, puis le Mogadon® (nitrazépam), le Xanax® (alprazolam) et ainsi de suite au cours des années 60/70 voire 80 (1).

I. Les benzodiazépines : Généralités

a. Classes thérapeutiques

Les BZD sont des médicaments qui agissent au niveau du système nerveux central (SNC). Ils sont prescrits dans plusieurs indications, ils sont utilisés pour leur efficacité symptomatique rapide et leur faible toxicité. En France, chaque BZD doit être prescrite par un médecin. Les BZD vont avoir plusieurs utilisations/ indications :

- Anxiété primitive : anxiété généralisée, angoisse aigue
- Anxiété symptomatique d'un autre trouble : troubles névrotiques, phobie, psychose, dépression
- Troubles de l'adaptation réactionnelle
- Stress post-traumatique
- Les réactions anxieuses du sevrage alcoolique (prédelirium tremens, délirium tremens)
- Propriété myorelaxante : dans le cadre des contractions musculaires importantes que l'on retrouve dans l'état de mal épileptique ou dans le cadre du tétanos.
- Propriété anticonvulsivante dans le cadre de l'épilepsie

- Propriétés sédative et anxiolytique : utilisées dans le cadre de prémédication pour certaines explorations paracliniques ou endoscopiques par exemple

La prise de cette classe de médicaments doit être répartis dans un **temps limité**. C'est pourquoi lors de l'instauration du traitement, le médecin doit établir une **entente thérapeutique** avec le patient. Ce qui consiste d'avoir le consentement du patient vis-à-vis de l'instauration vers l'arrêt futur. Cela permettra une **réévaluation systématique** de la prise de ce traitement avec une justification rationnelle de ce traitement avant toute reconduction de traitement. Et le patient doit comprendre également que lors de **l'arrêt** de ce traitement il faudra une **période de réduction de posologi**e (2).

b. Mécanismes d'action

Les BZD ont des sites de liaisons spécifiques aux BZD qui se situent au niveau du récepteur GABA A (*figure 1*). Le système GABA est l'un des principaux neurotransmetteurs inhibiteurs du SNC. Il s'agit de l'acide gamma-aminobutyrique qui est donc un neurotransmetteur sous forme d'acide aminé (3).
Ce récepteur GABA A est constitué par un canal transmembranaire qui est perméable aux ions chlores dont l'ouverture de celui-ci est régie par le système GABA qui peut être modulé par différentes molécules comme les barbituriques (par exemple : le gardénal et le véronal) mais aussi les BZD.
Lors de la fixation aux sous-unités alpha des récepteurs GABA A/ canal chlore du cortex cérébral, il y aura un changement conformationnel qui facilite la fixation du GABA (modulation allostérique). Cela permet d'augmenter la fréquence de l'ouverture du canal chlore. Le chlore peut donc entrer dans la celule. Et cela génère un potentiel post-synaptique inhibiteur (4).

Le complexe récepteur GABA A/ canal chlore est formé par 5 sous-unités (deux chaînes alpha, deux chaînes beta et une chaîne gamma). Il existe plusieurs sous-types possibles pour chaque chaîne et donc plein de combinaisons possibles. La sous-unité « a » serait porteuse du site de liaison des benzodiazépines.

Il existe deux sous-types de récepteurs centraux appelés BZ1 et BZ2. Les BZ1 sont localisés dans le cortex, le cervelet et l'hippocampe et sont associés au complexe GABA A-canal chlore. Les récepteurs BZ2 se concentrent dans l'hippocampe, le striatum et la moelle

épinière. Ces sites de liaison des BZD sont associés à un hétérodimère de récepteurs couplés aux protéines G : le récepteur GABA B, qui en plus des BZD reconnait le baclofène.

Il a aussi été décrit des sites de fixations « périphériques » des BZD et ils auraient des fonctions associées au métabolisme mitochondrial.

Sur les sites récepteurs BZ1 il y a une activité anxiolytique, sédative et anticonvulsivante. Par contre sur les sites récepteurs BZ2 le résultat sera plutôt d'une action myorelaxante.

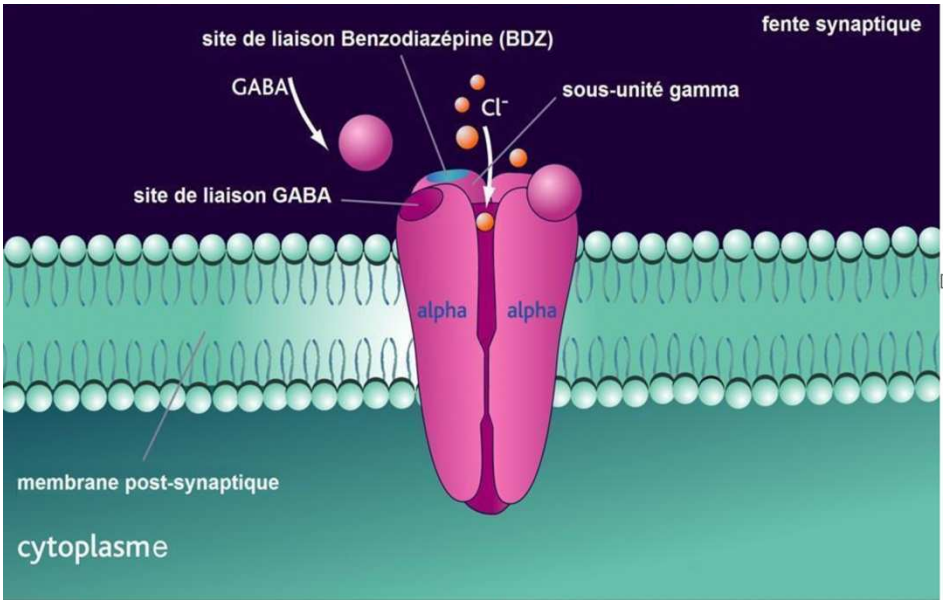


Figure 1: mécanisme d'action des benzodiazépines (2)

Dans la structure moléculaire de la BZD, ce sont des molécules basiques et lipophiles. Elles sont toutes substituées en position 7 (*figure 2*). Cette substitution va permettre de définir leur activité :

- Si c'est un atome de chlore (Cl) ou de brome (Br) : effet **anxiolytique**
- Si c'est un groupementdioxyde d'azote (NO_2) ou trifluorométhyle (CF_3) : effet **hypnotique**

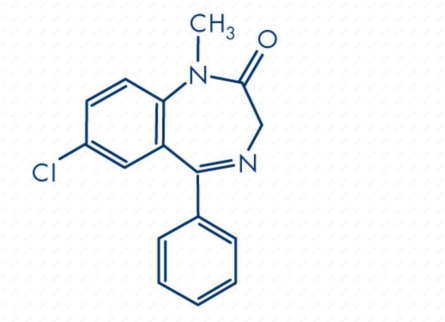


Figure 2 : Structure moléculaire du diazépam (Valium®) (4)

c. Pharmacodynamie

L'action des BZD aura dans tous les cas des actions à la fois myorelaxante, sédative, anticonvulsivante ainsi qu'anxiolytique. En revanche, selon la molécule, l'action sera plus spécifique à certaines actions. Ce qui peut expliquer également l'apparition d'effets latéraux dont l'intensité sera variable selon la molécule.

L'activité **anxiolytique** est réelle et puissante. Elle se traduit par l'amélioration de manifestations psychiques comme des sensations de craintes irraisonnées, des tensions, des états d'alertes et somatiques (hyperactivité neurovégétative). Cette action est très rapide et est vécue comme très confortable et reproductible pour la personne anxieuse.

L'activité **sédative**, provoque un effet de somnolence induite par les BZD et sous-tend leur action hypnotique. L'effet sédative va, en revanche, avoir rapidement une tolérance dans les jours suivant l'utilisation qui va s'atténuer avec le temps. L'effet sédatif est d'autant plus

important que la demi-vie d'élimination du produit est courte. Si une action purement anxiolytique est souhaitée, il faut une BZD avec un temps de demi vie (T ½) long. *A contrario* si une activité uniquement hypnotique est souhaitée il faudra donc une BZD avec un T ½ court.

L'action **amnésiante** est une action bien établie qui n'a pas été découvert initialement. Ce sont les anesthésistes qui ont découvert cette action, ils ont remarqué que lorsque le patient recevait une BZD le jour de son opération, il oubliait son opération. C'est pourquoi les BZD sont également utilisées dans le cadre d'examen clinique pouvant générer des situations d'inconfort ou désagréable (par exemple lors des examens endoscopiques).

L'action **anticonvulsivant** empêche l'apparition et augmente les seuils d'apparition des convulsions cloniques et toniques. Parfois, en cas de sevrage trop rapide il peut y avoir aussi des apparitions de convulsions après une imprégnation chronique à forte dose (syndrome de sevrage).

L'activité **myorelaxante**, les BZD diminuent le tonus des fibres striées, par action centrale. Elles entraînent une inhibition des réflexes polysynaptiques facilitateurs sur les motoneurones contrôlant le tonus musculaire, sans perturber la transmission au niveau neuromusculaire. A forte dose, les BZD entrainent une incoordination motrice qui peut contre-indiquer la conduite automobile ou de machines (en usine). Dans ce cas, de la maladresse, un syndrome cérébelleux ou une ébriosité peuvent apparaitre.

L'effet **orexigène** uniquement documenté chez l'animal à l'heure d'aujourd'hui (2).

L'effet **dépresseurs respiratoires**, peu observé chez le sujet sain mais parfois plus marqué chez les patients insuffisants respiratoires comme la BPCO par exemple (2).

d. Effets indésirables

L'effet indésirable (EI) majoritaire à court terme est **l'effet de somnolence**. C'est un effet secondaire surtout présent au début mais celui-ci va diminuer avec le temps. Il dépend de la dose prescrite ainsi que de la sensibilité individuelle. Chez la personne âgée il faut faire très attention aux effets sédatifs car parfois en cas de surdosage il peut y avoir des symptômes d'ataxie ou des troubles de l'équilibre avec des risques de chutes. Il existe **des effets résiduels diurnes** avec de l'asthénie, de la somnolence, de l'hypovigilance, des sensations ébrieuses, des troubles de l'humeur et desaltérations des fonctions psychomotrices (par exemple : dystonie, trouble de la coordination).

En dehors des effets de somnolence les effets indésirables plus fréquents restent les **troubles de la mémoire** (troubles mnésiques). Ils n'altèrent que certaines formes de mémoires. Les mémoires à court terme, procédurale et sémantique ne sont pas altérées. En revanche, la mémoire épisodique est perturbée notamment celle portant sur l'étape d'acquisition de l'information. Ces altérations peuvent être accentuées chez le sujet âgé et en cas de sédation importante (2). Il s'agit **d'amnésie rétrograde**, ce qui entraîne des oublis qui ont lieu après la prise de la BZD. C'est ce qui peut être utilisé dans la « drogue du violeur ». Les personnes âgées sont également particulièrement sensibles à cet effet. Plusieurs cas qui ont été répertoriés avec des complications médico-légales (problèmes de **soumission médicamenteuse**) de ces amnésies ont été signalés (2).

Des **troubles du comportement** peuvent également être observés. Il existe différents degrés comme l'agitation, la nervosité, les idées délirantes, les hallucinations allant parfois jusqu'à des symptômes de type psychotique comme une désinhibition avec impulsivité, euphorie, irritabilité, qui peut parfois être accompagné d'un comportement violent qui impose parfois l'arrêt du traitement.

Par ailleurs, de plus en plus de **dépendances psychique et physique sont décrites**. Cette dépendance, se caractérise par le fait de ne pas pouvoir se passer des benzodiazépines sans ressentir un malaise, ce qui montre un développement d'une anxiété anticipatoire à la perspective de l'interruption du traitement. Une **tolérance** peut être observée, ce qui peut conduire à une augmentation des doses pour retrouver l'effet escompté. Cet état de manque peut être potentialisé par l'alcool et les opiacés.

Une **potentialisation des effets de l'alcool** peut avoir lieu en cas de consommation concomittante avec les benzodiazépines ayant un risque létal possible en cas d'intoxication aigue. Cependant, il y a rarement d'intoxication grave lié uniquement au médicament en cas de tentative de suicide.

En cas d'intoxication grave au BZD, des EI comme des **dépressions respiratoires centrales** sont observées, surtout lors des administrations des BZD en intraveineux (IV). Pour cela, il existe un antidote le flumazénil.

Parfois des troubles du comportement peuvent apparaitre comme de l'impulsivité, des dépressions à tendance suicidaire, des phénomènes de déréalisation. Ces EI sont principalement observés avec les BZD avec un T ½ courte et si il y a des facteurs favorisants comme l'alcool, la dépression non traitée, les troubles psychiatriques par exemple.

De plus, il y a **une perturbation de l'architecture du sommeil.** Le sommeil est divisé en plusieurs phases il existe le sommeil lent, c'est ce que l'on appelle le sommeil léger. Il va donc séparer la veille et le sommeil, il peut y avoir des épisodes de somnambulisme par exemple. Puis il y a le sommeil paradoxal qui lui est propice aux rêves qui auront tendances à être plus intense. Les BZD, peuvent avoir un impact sur le sommeil paradoxal en le diminuant, le sommeil est donc moins réparateur (5).

Enfin des **syndromes de sevrage** peuvent apparaitre en cas d'arrêt brutal comme l'anxiété, de l'insomnie, de l'irritabilité et autres … Et également un **risque d'effet rebond** lors de l'arrêt du traitement qui peut induire une exacerbation des symptômes pendant 1 à 2 jours.

Au long cours les BZD peuvent provoquer des troubles mnésiques, une diminution des réflexes et de la concentration, des risques de dépendance et des risques de chutes.

e. Lien entre la prise des BZD et la maladie d'Alzheimer

Un lien entre la prise des BZD et le risque de démence serait probable dans la maladie d'Alzheimer après 65 ans. Cette étude a été mené en 2012 sur une cohorte de français, le résultat montre que 50% d'entre eux ; ont plus de risque de développer une démence contrairement à ceux qui ne consomment pas de BZD (6).

Les recherches ne prouvent en aucun cas le lien de cause à effet. En revanche, ils viennent alerter sur les risques de ces médicaments. Ils veulent sensibiliser et promouvoir le respect des bonnes pratiques associées à leur utilisation telles que des prescriptions qui sont justifiées et de courte durée (7).

Une étude cas-témoins a été réalisé (8) dont l'objectif est d'établir un lien entre le risque d'apparition de la maladie d'Alzheimer et l'exposition aux BZD. Cette étude a été mené sur la base de données du régime d'assurance maladie du Québec. A la fin de cette étude (8) aucun lien de causalité entre la prise de BZD et l'apparition de la pathologie de l'Alzheimer n'a été établi. La conclusion est que certains patients avaient une pathologie d'Alzheimer, mais il n'était pas possible de déterminer si'ils avaient déjà des prédispositions à la démence ou si ce sont les doses cumulatives des BZD qui ont déclenché la maladie.

De plus dans le Vidal (9), il mentionne que l'ANSM n'est pas en mesure de confirmer le risque de causalité entre la prise prolongée de BZD et l'apparition de pathologie d'Alzheimer. Mais elle continue de renforcer le fait de diminuer considérablement la consommation des BZD dans les années à venir afin de prévenir les risques du BZD au longs cours.

f. Contre-indication

Il existe plusieurs contre-indication quant à l'utilisation des BZD :

- La **myasthénie** :

Les BZD ont une activité myorelaxante, c'est pourquoi dans le cadre d'une maladie avec une faiblesse neuromusculaire, Les BZD peuvent aggraver la pathologie.

- Les **décompensations respiratoires graves/ insuffisance respiratoires sévère** :

Chaque susbtance sédative n'est pas indiquée car elle va inhiber le centre respiratoire et perturber les mécanismes de rétrocontrôle. Surtout si les BZD sont pris de façon concomitante avec d'autres dépresseurs nerveux central (alcool, opioides).

- **Syndrome d'apnée du sommeil :**

En cas de sédation profonde il peut y avoir une aggravation du syndrome d'apnée du sommeil et de ce fait les BZD vont augmenter le risque cardiovasculaire qui en découle(10).

- **Insuffisance hépatique sévère :**

Les BZD sont métabolisés par le foie grâce aux mécanismes des cytochromes P450 (CYP 3A4, CYP 2C19, CYP 2B6). Cette métabolisation peut créer des métabolites actifs ou inactifs selon les molécules(11).

Dans les molécules qui vont se transformer en métabolites actifs comme le diazépam il peut y avoir une accumulation dans l'organisme de celui-ci surtout chez la personne âgée ou l'insuffisant hépatique. Du fait de l'accumulation des BZD, il est donc possible d'augmenter le risque d'effets secondaires.

Pour les BZD avec des métabolites actifs, il a le diazépam qui se transforme en desmethyldiazepam, qui est le métabolite actif. C'est lors de l'hydroxylation du diazepam que l'activité de celui-ci s'enclenche. Par contre si jamais il y avait une accumulation du métabolite actif dans la circulation dans ce cas il peut y avoir un risque de sédation excessive, des troubles cognitifs ou une dépression respiratoire. En molécule régulièrement utilisé il y a également le clorazépate (Tranxène®) qui se métabolise en nordiazépam, celui-ci a une demi-vie très longue de plus de 50 heures. Il existe donc également un risque accru d'accumulation dans le cas d'une insuffisance hépatique. Les autres molécules qui ont également des métabolites actifs sont des BZD plus utilisés de nos jours, comme le Librium®, le flurazepam (11).

- **Détérioration intellectuelle** (états de démence même débutants). La prise de BZD risque d'aggraver considérablement la symptomatologie déficitaire voir induire des pseudo-démences

- **Abaisse du seuil épileptogène :**

  C'est uniquement dans un seul cadre qui est le sevrage brutal d'alcool ou de benzodiazépines. Ce syndrome de sevrage peut inclure des convulsions car l'inhibition du système nerveux est réduit.

Associations déconseillées : Les BZD vont passer la barrière foeto-placentaire et ils vont également passer dans le lait maternel. Il faudra donc prendre de grande précaution lors de la prescription de ces médicaments pendant cette période (4).

g. Les anxiolytiques

- ***Listes des BZD à visée anxiolytiques***

La liste des BZD qui ont une action anxiolytique (4) ***est reprise ci-dessous***:

Alprazolam (xanax®)
Bromazepam (lexomil®)
Clobazam (urbanyl®)
Clorazépate (tranxène®)
Clotiazépam (veratran®)
Loflézépate (victan®)
Lorazépam (temesta®)
Nordazépam (nordaz®)
Oxazépam (seresta®)
Prazépam (lysanxia®)

- ***Indications***

Les anxiolytiques sont utilisés lors des manifestations sévères et/ ou invalidantes ponctuellement et en 2ème intention après échec des antidépresseurs. Ces molécules seront prescrites dans les états névrotiques ou en cas d'intoxication alcoolique en prévention des déliriums tremens. C'est le cas du diazépam (Valium®), par exemple.

- ***Règles de prescriptions***

Les anxiolytiques relèvent des règles de dispensation qui sont les règles des médicaments de la liste I des substances vénéneuses auxquelles s'ajoutent une durée de prescription limitée à **12 semaines**.

- La première délivrance a lieu si la présentation de l'ordonnance s'effectue dans les moins de 3 mois.
- Lors de la délivrance la quantité de ne doit pas excéder 4 semaines.
- L'ordonnance devient caduque un an après sa date de rédaction.
- Le renouvellement exceptionnel n'est pas possible pour cette classe thérapeutique, ni le dépannage au comptoir.

Lors de la dispensation, le pharmacien doit apposer plusieurs mentions : le tampon de la pharmacie (avec le nom de l'officine, l'adresse et les coordonnées de l'officine), le numéro d'enregistrement à l'ordonnancier, la date d'exécution, le nom de la spécialité délivrée et la quantité délivrée (9).

- ***Les anxiolytiques pendant la grossesse/allaitement***

D'après le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) (12), la prescription d'un anxiolytique ne doit pas être banalisée pendant la grossesse et l'allaitement. Avant celle-ci, il faudra envisager toutes les autres possibilités, y compris les posssibilités non médicamenteuses. Si l'anxiolytique est indispensable les professionnels de santé devront choisir la posologie minimum efficace avec une durée de traitement la plus courte possible et ils éviteront l'association de plusieurs BZD.

L'utilisation de l'oxazépam (Seresta®) sera à privilégier, les données sont très nombreuses et rassurantes. De plus son profil pharmacologique limite son accumulation fœtale lors de la prise répétée. Sa durée d'action est courte, de plus il n'y a pas de métabolite actif retrouvé.

Si l'oxazépam ne convient pas dans ce cas il faudra choisir une BZD à action anxiolytique longue comme le clorazépate (Tranxène®), le diazépam (Valium®), le nordazépam (Nordaz®) ou encore le prazépam (Lysanxia®). Le choix des BZD se fait uniquement par l'historique et le retour sur l'utilisation des BZD chez la femme enceinte et/ou allaitante.

Si un anxiolytique est poursuivi jusqu'à l'accouchement, il faut en informer les professionnels de santé qui prendront en charge la maman, pour qu'ils puissent surveiller les signes d'imprégnation neonatale et/ou parfois un risque de syndrome de sevrage chez le nouveau-né (13). Le plus souvent, si les BZD sont poursuivies tout au long de la grossesse jusqu'au moment de l'accouchement, Il est possible de voir apparaitre de la sédation chez le nouveau-né. Pour cela, l'enfant aura un suivi à long terme, même si aucun élément inquiétant n'a été répertorié à ce jour. Le neurodéveloppement de l'enfant sera surveillé compte tenu de l'activité des BZD sur le système nerveux central (14).

Pendant l'allaitement, il est préférable d'utiliser l'oxazépam (Seresta®) également si possible dans la limite de 10 mg trois fois par jour et pour une durée la plus courte possible. En revanche, il conviendra de réévaluer la poursuite de l'allaitement si l'enfant présente des signes de sédation comme : somnolence, mauvaise prise de poids liée à des troubles de succion (15)...

h. Les hypnotiques

- ***Liste des BZD à visée hypnotiques***

Les BZD à visée hypnotiques sont listées ci-dessous (4) :
Estrazolam (nucalon®)
Flunitrazépam (rohypnol®)
Lormétazépam (nuctalon®)
Loprazolam (havlane®)
Nitrazépam (mogadon®)
Témazépam (normison®)
Triazolam (Halcion®)

- ***Indications***

Les hypnotiques modifient les paramètres du sommeil qui vont se caractériser par une diminution du temps d'endormissement et des réveils nocturnes.

- ***Règles de prescription***

Les hypnotiques relèvent des règles de dispensation des médicaments de la liste I des substances vénéneuses auxquelles s'ajoutent une durée de prescription limitée à **4 semaines**.

- La première délivrance a lieu si la présentation de l'ordonnance s'effectue dans les moins de 3 mois.
- Lors de la délivrance la quantité de ne doit pas excéder 4 semaines.
- L'ordonnance devient caduque un an après sa date d'établissement.
- Il n'y aucun renouvellement possible, ni de délivrance par procédure exceptionnelle.

Lors de la dispensation, le pharmacien doit apposer plusieurs mentions : le timbre de la pharmacie (avec le nom de l'officine, l'adresse et les coordonnées de l'officine), le numéro d'enregistrement à l'ordonnancier, la date d'exécution, le nom de la spécialité délivrée et la quantité délivrée (9).

i. Les apparentés aux benzodiazépines

- ***Liste des apparentés aux BZD***

Dans cette thèse nous nous intéressons également aux hyptoniques apparentés aux benzodiazépines car ils n'ont pas la même structure chimique mais ils ont des mécanismes d'action et des effets qui sont très proches.

Les apparentés aux BZD sont le Zopiclone (Imovane®) et le Zolpidem (Stillnox®) (*tableau 1*).

- ***Indications***

Le **Zopiclone** (Imovane®) diminue le temps d'endormissement mais il permet en parallèle d'augmenter la durée totale du sommeil (augmention du sommeil lent) mais *a contrario,* il n'y a pas de modification du sommeil paradoxal. Il va, entre autre, aider lorsque le patient se plaint de réveils nocturnes.

Le **Zolpidem** (Stillnox®) va permettre une diminution du temps d'endormissement et une augmentation de la durée totale du sommeil. De plus, il y a moins d'effets résiduels par rapport au Zopiclone.

Molécules	Tmax (heure)	Demi-vie (heure)	Métabolite actif
Zopiclone	0,5-1,5	3,5-6,0	Oui
Zolpidem	0,5-3	2,4	Non

Tableau 1:Principales caractéristiques pharmacocinétiques du zopiclone et du zolpidem.

- ***Règles de prescriptions***

Le ***Zopiclone*** est soumis aux même règles de dispensation et de prescription que les hypnotiques (vu précédemment).

Le ***Zolpidem*** est un médicament qui est considéré comme un assimilé stupéfiant, il est donc soumis a des réglementations particulières applicables aux médicaments figurant sur la liste des stupéfiants. Il ne peut être prescrit que pour **une durée maximale de 28 jours**. L'ordonnance peut être rédigée par tout prescripteur et l'ordonnance doit être présentée dans les 3 mois qui suivent la date de rédaction d'ordonnance. Il n'y a pas de délai de carence de 72 heures comme avec les stupéfiants. En revanche, le Zolpidem doit être prescrit sur une **ordonnance sécurisée depuis le 10 avril 2017(16)**.

Il n'existe aucun renouvellement possible que ce soit pour le zopiclone ainsi que pour le zolpidem (10).

II. La dépendance vis-à-vis des benzodiazépines

a. Risque de dépendance

La prise prolongée expose le patient à un risque de dépendance à l'utilisation de doses thérapeutiques (17).
Ces molécules sont manifestement surconsommées, en paticulier par des patients qui présentent un risque accru de développer des addictions, notamment en cas d'antécédents d'abus de substances toxiques ou de médicaments(18).

Tout d'abord, la **dépendance** résulte d'un phénomène physiologique qui conduit à consommer à nouveau pour ne pas subir un syndrome de sevrage (état de manque) s'il y avait un arrêt brutal du médicament.

- **Dépendance psychologique** : la personne à la fausse conviction que le médicament est bénéfique et lui permet de se sentir bien.
- **Dépendance physique** : symptôme physique de sevrage à l'arrêt du traitement.

Ces dépendances peuvent conduire à une **addiction aux substances psychoactives** qui quant à elle est définie par une incapacité à contrôler sa consommation en ayant conscience des effets néfastes (trouble du comportement).

Des facteurs de risques (17) qui favorisent la dépendance aux benzodiazépines ont été identifiés :

- Durée de traitement supérieur à 3 mois
- Prise de forte dose de benzodiazépine (soit de posologies élevées et en augmentant au fur et à mesure)
- Personnalité du sujet : névrotique sujet présentant d'autres conduites addictives alcooliques, médicamenteuses ou produits illicites.

Certaines substances comme les benzodiazépines vont agir sur le système de récompense au niveau cérébral. L'activation de ce système de récompense va entrainer une libération de dopamine, ce qui explique cette sensation de plaisir. Cette action positive va être mise en mémoire, ainsi l'individu voudra reproduire cet effet plus tard afin de reproduire cette sensation de plaisir.

Dans le cadre des benzodiazépines, le médicament en lui-même ne provoque pas d'addiction. C'est plutôt l'accumulation de trois facteurs qui peuvent favoriser l'apparition de cette maladie qu'est l'addiction.

3 composants : **INDIVIDU (ou comportement) + SUBSTANCE + ENVIRONNEMENT**

1) Facteur individuel

Il existe une vulnérabilité génétique qui peut ou non prédisposer l'apparition d'une addiction. Les traits de personnalités vont également plus ou moins favoriser certains

comportements, comme exemple : la recherche de sensation fortes, l'impulsivité, une humeur négative ou une mauvaise représentation de soi-même.

2) La substance

Les modalités de consommation sont la quantité, la fréquence, la durée et le mode de consommation et également le pouvoir addictogène de la substance consommée.

3) Facteurs environnementaux

Une pratique addictive peut aussi découler de facteurs liés à l'environnement dans lequel évolue l'individu. Un contexte social et familial difficile par exemple ou une disponibilité aisée du produits addictifs facilite l'entrée dans une addiction.

b. Comment évaluer cette dépendance ?

La **Haute Autorité de Santé** (HAS) a proposé une échelle de repérage des patients dépendants : *l'Echelle Cognitive d'Attachement Aux Benzodiazépines* (ECAB, *figure 3*). Elle est constituée de 10 items cotés par 1 ou 0. Le score totale du questionnaire est la somme de tous les items différents. Un score > ou = à 6 permet de différencier les patients dépendants, des patients non dépendants. Ce score à une sensibilité de 94% et une spécificité de 81%(19).

Cette échelle a fait l'objet d'une étude de l'Université de Médecine de Paris Descartes qui permettait de repérer des patients dépendants. Cela a permis de montrer l'impact de la connaissance et de l'utilisation de l'ECAB sur les propositions de sevrage des médecins généralistes vis-à-vis des patients de 65 ans et plus. Les patients inclus vivaient en Ile de France, avaient plus de 65 ans avec une consommation de benzodiazépine de plus de 3 mois. Ils ont pu remarquer que finalement la connaissance ou non de l'échelle ne modifiait pas le comportement des médecins vis-à-vis du sevrage. En revanche, pour ceux qu'ils ne la connaissaient pas ils ont réussi pour 60% des patients avec une benzodiazépine à mettre en place un sevrage. Ils mentionnent que cette échelle est facile et rapide pour les patients (20).

Échelle ECAB

Échelle cognitive d'attachement aux benzodiazépines
(attribuer 1 point en cas de réponse « vrai »,
sauf question 10 = 1 point en cas de réponse « faux »)

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

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

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

Nom du médicament concerné : .....

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

Figure 3: Echelle Cognitive d'Attachement Aux Benzodiazépines (ECAB) (18)

c. Comment réduire le risque de dépendance face aux BZD ?

Il est donc important, d'essayer de réduire le risque de dépendance face aux BZD. C'est pourquoi il est conseillé de ne pas prescrire un anxiolytique plus de 3 mois et de pratiquer une diminution progressive de la posologie sur plusieurs jours/semaines afin d'éviter ce type d'incident(21).

Il faut un suivi du patient régulier qui reposera sur l'interrogatoire et permettra de déceler :

- ➔ L'apparition de l'effet recherché avec la disparition de l'anxiété, ne peut être évaluée qu'après avoir vérifié l'observance du traitement.
- ➔ L'apparition des effets indésirables : somnolence, la notion d'une amnésie. Ce qui va permettre une réévaluation de la posologie.
- ➔ L'estimation de la justification de la poursuite du traitement ou non.

Si jamais le traitement n'est pas efficace et que l'anxiété est toujours présente alors éventuellement la posologie pourrait être à nouveau augmentée (sans dépasser la dose maximale selon chaque molécule) sinon le recours à une molécule plus puissante pourra être envisagé. En aucun cas l'association de deux médicaments anxiolytiques ne saurait être justifiée.

La durée du traitement doit être limitée au strict minimum nécessaire et la poursuite de celui-ci doit être justifié lors de la réévaluation.

d. Sevrage

- ***Arrêt progressif***

Les recommandations de la HAS au sujet de l'arrêt des BZD et du risque de sevrage sont : (22)

- **Si des signes sans gravité surviennent** lors de la phase de décroissance des BZD ou médicaments apparentés. Il est recommandé de revenir au palier posologique antérieur puis le prescripteur viendra réduire les dosages plus progressivement plus tard.
- **Si des signes sans gravité surviennent après l'arrêt complet des BZD** ou apparentés, il est recommandé de *ne surtout pas reprendre de traitement*. Mais plutôt de venir informer et apporter un soutien psychologique jusqu'à la disparition des symptômes qui pouvaient faire suite à la fin d'une période de sevrage ou d'effet rebond.
- **Si des signes plus sévères apparaissent ou persistent**, une réévaluation du diagnostic s'impose nécessitant une pris en charge spécifique afin d'établir un diagnostic précis.
- **Si le patient a des symptômes graves de syndrome de sevrage** comme la confusion, des hallucinations, des troubles de la vigilance, des convulsions ou un coma par exemple. Le patient devra se faire hospitaliser et il bénéficiera d'un traitement symptomatique selon les signes de sevrages qui apparaissent.

Il existe plusieurs facteurs qui peuvent être responsables de la sévérité du syndrome de sevrage :

- ➔ La rapidité de la diminution posologique
- ➔ La consommation élevée de BZD
- ➔ La demi-vie courte d'éliminitation du médicament
- ➔ L'existence d'une anxiété importante au début de l'arrêt
- ➔ L'existence d'une dépression associée

La surconsommation régulière d'alcool (> 3 verres/ jour pour un homme et >2 verres/jour pour les femmes) ou de substances psychoactives.

Pour réduire la gravité du syndrome de sevrage, il est recommandé de :

- **Rechercher une dépression ou des troubles anxieux** avant d'entreprendre l'arrêt
- **Diminuer progressivement les doses**
- **Identifier les facteurs de risques potentiels** qui nécessiteraientt une mesure de surveillance renforcée chez certains patients

Peu importe la stratégie ou le contexte de l'arrêt dans tous les cas que ce soit en ambulatoire ou à l'hôpital, **l'arrêt** doit toujours se faire sur une durée de **quelques semaines** à **plusieurs mois (22).** Il sera alors proposé aux patients de tenir un calendrier de décroissance des posologies, accompagné d'un relevé des symptômes inhabituels qui pourraient être liés à cette décroissance, afin d'identifier tout risque d'apparition de syndrome de sevrage.

En ambulatoire, il peut être proposé de diminuer de 25% la posologie du traitement habituel ou moins si il y a des facteurs complémentaires qui pourraient complexifier cet arrêt. L'arrêt dans un contexte hospitalier doit rester exceptionnel, dans le cas ou il y a une prise en charge spécialisé ou si le médecin traitant souhaite un avis spécialisé avec l'accord du patient. Dans ce cas présent, il y aura un suivi en ville qui sera indispensable (22).

- ***Syndrome de sevrage***

Tout consommateur chronique de BZD peut se retrouver dans un état de sevrage qui peut être dû à un arrêt accidentel ou non de façon brutal (par exemple : un oubli, une hospitalisation, etc...) (*tableau 2*).

Manifestations	Symptômes
Manifestations psychiatriques	Troubles du sommeil, irritabilité, anxiété, tension, agitation, difficultés de concentration, troubles de la perception, attaque de panique, réactions psychotiques, dysphorie
Manifestations neuromusculaires	Tremblements, mouvements involontaires, douleurs musculaires, fasciculations, convulsions
Manifestations neurovégétatives	Rougeur cutanée, transpiration, nausées, céphalées, vertiges, palpitations, constipation
Manifestations neurosensorielles	Photophobie, paresthésies, dysgueusie (goût métallique, hallucinations visuelles, vision voilée)

Tableau 2: les différentes manifestations lors d'un syndrome de sevrage

- ***Effet rebond***

C'est la phase la plus précoce, celle ou apparaisse les symptômes initiaux qui sont qualitativement identiques à ceux présents avant le traitement, mais avec une intensité accrue. Le délai d'apparition est généralement rapide (mais varie avec la demi-vie du médicament). Il concerne aussi bien l'insomnie et l'anxiété. La symptomatologie est souvent transitoire et s'atténue en 3 à 4 jours.

- ***Risque de rechute***

Lors d'un arrêt des BZD il faut toujours prendre en compte que le consommateur peut-être exposé à un syndrome de sevrage, un risque de rebond ou à une rechute. C'est pourquoi peu importe la dépendance physique et/ou mentale il faut toujours un arrêt progressif.

Le ministère de la santé et de la prévention a publié en 2016 (23) une aide pour les professionnels de santé en expliquant les conduites à tenir selon les différents risquent que le patient pourrait avoir ou non (*tableau 3*).

	DEFINITION	SYMPTOMES	DELAI D'APPARITION ET EVOLUTION
Syndrome de sevrage	Apparition de signes nouveaux dus à l'arrêt ou la diminution de la prise.	Signes généraux fréquents : anxiété, insomnie, céphalées. Signes plus spécifiques : confusion, hallucination. Plus rarement : troubles de la vigilance, convulsions, incoordination motrice, coma.	Apparition possible pendant la réduction de posologie pouvant durer jusqu'à quelques jours après la dernière prise. Atténuation progressive.
Effet rebond	Réapparition de signes cliniques antérieurs au traitement dont l'intensité est augmentée.	Le plus souvent : anxiété et insomnie.	Apparition quelques heures à quelques jours après la dernière prise. Atténuation progressive (1 à 3 semaines)
Rechute	Réapparition de signes cliniques antérieurs au traitement.	Anxiété, insomnie, attaques de panique, phobies, etc.	Apparition plusieurs jours à plusieurs semaines après la dernière prise.

Tableau 3: Résumé des différentes phases dans le syndrome de sevrage selon la HAS (13)

III. La consommation en France des benzodiazépines

a. Recommandations des autorités de Santé : Octobre 2007 (24)

Les autorités de santé françaises suivent de très près l'utilisation des BZD afin de développer des mesures permettant de limiter leur utilisation. C'est pourquoi, en octobre 2007, dans le cadre du programme « **Prescription médicamenteuse chez le sujet âgé** » (*PMSA*) des avis ont été réalisés. Les patients concernés étaient des personnes de plus de 65 ans qui ont reçu pendant au moins 30 jours des benzodiazépines. Ce sont des patients qui sont souvent polypathologiques donc avec un risque iatrogénique très important.

Les principes généraux de la prescription des benzodiazépines sont les suivants :

- Dès l'instauration du traitement le prescripteur doit mentionner au patient que celui-ci n'est **pas un traitement au long cours**.
- Toute demande de renouvellement doit faire preuve d'une **interrogation** sur la mise en place de **l'arrêt du traitement**.
- Il est recommandé chez le sujet âgé de proposer un **arrêt du traitement dés que le traitement dure plus de 30 jours.**

Le médecin lors de l'arrêt doit évaluer le risque « d'attachement » du patient aux BZD et aussi des attentes du patient. Pour cette évaluation on peut se baser sur une échelle qui regroupent plusieurs items ECAB .

Selon leur étude, l'arrêt des BZD chez le patient âgé de façon progressive et encadré par les professionnels de santé permet aux patients de garder ou de diminuer le risque de perte des fonctions cognitives.

→ **La difficulté de l'arrêt des BZD** :

- **Risques de syndrome de sevrage plus sévère à l'arrêt** ce qui peut induire une reprise du traitement parfois même avec une posologie plus fréquente. C'est surtout le cas pour tous les patients avec des posologies élevées et qui en prennent depuis longtemps.

- La prise de plusieurs **médicaments psychotropes** en même temps ou la **consommation d'alcool** avant l'arrêt du traitement rend l'arrêt plus compliqué ou augmentent le risque de reprise des BZD.
- La **clinique du patient** peut aussi mettre en péril l'arrêt des BZD. Par exemple si le patient est atteint d'insomnie sévère ou d'une détresse psychologique. Il faut d'abord prendre en compte la clinique et la prendre en charge avant de vouloir arrêter la BZD car cela peut permettre d'augmenter les chances d'abstinences.

La HAS a mis en place un organigramme qui explique la démarche à suivre (*figure 4*).

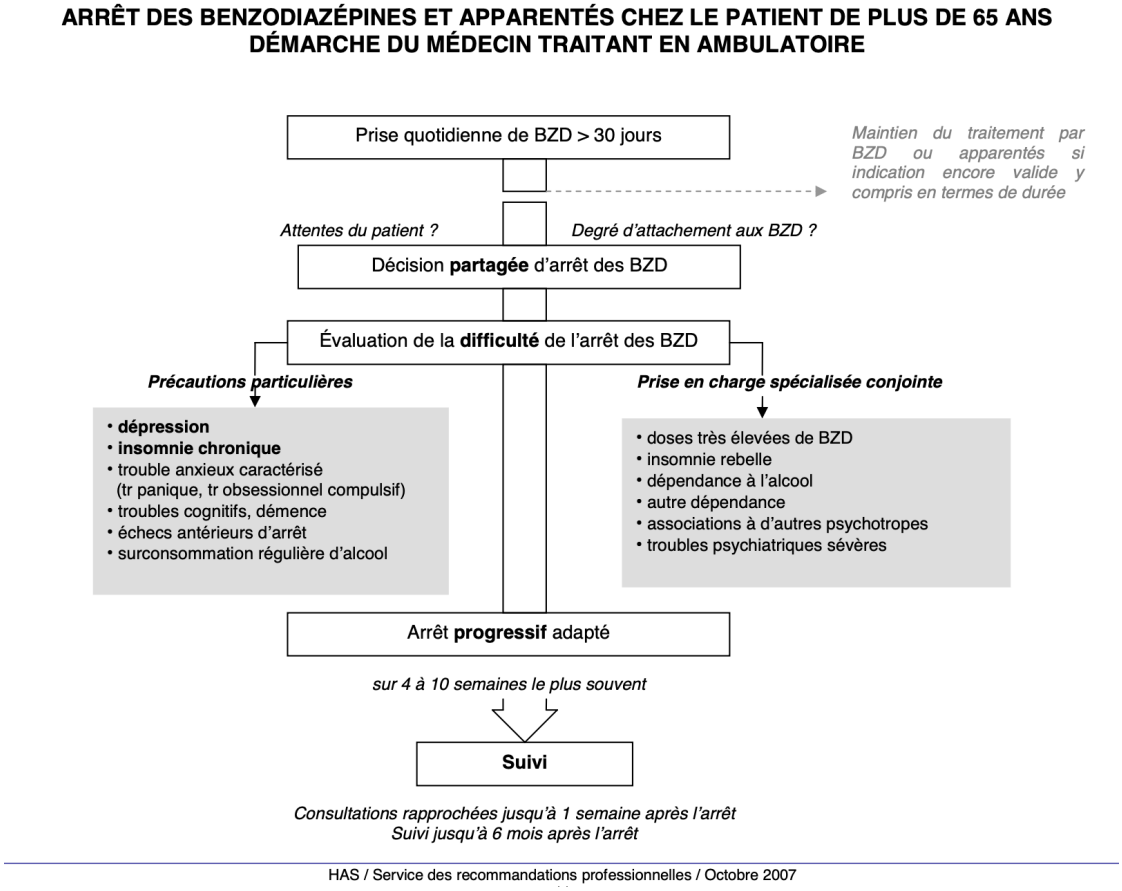


Figure 4 : Arbre décisionnel dans le cadre de l'arrêt des BZD et des apparentés (20)

Dans les recommandations de 2015 (22), la HAS pose le problème de la remise en question de l'organigramme de 2007. La conclusion est que l'on peut toujours mettre en application les recommandations de 2007 et qu'il est toujours en adéquation avec les stratégies d'arrêt des BZD surtout chez la personne âgée en ambulatoire.

La stratégie d'arrêt inclut donc les étapes suivantes :

- L'information du patient sur les effets délétères d'une consommation chronique ainsi qu'une proposition d'aide quant à l'arrêt du traitement ;
- L'évaluation de la dépendance et du type de consommation ;
- La planification et mise en place de l'arrêt progressif ;
- La surveillance et la prise en charge des symptômes de sevrage ;
- L'aide, l'information, le soutien, le suivi de l'arrêt.

b. La difficulté de la déprescription

Plusieurs facteurs peuvent mettre en difficulté la déprescription des BZD.

- ***La prise en charge en ambulatoire, la surveillance lors de l'arrêt***

Afin de pouvoir mettre en place l'arrêt d'une BZD, il est indispensable d'avoir un accompagnement régulier. En ville, l'arrêt se fait régulièrement par le médecin traitant. La problématique qui se pose à l'heure actuelle reste la difficulté d'accès aux soins. En effet, les médecins traitants sur le territoire sont peu nombreux. C'est pourquoi, les patients ont des rendez-vous éloignés entre chaque consultation et il peut en découler un échec thérapeutique. Par ailleurs en dehors de la difficulté d'accès au soin il y a toujours aussi une part d'échec du côté patient également.

Lors de cette consultation de suivi, plusieurs notions sont retrouvées, telles que :

- L'analyse des symptômes liés à l'arrêt.
- L'évaluation de l'adhésion au protocole d'arrêt.
- La réponse aux questions du patient et l'encourager dans cette procédure.
- La recherche d'une augmentation de la consommation comme le tabac ou d'alcool (voir d'autres substances psychoactives).

Le médecin peut proposer un accompagnement psychologique de soutien par le médecin traitant lui-même ou d'autres professionnels de santé. Mais encore une fois, cette étape peut prendre du temps et peut mettre en difficulté la prise en charge à cause du contexte médical actuel.

Une fois l'arrêt effectué il est recommandé selon la HAS de faire une nouvelle consultation au cours des 3 à 7 jours après la dernière prise ce qui permet d'évaluer les symptômes liés à l'arrêt (24). Le risque de rebond est présent jusqu'au 6 mois suivant l'arrêt complet des BZD (24).

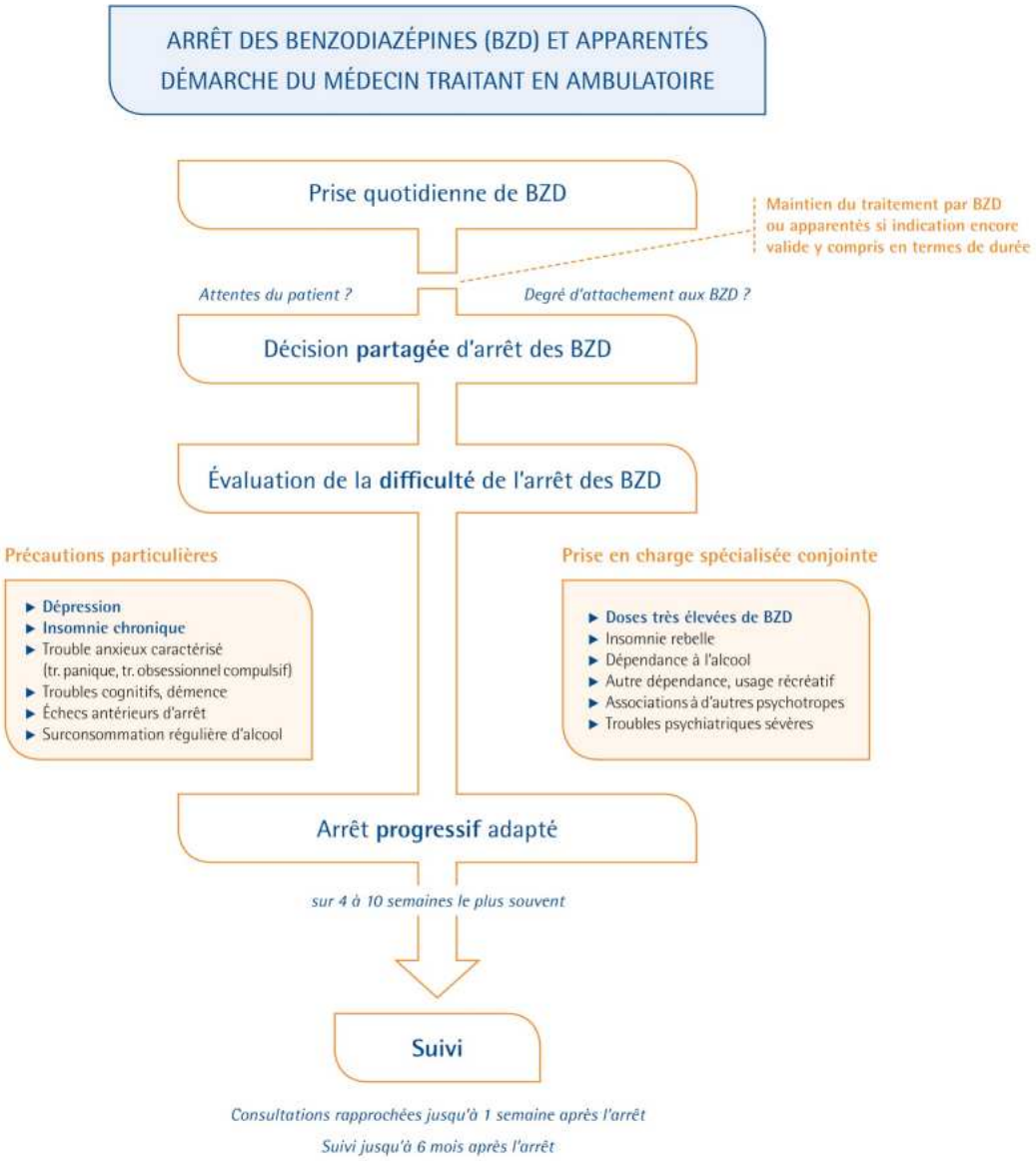


Figure 5 : Arbre décisionnel de la prise en charge de l'arrêt des BZD (21)

En dehors de ce qu'il était déjà connu des recommandations de 2007 vu précédemment, ils vont plus accentué l'aspect sur l'évaluation de la dépendance aux BZD dans les recommandations de 2015 (*figure 5*)(21). Grâce à l'échelle ECAB (échelle cognitive d'attachement aux benzodiazépines), il est possible de voir le risque « d'attachement » du patient face à son traitement. Ils vont proposer également de tenir un agenda du sommeil, par exemple pour les hypnotiques, et de notifier également la phase de décroissance. Il y a donc

plus d'outils pour la prise en charge globale de la démarche d'arrêt du traitement à base de BZD.

c. Etats des lieux de la consommation des benzodiazépines en France : AVRIL 2017 (25)

Depuis les années 2000 jusqu'en 2012, la consommation des BZD et apparentés diminue. Toutefois, la consommation reste quand même élevée :

- Un français sur 5 en consomme chaque année.
- Pour les patients sous traitement la durée d'exposition était trop longue et concernait un trop grand nombre de patients.

Puis en **2014**, il y a une actualisation du rapport qui montre à nouveau une progression des anxiolytiques et des hypnotiques. En parallèle, une baisse des BZD à visée myorelaxante et des anticonvulsivants est observée. Les conclusions de ce rapport étaient que:

- Alprazolam, zolpidem, bromazépam étaient les plus consommées.
- 90% des prescriptions proviennent des médecins généralistes.
- **Les femmes en consomment plus que les hommes**.
- Une durée de consommation trop longue, pendant plusieurs années sans interruption.

Ce rapport de **2017** se base sur un état des lieux de consommation des BZD jusqu'en 2015 inclus.

- En 2015 la France se situe au 2ème rang de la consommation de BZD en Europe.
- Les données de vente en ville en France sont :
    - 64,6 millions de boîtes d'anxiolytiques contre 64,9 millions en 2010.
    - 46,1 millions de boîtes d'hypnotiques contre 48,2 millions en 2010.
    - L'initiation des traitements est réalisée à 82 % par des médecins généralistes.

L'ANSM a évalué les risques liés à l'usage des BZD : (25)

- **Sur les affections du système nerveux** on remarque environ 23% des EI graves comme les somnolences, les comas, les convulsions et à fréquence plus faible des amnésies.
- **Il y a aussi des risques d'affections psychiatriques**, évalué à un pourcentage de 12% des EI graves pour les anxiolytiques et de 17% pour les hypnotiques majoritairement des états confusionnels.
- **Les risques de chutes** se retrouvent surtout chez la personne âgée. Selon l'assurance maladie, il y a un risque de révision prothétique plus important chez une personne âgée avec une prothèse de hanche et une consommation des BZD (relation dose-effet).

- Pour le moment, **l'agence européenne des médicaments (EMA) n'établit aucun lien** entre **le risque de démence** et la prise concomitante des BZD.
- **Il existe aussi des altérations des capacités de conduite** ; des études internationales ont montré qu'il y avait une augmentation de 60 à 80% du risque d'accident, qui est multiplié par 8 s'il y a une prise concomitante d'alcool. C'est pourquoi en 2005, une classification des substances actives susceptibles d'altérer les capacités à conduire un véhicule. Il a été mis en place sous forme d'un pictogramme indiquant le niveau de risque apposé sur le conditionnement externe des médicaments. L'ANSM a donc proposé un pictogramme de niveau 3 pour l'ensemble de la classe des BZD et apparentés (25).
- **Les BZD pendant la grossesse,** aucun aspect malformatif n'a été répertorié pendant le premier trimestre. Mais il y a un risque augmenté de fentes labiopalatines avec les BZD. La prise en fin de grossesse peut être responsable par contre chez le nouveau-né : d'hypotonie, de troubles de la succion, de faible prise de poids. Ces signes seraient réversibles mais peuvent durer 1 à 3 semaines. Et en cas de dose élevée, il y a un risque de troubles respiratoires. C'est pourquoi les BZD sont déconseillés au cours de la grossesse peut importe le terme de celle-ci.
- **Et enfin les risques de dépendances et d'abus ;** en 2015, selon le réseau d'addictovigilance, il a été observé que l'oxazepam et le zolpidem étaient les médicaments les plus cités par les patients suivis en médecine générale. Sur les ordonnances falsifiées c'est plutôt le zolpidem qui était retrouvé. Et dans le cadre de la soumission chimique c'est le bromazépam et le zolpidem qui sont retrouvés plus régulièrement.

Afin de limiter la consommation de cette classe médicamenteuse plusieurs mesures ont été mises en place :

- L'harmonisation des résumés caractéristique des produits (RCP).
- La diffusion de lettres d'informations et de recommandations.
- Des mesures incitatives par l'assurance maladie.
- Des mesures réglementaires afin d'encadrer la prescription et la délivrance des médicaments qui étaient dans le viseur du réseau d'addictovigilance.

Toutes ces mesures seront détaillées par la suite.

Les graphiques suivants (*figure 6*) illustrent les études de l'ANSM en 2015, qui représentaient l'évolution de la consommation des BZD de 2012 à 2015. Sur les 8 pays ; la France se situe pendant ces 4 années au second rang de la consommation des BZD toutes les molécules confondues. En revanche, il est possible de remarquer que contrairement à l'Espagne, il y a bien une baisse de consommation qui représente 10% même si celle-ci reste quand même relativement importante.

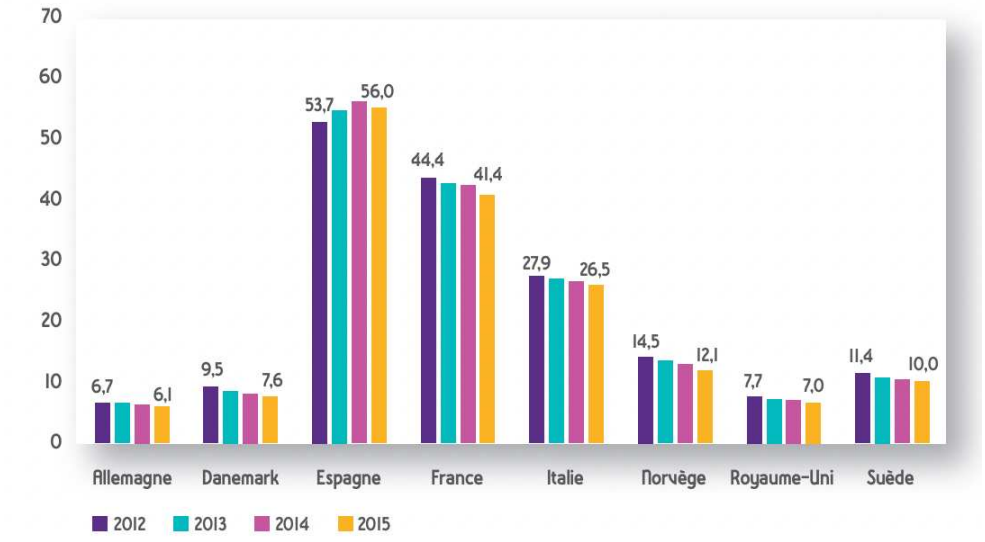


Figure 6: Niveaux de consommation des anxiolytiques dans huit pays européens en DDJ/1000hab./J (23)

L'étude a permis de différencier selon les classes de médicament d'une part il est retrouvé un classement au sujet des anxiolytiques. La France reste toujours en seconde position derrière l'Espagne (*figure 6*).

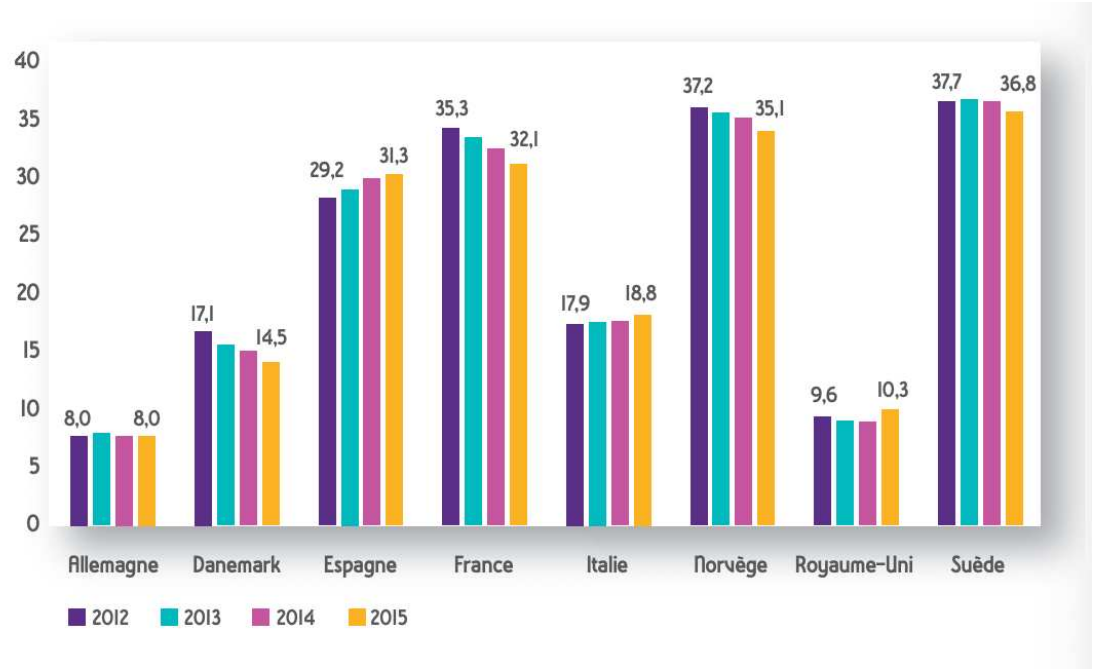


Figure 7: Evolution des niveaux de consommation des hypnotiques dans 8 pays Européens en DDJ/1000hab./J (23)

D'autre part, s'il y avait uniquement les hypnotiques, le classement est différent. En première position il y a la Suède suivi de la Norvège puis la France et enfin l'Espagne. Contrairement aux anxiolytiques, la consommation d'hypnotiques en Suède et en Norvège est bien plus haute. Mais la France reste tout de même pas très loin derrière eux. C'est pourquoi il n'est pas possible de négliger cette consommation (*figure 7*).

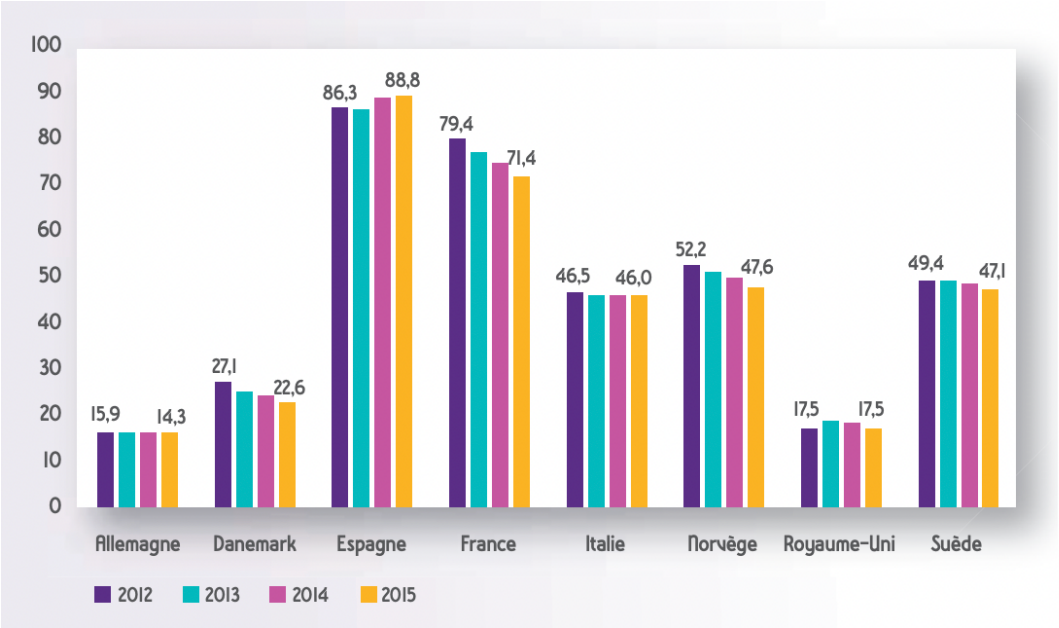


Figure 8 : Niveaux de consommation des BZD dans 8 pays européens entre 2012 et 2015en DDJ/1000hab./J (23)

L'ANSM a donc fait un bilan sur la consommation des BZD depuis **les années 2000 à 2015** en France qui a largement diminué.

- La consommation de clonazepam (Rivotril®) a baissé de 84% depuis 2010, suite aux mesures suivantes :
    - Durée maximale de prescription : 12 semaines.
    - Ordonnance sécurisée pour les patients qui l'utilisent *per os* en ambulatoire depuis 2011.
    - Depuis le 15 mars 2012, il faut que la prescription initiale soit faite par un spécialiste (neurologue ou pédiatre) avec un renouvellement annuel. Pour les renouvellements intermédiaires ils peuvent être effectués par tout médecin.
    - Puis depuis avril 2013, une spécialité de midazolam (Buccolam®) est commercialisée avec une indication unique : la crise convulsive chez le nourrisson, l'enfant et l'adolescent.
    - La consommation des BZD à visée anxiolytique et hypnotique a bien diminué depuis les années 2000. Cependant, la consommation des hypnotiques a augmenté en 2011 pour finalement à nouveau diminuer plus tard.

Les données de l'Assurance maladie 2012-2015, se basent sur un échantillon généraliste des bénéficiaires soit 97ème des bénéficiaires.
En 2015, il y a encore 13,4% de la population française qui ont consommé au moins une fois une BZD :

- 10,3% ont consommé une BZD à visée anxiolytique.
- 5,6% ont consommé une BZD à visée hypnotique.
- 2,7% ont consommé à la fois des anxiolytiques et hypnotiques.
- En ce qui concerne l'initiation du traitement par BZD :
    - 3,8% pour les anxiolytiques
    - 1,2 % pour les hypnotiques

      0,3% : initiation concomitante des anxiolytiques et des hypnotiques

Il y a donc bien une légère baisse de la consommation des BZD surtout à visé hypnotique. (*figure* 9).

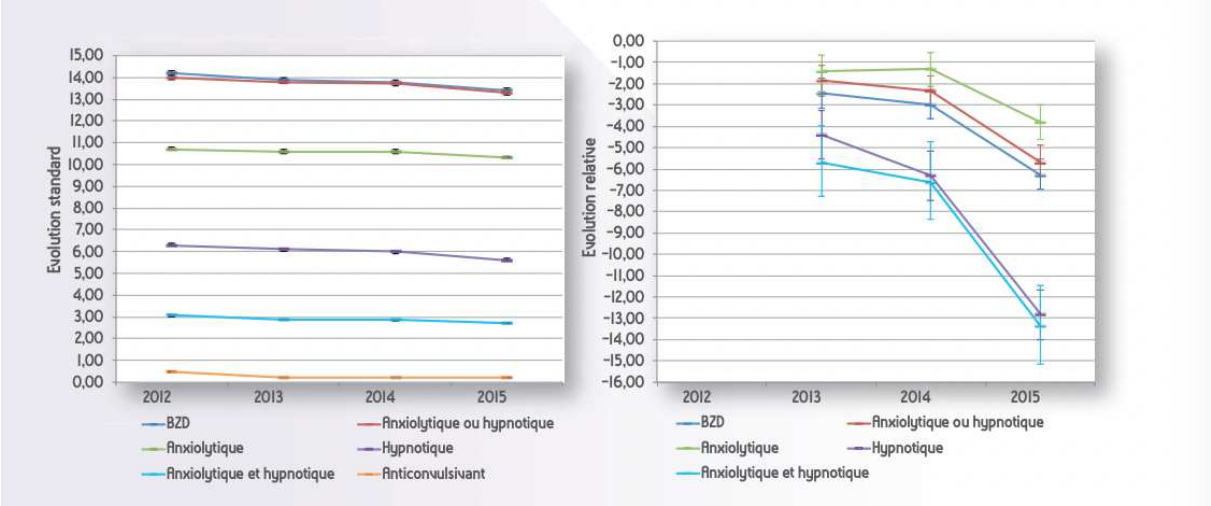


Figure 9: Evolution des consommations selon l'Assurance Maladie (2012-2015) (23)

Les molécules utilisées en majorité sur cette période restent les mêmes : alprazolam en premier, puis le zolpidem et enfin le bromazépam. Ils ont pu voir qu'il y avait une diminution d'utilisation de zolpidem et zopiclone, mais également que les anxiolytiques à demi-vie longue diminue face à celle à demi-vie courte comme l'alprazolam et l'oxazépam. Les demi-vies longues sont plus à risque d'accumulation dans l'organisme mais avec une diminution du risque de dépendance (*figure 10*).

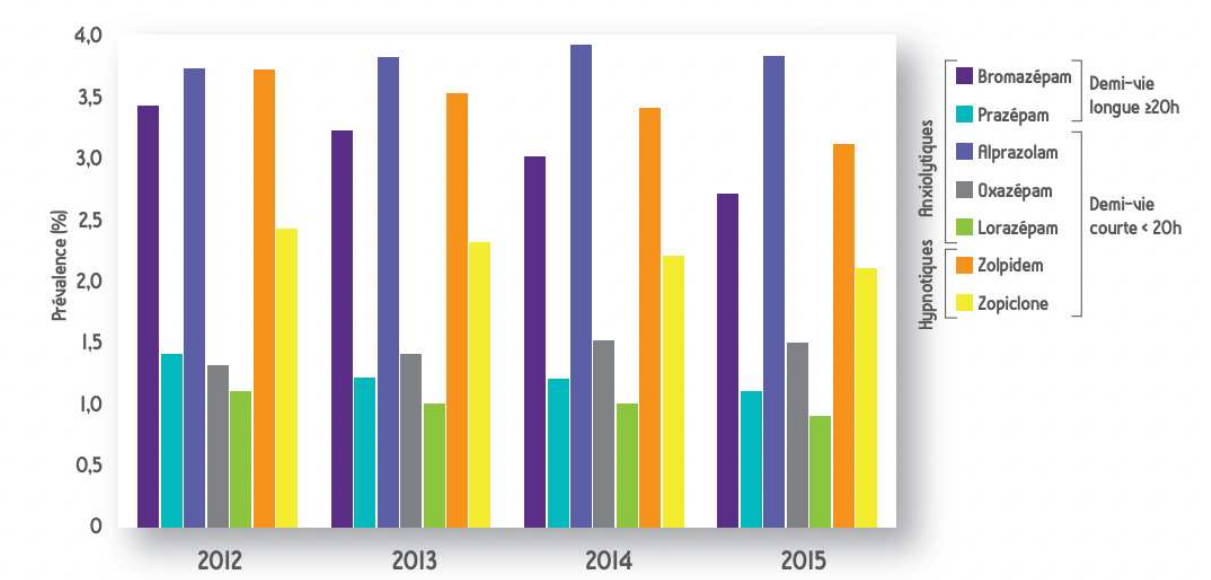


Figure 10 : Evolution des différentes molécules entre 2012-2015, selon l'ANSM (23)

En 2015 l'utilisation des BZD était plus élevée chez les femmes que chez les hommes quel que soit l'âge et que ce soit anxiolytiques ou hypnotiques. En conclusion, les tranches d'âge augmentent pour les BZD à demi-vie courte surtout chez les plus de 80 ans , pour lesquels, la consommation est principalement de l'oxazépam et du lorazépam (*figure 11*).

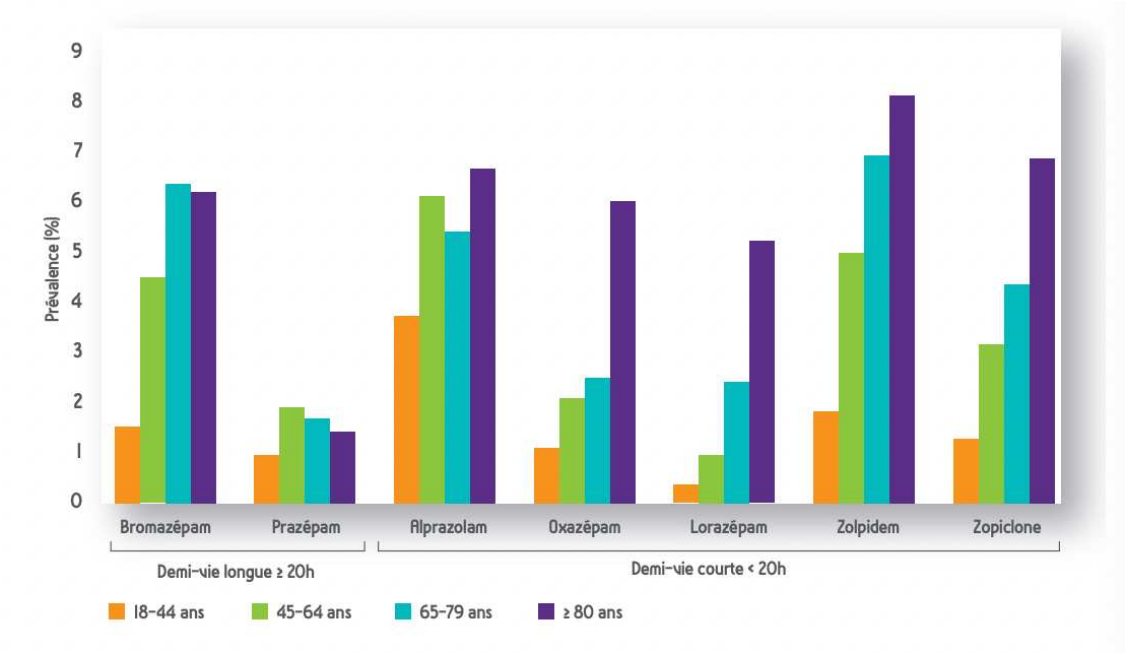


Figure 11: Prévalence selon les différentes molécules en fonction des différentes tranches d'âge (23)

Le réseau d'addictovigilance met en évidence l'usage problématique des BZD : certaines BZD sont répertoriées dans les usages détournés et abusifs. Selon le réseau d'addictovigilance, il y a 6 molécules qui sont listées dans les médicaments les plus consommés par les patients présentant une dépendance et qui restent les même depuis 2012 : l'oxazépam, le bromazépam, l'alprazolam, le diazépam, le zolpidem et le zopiclone.

Ils ont classé ces molécules selon plusieurs facteurs : la souffrance à l'arrêt, les cas d'abus, de pharmacodépendance, l'obtention illégale, une consommation supérieur à 2 fois celle inscrite dans l'AMM du médicament. En 2015, les 4 BZD en haut du classement du détournement sont l'oxazépam, le zolpidem, l'alprazolam, le diazépam.
Pour les ordonnances falsifiées, c'est principalement du bromazépam, l'alprazolam. Ils, ont également, remarqué une augmentation de la consommation de l'oxazépam.

Le risque **d'usage criminel par soumission chimique** : cela consiste en l'administration de ces molécules à des visées criminelles ou dans le but d'un délit (viols, actes de pédophilie par exemple) à l'insu de la victime ou sous la menace.

Ils ont fait un focus sur le **zolpidem** ; une enquête de pharmacodépendance a été réalisé sur la période de 1993-2003. Elle se manifeste sous deux formes (consommateurs chroniques avec des doses de plus en plus élevées et un mésusage).
Faisant suite à cette enquête, la commission des stupéfiants et psychotropes de l'ANSM du 21 novembre 2013 avait rendu un avis favorable à l'inscription du zolpidem sur la liste des médicaments stupéfiants. Une réglementation particulière au même titre que les autres avec une rédaction sur une ordonnance sécurisée a été demandée (25).

Le zolpidem fait parti des molécules qui regroupe les 3 caractéristiques de l'usage problématique : augmentation des doses, souffrance à l'arrêt, obtention illégale.
Depuis 2017, les ordonnances de zolpidem sont faites sur une ordonnance sécurisée en toutes lettres sans délai de carence et il n'y a pas besoin d'archiver une copie d'ordonnance pendant 3 ans.

Pour conclure, il y a plusieurs actions qui ont été mise en place pour favoriser le bon usage des BZD qui sont reprises dans le RCP et la notice de chaque BZD et des apparentés. Il y a eu une diffusion d'informations avec des points d'informations ainsi que des lettres d'informations qui ont été envoyés aux différents professionnels de santé. Pour les patients sous Buccolam® un carnet de suivi est disponible.

Pour éviter, les risques d'accidents automobiles des pictogrammes ont été apposés sur les conditionnements externes des médicaments « niveau 3 ».
Les autorités de santé ont mis en place des recommandations. L'Assurance Maladie a mis en place une aide à la prescription. La commission de la transparence et la HAS ont réévalué le service médical rendu de cette classe de médicaments. Les autorités aussi ont également fait un rappel concernant de l'encadrement de la prescription et de la délivrance, de ces médicaments, ainsi la prévention des risques de soumission chimique et d'abus. Cela implique également une surveillance sanitaire renforcée pour minimiser les risques liés à leurs consommation.

L’Objectif de cette thèse

L’objectif de cette thèse est d’évaluer dans la population générale, prenant des BZD et apparentés, depuis plusieurs mois : 1) la conformité des prescriptions par rapport au référentiel, 2) la dépendance de ces patients vis-à-vis de ces médicaments et 3) Discussion au sujet de la place du pharmacien dans le cadre de la déprescription.

Matériel et méthodes

I. La réglementation

Des auto-questionnaires ont été établis de façon à être faciles à remplir pour les patients directement aux comptoirs, afin qu'ils puissent le compléter eux-même. Ces auto-questionnaires ont été diffusées à la Pharmacie Lafayette des terrils (Lievin). Ces auto-questionnaires ont été remplis sur la période de Juin 2024 à Octobre 2024. Cette étude a fait l'objet de demande d'autorisation au préalable par le délégué de la protection des données de l'université de Lille. Les auto-questionnaires ont été rédigés en utilisant l'échelle ECAB (19) afin de montrer la dépendance des patients à leur traitement.

Conformément à la réglementation cette étude fait l'objet d'une déclaration portant le n°721217 annexe n°1 au registre des traitements de l'Université de Lille. Pour toute demande, les patients pouvaient contacter le délégué à la protection des données.

II. Critères d'inclusion et de non inclusion

Pour que le patient soit inclus dans l'étude, il fallait qu'il prenne ou ait pris au cours de sa vie au moins une fois une BZD. Les critères de non-inclusion étaient :

- Antécédents de pathologies psychiatriques comme les troubles bipolaires, la schizophrénie
- Antécédents de cancer, de tumeurs …
- Patients sous chimiothérapie
- Patients en soins palliatifs

III. La mise en place de la réalisation des questionnaires

Au sein de l'officine sur chaque comptoir était déposé les auto-questionnaires, soit le patient le remplissait de lui-même, soit les pharmaciens ou les préparateurs en pharmacie proposaient de remplir le questionnaire pendant la dispensation de leur ordonnance ou certains patients remplissaient le questionnaire chez eux puis nous le ramenait plus tard. Le fait de répondre aux questionnaires étaient plutôt bien perçu pour plus de la majorité des patients. Certains patients avaient l'impression d'être « jugé » et ont donc refusé d'y participer.

Les résultats des auto-questionnaires ont été répertoriés dans un tableau excel (*annexe 3*). Les données suivantes ont été collectées et analysées :

- Sexe, l'âge, la prise d'une thérapie alternative, la molécule utilisée, l'indication, le prescripteur, la posologie, la durée de prescription ainsi que le souhait d'envisager l'arrêt du traitement à base de BZD pour ces valeurs la moyenne a été calculé
- Pour le score ECAB, la somme des réponses ou la mention « VRAI » était codifiée par 1 et le « FAUX » par 0. Puis le pourcentage de chaque score (1, … à 6) a été calculé.

Résultats et discussion

I. Analyse descriptive

Il y avait donc 106 questionnaires de remplis ; 6 exclus . Les 6 questionnaires exclus, l'ont été à cause des antécédents des patients (exemple : trouble de bipolarité ou antédécents de cancer) ou parce que le patient ne répondait pas aux tests ECAB. Les questionnaires ont été rempli majoritairement par des femmes (69%, 69/100), ce qui suggère que la population principale des consommateurs de BZD est composée de femmes. Trente-un % des consommateurs étaient des hommes (31/100).

Ces données sont concordantes avec l'état des lieux réalisé par l'ANSM en 2015 (25) les **femmes consomments plus de BZD que les hommes,** également comme sur les données récoltées. Dans cet même état des lieux l'utilisation la plus fréquente est chez les femmes de plus de 80 ans.

Dans cette étude, les patients qui consomment le plus de BZD sont les patients agés de 30 à 65 ans, ils représentent 68% des patients inclus dans l'étude (68/100), *(figure 12).* Vingt-trois% des patients inclus avaient un âge supérieur à 65 ans (23/100)**.** Il y a quand même une **proportion de 9 %** des consommateurs qui ont moins **de 30 ans** (9/100).

En comparaison à 2015 (25), il y a un changement de tendance de consommation. Finalement la consommation au-delà de 65 ans a tendance à diminuer. Ce qui est un bon point afin de prévenir les risques de chutes chez la personne âgée. Ce qui pourrait signifier qu'une partie des recommandations établies par la HAS ont été mises en place (22) pour arrêter les BZD et les apparentés en ambulatoire.

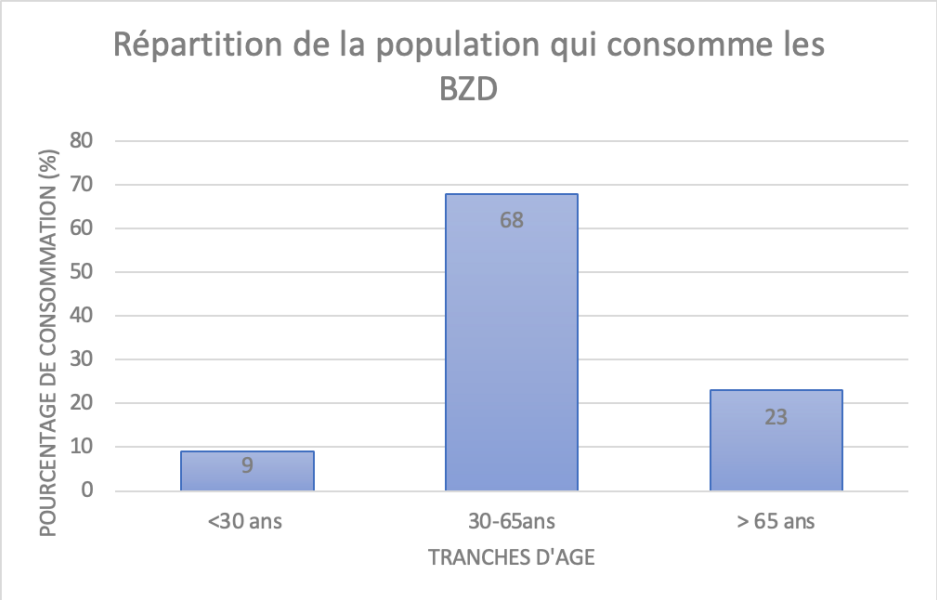


Figure 12 : Répartition de la population inclue dans l'étude qui consomme les BZD

Les prinicpaux antécédents des patients inclus sont :

- Des pathologies cardiovasculaires : 18%
- Dépression : 5%
- Diabète : 5%
- Problèmes de thyroides : 3%
- Fibromyalgie : 5%
- Sevrage alcoolique : 1%
- Problèmes gynécologiques comme l'adénomyose ou encore l'endométriose : 2%
- Pathologies pulmonaires (ex : BPCO, emphysème, asthme, bronchite chronique) : 9%
- Polyarthrite rhumatoide : 1%
- Glaucome : 1%
- Neuropathie : 1%
- Hémochromatose : 1%
- Maladie de Biermer : 1%
- Spondyloarthrite ankylosante : 1%
- Maladie de Paget : 1%
- Arthrose : 1%
- Maladie de Crohn : 1%

Pour 72% des patients (72/100) *(figure 13)* ils ont directement reçu des BZD et ils n'ont pas essayé d'autres thérapeutiques (comme par exemple : la mélatonine, la phytothérapie, …). Plusieurs fois, les patients avaient comme remarque que ce n'était pas remboursé ou pour d'autres ils ne considèrent pas les autres méthodes comme une alternative qui fonctionnent réellement. Et enfin, pour le reste des patients ils disaient que le médecin/le pharmacien n'en avait pas parlé, ils ne connaissaient donc pas d'autre méthode.

En revanche, pour beaucoup d'entre eux ils ont déjà entendu parlé de la mélatonine mais au niveau du résultat on remarque que seulement 15% d'entre eux en ont déjà consommé.

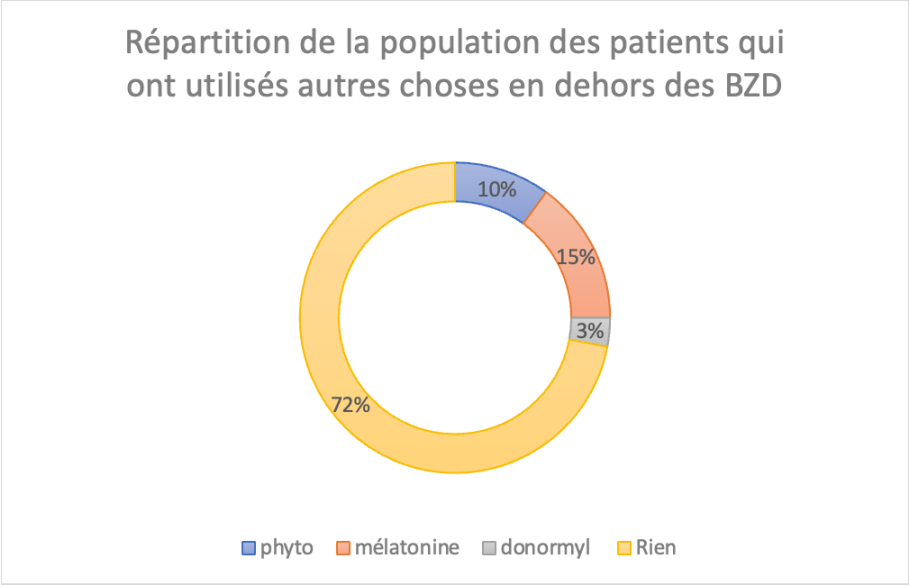


Figure 13 : Répartition de la population qui a utilisé de la médecine alternative en dehors des BZD

Dans le questionnaire, les patients devaient mentionner le nom de la molécule de BZD qui prenait ou qui avait pris. Certains patients n'ont pas répondu à cette question, et est noté « pas de mention » dans les résultats. Les résultats sont donc établis sur 90 réponses à cette question. Par ailleurs sur ces 90 réponses certains patients consommés plusieurs molécules à la fois, c'est pourquoi les résultats ont été rapporté en pourcentage (*tableau 4*).

Les résultats sont qu'il y a moins de consommations d'hypnotiques (40%) par rapport aux anxiolytiques (104,4%). Donc, tous les patients inclus dans l'étude, **consomment une BZD à visée anxiolytique**.

L'anxiolytique majoritairement consommé est **l'alprazolam (50%),** suivi du **lorazepam (28,9%)** puis de **l'oxazepam (13,3%).** Pour les **hypnotiques** la première place est prise par le **zopiclone (16,7%)** puis le **lormetazepam (10%)** et enfin le **zolpidem à (8,9%)** (*Tableau 4, figures 14 et 15*). La diminution de consommation de zolpidem au cours des années et certainement dû aux différentes réglementations en cours à ce sujet et surtout au fait que cette molécule soit maintenant sur une ordonnance sécurisée.

		Résultats en pourcentages
Anxiolytique	94	104,4
alprazolam	45	50
lorazepam	26	28,9
Bromazepam	9	10
Oxazepam	12	13,3
Diazepam	1	1,1
Clotiazepam	1	1,1
hypnotiques	36	40
Zopiclone	15	16,7
Zolpidem	8	8,9
Lormetazepam	9	10
Loprazolam	4	4,4
pas de mention	10	

Tableau 4: Tableau récapitulatif des données récoltées dans les questionnaires au sujet de la consommation des BZD par les patients inclus dans l'étude.

En conclusion, les benzodiazépines avec des demi-vies courtes sont très majoritairement prescrites (102,2%) par rapport aux longues demi-vies (2,2%). Ceci était une recommandation de la HAS (22) afin de diminuer le risque de chute chez la personne âgée.

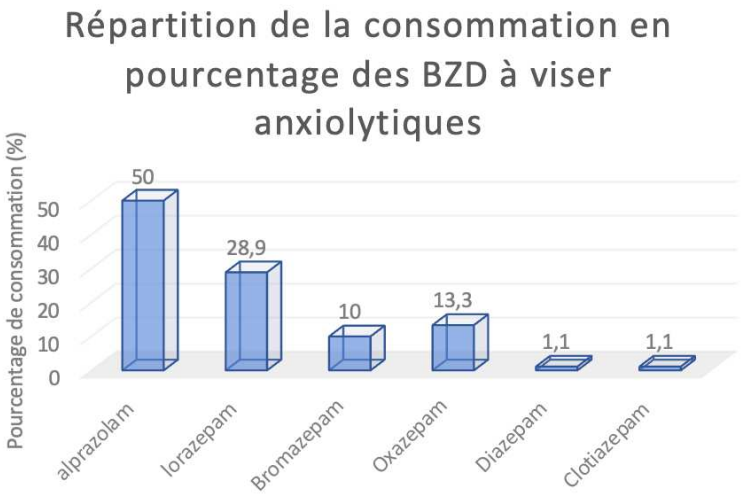


Figure 14 : Répartition en pourcentage des molécules à viser anxiolytiques de BZD consommées par les patients

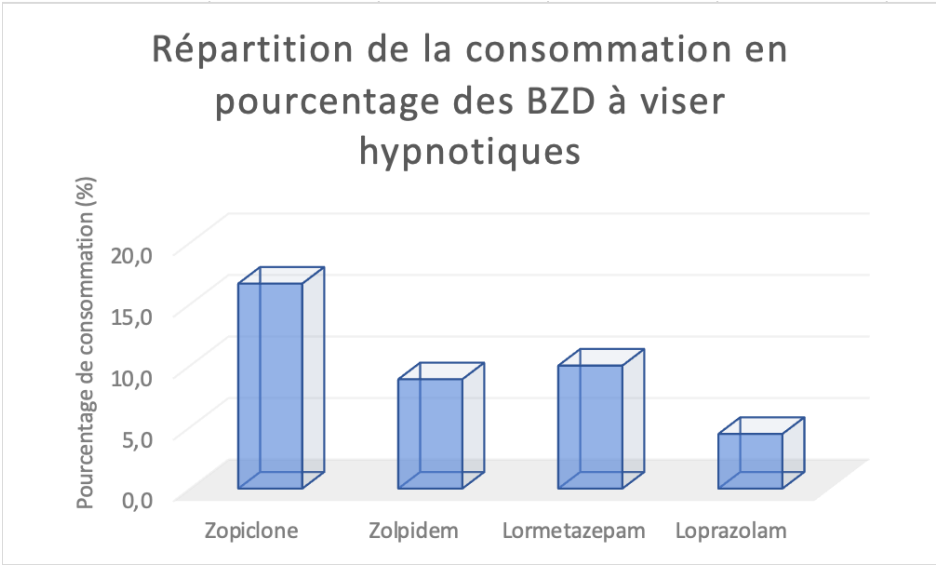


Figure 15 : Répartition en pourcentage des molécules à viser hypnotiques de BZD consommées par les patients

Selon l'ANSM (25), les consommations, entre 2010 à 2015, étaient surtout l'alprazolam en première position puis le zolpidem et enfin le bromazépam. Dans le cas de cette étude, les anxiolytiques sont plus prescrits que les hypnotiques contrairement au rapport de l'ANSM qui montrait une prescription de zolpidem plus importante que certaines BZD à visées anxiolytiques. De plus, cela nous montre au niveau des prescriptions que les anxiolytiques à demi-vie courtes sont favorisés par rapport aux demi-vie longues.

Du côté des hypnotiques par contre il y a un changement sur la prescription du zolpidem, depuis les restrictions des règles de prescription. Le zolpidem était en première position maintenant, on passe plutôt au zopiclone.

Au niveau de l'indication des benzodiazépines, les patients ont principalement de l'anxiété plus ou moins liée aux troubles du sommeil (*Figure 16*). La question est de se demander si les troubles du sommeil sont liés à l'anxiété ou à la diminution de consommation de zolpidem au cours des années et certainement dû aux différentes réglementations en cours à ce sujet et surtout au fait que cette molécule soit maintenant sur une ordonnance sécurisée.

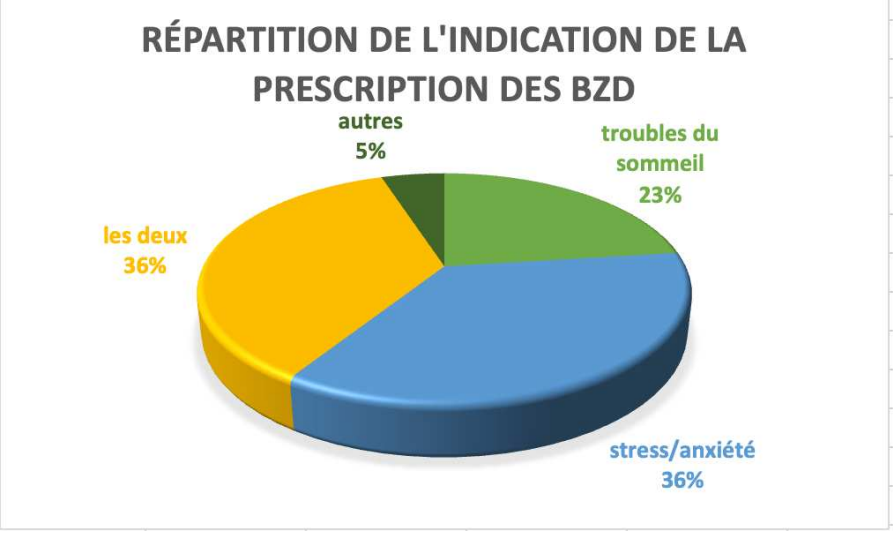


Figure 16 : Répartition des différentes indications de prescriptions des BZD

Quant aux différents prescriteurs, pour plus de la moitié (83/100) des questionnaires les benzodiazépines ont été initiés en ville : 83% se sont des médecins traitants, pour 16% ce sont des psychiatres (16/100) et seulement pour 1% c'était un autre spécialiste (1/100) (qui n'a pas été précisé par le patient).

Selon l'ANSM, entre 2012 et 2014 (25) la prescription était initié pour 82% d'entre eux par des médecins généralistes seulement 2% par des psychiatres et 4% par d'autres praticiens. Les initiations des traitements sont toujours réalisés par les mêmes spécialistes. Mais la proportion de primo prescription par des psychiatres a tendance à augmenter.

Les BZD sont des traitements qui doivent être administrées avec des prises ponctuelles. Malheureusement il n'y a que 4% d'entre eux qui en prennent une fois par mois et que 6% une fois par semaine. Pour 63% des réponses, les patients prennent une prise quotidienne voir plusieurs prises par jours pour 24% des patients (*Figure 17).*

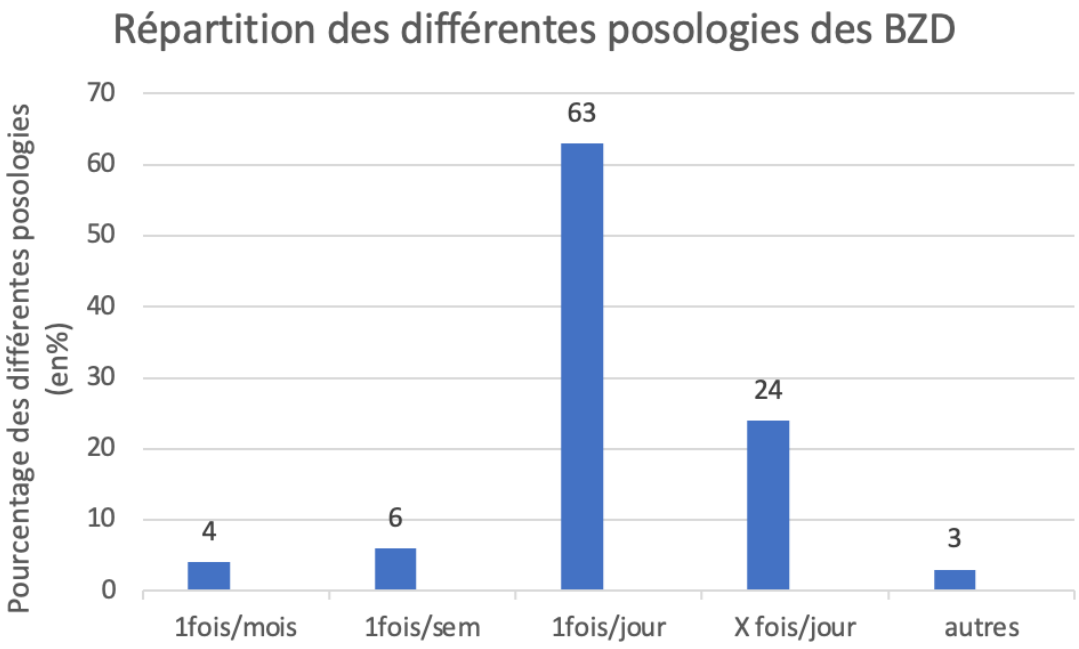


Figure 17 : Répartition des différentes fréquences de posologies des BZD

Depuis les différentes lettres d'informations et les dernières recommandations des autorités de santé, les prescriptions devraient se limiter à quatres semaines pour les hypnotiques et douze semaines pour les anxiolytiques avec une réévaluation du traitement régulière. Malheureusement, les recommandations ne sont toujours pas appliquées. En effet, pour 71% des patients les prescriptions de benzodiazépines ou apparentés sont mises en place depuis plus d'un an.

Uniquement 5% ont eu une prescription pour moins de 28 jours et seulement 10% ont une prescription pour moins de 3 mois de traitement (*figure 18*).

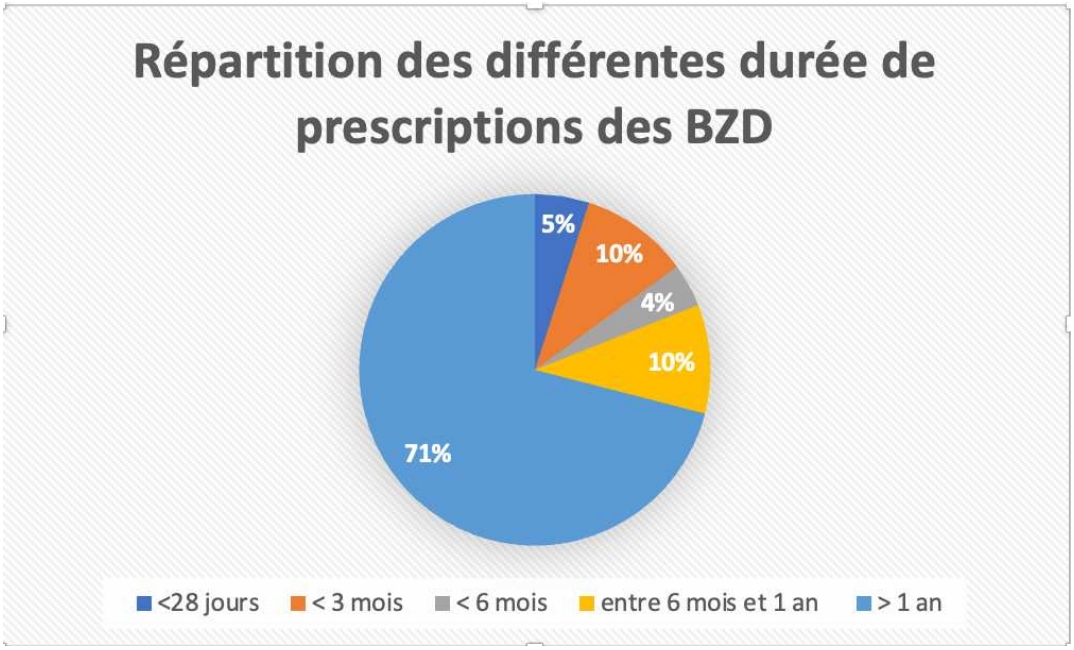


Figure 18 : Répartition des différentes durée de prescriptions des BZD

Entre 2012 et 2014 (25) pour le premier épisode il y avait 14 à 15% des patients qui n'avaient pas de prescription conforme aux réglementations. Malheureusement dans notre cas on ne pourra pas savoir si la prescription était des premiers épisodes si il y avait des arrêts de traitement entre deux. Mais après les conversations avec les patients en général ce sont des traitements qui étaient pris en continu. Les prescriptions ne sont pas conformes aux prescriptions exigées des BZD.

Au sujet de la législation, la primo prescription des BZD est effectuée par les médecins généralistes en priorité tout comme dans les études de l'ANSM. Par contre sur les durées de prescription, lors de l'étude de cas je me suis rendue compte que finalement la durée n'était pour la plupart non respectée. Les patients se retrouvent régulièrement avec des prescriptions qui durent plus de 28 jours pour les hypnotiques, plus de 12 semaines pour les anxiolytiques. La question d'un manque d'informations et de réévaluation peut se poser dans ce cadre.

Dans l'étude 71% des patients prennent leur traitement depuis plus d'un an que ce soit hypnotiques ou anxiolytiques. Cela voudrait dire que le traitement n'a pas été réévalué entre deux pour l'intérêt de continuer celui-ci. Dans la littérature ceci était déjà un point qui pose problème quant à la durée de consommation des BZD. Dans une étude, sur 130 patients qui entraient dans un hôpital psychiatrique en 2016(26) ; 80% d'entre eux avaient une prescription qui était supérieur à 3 mois et sans aucune modification de traitement. Dans l'étude mené dans cette thèse on ne peut pas savoir si le traitement a eu des modifications au cours des mois/années.

Dans une autre étude, dans un hôpital public méné en janvier 2019 concernant toutes les prescriptions de BZD sur 400 patients qui étaient hospitalisés(27). Seulement 25% des prescriptions étaient conformes chez la personne âgées contre 53% chez le patient jeune.

Dans le cas de l'étude mené dans cette thèse seulement 15% respecté la durée de prescription recommandée.

Les prescriptions sont conformes d'un point de vue législatif mais pas du côté de la conformités à l'AMM des BZD au sujet de la durée du traitement en partie. La règle de posologie de prise ponctuelle est aussi quant à elle rarement respecter, les patients les prennent de manières systématique pour plus de 50% d'entre eux.

Le score **ECAB** permet d'é***valuer le niveau d'attachement d'un point de vue cognitif aux benzodiazépines***. Pour cela une fois après avoir répondu aux différentes questions cela permet d'évaluer l'addiction aux BZD selon la HAS (19). Pour une réponse « vrai » cela est codifié pour un point et une réponse « faux » est égale à 0.
Au niveau des réponses score total supérieur ou égal à 6 permet de différencier les patients dépendants de ceux non dépendants à leurs traitements.
Ce test a une sensibilité de 94% et une spécificité de 81%.

SCORE ECAB	NB de patients / SCORE
0	3
1	13
2	19
3	15
4	11
5	13
6	15
7	5
8	5
9	1

Tableau 5: Tableau récapitulatif des différents scores au sujet du score ECAB

Pour les patients de la pharmacie lafayette des terrils, 26% des patients étaient dépendants à leur traitement. A l'inverse pour 71% d'entre eux on a un score inférieur à 6, il serait possible que ces patients ne présentent pas de dépendance à leur traitement mais il n'est pas possible d'en être sur.
Certains patients n'ont pas répondu à cette question (*ceux qui n'ont pas répondu au score ECAB ne font pas partis de cette étude*) et d'autres ont hésité à rendre le questionnaire et ne pas

répondre à ces questions par « peur » que leur traitement soit arrêté. D'autres avaient du mal à comprendre les questions et ils ne savaient pas forcément quoi répondre dans ce cas là.

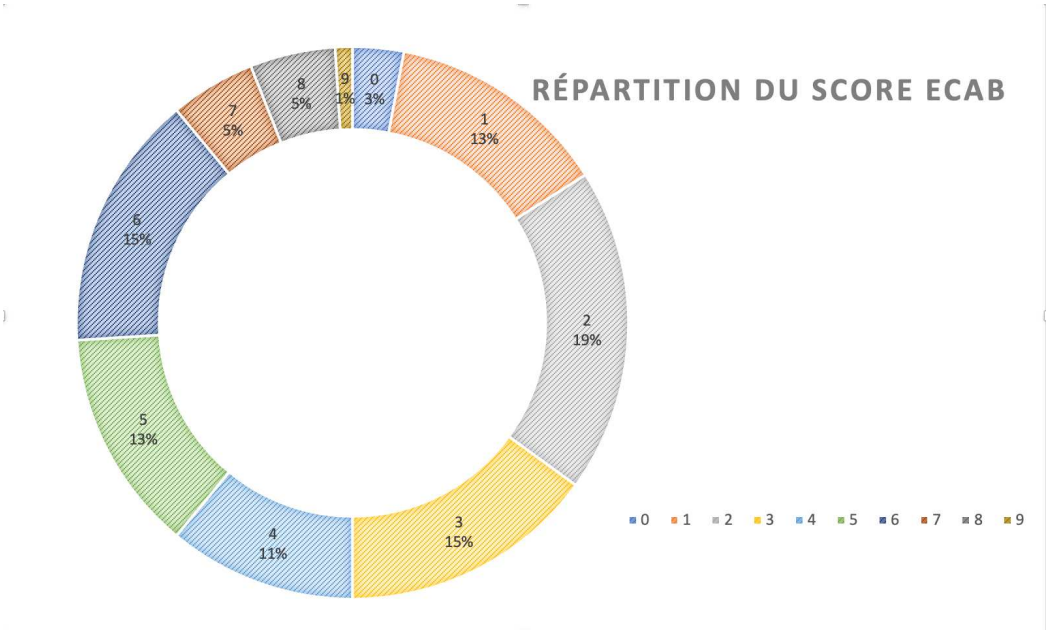


Figure 19 : Répartition de la proportion au résultat du score ECAB

Finalement **55 % des patients envisagaient l'arrêt du traitement**.

Afin d'accompagner les patients dans l'arrêt du traitement il existe plusieurs moyens pour réussir l'arrêt progressif. Un site **canadien deprescribing.org** (28) a mis en place plusieurs algorithmes au sujet de la déprescription sur les inhibiteurs de la pompe à protons mais en l'occurrence également sur les récepteurs aux benzodiazépines (*annexe 3*). Dans cet organigramme pour les patients éligibles à la déprescription les doses sont réduites en collaboration avec le patient.

Premièrement, le médecin doit vérifier ces antécédents et dans quelles conditions les BZD ont été instaurées. Les **BZD doivent être continuées dans quelques conditions** comme le syndrome des jambes sans repos, une anxiété non gérée, une dépression chronique, un sevrage alcoolique, par exemple. Dans ce cadre là, les patients auront des conseils, comme par exemple de minimiser la consommation de produits aggravant l'insomnie en cas de troubles du sommeil, il faudra également traiter les problèmes sous-jacents et enfin envisager la consultation d'un psychologue, un psychiatre ou d'un spécialiste du sommeil.

Dans un second temps, pour **les patients éligibles à la déprescription**, dans le cas où le patient a plus de 65 ans et peu importe la durée de prescription de BZD ou si les patients ont

entre 18 et 64 ans avec une durée de prescription supérieure à 4 semaines : il faudra discuter avec le patient des risques potentiels, des avantages, du plan de sevrage, des symptômes et de la durée de prescription des BZD. L'objectif est de réduire les doses jusqu'à la cession totale des BZD. Il faut réduire graduellement les doses en accord avec le patients d'environ 25% tous les quinze jours, puis de 12,5% vers la fin jusqu'à la planification de jours sans médicaments. Lors de la diminution des doses, il est important de rappeler aux patients quelques conseils sur les comportements liés au sommeil, envisager la thérapie comportementales et cognitives (TCC). Toutes les 1 à 2 semaines, les patients auront un suivi durant toute la réduction des doses. Pendant la réduction des doses, les bienfaits de l'arrêt de la part du patient seront attendus comme une amélioration de la vigilance et de la mémoire, chez la personne âgée également pourra être observé une dimunition du risque de chutes. Certains symptômes de sevrage pourront apparaître comme l'insomnie, l'anxiété, l'irritabilité, les symptômes gastro-intestinaux qui peuvent durer de quelques jours à quelques semaines. Pour gérer l'insomnie, des méthodes non pharmacologiques ou éventuellement des approches comportementales ou cognitives pourront être utilisées. Si les symptômes de sevrage réapparaissent, un maintien des doses pour 1 à 2 semaines pourra être envisagé et reprendre une diminution ultérieurement. Eventuellement un autre médicament d'une autre classe pharmacologique pourra être utilisé.

Au niveau des **approches non-pharmacologiques,** 2 types de soins sont retrouvés : les soins primaires et les soins institutionnels (*Tableau 6*).

Soins Primaires	Soins Institutionnels
Aller se coucher seulement lorsque l'on a sommeil	Ouvrir les rideaux pendant le jour pour maximiser l'entrée de lumière
Utiliser le lit ou la chambre à coucher uniquement pour dormir (ou pour les activités intimes)	Minimiser le volume des alarmes
Si on ne peut s'endormir en 20 à 30 minutes après le coucher ou après un réveil, il est conseillé de sortir de la chambre à coucher	Augmenter l'activité pendant le jour et éviter le sommeil diurne
Si on ne peut s'endormir en 20 à 30 minutes retour à l'étape 3	Réduire le nombre de sieste (pas plus de 30 minutes, pas de sieste après 14h)
Utiliser l'alarme pour se reveiller à la même heure chaque matin	Le soir, offrir un breuvage chaud décafeiné ou du lait chaud
Ne pas faire de sieste	Limiter la prise de nourriture, de caféine et l'usage du tabac avant le coucher
Eviter la caféine l'après-midi	Demander au résident d'aller à la toilette avant d'aller se coucher
Eviter l'exercice, la nicotine, l'alcool et les repas copieux dans les deux heures précédent le coucher	Encourager des heures de coucher et de réveil régulières
	Eviter les réveils pendant la nuit pour les soins directs
	Offrir des massages légers et des massages du dos

Tableau 6: Présentation des différentes approches non-pharmacologiques (25)

A coté de ça l'utilisation de la TCC, selon des textes canadiens (29)est un traitement psychologique qui permet de gérer l'anxiété. Cette thérapie se base sur la façon dont les patients pensent (« cognitive ») et agissent (« comportementale »). Ce principe est utilisé dans le cadre de la dépression, de l'anxiété, la douleur chronique, les troubles de l'alimentation, le manque d'estime de soi, les problèmes de colère ou de la toxicomanie. Le but de cette thérapie est de trouver ce qui affecte le patient, de permettre de modifier son ressenti (émotionnel et physique) et de modifier le comportement pendant cette situation.

Selon l'étude Canadienne (30) la TCC est considérée comme « référence » dans l'anxiété. Cela permet de traiter les symptômes dont le patient fait face dans le présent afin de lui permettre de trouver une alternative à sa façon de penser et de se comporter face à une situation. Les reflexions négatives peuvent engendrer des émotions désagréables et des comportements inutiles qui entretiennent le problème et ainsi ils vont entretenir un cercle vicieux.
Les TCC vont comprendre 5 à 6 séances éducatives sur le sommeil, l'insomnie, le contrôle de stimuli, la restriction du sommeil, l'hygiène du sommeil, un entrainement à la relaxation et du soutien. Il y aurait un réel impact sur l'amélioration du sommeil avec des effets sur le long terme. Elles peuvent être dispensées par des psychologues cliniciens parfois d'autres intervenants peuvent être formés ou offrir des séances, il existe également des programmes d'autothérapie.

Il existe plusieurs approches différentes pour aborder les patients toujours selon les ressources canadiennes(31). Pour démarrer la conversation à ce sujet avec les patients il existe trois façons. Tout d'abord une **approche** plutôt **directe** par exemple « *Vous prenez beaucoup de médicaments. Pouvons-nous voir s'il est possible d'en cesser un ?* ». Mais également **l'approche émotionnelle** « *Cela m'inquiète que vous preniez des somnifères. Je ne voudrais pas que vous chutiez et que vous vous cassiez la hanche. Si vous étiez ma mère, je préférerais que vous n'en preniez plus.* ». Et enfin **l'approche qui se base via les données probantes** « *Aviez-vous vu les dernières études qui identifie un lien entre les somnifères et les problèmes de mémoires et de concentration.* ». Egalement, discuter avec le patient du fait de conduire le lendemain de la prise d'un somnifère c'est comme-ci les patients conduisaient au dessus de la limite permise d'alcoolémie. Les différents avantages de l'arrêt seront évoqués et malgré cela, certains patients seront toujours réticents. Dans ce cas là, il est possible de leur proposer d'en reparler à la prochaine consultation ou que si le patient entame une démarche de déprescription

il est toujours possible de faire marche arrière et de reprendre le traitement ensuite. Dans tous les cas, il est important de leur présenter des alternatives viables aux BZD comme la TCC et de leur montrer qu'il existe des ressources en cas de besoin pour les rassurer et les aider au quotidien. Il faut prévoir un protocole de sevrage approprié à chaque patient cela permettra de minimiser le retour des symptômes ou diminuer au maximum les symtômes du syndrome de sevrage. Le sevrage se fait sur plusieurs semaines à plusieurs mois, rassurer les patients ça prendra du temps cela ne se fait pas du jour au lendemain afin justement d'optimiser l'arrêt et éviter la re-prescription par la suite. Il faut également expliquer aux patients qu'au départ cela peut être un peu plus compliqué à gérer les situations de stress ou d'anxiété mais que le corps se souviendra de comment réagir avant la mise en place du traitement.

Des ressources comme **MEDSTOPPER** (32) peuvent être utilisées et proposent des alternatives en s'adaptant à la personne si elle est fragile ou non, selon les médicaments en cours (*Figure 20*). Ce site se base sur le même principe que les entretiens Bilan de Médication Partagé (BMP) qui peuvent être réalisés à l'officine pour les plus de 65 ans et polymédiqués. Le but de cette pratique est de faire le point entre les traitements en cours pris par le patient et l'intérêt réel de les continuer ou s'il est possible d'arrêter certains d'entre eux afin d'éviter le risque d'interaction médicamenteuse, améliorer l'adhésion du patient à son traitement. Cet entretien va permettre donc de remettre en question la pertinence de chaque médicament selon le dossier médical du patient ainsi que les ressentis du patient à cet instant (*Figure 20*).

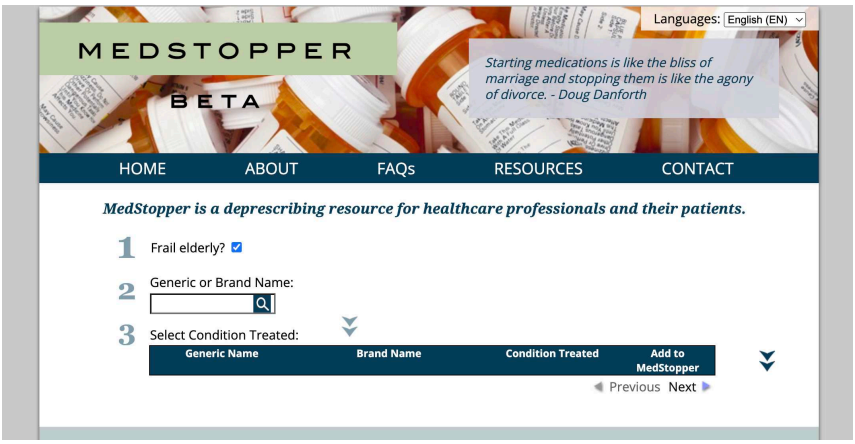


Figure 20 : Présentation du site MEDSTOPPER (30)

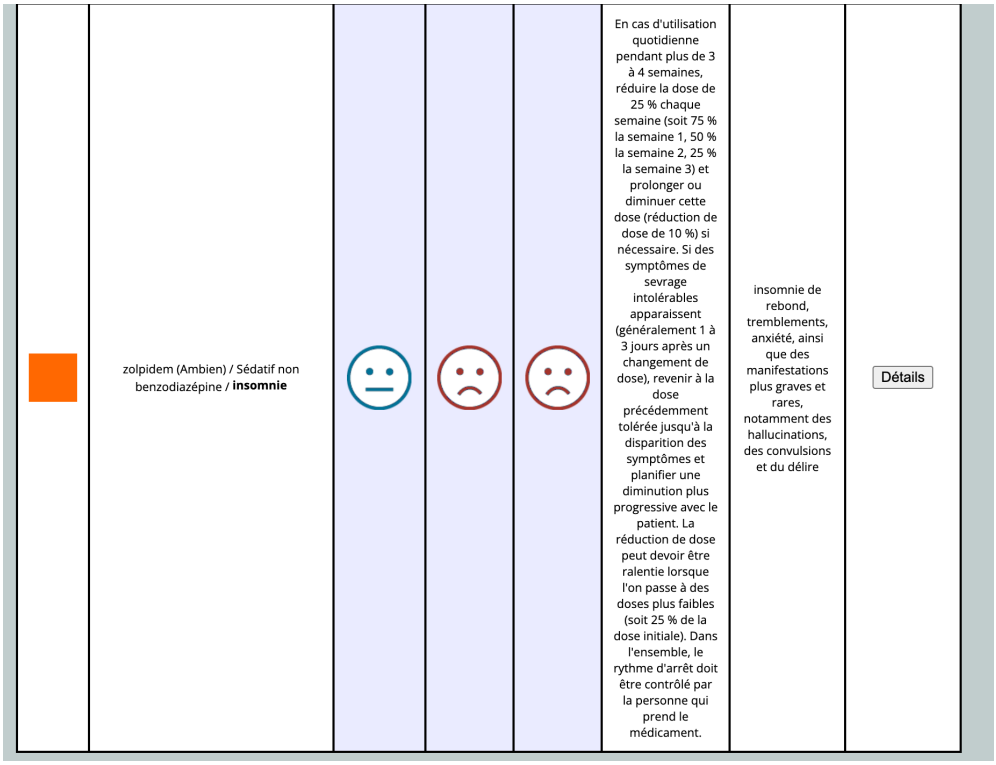


Figure 21 : Mise en place d'un exemple avec le zolpidem sur le site MEDSTOPPER (30)

Sur le site il faut inscrire les médicaments et si le patient est un patient fragile. Par ailleurs, plusieurs traitements peuvent être ajoutés à la suite afin d'avoir une vision globale sur chaque ligne de l'ordonnance. Par exemple, dans le cas du zolpidem sur le site, seront visibles : l'indication, l'évaluation du réel intérêt de cette molécule sur l'ordonnance du patient et l'approche progressive de l'arrêt de cette molécule. Et enfin le risque des symptômes qui pourraient apparaître lors de la réduction progressive sera précisé.

II. La place du Pharmacien

a. Le rôle du pharmacien face à la surconsommation et au mésusage des benzodiazépines en ville

Le pharmacien a une place centrale dans la lutte contre la surconsommation des BZD en ville. Celui-ci est un professionnel de santé de proximité et facile d'accès pour les patients.

Premièrement, le pharmacien va pouvoir participer à l'éducation du patient face à son traitement, comme lui expliquer la posologie et l'indication de ce médicament mais aussi les risques que le patient risquent surtout au long cours. Le pharmacien pourra aussi rappeler les règles hygiéno-diététiques vis-à-vis du problème en question afin de mieux gérer la situation. En amenant ce type d'informations aux patients cela permet de les sensibiliser aux dangers de la prise au long cours du traitement mais aussi à son risque face aux mésusages.

Deuxièmement, pour lutter face aux mésusages le pharmacien peut réaliser des entretiens pharmaceutiques comme le BMP qui permet d'accompagner les patients polymédiqués à partir de 65 ans. Celui-ci permettrait donc par exemple de justifier et de vérifier la pertinence du traitement pour le patient et de ce fait réévaluer avec le médecin généraliste si nécessaire quant à la continuité du traitement au long cours.

Et enfin le pharmacien participera de près au suivi de la déprescription en faisant attention à la dispensation du patient en question. Pour lutter contre la surconsommation le pharmacien peut instaurer des habitudes de délivrance. Comme une vérification systématique des prescriptions au sujet des renouvellements, du délai entre deux ordonnances et de la posologie. Il va également pouvoir faire attention aux quantités délivrées pour éviter une quantité de BZD qui reste dans l'armoire à pharmacie au domicile du patient. Et bien sûre en cas de doute, il faut partager en collaboration avec le prescripteur au sujet de la pertinence et des alternatives possibles (33).

b. Levier et difficultés de la mise en place de la déprescription en ville

Tout d'abord, il est important de reconnaitre l'occasion de la déprescription que ce soit au comptoir ou lors du renouvellement des médicaments au cabinet médical (en consultation). L'Assurance maladie a répertorié des situations qui peuvent être à l'origine d'un entretien au sujet de la déprescription (34). La déprescription peut être envisager lors d'un renouvellement si le patient se sent bien, il n'a plus la nécessité de prendre son médicament. Cela peut aussi être un patient qui vient consulter et se plaint de troubles, les médicaments peuvent être responsable et donc dans ce cas envisager la possibilité de déprescription. Un patient également qui se plaint d'effets indésirables, ou enfin un patient polymédiqué âgé avec une pathologie aigue et dans ce cas, il peut parfois découler une déprescription urgente (par exemple : un risque de chutes important chez la personne âgée).

Certains patients seront plus enclin à la déprescription toujours selon l'assurance maladie (34), un patient avec des démences, en situation de fragilité et/ou de dépendance totale. Si le patient présente des symptômes qui peuvent faire penser aux effets indésirables des BZD par exemple. En cas de risques d'interactions également avec les autres traitements chroniques qui sont indispensables au bien-être du patient.

Sur le site canadien de la déprescription les difficultés de la déprescription sont expliquées (31). Il existe 5 mythes au sujet de la déprescription à dépasser afin de pouvoir mettre en place cette pratique dans leur quotidien. Premièrement, le confort de ne pas changer les choses « mes ordonnances étaient très bien ainsi ». Effectivement, lors de la déprescription, le médecin n'est jamais certains à 100% qu'il pourrait à un moment ou à un autre y avoir un souci avec la continuité du traitement en question. Mais dans cette vidéo il évoque que le prescripteur peu prévenir les risques comme les risques de chutes, de fractures en l'occurrence comme on pourrait avoir avec les benzodiazépines. Deuxièment, le médecin pourrait penser que s'ils arrêtent le traitement en cours peut être que les symptômes du patients reviendront également. Ce qui peut dans ce cas être pratiqué c'est de le remplacer par un autre traitement pharmacologique ou non pharmacologique en substition, qui permet de moins mettre en danger le patient. Troisièmement, ils ne peuvent pas être sûrs que la déprescription soit faite en toute sureté. Or, il existe des algorithmes de déprescription qui se basent sur des données probantes (28). Le quatrième frein à la déprescription serait la réticence de la part des patients au sujet de l'arrêt de leur traitement. Effectivement, il suffit d'avoir une discussion avec eux afin de pouvoir cibler les patients qui seraient enclin à la déprescription. Si les prescripteurs n'évoquent

pas le sujet les médecins ne seront jamais si cela est envisageable. Selon ce même site (31), environ 70% des ainés seraient d'accord avec l'idée d'essayer de réduire le traitement voir l'arrêter si le médecin leur posait la question. Et enfin dernièrement c'est le manque de temps de la part des médecins. Le fait de remettre un protocole en version papier aux patients peu permettre de faciliter la compréhension vis-à-vis des patients.

Conclusion

L'objectif de cette thèse était de démontrer qu'à l'heure actuelle il existe toujours des problèmes de mésusage des benzodiazépines. Premièrement il a été possible de voir que les BZD sont toujours consommées trop longtemps par rapport aux recommandations de la Haute Autorité de Santé. Ceci peut être expliqué par un manque de réévaluation de la part des professionnels de santé qui entourent les patients. Ceci peut-être expliqué en raison d'un désert médical mais également du côté patient, avec un refus de réévaluation ou encore d'un manque de connaissance vis-à-vis de la déprescription. Même s'il existe bien une amélioration de la consommation des BZD au fur et à mesure des années, il est toujours d'actualité de mettre l'accent sur la prise en charge de l'anxiété et les troubles du sommeil en dehors de l'apport pharmacologique afin de lutter contre l'utilisation au long cours des BZD. Il est donc possible d'en conclure que les BZD prescrites ne respectent pas l'AMM et dans ce cas on peut parler de mésusage.

Les patients qui consomment ces BZD depuis des années présentent dans cette étude de cas un risque de dépendance important du fait qu'ils consomment pendant plusieurs années leur traitement en prise systématique alors que celui-ci devait être pris de manière ponctuelle. Il est donc important que le pharmacien face des rappels aux comptoirs face aux risques qu'engendre cette classe médicamenteuse. Et ainsi lutter contre le mésusage.

Il existe vraiment un tournant à prendre en France au sujet de la déprescription. Malheureusement, on rencontre encore des difficultés face à ce sujet. D'un point vue du prescripteur il est important pour eux lors de la mise en place du traitement de bien faire une entente préalable avec le patient au sujet que ce soit un traitement « transitoire » et que celui-ci devra être arrêté à un moment donné. Cet arrêt devra être mis en place de manière progressive et encadré par les professionnels de santé.

Le pharmacien lui a une place particulière sur l'encadrement du traitement. Tout d'abord il est important pour lui de bien analyser la délivrance des traitements afin de voir s'il n'y aurait pas un risque de mésusage ou de surconsommation de la part du patient. Il doit également revoir avec le patient qu'il connait les règles hygiéno-diététiques adéquates au sujet de la gestion de l'anxiété et pour lutter contre les troubles du sommeil. S'il y avait un sevrage aux BZD face à lui, il doit aider le patient et répondre à ses questionnements face aux symptômes et aux risques du sevrage.

Il pourrait être intérressant dans l'avenir, de mettre en place des entretiens thérapeutiques, par le pharmacien d'officine au sujet de la déprescription. Que ce soit d'un point de vue de la gestion de la décroissance des posologies/ doses, de répondre aux questions des patients (que les patients ont parfois après le rendez-vous avec le prescripteur) face aux risques de développer des symptômes de sevrage lors de l'arrêt des BZD. Pendant cet entretien il serait possible d'évaluer le risque de dépendance du patient vis-à-vis de son traitement. La trame de l'entretien pourrait avoir les même dispositions que celui du BMP (bilan médicamenteux partagé) et celui-ci serait donc envoyé au médecin traitant du patient. Cela permettrait d'avoir une prise en charge globale du patient et d'avoir un suivi régulier surtout si le patient venait à se trouver dans un désert médical.

Annexes :

Annexe 1 : Déclaration de traitement par la DPO (délégué de la protection de données) :

Université de Lille

IMPRESSION PDF: IMPRIMER VOS REPONSES EN PDF

Survey name (ID): Déclaration de traitement (étudiants) (721217)

Renseignements (4989)

Quelle est votre spécialité ?(Médecine générale, orthophonie...) (73586) Type : (S/text-short)	pharmacie
Quel est votre nom et prénom ? (73587) Type : (S/text-short)	Deltour Vanessa
Quelle est votre adresse Mail universitaire ? (73588) Type : (S/text-short)	vanessa.deltour@hotmail;fr
Quelle est la date souhaitée de la collecte : (même approximative) (73589) Type : (D/date)	03.04.2023
Quelle est la date de votre soutenance ? (même approximative) (73590) Type : (D/date)	15.01.2024
Quel est le titre court de votre étude ? (73591) Type : (S/text-short)	analyse quantitative de la surconsommation des benzodiazépines en ville et qualitative auprès des médecins généralistes afin de montrer la difficulté de la dé-prescription des benzodiazépines en ville
Que voulez-vous démontrer par votre étude ? (But de l'étude) (73592) Type : (T/text-long)	Je souhaite montrer grâce à cette étude que malgré les lettres d'informations ANSM et les recommandations de la HAS nous sommes encore loin de respecter les règles de prescription et de la réévaluation des traitements de benzodiazépines (anxiolytiques, hypnotiques, apparentés aux benzodiazépines). Et grâce à cette étude j'aimerais sensibiliser les professionnels de santé de proximité (médecin généralistes et les pharmaciens) de ne pas banaliser le fait du non respect des recommandations et que nous avons encore une marge d'amélioration.
Qui est(sont) le(les) directeur(s) de thèse/mémoire? (73593) Type : (S/text-short)	Morgane MASSE
Quel est le nombre de personnes potentiellement concernées par l'étude ? (73594) Type : (S/text-short)	une centaine de patient et une petite dizaine de prescripteurs
Comment recrutez-vous les participants à votre étude ? (73747) Type : (T/text-long)	J'ai établis une lettre d'information au médecin afin de voir qui serait intéressé à me recevoir pour un entretien sur ce sujet. Pour les patients au comptoir, par un google forms sur les réseaux et éventuellement en partageant mes questionnaires par mails dans les pharmacies de ville.
Quelles sont les personnes concernées par votre étude ? (76912) Type : (T/text-long)	Les patients de tout âge sous benzodiazépines (début de traitement ou renouvellement) sans antécédent de maladie psychiatrique, de pathologie cancéreuse etc qui pourrait expliquer leur prescription au long cours. Donc surtout pour les patients avec une indication comme l'anxiété, des crises d'angoisses et les troubles du sommeil.

Méthode de recueil des données (4992)

Quelle est la méthode de collecte des données ? (73743)
Type : (M/multiple-opt)

- ☑ **Un questionnaire anonyme (73749)**
- ☑ **Un entretien semi-dirigé enregistré (73750)**
- **Toute autre méthode (73751)**

Pour un questionnaire anonyme en ligne, vos obligations sont : -Informer les personnes par une mention d'information au début du questionnaire. Vous devez reprendre fidèlement le modèle de mention d'information suivant : "Bonjour, je suis _____, étudiant en _____. Dans le cadre de mon mémoire/thèse, je réalise un questionnaire sur _____ Il s'agit d'une recherche scientifique ayant pour but d'étudier_____ . Si vous le souhaitez, je vous propose de participer à l'étude. Pour y répondre, vous devez _____(critère d'inclusion). Ce questionnaire est facultatif, confidentiel et il ne vous prendra que 5 minutes seulement ! Ce questionnaire n'étant pas identifiant, il ne sera donc pas possible d'exercer ses droits d'accès aux données, droit de retrait ou de modification. Pour assurer une sécurité optimale vos réponses ne seront pas conservées au-delà de la soutenance du mémoire/thèse. Merci à vous!" + message de fin : "Merci beaucoup pour votre participation ! Pour accéder aux résultats scientifiques de l'étude, vous pouvez me contacter à cette adresse :_____(Adresse universitaire)" -Respecter la confidentialité en utilisant Limesuvey via le lien suivant : enquetes.univ-lille.fr -Garantir que seul vous et votre directeur de thèse pourrez accéder aux données. -Supprimer l'enquête en ligne à l'issue de la soutenance. -Supprimer l'ensemble des réponses à l'issue de la soutenance. (73744)
Type : (X/boilerplate)

Vos obligations sont : -Informer les personnes par la remise d'une lettre d'information. Vous devez reprendre fidèlement le modèle de lettre d'information suivante. " Bonjour, je suis _____, étudiant en _____. Dans le cadre de mon mémoire/thèse, je souhaite réaliser un entretien semi dirigé sur _____ Il s'agit d'une recherche scientifique ayant pour but d'étudier_____ . Si vous le souhaitez, je vous propose de participer à l'étude. Pour y répondre, vous devez _____(critère d'inclusion). Votre participation à l'étude est facultative. Vous pouvez mettre fin à votre participation à tout moment. Conformément à la réglementation sur la protection des données personnelles, vous pouvez exercer vos droits d'accès, rectifications, effacement et d'opposition sur les données vous concernant. Pour assurer une sécurité optimale, ces données vous concernant seront traitées dans la plus grande confidentialité et ne seront pas conservées au-delà de la soutenance du mémoire/thèse. Cette étude fait l'objet d'une déclaration portant le n°_____ au registre des traitements de l'Université de Lille. Pour toute demande, vous pouvez contacter le délégué à la protection des données à l'adresse suivante : dpo@univ-lille.fr . Sans réponse de notre part, vous pouvez formuler une réclamation auprès de la CNIL. Merci à vous !" + message de fin : "Merci beaucoup pour votre participation ! Pour accéder aux résultats scientifiques de l'étude, vous pouvez me contacter à cette adresse :_____(Adresse universitaire)" -Respecter la confidentialité avec l'utilisation d'un dictaphone classique. -Garantir que seul vous et votre directeur de thèse pourront accéder aux données. -Exploiter les données de façon anonyme dans la thèse et supprimer les données à l'issue de la soutenance. -Supprimer les enregistrements à l'issue de la soutenance. -Sécuriser les données par le chiffrement des enregistrements via le logiciel Veracrypt (Logiciel recommandé par la CNIL). -Si vous souhaitez procéder à une retranscription, celle ci doit être anonyme. (73745)
Type : (X/boilerplate)

Confirmation (73754) Type : (M/multiple-opt)	☑	**Vous confirmez avoir pris connaissance de vos obligations ayant trait à la protection des données personnelles. (73756)** **Vous avez des réserves ou des interrogations à formuler quant à vos obligations. (73757)**
Confirmation (73795) Type : (M/multiple-opt)	☑	**Vous confirmez avoir pris connaissance de vos obligations ayant trait à la protection des données personnelles. (73796)** **Vous avez des réserves ou des interrogations à formuler quant à vos obligations. (73797)**

Pièces jointes (5005)

Merci de joindre toutes les pièces utiles à votre demande (Questionnaire, guide d'entretien, lettre d'information, pré-projet, synopsis ou autre.) (73764) Type : (/upload-files)	**entretien semi-dirigée avec les médecins généralistes** Type de fichier "pdf" **lettre pour les médecins généralistes** Type de fichier "pdf" **questionnaire pour les patients** **autorisation du dépôt de sujet de thèse**	Aucun commentaire Type de fichier "pdf" le but est d'informer le médecin ainsi que de voir si ils sont d'accord à y participer Aucun commentaire Type de fichier "pdf" Aucun commentaire Type de fichier "pdf"

Annexe 2 : Questionnaires patients :

Questionnaire patient

1.Vous êtes :

- ☐ Homme
- ☐ Femme
- ☐ Je ne souhaite pas répondre à cette question

2.Age du patient :

- ☐ < 30 ans
- ☐ Entre 30 et 65 ans
- ☐ >65 ans

3.Avez-vous une maladie chronique ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

4.Si oui, lesquelles ?

5.Avez-vous déjà pris des Benzodiazépines ou des apparentés ?

Ex : Alprazolam (Xanax®), Lorazépam (Temesta®), Bromazépam (Lexomil®), Oxazépam (Seresta®), Lorazépam (Noctamide®), Prazépam (Lysanxia®), Zolpidem (Stillnox®), Zopiclone (Imovane®), Diazépam (Valium®), Clorazépate (Tranxène®), Clotiazépam (Veratran®), Nitrazépam (Nordaz®, Mogadon®), Loprazolam (Havlane®), Estazolam (Nuctalon®)

- ☐ Oui
- ☐ Non

6.Si non, avez-vous déjà pris autres choses contre l'anxiété ou les troubles du sommeil ?

- ☐ Complément à base de phytothérapie (complexes à base de plantes)
- ☐ Mélatonine
- ☐ Donormyl ® (doxylamine)

7.Quel(s) médicament(s) prenez-vous ou avez-vous pris dans ceux qui ont été cité à la question 5 ?

Citer le nom du (ou des) médicaments :

8.Pourquoi ce médicament vous a été prescrit ?

- ☐ Troubles du sommeil
- ☐ Stress/ anxiété
- ☐ Autre :

9.Ce médicament vous a été prescrit par quel spécialiste ?

- ☐ Médecin traitant
- ☐ Psychiatre
- ☐ Autre :

10.A quelle fréquence prenez-vous ce médicament ?

- ☐ 1 fois par mois
- ☐ 1 fois par semaine
- ☐ Tous les jours 1 fois par jour
- ☐ Plusieurs fois par jour
- ☐ Autres : à quelle fréquence ?

11.Depuis combien de temps prenez-vous un de ces médicaments ?

- ☐ < 28 jours
- ☐ < 3 mois
- ☐ < 6 mois
- ☐ Entre 6 mois et 1 an
- ☐ > 1 an

12.Sélectionner les réponses qui vous correspond ?

Échelle cognitive d'attachement aux benzodiazépines : échelle ECAB

- Où que j'aille, j'ai besoin d'avoir ce médicament avec moi

  ☐ Vrai
  ☐ Faux

- Ce médicament est pour moi comme une drogue

  ☐ Vrai
  ☐ Faux

- Je pense souvent que je ne pourrai jamais arrêter ce médicament

  ☐ Vrai
  ☐ Faux

- J'évite de dire à mes proches que je prends ce médicament

  ☐ Vrai
  ☐ Faux

J'ai l'impression de prendre beaucoup trop de ce médicament

☐ Vrai
☐ Faux

- J'ai parfois peur à l'idée de manquer de ce médicament

  ☐ Vrai
  ☐ Faux

- Lorsque j'arrête ce médicament, je me sens très malade

  ☐ Vrai
  ☐ Faux

- Je prends ce médicament parce que je vais mal quand j'arrête

  ☐ Vrai
  ☐ Faux

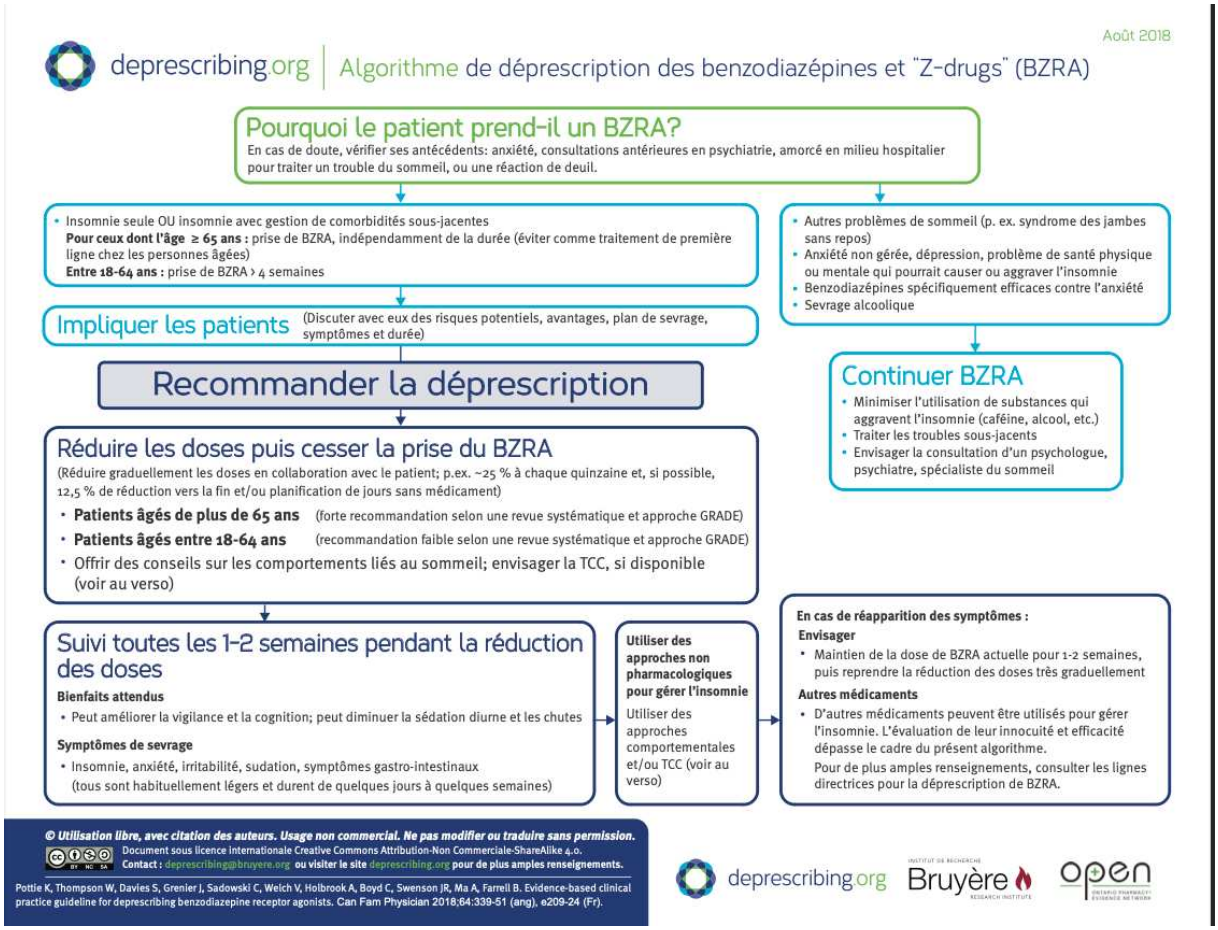
- Je ne prends ce médicament que lorsque j'en ressens le besoin

  ☐ Vrai
  ☐ Faux

13.Envisagez-vous l'arrêt de ce traitement ?

☐ Oui
☐ Non

Annexe 3 : Organigramme de la déprescription des BZD selon deprescribing.org :



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

Disponibilité des BZRA

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

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

Effets secondaires des BZRA

- **Les BZRA ont été associés à :**
  - dépendence 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 :
1. Aller se coucher seulement lorsqu'on a sommeil
2. Utiliser le lit ou la chambre à coucher uniquement pour dormir (ou pour les activités intimes)
3. 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.
4. Si on ne peut s'endormir 20-30 minutes après le retour au lit, répéter l'étape 3.
5. Utiliser l'alarme pour se réveiller à la même heure chaque matin
6. Ne pas faire de sieste
7. Éviter la caféine l'après-midi
8. Éviter l'exercice, la nicotine, l'alcool et les repas copieux dans les deux heures précédant le coucher

Soins institutionnels :
1. Ouvrir les rideaux pendant le jour pour maximiser l'entrée de lumière
2. Minimiser le volume des alarmes
3. Augmenter l'activité pendant le jour et éviter le sommeil diurne
4. Réduire le nombre de siestes (pas plus de 30 min, pas de sieste après 14 h)
5. Le soir, offrir un breuvage chaud décaféiné ou du lait chaud
6. Limiter la prise de nourriture, de caféine et l'usage du tabac avant le coucher
7. Demander au résident d'aller à la toilette avant d'aller se coucher
8. Encourager des heures de coucher et de réveil régulières
9. Éviter les réveils pendant la nuit pour les soins directs
10. 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://sleepwellns.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).

Références bibliographiques

1. Les benzodiazépines.pdf [Internet]. [cité 25 oct 2022]. Disponible sur: https://orbi.uliege.be/bitstream/2268/258192/1/Les%20benzodiaz%C3%A9pines.pdf
2. Benzodiazépines [Internet]. [cité 9 janv 2023]. Disponible sur: https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/benzodiazepines
3. Enna SJ. The GABA Receptors. In: Enna SJ, Möhler H, éditeurs. The GABA Receptors [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press; 2007 [cité 3 févr 2025]. p. 1-21. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-1-59745-465-0_1
4. Bianchi V, El Anbassi S. Médicaments. 2e éd. Louvain-la-Neuve: De Boeck supérieur; 2018. (Prépa pharma).
5. Inserm [Internet]. [cité 6 févr 2023]. Sommeil · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: https://www.inserm.fr/dossier/sommeil/
6. Rivière P. Benzodiazépine et Alzheimer : le risque augmente avec la durée de l'exposition [Internet]. Salle de presse de l'Inserm. 2014 [cité 7 oct 2024]. Disponible sur: https://presse.inserm.fr/benzodiazepine-et-alzheimer-le-risque-augmente-avec-la-duree-de-lexposition/15346/
7. #. Salle de presse | Inserm. 2014 [cité 6 févr 2023]. Benzodiazépine et Alzheimer : le risque augmente avec la durée de l'exposition. Disponible sur: https://presse.inserm.fr/benzodiazepine-et-alzheimer-le-risque-augmente-avec-la-duree-de-lexposition/15346/
8. Gage SB de, Moride Y, Ducruet T, Kurth T, Verdoux H, Tournier M, et al. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. BMJ. 9 sept 2014;349:g5205.
9. VIDAL [Internet]. [cité 29 nov 2022]. Les Français et les benzodiazépines. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/18167-les-francais-et-les-benzodiazepines.html
10. VIDAL [Internet]. [cité 13 févr 2025]. Diazépam : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: https://www.vidal.fr/medicaments/substances/diazepam-1232.html
11. Mandrioli R, Mercolini L, Raggi MA. Benzodiazepine metabolism: an analytical perspective. Curr Drug Metab. oct 2008;9(8):827-44.
12. Le CRAT [Internet]. [cité 7 oct 2024]. Disponible sur: http://www.lecrat.fr/
13. Elefant DE. Adaptation néonatale et médicaments maternels Sevrage ou imprégnation?

14. Le CRAT, les benzodiazépines et la grossesse [Internet]. [cité 6 févr 2023]. Disponible sur: https://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=21
15. le CRAT, les anxiolytiques et l'allaitement [Internet]. [cité 6 févr 2023]. Disponible sur: https://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=734
16. Prescription obligatoire du zolpidem sur ordonnance sécurisée - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 3 févr 2025]. Disponible sur: https://archive.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Prescription-obligatoire-du-zolpidem-sur-ordonnance-securisee-Point-d-Information
17. intracto. Centre Antipoisons Belge. [cité 3 févr 2025]. Benzodiazépines. Disponible sur: https://www.centreantipoisons.be/m-dicaments/benzodiaz-pines
18. Drogues Info Service [Internet]. [cité 7 oct 2024]. Le dico des drogues - Benzodiazépines. Disponible sur: https://www.drogues-info-service.fr/Tout-savoir-sur-les-drogues/Le-dico-des-drogues/Benzodiazepines
19. fm_-_echelle_ecab.pdf [Internet]. [cité 2 déc 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-06/fm_-_echelle_ecab.pdf
20. Elbaz S. La connaissance d'une échelle d'évaluation de la dépendance aux benzodiazépines incite-t-elle le médecin généraliste à proposer un sevrage aux personnes âgées ? 29 juin 2017;88.
21. fiche_memo_arret_benzodiazepines_pour_mel_2015_06_16.pdf [Internet]. [cité 11 févr 2025]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-06/fiche_memo_arret_benzodiazepines_pour_mel_2015_06_16.pdf
22. fiche_memo_rapport_elaboration_arret_benzodiazepines__2015_06_17.pdf [Internet]. [cité 28 oct 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-06/fiche_memo_rapport_elaboration_arret_benzodiazepines__2015_06_17.pdf
23. Prévention M de la S et de la, Prévention M de la S et de la. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2022 [cité 25 oct 2022]. Le bon usage des benzodiazépines par les professionnels de santé. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/bon-usage-par-les-professionnels/article/le-bon-usage-des-benzodiazepines-par-les-professionnels-de-sante
24. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 4 févr 2025]. Arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés : démarche du médecin traitant en ambulatoire. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2038262/fr/arret-des-benzodiazepines-et-medicaments-apparentes-demarche-du-medecin-traitant-en-ambulatoire

25. Etat des lieux de la consommation des benzodiazepines en France. :60.
26. Louis-Sidney MV. Évaluation des prescriptions de benzodiazépines et apparentés en psychiatrie hospitalière. 14 sept 2017;45.
27. ResearchGate [Internet]. [cité 10 févr 2025]. (PDF) Evaluation de la conformité des prescriptions de benzodiazépines dans un centre hospitalier public. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/339042986_Evaluation_de_la_conformite_des_prescriptions_de_benzodiazepines_dans_un_centre_hospitalier_public
28. Deprescribing.org [Internet]. [cité 9 déc 2024]. Deprescribing Guidelines and Algorithms. Disponible sur: https://deprescribing.org/resources/deprescribing-guidelines-algorithms/
29. Anxiété Canada [Internet]. [cité 11 déc 2024]. Qu'est-ce que la thérapie cognitivo-comportementale (TCC) ? Disponible sur: https://www.anxietycanada.com/fr/articles/quest-ce-que-la-therapie-cognitivo-comportementale/
30. Anxiety Canada [Internet]. [cité 11 déc 2024]. Cognitive Behavioural Therapy (CBT). Disponible sur: https://www.anxietycanada.com/cbt/
31. Réseau canadien pour l'usage approprié des médicaments et la déprescription [Internet]. [cité 15 déc 2024]. Vidéo : Surmonter les obstacles à la déprescription. Disponible sur: https://www.reseaudeprescription.ca/videos-intro
32. MedStopper [Internet]. [cité 15 déc 2024]. Disponible sur: https://medstopper.com/
33. Masson E. EM-Consulte. [cité 13 févr 2025]. Déprescription des psychotropes, le rôle clé des pharmaciens dans la prévention du mésusage. Disponible sur: https://www.em-consulte.com/article/1658293/deprescription-des-psychotropes-le-role-cle-des-ph
34. La déprescription [Internet]. [cité 15 déc 2024]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/artois/medecin/sante-prevention/medicaments/risque-iatrogenique-prevention-chez-la-personne-agee-de-65-ans-et-plus/prevention-du-risque-iatrogenique-et-prescription/deprescription
35. Meddispar - Conditions de délivrance [Internet]. [cité 21 janv 2024]. Disponible sur: https://www.meddispar.fr/Substances-veneneuses/Medicaments-hypnotiques-ou-anxiolytiques/Conditions-de-delivrance
36. Meddispar - 3400936713093 - ZOLPIDEM ZYDUS [Internet]. [cité 21 janv 2024]. Disponible sur: https://www.meddispar.fr/Medicaments/ZOLPIDEM-ZYDUS-10-B-14/(type)/name/(value)/zolpidem/(cip)/3400936713093#nav-buttons
37. arret_des_bzd_-_echelle_ecab.pdf [Internet]. [cité 29 avr 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/arret_des_bzd_-_echelle_ecab.pdf

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2024/2025

Nom : DELTOUR
Prénom : Vanessa

Titre de la thèse : Etat des lieux du mésusage et de la surconsommation des benzodiazépines en ville.

Mots-clés : Surconsommation, mésusage, benzodiazépine, anxiolytique, hypnotique, apparentés aux benzodiazépines, officine, déprescription, entretien, dépendance, addiction, accompagnement.

Résumé : Les benzodiazépines ont toujours été depuis des années une classe pharmacologique qui pouvait poser problème dans le cas de mésusage, de surconsommation. Les autorités de santé ont fait plusieurs études et de ces études ont découlé des recommandations de prescriptions mais également des propositions d'arrêt progressifs du traitement afin d'éviter une dépendance au traitement. L'objectif de cette thèse est d'évaluer dans la population générale, prenant des BZD et apparentés, depuis plusieurs mois : 1) la conformité des prescriptions par rapport au référentiel et 2) la dépendance de ces patients vis-à-vis de ces médicaments. Dans cette étude, il est possible de voir que certains critères respectent les recommandations : comme l'utilisation de molécule à demi-vie courte. En revanche, concernant la durée de prescription ceci n'a pas toujours été respectée seulement 15% des prescriptions au sein de l'étude (12 semaines dans le cadre des anxiolytiques et 28 jours dans le cadre des hypnotiques). La durée de prescription est actuellement toujours trop longue, toujours selon l'étude menée on retrouve pour 71% d'entre eux une prise des traitements en continu pendant plus d'un an. Il y a donc un réel impact à jouer sur la place du pharmacien dans la détection du risque de mésusage ou de dépendance aux traitements. Il serait intérressant de créer des entretiens pharmaceutiques autour de la déprescription des benzodiazépines en accord avec le médecin traitant afin de prendre en charge le patient dans sa globalité que ce soit de l'initiation du traitement, à l'arrêt progressif par palier. Tout cela en évitant le risque de syndrome de sevrage, de chute ou de rebond.

Membres du jury :
Président : Professeur DINE Thierry, Professeur des Université et Praticien Hospitalier , Laboratoire de Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie Clinique, , Département de Pharmacie, Université de Lille Groupe Hospitalier Loos Haubourdin
Assesseur : Docteur MASSE Morgane, Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier, Laboratoire de Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière, Département de Pharmacie, Université de Lille – CHU de Lille Lille

Membre extérieur : Docteur KARAS Christophe, Pharmacien titulaire, Pharmacie des terrils à Lievin