



Les benzodiazépines chez la personne âgée. Les méthodes de sevrage et les alternatives, leur évolution depuis 20 ans

Claire Felt

► To cite this version:

Claire Felt. Les benzodiazépines chez la personne âgée. Les méthodes de sevrage et les alternatives, leur évolution depuis 20 ans. Sciences pharmaceutiques. 2015. hal-01770816

HAL Id: hal-01770816

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01770816>

Submitted on 2 Nov 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE 2015

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 13 mars 2015, sur un sujet dédié à :

LES BENZODIAZEPINES CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE

**Les méthodes de sevrage et les alternatives, leur
évolution depuis 20 ans.**

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Claire FELT

née le 1^{er} août 1990 à FORBACH (57)

Membres du Jury

Président :	Stéphane GIBAUD	MCU-PH en Pharmacie clinique, Faculté de Pharmacie, Université de Lorraine et CH de Neufchâteau
Directeur de thèse :	Gabriel TROCKLE	Maître de Conférences en Pharmacologie, Faculté de Pharmacie de Nancy
Juges :	Paul-Emile VALENTINI Barbara FRIEDRICH	Pharmacien hospitalier, Freyming-Merlebach Pharmacien d'officine

UNIVERSITE DE LORRAINE 2015

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 13 mars 2015, sur un sujet dédié à :

LES BENZODIAZEPINES CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE

**Les méthodes de sevrage et les alternatives, leur
évolution depuis 20 ans.**

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Claire FELT

née le 1^{er} août 1990 à FORBACH (57)

Membres du Jury

Président :	Stéphane GIBAUD	MCU-PH en Pharmacie clinique, Faculté de Pharmacie, Université de Lorraine et CH de Neufchâteau
Directeur de thèse :	Gabriel TROCKLE	Maître de Conférences en Pharmacologie, Faculté de Pharmacie de Nancy
Juges :	Paul-Emile VALENTINI Barbara FRIEDRICH	Pharmacien hospitalier, Freyding-Merlebach Pharmacien d'officine

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2014-2015

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Béatrice FAIVRE

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Conseil de la Pédagogie

Président, Brigitte LEININGER-MULLER

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Président, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Président, Raphaël DUVAL

Responsable de la filière Officine

Responsables de la filière Industrie

Responsable de la filière Hôpital

Responsable Pharma Plus ENSIC

Responsable Pharma Plus ENSAIA

Responsable de la Communication

**Responsable de la Cellule de Formation Continue
et individuelle**

**Responsable de la Commission d'agrément
des maîtres de stage**

Responsables des échanges internationaux

Responsable ERASMUS

Béatrice FAIVRE

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Raphaël DUVAL

Marie-Paule SAUDER

Béatrice FAIVRE

Béatrice FAIVRE

Bertrand RIHN

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Blandine MOREAU

Dominique NOTTER

Christine PERDICAKIS

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Chantal FINANCE	82	Virologie, Immunologie
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Alain NICOLAS	80	Chimie analytique et Bromatologie
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	87	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Biologie cellulaire, Hématologie
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	32	Chimie organique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique
Nathalie THILLY	81	Santé publique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Xavier BELLANGER	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique

ENSEIGNANTS (suite)

Section CNU*

Discipline d'enseignement

Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire
Francine KEDZIEREWICZ	85	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD	86	Droit en Santé
Faten MERHI-SOUSSI	87	Hématologie
Christophe MERLIN	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Francine PAULUS	85	Informatique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
--------------------	----	------------

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

*** Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION,
NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES
THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

A mon président de thèse,

Monsieur Stéphane GIBAUD, Maître de Conférences, PH et Professeur de Pharmacie Clinique à la faculté de Pharmacie de Nancy

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury. Je vous adresse ici ma profonde reconnaissance et mon plus sincère respect.

A mon directeur de thèse,

Monsieur Gabriel TROCKLE, Maître de Conférences en Pharmacologie à la faculté de Pharmacie de Nancy

Pour m'avoir accompagné tout au long de mon travail et pour avoir accepté d'être le directeur de cette thèse, pour toutes vos remarques et votre écoute.

Aux membres du jury :

A Monsieur Paul-Emile VALENTINI, Praticien Hospitalier à l'hôpital de Freyming-Merlebach

Pour m'avoir transmis une part de votre savoir lors de mon stage hospitalier, pour nous avoir si bien intégrés dans les services, pour votre sympathie et votre soutien.

A Madame Barbara FRIEDRICH, Pharmacien d'Officine

Pour m'avoir tout au long de mes stages transmis la passion du métier de pharmacien d'officine ce qui m'a poussé à choisir la même voie. Je te remercie de tous tes conseils.

A Papa,

Pour m'avoir soutenu tout au long de mon parcours, pour m'avoir poussé à me surpasser en entreprenant ces études et pour m'avoir transmis une petite partie de ta force pour faire face aux difficultés de la vie. J'espère que tu es fier de moi.

A Maman

Pour avoir supporté tout au long de mes études mon stress, pour m'avoir redonné courage lors des difficultés, pour tous les bons petits plats, pour ton soutien indéfectible, pour ton Amour.

A ma sœur Aurélie, à mon frère Christian et à Jérôme

Pour votre soutien tout au long, de mon enfance à aujourd'hui malgré toutes les farces que vous m'avez faites, pour nos chamailleries, nos taquineries, nos jeux pour tous les moments passés ensemble. Merci.

A Inès

Qui illumine notre quotidien.

A ma famille, Benoît, Marie-Noëlle, Marie, Marc, Tata Isabelle...

Pour avoir été là dans les bons comme dans les mauvais moments.

A mes amis

Sissi et Amélie : *pour toutes ces années passées ensemble.*

Lindsay, Aurélie : *pour tous les fous rires que nous avons partagés dans notre « résidence ».*

Cécile : *pour tous les bons moments partagés durant notre stage de 5ème année.*

A Solène et Fabrice de la **Pharmacie de l'Hôpital de Freyming** et à l'équipe de la **Pharmacie des Villages.**

Sommaire

Sommaire	1
Abréviations et définitions.....	8
Table des illustrations	10
Table des tableaux.....	11
Introduction	12

Partie I : Généralités sur les benzodiazépines

1 Définition	15
2 Historique	16
2.1 Les substances utilisées avant les benzodiazépines.....	16
2.2 La création des benzodiazépines	16
3 La structure des benzodiazépines.....	18
4 Le mécanisme d'action et la répartition des récepteurs GABA chez l'Homme	21
4.1 Le GABA.....	21
4.2 Le récepteur GABA : son fonctionnement et sa structure.....	23
4.3 La localisation des récepteurs GABA-A (18) (19)	26
4.3.1 Au niveau de la moelle	26
4.3.2 Au niveau du cervelet.....	26
4.3.3 Dans le système extrapyramidal	26
4.3.4 Au niveau du cortex cérébral.....	27

4.4	L'interaction des benzodiazépines avec ce récepteur	27
5	Caractéristiques physico-chimiques et pharmacocinétiques	29
5.1	Généralités physico-chimiques sur les benzodiazépines (18)	29
5.2	Caractéristiques pharmacocinétiques (18)	29
5.2.1	Absorption	29
5.2.2	Distribution	30
5.2.3	Métabolisme	30
5.2.4	Elimination.....	32
5.3	Equivalence entre les molécules	32
6	Indications	33
6.1	Benzodiazépines anxiolytiques.....	33
6.1.1	L'anxiété.....	33
6.1.2	Benzodiazépines anxiolytiques	35
6.2	Benzodiazépines hypnotiques	38
6.2.1	Le sommeil et l'insomnie	38
6.2.2	Les benzodiazépines hypnotiques	39
6.3	Benzodiazépines anticonvulsivantes (38).....	41
6.3.1	L'épilepsie	41
6.3.2	Les benzodiazépines anti-convulsivantes	42
6.4	Benzodiazépines myorelaxantes	44
7	Effets indésirables.....	45
7.1	Effets indésirables initiaux	45
7.1.1	Troubles de l'état général.....	45
7.1.2	Troubles mentaux et du comportement (45).....	46
7.1.3	Troubles respiratoires (21)	46
7.1.4	Troubles immunitaires	46
7.1.5	Autres.....	47

7.2	Effets indésirables à long terme.....	47
7.2.1	Dépendance, pharmacodépendance, syndrome de sevrage	47
7.2.2	Tolérance pharmacologique (6) (44)	48
7.2.3	Troubles de la mémoire, absence de fixation mnésique (45; 32)	49
7.3	Effets indésirables suite à une intoxication aigue	49
8	Contre-indication et interactions médicamenteuses	50
8.1	Les interactions médicamenteuses (48; 16)	50
8.2	Contre-indications (28; 45; 49; 21).....	53
9	Consommation en France	54

Partie II : Pourquoi faut-il favoriser l'arrêt ?
Les enjeux chez la personne âgée

1	La personne âgée	56
1.1	Définition et épidémiologie des personnes âgées.....	56
1.1.1	Définition	56
1.1.2	Epidémiologie.....	56
1.2	Modification physiologique et vieillissement	57
1.2.1	Les mécanismes à l'origine du vieillissement.....	58
1.2.2	Les effets du vieillissement sur l'organisme	61
1.2.3	Vieillessement et maladies liées au grand âge.....	65
1.3	Risques spécifiques.....	69
1.3.1	Insuffisance rénale chronique (60)	69
1.3.2	Chute.....	71

1.3.3	Sédation ou somnolence diurne (63).....	74
1.4	La fragilité sociale et psychologique	75
2	Démence sénile : rôle des benzodiazépines dans la démence	76
2.1	Le vieillissement cérébral physiologique.....	76
2.2	Réversibilité des démences séniles liées aux benzodiazépines (64).....	77
2.3	Traitement des anxiétés lors de perte de mémoire.....	79
3	Pathologies associées de la personne âgée : impact des benzodiazépines	80
3.1	Hypertension artérielle	80
3.2	Hypotension artérielle	81
3.3	Pathologies cardiaques et troubles lipidiques	81
3.3.1	Insuffisance cardiaque chronique.....	81
3.3.2	Les troubles lipidiques	82
3.4	Diabète	82
3.5	Maladies neurologiques	83

Partie III : Le regard sur les benzodiazépines a-t-il changé depuis 20 ans?
Sevrage et alternatives

1	Avantages du sevrage.....	85
1.1	Phénomène de tolérance.....	85
1.1.1	Définition	85
1.1.2	Tolérance aux benzodiazépines : mécanismes.....	85
1.1.3	Modalités d'apparition de la tolérance	86
1.1.4	Tolérance aux benzodiazépines chez les seniors	87
1.2	La dépendance aux benzodiazépines	87

1.2.1	Dépendance psychique et physique.....	87
1.2.2	Modalités de survenue de cette dépendance chez les personnes âgées	88
1.2.3	Diagnostic d'une dépendance aux benzodiazépines.....	88
1.3	Phénomène de rebond	89
2	Le sevrage.....	90
2.1	Définition.....	90
2.2	Symptômes du syndrome de sevrage	90
2.2.1	Les symptômes aigus.....	90
2.2.2	Les symptômes à long terme	93
2.3	Le sevrage : son traitement et sa prévention.....	94
2.3.1	Le traitement des symptômes du sevrage.....	94
2.3.2	Les préventions pour éviter le syndrome de sevrage	95
3	Alternatives à ces traitements	99
3.1	Les règles hygiéno-diététiques	99
3.2	Les autres classes médicamenteuses	99
3.2.1	Anxiolytiques non benzodiazépiniques.....	99
3.2.2	Les antidépresseurs	100
3.2.3	Les neuroleptiques typiques.....	101
3.2.4	Mélatonine.....	102
3.3	Les autres thérapeutiques	102
3.3.1	Homéopathie	102
3.3.2	Phytothérapie	103
3.3.3	Aromathérapie.....	107
3.4	Psychothérapie et thérapie cognito-comportementale.....	108
3.5	Les autres techniques de relaxation	109
3.5.1	Quelques exemples de relaxation à effectuer en cas d'anxiété	109

3.5.2 Se relaxer lors d'insomnie	110
3.6 Les nouvelles thérapeutiques	110
4 Pour une meilleure utilisation des benzodiazépines	111
Conclusion	112
Annexes	118
Annexe 1 : Classification ATC.....	118
Annexe 2 : Les différentes propriétés pharmacocinétiques des molécules dans l'organisme (classement des molécules selon leur principale indication et leur demi-vie dans l'ordre croissant).	119
Annexe 3 : Echelle d'Hamilton	120
Annexe 4 : Index de qualité du sommeil de Pittsburgh	125
Annexe 5 : Définitions des termes de pharmacodépendance, abus et abus grave	131
Annexe 6 : Inducteurs et inhibiteurs enzymatiques	132
Annexe 7 : Les médicaments ayant un effet sédatif notable par une action dépresseur sur le système nerveux central.....	133
Annexe 8 : Principales causes de décès en 2011 (<i>Source Inserm-CépiDc</i>) ...	134
Annexe 9 : Ordonnance d'une patiente insuffisante rénale sous benzodiazépine	135
Annexe 10 : Recommandations de prescription des benzodiazépines chez les personnes de plus de 75 ans	136
Annexe 11 : Questionnaire Patient.....	137
Annexe 12 : Technique de relaxation de Schultz- « le training autogène ».....	139
Annexe 13 : Les nouvelles molécules testées pour leurs propriétés anxiolytiques et hypnotiques	140
Annexe 14 : Exemple d'arbres décisionnels de l'HAS pour améliorer la prescription des benzodiazépines	142

Annexe 15 : Fiche conseil-patient - le sommeil	144
Annexe 16 : Fiche conseil-patient - l'anxiété	147

Abréviations et définitions

Angioœdème : œdème sous-cutané transitoire et récidivant provoquant un gonflement localisé (ou des douleurs abdominales).

Chorée de Huntington : pathologie neurodégénérative héréditaire qui conduit à une altération irréversible des capacités physiques et intellectuelles.

Concentré standardisé en actifs : mélange de concentration identique.

Cryobroyage : méthode de pulvérisation de plantes sèches à froid (sous azote liquide à – 196°C).

Intima : tunique interne de la paroi des vaisseaux.

Œdème de Quincke : forme d'urticaire qui touche les tissus profonds et se manifeste par un œdème du visage important pouvant conduire à une obstruction des voies respiratoires.

Polysomnographe : appareil permettant d'analyser les apnées (nombre, fréquence), la saturation en oxygène lors de la respiration, la fréquence du pouls, les mouvements des jambes et des yeux, les éveils tout cela en vue d'analyser la qualité du sommeil.

Poudre totale : poudre qui a préservé la totalité de la partie active de la plante (les substances actives : enzymes, vitamines, substances volatils) comme celles qui ne le sont pas (la cellulose par exemple).

Psycholeptique : substance ayant une action modératrice sur les fonctions psychiques.

Psychotrope : substance ayant une action sur le psychisme.

Radicaux libres : structures chimiques ayant gagnées ou perdues un électron. Les radicaux se forment lors du métabolisme de l'oxygène.

Sclérose en plaque : maladie auto-immune qui touche le système nerveux central et entraînant des lésions motrices, sensibles et cognitives.

Troubles somatoformes : troubles caractérisés par des symptômes physiques mais dont aucune anomalie organique n'a été décelée.

Table des illustrations

Figure 1 : Position des différentes substitutions (9)	18
Figure 2 : Les principales molécules constituant la classe chimique des benzodiazépines.....	20
Figure 3 : Formule chimique du GABA	21
Figure 4 : Synthèse du GABA.....	22
Figure 5 : Le récepteur gabaergique et les différents sites de liaison.....	25
Figure 6 : Métabolisme des principales benzodiazépines.....	31
Figure 7 : Les benzodiazépines anxiolytiques ; récapitulatif des indications et de leur demi-vie (1/2).....	36
Figure 8 : Les benzodiazépines anxiolytiques ; récapitulatif des indications et de leur demi-vie (2/2).....	37
Figure 9 : Flumazénil, antagoniste des récepteurs gabaergiques	50
Figure 10 : Exemples de sevrage (78; 79).....	98

Table des tableaux

Tableau 1 : Exemples de substitutions et leurs effets sur l'activité de la molécule (10).	19
Tableau 2 : Equivalence entre les différentes molécules de benzodiazépines tenant compte des variations interindividuelles (dose en mg) (29) (30) (18)	32
Tableau 3 : Récapitulatif des indications des benzodiazépines à propriétés anticonvulsivantes majeures selon la voie d'administration.....	43
Tableau 4: Principales interactions médicamenteuses des benzodiazépines	51
Tableau 5 : Exemples d'implication du stress oxydatif dans des maladies chroniques	60
Tableau 6 : Pathologies pouvant être à l'origine de chutes	71
Tableau 7 : Médicaments pouvant provoquer des chutes chez la personne âgée ...	73
Tableau 8 : Echelle ECAB de l'HAS	89
Tableau 9 : Symptômes aigus du sevrage.....	91
Tableau 10 : Antidépresseurs tricycliques à propriétés sédatives et anxiolytiques.	100
Tableau 11 : Neuroleptique pouvant traiter une insomnie	102
Tableau 12 : Souches homéopathiques utilisées dans l'anxiété et la fatigue	103
Tableau 13: Liste des principales plantes anxiolytiques et hypnotiques.....	104
Tableau 14 : Principaux effets indésirables des plantes anxiolytiques et hypnotiques	106
Tableau 15 : Principales huiles essentielles anxiolytiques et hypnotiques	107

Introduction

Les benzodiazépines sont une classe médicamenteuse créée dans les années 60 pour faire face principalement aux symptômes d'anxiété et de troubles du sommeil. Les indications myorelaxantes et antiépileptiques quant à elles sont secondaires d'autant plus que les spécialités ayant une indication myorelaxante ont été depuis peu retirées du marché. Elles sont une thérapeutique « incontournable » pour les prescripteurs français et cela quelque soit la tranche d'âge (20% des femmes de 50 à 65 ans contre 29% des femmes de plus de 65 ans consomment des benzodiazépines anxiolytiques, ces chiffres sont légèrement inférieurs pour les hommes). Pourtant, les autorités publiques et depuis quelques années l'opinion publique s'inquiètent de leurs effets amnésiants et du rôle prétendu qu'elles exercent sur les démences des personnes âgées.

Dans une première partie, nous nous efforcerons de décrire le mécanisme d'action et de détailler les différentes caractéristiques des benzodiazépines aussi bien au niveau pharmacologiques, pharmacocinétiques que cliniques. Nous citerons l'ensemble des effets indésirables de cette classe thérapeutique pour par la suite n'évoquer que ceux qui ont des conséquences parfois dramatiques chez les personnes âgées mais cela nous n'en parlerons que dans la seconde partie. Nous finirons cette partie par faire un point sur la consommation française en benzodiazépines qui est d'autant plus particulière que nous nous plaçons parmi les premiers consommateurs européens.

Puis nous nous intéresserons aux sujets âgés et aux différents aspects physiologiques, pathologiques et sociaux qui en font des personnes « fragiles » vis-à-vis de ces médicaments. Il me semble important en premier lieu d'étudier le vieillissement physiologique (lequel nous subissons tous), pour par la suite évoquer les principales pathologies qui atteignent les seniors et les conséquences d'une consommation quotidienne de benzodiazépines en présence de ces pathologies comme les conséquences vis-à-vis de la prise concomitante avec les autres médicaments traitant ces pathologies. Nous discuterons du lien souvent évoqué qui

pourrait exister entre les benzodiazépines, les démences voire la maladie d'Alzheimer et nous essayerons d'en tirer des recommandations.

Enfin, nous évoquerons les modalités d'arrêt des benzodiazépines (dans les cas où cela est possible), les conséquences de l'arrêt et nous expliquerons pourquoi il n'est pas aisé de s'en passer. Nous évoquerons aussi les autres traitements de l'anxiété et de l'insomnie.

Première partie :

Généralités
sur les
Benzodiazépines

1 Définition

Les benzodiazépines ont été synthétisées pour la première fois dans les années 1960. Elles font parties de la classe des psychotropes. En 1957, Jean Delay un médecin psychiatre, établit la définition du mot psychotrope. Selon lui, il s'agit d'une « substance chimique d'origine naturelle ou artificielle, qui a un tropisme psychologique, c'est-à-dire qui est susceptible de modifier l'activité mentale, sans préjuger du type de cette modification ». Ce terme sera par la suite utilisé par l'ONU (Organisation des Nations Unies) lors de la rédaction d'une convention sur les substances psychotropes dont le but est d'encadrer sa vente pour pouvoir diminuer leur consommation (Vienne, février 1971). Ainsi, les psychotropes sont des substances qui modifient le psychisme et le comportement par une action sur le système nerveux central. (1) (2)

Les psychotropes sont divisés en plusieurs catégories dont les suivantes qui sont tirées de la classification ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*) qui s'inspire de celle proposée par Jean Delay et qui a été officiellement adoptée lors du congrès mondiale de psychiatrie en 1961 :

- les psychoanaleptiques qui comprennent les antidépresseurs (ils stimulent l'humeur) et les psychostimulants (comme les amphétamines)
- les psychodysléptiques qui sont des substances hallucinogènes (ecstasy, héroïne) et qui n'ont pas d'indication thérapeutique
- les thymorégulateurs (ou normothymiques) qui régulent l'humeur (comme le lithium)
- les **psycholeptiques** dont font parties les benzodiazépines ont une action modératrice (anxiolytique, hypnotique) sur le psychisme. Ce sont les psychotropes les plus récents et les plus prescrits (3).

Cependant, toutes les benzodiazépines ne sont pas classées dans la catégorie des psycholeptiques de la classification ATC. En effet, certaines du fait de leurs propriétés principales sont classées soit dans les antiépileptiques, soit dans les myorelaxants d'action centrale.

2 Historique

2.1 Les substances utilisées avant les benzodiazépines

Dans l'Antiquité (dès 4 000 avant J-C), l'opium était utilisé comme somnifère et c'est à partir de cette propriété que Linné (un botaniste à l'origine de la classification des plantes du même nom) classa le pavot sous le nom de *Papaver somniferum*. Le cannabis, le haschich et l'alcool ont aussi longtemps été utilisés comme hypnotique. Plus tard en 1864, Von Bayer synthétisa l'acide barbiturique dont dérive la classe des barbituriques avec notamment le phénobarbital qui lui ne sera mis sur le marché qu'en 1912. Ce sont les premiers vrais psychotropes. Jusqu'en 1960, plus de 2500 molécules différentes de barbituriques sont synthétisées et une cinquantaine a été commercialisée. Mais les médecins constateront rapidement que malgré leur puissant effet hypnotique et anxiolytique, ils sont à l'origine d'un grand nombre d'intoxications graves (dont certaines mortelles). Puis, c'est au tour des neuroleptiques de voir le jour avec tout d'abord les phénothiazidiques sédatifs qui étaient utilisés parfois comme hypnotiques (4).

Ainsi, les barbituriques étaient la seule arme contre l'anxiété avant l'arrivée des benzodiazépines à l'exception du méprobamate (Equanil®) qui aujourd'hui n'est utilisé que dans le sevrage de l'alcool.

2.2 La création des benzodiazépines

Après la découverte en 1952 de la molécule de chlorpromazine (un neuroleptique au nom commercial de Largactil®), la firme Hoffmann La Roche demanda à son chimiste le Docteur Léo Sternbach de synthétiser de nouvelles molécules avec des propriétés similaires.

Il choisit alors de préparer des dérivés d'un squelette tricyclique différent de la chlorpromazine, une quinazoline-3- oxyde, sur lequel il introduit des chaînes carbonées et aminées. Il créa ainsi deux séries de produits, une en 1952 puis une en 1955 qui se soldèrent par un échec. Le projet fut alors abandonné. Des années plus

tard, il décida d'envoyer un échantillon (Ro 50690) issu de la seconde série pour une analyse pharmacologique (5).

C'est ainsi que quelques jours plus tard, le Dr. Rendall l'informa de l'action tranquillisante de cette substance qui se trouvait être beaucoup plus importante que celle du méprobamate, de la chlorpromazine ou encore de la réserpine (6). Le Dr Strenbach étudia à nouveau la structure de cette molécule qu'il appela le chlordiazépoxide (ou Librium® qui n'est plus commercialisé aujourd'hui) et c'est ainsi que fut créée la première molécule de benzodiazépine. Par la suite, Léo Sternbach définit la classe des benzodiazépines comme « des tranquillisants à noyau benzodiazépine ».

Les recherches continuèrent et en 1967 le diazépam (Valium®) fut fabriqué. Ce médicament eut très vite un grand succès avec plus de deux milliards de comprimés vendus par Roche en 1978. (7) Cette substance fut choisie pour servir de référence. Toute nouvelle benzodiazépine a été étudiée du point de vue pharmacologique et chimique en comparaison avec le diazépam (8).

Entre 1960 et 2002, plus de 3 000 benzodiazépines différentes seront synthétisées, mais seulement 35 seront commercialisées dans le monde. Cette découverte est alors considérée comme une révolution car ces molécules sont plus efficaces pour diminuer l'anxiété, d'action plus rapide et provoquent moins d'effets indésirables que les barbituriques. Ce n'est que plus tard que seront mis en évidence leurs effets indésirables.

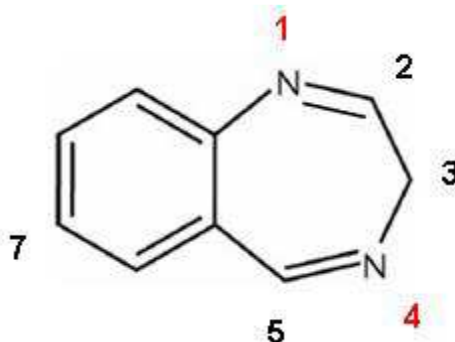
3 La structure des benzodiazépines

Les benzodiazépines sont de structure chimique homogène puisqu'elles possèdent toutes un noyau benzodiazépine. Ce nom nous renseigne sur sa structure. En effet, il s'agit d'un hétérocycle de sept sommets (la syllabe « ep » est utilisée pour les sept atomes le composant) avec deux atomes d'azote (« di ») et au minimum une insaturation (suffixe « ine ») ; le tout relié à un cycle benzène (« benzo »). On observe toutefois différents groupes de benzodiazépines selon la position des atomes d'azote dans le cycle. La classification a été établie par Gschwend en 1979 et divise la famille des benzodiazépines en trois groupes :

- les 1, 4 benzodiazépines
- les 1,5 benzodiazépines
- les 2,3 benzodiazépines

Les principales molécules commercialisées se trouvent dans les groupes 1,4 (Librium[®], Valium[®], Lexomil[®]) et 1,5 benzodiazépines (Urbanyl[®]).

Figure 1 : Position des différentes substitutions (9)



Cette étroite similitude entre toutes les molécules leur confère des propriétés pharmacologiques identiques. Ces propriétés sont au nombre de six dont quatre principales :

- **anxiolytique**
- **hypnotique** ou sédatif
- **myorelaxante**

- **anti-convulsivante**

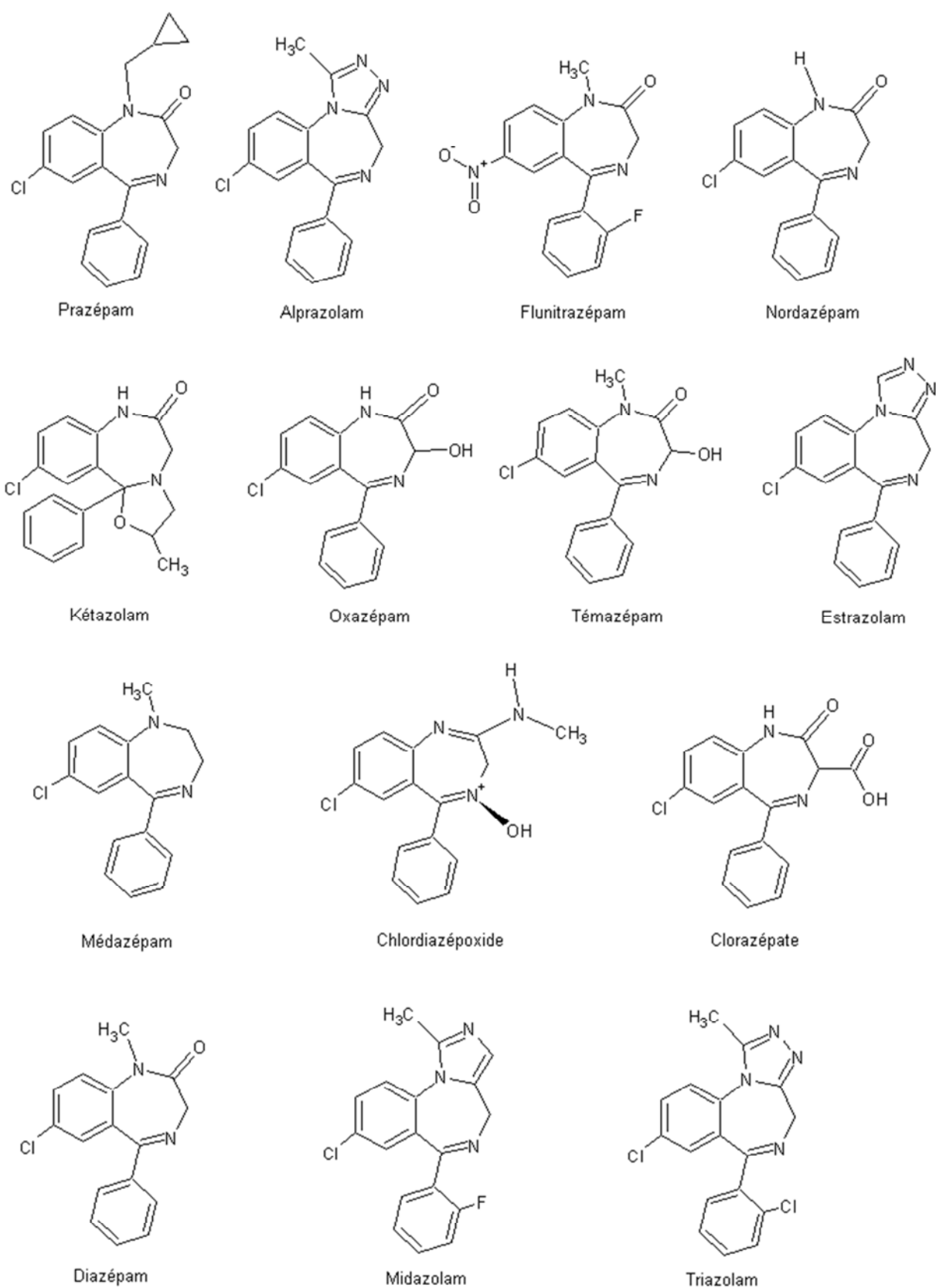
L'activité amnésiante des benzodiazépines quant à elle, bien que secondaire est utilisée en anesthésie.

Sur ce noyau, différentes substitutions y sont effectuées. L'ajout de groupements permet d'augmenter l'activité de la molécule, de modifier certaines propriétés comme la vitesse d'élimination ainsi certaines benzodiazépines sont plus hypnotiques que d'autres. Le tableau suivant regroupe les principaux substituants que l'on peut retrouver sur le cycle benzène.

Tableau 1 : Exemples de substitutions et leurs effets sur l'activité de la molécule (10).

Position sur la structure benzodiazépine	Type de groupement	Exemples	Conséquences sur l'activité
<u>Position 1</u>	• méthyl • trifluoroéthyl	• Diazépam, Témazépam • Halazépam	Augmentation de l'activité
<u>Position 2</u>	• cétone • amine tertiaire	• Oxazolam, Oxazépam • Chlordiazepoxide	
<u>Position 3</u>	• hydroxyl • aldéhyde	• Oxazepam • Clorazepate	Augmentation de la polarité : élimination plus rapide
<u>Position 5</u>	• phényl • 2-fluorophényl • 2-chlorophényl	• Oxazépam • Flunitrazépam • Lorazépam	Augmentation de l'activité
<u>Position 7</u>	• chloro • NO₂	tous sauf Flunitrazepam	• Augmentation de l'activité • Action hypnotique augmentée
<u>Position 1,2</u>	• imidazolo • triazolo	• Midazolam, Loprazolam • Estrazolam, Triazolam	
<u>Position 4,5</u>	• hétérocycle	• Oxazolam, Haloxazolam, Ketazolam	
<u>Position 10,11</u>	• thiophan	• Clotiazepam	

Figure 2 : Les principales molécules constituant la classe chimique des benzodiazépines



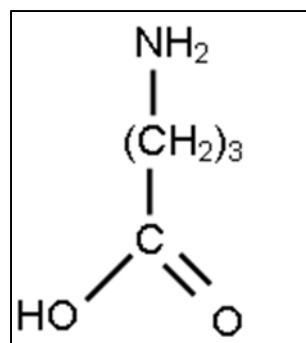
Les propriétés des benzodiazépines furent déduites de l'observation clinique, ce n'est que plus tard que le mécanisme d'action fut explicité. A partir de 1977, Squires et Braestrup d'une part, Mohler et Okada d'autre part ont publié simultanément des travaux prouvant l'existence de récepteurs spécifiques aux benzodiazépines : les récepteurs GABA-A (11).

4 Le mécanisme d'action et la répartition des récepteurs GABA chez l'Homme

4.1 Le GABA

Le GABA (ou Acide gamma amino-butyrique) est le principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central.

Figure 3 : Formule chimique du GABA

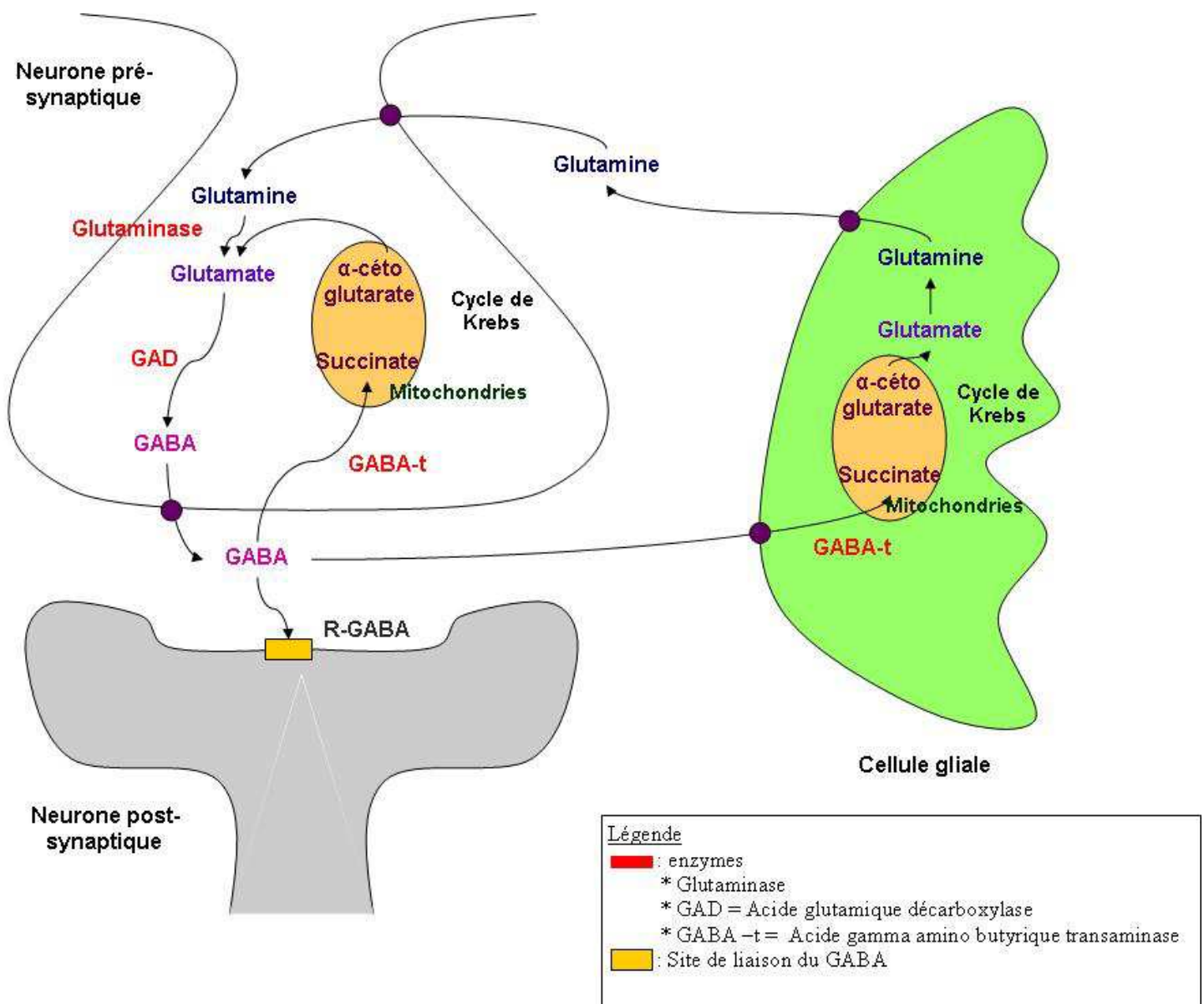


La synthèse du GABA débute dans la cellule gliale à partir du glutamate. Le glutamate se transforme en glutamine (un acide aminé) sous l'effet de la glutamine synthétase. Puis dans le neurone, il y a à nouveau formation de glutamate grâce à la glutaminase et enfin du GABA grâce à la GAD (ou Acide glutamique décarboxylase) (12).

Après sa synthèse, le GABA est stocké dans les granules des terminaisons pré-synaptiques et sera libéré dans la fente synaptique après stimulation du neurone par un influx nerveux. Dans la fente synaptique, le GABA se fixe sur des récepteurs spécifiques situés sur la fibre post-synaptique : les récepteurs GABA. Après

interaction avec ces récepteurs, le GABA libéré (dans la fente) est soit capté par les terminaisons pré-synaptiques (recapture neuronale), soit capté par les cellules gliales (capture gliale). Dans les mitochondries des cellules gliales, le GABA est transformé (grâce à la GABA transaminase ou GABA-t) en acide succinique qui sera recyclé dans le cycle de Krebs pour permettre à nouveau la synthèse de GABA. (13)

Figure 4 : Synthèse du GABA



On sait à l'heure actuelle que le GABA a une action sur la motricité extrapyramidale, les sensations, le comportement (prise alimentaire, sommeil, stress) et les fonctions cognitives.

4.2 Le récepteur GABA : son fonctionnement et sa structure.

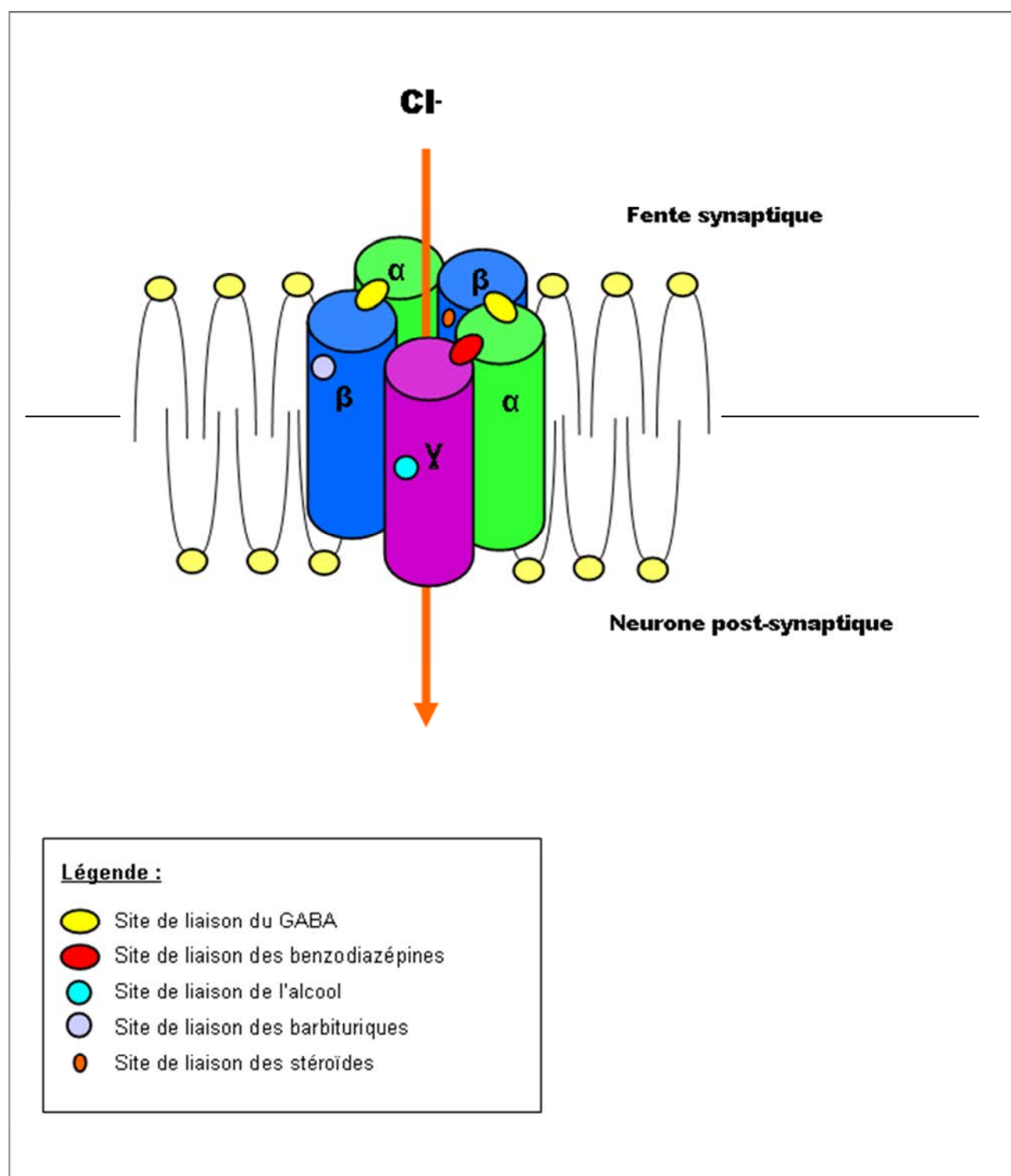
Le GABA exerce ses effets principalement par l'intermédiaire de deux types de récepteurs : les récepteurs canaux GABA-A à réponse rapide qui sont des récepteurs ionotropes, et les récepteurs GABA-B qui eux sont des récepteurs métabotropes. Cela signifie que l'ouverture est modulée par des seconds messagers impliquant la protéine G. Ils sont de réponse plus lente. Il existe par ailleurs, des récepteurs GABA-C présents au niveau de la rétine. On considère que ce sont des sous-types des récepteurs GABA-A. (13) (14)

Ainsi, les récepteurs de type A et B sont d'actions contraires. Le récepteur GABA-A après stimulation par le GABA, ouvre un canal anionique ce qui provoque une hyperpolarisation cellulaire du neurone post-synaptique et donc une action inhibitrice (la cellule devient moins excitable). Au contraire, le récepteur GABA-B provoque une dépolarisation et donc une action excitatrice. On rappelle que les benzodiazépines se fixent sur les récepteurs GABA-A, c'est donc sur eux que nous nous concentrerons.

Les récepteurs GABA-A ont une structure en forme de pentamères où les sous-unités sont assemblées pour former un canal (ou pore) ionique. A l'heure actuelle, 16 sous-unités différentes (α 1-6, β 1-3, γ 1-3, δ , ϵ , π , θ) ont été identifiées (*figure 6*). Ce récepteur possède toutefois une forme principale comprenant au moins trois sous-unités distinctes, α , β et γ . Les différences dans la distribution de ces sous-unités (susceptibles de s'assembler en de multiples combinaisons) et dans leur apparition suggèrent qu'il existe une grande variabilité de fonctions entre chaque sous-type de récepteur (15). Par exemple, la sous-unité α 1 est la plus répandue au niveau du système nerveux central. Localisée surtout dans le tronc cérébral, elle favorise la sédation et serait à l'origine des phénomènes d'amnésie antérograde. La sous-unité α 2, davantage présente dans le système limbique (hippocampe), est

associée à un effet anxiolytique et myorelaxant. (1) La répartition de ces récepteurs dans les différentes aires du cerveau explique aussi les multiples rôles qu'ils peuvent jouer lorsqu'ils sont excités (16). Hormis, le site de fixation pour le GABA qui est localisé sur les sous-unités α et β , ce récepteur possède d'autres sites de fixation. La liaison des benzodiazépines fait intervenir à la fois les sous-unités γ et α . Il existe également un site de fixation pour les barbituriques, l'alcool et certains stéroïdes comme les métabolites de la progestérone (17; 1; 10).

Figure 5 : Le récepteur gabaergique et les différents sites de liaison



4.3 La localisation des récepteurs GABA-A (18) (19)

Les récepteurs GABA-A sont largement distribués dans le système nerveux. En effet, le système nerveux présente une concentration de GABA 200 à 1000 fois supérieure à celle des autres neurotransmetteurs (acétylcholine, sérotonine...) et on considère que 40% des neurones possèdent des récepteurs GABA. La mise en évidence des neurones gabaergiques s'est faite par réaction indirecte grâce à la L-glutamate décarboxylase qui peut être détectée par immunofluorescence. Cette technique a permis de subdiviser leur localisation en quatre groupes.

4.3.1 Au niveau de la moelle

La substance grise, au niveau de la corne antérieure et en particulier dans la substance gélatineuse de Rolando, contient des interneurones gabaergiques. C'est également à ce niveau que s'exerce le contrôle médullaire des influx de la douleur superficielle. Cette localisation expliquerait l'activité myorelaxante.

4.3.2 Au niveau du cervelet

Le cervelet contient de très nombreuses cellules de structures et de fonctions différentes. Le GABA est le neuromédiateur d'interneurones inhibiteurs tels que les cellules de Golgi. Ces neurones envoient des afférences vers les cellules et les fibres excitatrices (dont les neuromédiateurs sont les acides aspartique et glutamique).

4.3.3 Dans le système extrapyramidal

Il existe également dans le striatum des interneurones courts qui sont des régulateurs locaux et une voie gabaergique striato-nigree freinant l'activité des voies dopaminergiques.

4.3.4 Au niveau du cortex cérébral

Au niveau du cortex cérébral, la présence de très nombreux circuits interneuronaux gabaergiques régularisent l'excitabilité corticale. Une telle fonction physiologique explique l'utilisation des benzodiazépines dans le traitement de l'épilepsie.

4.4 L'interaction des benzodiazépines avec ce récepteur

Les effets des benzodiazépines sont principalement dus à une augmentation de l'inhibition médiée par le GABA au niveau du système nerveux central. Le GABA libéré par les terminaisons nerveuses se lie aux récepteurs GABA-A dont l'activation augmente la conductance aux chlorures du neurone (*figure 7*). Alors que la liaison conjointe du GABA et des benzodiazépines sur leur site déclenche une modification allostérique (ou changement de conformation) de la structure du récepteur et potentialise l'effet inhibiteur du GABA en facilitant l'ouverture du canal chlore: ce sont des modulateurs du récepteur GABA-A (*figure 8*) (20). La pénétration dans le neurone post-synaptique d'ions chlorures est donc plus importante. Cela conduit à une hyperpolarisation cellulaire plus importante qu'avec le GABA seul (1) et donc à une diminution de l'excitabilité cellulaire. L'entrée d'ions chlorures conduit aux effets pharmacologiques (anxiolytique, sédatif, anticonvulsivant, amnésiant myorelaxant).

Les benzodiazépines ne sont actives qu'en présence de GABA ; cela explique que l'action des benzodiazépines soit dépendante de la quantité de GABA présente (13).

Figure 7 : Effets de la fixation de deux molécules de GABA sur le récepteur GABAergique

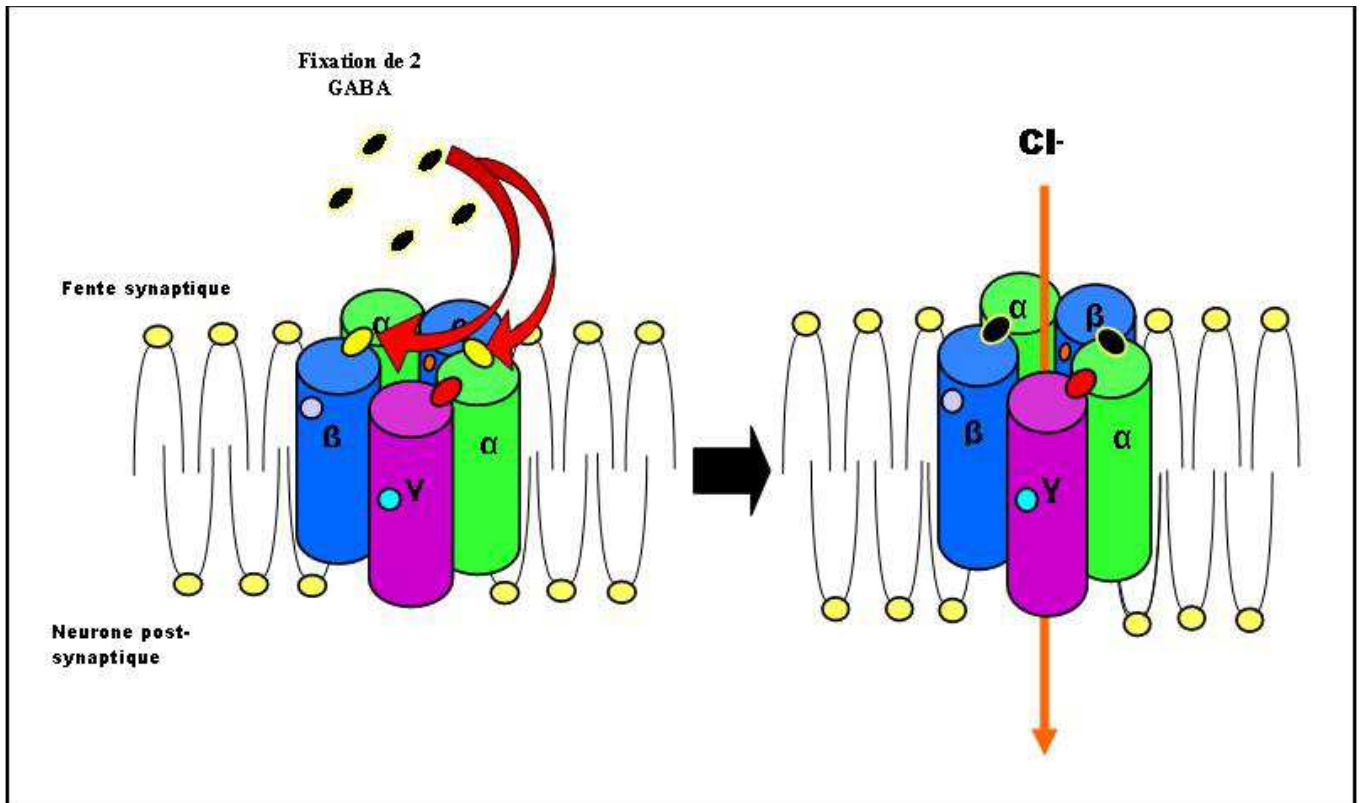
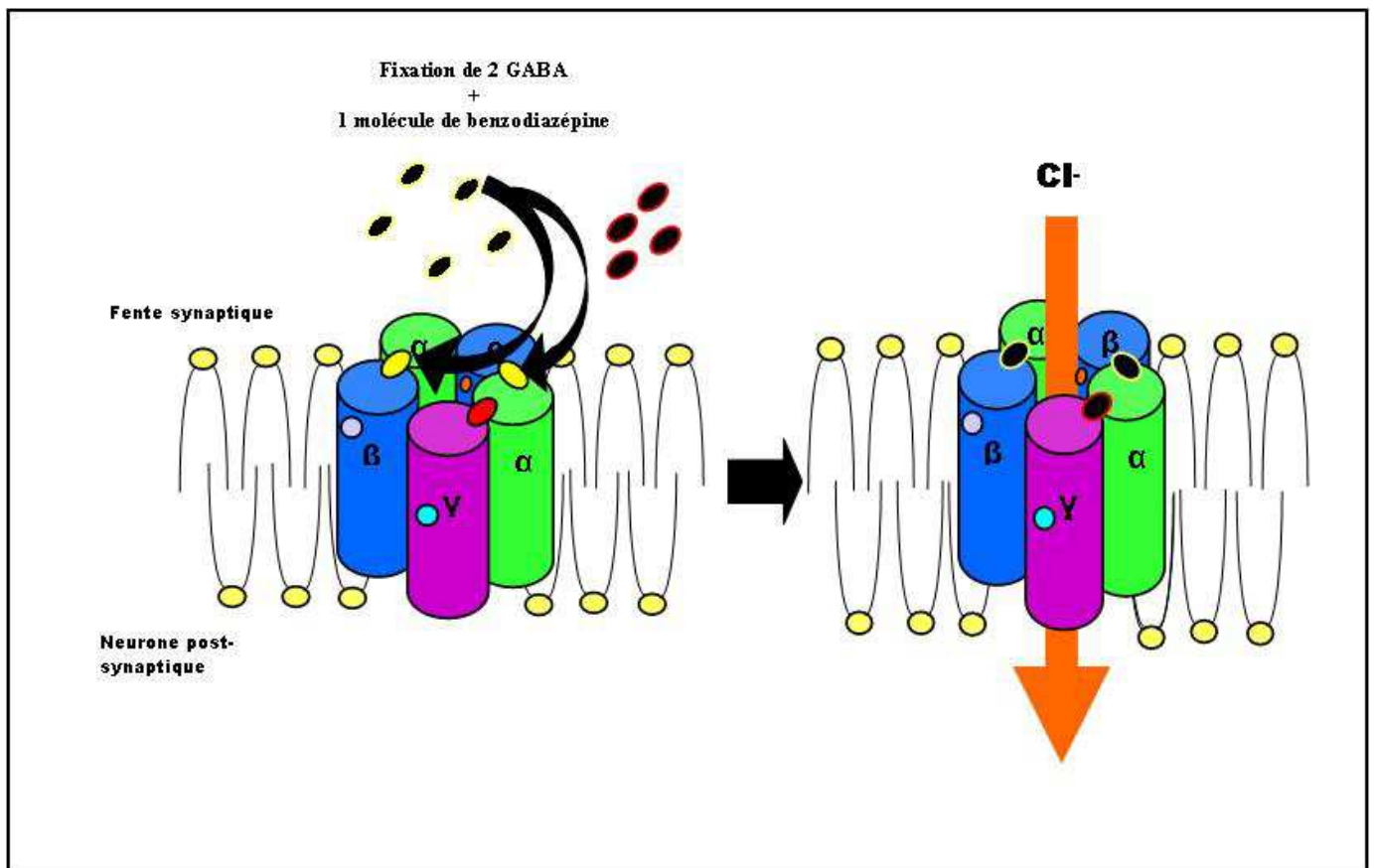


Figure 8 : Effets de la fixation conjointe de GABA et d'une benzodiazépine sur le récepteur gabaergique



5 Caractéristiques physico-chimiques et pharmacocinétiques

5.1 Généralités physico-chimiques sur les benzodiazépines (18)

Les benzodiazépines sont des médicaments liposolubles de faible poids moléculaire expliquant leur passage rapide au niveau cérébral. La plupart des molécules sont des composés basiques. Leur administration peut se faire par différentes voies suivant la forme galénique et/ou la spécialité : par la voie orale, rectale, intra-musculaire et intra-veineuse.

5.2 Caractéristiques pharmacocinétiques (18)

Les caractéristiques pharmacocinétiques des benzodiazépines expliquent en grande partie les différences d'activité et les différentes utilisations en clinique.

5.2.1 Absorption

L'administration par voie orale est la plus utilisée du fait de sa maniabilité. En effet, l'absorption digestive est excellente et rapide (de 30 min à 6h selon les molécules). Le pic plasmatique est ainsi obtenu 1 à 3 h après l'administration per os. La biodisponibilité quant à elle, varie en fonction de l'importance du premier passage hépatique ; elle est de l'ordre de 80-95%. Par ailleurs, la biodisponibilité et la demi-vie dépendent du cycle entéro-hépatique. Le cycle entéro-hépatique contribue à une augmentation secondaire des concentrations plasmatiques conduisant à l'apparition retardée des effets de la molécule notamment des effets indésirables (comme la sédation retardée avec le diazépam).

Les autres voies d'administration sont moins fréquemment utilisées. La voie intra-musculaire, utilisée en prémédication ou en cas de delirium tremens, a une résorption irrégulière et plus lente que per os, du fait de la fixation de molécules sur les protéines musculaires. Par la voie rectale, l'absorption est rapide mais incomplète (on administre par celle-ci en majorité du diazépam). Enfin, l'intraveineuse est la voie d'urgence en cas d'anesthésie ou d'état de mal épileptique.

L'injection est rendue possible grâce à une solution à base de propylène glycol ce qui la rend douloureuse sauf pour le midazolam qui est hydrosoluble (le propylène glycol n'est donc pas utile). Par intraveineuse, l'absorption est très rapide (cela nécessite donc l'utilisation d'une vitesse d'administration lente au risque de provoquer une réaction veineuse locale voire une dépression respiratoire) (21).

5.2.2 Distribution

Grâce à leur liposolubilité à pH physiologique, les benzodiazépines sont caractérisées par une distribution rapide et un large volume de distribution à l'équilibre. Par cette même propriété, les benzodiazépines traversent la barrière hémato-encéphalique. C'est un processus passif, qui dépend essentiellement de la liposolubilité intrinsèque des molécules considérées à pH physiologique, d'où leur diffusion dans le liquide céphalorachidien et l'accès aux sites d'action cérébraux. Elles passent également la barrière placentaire et diffusent dans le lait maternel. La fixation de ces molécules aux protéines plasmatiques est importante et varie de 75 à 95% selon la molécule (22).

5.2.3 Métabolisme

Le caractère lipophile des benzodiazépines oblige à une transformation en composés hydrosolubles pour leur élimination. Les benzodiazépines sont donc métabolisées au niveau des microsomes hépatiques. La biotransformation hépatique des benzodiazépines est le facteur essentiel de leur clairance et seul un infime pourcentage de la dose administrée est éliminé sous forme inchangée. L'altération de la fonction hépatique (débit ou activité enzymatique) est à l'origine d'une augmentation de leur demi-vie d'élimination par diminution de la clairance hépatique (23).

La majorité des molécules est transformée, avant leur élimination, en métabolites le plus souvent actifs eux aussi, ce qui peut prolonger leur demi-vie de façon très importante. La première étape du métabolisme correspond à des réactions d'oxydation microsomiales (hydroxylation et élimination des substituants par

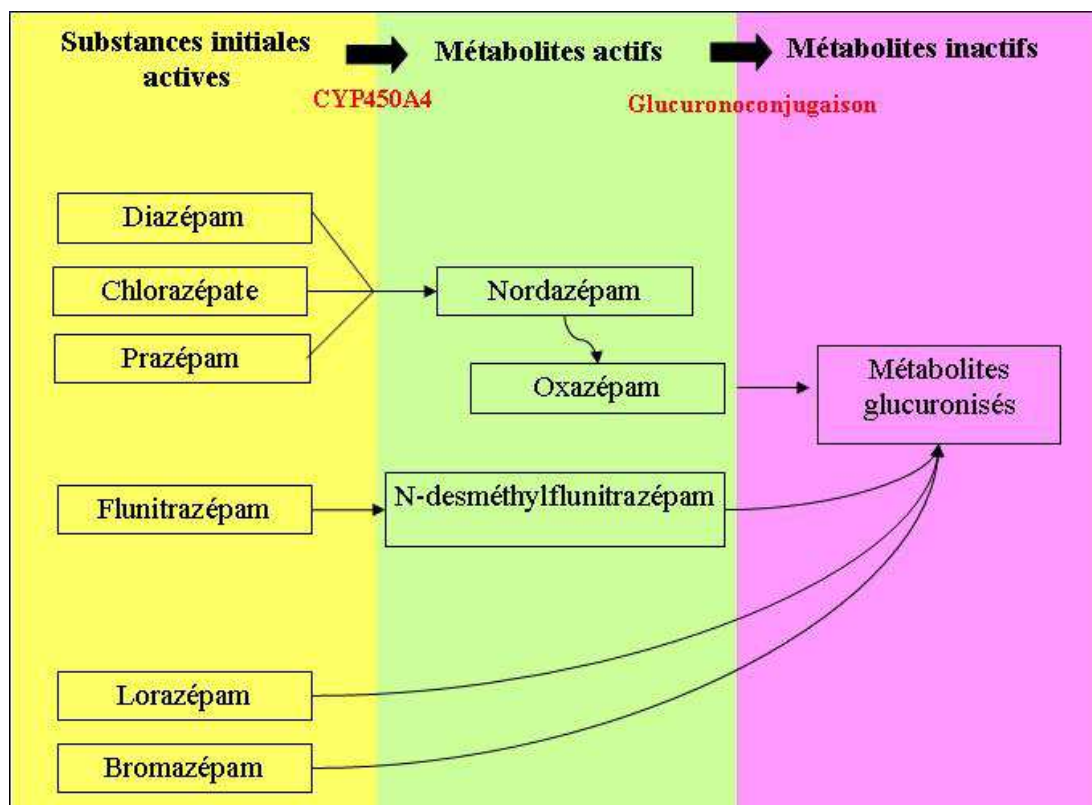
désalkylation). Ainsi, le principal métabolite de cette étape pour beaucoup de composés est le N-desméthyldiazépam (DMDZ ou nordiazépam ou nordazépam) ; qui lui-même est métabolisé en oxazépam. Contrairement aux barbituriques, les benzodiazépines n'induisent une stimulation significative des enzymes microsomales hépatiques qu'à des doses très élevées (24). Dans un deuxième temps, les métabolites sont glucuroconjugués (25).

La première étape de métabolisation ne change pas souvent l'activité pharmacologique (les métabolites sont pour la plupart actifs) et se réalise dans le foie ; par contre, la conjugaison, qui se réalise aussi bien à l'intérieur qu'à l'extérieur du foie, rend les molécules inactives (18).

Ainsi, on peut distinguer deux groupes selon leur métabolisme (*figure 9*):

- les benzodiazépines ne formant pas de métabolites actifs
- celles formant des métabolites actifs

Figure 6 : Métabolisme des principales benzodiazépines



La demi-vie des benzodiazépines a donc souvent peu de signification hormis pour les composés ne possédant pas de métabolites actifs (la plupart des benzodiazépines hypnotiques) (26; 27).

5.2.4 Elimination

Les benzodiazépines sont essentiellement éliminées par voie rénale sous forme de métabolites glucuroconjugués. Une faible fraction est éliminée par voie biliaire (sauf pour le prazepam où la fraction retrouvée dans les selles est notable) (10) (28).

5.3 Equivalence entre les molécules

Le diazépam étant considéré comme la molécule de référence, les tableaux d'équivalence se font d'après ce composé. Le tableau suivant tient compte des variations interindividuelles mais également de leurs propriétés pharmacocinétiques dans l'organisme après leur absorption.

Diazépam	10 mg
Alprazolam	0,5 – 1
Bromazepam	4,5 – 6
Clobazam	10 – 30
Clonazepam	1 – 4
Clorazepate	10 – 30
Flunitrazepam	0,5 – 2
Lorazepam	1 – 8
Lormetazepam	1 – 2
Midazolam	7,5 – 15
Nitrazepam	5 – 10
Nordazepam	2,5 – 10
Oxazepam	15- 100
Prazepam	30 – 60
Temazepam	15 – 60

Tableau 2 : Equivalence entre les différentes molécules de benzodiazépines tenant compte des variations interindividuelles (dose en mg) (29) (30) (18)

Toutes les molécules possèdent les mêmes propriétés pharmacologiques mais elles s'expriment plus ou moins lors de leur administration chez l'Homme d'où les différences dans les indications.

6 Indications

Les indications des benzodiazépines sont symptomatiques et non curatives hormis dans le cas particulier du sevrage alcoolique. Ces indications sont en relation avec les propriétés des molécules qui sont les effets anxiolytiques, hypnotiques (sédatifs), amnésiants, myorelaxants et anticonvulsivants. La classification suivante tient compte de ces propriétés mais également de la classification ATC (*Annexe 1*) qui classe les benzodiazépines en quatre catégories.

6.1 Benzodiazépines anxiolytiques

6.1.1 L'anxiété

L'anxiété est un état émotionnel qui se traduit par une sensation déplaisante d'appréhension vis-à-vis de nombreuses situations qui sont ressenties comme des dangers, et ceci en dehors de toute menace objective. L'anxiété est une composante normale de la psychologie humaine. Elle devient pathologique quand elle entraîne une désorganisation du fonctionnement intellectuel, quand la personne ne la contrôle plus et qu'elle devient source de détresse pour celle-ci. On distingue ainsi, l'anxiété aiguë associée à un événement pénible (elle s'améliore généralement en quelques semaines) et l'anxiété chronique. Aux manifestations psychiques sont souvent associées des manifestations somatiques polymorphes telles qu'une tachycardie, des palpitations, des spasmes, des céphalées et de la fatigue.

Les différents types de troubles anxieux sont nombreux et peuvent cohabiter chez un même individu sur une même période ou successivement dans le temps. Ils sont classés dans les « troubles névrotiques, troubles liés à des facteurs de stress et troubles somatoformes » dans la 10^{ème} version de la classification des maladies de

l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) tout comme les troubles obsessionnels compulsifs (accès maniaque, état d'excitation maniaque....) (31).

6.1.1.1 L'anxiété généralisée

Il y a donc l'anxiété généralisée qui est caractérisée par la survenue involontaire d'inquiétudes relatives à des événements négatifs mais réalistes, portant sur la vie quotidienne et dont le patient surestime la probabilité de survenue. Les « ruminations » (au sujet de la famille, du travail, de la santé, la maison). A cela s'ajoutent des symptômes d'hypervigilance (hypertension, insomnie, fatigue, difficultés de concentration) qui sont sources d'un handicap fonctionnel (notamment d'attention).

6.1.1.2 Les troubles phobiques

Par ailleurs, il existe les troubles phobiques spécifiques (c'est-à-dire limités à un objet ou une situation particulière) qui provoquent une réaction anxieuse immédiate et systématique, pouvant parfois aller jusqu'à une attaque de panique. Ils apparaissent habituellement dans l'enfance et persiste au cours de l'existence de façon stable. Parfois, ils peuvent s'aggraver après un traumatisme ou une maladie notamment chez la personne âgée. Dans les troubles phobiques, on retrouve la phobie sociale (crainte ou évitement des étrangers), l'agoraphobie (crainte vis-à-vis de certaines situations comme être dans des endroits publics, transports en commun).

6.1.1.3 Le trouble panique

Ce trouble débute brutalement chez le jeune adulte (25-35 ans). Il se caractérise par la survenue inopinée de symptômes physiques intenses (tachycardie, douleurs thoraciques, dyspnée, sensations vertigineuses, paresthésies, sueurs). A cela s'ajoute une sensation de perte de contrôle et la peur de perdre connaissance, d'étouffer, de vomir, de mourir. Cette peur pousse la personne à interrompre ses activités et par la suite à éviter toutes situations pouvant causer un trouble panique.

6.1.1.4 Les autres troubles anxieux

L'un des syndromes cités ci-dessus ou encore des troubles obsessionnels compulsifs peuvent apparaître lors de maladies neurologiques (tumeurs cérébrales, traumatismes, épilepsie...), de pathologies cardio-vasculaires (trouble cardiaque, insuffisance respiratoire...), de maladies endocriniennes (problèmes thyroïdiens, hypophysaires...) ou encore de maladies métaboliques (carence en vitamine B12). Par ailleurs, certaines substances comme l'alcool, les opiacés, les psychostimulants ou encore la caféine peuvent entraîner des troubles anxieux. Enfin, il y a tous les patients qui présentent des symptômes de troubles anxieux mais d'intensité clinique inférieure aux syndromes évoqués précédemment.

6.1.2 Benzodiazépines anxiolytiques

Dès la commercialisation du Librium en 1960, les propriétés anxiolytiques appelées alors « tranquillisantes », ont été bien mises en évidence chez l'animal et chez l'Homme. Chez l'animal, les benzodiazépines administrées diminuent l'agressivité, l'inhibition vis-à-vis d'un environnement nouveau (exploration) ou hostile, ainsi que les réactions physiologiques au stress (défécation émotionnelle). Chez l'Homme, l'effet des benzodiazépines est plus difficile à quantifier mais cela est possible grâce à des échelles d'évaluation telle que l'échelle d'Hamilton (*Annexe3*).

Ainsi, les benzodiazépines possèdent plusieurs indications en tant qu'anxiolytiques ; elles sont utilisées dans les épisodes aigus d'anxiété (comme les attaques de panique avec ou sans agoraphobie), l'anxiété liée au sevrage alcoolique pour éviter notamment le *delirium tremens*, dans l'anxiété psychotique (crise d'angoisse chez les schizophrènes dans ce cas elles sont associées aux neuroleptiques), dans l'anxiété liée à des troubles de l'humeur (alors associés à des antidépresseurs) et dans les T.A.G. (ou anxiété chronique généralisée) qui normalement serait le seul cas d'une prescription à long terme. Les benzodiazépines utilisées dans cette indication ont pour la majorité une demi-vie longue et leur durée légale d'utilisation est limitée à 12 semaines (32; 10).

	Demi-vie	Sevrage alcoolique : ttt sympt et curatif	Delirium tremens : ttt sympt et curatif	Anxiété généralisée	Anxiété sévère invalidante et sympt	Crise d'angoisse paroxystique	Agitation : ttt d'urgence	Etat d'excitation maniaque
Alprazolam	12h	X	X		X			
Bromazepam	20h	X	X		X			
Clobazam	40h	X	X		X			
Clorazepate	oral injection	X	X		X			
	70h	X	X			X	X	
Clotiazepam	5h	X	X		X			
Diazepam	oral injection	X	X		X			
	35h		X			X	X	
Loflazepate	77h	X	X		X			
Lorazepam	oral injection	X	X		X			
	15h			X				X
Nordazepam	70h	X	X		X			
Oxazepam	8h	X	X		X			
Praxepam	90h	X	X		X			

Figure 7: les benzodiazépines anxiolytiques : récapitulatif des indications et de leur demi-vie (1/2)

	Accès maniaque	Prémédication lors d'exploration fonctionnel ou radio	Epilepsie généralisée	Epilepsie partielle	Etat de mal épileptique	Convulsions	Anesthésie	Tétanos
Alprazolam								
Bromazepam								
Clobazam			X	X				
Clorazepate oral inj		X						X
Clotiazepam								
Diazepam oral inj		X			X	X	X	X
Loflazepate								
Lorazepam oral inj	X	X			X		X	
Nordazepam								
Oxazepam								
Praxepam								

Figure 8 : les benzodiazépines anxiolytiques : récapitulatif des indications et de leur demi-vie (2/2)

6.2 Benzodiazépines hypnotiques

Les hypnotiques sont des médicaments utilisés pour traiter de manière symptomatique, les insomnies.

6.2.1 Le sommeil et l'insomnie

Le sommeil est primordial pour la croissance, la maturation cérébrale et la préservation de nos capacités intellectuelles. Il permet une récupération physique (par notamment la stimulation du système immunitaire), psychologique (une diminution du sommeil paradoxal entraîne souvent des syndromes dépressifs et une anxiété accrue) et intellectuelle (par le mécanisme d'apprentissage et de mémorisation). Il intervient aussi dans la régulation des sécrétions hormonales (hormones sexuelles, cortisol et hormones thyroïdiennes) et le maintien de la température corporelle.

Le sommeil est composé de plusieurs cycles eux-mêmes comprenant plusieurs stades. Il y a le sommeil lent (avec le sommeil lent léger et le sommeil lent profond), le sommeil paradoxal et l'éveil. Tous les cycles sont identiques de part leur composition (présence de tous les stades à chaque cycle) et leur durée. C'est la durée des stades qui diffère d'un individu à l'autre. La fin d'un cycle est caractérisée par une phase d'éveil plus ou consciente pour la personne (au-delà de trois minutes d'éveil la personne se souvient de cet éveil) (33).

En France, plus d'une personne sur cinq après 65 ans souffre d'insomnie (dont 12, 5% d'insomnie sévère). L'insomnie se définit comme étant la diminution de la durée habituelle de sommeil et/ou l'atteinte de la qualité de celui-ci avec un retentissement sur la qualité de la veille du lendemain. C'est une plainte du patient qui exprime des difficultés à s'endormir ou à se maintenir endormi. Elle s'accompagne le plus souvent de troubles de la vigilance la journée, d'irritabilité, de baisse d'attention.

Ainsi, on parle d'insomnie lorsque plusieurs critères sont réunis :

- des difficultés d'endormissement d'une durée supérieure à 30 minutes
- des réveils nocturnes, plus de deux fois la même nuit avec des difficultés d'endormissement
- des réveils très précoces avec une impossibilité de se rendormir
- un sommeil non réparateur

Ces troubles doivent avoir eu lieu au moins trois fois par semaine et depuis plus d'un mois. Ces critères permettent donc d'établir le diagnostic d'insomnie. Pour « quantifier » ou évaluer la gravité de l'insomnie, tout comme l'anxiété, il existe des échelles et des questionnaires (questionnaire de Spiegel, index de qualité du sommeil de Pittsburgh) mais également le polysomnographe.

Les origines des insomnies sont diverses, les plus classiques sont :

- Psychologique : stress, traumatisme, anxiété, dépression
- Constitutionnelle : insomnie débutant dans l'enfance qui aurait une origine biologique (plusieurs cas dans une même famille)
- Liée à une mauvaise hygiène de vie : consommation de café, thé et autres psychostimulants après 17h, utilisation excessive des ordinateurs et de la télévision le soir...
- Liée à une maladie chronique (cancer, troubles thyroïdiens, insuffisance rénale, pathologies respiratoires...) ou à un trouble organique (apnée du sommeil, syndrome des jambes sans repos...).

Enfin, on distingue les insomnies occasionnelles ou aiguës qui se règlent en quelques semaines, des insomnies chroniques secondaires à une pathologie somatique et/ou psychique d'une durée supérieure à quatre semaines (34).

6.2.2 Les benzodiazépines hypnotiques

Les benzodiazépines hypnotiques ont un effet sédatif reconnu comme étant puissant. Elles permettent de diminuer la latence du sommeil, le nombre de réveils et augmentent la durée totale du sommeil. (35)

Par contre, elles modifient la structure du sommeil notamment en réduisant le sommeil paradoxal. Or, le sommeil paradoxal qui se situe entre le sommeil léger et le sommeil profond permet la « réparation » psychique, cela par les rêves qui protègent de la dépression (36).

Les benzodiazépines hypnotiques se différencient des benzodiazépines anxiolytiques par leur vitesse de résorption rapide (le pic plasmatique est atteint en 30 à 120 min) et par leur durée d'action relativement courte (cela permet de diminuer l'effet résiduel) (32).

On peut distinguer deux catégories (*Annexe 2*) :

- Celles à action longue avec nitrazepam, estazolam et flunitrazepam
- Celles à action intermédiaire avec midazolam, loprazolam, lormetazepam et temazepam

Récemment, le Rohypnol[®] (DCI : flunitrazepam) une benzodiazépine hypnotique, a été retirée du marché (retrait dans les officines le 30 septembre 2013). Le SMR (ou service médicale rendu) par ce médicament est défini comme important par la HAS (Haute Autorité de Santé). Son retrait n'a aucun lien avec un effet indésirable de cette benzodiazépine comme nous le verrons pour la molécule tetrazepam mais est dû à un usage détourné du médicament. En effet, depuis plusieurs années un durcissement des conditions de prescription et de délivrance¹ a été mené pour lutter contre les abus notamment par « les toxicomanes ». Malgré cela, cette molécule a continué à être utilisée dans le contexte de soumission chimique (vols, violences, viols...) (37). C'est pourquoi le retrait de son AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) a été décidé.

Pour finir, les indications des benzodiazépines hypnotiques sont plus restreintes par rapport aux benzodiazépines anxiolytiques. Toutes ces molécules sont indiquées dans le traitement des insomnies occasionnelles, transitoires et sévères sauf le midazolam. Il a pour indication la mise en place d'une sédation

¹ Prescription sur une ordonnance sécurisée en toutes lettres, comme les stupéfiants mais faisant tout de même partie de la liste I, pour une durée limitée à 14 jours et une délivrance fractionnée à 7 jours.

thérapeutique ou diagnostique, d'une sédation lors des soins intensifs, pour la prémédication avant une anesthésie générale, pour l'induction d'une anesthésie générale ou pour induire une anesthésie analgésique.

6.3 Benzodiazépines anticonvulsivantes (38)

6.3.1 L'épilepsie

L'épilepsie est un trouble neurologique, causé par le fonctionnement anormal de cellules nerveuses cérébrales ; les neurones deviennent hyperexcitables. Ce fonctionnement désordonné des cellules, résultat de décharges électriques excessives et soudaines, se traduit par des crises. On appelle épilepsie, la récurrence spontanée de ces crises qui se propagent dans le cerveau et produisent des symptômes variables selon l'origine cérébrale et la propagation. Il y a donc une sorte de "court-circuit" dans le fonctionnement cognitif.

Les raisons de cette modification restent inconnues dans environ 60% des cas. L'hérédité est un facteur de risque important, mais des altérations au niveau du cerveau comme des tumeurs, l'asphyxie, les infections ou des lésions cérébrales, peuvent être responsables d'épilepsie (39; 40; 41). L'épilepsie touche environ 50 personnes sur 100 000 habitants, mais ce nombre augmente chez les enfants et les personnes âgées les atteignant de façon très diverses.

Ainsi, les différentes localisations cérébrales de ces crises expliquent les nombreux symptômes qui en découlent. Le plus souvent localisées dans le cortex cérébral, elles peuvent perturber la motricité, la cognition, les émotions, le système végétatif et le comportement.

Par ailleurs, les mécanismes impliqués sont nombreux et parfois encore mal compris mais leur action finale commune est l'hyperexcitabilité et l'hypersynchronie d'une population de neurones. Cette excitation simultanée résulte d'une amplification de la transmission neuronale liée à l'action des acides aminés excitateurs comme l'acide glutamique, ainsi qu'à une altération de la transmission inhibitrice liée à un acide aminé inhibiteur : l'acide gamma-amino-butyrique (ou GABA). Ainsi, les

benzodiazépines en augmentant l'activité du GABA libéré des synapses au niveau du complexe [récepteur GABA-canal Cl⁻] contrecarrent l'hyperexcitabilité.

6.3.2 Les benzodiazépines anti-convulsivantes

Trois benzodiazépines à demi-vie d'action longue (supérieure à 30 h) ont un effet anticonvulsivant prédominant, c'est pourquoi elles ont des indications particulières. Le diazepam (Valium[®]), le clonazepam (Rivotril[®]) et le clobazam (Urbanyl[®]) sont donc utilisés pour traiter les crises convulsives dans l'épilepsie mais également celles se manifestant dans les syndromes de sevrage. Certaines ont aussi des indications plus « traditionnelles » comme les manifestations anxieuses pour le diazepam (*Tableau 3*).

Mais depuis peu, une quatrième molécule aux propriétés anti-convulsivantes est sur le marché. Il s'agit du midazolam, spécialité Buccolam[®]. Ce médicament est administré par voie buccale (à l'aide de seringue pré-remplie) et est indiqué spécifiquement dans le traitement des crises épileptiques aiguës et prolongées des enfants de 3 mois à 18 ans.

	Clonazepam RIVOTRIL	Diazepam VALIUM	Clobazam URBANYL
Voie orale	Epilepsie en monothérapie ou en association : - <u>épilepsies généralisées</u> : crises clonique, tonique, tonico-clonique, absences, crises myoclonique, atonique, spasmes infantiles et syndrome de Lennox-Gastaut - <u>épilepsies partielles</u> avec des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.	- Traitement des manifestations anxieuses sévères et/ ou invalidantes. - Prévention et traitement du Délirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique - Prévention des convulsions fébriles à l'occasion d'une fièvre quand la prévention est jugée nécessaire ou en présence de facteurs de risque de récurrence	- Epilepsie en monothérapie ou en association dans les <u>épilepsies généralisées</u> (crises clonique, tonique, tonico-clonique, absences, crises myoclonique, atonique, spasmes infantiles et syndrome de Lennox-Gastaut) et dans les <u>épilepsies partielles</u> avec des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire. - Traitement des manifestations anxieuses sévères et/ ou invalidantes - Prévention et traitement du Délirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique - Prévention des convulsions fébriles à l'occasion d'une fièvre quand la prévention est jugée nécessaire ou en présence de facteurs de risque de récurrence
Voie injectable	Traitement d'urgence de l'état de mal épileptique	- Traitement d'urgence de l'état de mal épileptique de l'adulte et de l'enfant - Crise d'angoisse paroxystique - Delirium tremens - Prémédication à l'endoscopie, induction et potentialisation de l'anesthésie - Tétanos	

Tableau 3 : Récapitulatif des indications des benzodiazépines à propriétés anticonvulsivantes majeures selon la voie d'administration.

6.4 Benzodiazépines myorelaxantes

Il n'y a à proprement parlé qu'une seule molécule utilisée dans cette indication. Il s'agit du tetrazepam (Myolastan®) qui a été retiré du marché en juillet 2013. Le tetrazepam a le même mécanisme d'action que les autres benzodiazépines mais les essais cliniques ont montré une action myorelaxante lors d'une prise de 50mg/j. Cette molécule fait partie de la classe des myorelaxants d'action centrale et à ce titre ne possédait qu'une seule indication dans le traitement des contractures musculaires douloureuses en rhumatologie de l'adulte (en association aux traitements spécifiques) (42; 3).

Après un SMR jugé insuffisant en décembre 2005 qui a conduit au déremboursement de la spécialité et de ses génériques par l'Assurance maladie en décembre 2011, l'ANSM décide à la suite d'une enquête menée par le Comité technique de Pharmacovigilance (en Novembre 2012) de retirer l'AMM de ce médicament. Ce rapport met en évidence des cas graves d'effets indésirables cutanés suite à la prise de tetrazepam (et lors d'exposition cutanée liée à l'activité professionnelle notamment lors de broyage des comprimés). Des cas de syndrome de Stevens-Johnson ont été relevés (dont un mortel), des cas de syndrome de Lyell (dont 9 mortels), des cas d'érythèmes polymorphes, de syndrome DRESS, de toxicodermie et d'hypersensibilité. Ces effets indésirables sont graves mais toutefois rares (de 2001 à 2011 environ 70 cas par an, 74 en 2011, ont été notifiés sachant que l'on estime le nombre de sujets débutant ce traitement à 2,6 millions en France pour l'année 2011). Ces éléments ont conduit au retrait du tetrazepam du marché européen. A noter que cette molécule conduit également aux mêmes autres effets indésirables des benzodiazépines mais qu'il n'y a pas de réaction croisée avec les autres benzodiazépines en ce qui concerne ces réactions cutanées qui n'ont été observées qu'avec le tetrazepam (sa structure chimique tertiaire en serait la cause) (42; 43).

D'une manière générale les benzodiazépines utilisées comme anxiolytiques ont une durée d'action et une demi-vie (eux-mêmes et leurs métaboliques actifs) plus longue que les benzodiazépines utilisées comme

hypnotiques. Les benzodiazépines utilisées en anesthésiologie comme le midazolam ont une demi-vie courte, de l'ordre de 2 à 3 heures.

7 Effets indésirables

Comme tous les médicaments, les benzodiazépines provoquent des effets indésirables. Elles sont considérées comme sans risque car il faut administrer une dose nettement supérieure aux doses thérapeutiques pour provoquer une intoxication aigue.

7.1 Effets indésirables initiaux

7.1.1 Troubles de l'état général

La somnolence diurne lors de prise de benzodiazépines anxiolytiques est le premier effet indésirable observé. Pour les benzodiazépines hypnotiques, la sédation est bien entendu recherchée mais elle se poursuit jusqu'au matin provoquant les effets d'une « gueule de bois », on parle alors de sursédation. Ce terme décrit également la présence d'autres symptômes comme l'hypotonie musculaire, les sensations vertigineuses, les étourdissements. Après quelques jours, le patient s'accoutume le plus souvent aux effets de somnolence diurne mais cet effet secondaire persiste plus longtemps chez les personnes âgées. Par ailleurs, cette somnolence peut conduire à une asthénie (44).

A cela s'ajoute l'hypotonie musculaire liée à l'action myorelaxante tout comme l'hypotension (un autre effet secondaire de cette classe médicamenteuse) peuvent être à l'origine de chutes chez la personne âgée. Mais cette action myorelaxante peut aussi provoquer des vertiges et une impression de fatigue.

7.1.2 Troubles mentaux et du comportement (45)

Il a été observé suite à la prise de benzodiazépines des troubles psycho-comportementaux tels que des tremblements, une confusion mentale, une ataxie (perte d'équilibre).

A l'inverse, les benzodiazépines peuvent conduire à une réaction paradoxale que l'on désigne par l'effet désinhibiteur (ou «facilitation de l'action»). Le patient est agressif, agité, peut faire des cauchemars ou délirer. C'est un effet bénéfique quand le patient est paralysé par son anxiété mais qui peut conduire au suicide (ou passage à l'acte) chez d'autres sujets. Cet effet est toutefois rare, puisqu'il touche moins de 1% des patients ; il concerne surtout les molécules ayant une demi-vie d'action courte. Un autre trouble mental est l'amnésie antérograde (*Partie 7.2.3*) (46; 24).

7.1.3 Troubles respiratoires (21)

Lors d'une administration par voie orale aux doses thérapeutiques, les troubles respiratoires comme la dépression respiratoire sont extrêmement rares. Cet effet secondaire est plus fréquent lors d'une administration de benzodiazépines par intraveineuse ou chez les personnes ayant des pathologies broncho-pulmonaires. La dépression respiratoire est d'origine centrale et est dose-dépendante avec une diminution du volume respiratoire et une augmentation de la fréquence. Ainsi, chez une personne atteinte d'une pathologie respiratoire chronique la réponse ventilatoire à la quantité de CO₂ est deux fois plus longue après la prise de benzodiazépines. Par ailleurs, ce risque a été observé lors de sédation prolongée sans assistance respiratoire ou lors d'association à d'autres médicaments déprimeurs du système nerveux central.

7.1.4 Troubles immunitaires

Comme la plupart des médicaments, les benzodiazépines peuvent provoquer des réactions cutanées graves de type immuno-allergique : érythème, œdème de Quincke, angioœdème.

7.1.5 Autres

Enfin, d'autres effets moins graves ont été observés comme la survenue d'un hoquet persistant (il s'agit de la deuxième classe de médicament les plus souvent cités à l'origine de ce trouble après les corticoïdes) ou d'autres beaucoup plus rares comme une diplopie, des troubles digestifs (nausées, vomissements...).

7.2 Effets indésirables à long terme

7.2.1 Dépendance, pharmacodépendance, syndrome de sevrage

Les termes de pharmacodépendance, abus et abus grave ont été définis dans le décret du 31 mars 1999 (*Annexe 5*). Le système national d'évaluation de la pharmacodépendance (avec l'ANSM, la commission nationale des stupéfiants et des psychotropes et les centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance) ainsi que de nombreuses études scientifiques ont montré que les benzodiazépines conduisent à un phénomène de dépendance chez les patients.

Cette dépendance est due à l'action désinhibitrice des benzodiazépines sur le système de récompense. Ce même système est désinhibé lors de prise de drogues (comme l'héroïne). C'est ce mécanisme qui peut conduire à un comportement addictif (le patient est incapable de prendre des décisions réfléchies). Une étude scientifique menée par Christian Lüscher de l'Université de Genève a réussi à expliquer plus précisément l'origine de ce mécanisme. Il a été démontré que la présence de la sous-unité $\alpha 1$ dans le récepteur GABA-A qui est activé par les benzodiazépines lors de sa liaison au récepteur, conduit à un phénomène de dépendance (d'où le terme de pharmacodépendance). Cette même équipe a soumis l'hypothèse que ce phénomène pouvait être évité par la synthèse de benzodiazépines ne se fixant que sur certaines sous-unités comme par exemple à la sous-unité $\alpha 2$ qui est à l'origine de l'action anxiolytique (47).

La pharmacodépendance est un effet indésirable fréquent qui apparaît dès l'utilisation de ces médicaments durant quelques semaines. On distingue plusieurs de profils patients dépendants (44) :

- les patients devenus dépendants après la prise d'une molécule à des doses thérapeutiques mais pendant des mois et le plus souvent des années. Le traitement a été continué après la disparition de l'origine initiale de la première délivrance et cela pour pouvoir faire face aux tâches quotidiennes.

- des patients dépendants suite à la prescription de doses plus importantes et/ou de plusieurs molécules ; cela en faisant du nomadisme médical et pharmaceutique.

- des patients toxicomanes ou en sevrage qui sont plus « fragiles » face au risque de dépendance.

En ce qui concerne le syndrome de sevrage, il apparaît lors d'un arrêt brusque d'une benzodiazépine et cela même si sa prise a été de courte durée. Les symptômes du sevrage sont « l'opposé » des actions du médicament. Le patient peut avoir des insomnies, des cauchemars, des crises d'anxiété, de l'irritabilité, des vomissements, des vertiges et des tremblements. Les cauchemars peuvent être expliqués par le retour d'un sommeil profond (*Partie 6.2*).

7.2.2 Tolérance pharmacologique (6) (44)

La tolérance à un médicament s'observe après des administrations multiples et prolongées de celui-ci. Elle se manifeste au niveau clinique par une diminution de la réponse physiologique et donc une diminution de son efficacité.

Plusieurs mécanismes seraient à l'origine de cette tolérance. Les benzodiazépines en présence du GABA augmentent l'entrée d'ions chlorures dans la cellule post-synaptique lors de leur fixation sur le récepteur gabaergique. Ceci déclenche des mécanismes de régulation appelé *down-regulation*. Ces mécanismes sont multiples. Les principaux mécanismes sont une induction des systèmes de métabolisme de la substance inductrice, une diminution du nombre de récepteurs gabaergiques, une diminution de la sensibilité des récepteurs aux molécules de benzodiazépines. Ce

dernier mécanisme serait particulièrement impliqué dans le cas de tolérance aux benzodiazépines.

7.2.3 Troubles de la mémoire, absence de fixation mnésique (45; 32)

Toutes les benzodiazépines ont un effet amnésiant de type antérograde (le sujet oublie les événements dès qu'ils se sont produits). Cet effet est observé chez tous les patients lors d'une administration d'une forte dose de benzodiazépines. L'amnésie est recherchée en anesthésie-réanimation ; en effet les benzodiazépines sont prescrites avant une opération pour ces effets anxiolytiques, sédatifs et amnésiants. L'effet amnésiant permet d'éviter tout traumatisme lié à l'opération. Cependant lors des autres situations de prescription, l'amnésie est un handicap et entre dans la polémique des démences liées aux benzodiazépines.

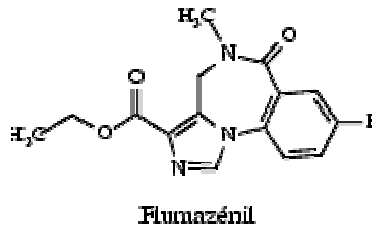
7.3 Effets indésirables suite à une intoxication aigue

Les benzodiazépines sont considérées comme des médicaments peu toxiques car la dose létale est 100 fois supérieure aux doses thérapeutiques. Mais l'intoxication aigue par les benzodiazépines correspond à deux tiers des cas d'intoxication. L'intoxication se manifeste par un coma, une dépression respiratoire et une hypothermie. L'association à de l'alcool ou d'autres substances aggrave l'intoxication. Les benzodiazépines les plus souvent en cause sont celles à demi-vie courte car elles permettent de ressentir le plus rapidement possible les premiers effets de la surconsommation. La surconsommation se manifeste par une sensation d'ébriété, d'euphorie, de bien-être, d'oubli des difficultés rencontrées (48; 49).

L'intoxication peut être traitée par l'administration d'un antidote le flumazénil (Anexate®). Cette molécule appartient à la même famille chimique que les benzodiazépines car elle possède aussi un noyau « benzodiazépine » (44; 32). Son efficacité dans le traitement de l'intoxication s'explique par sa forte affinité pour les récepteurs gabaergiques. Mais contrairement aux benzodiazépines, cette liaison ne provoque pas d'effets physiologiques ou très peu. Cela signifie qu'il n'a pas d'effet anxiolytique, hypnotique, myorelaxant ou encore anti-épileptique. Cela provoque

donc une inhibition compétitive des effets des benzodiazépines (l'affinité vis-à-vis des récepteurs étant plus forte).

Figure 9 : Flumazénil, antagoniste des récepteurs gabaergiques



Ce médicament est administré par intraveineuse à raison de 0,2 mg répété toutes les 5 minutes si nécessaire pour atteindre une quantité totale de 2 mg. Son action est très rapide de l'ordre de 1 à 3 minutes mais de courte durée de 30 minutes à 1 heure. Cela permet ainsi d'éviter un coma prolongé. Un traitement symptomatique est également mis en place comme l'intubation.

Le flumazenil n'est pas seulement l'antidote des benzodiazépines. Il permet aussi d'établir un diagnostic différentiel d'un coma d'étiologie inconnu et de traiter l'encéphalopathie hépatique.

8 Contre-indication et interactions médicamenteuses

8.1 Les interactions médicamenteuses (48; 16)

Il existe plusieurs niveaux d'interactions médicamenteuses que l'on peut classer par ordre de gravité (du moins grave au plus grave) comme suit :

- les associations à prendre en compte (AC)
- les associations nécessitant des précautions d'emploi (Précaution)
- les associations déconseillées (Déconseillé)
- les associations contre-indiquées (CI)

Par ailleurs, on peut distinguer deux types d'interactions, les interactions liées à un mécanisme pharmacodynamique (alcool, antihistaminiques, morphiniques,

caféine...), des interactions liées à un mécanisme pharmacocinétique (cimétidine, fluoxétine, paroxétine, diltiazem, vérapamil, kétoconazole...) (48; 16).

On parle d'interactions pharmacodynamiques quand l'un des médicaments augmente l'activité du deuxième médicament. Ce sont les effets thérapeutiques tout comme les effets indésirables du second médicament qui sont augmentés. Pour les benzodiazépines, c'est leur effet inhibiteur du système nerveux central qui sera majoré ce qui explique une augmentation de la somnolence et une altération de la vigilance.

L'interaction pharmacocinétique elle, correspond à une modification de la concentration du taux plasmatique du médicament. Cette modification peut s'expliquer par une altération des mécanismes d'absorption, de métabolisme ou d'élimination. Mais elle peut aussi être due à l'administration concomitante d'un médicament modifiant la fixation des benzodiazépines sur les protéines plasmatiques.

Tableau 4: Principales interactions médicamenteuses des benzodiazépines

Associé	Conséquences	Gravité
Acide valproïque	Augmentation des effets des benzodiazépines par compétition pour le même site de liaison aux protéines (augmentation de la fraction libre des benzodiazépines)	Précaution
Alcool	Majoration de la somnolence et altération de la vigilance	Déconseillé
Anesthésiques généraux par inhalation	Diminution de la concentration des anesthésiques, donc de leur efficacité	Précaution
Antidépresseurs dont les imipraminiques et les ISRS	Majoration de la somnolence et altération de la vigilance	AC
Antifongiques azolés	Inhibiteurs enzymatiques : majoration de la somnolence et altération de la vigilance	Précaution
Anti-Histaminiques	Majoration de la somnolence et altération de la vigilance	
Anxiolytiques et hypnotiques non bzp (buspirone)	Majoration de la somnolence et altération de la vigilance	

Autres dépresseurs du SNC	Majoration de la somnolence et altération de la vigilance	AC
Barbituriques	Majoration de la somnolence et altération de la vigilance Augmentation des effets indésirables des 2 classes de médicaments (dont le risque de dépression respiratoire)	AC
Caféine	Anxiété, insomnie Diminution des effets des benzodiazépines	AC
Carbamazépine	Diminution des effets des benzodiazépines	AC
Cimetidine	Diminution des concentrations des benzodiazépines	AC
Cisapride		AC
Clozapine	* 2 médicaments à effets sédatifs * risque accru de collapsus avec arrêt respiratoire et / ou cardiaque.	AC
Contraceptifs oraux	Diminution des effets des benzodiazépines (glucuroconjugaison) pour alprazolam, diazepam, flunitrazepam Augmentation des effets des benzodiazépines (oxydation) pour lorazépam, lormetazepam, oxazepam, temazepam	AC
Dérivés morphiniques et traitements de substitution	Majoration de la somnolence et altération de la vigilance Augmentation des effets indésirables des 2 classes de médicaments	AC
Diltiazem, verapamil	Augmentation des effets des benzodiazépines	AC
Disulfiram	Inhibition du métabolisme du diazepam, temazepam	Précaution
Fluoxétine, fluvoxamine	Majoration de la somnolence et altération de la vigilance	AC
Inducteurs enzymatiques (Annexe 6)	Risque de sous- dosage ou de surdosage à l'arrêt de l'inducteur	
Inhibiteurs de la protéase	Majoration de la somnolence et altération de la vigilance	Déconseillé

Inhibiteurs enzymatiques (Annexe 6)	Risque de surdosage	
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase reverse	Majoration de la somnolence et altération de la vigilance	AC
IPP	Diminution de la vitesse d'absorption des benzodiazépines par diminution de l'acidité	
Macrolides	Majoration de la somnolence et altération de la vigilance	Précaution
Neuroleptiques	Majoration de la somnolence et altération de la vigilance Collapsus (voire arrêt cardiaque et respiratoire) surtout avec clozapine	
Phénytoïne	Augmentation de la concentration en phénytoïne : risque de surdosage Parfois diminution de celle-ci	Précaution

8.2 Contre-indications (28; 45; 49; 21)

Contrairement à ce que l'on peut penser, les benzodiazépines ne sont contre-indiquées que dans peu de cas. L'allergie à cette classe médicamenteuse est bien entendue une contre-indication absolue. Les benzodiazépines ne peuvent être administrées si le patient souffre d'insuffisance respiratoire sévère (du fait du risque de dépression respiratoire). Il en est de même pour le syndrome d'apnée du sommeil. En cas, d'insuffisance rénale ou hépatique grave une adaptation posologique doit être effectuée. La myasthénie sévère du patient est aussi une contre-indication du fait de l'action myorelaxante centrale des benzodiazépines ; ceci conduisant à une diminution des réflexes.

Par ailleurs, la prise de benzodiazépine pendant la grossesse ne doit se faire qu'en cas de nécessité absolue. En effet, l'administration de ces médicaments lors du premier trimestre peut conduire à la formation d'anomalies congénitales, quant à celle lors du dernier trimestre elle peut provoquer un syndrome de sevrage chez le nouveau-né.

En ce qui concerne la prise de benzodiazépine lors de l'allaitement, elle est à éviter du fait du risque important de sédation du nourrisson. Ce risque de sédation excessive doit également être pris en compte chez le conducteur de véhicules et la personne âgée.

9 Consommation en France

Selon le rapport révisé de l'ANSM de janvier 2013, la France compte parmi les premiers consommateurs européens de benzodiazépines (elle est au deuxième rang après la Suède pour la consommation d'hypnotiques et également au deuxième rang après le Portugal pour la consommation d'anxiolytiques). Ainsi 20 % des français ont déjà consommé une benzodiazépine et parmi ces consommateurs les 3/5^{ème} sont des femmes. De plus, la majorité des prescriptions sont destinées à des patients de plus de 65 ans.

Plusieurs mesures ont été prises pour diminuer cette consommation. En 1991, la limitation de la durée de prescription a permis de diminuer fortement la prise de benzodiazépines. En effet, en comparant les molécules comme le tétrazepam ou le clonazepam qui ne sont pas soumis à une durée limite de prescription, les quantités délivrées n'ont cessé d'augmenter. Cependant depuis un dizaine d'années, la consommation en benzodiazépine est stable. C'est pourquoi de nouvelles mesures sont en discussion pour diminuer encore la quantité de benzodiazépines prescrites (49; 2).

Deuxième partie :

Pourquoi faut-il favoriser l'arrêt ?

Les enjeux chez la personne âgée

Les benzodiazépines sont une classe médicamenteuse à risque pour la personne âgée. Nous allons essayer de comprendre pourquoi le senior est vulnérable face aux effets indésirables des benzodiazépines. Puis nous nous intéresserons au risque de démence qui inquiète de plus en plus l'opinion publique. Pour finir, nous étudierons son utilisation dans différents cas pathologiques fréquemment rencontrés chez la personne âgée.

1 La personne âgée

1.1 Définition et épidémiologie des personnes âgées

1.1.1 Définition

On appelle « personnes âgées » toutes personnes ayant plus de 65 ans. Cet âge est diminué à 60 ans si la personne est polypathologique. Par contre, l'OMS distingue deux catégories : les personnes âgées à partir de 60 ans, des personnes très âgées à partir de 80 ans.

En France, la population est de 65,8 millions d'habitants au 1^{er} janvier 2013. C'est une population vieillissante du fait de l'augmentation de l'espérance de vie qui est de 87 ans pour les femmes et de 83 ans pour les hommes et de la diminution de la natalité. Les personnes âgées (plus de 65 ans) représentent 17,5% de la population. Cette proportion a augmenté de plus d'un point depuis 2003 (49). Selon l'INSEE en 2060, pour une population française de 73 millions d'habitants, les personnes âgées représenteraient 23% de la population.

1.1.2 Epidémiologie

En France métropolitaine les principales causes de décès des personnes âgées de 65 à 84 ans pour l'année 2011, sont en premier lieu les décès suites aux complications liées au cancer (tumeurs pulmonaires chez l'homme et cancer du sein chez la femme) et en second les décès liés à une maladie « circulatoire » (cardiopathies ischémiques et maladies cérébro-vasculaires). A partir de 85 ans, la

première cause de décès est liée à une maladie vasculaire. Ce phénomène est constant depuis les années 2000 (*Annexe 7*).

Le vieillissement augmente la fréquence de survenue de pathologies et notamment de plusieurs pathologies en même temps. Une enquête menée par la ministre de la santé et des solidarités dont le rapport a été publié en 2006, évalue les pathologies dont sont atteintes les personnes résidentes dans les EHPAD (50; 51). Ainsi dans les EHPAD, les résidents sont le plus souvent atteints de pathologies cardiovasculaires (insuffisance cardiaque, hypertension artérielle), de pathologies broncho-pulmonaires et de pathologies neuropsychiatriques (les 4/5^{ème} des résidents sont concernés). Parmi ces affections neuropsychiatriques on retrouve principalement des états dépressifs, des troubles anxieux et des démences séniles.

1.2 Modification physiologique et vieillissement

Le vieillissement se produit sur différents plans à l'échelle de l'individu. En effet, il y a le vieillissement biologique, social, culturel et psychologique que l'on distingue du vieillissement social voire sociétal (nous ne sommes pas égaux face au vieillissement selon la société dans laquelle nous vivons).

Sur le plan biologique, le vieillissement est un phénomène physiologique universel, progressif, endogène (faisant intervenir des mécanismes cellulaires) et dégénératif. Il est important de souligner que tous les organes ne vieillissent pas de la même manière ce qui explique les différences entre les individus concernant les pathologies dont ils sont atteints. De plus de nombreux facteurs sont impliqués dans le vieillissement (dont les principaux sont les facteurs génétiques et les facteurs environnementaux).

Ainsi, les transformations physiologiques et psychologiques conduisent à des modifications structurelles, fonctionnelles de l'organisme et à une diminution de ses réserves. On observe alors des difficultés d'adaptation de l'individu jusqu'à une perte de l'équilibre physiologique aboutissant au décès de la personne. Ces changements touchent tous les systèmes (nerveux, cardiovasculaires, pulmonaires...) et les

pathologies qui, chez une personne jeune en bonne santé sont traitées le plus souvent sans que l'on observe de complications seront chez la personne âgée des situations à risque. Pour exemple, une pneumonie chez la personne âgée peut très rapidement conduire à une décompensation cardiaque du fait d'une réserve fonctionnelle insuffisante pour faire face à l'augmentation du débit cardiaque provoquée par la fièvre et l'hypoxémie (52).

1.2.1 Les mécanismes à l'origine du vieillissement

A l'heure actuelle, on ne connaît pas tous les mécanismes à l'origine du vieillissement. Dans cette partie nous évoquerons les principaux mécanismes qui sont impliqués dans la survenue des pathologies les plus fréquemment rencontrées chez les seniors et principalement dans les phénomènes de démence.

1.2.1.1 Les facteurs génétiques

Le patrimoine génétique intervient dans le vieillissement ; de nombreux travaux ont permis de le mettre en évidence. Il intervient également dans l'apparition de certaines formes de démence. Ainsi, on peut citer le syndrome de Hutchinson-Gilford (ou encore appelé Progeria) qui est une pathologie génétique se manifestant par un vieillissement prématuré du nourrisson et cela dès sa première année de vie. On constate notamment un vieillissement du système cardiovasculaire, respiratoire et articulaire qui conduit au décès de l'enfant (entre 13 et 16 ans) des suites de complications athéroscléreuses (cardiaque ou cérébrale). Cette pathologie est causée par une mutation du gène codant la laminine (protéine structurelle du noyau cellulaire).

Quant aux travaux menés par Hayflick, ils ont permis de montrer que les cellules ont un capital de renouvellement limité. En effet, à chaque cycle de division cellulaire, les télomères (l'extrémité) des chromosomes perdent un fragment d'ADN. Après un certain nombre de division, la stabilité du chromosome est altérée et la réplication devient impossible. Le ralentissement de la croissance cellulaire serait donc causé par une augmentation du nombre de cellules incapables de se répliquer. Ainsi, on

considère que la diminution de taille des télomères est un marqueur de vieillissement cellulaire. Toutes les cellules sont atteintes par ce phénomène et même les neurones ; ceci pouvant expliquer l'apparition de dégénérescence neuronale.

Par ailleurs, un autre mécanisme est souvent mis en cause. Lors du renouvellement cellulaire et plus précisément lors de la transcription et de la traduction de l'ADN en protéines, les altérations de l'ADN (suite à des délétions, des mutations) sont fréquentes. Chez le sujet jeune, les anomalies sont corrigées mais chez les personnes âgées on voit apparaître des anomalies de réparation (53). Ces anomalies génétiques sont particulièrement fréquentes au niveau de l'ADN des mitochondries.

1.2.1.2 Le stress oxydatif et les radicaux libres

Le stress oxydatif est à l'origine de destruction de l'ADN mais aussi d'autres structures de l'organisme (acides gras, membranes...) les rendant dysfonctionnelles. Le stress oxydatif est le résultat de réactions en cascade faisant intervenir des molécules instables. Ces molécules instables sont appelées les radicaux libres.

Cependant l'organisme comprend plusieurs mécanismes de protection contre ces radicaux : ce sont les antioxydants. On peut citer les superoxydes dismutases qui neutralisent les radicaux superoxydes, la catalase (pour les peroxydes d'hydrogène), la transferrine (pour le fer), l'acide urique (qui neutralisent les radicaux dans les compartiments extracellulaires), le glutathion, la mélatonine, l'albumine et les vitamines anti-oxydantes (A, E, C). Mais au cours de la vie d'une personne, cet équilibre entre le stress oxydatif et les phénomènes de protection (qui eux deviennent moins performants) est rompu conduisant à une accumulation de radicaux libres.

Le stress oxydatif est un des phénomènes à l'origine du vieillissement mais également l'une des causes majeures du développement de maladies comme le cancer, l'infarctus, l'emphysème pulmonaire et surtout les maladies

neurodégénératives (Parkinson, Alzheimer). En ce qui concerne la maladie d'Alzheimer une étude a montré que la supplémentation en vitamine E, qui permet de combattre le stress oxydatif, permettrait de ralentir l'évolution de la maladie d'Alzheimer (54).

Tableau 5 : Exemples d'implication du stress oxydatif dans des maladies chroniques

Pathologies impliquant le stress oxydatif dans leur développement	Explication du phénomène impliqué
Emphysème	Le tabac entraîne la formation de radicaux libres qui provoquent la perte d'élasticité des poumons
Infarctus	Le cholestérol oxydé se dépose le long des artères
Cancer	Les radicaux libres altèrent l'ADN qui parfois n'est pas réparée
Démence et maladie d'Alzheimer	Mécanisme non élucidé

1.2.1.3 La glycation non enzymatique des protéines

Il s'agit d'une réaction chimique qui se produit dans l'organisme lors d'hyperglycémie importante et prolongée dans le temps. Elle consiste en la fixation d'un « sucre » (glucose ou fructose) sur différentes molécules (protéines, lipides...) ce qui conduit à un mauvais fonctionnement de leur part (55).

1.2.1.4 Les modifications hormonales

Chez la femme, la diminution d'œstrogène lors de la ménopause est impliquée dans le vieillissement féminin car elle conduit à une perte osseuse, une modification de l'aspect cutanée. Il en est de même pour la déhydroépiandrostérone (ou DHEA) une hormone surrénalienne qui a les mêmes conséquences physiologiques.

Par ailleurs, il a été décrit une diminution de la sécrétion de mélatonine (par la glande épiphyse) lorsque la personne avance dans l'âge. Ceci pourrait expliquer les altérations de la qualité du sommeil chez les personnes âgées (si l'on ajoute à cela une diminution fréquente de l'exposition au soleil pour cette catégorie de population) et certains troubles cognitifs (55).

D'autres études ont montré que l'anorexie (ou baisse de l'appétit) fréquemment rencontrée chez les personnes âgées serait due à une perturbation hormonale. Une augmentation de la concentration en leptine (hormone à l'origine de la sensation de satiété à long terme) chez la personne âgée par rapport à un adulte, conduirait à une diminution de la prise alimentaire chez le sujet âgé. Cette anorexie conduit à de nombreuses perturbations physiologiques voire à l'apparition de pathologies telles que la sarcopénie (qui est une perte involontaire d'une partie de la masse musculaire) également due à une diminution en œstrogènes, androgènes ou encore en hormones de croissance (56).

Il existe bien entendu d'autres théories qui expliqueraient le vieillissement. Cependant à l'heure actuelle aucune autre théorie n'a pu être affirmée ou infirmée. Il est important de comprendre et de prendre en compte les modifications physiologiques résultant du vieillissement pour pouvoir par la suite étudier l'impact que peut avoir les benzodiazépines chez les personnes âgées.

1.2.2 Les effets du vieillissement sur l'organisme

Il est parfois difficile de distinguer les conséquences du vieillissement sur le corps humain des pathologies que l'on voit fréquemment apparaître chez les personnes âgées. Pourtant dans chaque système on constate une diminution des capacités fonctionnelles. Ces modifications ont des conséquences notables sur l'ingestion et le devenir des benzodiazépines dans l'organisme.

1.2.2.1 Les modifications pharmacocinétiques (53; 56; 57)

Les changements physiologiques que nous évoquerons dans la partie suivante sont à l'origine de modifications pharmacocinétiques en ce qui concernent l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion des benzodiazépines.

La modification de la composition du corps humain chez les personnes âgées a un impact direct sur la pharmacocinétique des benzodiazépines. En effet, on observe une proportion plus faible en masse maigre et une diminution de la quantité d'eau corporelle. A l'inverse, la masse grasse elle, augmente. Ces modifications conduisent à un changement de distribution du médicament dans l'organisme notamment à une augmentation de la concentration plasmatique des substances liposolubles et le stockage de ces molécules. Les benzodiazépines étant des substances lipophiles, leur stockage dans le corps est ainsi augmenté.

Par ailleurs, il y a des variations au niveau des protéines plasmatiques qui sont les principaux sites de liaison des médicaments. L'albumine, qui est le principal constituant des protéines plasmatiques, est présente en quantité plus faible chez les personnes âgées par rapport à un adulte sain. Cela augmente la fraction libre plasmatique et augmente les phénomènes de compétition ; ce qui conduit à une diminution de la concentration plasmatique mais à une augmentation de la concentration tissulaire d'où un risque d'effets thérapeutiques et toxiques accentué.

Les cytochromes P450 (les principaux acteurs du métabolisme des médicaments) quant à eux, ont une activité plus faible chez le sujet âgé (58). Ceci s'explique par un métabolisme hépatique « affaibli ». Ainsi, l'élimination des benzodiazépines est ralentie.

Enfin, il y a une diminution du débit sanguin hépatique et du débit rénal qui ralentissent aussi l'élimination des différentes substances ingérées.

1.2.2.2 Le système cardiovasculaire

Le vieillissement physiologique n'induit pas de modification du débit cardiaque que ce soit au repos ou lors d'une activité physique. Mais pour cela, l'organisme a dû mettre en place des mécanismes complémentaires pour maintenir ce débit. En effet, des modifications s'observent comme une augmentation de la masse et de l'épaisseur de la paroi ventriculaire du myocarde. Cela provoque des troubles de la vidange qui sont compensés par le travail accru des oreillettes (qui augmentent de volume). De plus, une altération des fibres élastiques et un collagène plus rigide diminuent la compliance du système artériel et donc une élévation de la pression artérielle. Tout cela conduit à la diminution de la vascularisation tissulaire, entraînant elle-même une modification de la distribution des médicaments.

1.2.2.3 L'appareil digestif

L'appareil digestif subit de la même façon que les autres systèmes des transformations. On peut citer une diminution de la vidange gastrique, une diminution du péristaltisme gastro-intestinal qui augmentent l'absorption des benzodiazépines donc la concentration sanguine. Par ailleurs, la diminution de la masse, du pouvoir métabolique et du flux sanguin du foie diminuent le métabolisme des benzodiazépines.

1.2.2.4 L'appareil urinaire

La réduction du nombre de néphrons à l'origine d'un débit de filtration glomérulaire plus faible ainsi que la diminution du flux sanguin rénal et les capacités de concentration et de dilution des urines ralentissent l'excrétion des benzodiazépines.

1.2.2.5 L'appareil locomoteur

Le vieillissement de l'appareil locomoteur se produit à trois niveaux différents. Premièrement au niveau musculaire, on observe une baisse de la masse

et de la densité musculaire donc de la force musculaire. Deuxièmement au niveau osseux, avec une diminution de la densité minérale et de la résistance de l'os. Troisièmement au niveau du cartilage, il y a un amincissement du cartilage, une diminution de la teneur en eau, en nombre de chondrocytes et une modification de la composition en glycosaminoglycanes tout ceci rend le cartilage plus fragile.

1.2.2.6 Le système nerveux

Le cerveau et son système nerveux se modifient au cours de l'âge. Au niveau du système nerveux central, la transmission synaptique est ralentie (ce qui augmente le temps de réaction). Le nombre de neurones corticaux diminue et la substance blanche se raréfie ; tout cela est à l'origine d'une réduction modérée des performances mnésiques. Les concentrations des neuromédiateurs sont également modifiées ; l'acétylcholine et la dopamine sont diminuées. On note également une diminution de la sensibilité des osmorécepteurs pouvant expliquer la perte partielle de sensation de soif chez les seniors. Ceci diminue la quantité corporelle en eau et est à l'origine de nombreux cas de déshydratation.

Au niveau périphérique, il y a une diminution du nombre de dendrites et de connexions entre les neurones ce qui peut aussi expliquer un temps de conduction plus important. Cela atténue la sensibilité proprioceptive et serait une explication de l'instabilité posturale et des fréquentes chutes des personnes âgées.

Le système nerveux autonome quant à lui, a une activité sympathique plus élevée : les catécholamines sont présentes en concentration plus importantes mais la réponse elle n'augmente pas car les récepteurs beta-adrénergiques sont moins sensibles.

Toutes ces modifications contribuent à la vulnérabilité cérébrale des personnes âgées vis-à-vis des situations stressantes pouvant produire un syndrome confusionnel ou démentiel. Le syndrome démentiel peut être causé par de multiples origines, nous en évoquerons certaines (Partie 2).

1.2.2.1 Le système respiratoire

La capacité ventilatoire des personnes âgées est diminuée du fait d'une altération de la cage thoracique et d'une perte d'élasticité des muscles respiratoires. Par ailleurs, la clairance mucociliaire des bronches est plus faible (provoquant l'accumulation de particules et de mucus dans les bronches), on constate également la diminution de la pression artérielle en oxygène, du volume d'air mobilisable tout ceci conduisant à des hypoxies fréquentes.

Le vieillissement des autres systèmes n'a pas de conséquences directes sur le métabolisme des benzodiazépines mais est à l'origine de la survenue de pathologies qui (par leur traitement ou leurs symptômes ou conséquences physiologiques) ont une incidence sur la consommation de benzodiazépines chez le sujet âgé.

Nous allons à présent évoquer le rôle que joue le vieillissement dans la survenue des certaines pathologies (et nous n'évoquerons pas les autres causes) et les conséquences de la consommation de benzodiazépines pour des personnes âgées atteintes de ces pathologies.

1.2.3 Vieillesse et maladies liées au grand âge

1.2.3.1 Les pathologies cardiovasculaires

Plusieurs facteurs sont à l'origine de pathologies cardiovasculaires. L'hypertension artérielle est caractérisée par des valeurs tensionnelles supérieures à 140/90 mm Hg et cela lors de trois mesures tensionnelles successives et pendant trois jours. L'hypertension artérielle est causée par l'épaississement de l'intima, la perte de l'élasticité (par altération des fibres élastiques et du collagène), la modification du nombre et du volume des cellules musculaires. Tout ceci contribue à augmenter la rigidité des vaisseaux artériels et à diminuer la lumière des vaisseaux d'où l'augmentation de la résistance artérielle et la survenue d'hypertension artérielle. Trois systèmes interviennent dans le processus de régulation de la tension artérielle. Une hypertension peut être due au dysfonctionnement de l'un de ces trois systèmes. Il y a ainsi l'endothélium vasculaire qui sécrète des substances vasoconstrictrices et

vasodilatatrices. Le système nerveux sympathique lui est vasoconstricteur ; il intervient surtout lors de variations instantanées. Enfin, le système rénine-angiotensine-aldostérone qui lui intervient dans l'équilibre tensionnel notamment grâce à la sécrétion d'aldostérone qui favorise la réabsorption du sodium.

L'hypotension orthostatique chez la personne âgée est favorisée par une sensibilité atténuée du baroréflexe (les systèmes régulateurs deviennent insuffisamment efficaces) ainsi que par l'hypovolémie qui induit un retour veineux moins important.

L'insuffisance cardiaque chronique touche un million de personnes en France. Elle se manifeste chez le patient par une dyspnée, des œdèmes aux extrémités et une tachycardie. Dans cette pathologie, le myocarde est incapable de délivrer la quantité suffisante en oxygène au bon fonctionnement de l'organisme. Deux systèmes font compensés au début cette défaillance (la stimulation sympathique et le système rénine-angiotensine-aldostérone). Plusieurs facteurs physiologiques liés eux-mêmes le plus souvent au vieillissement sont mis en cause dans le développement d'une insuffisance cardiaque : une perte de contractilité du myocarde, une perte de capacité de dilatation des cavités cardiaques (due à une fibrose) et l'augmentation de la pression artérielle.

Le vieillissement de la paroi des vaisseaux peut induire d'autres pathologies comme l'athérosclérose, l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, les vascularites ou encore les anévrismes.

1.2.3.2 Les pathologies broncho-pulmonaires

Pour les pathologies broncho-pulmonaires nous n'évoquerons que l'apnée du sommeil. La diminution du diamètre de l'ensemble de l'arbre bronchique conduit à des collapsus de façon plus fréquente. L'altération de la sensibilité des récepteurs β -adrénergiques diminue la capacité bronchodilatatrice des bronches. Ainsi le volume mobilisable pour la respiration est diminué. L'apnée du sommeil n'est pas une maladie spécifiquement liée au grand âge. En effet, son diagnostic est fait essentiellement avant 60 ans. Cependant, chez le sujet âgé elle conduit à des

moments de somnolence accrus et à des assoupissements parfois en pleine activité d'autant plus fréquente lors de la consommation de benzodiazépines.

1.2.3.3 Le diabète

Quant au diabète, on redoute surtout les complications chez les seniors. Le diabète est un des principaux facteurs en cause dans l'apparition de pathologies cardiovasculaires (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, insuffisance cardiaque...). La neuropathie diabétique qui peut se développer contribue à l'apparition d'hypotension orthostatique. En effet elle conduit à une perte de sensibilité aux extrémités des membres mais il n'y a pas de distinction entre l'adulte et le senior. La rétinopathie diabétique est une des principales causes de cécité du sujet de plus de 60 ans (avec la dégénérescence maculaire et le glaucome). Mais la complication la plus à craindre est l'atteinte rénale. Les atteintes rénales conduisant dans les cas les plus avancés à une insuffisance rénale le diabète en est la première cause pour la personne âgée.

1.2.3.4 Les troubles digestifs

La personne âgée souffre souvent de dysphagie. Cette dysphagie peut conduire à des fausses routes à l'origine de pneumopathie. La dysphagie peut provenir de la présence d'une sténose de l'oropharynx, d'une infection voire d'un cancer. La constipation touche une personne sur deux après 65 ans, elle est d'origine diverse (cancers, décubitus prolongé, médicaments...) et conduit à une altération de la vie mais aussi à une possible formation de fécalome. Cependant ces troubles n'ont pas de lien direct avec la prise de benzodiazépines.

1.2.3.5 Les infections

Les infections de toutes sortes sont beaucoup plus fréquentes et ont des conséquences dramatiques. Les infections respiratoires sont les plus graves et sont la cinquième cause de mortalité après 65 ans. Les infections urinaires sont plus

fréquentes notamment chez les personnes sondées avec une colonisation bactériologique de la sonde, chez les femmes elles s'expliquent par une augmentation du pH due à une diminution de la présence d'hormones œstrogènes, chez les autres en général par une perte de l'autonomie fonctionnelle et à une stagnation de l'urine dans la vessie. Mais ce sont les infections intestinales qui ont un impact en augmentant le pH intestinal. Celles-ci modifient l'absorption des benzodiazépines.

1.2.3.6 La maladie de Parkinson et l'épilepsie

La maladie de Parkinson chez la personne âgée se caractérise par l'apparition dès de le début de certains symptômes (contrairement aux formes qui apparaissent avant 60 ans) à savoir des tremblements bilatéraux, akinésie, rigidité, troubles de l'équilibre (avec une tendance rapide aux chutes) et les troubles neuropsychiques qui sont dominés par l'anxiété et la dépression. A cela, s'ajoute des troubles neurovégétatifs comme l'hypotension orthostatique. En ce qui concerne les troubles cognitifs ils n'apparaissent qu'après plusieurs années de maladie.

L'épilepsie se développant chez le sujet âgé se manifeste dans la majorité des cas par des crises partielles (cela signifie qu'au niveau clinique seule une partie du corps est atteinte) ou par des manifestations cognitives comme des hallucinations. L'épilepsie chez les seniors est principalement due aux accidents vasculaires cérébraux, aux tumeurs ou aux traumatismes.

1.2.3.7 Les autres troubles neurologiques (55)

Seuls le sommeil et les états délirants peuvent compliquer la prise de benzodiazépines chez les personnes âgées. Le sommeil est modifié au cours de l'âge, cela peut être dû au vieillissement normal des structures cérébrales mais aussi aux pathologies dont sont atteintes les personnes. On observe trois modifications notables une rupture de la continuité du sommeil et un maintien de l'éveil, une modification de la structure et de la durée des différentes phases du sommeil et une modification du rythme veille-sommeil. L'insomnie peut être provoquée par des

changements d'habitudes dans le rituel de l'endormissement, par des facteurs psychiques (anxiété, dépression), des maladies (à l'origine de douleurs, problèmes urinaires, problèmes respiratoires, la prise de certains médicaments).

Les états délirants du sujet âgé sont diverses et d'origines multiples. Ils se manifestent sous différentes formes cliniques que ce soient les troubles psychologiques liés à une démence, les troubles thymiques, les syndromes de confusion...Il existe des facteurs de risques spécifiques aux personnes âgées qui peuvent expliquer la survenue de ces pathologies. On peut citer les détériorations physiologiques (ou des conséquences d'une pathologie) de certaines aires cérébrales (aire frontale, temporale), la polymédication et les changements de pharmacocinétique.

1.3 Risques spécifiques

1.3.1 Insuffisance rénale chronique (60)

Le rein subit de nombreuses agressions au cours des années. Celles –ci conduisent à une destruction progressive des structures rénales et cela malgré les capacités de réparation du rein. A plus long terme on observe une diminution de la capacité de filtration du rein : c'est l'insuffisance rénale chronique.

La prévalence des personnes ayant une insuffisance rénale ne cesse d'augmenter après 65 ans. Ainsi en 2007, le nombre d'insuffisants rénaux croisse de 3% par an de 65 à 74 ans alors qu'il augmente de 40% après 80 ans. En Lorraine, on dénombre environ 2000 patients pour un million d'habitants.

Or comme nous l'avons évoqué précédemment, la clairance à la créatinine qui permet de connaître le débit de filtration glomérulaire joue un rôle essentiel dans la vitesse d'élimination des benzodiazépines. Une diminution de cette élimination conduit à l'apparition des effets indésirables des benzodiazépines (notamment une altération des fonctions psychomotrices, des troubles de la conscience, une altération de la conscience). La clairance à la créatinine est calculée en systématique

lors d'une prise de sang chez les seniors mais il est fréquent de voir des prescriptions de benzodiazépines chez des patients insuffisants rénaux et même dialysés (comme le montre l'ordonnance qui suit) ; alors qu'il est recommandé d'en prescrire de façon ponctuelle et à une posologie inférieure aux posologies usuelles.

Cas clinique

Mme Eliane Z. 89 ans souffre d'une insuffisance rénale terminale depuis 2011. Elle est hémodialysée trois fois par semaine en centre hospitalier. Cette dame est traitée pour une anxiété généralisée par Seresta® 10mg à raison de 2 comprimés par jour et cela depuis de nombreuses années. La prescription de cette benzodiazépine est bien antérieure au stade terminal de l'insuffisance rénale (historique le plus ancien juin 2009) et cet état n'a pas conduit à une diminution de posologie.

Cependant il est important de souligner que le Seresta® est une benzodiazépine à demi-vie courte, elle est administrée au plus faible dosage, une posologie n'excédant pas les posologies usuelles (10 à 50 mg par jour) et que cette molécule fait partie des benzodiazépines à utiliser en première intention lors de la prescription de l'une d'entre elles.

Mais si l'on considère que pour un débit de filtration glomérulaire normale de 120 ml/min/1,73m² la demi-vie d'élimination est de 8 heures ce qui justifie les 2 prises journalières, lors d'une insuffisance terminale avec un débit de filtration glomérulaire inférieur à 15 ml/min la demi-vie d'élimination est de plus de 60 heures. Ainsi la durée entre deux prises (12heures environ) n'est pas suffisante pour permettre l'élimination du produit ce qui implique des phénomènes d'accumulation à l'origine de l'apparition plus fréquente des effets indésirables.

En conclusion, dans le cas d'insuffisance rénale les prescriptions antérieures de benzodiazépines ne font pas toujours l'objet d'une réévaluation posologique. Or les risques d'accumulation de métabolites dans l'organisme sont bien réels.

1.3.2 Chute

Les troubles de l'équilibre apparaissent avec les troubles de la marche. Lors de la position statique, il est plus difficile pour la personne âgée de tenir la station monopodale. Plusieurs facteurs sont impliqués dans ce phénomène à savoir l'oreille interne qui est moins sensible aux stimulations, une diminution de la sensibilité des articulations au niveau du genou et des chevilles ainsi qu'une réponse défaillante des barorécepteurs au niveau de la plante des pieds qui informent le système nerveux central de la position du corps dans l'espace. La vitesse de conduction nerveuse au niveau des fibres myélinisées est inférieure et la présence de lésions sont aussi une cause de perte d'équilibre. Par ailleurs, la vue altérée des seniors contribue aussi à un risque dans la survenue de chutes. Enfin, des pathologies peuvent aussi altérer l'équilibre des seniors.

Tableau 6 : Pathologies pouvant être à l'origine de chutes

Système atteint	Pathologie ayant comme effet indésirable des troubles de l'équilibre
Neurologique	Accident vasculaire cérébral Maladie de Parkinson Démence
Musculaire	Sarcopénie
Ostéo-articulaire	Arthrose des membres inférieurs Arthrite Ostéoporose
Ophtalmologique	Cataracte Dégénérescence maculaire liée à l'âge
Cardio-vasculaire	Hypotension orthostatique Trouble du rythme Insuffisance cardiaque
Autres	Déshydratation Diabète : hypoglycémie

L'environnement de la personne est également un facteur à prendre en compte. Une immobilisation prolongée conduit à une désadaptation aux activités. Les seniors sortent moins et effectuent moins de déplacements et une sédentarité s'installe. On voit souvent apparaître chez eux, une perte de confiance et une peur de la chute d'autant plus importante lorsqu'elle suit une chute : c'est le syndrome post-chute. Par ailleurs, l'isolement social qui touche de nombreuses personnes âgées limite l'accès à une alimentation régulière et équilibrée (conduisant à une dénutrition fréquente) quant à la perte d'envie, elle mène souvent à la sédentarité. (61; 62)

Les médicaments sont aussi responsables de chutes notamment les benzodiazépines (en particulier ceux ayant une demi-vie longue) et cela par leur effet myorelaxant et par une diminution de la vigilance. D'autres médicaments en sont responsables et leur association aux benzodiazépines augmente sensiblement le risque de survenue de troubles de l'équilibre.

Tableau 7 : Médicaments pouvant provoquer des chutes chez la personne âgée

Classes thérapeutiques		Mécanismes en cause
Antihypertenseurs et anti-arythmiques	Digitaliques	Modification des échanges ioniques dont les effets indésirables sont la tachycardie ou la bradycardie
	Diurétiques	Risque de déshydratation Incontinence urinaire : augmente le nombre de déplacement
	Inhibiteur de l'enzyme de conversion	Hypotension Vertiges
	Inhibiteurs calciques	Vasodilatation (chaleur, flushs, céphalées) Troubles du rythme, bradycardie
	Bétabloquants	Hypotension
	Anti-arythmiques	Hypotension Bradycardie
Anticoagulants	AVK et héparines	Risque hémorragique dont hémorragies internes pouvant provoquer des malaises
Psychotropes	Neuroleptiques sédatifs	Sédation Baisse de la vigilance
	Antidépresseurs sédatifs	Sédation Baisse de la vigilance
Neurologique	Antiparkinsoniens	Poussées hypertensives Confusion mentale
	Antiépileptiques	Sédation Troubles cognitifs, confusion
	Anticholinestérasiques (Alzheimer)	Vertiges, tremblements, dyskinésie Somnolence Hypersudation : déshydratation
Autres	Corticothérapie de longue durée Chloroquine Cimétidine Clofibrate Colchicine ...	

Ainsi l'association des benzodiazépines à une des classes thérapeutiques citées ci-dessus augmente considérablement le risque de chutes chez les seniors.

1.3.3 Sédation ou somnolence diurne (63)

La sédation ou somnolence diurne a plusieurs origines dont la principale est la baisse de qualité du sommeil chez les seniors qui conduit à une fatigue durant la journée et à une somnolence. Mais il existe d'autres causes comme le changement d'environnement, toutes les situations stressantes ou inhabituelles (comme nous l'avons évoqué précédemment les personnes âgées sont moins aptes à s'adapter à une situation stressante) et bien entendu certains médicaments dont les benzodiazépines.

Lors du vieillissement physiologique, le senior voit son sommeil déstructuré et diminué en durée tout comme en qualité. En moyenne, la durée du sommeil d'une personne de plus de 65 ans est de 7h30 (y compris avec les siestes). Sa continuité est altérée ; les micro-réveils sont plus fréquents en nombre et en durée. Ainsi, les personnes en ont conscience ce qui explique qu'elles considèrent qu'elles souffrent d'insomnie. Ces phénomènes sont dus d'une part, à une altération de la régulation circadienne par une modification des éléments synchronisateurs (diminution des activités physiques, de l'exposition à la lumière naturelle et des relations sociales) ; d'autre part à une modification du rythme veille-sommeil qui est régulé par la sécrétion de différentes hormones. Ces hormones sont la mélatonine et l'hormone de croissance dont leur sécrétion diminue et le cortisol qui lui augmente. L'augmentation du cortisol provoque les réveils nocturnes et son pic de sécrétion chez les seniors a lieu plus tôt dans la nuit contrairement aux adultes où il a lieu le matin ce qui explique une envie chez les personnes âgées de se coucher tôt et de se lever avant l'aube. Enfin, les amplitudes de températures corporelles régulent également le rythme veille-sommeil (la baisse de température provoque une somnolence pouvant aller jusqu'à l'endormissement). Pour les personnes d'âge avancé les amplitudes de températures diminuent.

Or une étude américaine menée par le professeur Newman de l'université de Pittsburgh sur plus de 5000 personnes de plus de 65 ans en l'an 2000 a montré qu'une somnolence diurne augmente le risque de décès cardiovasculaire de plus de 49% chez l'homme et de plus de 220% chez la femme. Par ailleurs la somnolence est un facteur potentiel de chutes, d'accidents de tous genres (dont les accidents de voiture) et de troubles cognitifs.

1.4 La fragilité sociale et psychologique

L'âge est un facteur de prescription et de consommation de benzodiazépines. Plusieurs facteurs sociaux sont à l'origine de cette prescription et montrent que les patients âgés sont « fragiles ». Parmi ces facteurs sociaux on peut citer la perte partielle voire totale des relations sociales qui conduit à un isolement progressif des seniors (notamment lors du départ en retraite, le décès des proches). La précarité sociale est aussi un facteur de risque. En effet, l'absence de diplôme, la précarité d'emploi et les bas revenus augmentent sensiblement le risque de consommation de benzodiazépines.

Par ailleurs, on considère qu'un âge avancé conduit à une fragilité psychologique. En effet, l'apparition avec l'âge de pathologies met en évidence chez les personnes âgées un risque accru de morbidité ce qui peut conduire celles-ci à développer des syndromes d'anxiété et des troubles du sommeil. De plus, la fragilité psychologique est due aussi au cumul des épisodes traumatisants tout au long de la vie (séparation, deuil...).

Ainsi à travers le vieillissement naturel et les maladies dont peuvent souffrir les personnes âgées nous avons montré en quoi il est souhaitable d'éviter toutes les prescriptions chez celles-ci. Pourtant quel est le rôle réel des benzodiazépines dans la survenue de démence voire dans la survenue de la maladie d'Alzheimer ? Actuellement en France, 5% des 65-69 ans à 35% des plus de 90 ans sont atteints de démence nécessitant le plus souvent une hospitalisation ou une entrée en institution (EHPAD).

2 Démence sénile : rôle des benzodiazépines dans la démence

2.1 Le vieillissement cérébral physiologique

De nombreuses études ont été menées pour connaître les effets du vieillissement sur les capacités cognitives. Une étude impliquant un modèle de changement de tâches, menée par Kray, Li et Lindenberger en 2002 a montré que la flexibilité cognitive est une des premières capacités atteintes chez le sujet âgé. Ainsi, il lui est plus difficile de changer de tâche et de mémoriser temporairement des informations. Pour les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer ces mêmes performances sont diminuées par rapport aux sujets âgés sains (Etude Belleville, Bhere, Lepage, Gautier de 2008). De plus alors que les capacités des sujets âgés sains peuvent s'améliorer grâce à divers exercices d'entraînement cérébral ce n'est pas le cas des patients atteints de la maladie d'Alzheimer.

La diminution du volume des lobes frontal et pariétal conduit à la diminution des performances cognitives. Cependant, il est important de souligner que dans ce cas aussi un entraînement cognitif permet d'en récupérer une partie et cela grâce à des stratégies de compensation. En effet, l'imagerie médicale a permis de mettre en évidence une activation plus importante des régions antérieures (cortex préfrontal) et une bilatéralisation de l'activation lors de nombreuses tâches (mémorisation, réflexion) alors que chez le sujet jeune l'activation est unilatérale (Cabeza, 2002). D'autre part, nous possédons tous une réserve cognitive qui nous permet de pallier les dommages cérébraux. Celle-ci est variable d'un individu à l'autre et dépendante de la génétique mais aussi des activités cognitives lors de la maturation du cerveau après la naissance, des activités sociales, intellectuelles et du niveau de scolarité. Une autre étude menée par Taconnat et Isingrini en 2004, a mis en évidence un déficit pour l'assimilation d'informations récentes dans la mémoire épisodique avec une perte partielle des techniques d'apprentissage et une assimilation erronée des événements du fait d'un laxisme durant l'apprentissage. Ce laxisme est causé par une diminution de la concentration par déficit des processus d'inhibition des éléments extérieurs ou internes (pensées).

Comme nous l'avons vu précédemment, les effets des benzodiazépines perdurent plus longtemps chez les sujets âgés par rapport aux sujets plus jeunes du fait des mécanismes de métabolisation. Mais les effets indésirables cérébraux des benzodiazépines plus importants chez les personnes âgées peuvent être expliqués par un nombre de cellules grises et de connexions neuronales en décroissance chez les seniors (avec un mécanisme de régénération moins efficace) (44).

2.2 Réversibilité des démences séniles liées aux benzodiazépines ? (64)

Les benzodiazépines conduisent rapidement à l'absence de mémorisation des événements récents. On parle d'amnésie antérograde.

De nombreuses études ont été menées pour estimer le lien de cause à effet qu'il existerait entre la prise de benzodiazépines et la survenue de démence. Une étude de grande envergure (d'une part par le nombre de participants soit plus de mille personnes et de part la durée de l'étude à savoir de 1987 à 2007) a été menée en France par le département de pharmacologie de l'Inserm (65; 66; 67). L'étude rassemble des patients de plus de 65 ans qui pendant trois ans n'ont pas pris de benzodiazépines. Dans cette étude, des tests cognitifs ont été menés afin d'exclure les personnes présentant des symptômes de démence et d'établir le profil cognitif des personnes incluses dans l'étude. Puis tout au long de la consommation de benzodiazépines, des tests permettant de diagnostiquer un éventuel déclin cognitif ont été menés. Trois types de tests ont été utilisés :

- le MMSE (mini-mental state examination) : succession de question évaluant l'orientation spatio-temporelle du patient, la mémoire et l'attention
- le test de rétention visuelle de Benton : évaluation de la mémoire après visualisation de figures géométriques
- l'Isaacs set test : évaluation de la fluidité verbale, capacité à trouver une liste de mots faisant référence à un thème

Par ailleurs, les facteurs de risque connus (sexe féminin, bas niveau scolaire, célibat, consommation d'alcool, présence de diabète ou d'hypertension artérielle) pour amplifier le risque de démence ont été pris en compte afin de ne pas fausser les

résultats. Après près de vingt ans d'étude, les résultats ont montré une relation entre la prise de benzodiazépines et la survenue de démence. Ainsi, l'étude montre que la prise de benzodiazépines augmente de 50% le risque de démence et les résultats sont stables après exclusion des facteurs pouvant porter à confusion. La comparaison avec d'autres études ont montré les mêmes résultats.

Mais alors que peut-on dire de la polémique actuelle qui considère que les benzodiazépines sont à l'origine de l'augmentation de la survenue de démence voire de maladie d'Alzheimer ?

La connaissance de cet effet indésirable, l'amnésie antérograde, n'est pas récente. Mais les études menées depuis une vingtaine d'années viennent de se terminer et ce n'est que récemment que les rapports et les conclusions de ces études ont été publiés. La survenue de démence après la prise de benzodiazépines a été imputée suite à différentes études qui ont été menées. Pourtant peut-on en conclure un lien avec la maladie d'Alzheimer ?

La maladie d'Alzheimer au niveau pharmacologique se caractérise par la présence de dépôts de protéines amyloïdes pendant plusieurs années (une dizaine d'années) avant l'apparition des premiers symptômes. Les protéines amyloïdes sont des peptides libérés par scission des protéines précurseurs de l'amyloïde. Les protéines amyloïdes s'accumulent autour des neurones pour former des plaques séniles (les radicaux libres entrent dans les cellules conduisant à leur apoptose) qui sont une des origines des lésions neuronales. Par ailleurs, la phosphorylation de la protéine Tau en excès la rend inefficace pour la stabilisation des microtubules des neurones : c'est la dégénérescence neurofibrillaire. Ces deux mécanismes sont à l'origine de la mort neuronale (68).

Cependant, l'origine de la présence d'amyloïdes ou de protéines Tau phosphorylées reste inexpliquée. Plusieurs hypothèses sont mises en avant et cela grâce à l'utilisation de modèles. L'une d'elles est la surexpression du précurseur de la protéine amyloïde (APP) ce qui conduit à l'augmentation des dépôts amyloïdes mais cela ne provoque pas de dégénérescence neurofibrillaire (DNF). Une autre

hypothèse serait une mutation au niveau de la protéine Tau qui conduirait à une surexpression de celle-ci et à un dysfonctionnement des cellules nerveuses. Ainsi, la combinaison des deux hypothèses est probablement l'explication la plus plausible de la survenue de la maladie d'Alzheimer. En tout cas il s'agit de l'explication actuelle.

Les benzodiazépines décuplent les effets du GABA (Partie I). Elles conduisent donc à un renforcement du système principal d'inhibition neuronale. Or, le GABA est impliqué dans plus de 30% des synapses cérébrales, ainsi l'utilisation des benzodiazépines à long terme conduit à une diminution du potentiel d'action, c'est-à-dire à une réponse aux stimuli, (soit à une mise au repos forcée) de nombreuses structures cérébrales. Cela permet chez un patient présentant des lésions caractéristiques de la maladie d'Alzheimer de favoriser leur multiplication. Cette explication peut être appuyée par le fait que le traitement de la maladie d'Alzheimer qui à l'heure actuelle n'est que symptomatique se fait par l'inhibition des récepteurs NMDA (ou antiglutamate). Or, en potentialisant l'effet du glutamate on favorise l'action du principal neurotransmetteur exciteur du système nerveux central.

2.3 Traitement des anxiétés lors de perte de mémoire

L'anxiété, lors de perte de mémoire que ce soit lors de démence ou de la maladie d'Alzheimer, reste un symptôme clinique fréquent et difficile à contrôler. Les mesures non médicamenteuses sont à utiliser en priorité. Il s'agit en premier lieu du soutien psychologique que ce soit sous forme de thérapie ou de groupes de parole, de relaxation voire de musicothérapie. Par ailleurs, l'aménagement du lieu de vie est primordial afin que le patient puisse s'y créer des repères (en évitant le plus possible les déménagements). Lorsque ces mesures ne sont pas suffisantes, le recours aux médicaments reste possible (69; 70; 71).

3 Pathologies associées de la personne âgée : impact des benzodiazépines

Les personnes âgées sont le plus souvent porteuses de plusieurs pathologies. Nous allons évoquer les principales d'entre elles pour savoir si la prise de benzodiazépines a des conséquences sur celles-ci notamment sur la survenue de démences.

3.1 Hypertension artérielle

Précédemment, nous avons évoqué le mécanisme physiologique d'apparition de l'hypertension artérielle. Dans cette partie nous nous efforcerons de prendre en compte les conséquences de l'hypertension sur la consommation de benzodiazépines et vice-versa (nous en ferons de même pour les autres pathologies).

L'hypertension artérielle atteint fréquemment les personnes âgées. En effet, la prévalence augmente avec l'âge pour atteindre plus des 2/3 des personnes de plus de 65 ans (soit 65% des femmes et 69,9% des hommes). C'est une maladie asymptomatique, c'est pourquoi les patients n'en mesurent pas la gravité. Pourtant elle a des conséquences sur de nombreux systèmes de l'organisme et notamment le système cérébral. L'hypertension artérielle peut favoriser le développement de pathologies cérébrales (risque multiplié par 4) que ce soit les différents types d'accident vasculaire cérébral, les pathologies cognitives, les démences (vasculaires ou dégénératives), les infarctus (59). L'hypertension artérielle abîme les artères de petit calibre ce qui favorise la survenue d'infarctus et favorise les anomalies de la substance blanche (risque principal dans les démences vasculaires). Quant à la maladie d'Alzheimer, les lésions vasculaires de la substance blanche provoquées par l'hypertension s'additionneraient aux lésions typiques de la maladie d'Alzheimer. Et tout cela conduirait plus rapidement à l'apparition des symptômes cliniques de la maladie. Ainsi plusieurs études (Syst-eur, Progress, Hope, Scope) ont montré que le traitement de l'hypertension artérielle permet de prévenir le déclin cognitif des seniors.

C'est pourquoi il est d'autant plus dangereux de prescrire des benzodiazépines à des personnes âgées qui pour la plupart d'entre elles sont touchées d'hypertension artérielle. On augmente inutilement le risque de démence.

3.2 L'hypotension artérielle

La prévalence de l'hypotension comme nous l'avons souligné précédemment, augmente avec l'âge. Mais elle est principalement due à la prise de certains médicaments dont les benzodiazépines. L'hypotension est particulièrement grave chez les sujets âgés car c'est un facteur de risque de chute qui elle, peut avoir d'autres conséquences dramatiques (perte d'autonomie, hospitalisation, décès). Et cela d'autant plus que les benzodiazépines accentuent l'hypotonie musculaire et la somnolence diurne. Ainsi, ce risque de chute est accru par la prise de benzodiazépines comme nous l'avons vu (Partie 1.3.5).

3.3 Pathologies cardiaques et troubles lipidiques

3.3.1 Insuffisance cardiaque chronique

L'insuffisance cardiaque chronique conduit à de nombreuses conséquences néfastes à l'organisme dont une que l'on doit craindre particulièrement chez la personne âgée qui consomme des benzodiazépines. Il s'agit d'une mauvaise oxygénation cérébrale ce qui a pour conséquence une destruction neuronale à l'origine elle-même de perte de mémoire voire de démence. Quant au lien entre l'insuffisance cardiaque et la survenue de maladie d'Alzheimer, il n'a pas clairement été expliqué mais plusieurs études montrent que ce risque existe. De plus une somnolence accrue se manifeste chez les insuffisants cardiaques et celle-ci se cumule à celle provoqué par les benzodiazépines. Ainsi, l'utilisation de benzodiazépines chez des personnes présentant des pathologies cardiovasculaires semblent déraisonnée. Toutefois, il faut nuancer ce propos par le fait que concernant la mauvaise oxygénation cérébrale si l'insuffisance cardiaque est correctement traitée cet effet indésirable reste minime.

3.3.2 Les troubles lipidiques

Les troubles lipidiques touchent 28% des seniors et seuls 12,5% d'entre eux suivent un traitement adapté (72). Or, l'excès de cholestérol à long terme est à l'origine de la formation de plaques d'athérome qui se développent principalement dans les artères coronaires. Ces plaques peuvent conduire à des complications plus graves comme la survenue d'un accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'un infarctus du myocarde. Et l'AVC comme nous allons le voir peut être à l'origine de démences. Ainsi, on ajoute un facteur de risque de démence si l'on consomme des benzodiazépines en présence d'une hypercholestérolémie non ou mal traitée.

3.4 Diabète

La prévalence du diabète principalement du diabète de type 2 augmente avec l'âge pour atteindre environ 20% chez les plus de 65 ans. La macroangiopathie diabétique, les neuropathies, les atteintes rénales conséquences d'un diabète mal équilibré sont d'autant plus de facteurs à risque qui s'ajoutent aux effets indésirables des benzodiazépines puisqu'ils conduisent respectivement à un risque de démence, de chute et de surdosage. En effet, la macroangiopathie diabétique potentialise le développement des plaques athéromes et le risque de défaillance cérébrale. Quant à la neuropathie diabétique, elle est à l'origine d'hypotension orthostatique de vertiges qui eux-mêmes sont des causes de chutes. En ce qui concerne les défaillances rénales, elles diminuent le débit de filtration glomérulaire pouvant être à l'origine de surdosage. Ainsi un diabétique consommant des benzodiazépines augmente son risque de chute, de démence et de surdosage pour ceux présentant des complications du diabète.

3.5 Maladies neurologiques

Lors de maladies neurologiques (que ce soient la maladie de Parkinson, l'AVC, les tumeurs cérébrales, la chorée de Huntington, la sclérose en plaque) les troubles de la mémoire ou de concentration sont fréquemment un symptôme ou une conséquence. C'est pourquoi dans ces pathologies aussi les benzodiazépines ne peuvent être utilisées qu'avec la plus grande prudence et uniquement dans le cas où d'autres thérapeutiques ne peuvent être envisagées.

Comme nous l'avons vu, de nombreuses pathologies dont sont atteints les sujets âgés conduisent aux mêmes effets indésirables que ceux des benzodiazépines (comme notamment ceux que l'on redoute le plus à savoir les démences, les chutes). Et même si la survenue d'une pathologie comme la maladie d'Alzheimer ne peut être imputée à la prise seule de benzodiazépines, il est important de prendre en compte le vieillissement physiologique chez les personnes âgées et les pathologies dont sont atteints les seniors pour que les effets indésirables des benzodiazépines ne surpassent pas les effets bénéfiques.

Troisième partie :

Le regard sur les benzodiazépines

a-t-il changé en 20 ans ?

Sevrage et alternatives

Il y a vingt ans, on considérait alors les benzodiazépines comme une thérapeutique « sûre » pour le traitement des insomnies et des anxiétés. Mais comme nous l'avons vu, le sujet âgé peut pâtir d'une consommation de longue durée de benzodiazépines. En plus des autres conséquences que nous avons déjà évoquées, il nous faut maintenant prendre en compte le risque de dépendance. Cependant doit-on parler de toxicomanie ? Cette dépendance survient-elle qu'après une utilisation prolongée et seulement chez les personnes à risque comme les personnes âgées ? Dans un premier temps, nous évoquerons les phénomènes de dépendance et de sevrage et nous expliquerons pourquoi ils touchent particulièrement les personnes âgées. Puis, nous parlerons des protocoles de sevrage. Enfin, nous mettrons en avant des alternatives aux benzodiazépines et leurs avantages. Pour finir, nous évoquerons des pistes pour une meilleure prescription des benzodiazépines chez les sujets âgés.

1 Avantages du sevrage

1.1 Phénomène de tolérance

1.1.1 Définition

La tolérance ou l'accoutumance médicamenteuse est la diminution progressive des effets du médicament sur l'organisme (et donc un retour des symptômes cliniques) lors d'une administration continue et à des doses qui initialement étaient efficaces pour traiter les symptômes. Cette tolérance conduit souvent à une augmentation des posologies pour obtenir les mêmes résultats cliniques. On s'expose ainsi aux risques de survenue d'effets indésirables, de toxicité et de dépendance.

1.1.2 Tolérance aux benzodiazépines : mécanismes

Les benzodiazépines peuvent induire un phénomène de tolérance. La tolérance se développe lors d'administration continue (en moyenne de plus de 4 mois). Ce phénomène peut se développer plus rapidement chez les personnes ayant déjà une

tolérance à d'autres psychotropes. Par ailleurs, il est important de souligner qu'on ne développe pas une tolérance à une seule molécule mais à l'ensemble de la famille des benzodiazépines : c'est ce qu'on appelle la tolérance croisée. Ainsi il faut être vigilant à l'accumulation de plusieurs benzodiazépines qui conduit à l'apparition plus rapide d'une tolérance.

Plusieurs mécanismes pharmacologiques sont en cause dans la survenue d'une tolérance aux benzodiazépines. Il y a une désensibilisation des récepteurs gabaergiques (c'est-à-dire une diminution de la réponse lors de la fixation de la molécule sur le récepteur), une diminution du couplage (qui elle-même est due au nombre décroissant de récepteurs) et il y a une restauration plus rapide de l'action inhibitrice des neurotransmetteurs.

1.1.3 Modalités d'apparition de la tolérance

Par contre la tolérance n'apparaît pas à la même vitesse si l'on considère les différentes indications des benzodiazépines. En premier survient une tolérance à la sédation. Ainsi lors de l'administration de benzodiazépines hypnotiques, les phases du sommeil qui initialement étaient supprimées (à savoir le sommeil profond et le sommeil paradoxal) reviennent au bout de quelques semaines de traitement continu. De même, les patients qui absorbent durant la journée des benzodiazépines dont l'action principale est la sédation voient celle-ci disparaître après quelques jours. La tolérance aux effets anxiolytiques elle, est plus lente mais l'on a constaté qu'une administration prolongée de benzodiazépines anxiolytiques peut aggraver l'anxiété voire faire apparaître d'autres troubles comme des crises de panique. Ceci pourrait s'expliquer par l'association de deux phénomènes ; en l'occurrence les phénomènes de tolérance et de sevrage. Le syndrome de sevrage pouvant apparaître même lors de prise continue notamment lorsque l'on n'augmente pas les doses de benzodiazépines qui ne deviennent plus suffisantes du fait de la tolérance. Quant à celle concernant les effets anticonvulsivants, elle conduit à une utilisation moins fréquente de celles-ci pour le traitement de l'épilepsie. Malheureusement, les études n'ont pas montré de tolérance aux effets indésirables cognitifs.

1.1.4 Tolérance aux benzodiazépines chez les seniors

La tolérance est variable d'un individu à l'autre et certains facteurs de risque font que certaines personnes sont plus sensibles. Ainsi, elle est dépendante des modalités d'administration : administration continue, de longue durée, à des doses élevées, lors de l'administration concomitante de plusieurs benzodiazépines et de l'individu (antécédents de tolérance à d'autres substances, la capacité à réagir au stress serait aussi impliquée). Les seniors du fait d'une longue administration, de leur problème rénal (augmentant la concentration des benzodiazépines) sont plus rapidement confrontés aux phénomènes de tolérance.

1.2 La dépendance aux benzodiazépines

Les benzodiazépines sont à l'origine de nombreuses dépendances. Cette dépendance se développe lors d'une utilisation chronique et cela en quelques mois voire en quelques semaines. Celle-ci peut être brutale ou progressive. On parle de dépendance quand on ne peut plus se passer du médicament : c'est une pharmacodépendance. La vie tourne uniquement autour de la consommation des benzodiazépines et de sa recherche.

1.2.1 Dépendance psychique et physique

Il y a deux types de dépendance : la dépendance psychologique et la dépendance physique. Lors de l'arrêt de la prise du médicament, la dépendance psychique se manifeste par une sensation de vertiges, une anxiété pouvant aller jusqu'à la dépression. Même après l'arrêt définitif, un temps certain est nécessaire pour s'adapter. En effet, le patient va ressentir un vide et les différents problèmes (l'anxiété notamment) que les benzodiazépines devaient faire disparaître risquent de réapparaître. La dépendance physique elle, se manifeste par des symptômes traduisant l'état de manque mais aussi des troubles émotionnels (agitation, irritabilité...).

1.2.2 Modalités de survenue de cette dépendance chez les personnes âgées

Par ailleurs, la dépendance peut survenir suite à deux types d'administration : une prise aux doses thérapeutiques ou lors d'une prise à des doses élevées. Dans le cas d'une prise journalière de benzodiazépines, on constate que les patients ont plusieurs points en commun. En effet, pour la grande majorité cela fait plusieurs années qu'ils prennent des benzodiazépines que ce soit la même molécule ou plusieurs molécules les unes après les autres. Ils considèrent que ce médicament leur permet de faire leurs différentes activités quotidiennes mais le plus souvent ils ne se souviennent plus la cause de la première prescription. Par ailleurs souvent mal informé des dangers d'une prise continue, ils ne souhaitent pas arrêter puisqu'ils ont constaté qu'en cas d'oubli des symptômes de sevrage réapparaissent (l'anxiété est le symptôme le plus souvent évoqué) et c'est sur leur demande que la prescription est renouvelée par le médecin.

La dépendance peut également survenir lors de prescription à des doses supérieures aux thérapeutiques minimales. En effet, certaines personnes au vue des phénomènes de tolérance demandent à leur médecin d'augmenter les doses précédemment prescrites qui ne sont plus efficaces. Lorsque leur prescripteur ne veut plus augmenter les doses, il peut s'installer un nomadisme tout aussi bien auprès des prescripteurs que des officines. Cependant, ce second cas reste rare ou du moins on constate que la majorité des cas de personnes âgées dépendantes des benzodiazépines que l'on rencontre en officine sont des personnes ayant pris des benzodiazépines aux doses thérapeutiques. Enfin, il existe une utilisation des benzodiazépines pour un usage récréatif mais ce cas concerne peu les personnes âgées et semble avoir diminué avec le retrait du Rohypnol du marché (même si d'autres molécules sont utilisées comme l'alprazolam et le lorazepam).

1.2.3 Diagnostic d'une dépendance aux benzodiazépines

Il est facile de détecter les sujets pharmacodépendants cela par des questionnaires comme l'échelle cognitive d'attachement aux benzodiazépines ou ECAB publié par l'HAS (qui regroupe les questions ci-dessous auxquelles il faut répondre par vrai ou

faux). Puis on calcule le score de la façon suivante, on ajoute un point si l'on répond vrai aux questions 1 à 9 et faux à la question 10. Si le score est supérieur ou égal à six on considère que la personne est dépendante des benzodiazépines.

Tableau 8 : Echelle ECAB de l'HAS

	Vrai	Faux
1. Où que j'aille j'ai besoin d'avoir ce médicament sur moi.	1	0
2. Ce médicament est pour moi comme une drogue.	1	0
3. Je pense souvent que je ne pourrais 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 je l'arrête	1	0
10. Je ne prends ce médicament que lorsque j'en ressens le besoin	0	1

1.3 Phénomène de rebond

L'effet rebond est le risque de voir réapparaître des symptômes antérieurs au début du traitement mais d'intensité plus forte (anxiété et insomnie le plus souvent). Ce phénomène peut survenir quelques heures à quelques jours après l'arrêt du traitement mais il diminue progressivement (en trois semaines maximum). Les personnes âgées sont les plus sensibles face à ce rebond. Il ne faut pas confondre ce terme avec la rechute qui est la réapparition des symptômes cliniques qui sont l'anxiété, l'insomnie, les attaques de panique, l'agoraphobie. Il est difficile de distinguer les deux puisque la clinique est semblable et l'apparition de la rechute se fait également plusieurs jours à plusieurs semaines après l'arrêt des benzodiazépines. Le diagnostic est d'autant plus compliqué que les symptômes observés peuvent être dus à d'autres maladies voire être mis sur le compte de l'âge avancé. C'est pourquoi il est important de suivre de près les patients après l'arrêt des benzodiazépines en particulier les sujets âgés qui sont plus fragiles tant physiquement que psychologiquement.

2 Le sevrage

2.1 Définition

Le sevrage ou le syndrome de sevrage est l'ensemble des signes cliniques qui apparaissent lors de l'ingestion d'une substance provoquant une dépendance, le patient est soumis à un état de manque. Le syndrome de sevrage aux benzodiazépines diffère en intensité selon la molécule selon le patient, la vitesse avec laquelle les benzodiazépines sont arrêtées. De nombreux facteurs provoquent une aggravation du syndrome de sevrage : une diminution rapide de la posologie, une posologie initiale en benzodiazépine élevée, l'absorption d'une molécule à demi-vie courte, la dépendance à d'autres molécules psychotropes ou à l'alcool. La réaction au sevrage des benzodiazépines est un « miroir » aux effets initiaux des benzodiazépines. Ainsi, les symptômes peuvent se classer en deux catégories : les symptômes aigus et les symptômes prolongés.

2.2 Symptômes du syndrome de sevrage

L'usage chronique des benzodiazépines provoque la désorganisation du sommeil, une anxiété voire des crises d'anxiété, des crises épileptiques pour les benzodiazépines utilisées dans l'épilepsie. Cette réaction est due à un brusque changement au niveau cérébral et en particulier au niveau des récepteurs gabaergiques qui se retrouvent avec très peu de ligands. Ainsi, le système est surexprimé et il ne reste que très peu de molécules endogènes pour l'inhiber. Lors de ce temps de réadaptation les personnes se retrouvent particulièrement vulnérables face au stress une des raisons principales qui pousse au sevrage progressif.

2.2.1 Les symptômes aigus

L'anxiété est la première indication des benzodiazépines et c'est aussi le premier symptôme que l'on observe et le plus fréquemment lors du sevrage. Bien sûr, un certain nombre de symptômes sont semblables à ceux de l'effet rebond mais d'autres sont spécifiques tels qu'une hypersensibilité des sens se manifestant par

une réaction excessive aux stimulations extérieures (son, lumière, odorat ...), une interprétation erronée de l'environnement (sensation d'un sol en mouvement, de mouvements des objets qui nous entourent, de « planer ») et de son propre état physique (picotement sur la peau). Par ailleurs lors du sevrage, de nombreux patients ont un certain nombre de symptômes voire d'autres pathologies qui resurgissent (migraines, troubles intestinaux...).

Tableau 9 : Symptômes aigus du sevrage

Symptômes psychologiques	Symptômes physiques
Agitation, agressivité	Céphalées
Insomnie (cauchemars)	Engourdissement, faiblesse musculaire, tremblements, perte d'équilibre
Anxiété, agoraphobie, dépression	Vertiges
Paranoïa, troubles obsessionnels	Troubles visuels, auditifs
Trouble de la mémoire	Nausées, vomissement, perte du poids
Hallucinations	Palpitations, sueurs
	Fatigue

Nous allons maintenant évoquer plus en détail certains symptômes qui resurgissent pour en expliquer l'origine.

2.2.1.1 Le sommeil

Le sommeil sous benzodiazépines bien qu'il soit plus long en durée, est un sommeil léger (*cf. Partie 6.2*). Durant le sevrage, le sommeil paradoxal (le sommeil des rêves) se remet en place peu à peu et augmente en durée. Mais les rêves sont au début agités et les patients en sevrage sont confrontés à de nombreux cauchemars qui les réveillent. Ce phénomène est systématiquement présent durant le sevrage. Les cauchemars dus à l'importante anxiété disparaissent progressivement en 4 à 6 semaines. Le sommeil profond réapparaît plus lentement car l'anxiété empêche les personnes de se relaxer. Ils peuvent ainsi avoir des difficultés à s'endormir et avoir des spasmes durant la nuit les empêchant de

s'endormir. Ces effets indésirables eux, disparaissent en quelques mois. Les thérapeutiques que nous citerons par la suite permettent de diminuer ce phénomène. En même temps que surviennent les cauchemars, des souvenirs inopinés ressurgissent (cela peut être des souvenirs oubliés depuis des années ou le visage de personnes dont on a plus de nouvelles...). L'inhibition de l'assimilation des souvenirs est levée ainsi le système de la mémoire se « réactive » en faisant remonter des réminiscences.

2.2.1.2 L'anxiété et la dépression

L'anxiété elle, se manifeste surtout sous forme de crises anxieuses (palpitations, pouls rapide, bouffées de chaleur, sueurs, manque de souffle et sensation de malaise généralisée). Ces symptômes sont dus à une hyperactivité du système nerveux. En effet, lors de traitement par benzodiazépines le système nerveux cérébral est inhibé ce qui provoque une réactivation de tous les récepteurs gabaergiques lors du syndrome de manque. La dépression quant à elle se développe lors d'une prise à long terme de benzodiazépines et lors de son sevrage. Les changements biochimiques comme l'arrêt de l'inhibition de la sérotonine expliquent ce symptôme.

2.2.1.3 L'hypersensibilité sensorielle

L'hypersensibilité sensorielle touche tous les sens (l'ouïe, la vue, l'odorat, le goût et le toucher). Elle se manifeste par des picotements, un goût métallique... L'inhibition du système gabaergique diminue la réponse aux stimuli sensoriels. Ainsi, à l'arrêt des benzodiazépines les patients décrivent une impression de sens affutés.

2.2.1.4 Les hallucinations

Parfois, certains patients peuvent avoir des hallucinations qui sont surtout visuelles. Elles surviennent en cas de sevrage brusque et rapide. En effet, l'arrêt de prise de benzodiazépines peut conduire à une libération importante de dopamine et

de sérotonine. Or, ces neurotransmetteurs sont à l'origine des hallucinations dans les maladies psychotiques.

2.2.1.5 Infections et manifestations musculaires

Les patients semblent plus sensibles aux infections ; le stress pourrait en être la cause puisqu'il inhibe les réactions immunitaires en sécrétant plus de cortisol. Quant au niveau musculaire, on évoque des contractures musculaires, des raideurs, des tremblements dus aux propriétés décontracturantes des benzodiazépines.

Pour finir, les sujets peuvent ressentir des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées, constipation, douleurs abdominales, brûlures d'estomac...) ceci à cause de la présence de récepteurs aux benzodiazépines dans le tube digestif.

2.2.2 Les symptômes à long terme

Certaines personnes en particulier les sujets âgés qui ont pris des benzodiazépines pendant de nombreuses années souffrent de symptômes durant de nombreux mois voire plusieurs années. Il s'agit de symptômes présents en phase aigüe du sevrage mais qui perdurent dans le temps comme l'anxiété, la dépression, l'insomnie, les troubles de la mémoire et les troubles gastro-intestinaux.

L'anxiété peut persister si le patient du fait des défauts d'apprentissage (causés par les benzodiazépines) ne peut pas apprendre les techniques de gestion du stress. Elle peut également perdurer s'il y a réapparition de souvenirs oubliés ou de situations stressantes (comme un deuil). En tout cas même sans traitement médicamenteux, l'anxiété disparaît dans l'année.

L'insomnie elle, est un symptôme rarement prolongé car le cerveau possède un mécanisme de préservation qui permet de rétablir rapidement un sommeil réparateur. Toutefois si l'insomnie persiste, quelques mois s'écouleront avant le retour à un sommeil « normal ».

Les patients sevrés développent souvent un état dépressif pouvant aller jusqu'à un syndrome dépressif sévère voire jusqu'à un état suicidaire. Ces dépressions peuvent être traitées par une thérapeutique médicamenteuse classique mais peuvent toutefois durer plusieurs mois.

Les symptômes atteignant les sens peuvent toucher les patients sevrés notamment les seniors pendant plusieurs années. Ce sont le plus souvent les acouphènes, les fourmillements, les engourdissements des extrémités, les tremblements et les contractures musculaires.

Les personnes âgées sont particulièrement sensibles à ces symptômes de sevrage et ce sont chez elles qu'ils perdurent le plus longtemps. Toutefois il est possible de les éviter : c'est pourquoi il est préférable surtout chez les personnes âgées de mettre en place les mécanismes de prévention.

2.3 Le sevrage : son traitement et sa prévention

2.3.1 Le traitement des symptômes du sevrage

Le traitement de plusieurs des effets indésirables (insomnie, anxiété, symptômes musculaires) est similaire à ce lui que nous évoquerons dans la partie suivante (*Partie 3. Les alternatives au traitement des benzodiazépines*). Pour les troubles de l'équilibre, des exercices d'équilibre peuvent améliorer plus rapidement ce symptôme comme des exercices réguliers (activités quotidiennes, loisirs, monter les escaliers, marche régulière d'une demi-heure par jour...) et une alimentation riche en protéines (viandes, poissons, œufs...). Quant aux contractures musculaires des exercices physiques (pour réchauffer les muscles) peuvent être conseillés, ainsi que des massages et des bains chauds. Enfin, pour les troubles psychologiques (agitation, agressivité, paranoïa, hallucinations) un soutien psychologique par des professionnels de santé doit être mis en place.

2.3.2 Les préventions pour éviter le syndrome de sevrage

Pour éviter les symptômes de sevrage, il est important de mettre en place une prévention primaire et un protocole d'arrêt.

2.3.2.1 Prévention primaire

Pour éviter tout phénomène de dépendance et de sevrage il est important que chaque prescription soit réévaluée. En premier lieu lors de la première prescription les benzodiazépines ne doivent être prescrites qu'en cas d'absolue nécessité pour le bien-être du patient et ne doivent pas être uniquement une demande du patient. D'autre part, les prescriptions suivantes doivent être réévaluées pour éviter toute prescription à long terme voire pendant de nombreuses années et être face à certains cas où le patient lui-même ne connaît plus l'origine de la prescription. Par ailleurs, il est plus prudent d'éviter toute prescription de benzodiazépines chez des personnes ayant des antécédents de dépendance ou si nécessaire n'utiliser que des molécules ayant un faible risque de pharmacodépendance (buspirone, hydroxyzine). De plus, il est important d'informer le patient dès le début du traitement des risques d'accoutumance et que l'arrêt de ce médicament doit être fait de façon progressive et en concertation avec le médecin traitant. Et si le traitement doit être de longue durée il est possible de mettre en place des pauses thérapeutiques pour éviter les effets indésirables. Cependant ces préventions ne peuvent être menées que par le prescripteur et le rôle du pharmacien ici reste limité.

2.3.2.2 Modalités d'arrêt des benzodiazépines

L'arrêt des benzodiazépines se fait en plusieurs étapes.

Etape 1 : Motiver l'arrêt

La première étape est d'encourager l'arrêt des benzodiazépines. Pour cela il faut que les patients soient informés des risques d'une utilisation prolongée. Actuellement

avec le grand nombre d'articles parus dans la presse concernant le danger de ces médicaments, on remarque que de nombreuses personnes souhaitent arrêter la prise de benzodiazépines. Cette étape a plus de succès si elle émane du médecin traitant mais le pharmacien en relation avec le médecin peut aussi être un acteur important dans l'arrêt des benzodiazépines. Que ce soit le médecin ou le pharmacien, il est possible de délivrer un message oral au patient mais il faut savoir qu'il s'agit de la méthode la moins efficace. Pour plus d'efficacité, une fiche informative pourra être donnée au patient. Elle sera encore plus efficace si elle est nominative et personnalisée. Un questionnaire (*Annexe 10*) peut inciter le patient à remettre en question le traitement et à discuter avec son praticien de la nécessité du traitement. Des informations sur les traitements alternatifs des symptômes à l'origine du traitement peuvent être évoquées. Cela permettra de diminuer certaines inquiétudes des patients. Mais l'arrêt ne peut être envisagé que si le patient est prêt et est d'accord pour les arrêter, si ce n'est pas le cas le risque de rechute est à craindre. Ainsi pour pouvoir envisager un arrêt, il faut savoir répondre à un certain nombre d'inquiétudes que peut avoir le patient vis-à-vis de l'arrêt. Ces inquiétudes sont le plus souvent relatives aux symptômes du sevrage, aux sensations de manque, à la réapparition des symptômes.

Etape 2 : Mettre en place un terrain propice à l'arrêt

Le sevrage sera mis en place une fois que toutes les comorbidités physiques et psychiques soient traitées et stabilisées. Le sevrage s'envisage en groupe ou de façon individuelle mais il est le plus souvent effectué en dehors du milieu hospitalier. Il doit toujours être accompagné d'un soutien psychologique et d'un suivi médical rigoureux (qui interviendra dans la relaxation et la restructuration cognitive). Le suivi psychologique lui doit permettre de diagnostiquer les éventuels troubles psychiatriques qui ont été masqués par les benzodiazépines, ainsi que de répondre aux inquiétudes des patients liés à l'arrêt du traitement. L'accompagnement par un proche peut être un atout notamment pour suivre le calendrier de diminution de la posologie. Le milieu hospitalier est envisagé en cas de dépendances à d'autres

substances (alcool, drogues), si le patient présente un risque épileptique ou encore si le cadre familiale n'est pas propice à l'arrêt.

Une fois cette étape franchie un sevrage progressif peut être envisagé. Le sevrage peut être envisagé de deux manières. Il est possible dans un premier temps de changer de molécules pour prescrire une molécule ayant une demi-vie intermédiaire et sans métabolite à demi-vie longue pour diminuer voire supprimer le syndrome de sevrage et éviter tout phénomène d'accumulation. Ou on peut directement procéder à une diminution de posologie.

Etape 3 : Choix de la molécule pour le sevrage

Pour l'arrêt du traitement, on utilisera une seule et même molécule si le patient n'a reçu qu'un traitement à base de benzodiazépines. Si au contraire le patient consomme de multiples benzodiazépines ou depuis de nombreuses années on utilisera pour le sevrage une molécule à demi-vie plus longue que celles que le patient à consommer et cette molécule ne doit pas former de métabolites actifs à demi-vie longue. Le tableau d'équivalence permettra de définir la dose initiale équivalente qui sera répartie en 2 à 4 prises journalières.

Etape 4 : Décroissance posologique

Pour la diminution de posologie aussi on peut suivre différents protocoles. Ainsi, l'on peut procéder à une diminution de 10% tous les 3 jours, de 25% par semaine, d'un quart de comprimé chaque semaine ou d'un tiers de la quantité totale chaque semaine. Mais le plus souvent on procède par équivalence de dose par rapport au diazepam que l'on considère comme molécule de référence (*Partie I*). Mais il faut être prudent chez la personne âgée où le risque d'accumulation est plus grand.

Figure 10 : Exemples de sevrage (78; 79)

Schéma dégressif pour le diazépam (selon Holzbach, 2000) [66]

Diazépam > 20 mg : réduction de 10 mg/semaine

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

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

<i>Matin</i>	<i>Midi</i>	<i>Soir</i>	<i>Coucher</i>
2,5 mg	2,5 mg	2,5 mg	2,5 mg
2,5 mg	0 mg	2,5 mg	2,5 mg
2,5 mg	0 mg	0 mg	2,5 mg
0 mg	2,5 mg	0 mg	0 mg

Schéma dégressif pour le clonazépam (selon Holzbach, 2010) [67]

Une étape = 3 à 7 jours

Clonazépam > 8 mg : réduction de 3 mg par étape

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

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

Clonazépam ≤ 2 mg : réduction de 0,5 mg par étape

Le sevrage lui s'étalera en moyenne sur 6 à 8 semaines en ambulatoire mais il sera d'autant plus long si la dose ingérée est élevée et si la prise a été longue. Par contre en milieu hospitalier, il est plus court de 3 à 6 semaines.

Etape 5 : Prévention des rechutes

Enfin pour prévenir les rechutes il est important d'informer le patient des noms commerciaux des benzodiazépines pour éviter de nouvelles prescriptions. Les patients restent abstinents durant 2 à 3 mois dans 60% des cas mais à long terme seul 13 à 27% des patients le restent. Le sevrage doit parfois s'accompagner de thérapeutique permettant de « supporter » l'arrêt des benzodiazépines ; il s'agit d'antidépresseurs, de bêtabloquants. Les antidépresseurs sont à envisager chez les patients anxieux et dépressifs mais le traitement s'effectuera alors sur plusieurs mois. Les bêtabloquants eux serviront à diminuer les palpitations. Ces deux classes de médicaments doivent également être arrêtées progressivement. Si le patient a réussi à arrêter la prise de benzodiazépines, le suivi du patient est primordial. Il faut évoquer et informer le patient de toutes les situations qui pourraient conduire à une

rechute afin qu'il puisse y répondre différemment qu'il ne l'aurait fait avant par la prise de médicaments. En cas de rechute, celle-ci ne doit pas être considérée comme un échec. Mais avant de réitérer l'arrêt il faudra trouver les causes de la rechute.

3 Alternatives à ces traitements

Avec la loi HPST le statut du pharmacien évolue. Son intervention dans le sevrage des benzodiazépines devient essentielle lorsqu'il est mené en partenariat avec le médecin. En effet, le pharmacien pourra non seulement inciter le patient au sevrage, on peut même envisager des entretiens avec le patient tout au long du processus de l'arrêt. De plus lors de l'arrêt, le pharmacien pourra éviter que le patient ne reprenne des benzodiazépines.

3.1 Les règles hygiéno-diététiques

Les règles hygiéno-diététiques sont pour la plupart communes aux troubles d'anxiété et d'insomnie. En ce qui concerne l'alimentation, il est recommandé de ne pas consommer de café, thé (ou toutes autres substances excitantes), ni d'alcool. Il est aussi préférable de ne pas fumer. L'automédication quant à elle est à proscrire. Par ailleurs, l'exercice physique apporte un bénéfice aux personnes tant pour l'anxiété (évacuation du stress) que pour l'insomnie. Et pour mieux gérer les situations stressantes, certaines mesures sont à prendre comme des pauses durant son travail et l'aménagement de moment pour se relaxer. Mais quand les mesures hygiéno-diététiques ne sont pas suffisantes, il est nécessaire de mettre en place une autre thérapeutique.

3.2 Les autres classes médicamenteuses

3.2.1 Anxiolytiques non benzodiazépiniques

La buspirone est l'un des rares anxiolytiques ayant fait parti d'une étude chez les personnes âgées. Elle possède essentiellement des propriétés

anxiolytiques (pour une posologie de 15 à 20 mg par jour), elle est légèrement sédative mais n'est pas anticonvulsivante, ni myorelaxante. Malgré des effets indésirables tels que des céphalées et des vertiges, cet anxiolytique reste intéressant chez les sujets âgés car il ne provoque pas de phénomène de dépendance, ni de toxicomanie. Cependant, il ne peut être utilisé qu'en cas d'anxiété généralisée mais pas dans les troubles post-traumatiques et son délai d'action est long (4 semaines).

3.2.2 Les antidépresseurs

Les antidépresseurs tricycliques par l'augmentation de la concentration en sérotonine augmentent la quantité et la qualité du sommeil mais améliorent aussi l'état psychologique des personnes anxieuses par le fait que 90% des personnes anxieuses sont dépressives. Ainsi, ils améliorent les troubles anxieux généralisés et les troubles paniques. Mais leur utilisation chez la personne âgée est délicate du fait de leurs nombreuses contre-indications (adénome de la prostate, glaucome à angle fermé, trouble du rythme), de leurs effets indésirables (troubles de l'accommodation, tremblements) et en cas de surdosage le risque d'arrêt cardiaque n'est pas négligeable.

Tableau 10 : Antidépresseurs tricycliques à propriétés sédatives et anxiolytiques

Nom commercial	DCI	Indications
Laroxyl [®]	Amitriptyline	Episode dépressif majeur
Surmontil [®]	Trimipramine	
Ludiomil [®]	Maprotiline	
Defanyl [®]	Amoxapine	
Anafranil [®]	Clomipramine	Troubles paniques, troubles obsessionnels compulsifs
Tofranil [®]	Imipramine	

Les IMOA-A (Inhibiteurs de la monoamine oxydase sélectifs) dont la principale molécule est la moclobémide (Moclamine[®]) peuvent être utilisés dans les troubles anxieux liés à un état dépressif, les phobies sociales et les troubles

paniques. Cependant chez les seniors le risque de confusion mentale avec ce médicament est tel qu'on préfère ne pas les utiliser.

Les ISRS (Inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine) peuvent être envisagés si l'on prend en compte le risque de syndrome sérotoninergique (excès de sérotonine provoquant des troubles musculaires, une confusion, une hyperthermie). En effet malgré ce syndrome la tolérance est bonne et ces antidépresseurs sont très efficaces en cas d'anxiété. Cependant seule la paroxétine (Deroxat[®]) possède une AMM pour les troubles obsessionnels compulsifs, les troubles phobiques, les troubles paniques et l'anxiété généralisée.

Enfin la venlafaxine (Effexor[®]) qui est un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline est également indiquée dans l'anxiété généralisée mais du fait de ses effets indésirables graves (troubles tensionnels) il n'est pas recommandé de l'administrer chez le sujet âgé.

3.2.3 Les neuroleptiques typiques

Certains neuroleptiques peuvent être prescrits en cas d'insomnie (*tableau 9*). Cependant il existe aussi avec ces médicaments un risque de dépendance psychique, physique et un phénomène de tolérance. On craint également la survenue d'un syndrome malin des neuroleptiques (qui se manifeste par une hyperthermie, une rigidité musculaire, un trouble de la conscience et une tachycardie). Une adaptation de posologie est nécessaire chez la personne âgée (principalement à cause d'un fonctionnement rénal voire hépatique amoindri chez les seniors). En effet, on craint un syndrome atropinique (avec une rétention urinaire, une constipation, une sécheresse buccale) et également une somnolence diurne et une baisse de vigilance pouvant induire un risque de chutes. Par ailleurs, les neuroleptiques sont contre-indiqués en cas de démence à corps de Lewy car ils induisent une intolérance pouvant être mortelle.

Pour conclure, ils peuvent être utiles pour le traitement des agitations anxieuses associées à une démence ou en cas d'anxiété chez le sujet âgé atteints de troubles psychotiques (hallucinations, idées délirantes, paranoïa).

Tableau 11 : Neuroleptique pouvant traiter une insomnie

Nom commercial	DCI	Indications
Théralène®	Alimémazine	Insomnies occasionnelles et transitoires

3.2.4 Mélatonine

Les personnes âgées ont souvent une sécrétion de mélatonine inférieure à celle d'un adulte en bonne santé voire décalée dans le temps ; ceci explique en partie les troubles du sommeil dont ils souffrent. Ainsi, pour traiter les troubles du sommeil il est possible d'administrer de la mélatonine. Il existe différentes formes dont une spécialité listée Circadin® indiquée dans les troubles du sommeil chez les personnes de plus de 55 ans. Sinon, il est possible de faire des préparations magistrales ; ou bien il existe des médicaments en vente libre sous forme de comprimés ou de spray. La mélatonine est administrée une heure avant le coucher (à environ 2 mg par jour).

3.3 Les autres thérapeutiques

3.3.1 Homéopathie

L'homéopathie que l'on assimile souvent par erreur à la phytothérapie, est une thérapie par les semblables. Le principe de similitude a été établi par Samuel Hahnemann. De nombreuses souches existent pour l'anxiété, les troubles du sommeil...

Tableau 12 : Souches homéopathiques utilisées dans l'anxiété et la fatigue

Indication principale	Souches utilisées	Indications secondaires
Fatigue nerveuse	Ignatia amara 7 CH Gelsemium sempervirens 7 CH Nux vomica 7 CH Kalium phosphoricum 5 CH Phosphoricum acidum 9 CH Argentum nitricum 7 CH	Fatigue nerveuse Tremblements lors d'émotions Surmenage Pour les craintifs Confusion mentale, vertiges Agitation
Troubles du sommeil	Valeriana 1 DH Tilia tomentosa 1 DH Passiflora 1 DH	Tilleul, valériane et passiflore ont des propriétés sédatives
Spasmophilie	Gelsemium 7 ou 15 CH Ignatia 9 CH Calcarea phosphorica 9 CH Rhus toxicodendron 9 CH	Soucis Fatigue physique
Trac	Silicea 9 CH, 12 CH, 15 CH Arnica 9, 12 ou 15 CH Kalium phosphoricum 15 CH Gelsemium 7 CH	

3.3.2 Phytothérapie

L'utilisation des plantes pour traiter l'anxiété et les troubles du sommeil remonte à l'Antiquité. Depuis des recherches ont été effectuées pour connaître les molécules qui composent ces plantes et qui sont à l'origine des effets anxiolytiques et hypnotiques. Depuis de nombreux laboratoires ont développés différentes formes galéniques pour faciliter la prise de plantes et notamment masquer un des effets des indésirables qui rebute la prise de plantes : le goût.

Tableau 13: Liste des principales plantes anxiolytiques et hypnotiques

Noms communs	Parties utilisées	Action	Indications
Absinthe <i>Artemisia absinthium</i>	Partie aérienne	Stimulant digestif Anti-inflammatoire	Traite un des symptômes de l'anxiété Légèrement antidépresseur
Aubépine <i>Crataegus laevigata</i>	Sommité fleurie	Sédatif sur le système nerveux central	Irritabilité, émotivité Perception exagérée des battements de cœur
Ballote <i>Ballota nigra</i>	Sommité fleurie	Antispasmodique Rééquilibrant nerveux	Troubles du sommeil
Camomille allemande <i>Matricaria recutita</i>	Partie aérienne	Antispasmodique	Troubles du sommeil
Cannabis	Pas d'utilisation en pharmacie		
Coquelicot <i>Papaver rhoeas</i>	Fleurs	Antispasmodique Hypnotique	Troubles du sommeil
Eschscholtzia <i>Eschscholtzia californica</i>	Sommité fleurie	Calme les spasmes	Agitation et nervosité au coucher
Houblon <i>Humulus lupulus</i>	Cônes	Sédatif (Acide valérianique)	Anxiolytique
Jusquiame <i>Hyoscyamus niger</i>	Feuille	Antispasmodique Sédatif	Toxique voire mortel Ne pas consommer
Lavande <i>Lavandula officinalis</i>	Sommité fleurie	Sédatif	Anxiolytique
Marjolaine <i>Origanum majorana</i>	Sommité fleurie	Anxiolytique Antispasmodique	Anxiété
Mélilot <i>Melilotus officinalis</i>	Sommité fleurie	Antispasmodique Hypnotique	Troubles du sommeil
Mélisse <i>Melissa officinalis</i>	Feuille	Sédatif Antispasmodique	Troubles du sommeil
Millepertuis <i>Hypericum perforatum</i>	Sommité fleurie	Neuro-sédatif	Dépression légère Anxiolytique
Passiflore <i>Passiflora incarnata</i>	Partie aerienn	Sédatif	Troubles du sommeil Anxiété

Noms communs	Parties utilisées	Action	Indications
Rhodiola <i>Rhodiola rosea</i>	Racine	Stimulant du SNC Augmente les capacités adaptogènes	Anxiété - Stress
Tilleul <i>Tilia cordata</i>	Inflorescence	Sédatif	Troubles du sommeil
Valériane <i>Valeriana officinalis</i>	Racine	Antispasmodique	Troubles du sommeil
Verveine <i>Lippia citriodora</i>	Feuille	Relaxant	Troubles du sommeil

De nombreuses formes galéniques existent pour les plantes que ce soit les teintures, les extraits fluides, les suspensions de plantes fraîches, les poudres, les tisanes et les décoctions. Les plus répandues à l'heure actuelle sont les gélules mais là aussi il y a des différences notables dans leur contenance. Nous allons en évoquer plusieurs car il est important de savoir que les spécialités à base d'une même plante d'un laboratoire à l'autre ne sont pas équivalentes en quantité de principe actif. En effet, pour les gélules du laboratoire Arkopharma® leur contenance est obtenue par cryobroyage. La poudre obtenue est ainsi homogène et correspond à une poudre totale. Les gélules de plantes du laboratoire Naturactive® elles contiennent un concentré des actifs de la plante obtenu par extraction. Cela permet d'une part d'éliminer les substances inactives comme la cellulose et d'autre part d'avoir un concentré standardisé en actifs. Chez SIDN Santé® les plantes ont également subi une extraction permettant d'obtenir des extraits secs titrés en actifs mais par la suite ces extraits sont « placés » dans des microgranules puis dans des gélules. Cela permet d'éviter la destruction des actifs par l'acidité gastrique. D'autres laboratoires comme Médiflor® ont choisi de laisser les plantes sèches telles quelles pour faire des tisanes.

Les plantes chez la personne âgée

Les plantes semblent être la solution idéale aux problèmes d'anxiété et de troubles du sommeil du fait du nombre important de plantes qui agissent sur ces indications. Cependant, il est important de souligner que l'efficacité maximale des effets des

plantes s'observe le plus souvent après deux semaines de prise continue. Malgré l'absence de dépendance, il n'en reste pas moins des effets indésirables qu'il faut prendre en compte en particulier chez la personne âgée. Nous allons évoquer les effets indésirables les plus fréquents et en particulier ceux qui nécessitent des précautions particulières chez les seniors.

Tableau 14 : Principaux effets indésirables des plantes anxiolytiques et hypnotiques

Plantes	Effets indésirables	Précautions
Absinthe	Vomissements, diarrhée, convulsions (si thuyone > 3 mg/j)	Ne pas associer avec les benzodiazépines et les anticonvulsivants
Aubépine		Une consultation médicale préliminaire est à conseiller chez toutes personnes ayant des troubles cardiaques
Ballote	Troubles hépatiques (diterpènes furaniques)	Eviter si insuffisance hépatique
Eschscholtzia	Augmentation de la pression intraoculaire (sanguinarine)	Eviter si glaucome à angle fermé
Houblon	Activité oestrogénique	Ci si antécédents de cancer hormonodépendant
Mélilot	Interactions avec les anticoagulants (coumarines)	Pas d'association avec les anticoagulants
Millepertuis	Inhibition de la recapture de sérotonine Photosensibilisation Interaction avec le CYP 450	Pas d'association aux antidépresseurs sérotoninergiques Eviter exposition solaire Pas d'association aux médicaments à marge thérapeutique étroite
Passiflore	Baisse de vigilance	Précaution en cas de conduite de véhicules
Rhodiola	Agitation, insomnie	
Tilleul	Diarrhée si consommation importante	
Valériane	Diminution de la vigilance Troubles hépatiques	Attention si conduite automobile, risque de chutes CI si insuffisance hépatique

3.3.3 Aromathérapie

L'aromathérapie existe depuis des millénaires ; il s'agit de l'utilisation des huiles essentielles à visée thérapeutique. A l'origine les indications des huiles essentielles sont issues de l'expérimentation clinique depuis le développement des techniques de recherche a permis de connaître les substances actives. Les huiles essentielles sont extraites des plantes aromatiques soit par distillation, soit par expression à froid.

Tableau 15 : Principales huiles essentielles anxiolytiques et hypnotiques

Nom	Indications	Administration
Basilic français <i>Ocimum basilicum</i>	Calmante Relaxante	Diffusion Voie orale, cutanée
Bergamotier <i>Citrus bergamia</i>	Relaxante Sédative	Diffusion Voie orale
Camomille matricaire <i>Chamomilla recutita</i>	Calmante	Voie orale, cutanée
Estragon <i>Artemisia dracunculus</i>	Antispasmodique	Diffusion Voie cutanée
Géranium <i>Pelargonium graveolens</i>	Relaxante	Diffusion Voie orale, cutanée
Lavande fine <i>Lavandula angustifolia</i>	Stress, anxiété Troubles du sommeil	Diffusion Voie orale, cutanée
Lavandin super <i>Lavandula hybrida</i>	Stress, anxiété Troubles du sommeil	Diffusion Voie orale, cutanée
Mandarine <i>Citrus reticulata</i>	Anxiété, nervosité Troubles du sommeil	Diffusion Voie orale
Marjolaine <i>Origanum majorana</i>	Tranquillisante Relaxante	Diffusion Voie orale, cutanée
Myrte	Antispasmodique	Diffusion

<i>Myrtus communis</i>		Voie orale, cutanée
Orange douce <i>Citrus sinensis</i>	Relaxante	Diffusion Voie orale
Petit-grain bigaradier <i>Citrus aurantium</i>	Sédative Antidépresseur	Diffusion Voie orale, cutanée
Ylang-ylang	Relaxante, stress	Diffusion Voie orale, cutanée

Cependant il est important de souligner que les huiles essentielles ne sont pas des solutions anodines en effet ce sont des concentrés de principes actifs. Par exemple, les huiles essentielles extraites de la famille des agrumes sont photosensibilisantes. Leur application cutanée est à éviter d'autant plus si elle précède une exposition solaire.

3.4 Psychothérapie et thérapie cognito-comportementale

Le soutien psychologique est indispensable que se soit lors du sevrage ou pour faire face aux difficultés de la vie. Elle devrait être envisagée avant toute administration d'un anxiolytique voire à la place de celui-ci quand cela est possible. On distingue différentes formes de thérapie mais elles ont toutes pour objectif de développer le dialogue du patient avec son entourage et sa réflexion pour qu'il puisse gérer les problèmes auxquels il est confronté.

Il y a notamment, la psychanalyse dont le but est d'analyser les événements passés (les angoisses, les deuils) afin d'y faire face et d'analyser les réactions du patient. La thérapie cognito-comportementale elle, n'a pas pour objectif de déterminer les origines de l'anxiété mais elle aidera le patient à trouver des mesures et astuces comportementales pour que le patient puisse surmonter les difficultés émotionnelles. Cette thérapie est très adaptée chez la personne âgée. Il existe d'autres types de thérapie comme la thérapie de soutien. Dans ce type de thérapie, le psychologue est là pour donner confiance au patient.

La thérapie cognito-comportementale a prouvé son efficacité comme le montre de nombreuses études (80). En effet, le sevrage même progressif est à l'origine d'effets indésirables et ceci est un risque de rechute (Rickels, 1999). Les études ont montré que l'utilisation d'autres molécules n'a pas d'intérêt dans le sevrage et peut développer de nouvelles dépendances (Rickels 1999, Ashton 2001). Par ailleurs, plusieurs études ont montré que la thérapie cognito-comportementale est aussi bien efficace lors de traitement de l'anxiété par benzodiazépines que lors de traitement de l'insomnie par celles-ci (Otto 1999) pour obtenir un sevrage complet. Par contre, il est important qu'il s'agisse de rencontres individuelles avec le thérapeute et que les séances soient étalées sur toute la durée du sevrage progressif pour permettre au patient de comprendre l'intérêt de la thérapie.

3.5 Les autres techniques de relaxation

La relaxation est une méthode de contrôle qui permet de diminuer les tensions aussi bien physiques que mentales.

3.5.1 Quelques exemples de relaxation à effectuer en cas d'anxiété

Ainsi par un entraînement mental, le patient peut apprendre à développer un raisonnement logique dans les situations stressantes. La manœuvre vagale elle, est une respiration en trois temps (expirer, inspirer, bloquer la respiration). Si elle est effectuée lentement, elle aidera le patient à se calmer et à surmonter une crise d'anxiété. La méditation quant à elle, a pour but de fixer l'attention pour augmenter la lucidité du patient. Elle s'effectue par une succession de mouvements comme dans le tai-chi ou simplement en restant immobile à fixer un point fixe. Enfin, l'hypnose peut être envisagée dans l'anxiété tout comme dans l'insomnie. Elle permet d'introduire des suggestions dans l'esprit du patient qui pourra lui permettre d'affronter une situation à problèmes.

3.5.2 Se relaxer lors d'insomnie

Il est important que le patient puisse acquérir de lui-même des techniques de relaxation non médicamenteuses et qu'il suive certains conseils en première intention afin que la prise médicamenteuse ne soit pas le premier choix.

La relaxation a pour but de concentrer l'attention du sujet sur un objectif, se détendre. Pour cela, il existe plusieurs techniques. Il existe une technique de respiration qui permet à la personne de se calmer. Cette méthode qui consiste à inspirer profondément, à garder l'air dans les poumons 1 à 2 secondes puis à expirer naturellement pour enfin marquer une temps de pose avant l'inspiration suivante, est particulièrement utile lors de crise aigue d'anxiété. Pour favoriser davantage le retour au calme, Schultz en 1962 inventa un « protocole » de relaxation qui peut tout à fait être utilisé pour favoriser l'endormissement. Cette méthode est appelé le training autogène qui ne peut fonctionner qu'avec l'accord du patient (*Annexe 12*). D'autres techniques ont été développées ; on peut citer la technique de Jacobson (1974) qui est une relaxation progressive, les techniques de visualisation.

3.6 Les nouvelles thérapeutiques

Depuis plusieurs années de nombreux laboratoires de recherche tentent de synthétiser des molécules dérivées des benzodiazépines ayant les mêmes propriétés anxiolytiques, hypnotiques et anti-convulsivantes mais ne provoquant pas de dépendance ou d'accoutumance.

De nouvelles pistes sont explorées notamment celles concernant la cholécystokinine (CCK). La cholécystokinine est un neuropeptide présent dans le cerveau. Elle est impliquée dans le phénomène de satiété, thermorégulation, de la mémoire, de la douleur et de l'anxiété. En effet, des recherches ont montré que des antagonistes des récepteurs de la CCK diminuent la douleur et l'anxiété des sujets étudiés (81). D'autres recherches ont porté sur des agents modulateurs comme des neuropeptides à savoir la substance P, le CRF (Corticotropin releasing factor), la vasopressine, le neuropeptide Y ou encore la galanine. Ainsi un certain nombre de

molécules interagissant avec les neuropeptides cités précédemment est actuellement testé (*Annexe 13*) (82; 83). Le but étant de développer des molécules ayant les mêmes propriétés thérapeutiques mais non addictives.

4 Pour une meilleure utilisation des benzodiazépines

L'HAS a publié un rapport pour permettre une prescription de psychotropes uniquement dans les cas « appropriés ». Ainsi, un certain nombre de référentiels mettent en garde les prescripteurs tout comme les patients face à une utilisation de longue durée des benzodiazépines (84; 85). D'autres référentiels comme celui concernant l'insomnie chez le sujet âgé (*Annexe 14*), se présentant sous forme d'organigrammes évitent les prescriptions abusives (86; 87). Enfin, la remise de dépliants informatifs aux patients (au sein d'une officine par exemple) peut se révéler utiles et efficaces afin que le patient se tourne par la suite vers son médecin pour s'informer et celui-ci à ce moment là pourrait réévaluer la nécessité du traitement en cours (*Annexe 15 et 16*).

Conclusion

Les benzodiazépines sont présentes dans les deux tiers des prescriptions des personnes âgées que ce soient pour leurs propriétés anxiolytiques ou sédatives (leur utilisation pour leurs propriétés antiépileptiques est très minoritaire) et cela depuis une vingtaine d'années même si les mesures prises dans les années 90 ont permis une diminution notable (il s'agit de la limitation de la durée de prescription).

Malgré cela et même si l'on ne remet pas entièrement en cause leur efficacité (le phénomène de tolérance diminue l'efficacité des benzodiazépines), les effets indésirables dus à l'utilisation de cette classe médicamenteuse ont très vite été observés et davantage chez le patient âgé plus vulnérable aux intoxications médicamenteuses voire sans aller jusque là aux augmentations plasmatiques de la concentration en médicament à l'origine de la survenue d'effets indésirables. Le plus impressionnant étant l'amnésie antérograde. Le sujet âgé du fait du vieillissement cérébral, qu'il soit physiologique ou accéléré par une pathologie, est beaucoup plus sensible à cet effet indésirable.

Par ailleurs, comme nous l'avons expliqué, les benzodiazépines même si elles ne sont pas à l'origine de la survenue de démence et de la maladie d'Alzheimer elles accélèrent considérablement le développement de lésions cérébrales à l'origine de la survenue des symptômes cliniques. Ceci est donc une des raisons principales qui doit pousser à faire diminuer le nombre de prescriptions de cette classe thérapeutique. La seconde raison est le phénomène de dépendance. La dépendance peut conduire à de nombreux comportements à risque auxquels le patient se livre lors de la recherche du produit (comme le vol d'ordonnances, la multiplication des prises et l'augmentation des doses ou la présentation de fausses ordonnances dans une officine). Ainsi, voici deux bonnes raisons de ne pas prolonger ces traitements comme on a pu le constater sur plusieurs années. Le pharmacien par son rôle d'informations et avec le concours des médecins ont un rôle primordial de prévention de ces phénomènes et dans le sevrage des benzodiazépines.

Cependant les autorités publiques face à ces problématiques ont estimé nécessaire la mise en place de mesures qui à l'heure actuelle sont en discussion. Les mesures qui pourraient être prises sont la diminution de la taille des conditionnements (où une boîte correspondrait à une semaine de traitement à la posologie usuelle), une diminution de la durée de prescription maximale à 4 semaines pour toutes les molécules de benzodiazépines ou une délivrance fractionnée par le pharmacien ou encore une prescription de cette classe sur des ordonnances sécurisées.

Bibliographie

1. **Reysset, Amélie.** *Les benzodiazépines dans l'anxiété et l'insomnie*. Grenoble : s.n., 2010.
2. **Briot, Maryvonne.** Rapport sur le bon usage des médicaments psychotropes. *Assemblée nationale*. [En ligne] 2006.
<http://www.assemblee-nationale.fr/12/pdf/rap-off/i3187.pdf>.
3. **Thériaque.** [En ligne] [Citation : 16 novembre 2012.] <http://www.theriaque.org>
4. **Hakkou, Farid.** Histoire des benzodiazépines. *Repère médical*. Média santé, 2011, 61.
5. Les temps modernes. *Histoire de la pharmacie*. [En ligne] [Citation : 15 11 2012.] <http://histoirepharmacie.free.fr>
6. **Bohuon, Claude et Monneret, Claude.** *Fabuleux hasards: histoire de la découverte des médicaments*. s.l. : EDP sciences, 2009.
7. **Gagnault.** Les benzodiazépines : aspects historiques, éléments de structure-activité et perspectives d'avenir. *L'actualité chimique*. 1983.
8. **Perrey, Christophe.** *Us et abus des benzodiazépines dans le traitement de l'anxiété*. Nancy : s.n., 1988.
9. The health science. <http://thehealthscience.com/wiki/Benzodiazepines>. [En ligne] [Citation : 25 11 2012.]
10. **Benoit Brouard, Interne en Pharmacie Hospitalière des Hopitaux de Paris.** **Anciennement étudiant à la Faculté de Pharmacie de Montpellier.** Pharmaetudes. *Les benzodiazépines*. [En ligne] [Citation : 24 11 2012.] www.pharmaetudes.com/12-benzodiazepines-et-apparentes.pdf.
11. **Bourin, Michel.** *Les benzodiazépines de la pharmacocinétique à la dépendance*. Nantes : Ellipses, 1989.
12. **Bruzzoni- Giovanelli, Heriberto.** *Les récepteurs dopaminergiques et du GABA*. Paris : Université Paris 7- CIC - Hôpital Saint Louis, 2011.
13. Acide gamma amino butyrique ou GABA. *Pharmacorama : connaissance des médicaments*. [En ligne]
http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Acides_aminesa2.php.
14. Les neurotransmetteurs de l'anxiété. *Le cerveau à tous les niveaux*. [En ligne] <http://lecerveau.mcgill.ca/>

15. Récepteur GABA-A et benzodiazépines. *Neuropsychiatrie : Tendances et Débats*. [En ligne] L'Association pour la Neuro-Psycho-Pharmacologie (ANPP). http://www.neuropsychiatrie.fr/numero-article.asp?pld_art=349&pld_num=26.
16. **LANDRY, P, GERVAIS, M et O'CONNOR, K.** Mise à jour sur les considérations pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et les interactions médicamenteuses dans le choix d'une benzodiazépine. *Annales médico-psychologiques*. 2008, Vol. 166, p. 585-594.
17. **Dr VIOT-BLANC, Véronique.** Les familles thérapeutiques. [En ligne] [Citation : 20 11 2012.]
18. **Zullino, Danièle.** Les benzodiazépines. *Hôpitaux universitaires de Genève*. [En ligne] 2012. <http://addictologie.hug-ge.ch>.
19. **Salamone, Salvatore.** *Benzodiazepine et GHB : detection and pharmacology*. 2002.
20. **Neal, Michael.** *Pharmacologie médicale*. s.l. : De Boek.
21. **Bousofara et Raucoules-Aimé.** *Pharmacologie des benzodiazépines utilisées en anesthésie - réanimation*. Nice, France : Elsevier Masson, 2009.
22. Benzodiazépines. *CBIP : Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique*. [En ligne] [Citation : 13 06 2013.]
23. **Anthierens et Boone.** *Anxiété, stress, troubles du sommeil*. Belgique : Campagne fédérale pour la rationalisation des benzodiazépines, Santé publique belge, 2005.
24. **Santé publique, sécurité de la chaîne alimentaire et environnement.** *Anxiété, stress, troubles du sommeil : manuel d'aide aux pharmaciens*. Service public fédéral belge : s.n., 2005.
25. **Allain, Extrait de "Les médicaments" 3ème édition - P.** Benzodiazépines. *Pharmacorama : connaissance des médicaments*. [En ligne] [Citation : 13 11 2012.] http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Acides_aminesa4_1.php.
26. **Hatterer, Eric.** *Utilisation des benzodiazépines en médecine d'urgence*.
27. **O'Connor, Kieron P., Bélanger, Lynda et Lecomte, Yves.** *Benzodiazépines : santé mentale et santé sociale*. s.l. : Volume XXVIII, numéro 2.

28. **Bressin, Céline.** Les anxiolytiques. *Institut de formation publique varois des professions de santé.* [En ligne] [Citation : 15 03 2012.]
<http://www.ifpvps.fr/IMG/pdf/UE2/UE2-11-S1->
29. **Serra, Eric, et al.** *Douleurs, évaluation, diagnostic et traitement ; Table d'équivalence des benzodiazépines. A propos du clonazepam.* s.l. : Elsevier Masson, 2012.
30. **Delage, Michel.** Les anxiolytiques. *La Revue du praticien.* 2003, Vol. 14-15, 125.
31. **Boulenger, J-P, et al.** *Troubles anxieux et troubles de l'adaptation.* Rouen : Université de médecine, 2004.
32. Benzodiazépines. *Pharmacorama : connaissance des médicaments.* [En ligne] [Citation : 12 11 2012.]
http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Acides_aminesa4_1.php.
33. **Erhard, Amandine.** Consommation d'hypnotiques au sein d'une officine. *Mise en place d'une démarche éducative pour des patients atteints d'insomnie chronique.* Nancy : s.n., 2012.
34. **Talbert, Willoquet et Gervais.** *GPC : Guide pharmaco clinique.* s.l. : Le Moniteur des Pharmaciens, 2013.
35. **Grima.** *Les hypnotiques.* Faculté de Médecine de Strasbourg : Module de Pharmacologie Clinique DCEM3 , 2005.
36. **Schaff, Jean-Luc.** *La dyschronie.* Faculté de pharmacie de Nancy : Médecin neurologue, Praticien hospitalier en neurologie au CHU de Nancy, 2011.
37. **ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament,.** *Arrêt de commercialisation du Rohypnol (flunitrazépam) 1 mg.* Avril 2013.
38. **Institut des sciences pharmaceutiques et biologiques.** *Les anxiolytiques.* Lyon : s.n., 2007.
39. L'épilepsie. *Epilepsie-France.* [En ligne] [Citation : 16 09 2013.]
<http://www.epilepsie-france.fr/>.
40. **Neal, Mickael et Giurgea, Livia.** *Pharmacologie médicale.* 2ème édition .
41. **Chauvel, Patrick.** *Epilepsie. Inserm.* [En ligne]
<http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/epilepsie>.
42. **Centre régional de pharmacovigilance.** *Enquête sur les effets indésirables.* Bordeaux : s.n., 2012.

43. **Centre régionale de pharmacovigilance.** *Enquête officielle sur les effets indésirables de tetrazepam.* Bordeaux : s.n., 2013.
44. **Ashton, Heather.** Les benzodiazépines : comment fonctionnent-elles dans l'organisme ? *The resource site for involuntary benzodiazepine tranquiliser addiction, withdrawal and recovery.* [En ligne] New castle University. www.benzo.org.uk/freman/bzcha01.htm.
45. **Bruzzoni, Heriberto.** *Les récepteurs dopaminergiques et du GABA.* s.l. : INERM, 2007.
46. **Delage, Michel.** *Les anxiolytiques.* Toulon : s.n., 2003.
47. Découverte du mode d'action des benzodiazépines. *Fonds national suisse.* [En ligne] <http://www.presseportal.ch/fr/pm/100002863/100597911/fns-d-couverte-du-mode-d-action-des-benzodiaz-pines>.
48. Benzodiazépines. *CEIP Association Française des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance.* [En ligne] <http://www.centres-pharmacodependance.net/grenoble/ORITHYE/Monograp/Benzodia.htm>.
49. **Service santé publique belge.** *Manuel d'aide aux pharmaciens : anxiété, stress, trouble du sommeil.* Belgique : s.n., 2005.

Annexes

Annexe 1 : Classification ATC

Classification ATC des benzodiazépines

N05 Psycholeptiques

N05B Anxiolytiques

N05BA

	Spécialités
ALPRAZOLAM	Xanax
BROMAZEPAM	Lexomil
CLOBAZAM	Urbanyl
CLORAZEPATE	Tranxene
CLOTIAZEPAM	Veratran
DIAZEPAM	Valium
LOFLAZEPATE	Victan
LORAZEPAM	Temesta
NORDAZEPAM	Nordaz
OXAZEPAM	Séresta
PRAZEPAM	Lysanxia

N05C Hypnotiques et sédatifs

N05CD

ESTAZOLAM	Nuctalon
FLUNITRAZEPAM	Rohypnol
LOPRAZOLAM	Havlane
LORMETAZEPAM	Noctamide
MIDAZOLAM	Hypnovel
NITRAZEPAM	Mogadon
TEMAZEPAM	Normison

N03 Antiépileptiques

N03A Antiépileptiques

N03AE

CLONAZEPAM	Rivotril
------------	----------

M03 Myorelaxants

M03B Myorelaxants à action centrale

M03BX

TETRAZEPAM	Myolastan
------------	-----------

La classification utilisée est la classification ATC (anatomique, thérapeutique, chimique), établie par l'Organisation Mondiale de la Santé afin de favoriser des études internationales sur l'utilisation des médicaments. Les médicaments sont classés selon l'organe sur lequel ils agissent et/ou leurs caractéristiques thérapeutiques et chimiques. La classification se décline en cinq niveaux : Niveau 1 groupe «anatomique», Niveau 2 groupe «thérapeutique», Niveau 3 : sous-groupe «thérapeutique/ pharmacologique», Niveau 4 : sous-groupe «chimique/thérapeutique/pharmacologique», Niveau 5 : sous-groupe «substance chimique »

Annexe 2 : les différentes propriétés pharmacocinétiques des molécules dans l'organisme
Classement des molécules selon leur principale indication et les demi-vie dans l'ordre croissant (Vidal)

Anxiolytiques

Nom commercial	Pic plasmatique	Bio-disponibilité	Volume de distribution (L/kg)	Liaison aux protéines plasmatiques	Demi-vie d'élimination	Equilibre plasmatique	Voie principale d'élimination	Métabolite	Élimination sous forme inchangée
Clotiazepam	1h	90-95 %	3,5	98%	4h		R	desméthylclotiazepam (A)	Neg
Oxazepam	2h	90%	1-1,5	85%	8h		R	hydroxy-alprazolam (A)	Neg
Alprazolam	0,5-2h	90%	0,5-1	70%	10-20h	3 j	R	3-hydroxybromazepam (A)	Neg
Lorazepam	0,5-4h	90%	1	93%	10-20h	3 j	R	oxazepam (A)	Neg
Bromazepam	0,5-4h	65%	0,5-2	75%	20h	4 j	R	desméthylclobazam (A)	Neg
Diazepam	30-60 min		1,0-2	95-98%	32-47h	7 j	R	3-OH prazepam (A)	Neg
Clobazam	2h		0,9-1,4	85%	20h	4-5 j	R	oxazepam (A)	Neg
Prazepam	4 - 6 h		1	> 97 %	30 - 150 h	10 - 15 j	R	oxazepam (A)	Neg
Nordazepam	1,5 h		1	> 97 %	30 - 150 h	10 - 15 j	R	oxazepam (A)	Neg
Loflazepate	1h30				77 h		R	oxazepam (A)	Neg
Clorazepate	1 h	Très faible	1	> 97 %	70 h		R	oxazepam (A)	Neg

Hypnotiques

Midazolam	Hypnovel	< 30 min	50%	0,7 - 1,2	1,5 - 2,5 h	< 2 j	R	alpha-hydroxymidazolam (A)	Neg
Loprazolam	Havlane	1 h	80%		8 h		R		Neg
Lormetazepam	Noctamide	3 h	80%	4,5	10 h		R	lorazepam (A)	Neg
Temazepam	Normison	45 min - 4 h	80%		5 - 8 h		R et selles	oxazepam (A)	Neg
Nitrazepam	Mogadon	2 - 3 h	55 - 95 %		16 - 48 h		R	métabolites inactifs	Neg
Estrazolam	Nuctalon	15 - 30 min			17 h		R		Neg
Flunitrazepam	Rohypnol	3 h		3,5 - 5,5	16 - 35 h		R	desméthylflunitrazepam (A)	Neg

R = élimination par voie rénale
A = métabolite actif pharmacologiquement
Neg = Négligeable

Annexe 3 : Echelle d'Hamilton

ECHELLE D'HAMILTON D'EVALUATION DE L'ANXIETE

1. Humeur anxieuse Cet item couvre la condition émotionnelle d'incertitude devant le futur, allant de l'inquiétude, l'irritabilité, ainsi que de l'appréhension à un effroi irrésistible.
0 – Le/la patient(e) ne se sent ni plus ni moins sûr(e) de lui/d'elle et n'est ni plus ni moins irritable que d'habitude.
1 – Que le/la patient(e) soit plus irritable ou se sente moins sûr(e) de lui/d'elle que d'habitude est peu clair.
2 – Le/la patient (e) exprime plus clairement qu'il/elle est dans un état d'anxiété, d'appréhension ou d'irritabilité, qui peut lui sembler difficile à contrôler. Néanmoins, l'inquiétude touche des préoccupations mineures et ceci reste sans influence sur la vie quotidienne du/de la patient(e).
3 – Quelques fois, l'anxiété ou le sentiment d'insécurité sont plus difficiles à contrôler car l'inquiétude porte sur des blessures graves ou des menaces qui pourraient arriver dans le futur. Il est arrivé que cela interfère avec la vie quotidienne du/de la patient(e).
4 – Le sentiment d'effroi est présent si souvent qu'il interfère de manière marquée avec la vie quotidienne du/de la patient(e) .

2. Tension nerveuse Cet item inclut l'incapacité à se détendre, la nervosité, la tension physique, les tremblements et la fatigue agitée.
0 – Le/la patient(e) n'est ni plus ni moins tendu(e) que d'habitude
1 – Le/la patient (e) semble quelque peu plus nerveux(nerveuse) et tendu(e) que d'habitude.
2 – Le/la patient(e) dit clairement être incapable de se détendre et est empli(e) d'agitation intérieure, qu'il/elle trouve difficile à contrôler, mais c'est toujours sans influence sur sa vie quotidienne.
3 – L'agitation intérieure et la nervosité sont si intenses ou fréquentes qu'elles interfèrent occasionnellement avec le travail et la vie quotidienne du/de la patient(e).
4 – Les tensions et l'agitation interfèrent constamment avec la vie et le travail du/de la patient(e).

3. Craintes Cet item inclut la crainte d'être dans une foule, des animaux, d'être dans des lieux publics, d'être seul(e), de la circulation, des inconnus, du noir etc. Il est important de noter s'il y a eu davantage d'anxiété phobique que d'habitude pendant cet épisode.
0 – Absentes
1 – Il n'est pas clair si ces craintes sont présentes ou pas.
2 – Le/la patient(e) vit de l'anxiété phobique mais est capable de lutter contre.
3 – Surmonter ou combattre l'anxiété phobique est difficile, ce qui fait qu'elle interfère avec la vie quotidienne et le travail du/de la patient(e) d'une certaine manière.

4 – L'anxiété phobique interfère clairement avec la vie quotidienne et le travail du/de la patient(e).

4. Insomnie

Cet item couvre l'expérience subjective du/de la patient(e) concernant la durée et la profondeur de son sommeil pendant les trois nuits précédentes. A noter que l'administration de calmants ou de sédatifs n'est pas prise en considération.

0 – Durée et profondeur du sommeil habituelles

1 – La durée est peu ou pas réduite (par exemple par de légères difficultés d'endormissement), mais il n'y a pas d'altération de la profondeur du sommeil.

2 – La profondeur du sommeil est également diminuée, le sommeil étant plus superficiel. L'entièreté du sommeil est quelque peu perturbée.

3 – La durée du sommeil et sa profondeur sont altérées de manière marquée. Le total des épisodes de sommeil n'est que de quelques heures sur 24.

4 – Le sommeil est si peu profond que le patient parle de courtes périodes de somnolence mais sans vrai sommeil.

5. Troubles de la concentration et de la mémoire

Cet item couvre les difficultés de concentration, ainsi que celles à prendre des décisions dans des domaines quotidiens, et les problèmes de mémoire.

0 – Le/la patient(e) n'a ni plus ni moins de difficultés à se concentrer que d'habitude.

1 – Il n'est pas clair si le/la patient(e) a des difficultés de concentration et/ou de mémoire.

2 – Même en faisant un gros effort, le/la patient(e) éprouve des difficultés à se concentrer sur son travail quotidien de routine.

3 – Le/la patient(e) éprouve des difficultés prononcées de concentration, de mémoire, de prise de décisions; par exemple, pour lire un article dans le journal ou regarder une émission télévisée jusqu'à sa fin.

4 – Pendant l'entretien, le/la patient(e) montre des difficultés de concentration, de mémoire, ou à la prise de décisions.

6. Humeur dépressive

Cet item couvre à la fois la communication non-verbale de la tristesse, de la déprime, de l'abattement, de la sensation d'impuissance, et de la perte d'espoir.

0 – Absente

1 – Il n'est pas clair si le/la patient(e) est plus abattue ou triste que d'habitude, ou seulement vaguement.

2 – Le/la patient(e) est plus clairement concerné(e) par des vécus déplaisants, bien qu'il/elle ne se sente ni impuissant(e) ni sans espoir.

3 – Le/la patient(e) montre des signes non-verbaux clairs de dépression ou de perte d'espoir.

4 – Le/la patient(e) fait des observations sur son abattement ou son sentiment d'impuissance ou les signes non-verbaux sont prépondérants pendant l'entretien, de plus, le/la patient(e) ne peut pas être distrait(e) de son état

7. Symptômes somatiques généraux : musculaires Faiblesse, raideur, allodynie ou douleurs, situées de manière plus ou moins diffuse dans les muscles, comme de la douleur à la mâchoire ou à la nuque.

0 – Le/la patient(e) n'est ni plus ni moins douloureux(se) ni n'éprouve plus de raideurs dans les muscles que d'habitude.

1 – Le/la patient(e) semble éprouver un peu plus de douleurs ou de raideurs musculaires qu'habituellement.

2 – Les symptômes sont caractéristiques de la douleur.

3 – Les douleurs musculaires interfèrent jusqu'à un certain point avec la vie et le travail quotidiens du/de la patient(e).

4 – Les douleurs musculaires sont présentes la plupart du temps et interfèrent clairement avec la vie quotidienne et le travail du/de la patient(e).

8. Symptômes somatiques généraux : sensoriels

Cet item inclut une fatigabilité accrue ainsi que de la faiblesse ou des perturbations réelles des sens, incluant l'acouphène, la vision floue, des bouffées de chaleur ou de froid, et des sensations de fourmillements.

0 – Absent

1 – Il n'est pas clair si les indications du/de la patient(e) indiquent des symptômes plus prononcés qu'habituellement.

2 – Les sensations de pression sont fortes au point que les oreilles bourdonnent, la vision est perturbée et il existe des sensations de démangeaisons ou de fourmillements de la peau.

3 – Les symptômes sensoriels en général interfèrent jusqu'à un certain point avec la vie quotidienne et le travail du/de la patient(e).

4 – Les symptômes sensoriels en général sont présents la plupart du temps et interfèrent clairement avec la vie quotidienne et le travail du/de la patient(e).

9. Symptômes cardio-vasculaires

Cet item inclut la tachycardie, les palpitations, l'oppression, la douleur dans la poitrine, la sensation de pulsations, de « cognement » dans les vaisseaux sanguins, ainsi que la sensation de devoir s'évanouir.

0 – Absents

1 – Leur présence n'est pas claire

2 – Les symptômes cardio-vasculaires sont présents, mais le/la patient(e) peut les contrôler.

3 – Le/la patient(e) a des difficultés occasionnelles à contrôler les symptômes cardio-vasculaires, qui interfèrent donc jusqu'à un certain point avec sa vie quotidienne et son travail.

4 – Les symptômes cardio-vasculaires sont présents la plupart du temps et interfèrent clairement avec la vie quotidienne et le travail du/de la patient(e).

10. Symptômes respiratoires

Sensations de constriction ou de contraction dans la gorge ou la poitrine et respiration soupirante

0 – Absents

1 – Présence peu claire

2 – Les symptômes respiratoires sont présents, mais le/la patient(e) est toujours capable de les contrôler.

3 – Le/la patient(e) a des difficultés occasionnelles pour contrôler les symptômes respiratoires, qui interfèrent donc jusqu'à un certain point avec sa vie quotidienne et son travail.

4 – Les symptômes respiratoires sont présents la plupart du temps et interfèrent clairement avec la vie quotidienne et le travail du/de la patient(e).

11. Symptômes gastro-intestinaux

Cet item couvre les difficultés à avaler, la sensation de « descente » brusque de l'estomac, la dyspepsie (sensation de brûlant dans l'oesophage ou l'estomac), les douleurs abdominales mises en relation avec les repas, la sensation d'être « rempli », la nausée, les vomissements, les gargouillements abdominaux et la diarrhée.

0 – Absents

1 – Il n'est pas clair s'il existe une différence avec le vécu habituel.

2 – Un ou plusieurs symptômes gastro-intestinaux sont présents mais le/la patient(e) peut encore les contrôler.

3 – Le/la patient(e) a des difficultés occasionnelles à contrôler les symptômes gastro-intestinaux, qui interfèrent donc jusqu'à un certain point avec sa vie quotidienne et son travail.

4 – Les symptômes gastro-intestinaux sont présents la plupart du temps et interfèrent clairement avec la vie quotidienne et le travail du/de la patient(e).

12. Symptômes urinaires et génitaux

Cet item inclut des symptômes non lésionnels ou psychiques comme un besoin d'uriner plus fréquent ou plus urgent, des irrégularités du rythme menstruel, l'anorgasmie, douleurs pendant les rapports (dyspareunie), éjaculation précoce, perte de l'érection.

0 – Absents

1 – Il n'est pas clair si présents ou non (ou s'il existe une différence avec le vécu habituel).

2 – Un ou plusieurs symptômes urinaires ou génitaux sont présents mais n'interfèrent pas avec le travail et la vie quotidienne du/de la patient(e).

3 – Occasionnellement, un ou plusieurs symptômes urinaires ou génitaux sont présents au point d'interférer à un certain degré avec la vie quotidienne et le travail du/de la patient(e).

4 – Les symptômes génitaux ou urinaires sont présents la plupart du temps et interfèrent clairement avec la vie quotidienne et le travail du/de la patient(e).

13. Autres symptômes du SNA Cet item inclut la sécheresse buccale, les rougeurs ou la pâleur, les bouffées de transpiration et les vertiges

0 – Absents

1 – Présence peu claire.

2 – Un ou plusieurs symptômes autonomes sont présents, mais n'interfèrent pas avec la vie quotidienne et le travail du/de la patiente.

3 – Occasionnellement, un ou plusieurs symptômes autonomes sont présents à un degré tel qu'ils interfèrent jusqu'à un certain point avec la vie quotidienne et le travail du/de la patient(e).

4 – Les symptômes sont présents la plupart du temps et interfèrent clairement avec la vie quotidienne et le travail du/de la patiente.

14. Comportement pendant l'entretien

Le/la patient(e) peut paraître tendu(e), nerveux(se), agité(e), inquiète, tremblant(e), pâle, en hyperventilation ou en sueur, pendant l'entretien. Une estimation globale est faite sur base de ces observations.

0 – Le/la patient(e) n'apparaît pas anxieux(se).

1 – Il n'est pas clair si le/la patient(e) est anxieux(se).

2 – Le/la patiente est modérément anxieux(se).

3 – Le/la patient(e) est anxieux(se) de façon marquée.

4 – Le/la patient(e) est submergé(e) par l'anxiété; par exemple : il/elle tremble de tout son corps

Résultats

- Score < 17 : anxiété légère
- De 18- 24 : anxiété légère à modérée
- De 25 – 30 : anxiété modérée à grave

L'échelle d'Hamilton créé en 1967 par Max Hamilton un psychiatre permet d'évaluer l'anxiété et l'état de dépression chez le patient. C'est actuellement l'outil d'évaluation de l'anxiété le plus utilisé.

Annexe 4 : Index de qualité du sommeil de Pittsburgh

CENTRE DU SOMMEIL ET DE LA VIGILANCE HÔTEL-DIEU, PARIS



Index de Qualité du Sommeil de Pittsburgh (PSQI)

NOM : PRÉNOM :

Date de naissance :/...../..... Date de ce jour :/...../.....

Les questions suivantes ont trait à vos habitudes de sommeil pendant le dernier mois seulement. Vos réponses doivent indiquer ce qui correspond aux expériences que vous avez eues pendant la majorité des jours et des nuits au cours du dernier mois. Répondez à toutes les questions.

1/ Au cours du mois dernier, quand êtes-vous habituellement allé vous coucher le soir ?

➤ Heure habituelle du coucher :

2/ Au cours du mois dernier, combien vous a-t-il habituellement fallu de temps (en minutes) pour vous endormir chaque soir ?

➤ Nombre de minutes :

3/ Au cours du mois dernier, quand vous êtes-vous habituellement levé le matin ?

➤ Heure habituelle du lever :

4/ Au cours du mois dernier, combien d'heures de sommeil effectif avez-vous eu chaque nuit ? (Ce nombre peut être différent du nombre d'heures que vous avez passé au lit)

➤ Nombre d'heures de sommeil par nuit :

Pour chacune des questions suivantes, indiquez la meilleure réponse. Répondez à toutes les questions.

5/ Au cours du mois dernier, avec quelle fréquence avez-vous eu des troubles du sommeil car ...

	Pas au cours du dernier mois	Moins d'1 fois par semaine	1 ou 2 fois par semaine	3 ou 4 fois par semaine
a) vous n'avez pas pu vous endormir en moins de 30 mn				

CENTRE DU SOMMEIL ET DE LA VIGILANCE HÔTEL-DIEU, PARIS

b) vous vous êtes réveillé au milieu de la nuit ou précocement le matin				
c) vous avez dû vous lever pour aller aux toilettes				
d) vous n'avez pas pu respirer correctement				
e) vous avez toussé				
f) vous avez eu trop froid				
g) vous avez eu trop chaud				
h) vous avez eu de mauvais rêves				
i) vous avez eu des douleurs				
j) pour d'autre(s) raison(s). Donnez une description :				
Indiquez la fréquence des troubles du sommeil pour ces raisons	Pas au cours du dernier mois	Moins d'1 fois par semaine	1 ou 2 fois par semaine	3 ou 4 fois par semaine

6/ Au cours du mois dernier, comment évalueriez-vous globalement la qualité de votre sommeil ?

- ☐ Très bonne
 ☐ Assez bonne
 ☐ Assez mauvaise
 ☐ Très mauvaise

7/ Au cours du mois dernier, combien de fois avez-vous pris des médicaments (prescrits par votre médecin ou achetés sans ordonnance) pour faciliter votre sommeil ?

- ☐ Pas au cours du dernier mois
 ☐ Moins d'1 fois par semaine
 ☐ 1 ou 2 fois par semaine
 ☐ 3 ou 4 fois par semaine

8/ Au cours du mois dernier, combien de fois avez-vous eu des difficultés à demeurer éveillé(e) pendant que vous conduisiez, preniez vos repas, étiez occupé(e) dans une activité sociale ?

- ☐ Pas au cours du dernier mois
 ☐ Moins d'1 fois par semaine
 ☐ 1 ou 2 fois par semaine
 ☐ 3 ou 4 fois par semaine

9/ Au cours du mois dernier, à quel degré cela a-t-il représenté un problème pour vous d'avoir assez d'enthousiasme pour faire ce que vous aviez à faire ?

- ☐ Pas du tout un problème
 ☐ Seulement un tout petit problème
 ☐ Un certain problème
 ☐ Un très gros problème

10/ Avez-vous un conjoint ou un camarade de chambre ?

CENTRE DU SOMMEIL ET DE LA VIGILANCE HÔTEL-DIEU, PARIS

- ☐ Ni l'un, ni l'autre
- ☐ Oui, mais dans une chambre différente
- ☐ Oui, dans la même chambre mais pas dans le même lit
- ☐ Oui, dans le même lit

11/ Si vous avez un camarade de chambre ou un conjoint, demandez-lui combien de fois le mois dernier vous avez présenté :

	Pas au cours du dernier mois	Moins d'1 fois par semaine	1 ou 2 fois par semaine	3 ou 4 fois par semaine
a) un ronflement fort				
b) de longues pauses respiratoires pendant votre sommeil				
c) des saccades ou des secousses des jambes pendant que vous dormiez				
d) des épisodes de désorientation ou de confusion pendant le sommeil				
e) d'autres motifs d'agitation pendant le sommeil				

Score global au PSQI :

Calcul du score global au PSQI

Le PSQI comprend 19 questions d'auto-évaluation et 5 questions posées au conjoint ou compagnon de chambre (s'il en est un). Seules les questions d'auto-évaluation sont incluses dans le score. Les 19 questions d'auto-évaluation se combinent pour donner 7 "composantes" du score global, chaque composante recevant un score de 0 à 3.

Dans tous les cas, un score de 0 indique qu'il n'y a aucune difficulté tandis qu'un score de 3 indique l'existence de difficultés sévères. Les 7 composantes du score s'additionnent pour donner un score global allant de 0 à 21 points, 0 voulant dire qu'il n'y a aucune difficulté, et 21 indiquant au contraire des difficultés majeures.

Composante 1 : Qualité subjective du sommeil

➤ Examinez la question 6, et attribuez un score :

Très bonne = 0 Assez bonne = 1 Assez mauvaise = 2 Très mauvaise = 3

Score de la composante 1 =

Composante 2 : Latence du sommeil

➤ Examinez la question 2, et attribuez un score :

≤ 15 mn = 0 16-30 mn = 1 31-60 mn = 2 > 60 mn = 3

Score de la question 2 =

➤ Examinez la question 5a, et attribuez un score :

Pas au cours du dernier mois = 0 Moins d'1 fois par semaine = 1 1 ou 2 fois par semaine = 2 3 ou 4 fois par semaine = 3

Score de la question 5a =

➤ Additionnez les scores des questions 2 et 5a, et attribuez le score de la composante 2 :

Somme de 0 = 0 Somme de 1-2 = 1 Somme de 3-4 = 2 Somme de 5-6 = 3

Score de la composante 2 =

Composante 3 : Durée du sommeil

➤ Examinez la question 4, et attribuez un score :

> 7 h = 0 6-7 h = 1 5-6 h = 2 < 5 h = 3

Score de la composante 3 =

Composante 4 : Efficacité habituelle du sommeil

- ➡ Indiquez le nombre d'heures de sommeil (question 4) :
- ➡ Calculez le nombre d'heures passées au lit :
Heure du lever (question 3) :
Heure du coucher (question 1) :
Nombre d'heures passées au lit :
- ➡ Calculez l'efficacité du sommeil : (Nb heures sommeil/Nb heures au lit) x 100 =
Efficacité habituelle (en %) $\Rightarrow$ (...../.....) x 100 = %
- ➡ Attribuez le score de la composante 4 :
> 85% = 0 75-84% = 1 65-74% = 2 < 65% = 3
- Score de la composante 4 =**

Composante 5 : Troubles du sommeil

- ➡ Examinez les questions 5b à 5j, et attribuez des scores à chaque question :
- | | | | |
|-------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Pas au cours
du dernier mois = 0 | Moins d'1 fois
par semaine = 1 | 1 ou 2 fois
par semaine = 2 | 3 ou 4 fois
par semaine = 3 |
|-------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
- Score de la question 5b = 5c = 5d = 5e = 5f =
5g = 5h = 5i = 5j =**
- ➡ Additionnez les scores des questions 5b à 5j, et attribuez le score de la composante 5 :
Somme de 0 = 0 Somme de 1-9 = 1 Somme de 10-18 = 2 Somme de 19-27 = 3
- Score de la composante 5 =**

Composante 6 : Utilisation d'un médicament du sommeil

- ➡ Examinez la question 7, et attribuez un score :
- | | | | |
|-------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Pas au cours
du dernier mois = 0 | Moins d'1 fois
par semaine = 1 | 1 ou 2 fois
par semaine = 2 | 3 ou 4 fois
par semaine = 3 |
|-------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
- Score de la composante 6 =**

Composante 7 : Mauvaise forme durant la journée

➡ Examinez la question 8, et attribuez un score :

Pas au cours du dernier mois = 0	Moins d'1 fois par semaine = 1	1 ou 2 fois par semaine = 2	3 ou 4 fois par semaine = 3
-------------------------------------	-----------------------------------	--------------------------------	--------------------------------

Score de la question 8 =

➡ Examinez la question 9, et attribuez un score :

Pas du tout un problème = 0	Seulement un tout petit problème = 1	Un certain problème = 2	Un très gros problème = 3
--------------------------------	---	----------------------------	------------------------------

Score de la question 9 =

➡ Additionnez les scores des questions 8 et 9, et attribuez le score de la composante 7 :

Somme de 0 = 0	Somme de 1-2 = 1	Somme de 3-4 = 2	Somme de 5-6 = 3
----------------	------------------	------------------	------------------

Score de la composante 7 =

Score global au PSQI

➡ Additionnez les scores des 7 composantes :

Annexe 5 : Définitions des termes de pharmacodépendance, abus et abus grave

Décret du 31 mars 1999 (JO du 01 avril 1999).

Pharmacodépendance

« Ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques d'intensité variable, dans lesquels l'utilisation d'une ou plusieurs substances psychoactives devient hautement prioritaire et dont les caractéristiques essentielles sont le désir obsessionnel de se procurer et de prendre la ou les substances en cause et leur recherche permanente ; l'état de dépendance peut aboutir à l'auto-administration de ces substances à des doses produisant des modifications physiques comportementales qui constituent des problèmes de santé publique. »

Abus

« Utilisation excessive et volontaire, permanente ou intermittente, d'une ou plusieurs substances psychoactives, ayant des conséquences préjudiciables pour la santé physique ou psychique. »

Abus grave ou pharmacodépendance grave

« Pharmacodépendance ou abus létal ou susceptible de mettre la vie en danger ou d'entraîner une invalidité ou une incapacité, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation. »

Annexe 6 : Inducteurs et inhibiteurs enzymatiques

Guide *Prescrire* Edition 2009

Inducteurs enzymatiques	Inhibiteurs enzymatiques
Antiépileptiques - carbamazépine - fosphénytoïne - phénobarbital - phénytoïne - primidone - ruffinamide	Médicaments cardiovasculaires : - amiodarone - diltiazem - verapamil - ranolazine
Antibactériens : - rifabutine - rifampicine	Antirétroviraux : - atazanavir - darunavir - delavirdine - fosamprenavir - indinavir
Antirétroviraux : - efavirenz - etravirine - lopinavir - nelfinavir - nevirapine - ritonavir	Antifongiques azolés : - fluconazole - itraconazole - kétoconazole - miconazole - posaconazole - voriconazole
Antidépresseur : millepertuis	Antiparasitaire : triclabendazole
Vasodilatateur : bosentan	Macolides : SAUF la spiramycine
Antiémétiques : aprépitant	Antihistaminiques : cimétidine
	Anticancéreux : imatinib, lapatinib, nilotinib
	ISRS - fluoxétine - fluvoxamine - sertraline

Annexe 7 : Les médicaments ayant un effet sédatif notables par une action dépresseur sur le système nerveux central

Thériaque

Acépromazine, acéprométazine agomélatine, alfentanil, alimémazine, alizapride, alprazolam, amantadine, amisulpride, amitriptyline, apomorphine, aripiprazole, azatadine, azélastine, baclofène, barbital, bromazépam, bromocriptine buprénorphine, cabergoline, camazépam, captodiamine, carbinoxamine, chlordiazépoxyd chlorphénamine chlorpromazine, clobazam, clocinazine, clonazépam, clonidine, clorazépate, clotiazépam, cloxazolam, clozapine, codéine, cyamémazine, cyclizine, cyclobarbitol, cyproheptadine, dapoxétine, delorazépam, dexchlorphéniramin dexmédomidine,	dextrométhorphan dextromoramide, diphenhydramine, diazépam, dihydrocodéine, dimenhydrinate, diphenhydramine, doxépine, doxylamine, dropéridol, entacapone, estazolam, éthylmorphine étifoxine, fenspiride, fentanyl, fluanisone, fludiazépam, flunarizine, flunitrazépam, flupentixol, fluphénazine, flurazépam, guanfacine, halazépam, halopéridol, haloxazolam, histapyrrodine, hydromorphone hydroxyzine, indoramine, isothipendyl, kétazolam, kétotifène, lévomépromazine lisuride, loflazépate, loprazolam, lorazépam, lormétazépam, loxapine, méclozine, médazépam, mefenidramium,	méprobamate, mépyramine, méquitazine, méthadone, méthylidopa, métoclopramide, métopimazine, miansérine, midazolam, mirtazapine, mizolastine, morphine, moxonidine, nalbuphine, nalorphine, naloxone, naltrexone, néfopam, niaprazine, nimétazépam, nitrazépam, nordazépam, noscipine, olanzapine, oxatomide, oxazépam, oxazolam, oxetorone, oxomémazine, oxycodone, palipéridone, penfluridol, pentazocine, pentobarbital, pérampanel, pergolide, perphénazine, péthidine, phéniramine, phénobarbital, phényltoxoamine, pholcodine, piméthixène, pimozide,	pinazépam, pipampérone, pipérazine, pipotiazine, piribédil, pizotifène, pramipexole, prazépam, prégabaline, primidone, prochlorpérazine, prométhazine, propériciazine, quinagolide, rasagiline, remifentanyl, rilmenidine, rispéridone, ropinirole, rotigotine, rupatadine, secbutabarbitol, sélégiline, sufentanyl, sulpiride, sultopride, tapentadol, témazépam, tétrabénazine, tétrazépam, thalidomide, thényldiamine, thiopental, thiopropérazine, tiapride, tramadol trifluopérazine, trifluopéridol, trimipramine, triprolidine, vinylbital, zolpidem, zopiclone, zuclopenthixol
--	---	---	---

Annexe 8 : Principales causes de décès en 2011 (Source Inserm-CépiDc)

Principales causes de décès des personnes âgées en 2011										
	2011									
	De 65 à 74 ans		De 75 à 84 ans		De 85 à 94 ans		95 ans et plus		Tous âges	
	effectif	%	effectif	%	effectif	%	effectif	%	effectif	%
Maladie de l'appareil circulatoire	12 870	19	39 894	27	58 198	34	13 732	35	138 168	26
<i>dont cardiopathies ischémiques</i>	4 141	6	10 468	7	12 547	7	2 508	6	34 358	6
<i>dont maladies cérébrovasculaires</i>	2 918	4	10 192	7	13 391	8	2 438	6	31 660	6
Tumeurs	33 098	48	47 770	32	30 344	18	3 186	8	158 893	30
<i>dont tumeurs du larynx, trachée, bronches et poumon</i>	7 845	11	7 668	5	2 782	2	140	0	31 119	6
<i>dont tumeurs malignes des tissus lymphatiques et hématopoïétiques</i>	2 453	4	4 827	3	3 097	2	296	1	13 110	2
<i>dont tumeurs du côlon</i>	2 406	3	4 334	3	3 287	2	364	1	12 595	2
<i>dont tumeurs du sein</i>	2 156	3	2 861	2	2 273	1	355	1	11 623	2
Maladies de l'appareil respiratoire	3 388	5	10 287	7	13 633	8	3 653	9	33 996	6
<i>dont pneumonie</i>	677	1	2 673	2	4 870	3	1 552	4	10 433	2
Causes externes	3 446	5	6 852	5	8 453	5	1 952	5	36 918	7
<i>dont chutes accidentelles</i>	519	1	1 629	1	2 477	1	561	1	6 123	1
<i>dont suicides</i>	1 055	2	1 195	1	638	0	37	0	10 359	2
Maladies du système nerveux et des organes des sens	2 692	4	10 262	7	14 596	9	2 430	6	33 183	6
Maladies de l'appareil digestif	3 158	5	5 757	4	6 108	4	1 128	3	22 417	4
Maladies endocriniennes, nutritionnelles et métaboliques	2 157	3	5 567	4	6 654	4	1 636	4	18 500	3
Autres causes	8 103	12	21 580	15	33 242	19	11 191	29	92 496	17
Ensemble	68 912	100	147 969	100	171 228	100	38 908	100	534 571	100
Champ : France métropolitaine.										
Source : Inserm-CépiDc (Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès).										

Annexe 9 : Ordonnance d'une patiente insuffisante rénale sous benzodiazépine



N° 60-3037

Identification du prescripteur

Dcteur

01 GÉNÉRALISTE

CONVENTIONNÉ

=>

ORD. ORD. 2.110 DE SPEC

[Signature] *E. G. G.*

L'étiquette du patient est à coller ici

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)
(AFFECTION EXONÉRANTE)

2214114

1) Lorazepam 60 1/1
~~1) Lorazepam 60 1/1~~
3) Klonopin 75 1/1
4) Clonazepam 5 1/1 (CN)
5) Klonopin 5 1/1 6/mn qy 1/1

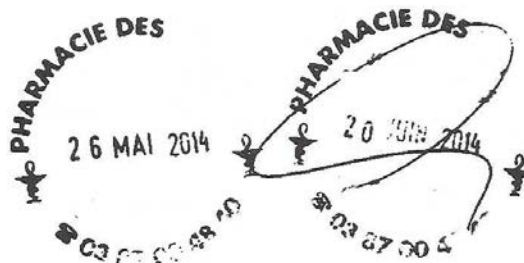
A renouveler 3x

ggy 1/1

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée
(MALADIES INTERCURRENTES)

2214114

1) Serenite 10 2/1 qy 1/1 A renouveler 2x
1) Effortel 500 3-4/1 4/1 A renouveler 2x



MAP COSTE AUBREMAS UCAMSS 11 2007

S 3321 a

Annexe 10 : Recommandations de prescription des benzodiazépines chez les personnes de plus de 75 ans (Assurance Maladie)

mémobenzo

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

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

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

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

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

Classe des hypnotiques			
ROHYPNOL®	Flunitrazépam	16 à 35	oui
MOGADON®	Nitrazépam	16 à 48	non
Classe des anxiolytiques			
LEXOMIL®	Bromazépam	20	non
URBANYL®	Clobazam	20	oui
VALIUM®	Diazépam	32 à 47	oui
VICTAN®	Ethyle loflazépate	77	non
LYSANXIA®	Prazépam	30 à 150	oui
NORDAZ®	Nordazépam	30 à 150	oui
TRANXENE® NOCTRAN® ⁴	Clorazépate dipotassique	30 à 150	oui

Juillet 2006 - 9/20/DCM/13 pg 4

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

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

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

³ Demi-vie mesurée chez l'adulte.

⁴ Association de Clorazépate dipotassique et de deux neuroleptiques.

Annexe 11 : Questionnaire patient

Questionnaire : les benzodiazépines

Identification

Patient n°

Date :

Âge :

Sexe : ☐ F ☐ M

Pathologies associées

1. Analyse du traitement mensuel

Nombre total de spécialités (Voie orale)

2. Benzodiazépine prise :

- ☐ Anxiolytique
☐ Hypnotique
☐ Anti-convulsivant

Modalités de prise

Nombre d'unités

	Matin	Midi	Soir	Coucher

Entretien avec le patient

1. Depuis combien de temps prenez-vous ce médicament?

... Jours

... Mois

.... Années

Ne sait plus

2. De quelle manière?

Continu

Plusieurs périodes (*aller à 3*)

3. Quelles sont les raisons de l'arrêt de traitements ?

- ☐ EI (*aller à 12*)
☐ Plus besoin (demande du patient)
☐ Arrêt émanant du médecin
☐ Autres :

4. Savez pourquoi ce médicament vous est prescrit?

- ☐ Anxiété
☐ Stress
☐ Difficulté d'endormissement
☐ Epilepsie
☐ Autres :
☐ Ne sait pas

} *aller à 5*

} *aller à 9*

5. Contexte de la première prescription

- ☐ Evenement marquant :
☐ Survenue d'une pathologie
☐ Demande du patient
☐ Autres :
☐ Ne sait pas

aller à 13

6. Votre médecin vous a-t-il prévenu qu'il s'agit d'un traitement temporaire
7. Ce médicament vous aide-t-il au quotidien? oui non nsp
8. Avez-vous déjà discuté d'un éventuel arrêt avec votre médecin ?

9. Est-ce que cela vous arrive d'oublier de prendre ce médicament?
- Jamais Rarement Souvent

10. Pourquoi?

Oubli Pb pour le prendre Inefficace EI (aller à

Autres : Génériques

11. Que faites-vous en cas d'oubli?

- ☐
☐
☐

Rien Autre :

Prise dès que possible

Double la prise

12. Avez-vous déjà ressenti des EI avec ce médicament?

- ☐
☐
☐
☐

Somnolence Autres :

Confusion

Vertiges (Chutes : oui non)

Perte de mémoire

13. Vous a-t-on déjà proposé une alternative ?

Thérapie cognito-comportementale

Mesures hygiéno- diététiques

Phytothérapie

Aromathérapie

Homéopathie

Annexe 12 : technique de relaxation de Schultz- le training autogène (CHUPS Jussieu)

La séance de relaxation ne dure au début que quelques secondes au fur et à mesure elle augmente en durée, voici ci-dessous le protocole établi par Schultz.

- Les stades du cycle inférieur : $\pm$ 15 jours pour chacun des stades
 1. **Expérience de la pesanteur :**
 - « **mon bras (droit ou gauche) est (tout) lourd** ».
 - Le patient se concentre sur cette phrase cinq ou six fois. C'est la détente musculaire qui est recherchée. On guette également l'apparition de la « généralisation », c'est-à-dire le moment où de façon tout à fait spontanée, sans intervention volontaire, la pesanteur se fera également sentir dans d'autres membres. A ce moment là Schultz intègre dans sa formule les parties du corps qui se sont spontanément alourdies précédemment. Par exemple : « mes bras sont lourds » ou « mes bras et mes jambes sont lourds » ... etc. Pour terminer par « tout mon corps est lourd », le patient a alors franchi le premier stade du training.
 2. **Expérience de la chaleur :**
 - « **mon bras est chaud** ».
 - Modifications vasculaires dans le sens d'une vaso-dilatation. En fin de séance formule globalisée « mon corps est lourd, mon bras est chaud ». Au fil des séances, induction globalisée « je suis tout à fait calme, tout le corps est lourd et chaud ».
 3. **Contrôle du cœur :**
 - « **mon cœur bat calme et fort** ». Descriptions plus riches : « une vague va et vient comme une mer qui sans cesse déferle sur la rive [...] Tout mon corps devient alternativement plus grand et plus petit [...] Quelque chose en moi se resserre, un peu comme si je fermais le poing [...] Je ressens une pression et une constriction, cela n'est pas désagréable ; cela s'élargit vers le milieu de la poitrine, je crois que c'est mon cœur qui se contracte ». Le relaxateur peut venir placer sa main sur la poitrine pour aider à la sensation. Par la suite le sujet utilise sa propre main.
 4. **Contrôle respiratoire :**
 - « **je respire calmement [...] je suis tout respiration** ».
 - Cette formule n'implique aucune modification active de la respiration, au contraire il est proposé au patient de s'abandonner à sa respiration, sans vouloir l'influencer d'aucune manière. Autres formules proposées par les patients eux-mêmes : « Mon corps est tout à fait chaud, le cœur travaille très calmement, je me soulève et m'abaisse en respirant, comme une barque sur une mer tranquille [...] Je suis tout respiration ».
 5. **Chaleur au niveau de l'abdomen :**
 - « **Mon plexus solaire est tout chaud** » ou mieux « ... **inondé de chaleur** ».
 - Le relaxateur vient poser sa main sur l'abdomen du patient en état de concentration dans une région située entre le nombril et l'appendice xyphoïde.
 6. **Fraîcheur du front :**
 - « **Mon front est bon [ou agréablement] frais** ».
 - Le patient doit se concentrer sur une fraîcheur légère et passagère « comme un bref tamponnement d'eau de Cologne [...] Comme si un souffle frais caressait légèrement le front ». Il cherche une réaction vaso-constrictive (ou peut-être simplement à refroidir l'activité fantasmatique).

Annexe 13 : les nouvelles molécules testées pour leurs propriétés anxiolytiques et hypnotiques

Antalarmin: N-butyl-N-ethyl-[2,5,6,-trimethyl-7-(2,4,6-tri-methylphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]amine

Aprepitant (MK0869): 2-(R)-(1-(R)-3,5-bis(trifluoromethyl)-phenylethoxy)-3-(S)-(4-fluoro)phenyl-4-(3-oxo-1,2,4-triazol-5-yl)methylmorphol

BIBO3304: (R)-N(2)-(diphenylacetyl)-N-[4-(aminocarbonyl-aminomethyl)-benzyl]-argininamide trifluoroacetate

BIIE0246: (S)-N-[[1-[2-[4-[(R,S)-5,11-dihydro-6(6h)-oxo-dibenz[b,e]azepin-11-yl]-1-piperazinyl]-2-oxoethyl] cylopen-tyl] acetyl]-N-[2-[1,2-dihydro-3,5(4H)-dioxo-1,2-diphenyl-3H-1,2,4-triazol-4-yl]ethyl]-argininamide

CGP71683A: trans-naphtalene-1-sulfonic acid [4-[(4-amino-quinazolin-2-ylamino)-methyl]-cyclohexylmethyl]-amide hydrochloride

CP122721: (p)-(2S, 3S)-3-(2-methoxy-5-trifluoromethoxy-benzyl) amino-2-phenylpiperidine

CP154256: N-butyl-N-ethyl-[2,5-dimethyl-7-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-7H-pyrrolo[2.3-d]pyrimidin-4-yl]amine

CRA1000: 2-[N-(2-methylthio-4-isopropylphenyl)-N-ethyl-amino]-4-(4-(3-fluorophenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-yl)- 6-methylpyrimidine

CRA1001: 2-[N-(2-bromo-4-isopropylphenyl)-N-ethylamino]-4-(4-(3-fluorophenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-yl)-6-methylpyrimidine

DMP696: 4-(1, 3-dimethoxyprop-2-ylamino)-2,7-dimethyl-8-(2,4-dichlorophenyl)pyrazolo[1,5-a]-1, 3, 5-triazine

GR100679: cyclohexylcarbonyl-Gly-Ala-(D) Trp-Phe-NMe2

GR159897: (R)-1-[2-(5-fluoro-1H-indol-3-yl) ethyl]-4-methoxy-4-[(phenylsulfinyl)methyl]piperidine

L152804: 2-(3,3-dimethyl-1-oxo-4H-1H-xanthen-9-yl)-5,5-dimethyl-cyclohexane-1,3-dione

L759274: not available

L760735: (2-(R)-(1-(R)-3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)ethoxy-4-(5-(dimethylamino-methyl)-1,2,3-triazol-4-yl)methyl-3-(5)-phenyl)morpholine

NBI27914: 2-methyl-4-(N-propyl-N-cyclopropanemethyl-amino)-5-chloro-6-(2,4,6-trichloranilino)pyrimidine

NKP608: quinoline-4-carboxylic acid [trans-(2R, 4S)-1-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzoyl)-2-(4-chloro-benzyl)-piperidin-4-yl]-amide

R121919: 3-[6-(dimethylamino)-4-methyl-pyrid-3-yl]-2,5-dimethyl-N,N-dipropyl-pyrazolo[2,3-a]pyrimidin-7-amine

R278995 (CRA0450): 1-[8-(2,4-dichlorophenyl)-2-methyl-quinolin-4-yl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine-4-carboxamide benzenesulfonate

RP67580: 2-[1-imino-2-(2-methoxy phenyl) ethyl]-7,7 diphenyl-4 perhydroisoindolone-(3aR,7aR)

SC241: [3-(2-bromo-4-isopropyl-phenyl)-5-methyl-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-yl]-bis-(2-methoxy-ethyl)- amine

SR144190: (R)-3-(1-[2-(4-benzoyl-2-(3,4-difluorophenyl)-morpholin-2-yl)-ethyl]-4-phenylpiperidin-4-yl)-1-dimethylurea

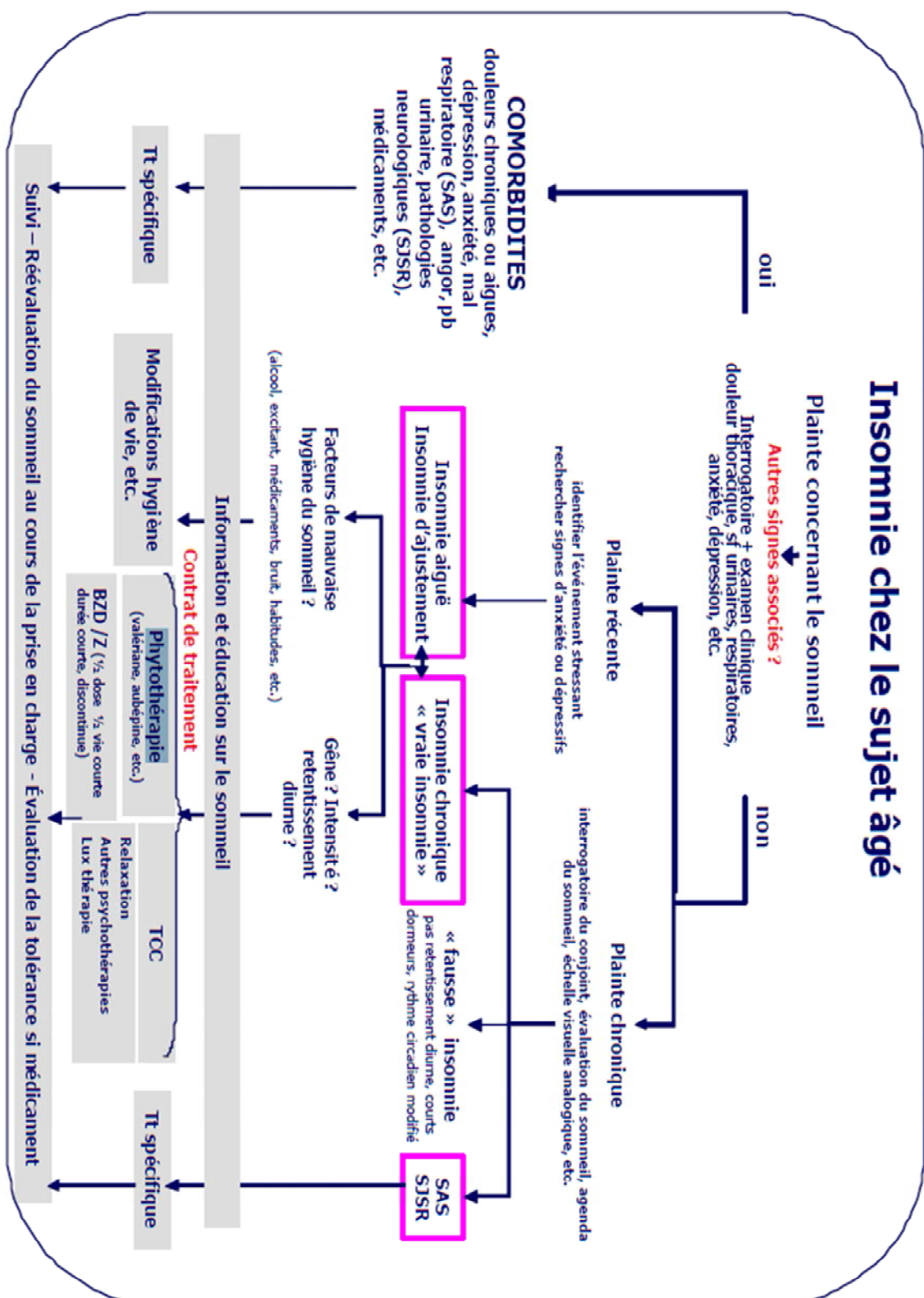
SR48968: (S)-N-methyl-N-[4-(4-acetylamino-4-phenylpiperidino)-2-(3,4-dichlorophenyl) butyl] benzamide

SSR125543A: 4-(2-chloro-4-methoxy-5-methylphenyl)-N-[(1S)-2-cyclopropyl-1-(3-fluoro-4-methylphenyl) ethyl]5-methyl-N-(2-propynyl)-1,3-thiazol-2-amine hydrochloride

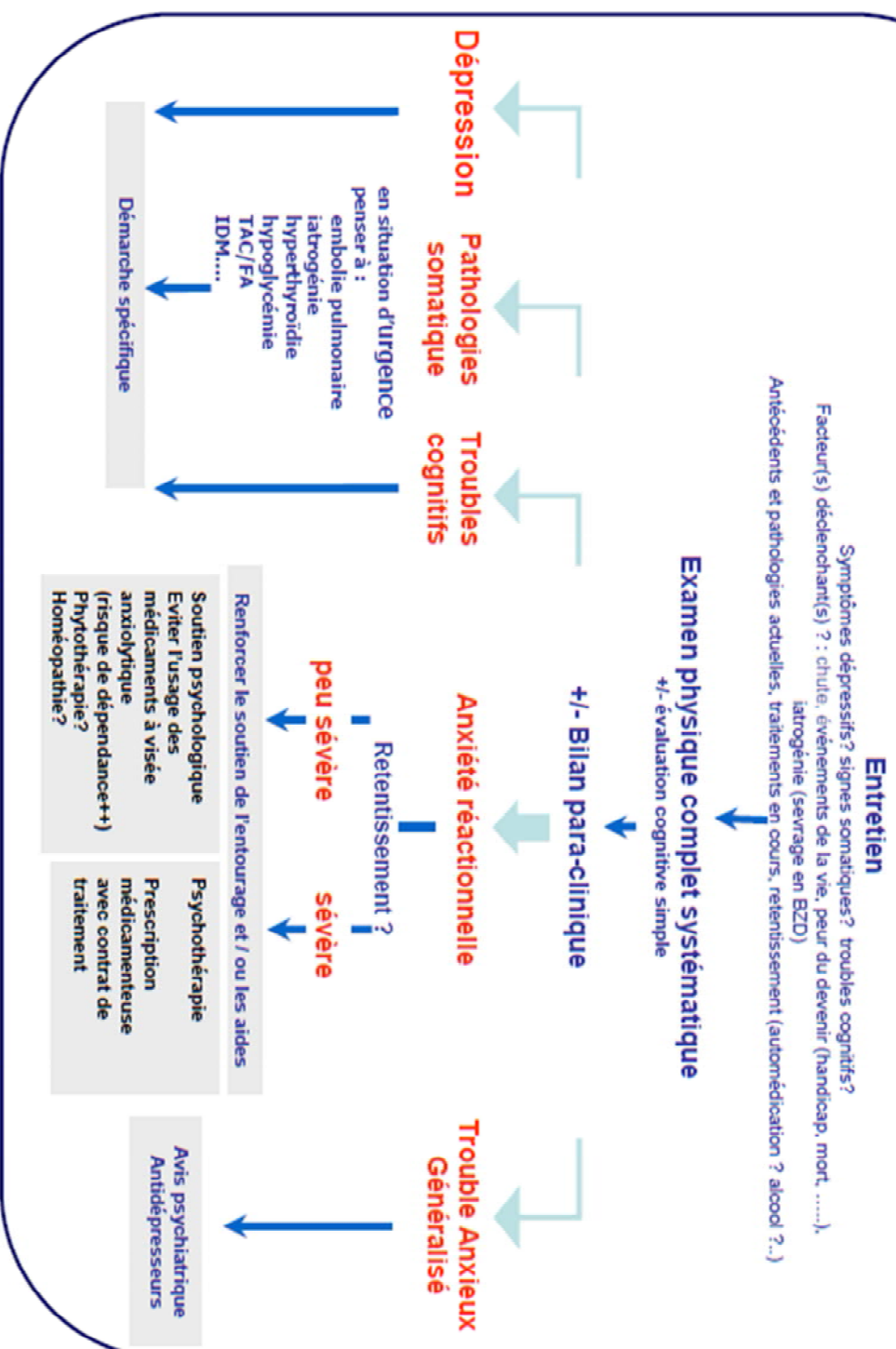
SSR149415: (2S,4R)-1-[5-chloro-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)-sulfonyl]-3-(2-methoxyphenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-4-hydroxy-N,N-dimethyl-2-pyrrolidinecarboxamide

SSR240600: (R)-2-(1-[2-[4-[2-[3,5-bis(trifluoromethyl)-phenyl]acetyl]-2-(3,4-dichlorophenyl)-2-morpholinyl]ethyl]-4-piperidinyl)-2-methylpropanamide

Annexe 14 : Exemple d'arbres décisionnels par l'HAS pour améliorer la prescription des benzodiazépines



PLAINTES ANXIEUSES CHEZ UN SUJET TRÉS AGÉ (prenant ou non un médicament à visée anxiolytique)



Astuces pour retrouver un Sommeil léger

Le sommeil est primordiale tant pour reposer notre corps que notre esprit.

Votre sommeil est perturbé, vous mettez plus de 30 minutes pour vous endormir, vous vous réveillez en pleine ou très tôt le matin et au réveil vous vous sentez encore fatigué....

C'est pourquoi votre médecin vous a prescrit du

Mais ce traitement doit être temporaire car

- Son efficacité diminue au cours du temps
- Il désorganise le sommeil
- Il engendre des effets indésirables : une sédation la journée, des vertiges (risque de chute), difficulté de mémorisation...

Si vous souhaitez **arrêter** ce médicament

Parlez-en avec votre médecin il vous aidera à
arrêter ce traitement.

Avec ce médicament :



- vous ne devez **pas** boire d'alcool
- vous ne devez **pas** conduire après avoir pris ce médicament

Il faut le prendre 30 minutes avant d'aller se coucher.

Mieux dormir comment ?:

- Ayez des horaires de coucher constants
- LA JOURNÉE
 - ◊ Faites de l'exercice durant la journée (20 minutes de marche par exemple)
 - ◊ Si vous faites une sieste la journée **pas plus de 30 minutes en début d'après-midi**
- LE SOIR
 - ◊ Ne faites pas de repas trop gras
 - ◊ **PAS** de : café, alcool, thé, coca cola, jus d'orange...
 - ◊ Ne chauffez pas trop votre chambre (18-20°C)
 - ◊ **Eteignez** toutes sources de bruit (y compris votre portable)
 - ◊ LE MIEUX : lire quelques pages d'un livre avant d'aller se coucher
 - ◊ SE COUCHER uniquement quand les premiers signes de fatigue apparaissent : picotements des yeux, babillement

Et si vous réveillez la nuit et que le sommeil ne revient pas :

→ Levez-vous, allez lire un peu et seulement après allez vous recoucher.

Les autres traitements pour mieux dormir :

• LES PLANTES

- ◊ Euphytose[®] 
- ◊ Mediflor n°14 
- ◊ Spasmine[®] 
- ◊ Omezelis[®] 
- ◊ Tisanes
- ◊ SID : Aubépine, Eschscholzia, Passiflore, Valériane

• LES HUILES ESSENTIELLES

- ◊ HE *Lavandula officinalis*
- ◊ HE *Citrus reticulata*
- ◊ HE *Citrus aurantium*

• L'HOMEOPATHIE

- ◊ Complexe L 72 
- ◊ *Hyoscamus niger* 15 CH
- ◊ *Coffea cruda* 9 CH 
- ◊ *Aconitum napellus* 15 CH ...

Demandez conseil à votre pharmacien.

A SAVOIR :

- Avec l'âge il est normal d'avoir moins besoin de dormir (7h vous souvent suffisante
- Le soleil la journée vous aide à mieux dormir la nuit !

Pour plus d'informations :

- <http://www.reseau-morphee.fr>
- <http://www.sommeil.sante.asso.fr>
- <http://www.institut-sommeil-vigilance.org>

Astuces pour mieux gérer le Stress et le Quotidien

Le sommeil est primordiale tant pour reposer notre corps que notre esprit.

Certains évènements de votre vie vous causent de l'anxiété et les tâches du quotidien deviennent plus dure à réaliser.

C'est pourquoi votre médecin vous a prescrit du

Mais ce traitement a des effets indésirables surtout à long terme comme la sensation de fatigue, de diminution de la vigilance la journée et parfois une diminution de la concentration.

Si vous souhaitez **arrêter** ce médicament

Parlez-en avec votre médecin il vous aidera à
arrêter ce traitement.

Avec ce médicament :



- vous ne devez **pas** boire d'**alcool**
- Ne conduisez pas sans l'avis d'un professionnel de santé



Mieux gérer nos angoisses comment ?:

- Parler de vos anxiétés à votre entourage, un proche ou un professionnel de santé : mettre des mots sur vos difficultés permet de les surmonter et de trouver des solutions à vos problèmes.

VOTRE PHARMACIEN EST PRESENT A VOS CÔTES

- LA JOURNEE
 - ◊ Faites de l'**exercice** durant la journée (20 minutes de marche par exemple)
 - ◊ Trouvez une activité qui vous permet de vous détendre
 - ◊ Eviter toutes boissons « excitantes » : café, thé, coca-cola qui ne font qu'augmenter les signes de l'anxiété

Et si vous réveillez la nuit et que le sommeil ne revient pas :

→ Levez-vous, allez lire un peu et seulement après allez vous recoucher.

Les autres traitements pour mieux dormir :

• LES PLANTES

- ◊ Euphytose[®]
- ◊ Mediflor n°14
- ◊ Spasmine[®]
- ◊ Omezelis[®]
- ◊ Tisanes
- ◊ SID : Aubépine, E.scholizia, Passiflore, Valériane



• LES HUILES ESSENTIELLES

- ◊ *HE Lavandula officinalis*
- ◊ *HE Citrus reticulata*
- ◊ *HE Citrus aurantium*



• L'HOMEOPATHIE

- ◊ Complexe L 70
- ◊ *Gelsenium sempervirens 15 CH*
- ◊ *Ignatia amara 9 CH*
- ◊ *Argentum nitricum 15 CH...*



Demandez conseil à votre pharmacien.

A SAVOIR :

- Avec l'âge il est normal d'avoir moins besoin de dormir (7h vous souvent suffisante)
- Le soleil la journée vous aide à mieux dormir la nuit !

Pour plus d'informations :

- <http://www.reseau-morphee.fr>
- <http://www.sommeilsante.asso.fr>
- <http://www.institut-sommeil-vigilance.org>

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 13 Mars 2015

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE**

présenté par : Claire FELT

Sujet : Les benzodiazépines chez la personne âgéeJury :

Président : M. GIBAUD, CU-PH

Directeur : M. TROCKLE, Maître de Conférences

Juges : M. VALENTINI, Pharmacien hospitalier
Mme FRIEDRICH, Pharmacien d'officine

Vu,

Nancy, le 2 Février 2015

Le Président du Jury

Directeur de Thèse

M. S. GIBAUD

M. TROCKLE

Vu et approuvé,

Nancy, le 09.02.2015

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,

Francine PAULUS

Vu,

Nancy, le 28.02.2015

Le Président de l'Université de Lorraine,



Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 6831

N° d'identification :

TITRE

LES BENZODIAZEPINES CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE : LES METHODES DE SEVRAGE, LES ALTERNATIVES ET LEUR EVOLUTIONS DEPUIS 20 ANS

Thèse soutenue le 13 mars 2015

Par Claire FELT

RESUME :

En France, de nombreux patients seniors consomment des benzodiazépines particulièrement pour leurs propriétés anxiolytiques et hypnotiques. Cette consommation souvent de longue durée (plus de 12 semaines) conduit à des effets indésirables plus importants chez le sujet âgé. Par ailleurs, certains effets négatifs que l'on craint comme une éventuelle cause de survenue de maladies (en particulier la maladie d'Alzheimer) ou l'augmentation de la sédation (et le risque de chute) ou encore la survenue de dépendance sont à prendre en compte. Les autorités de santé face à ces problématiques mènent des actions dissuasives pour diminuer la prescription et la délivrance des benzodiazépines afin que dans les cas où cela est envisageable le sevrage soit mis en place. L'opinion publique (et notamment les personnes âgées) quant à lui semble peu informé des risques encourus. C'est pourquoi le pharmacien en relation avec les médecins doit contribuer au rôle d'information et de conseils auprès du patient en évoquant les dangers et risques d'une consommation prolongée ainsi qu'en évoquant les autres possibilités thérapeutiques.

MOTS CLES : Benzodiazépines, personnes âgées, démence, sédation, sevrage, pharmacodépendance

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
<u>Gabriel TROCKLE</u>	Maître de Conférences en Pharmacologie à la Faculté de Pharmacie de Nancy	Expérimentale ☐ Bibliographique ☒ Thème ☒

Thèmes

1 – Sciences fondamentales

☒ 3 – Médicament

5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement

4 – Alimentation – Nutrition

6 – Pratique professionnelle