



**HAL**  
open science

**Etude, au sein de consommateurs, de différents aspects des modalités d'utilisations des benzodiazépines dans la pratique, à travers un questionnaire patient, en comparaison aux recommandations établies, afin de mettre en lumière les divergences qui persistent et les axes d'amélioration possibles**

Etienne François

► **To cite this version:**

Etienne François. Etude, au sein de consommateurs, de différents aspects des modalités d'utilisations des benzodiazépines dans la pratique, à travers un questionnaire patient, en comparaison aux recommandations établies, afin de mettre en lumière les divergences qui persistent et les axes d'amélioration possibles. Sciences pharmaceutiques. 2019. hal-03297907

**HAL Id: hal-03297907**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297907>**

Submitted on 23 Jul 2021

**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](mailto: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.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

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

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**  
**2019**

---

**FACULTÉ DE PHARMACIE**

**THÈSE**

Présentée et soutenue publiquement

le 4 juin 2019, sur un sujet dédié à :

**Étude, au sein de consommateurs, de différents aspects des modalités d'utilisations des benzodiazépines dans la pratique, à travers un questionnaire patient, en comparaison aux recommandations établies, afin de mettre en lumière les divergences qui persistent et les axes d'amélioration possibles.**

pour obtenir

**le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

par FRANCOIS Etienne

né(e) le 5 mars 1992

**Membres du Jury**

Président : Monsieur GIBAUD Stéphane

Directeur : Madame Ndeye-Coumba NDIAYE

Juges : Madame CAYRE Marianna et Monsieur JOUBERT Olivier

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE  
FACULTÉ DE PHARMACIE  
Année universitaire 2018-2019**

**DOYEN**

Raphaël DUVAL

**Vice-Doyen**

Julien PERRIN

**Directrice des études**

Marie SOCHA

**Conseil de la Pédagogie**

Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER

Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT

**Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier**

Présidente, Béatrice DEMORE

**Commission Prospective Facultaire**

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

**Commission de la Recherche**

Présidente, Caroline GAUCHER

**Chargés de Mission**

**Communication**

Marie-Paule SAUDER

**Innovation pédagogique**

Alexandrine LAMBERT

**Référente ADE**

Virginie PICHON

**Référent dotation sur projet (DSP)**

Dominique DECOLIN

**Responsabilités**

**Filière Officine**

Caroline PERRIN-SARRADO

**Filière Industrie**

Julien GRAVOULET

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Filière Hôpital**

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

**Pharma Plus ENSIC**

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Pharma Plus ENSAIA**

Xavier BELLANGER

**Pharma Plus ENSGSI**

Igor CLAROT

**Cellule de Formation Continue et Individuelle**

Luc FERRARI

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

François DUPUIS

**ERASMUS**

Mihayl VARBANOV

**DOYENS HONORAIRES**

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS EMERITES**

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Claude VIGNERON

-

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Pierre DIXNEUF

**MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES**

Monique ALBERT

Chantal FINANCE  
 Marie-Madeleine GALTEAU  
 Thérèse GIRARD  
 Michel JACQUE  
 Pierre LABRUDE  
 Vincent LOPPINET  
 Alain NICOLAS  
 Janine SCHWARTZBROD  
 Louis SCHWARTZBROD

**ASSISTANTS HONORAIRES**

Marie-Catherine BERTHE  
 Annie PAVIS

Mariette BEAUD  
 François BONNEAUX  
 Gérald CATAU  
 Jean-Claude CHEVIN  
 Jocelyne COLLOMB  
 Bernard DANGIEN  
 Marie-Claude FUZELLIER  
 Françoise HINZELIN  
 Marie-Hélène LIVERTOUX  
 Bernard MIGNOT  
 Blandine MOREAU  
 Dominique NOTTER  
 Francine PAULUS  
 Christine PERDICAKIS  
 Marie-France POCHON  
 Anne ROVEL  
 Gabriel TROCKLE  
 Maria WELLMAN-ROUSSEAU  
 Colette ZINUTTI

**ENSEIGNANTS**

*Section  
 CNU\**

*Discipline d'enseignement*

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique et Epidémiologie</i>

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique, Audioprothèse</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Hématologie, Biologie cellulaire</i>
Luc FERRARI	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Frédéric JORAND	87	<i>Eau, Santé, Environnement</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Pierre LEROY	85	<i>Chimie physique</i>
Philippe MAINCENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

**MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
-----------------	----	---------------------------

Alexandre HARLE	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Loïc REPPPEL	82	<i>Biothérapie</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>

### **MAITRES DE CONFÉRENCES**

Sandrine BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Xavier BELLANGER	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Emmanuelle BENOIT	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>
Joël COULON	87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Natacha DREUMONT	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Florence DUMARCAY	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS	86	<i>Pharmacologie</i>
Reine EL OMAR	86	<i>Physiologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Caroline GAUCHER	86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT	86	<i>Toxicologie, Sécurité sanitaire</i>

### **ENSEIGNANTS (suite)**

Section  
CNU\*

Discipline d'enseignement

Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD	86/01	<i>Droit en Santé</i>
Christophe MERLIN	87	<i>Microbiologie environnementale</i>
Maxime MOURER	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Arnaud PALLOTTA ☐	86	<i>Bioanalyse du médicament</i>
Marianne PARENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Anne SAPIN-MINET	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Guillaume SAUTREY	85	<i>Chimie analytique</i>
Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Sabrina TOUCHET	86	<i>Pharmacochimie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIYOU	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>

**PROFESSEUR ASSOCIE**

Julien GRAVOULET	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Anne MAHEUT-BOSSER	86	<i>Sémiologie</i>

**PROFESSEUR AGREGE**

Christophe COCHAUD	11	<i>Anglais</i>
--------------------	----	----------------

☒ *En attente de nomination*

*\*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*

*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 :**

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

**De 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 :**

Je remercie tout d'abord ma directrice de thèse pour son temps, sa patience, et son implication tous au long de mon travail. Ce fut une collaboration fort agréable et enrichissante. Encore mille fois merci à vous Madame NCN.

Je remercie mon président du jury Monsieur GIBAUD Stéphane pour son implication tout le long de ma thèse.

Je remercie Monsieur JOUBERT Olivier, membre de mon jury pour son temps et sa dévotion dans le travail qu'incombe le suivi d'une thèse.

Et enfin je remercie très chaleureusement Madame CAYRE Marianne pour avoir bien voulu suivre ma thèse alors même qu'elle connaissait le personnage.

## **Suite de remerciements :**

Je remercie tout d'abord mes parents, pour m'avoir soutenu tous au long de ma thèse mais plus encore pour être là depuis le début de mes études et bien avant encore. Merci à vous deux pour votre amour inconditionnel, votre patience sans failles , votre soutien dans les mauvais moments et votre générosité dans les bons. Je vous suis éternellement reconnaissant pour tout et pour toujours. Je vous aime ! Gloire aux anciens !

Je remercie ensuite mon frère et ma sœur pour cette fratrie que les années ont su rendre encore plus forte. Pour les nombreuses aides que vous avez su m'apporter, et votre amour inconditionnel. Je vous aime ! Et vive la France aux François-Keil !

Je remercie ma grand-mère pour son amour débordant, pour ton soutien constant et ta générosité. Vive la meilleur des mamie, Mamie Louise !

Je remercie mon grand-père pour sa sagesse et ses histoires de jeunesse pleines de surprise. Repose en paix papi.

Je remercie l'ensemble du reste de ma famille pour votre soutien dans cette étapes qui fut des plus longues. Merci à vous tous pour tout ce qui fait de nous une famille, je vous exprime à tout jamais ma plus grande gratitude.

## **Et pour tout ceux que ne n'ai pas encore cité :**

### **Merci à :**

Kevin pour ton teint dépaysant.

Ivan pour ton style vestimentaire d'une autre génération

Coline pour n'en avoir rien à faire que mon pote s'habille comme ton grand-père.

Benjamin pour ses moments de France Bleue mixé mieux que du David Guetta

La bande pour m'avoir supporter tous ses années sans jamais mettre court ou presque à mes grands moments de logorrhée

Tout ceux qui mon tenu les cheveux le samedi soir

Camille pour ton léger surpoids qui me redonne confiance en moi

Stéphanie pour supporte l'homme qui partage désormais ta vie, et que l'on ne savais plus ou caser

Thibaut pour cette pilosité flamboyante

Vinc' pour la taille stratosphérique de ton ... égaux

Victoria clochette parce qu'il m'aura fallu 3 ans pour apprendre ton vrai nom, et malgré cela tu m'as accueilli bras ouvert quand je n'avais pas de maison. Merci pour ta bonne humeur communicative, elle m'aura permis de surmonter ses années souvent bien difficile. Merci à toi !

Saber pour ces couvre chef sans pareil

Balou pour m'avoie montré la voie

Jésus pour m'avoir apporté ma paix

La SNCF pour ses retards d'un constance sans faille

Nancy et ses rues pour avoir accueilli chaleureusement mes excès  
du samedi soir

Rembercourt sur Mad pour m'avoir offert cette amour de la  
campagne

Zizou pour cet but en 98' et cette tête en 2006

Will Ferel pour tes répliques pleines de bon sens

BRAZZERS pour m'avoir permis de surmonter la solitude

Marie-Jane pour ton réconfort des plus high

Pétrusse, mon chien pour avoir passé des heures à m'écouter  
quand j'étais triste

Basic Fit pour ce corps de rêve

**Étude, au sein de consommateurs, de différents aspects des modalités d'utilisations des benzodiazépines dans la pratique, à travers un questionnaire patient, en comparaison aux recommandations établies, afin de mettre en lumière les divergences qui persistent et les axes d'amélioration possibles.**

## Table des matières

I Lexique :.....	18
II PARTIE I : LES BENZODIAZÉPINES.....	20
II.A Rappel sur les psychotropes.....	20
II.A.1. Généralités.....	20
II.A.2. Organisation de cette grande famille thérapeutique.....	20
II.A.3. Notion importante dans la prise en charge des troubles psychiques.....	20
II.A.4. Données chiffrées.....	21
II.A.5. Cas des Personnes Âgées (PA).....	21
II.A.6. Zoom sur les Benzodiazépine.....	21
II.A.7. Classement des psychotropes au niveau international.....	21
II.B Informations générales.....	22
II.B.1. Histoire.....	22
II.B.2. Définition.....	23
II.B.3. Informations générales sur les Benzodiazépinés.....	23
II.B.4. Cas particulier des apparentés.....	24
II.C Pharmacologie.....	24
II.C.1. Structure chimique.....	24
II.C.2. Mécanisme d'action.....	25
II.C.3. Indications.....	26
II.C.3.a Pour celles à visée anxiolytique.....	27
II.C.3.b Pour celles à visée hypnotique.....	27
II.C.3.c Pour celles à visée anticonvulsivante/antiépileptique.....	27
II.C.3.d Pour celles à action principalement myorelaxante.....	28
II.C.3.e Concernant les propriétés amnésiantes.....	28
II.C.3.f Autres (cas particuliers).....	28
II.C.4. Classification.....	28
II.C.5. Rappels de pharmacocinétique et pharmacodynamique.....	29
II.C.6. Exemple de posologies et de dose de surdosage.....	29
II.C.7. Effets indésirables.....	30
II.C.7.a Principes et informations générales.....	30
II.C.7.b Effets Indésirables Neuropsychiatriques.....	30
II.C.7.c Les autres effets indésirables (communs aux benzodiazépinés).....	32
II.C.7.d Cas particulier de la dépendance.....	32
II.C.7.d.a Manifestations.....	33
II.C.7.d.b Les Facteurs De Risques (FDR).....	33
II.C.7.d.c Conseils de prescription.....	34
II.C.7.d.d Suivi et surveillance du patient.....	34
II.C.7.d.e Modalités et conseils lors d'un arrêt de traitement.....	34
II.C.7.d.e.i Le rebond.....	34
II.C.7.d.e.ii La récurrence.....	34
II.C.7.d.e.iii Le syndrome de sevrage.....	34
II.C.7.e Point sur le risque de chute.....	35
II.C.7.e.a Informations générales.....	35
II.C.7.e.b FDR non lié à l'âge.....	35
II.C.7.e.c Zoom sur la PA.....	35
II.C.7.e.d Finalité.....	36

II.C.7.f Zoom sur le risque sur la conduite automobile.....	36
II.C.8. Précautions d'emploi.....	36
II.C.8.a A destination des Professionnels de santé.....	36
II.C.8.b A destination des patients.....	37
II.C.8.c Prise en charge particulière chez la personne âgée.....	37
II.C.9. Interactions médicamenteuses.....	38
II.C.10. Contre indications (CI).....	38
II.C.11. Benzodiazépines et Grossesse.....	39
II.C.11.a Risques de malformations.....	39
II.C.11.b Autres risques.....	39
II.D Rappel des recommandations d'utilisation.....	39
II.D.1. Informations générales.....	39
II.D.2. Règles de prescription.....	40
II.D.3. Règles générales de bon usage des benzodiazépines à visées anxiolytiques et hypnotiques établies pas l'ANSM.....	41
II.D.4. Recommandation de la HAS concernant l'utilisation des hypnotiques et apparentés.....	42
II.D.5. Recommandations spécifiques chez les PA destinées aux prescripteurs.....	42
II.D.6. Grossesse et Benzodiazépines, recommandations officielles françaises.....	43
II.E Actions mises en place par les autorités sanitaires pour favoriser le bon usage des benzodiazépines.....	44
II.E.1. Amélioration de l'information des professionnels de santé et des patients.....	44
II.E.2. Mesures incitatives de l'Assurance Maladie.....	44
II.E.3. Renforcement de l'encadrement de la prescription et de la délivrance.....	44
II.E.4. Prévention du risque d'abus et de soumission chimique.....	45
II.E.5. Surveillance sanitaire.....	45
II.E.6. Amélioration de l'information des patients.....	45
II.E.7. Pour l'avenir.....	45
II.F État des lieux (EDL) sur la consommation des Benzodiazépines par l'ANSM.....	45
II.F.1. Introduction.....	45
II.F.2. Recueil des données.....	47
II.F.3. État des lieux de 2012 → Rappel des tendances jusqu'en 2012 sur les dix dernières années.....	48
II.F.3.a Introduction / Informations générales.....	48
II.F.3.b Les points positifs.....	48
II.F.3.c Associations à d'autres traitements psychotropes.....	49
II.F.3.d Autres données chiffrées sur la période de 2000 à 2010.....	49
II.F.4. Bilan de l'État des lieux de 2017.....	49
II.F.4.a Par rapport à 2012.....	49
II.F.4.b État des lieux des l'ANSM 2017.....	50
II.F.5. Caractéristiques des utilisateurs prévalents de Benzodiazépines.....	50
II.F.6. Caractéristiques de nouveaux utilisateurs de Benzodiazépines.....	51
II.F.6.a Pour la période de 2012 à 2014.....	51
II.F.7. Comparaison entre utilisateurs prévalents et nouveaux utilisateurs.....	51
II.F.8. L'usage problématique des Benzodiazépines.....	52
II.F.8.a Le risque de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné.....	52
II.F.8.a.a Les molécules principalement concernées sont dans l'ordre.....	52
II.F.8.a.b Classement de 2015, selon l'indicateur de détournement.....	52
II.F.8.a.b.i Classement.....	52

II.F.8.a.b.ii Facteurs prise en compte pour ce classement.....	52
II.F.8.a.c Ordonnances falsifiées.....	53
II.F.8.b Risque d'usage criminel, en particulier de soumission chimique.....	53
II.F.8.b.a Définition de la soumission chimique.....	53
II.F.8.b.b Classement.....	53
II.F.8.b.c Cas de prescription hors AMM.....	53
II.F.9. Cas particulier du Zolpidem.....	53
II.G Conclusion.....	54
II.H Ouverture sur la deuxième partie.....	55
III PARTIE II : Analyse de mon étude et comparaison aux données de l' EDL de l' ANSM.....	56
III.A Thème abordé.....	56
III.B Choix de l'étude.....	56
III.C Hypothèses et Objectifs.....	57
III.C.1. Hypothèses.....	57
III.C.2. Objectifs.....	57
III.D Paramètre de l'étude.....	57
III.D.1. Type d'étude.....	57
III.D.2. Élaboration du questionnaire.....	57
III.D.3. Outils et acteurs.....	59
III.D.3.a Outils.....	59
III.D.3.b Acteurs.....	59
III.D.4. Population échantillon.....	59
III.D.5. Critère d'inclusion et d'exclusion (limites de l'étude).....	59
III.D.5.a Critère d'inclusion.....	59
III.D.5.b Pour mon étude j'ai exclu.....	59
III.D.6. Calendrier.....	60
III.D.7. Recueil des données et difficultés rencontrées.....	60
III.E Analyse des résultats.....	61
III.E.1. Classement par sexe.....	61
III.E.1.a Femmes et hommes.....	61
III.E.1.b Comparaison avec les données qui existent.....	61
III.E.2. Classement par âges.....	61
III.E.2.a Valeurs numériques.....	61
III.E.2.b Analyse et comparaison.....	62
III.E.2.c Moyenne des âges par sexe.....	62
III.E.3. Classement par molécules.....	62
III.E.3.a Anxiolytiques et hypnotiques.....	62
III.E.3.b Classement par demi-vie et métabolites actifs.....	63
III.E.3.c Au sein des 38 anxiolytiques.....	63
III.E.3.d Au sein des 17 hypnotiques.....	63
III.E.3.e Analyse et comparaison.....	63
III.E.3.f Zoom sur les demi-vie longue chez PA.....	64
III.E.3.g Molécules les plus utilisées.....	64
III.E.4. Antécédents (ATCD) pathologiques.....	65
III.E.4.a Pourcentage de chaque ATCD.....	65
III.E.4.b Benzodiazépines et troubles du sommeil et zoom chez les PA.....	65
III.E.4.c Benzodiazépines et troubles de la mémoire avant l'instauration du traitement et zoom chez les PA.....	65

III.E.4.d Benzodiazépines et IR et zoom chez la PA.....	65
III.E.4.e Benzodiazépines et troubles musculaires et zoom chez les PA.....	66
III.E.4.f Benzodiazépines et syndrome d'apnée du sommeil.....	67
III.E.4.g Benzodiazépines et asthénie et zoom chez les PA.....	67
III.E.4.h Benzodiazépines et dépressions.....	67
III.E.5. Habitudes de vie.....	68
III.E.5.a Benzodiazépines et conduite automobile et zoom chez les PA.....	68
III.E.5.a.a Chez les PA.....	69
III.E.5.a.a.i Données chiffrées.....	69
III.E.5.a.a.ii Niveau de transmission d'information par les PDS.....	69
III.E.5.a.a.iii Analyse.....	69
III.E.5.a.b Chez les consommateurs réguliers et/ou occasionnels d'alcool.....	69
III.E.5.a.b.i Données chiffrées.....	69
III.E.5.a.b.ii Niveau de transmission d'information par les PDS.....	69
III.E.5.a.b.iii Analyse.....	70
III.E.5.a.c Chez les insuffisants rénaux.....	70
III.E.5.a.c.i Données chiffrées.....	70
III.E.5.a.c.ii Niveau de transmission d'information par les PDS.....	70
III.E.5.a.c.iii Analyse.....	70
III.E.5.a.d Chez les femmes.....	71
III.E.5.a.d.i Données chiffrées.....	71
III.E.5.a.d.ii Niveau de transmission d'informations par les PDS.....	71
III.E.5.a.d.iii Analyse.....	71
III.E.5.a.e Personnes prenant d'autre(s) médicament(s) susceptible(s) d'abaisser la vigilance .....	71
III.E.5.a.e.i Données chiffrées.....	71
III.E.5.a.e.ii Niveau de transmission d'informations par les PDS.....	72
III.E.5.a.e.iii Analyse.....	72
III.E.5.b Benzodiazépines et utilisateur / manipulateur de machine sur leur lieu de travail.....	72
III.E.5.b.a Données chiffrées.....	72
III.E.5.b.b Niveau de transmission d'informations par les PDS.....	72
III.E.5.b.c Analyse.....	72
III.E.5.c Benzodiazépines et alcool.....	72
III.E.5.c.a Données chiffrées.....	72
III.E.5.c.b Niveau de transmission d'informations par les PDS.....	72
III.E.5.c.c Analyse.....	73
III.E.5.d Benzodiazépines et autre traitement sédatif.....	73
III.E.5.d.a Données chiffrées.....	73
III.E.5.d.b Niveau de transmission d'informations par les PDS.....	73
III.E.5.d.c Analyse.....	73
III.E.6. Durée de traitement.....	73
III.E.6.a Pour l'ensemble des BZD.....	74
III.E.6.b Pour ce qu'il en est dans chaque groupe, pour les hypnotiques.....	74
III.E.6.c Pour ce qu'il en est des anxiolytiques.....	75
III.E.6.d Chez les PA populations plus sensibles que les autres.....	75
III.E.6.e Graphique durée de traitement et stratification par tranche d'âge.....	75
III.E.6.f Classe d'âge plus touchée par des traitements longs.....	76
III.E.7. Indication.....	76

III.E.8. Habitudes de prescription en première intention.....	77
III.E.8.a Différences entre pratique de prescription et recommandations.....	77
III.E.8.a.a Habitudes de prescription en première intention.....	77
III.E.8.a.b Durée de traitement en fonction de la première intention de prescription.....	77
III.E.8.a.c Zoom chez la PA.....	79
III.E.8.a.c.i Prescription de première intention.....	79
III.E.8.a.c.ii Durée de traitement.....	79
III.E.8.b Zoom chez les personnes mises sous BZD dès la première intention.....	79
III.E.8.c Mise en évidence de mauvaises habitudes de prescription en comparaison aux recommandations.....	79
III.E.9. Posologie.....	79
III.E.10. Effets indésirables.....	82
III.E.11. Interprétation du patient de sa dépendance au traitement.....	83
III.E.12. Transmission d'informations aux patients.....	85
III.F Discussion.....	87
III.F.1. Sur la population.....	87
III.F.1.a Taille de l'échantillon.....	87
III.F.1.b Sélection et biais de sélection.....	87
III.F.1.c Type de population et provenance.....	88
III.F.2. Outils et méthode de recueil des données.....	88
III.F.3. Raison du choix de répondre ou pas et influence personnelle.....	88
III.F.4. Biais de mémoire.....	90
III.F.5. Biais d'interprétation.....	90
III.F.6. Biais de sélection.....	90
III.F.7. Biais de taille d'échantillon.....	90
IV Conclusion.....	91
V Ouverture de la thèse :	94
V.A Allopathique.....	94
V.B Mélatonine.....	94
V.C Parmi les alternatives remboursées.....	94
V.D Les Mesures hygiéno-diététiques.....	95
V.E Les thérapies Cognitivo-Comportementales.....	95
V.F Phytothérapie.....	95
V.G Techniques de relaxation et de méditation.....	95
V.H Les cliniques du sommeil.....	96
V.I Autres.....	96
V.J Conclusion.....	96
VI Bibliographie.....	97
VII Annexes :	102
VIII Liste des Figures :	114
IX Liste des Tableaux :	115
RESUME :	117

## **I Lexique :**

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des produits de santé

ATD : Antidépresseur(s)

BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive

CEIP : Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance

CI : Contre(s) Indication(s)

CRAT : Centre de Référence des Agents Tératogènes

CT : Commission de la Transparence

BZD : Benzodiazépine(s)

EDL : État des lieux (faisant référence à "l'État des lieux sur la consommation des Benzodiazépines" rédigé par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des produits de santé quelque soit l'année de publication)

EI : Effet(s)s Indésirable(s)

FDR : Facteur(s) De Risque(s)

GABA : Acide Gamma-Aminobutyrique

HAS : Haute Autorité de Santé

HS : Hypersensibilité

IH : Insuffisance hépatique

IM : Interaction(s) Médicamenteuse(s)

I.Resp. : Insuffisant Respiratoire

MHD : Mesures Hygiéno-Diététiques

OPEMA : Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire

OPPIDUM : Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse

OSIAP : Ordonnances suspectes – Indicateur d’Abus Possible

PA : Personne(s) Âgée(s)

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

PDS : Professionnel(s) De Santé

SMR : Service Médical Rendu

SNC : Système Nerveux Central

## **II PARTIE I : LES BENZODIAZÉPINES**

### **II.A Rappel sur les psychotropes**

#### **II.A.1. Généralités**

Les psychotropes rassemblent les médicaments utilisés pour traiter les troubles psychiques. « Derrière les troubles psychiques se cachent une grande variété de situations : dépression, TOC (Troubles Obsessionnels Compulsifs), crises d'angoisse, anorexie, troubles bipolaires, troubles psychotiques ... qui peuvent devenir un véritable handicap » (ONISEP , 2014)

Lors de ces troubles, on a pu observer une perturbation, un déséquilibre des neuromédiateurs (substances synthétisées par le neurone et qui jouent un rôle dans leur fonctionnement). On peut citer de manière non exhaustive, la sérotonine, l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), la dopamine, la noradrénaline, ...

C'est à ce niveau que les psychotropes interviennent en palliant au mieux ces perturbations et/ou déséquilibres afin de lutter dans la mesure du possible contre l'ensemble de ces troubles psychiques. (Psycom, 2018) (ANSM, 2013)

#### **II.A.2. Organisation de cette grande famille thérapeutique**

Cette grande classe thérapeutique se divise en 5 grands groupes. Nous avons tout d'abord les neuroleptiques (dit aussi antipsychotiques), les antidépresseurs (ATD), les stabilisants de l'humeur (aussi dénommés régulateurs de l'humeur ou thymorégulateurs), et enfin il y a les anxiolytiques (tranquillisants) et hypnotiques (somnifères) qui sont principalement représentés par les Benzodiazépines (BZD), sujet de cette thèse.

#### **II.A.3. Notion importante dans la prise en charge des troubles psychiques**

Il est important de bien comprendre que l'objectif des médicaments psychotropes n'est pas de normaliser la pensée ou de modifier la personnalité. Il s'agit de soulager la souffrance de la personne en diminuant ses troubles psychiques et ceci afin d'obtenir la meilleure qualité de vie possible.

La prise en charge des troubles psychiques ne se résume donc pas seulement en un traitement pharmacologique, mais il nécessite également nombre d'autres approches comme le soutien psychologique et/ou d'éventuelles psychothérapies, la réhabilitation psychosociale, l'accompagnement social, etc. et ce avant, pendant et/ou après le traitement pharmacologique s'il y

en a. Le dialogue prend alors une place essentielle dans la prise en charge de ces troubles, d'autant plus qu'il peut être parfois difficile d'en parler.

#### **II.A.4. Données chiffrées**

Il y aurait en France 3,8 millions de consommateurs réguliers de médicaments psychotropes et 8,9 millions de consommateurs occasionnels.

En 2010, chez les 18-75 ans, sur les 18 % ayant déclaré avoir pris au moins un médicament psychotrope : 10 % ont consommé un anxiolytique, 6 % un hypnotique. (OFDT, 2018)

#### **II.A.5. Cas des Personnes Âgées (PA)**

Précautions particulières vis à vis des PA :

De manière générale, les posologies des médicaments sont souvent à adapter à l'état cardiovasculaire (CV), cognitif, rénal et hépatique de ces personnes.

Ces facteurs de comorbidités et les modifications qui apparaissent à ces âges influencent bien souvent le schéma pharmacocinétique et pharmacodynamique des médicaments. Il est donc primordial de prendre en compte ces nombreux facteurs lors de la prise en charge de cette tranche d'âge, car ils peuvent venir s'ajouter aux nombreux effets indésirables (EI) potentiels des psychotropes, et dans notre cas des BZD.

#### **II.A.6. Zoom sur les Benzodiazépine**

Cas particulier des anxiolytiques et des hypnotiques principalement représentés par les BZD :

Les anxiolytiques (ou tranquillisants) sont généralement utilisés pour soulager l'anxiété, les troubles anxieux, mais aussi les troubles du sommeil. Ils sont principalement représentés par les BZD (et apparentés), mais l'on peut aussi trouver pour ces indications certains ATD, antihistaminiques, bêtabloquants ou neuroleptiques.

Les hypnotiques (ou somnifères) sont utilisés pour traiter les troubles du sommeil (difficultés d'endormissement, réveil fréquent ou précoce). Ils sont également principalement représentés par les BZD (ou apparentés) et l'on peut aussi dans ces indications retrouver certains antihistaminiques.

#### **II.A.7. Classement des psychotropes au niveau international**

L'Organisation des Nations Unies a établi plusieurs conventions internationales afin de contrôler les psychotropes au niveau mondial.

Celle de 1971 classe les psychotropes en évaluant leur potentiel de dépendance et l'activité sur le SNC ou de l'existence d'un potentiel d'abus et d'effets nocifs, ainsi que sur l'évaluation des risques de santé publique ou sociaux encourus.

Cette classification a été transposée, en partie, au droit français par arrêté du 22 février 1990.

On y retrouve, ainsi classé en 4 sous groupes :

Le tableau I : substances dont le potentiel d'abus présente un risque grave pour la santé publique et dont la valeur thérapeutique est faible

Le tableau II : substances dont le potentiel d'abus présente un risque sérieux pour la santé publique et ayant une valeur thérapeutique considérée comme faible à moyenne

Le tableau III : substances ayant un potentiel d'abus présentant un risque sérieux pour la santé publique mais possédant une valeur thérapeutique moyenne à grande

Le tableau IV : substances avec un potentiel d'abus présentant un risque faible pour la santé publique mais présentant une valeur thérapeutique faible à grande.

(ANSM, 2013)

## **II.B Informations générales**

### **II.B.1. Histoire**

Tout commence en 1957, lorsque fût découvert la toute première BZD, par le chimiste Leo Sternbach des laboratoires Hoffmann-La Roche, à la suite de nombreuses années d'études qui auraient débuté dès 1930. Il s'agit du chlordiazépoxyde.

A la suite des premiers essais cliniques celui-ci est commercialisé en 1961, sous le nom de LIBRIUM® (qui n'existe plus aujourd'hui mais dont on retrouve encore le principe actif en association dans le LIBRAX®).

Puis suit assez rapidement le Diazépam, commercialisé en 1963 sous le nom de VALIUM®.

A la base de toutes ces initiatives, l'idée était surtout de remplacer principalement les barbituriques par d'autres anxiolytiques mieux tolérés.

En effet les seules molécules sur le marché pour ces indications jusqu'alors, entraînaient de gros problèmes de dépendance et leur surdosage était bien difficile à maîtriser.

De plus, tout du moins au début, on pensait que ces nouvelles molécules n'avaient pas d'effet dépresseur respiratoire contrairement aux barbituriques.

L'introduction de cette nouvelle classe pharmacologique révolutionne alors l'arsenal thérapeutique dans ce domaine et entraîne progressivement le déclin des prescriptions de barbituriques pour devenir très largement majoritaire à partir des années 1970, devenant ainsi la référence dans la prise en charge de ces indications thérapeutiques.

Mais dès les années 1980, l'enthousiasme et la propension des médecins à prescrire ces nouveaux traitements ont fini par soulever certains problèmes : notamment celui de l'abus et de la dépendance. En effet, liée à cette grande consommation, les informations sur les BZD ont fini par s'accumuler assez rapidement, et les autorités de santé ont donc commencé à agir.

Dans les même temps, les médecins se sont peu à peu interrogés sur leur utilisation chez les PA, constatant qu'il fallait faire preuve de prudence chez ces personnes qui présentaient une sensibilité particulière à ces molécules, tant au niveau de leurs effets que de leurs risques. (5) [WICK, 2013] (Benzodiazepine Information Coalition, 2016) [6] (WORLD BENZODIAZEPINE AWARENESS DAY, 2017) [7] (OFDT, 2013) [8] (LE MARGUERESSE, 2016)

## **II.B.2. Définition**

Les BZD sont des molécules, appartenant à la famille des médicaments psychotropes. Ils agissent sur le SNC et possèdent toutes 5 propriétés :

Anxiolytiques, Hypnotiques, Myorelaxantes, Amnésiantes et Anticonvulsivantes mais à des niveaux différents en fonction de leur structure chimique.

1. Anxiolytiques : ce sont des molécules qui agissent contre l'anxiété.

2. Sédatives et hypnotiques : ce sont des molécules qui induisent, maintiennent le sommeil.

3. Myorelaxantes : ce sont des molécules qui décontractent les muscles.

4. Amnésiantes : ce sont des molécules qui favorisent la perte de mémoire.

5. Anticonvulsivantes : ce sont des molécules qui traitent ou préviennent les convulsions.

(DURAND et LE JEUNNE, 2014) (TALBERT et WILLOQUET et GERVAIS, 2015) (THERIAQUE, 2019)

## **II.B.3. Informations générales sur les Benzodiazépines**

Les BZD ne sont efficaces que sur de courtes durées, au-delà, leur efficacité diminue et leurs EI persistent (troubles de la mémoire, chutes, surtout chez les PA, etc.).

Des recommandations on donc été mises en place par les autorité de santé gouvernementale, préconisant ainsi de ne pas dépasser 4 semaines de traitement pour les troubles du sommeil et 12 semaines pour les troubles anxieux. Au-delà on s'expose à un risque de dépendance physique et psychique, qui rend l'arrêt difficile.

Enfin il est fortement recommandé que l'arrêt de ces traitements se fasse de manière progressive et de préférence accompagné par un soignant.

## **II.B.4. Cas particulier des apparentés**

Deux molécules sont également rapprochées de cette classe pharmacologique, à savoir : Le Zolpidem et le Zopiclone.

Bien qu'elles n'aient pas la même structure chimique, elles possèdent un mécanisme d'action et des effets proches de ceux des BZD. En effet, elles agissent sur le même récepteur pharmacologique que les BZD mais ont cependant le net avantage d'avoir une demi-vie d'action plus courte.

Elles sont considérées comme des hypnotiques ou tout du moins prescrites dans les mêmes indications que ces derniers, mais avec une pharmacocinétique plus intéressante et maniable. (DURAND et LE JEUNNE, 2014) (TALBERT et WILLOQUET et GERVAIS, 2015) (THERIAQUE, 2019) (Passeport santé, 2015)

## **II.C Pharmacologie**

### **II.C.1. Structure chimique**

Le terme BZD est le nom chimique d'un système cyclique hétérocyclique.

Ce dernier naît de la fusion entre deux structures :

D'une part un cycle diazépine, et plus précisément le 1,4-diazépine dans la quasi majorité des cas (exemple du cycle 1,5-diazépines pour le Clobazam).

Ce cycle diazépine est un composé insaturé hétérocyclique à sept atomes : 5 carbones et 2 azotes.

La fusion de ce cycle avec un cycle benzénique produit le composé basique de la famille des BZD, en effet, le préfixe "benzo" indique que le cycle benzénique est fusionné sur le cycle diazépine. Les BZD sont donc dans la très grande majorité des cas des 1,4-benzodiazépines substituées.

Substituées car à cette structure viennent se fixer des radicaux variant d'une molécule à l'autre, qui leur confèrent :

d'une part une action majoritaire (bien que conservant toujours les 5 propriétés vues précédemment) (plutôt anxiolytique, hypnotique, antiépileptique, ou myorelaxante)

d'autre part des paramètres pharmacocinétiques différents (délai d'action, durée d'action, temps d'élimination...).

(DANNEBERG et WEBER, 1983) (OFDT, 2013) (WIKIPEDIA, 2014) (U.S. National Library of Medicine, 2005) (NCBI, 2005)

Exemple de structure chimique avec en figure 1 celle de la formule du diazépam. (OFDT, 2013)

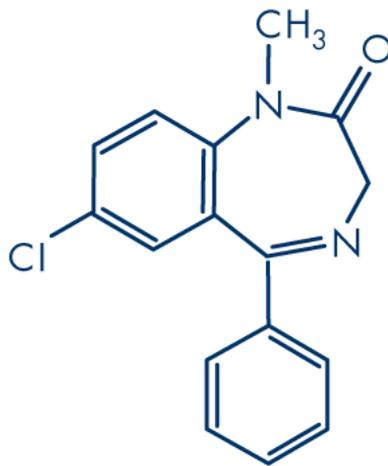


Figure 1: Structure chimique du Diazépam

## II.C.2. Mécanisme d'action

Ces molécules synthétiques ont le pouvoir de se fixer sur le récepteur GABA-A de l'acide gamma-aminobutyrique, aussi dénommé GABA, principal neuromédiateur inhibiteur du SNC.

Ces récepteurs sont des canaux ioniques des membranes des neurones, leur activation entraîne l'ouverture d'un canal chlore, augmentant ainsi l'hyperpolarisation des cellules, ce qui provoque alors l'inhibition de l'activité cellulaire en ralentissant la transmission des influx nerveux.

→ Effet inhibiteur du système GABAergique.

Au niveau de ce récepteur, les BZD jouent un effet allostérique, c'est à dire qu'elles potentialisent l'effet du GABA (sans GABA pas d'action).

En s'y accolant, les BZD augmentent l'affinité de ces récepteurs pour le G.A.B.A., et donc décuplent son pouvoir d'action.

Ces dépresseurs du SNC induisent donc des sensations de calme (anxiolytique), de somnolence et d'endormissement (hypnotique) (principales actions étudiées dans notre étude). Ils sont, dans le même temps, moins responsables d'induire une dépression du S. N.C. susceptible d'être fatale par rapport aux anciens médicaments (comme les barbituriques).

Noter que sur ce récepteur peut également venir se fixer l'alcool, jouant alors un rôle similaire à celui des BZD d'où le risque de potentialisation d'effet inhibiteur du SNC (Cf Précautions d'emplois (PE) et Interactions Médicamenteuses (IM)). (Site du Collège National de Pharmacologie Médicale, 2018) (TALLMAN, 1985)

On peut observer figure 1 le schéma du récepteur au GABA.

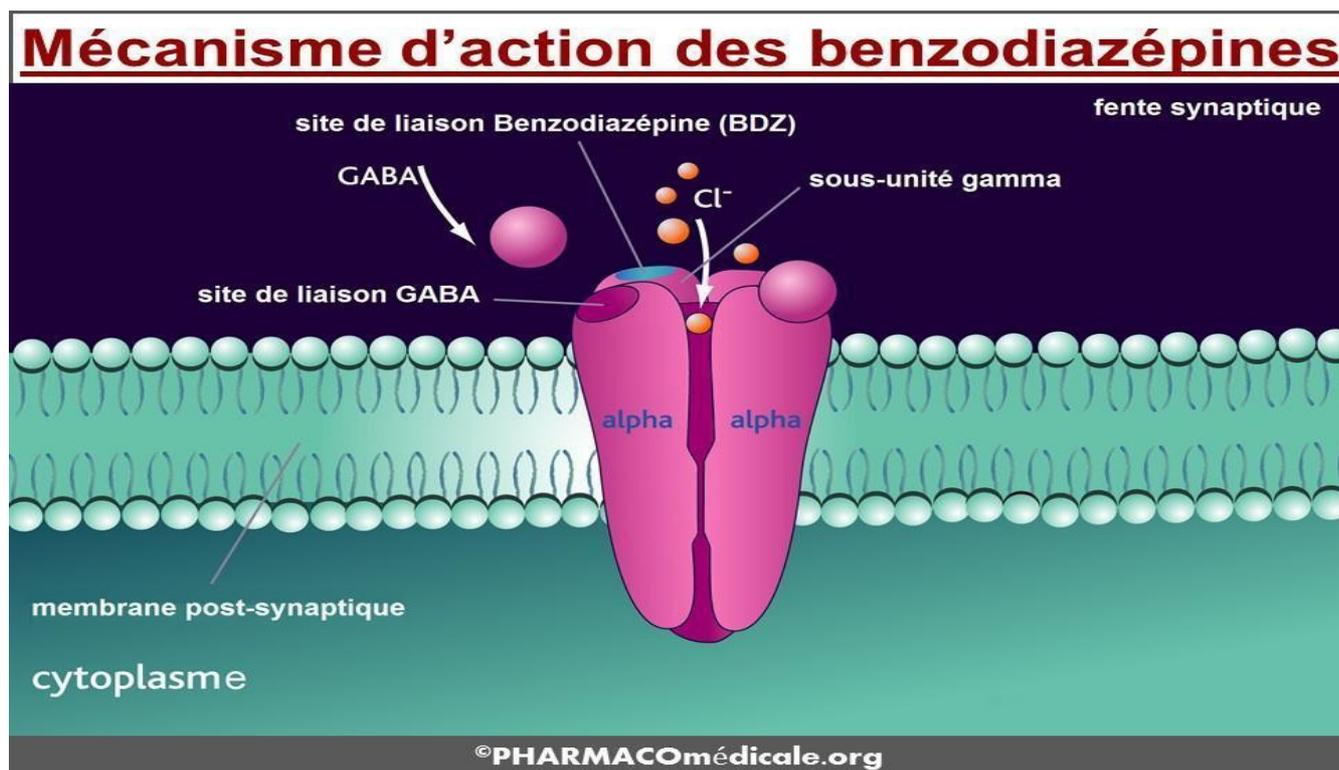


Figure 2: Schéma du récepteur au GABA (Site du Collège National de Pharmacologie Médicale, 2018)

### II.C.3. Indications

De par leurs différentes propriétés pharmacologiques énoncées précédemment, les BZD sont prescrites dans de nombreuses indications, et ce en fonction de leur action principale, elle même fonction de leur structure chimique, bien qu'elles gardent toujours les 5 propriétés pharmacologiques propre à cette classe thérapeutique.

Nous retrouvons parmi toutes ces indications, entre autres, le traitement des manifestations anxieuses, des troubles du sommeil, et des épilepsies généralisées ou partielles.

Notez que la principale indication des BZD reste le traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes.

Point important : Si elles soulagent ces symptômes, elles n'en traitent pas pour autant les causes.

Regardons plus en détail ce qu'il en est en fonction de l'action principale qu'elles portent en elles. (Site du Collège National de Pharmacologie Médicale, 2018) (DURAND et LE JEUNNE, 2014) (TALBERT et WILLOQUET et GERVAIS, 2015) (THERIAQUE, 2019)

### **II.C.3.a Pour celles à visée anxiolytique**

Cela se traduit pas l'amélioration des manifestations psychiques (sensations de craintes irraisonnées, tensions, état d'alerte) et somatiques (hyperactivité neurovégétative). Tout ceci en fait donc des molécules de choix pour :

Le traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes.

Elles sont également utilisées dans les cas d'anxiété primitive (anxiété généralisée, angoisse aiguë)

On les retrouve aussi dans le traitement de l'anxiété symptomatique d'un autre trouble (troubles névrotiques, phobie, psychose, dépression) permettant de réduire la composante anxieuse, dans les troubles de l'adaptation réactionnelle et dans le stress post-traumatique.

Elles peuvent également être utilisées dans les affections organiques où l'anxiété peut jouer un rôle étiologique ou aggravant.

Et sont aussi indiquées dans les réactions anxieuses du sevrage alcoolique (prédelirium tremens, delirium tremens).

Enfin, elles peuvent être utilisées à l'initiation de traitement antidépresseur en attendant l'action de ce dernier, et en prévention de la levée d'inhibition.

### **II.C.3.b Pour celles à visée hypnotique**

Celles-ci sont donc indiquées dans les traitements des troubles du sommeil, à savoir :

L'insomnie transitoire ou occasionnelle

Les troubles de l'endormissement

Et les réveils nocturnes ou trop précoces le matin.

Il faut savoir que par rapport aux traitements à visée anxiolytique, l'effet des hypnotiques est soumis à une tolérance encore plus rapide puisqu'elle peut s'atténuer en quelques jours.

### **II.C.3.c Pour celles à visée anticonvulsivante/antiépileptique**

Notez que nous ne passerons que brièvement sur cette partie qui dépasse le cadre de notre étude. Notons tout de même qu'elles sont donc indiquées dans le traitement des épilepsies

généralisées ou partielles. En effets elles empêchent l'apparition ou augmentent les seuils d'apparition des convulsions. Nous avons à titre d'information, pour cette indication : le Diazépam, le Clonazépam, le Clobazam, et le Midazolam.

#### **II.C.3.d Pour celles à action principalement myorelaxante**

L'action myorelaxante n'est plus d'actualité au jour d'aujourd'hui car avec l'arrêt de commercialisation du Tétrazépam dans cette indication, plus aucune BZD n'est commercialisée avec cette indication présente dans son autorisation de mise sur la marché (AMM).

#### **II.C.3.e Concernant les propriétés amnésiantes**

Certains cas particuliers en lien avec certaines opérations hospitalières, peuvent utiliser les propriétés amnésiantes des BZD mais cela n'entre pas dans le cadre de notre étude non plus.

On notera seulement qu'elles n'altèrent que certaines formes de mémoire. En effet, les mémoires à court terme, procédurale et sémantique ne sont pas altérées. En revanche la mémoire épisodique est perturbée notamment celle portant sur l'étape d'acquisition de l'information. Ces altérations peuvent être accentuées chez le sujet âgé et en cas de sédation importante. (Site du Collège National de Pharmacologie Médicale, 2018)

#### **II.C.3.f Autres (cas particuliers)**

Nous pouvons relever entre autres l'utilisation en prémédication d'endoscopie avec l'exemple du Diazépam, également utilisé pour induire et potentialiser une anesthésie.

Et enfin cette même molécule est aussi utilisée dans la prise en charge du tétanos.

#### **II.C.4. Classification**

Les BZD sont classées en fonction de leur demi-vie, courte, intermédiaire, et longue. Le tableau suivant rapporte la classification des différentes molécules BZD et associées.

Pour les molécules à demi-vie courte, celle-ci est inférieure à 5 heures.

Pour les molécules à demi-vie intermédiaire, celle-ci est comprise entre 5 et 20 heures

Pour les molécules à demi-vie longue, celle-ci est supérieure à 20 heures

Les demi-vies longues présentent en théorie moins de risques de dépendance mais ont un plus fort risque d'accumulation dans l'organisme et en particulier chez la PA (ANSM, 2017)

Ce classement est présent en annexe 1.

### **II.C.5. Rappels de pharmacocinétique et pharmacodynamique**

Les BZD sont des molécules liposolubles ce qui rend leur absorption importante, avec une biodisponibilité de 80/95 %.

Elles ont un métabolisme hépatique et une élimination urinaire. Après métabolisation, certaines BZD aboutissent à la formation de métabolites actifs qui peuvent donc s'accumuler et être potentiellement responsables d'EI. Les BZD franchissent la barrière hémato-placentaire et passent également dans le lait.

La liaison protéique des BZD est forte (75-95%) mais sans interaction avec les autres médicaments.

Ces propriétés pharmacocinétiques sont susceptibles d'être modifiées chez le sujet âgé (diminution de la demi-vie d'élimination) mais également chez l'insuffisant hépatique ou rénal (diminution du métabolisme et/ou de la clairance, ceci pouvant aussi entraîner une augmentation de la demi-vie).

Les BZD utilisées comme anxiolytiques se caractérisent par une vitesse de résorption rapide et une demi-vie intermédiaire ou longue, permettant de couvrir le nycthémère.

### **II.C.6. Exemple de posologies et de dose de surdosage**

Rappel : le surdosage correspond à la prise de substances à une dose supérieure à celle pouvant être tolérée par l'organisme. Qu'il soit accidentel ou volontaire, entraînera donc des effets exacerbés ou des effets toxiques.

Rappel de toxicocinétique sous BZD :

Absorption digestive rapide avec un pic plasmatique atteint en 0,5 à 3h à dose thérapeutique, qui est retardé après ingestion d'une dose massive

Importante liposolubilité d'où une grande diffusion tissulaire avec principalement des signes neurologiques +++

Métabolisme hépatique avec en plus pour certaines molécules la formation de métabolites actifs ce qui entraîne une action prolongée

Demi-vie d'élimination très variable suivant la molécule (3 à 70 h)

Élimination très lente chez les PA.

Voici quelques exemple de posologie habituellement prescrites et respectant les AMM :

Exemple du Seresta :

Seresta 10 mg → 1 à 12 comprimés par jour soit une posologie maximale de 120 mg par jours

Seresta 50 mg → un demi comprimé à 6 comprimés par jour soit une posologie maximale de 300 mg par jour.

Quand on regarde maintenant les doses de surdosage parfois retrouvé chez certains patients, on retrouve des doses allant jusqu'à 600 mg par jour soit le double de la dose maximale autorisé sous Seresta 50 mg.

Exemple du Zolpidem pour le quel les posologies maximales inscrites dans l'AMM des médicaments comportant cette molécules, sont de un demi à un comprimé par jours maximum.

Or de nombreux cas rapporte des posologies de plusieurs comprimés par jours chez certains patients.

(Site du Collège National de Pharmacologie Médicale, 2018)

## **II.C.7. Effets indésirables**

(Ministère des Solidarités et de la Santé, 2016) (DURAND et LE JEUNNE, 2014) (TALBERT et WILLOQUET et GERVAIS, 2015) (THERIAQUE, 2019)

### **II.C.7.a Principes et informations générales**

Notez tout d'abord, que contrairement à d'autres médicaments, ces effets secondaires ne s'estompent pas après quelques semaines de prise de traitement.

Certains EI sont communs à l'ensemble des BZD et molécules apparentées et peuvent subsister au-delà de plusieurs semaines après l'arrêt du traitement.

Les EI liés à l'utilisation des BZD épinés sont plus ou moins importants et sont en rapport avec la dose ingérée et la sensibilité individuelle du patient.

De plus le vieillissement et certaines maladies accroissent la sensibilité de l'organisme à ces molécules et donc le risque d'effets secondaires et/ou de surdosage.

### **II.C.7.b Effets Indésirables Neuropsychiatriques**

(liste non exhaustive)

1) Nous avons en premier lieu l'altération de l'état de conscience responsable d'une somnolence, de sensations ébrieuses et/ou vertigineuses, de confusion, de baisse de la concentration et de la vigilance ... ce dernier étant responsable d'une part non négligeable d'un risque de chute, principalement chez la PA et d'une altération des capacités de conduite entraînant une augmentation hautement significative du risque d'accident de la route. (Deux points revus plus bas)

2) Nous avons ensuite des troubles du comportement (pouvant s'ajouter aux troubles de l'état de conscience), responsables d'une aggravation de l'insomnie, de cauchemars, d'agitation, de nervosité, d'idées délirantes, d'hallucinations, d'un état confuso-onirique, de symptômes de type psychotique, de désinhibition avec impulsivité, d'euphorie, d'irritabilité, et de suggestibilité.

3) Il peut également se manifester des effets d'amnésie antérograde (perte de la mémoire des faits récents). Ce risque augmente proportionnellement à la dose et les PA y sont particulièrement sensibles.

4) Nous relevons aussi une altération des fonctions psychomotrices (dystonie, trouble de la coordination).

5) Des phénomènes de tolérance peuvent également apparaître (diminution progressive de l'effet avec le temps, pour une même dose administrée). Elle peut conduire à une augmentation des doses pour obtenir le même effet.

6) Un des EI le plus préoccupant est celui d'une potentielle dépendance physique et psychique qui peut s'installer assez rapidement bien que cela concerne principalement les utilisations prolongées.

Définition (ALBENGRES, 2015) : "Le phénomène de dépendance d'un individu vis-à-vis d'un médicament a été dénommé pharmacodépendance par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), qui en a donné la définition, internationalement admise, suivante : « État psychique et quelquefois également physique résultant de l'interaction entre un organisme vivant et un médicament, se caractérisant par des modifications du comportement et par d'autres réactions, qui comprennent toujours une pulsion à prendre le médicament de façon continue ou périodique afin de retrouver ses effets psychiques et quelquefois d'éviter le malaise de la privation. Cet état peut ou non s'accompagner de tolérance. Un même individu peut être dépendant à plusieurs médicaments »" (O.M.S., Rapport technique no 407, 1969).

Les BZD sont très largement concernées, dont l'Oxazépam et le Zolpidem qui étaient en tête de liste en 2015, (également en tête pour les ordonnances falsifiées en ce qui concerne le Zolpidem.)

5 et 6) Pour ce qu'il en est de la tolérance et de la dépendance, ce risque est évalué à 10% si la durée du traitement est inférieure à 1 an et grimpe aux alentours de 25 à 50% si sa durée dépasse un an. (Site du Collège National de Pharmacologie Médicale, 2018)

7) En lien avec le risque de dépendance nous pouvons aussi observer des phénomènes de sevrage : cela se produit dans les jours qui suivent l'arrêt du traitement, surtout si celui-ci est brutal. Les symptômes les plus fréquents et d'apparence banale sont l'insomnie, des céphalées, une anxiété importante, des myalgies, des tensions musculaires, une irritabilité et plus rarement un état d'agitation, de confusion, d'hallucination voire des convulsions. Pour certaines molécules, surtout celles à demi-vie courte, les symptômes peuvent même se manifester dans l'intervalle qui sépare deux prises, et ce d'autant plus si la dose est élevée.

8) Enfin nous pouvons noter des phénomènes de rebond et/ou de récurrence. (définition vue plus bas)

### **II.C.7.c Les autres effets indésirables (communs aux benzodiazépines)**

El d'ordres cutanés : nous avons entre autres des éruptions cutanées prurigineuses ou non.

El d'ordres généraux, on peut relever des cas d'hypotonie musculaire et d'asthénie.

El d'ordres oculaires, nous avons ici des manifestations de diplopie.

Enfin El d'ordres cardiaques, cela concerne des cas de palpitation et/ou d'hypotension.

Notons que la découverte de l'ensemble de ces EI avec le temps, a poussé l'ensemble du corps médical à mettre en place de nombreuses mesures par précaution vis à vis de tout cela.

On peut citer entre autres : l'information des professionnels de santé (PDS), l'harmonisation du Résumé des Caractéristiques du Produit (R.C.P.), la diffusion de lettre d'information et de recommandation, et de nouvelles mesures réglementaires et législatives mises en place.

### **II.C.7.d Cas particulier de la dépendance**

(Site du Collège National de Pharmacologie Médicale, 2018) (Ministère des Solidarités et de la Santé, 2016)

### II.C.7.d.a Manifestations

Elle se manifeste par :

Une dépendance psychique qui se traduit entre autres par le développement d'une anxiété anticipatrice à la perspective de l'interruption du traitement et une dépendance physique qui se traduit par un syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement. Celui-ci se distingue d'une simple réapparition de l'anxiété, par l'apparition de nouveaux symptômes (tableau ci-dessous).

Tableau I : Rappe de symptômes possible lors d'un syndrome de sevrage. (Site du Collège National de Pharmacologie Médicale, 2018)

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

### II.C.7.d.b Les Facteurs De Risques (FDR)

Les F.D.R. de la dépendance sont :

- une durée de traitement supérieure à 3 mois. (notion de temps)
- une prise de fortes doses de BZD (notion de dose)
- et des antécédents d'autres dépendances médicamenteuses ou non, dont l'alcoolisme et l'association de plusieurs BZD, mis en lien avec le profil de personnalité du sujet (névrotique, ... ).

### **II.C.7.d.c Conseils de prescription**

Pour lutter au mieux contre ceci, il est donc fortement conseillé de ne pas prescrire un anxiolytique plus de 3 mois et de pratiquer une diminution progressive de la posologie sur plusieurs jours voire plusieurs semaines afin d'éviter ce type d'incident.

### **II.C.7.d.d Suivi et surveillance du patient**

Le suivi du patient reposera sur un interrogatoire et permettra de déceler :

L'apparition de l'effet recherché associé à la disparition des symptômes (anxiété, ... ) une fois que le niveau d'observance aura été vérifié.

L'apparition des EI (sommolence, amnésie, ... ), ce qui nécessitera éventuellement une réévaluation du traitement et/ou de sa posologie.

Enfin la nécessité ou non de poursuivre le traitement au regard des nombreuses recommandations qui existent vis à vis de cette classe pharmacologique.

Et en aucun cas l'association de deux médicaments anxiolytiques ne saurait être justifiée.

### **II.C.7.d.e Modalités et conseils lors d'un arrêt de traitement**

Il est ainsi vivement conseillé que cet arrêt se fasse sous surveillance. En effet, à la suite d'un arrêt de traitement, particulièrement si celui-ci a été long, trois types d'événements peuvent survenir :

#### **II.C.7.d.e.i Le rebond**

Cet effet est souvent le plus précoce (il peut varier en fonction de la demi-vie). Nous avons alors dans ce cas de figure une réapparition des symptômes initiaux qualitativement identiques à ceux présentés avant le traitement. Ce tableau de symptômes est souvent transitoire et se dissipe en 3 à 4 jours.

#### **II.C.7.d.e.ii La récurrence**

C'est la reprise du tableau clinique, plus ou moins au complet, mais d'intensité supérieure, ayant motivé la prescription médicale. Elle apparaît souvent plus progressivement et plus tardivement en 2 à 3 semaines.

#### **II.C.7.d.e.iii Le syndrome de sevrage**

Enfin le syndrome de sevrage est plus complexe dans sa symptomatologie et peut se manifester sous un ensemble relativement varié de signes cliniques.

C'est en partie pour éviter tout cela qu'il est donc fortement conseillé d'utiliser des durées de traitement et des posologies les plus faibles possibles. Et l'anticipation de ces évènements est fortement conseillée en procédant à un arrêt progressif par palier.

### **II.C.7.e Point sur le risque de chute**

(ANSM, 2017)

#### **II.C.7.e.a Informations générales**

L'EI de l'altération de l'état de conscience est responsable d'une part significative de risque de chute principalement chez les PA avec un risque de fracture.

Selon de récentes études, cela est responsable d'une augmentation du risque de révision prothétique avec une relation dose-effet chez des patients arthrosiques ayant eu une prothèse totale de hanche. (ANSM, 2017)

#### **II.C.7.e.b FDR non lié à l'âge**

Nous avons également comme FDR des doses élevées et des durées de traitements supérieures à 14 jours et ce quelle que soit la BZD utilisée.

Exemple : pour une augmentation de 2 mg par jour à 8 mg par jour d'équivalent diazépam, le risque est multiplié par deux.

#### **II.C.7.e.c Zoom sur la PA**

Chez ces personnes d'autres FDR viennent s'ajouter à ceux vus ci-dessus.

Il s'agit d'une notion de co-morbidité (arthrose, diabète, maladies CV, démence).

Nous relevons aussi le risque lié aux modifications physiologiques : diminution des capacités auditives et de la vue, contrôle postural réduit, ralentissement de la vitesse de marche. Ces modifications physiologiques sont également responsables des modifications de la biodisponibilité et du métabolisme des médicaments ce qui a pour effet d'entraîner un risque d'accumulation de la molécule et de ses métabolites actifs dans l'organisme, et donc un risque de surdosage et d'effets indésirables plus importants.

Enfin la polymédication qui est plus fréquente chez ces patients, est donc susceptible d'associer plusieurs médicaments responsables d'une altération de l'état de conscience en particulier d'une baisse de la vigilance.

#### **II.C.7.e.d Finalité**

Ce risque de chutes est signalées dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) pour le patient âgé. Il est ainsi recommandé de réduire la posologie chez ces sujets.

#### **II.C.7.f Zoom sur le risque sur la conduite automobile**

Dans le cadre du projet européen DRUID (*Driving Under the Influence of Drugs, Alcohol, and Medicines*),, une méta-analyse montre que les BDZ entraîneraient une altération des capacités de conduite équivalente à celle entraînée par une quantité d'alcool dans le sang supérieure ou égale à 0,5 g/L d'alcool, et ce quelque soit l'âge. Il est important de noter que cette effet serait légèrement supérieure chez les femmes, et il concernerait également d'avantage les PA. Les BZD seraient également à l'origine d' « [...] environ 1,03 % des accidents de la route survenant en France [...] » (ANSM, 2014). Selon diverses publications, 10% des accidents de la route seraient liés à une prise de médicament. D'après une étude européenne, les BZD seraient les substances les plus retrouvées, devant le cannabis et après l'alcool, ayant été consommées avant accident. La prise de BZD serait ainsi responsable d'une augmentation de 60 à 80 % du risque d'accidents, et ce risque serait multiplié par huit si le traitement a été pris avec de l'alcool.

Pour la plupart de ces cas ce sont les anxiolytiques que l'on retrouve loin devant les hypnotiques, représentant alors 80 % de ces cas d'accidents de la route imputés à la prise de BZD. Ceci semble logique puisqu'ils sont pris la journée à l'inverse des hypnotiques pris au coucher. (ANSM, 2017)

#### **II.C.8. Précautions d'emploi**

(DURAND et LE JEUNNE, 2014) (TALBERT et WILLOQUET et GERVAIS, 2015) (THERIAQUE, 2019)

##### **II.C.8.a A destination des Professionnels de santé**

La durée globale du traitement ne doit pas excéder en général 8 à 12 semaines pour les anxiolytiques, y compris la période de réduction de la posologie, et 4 semaines pour les hypnotiques, toujours en prenant en compte la période d'arrêt progressive.

Il est recommandé d'éviter de les associer à d'autres médicaments abaissant la vigilance.

Chez les sujets fragiles au niveau respiratoire tels que les asthmatiques ou les patients atteints d'une Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO), la survenue d'une dépression respiratoire est donc à surveiller.

Il est conseillé de redoubler de vigilance chez les personnes souffrant déjà d'une dépendance ou susceptibles de l'être peu importe la substance.

Il est aussi fortement recommandé de faire des arrêts par palier surtout sur les traitements étai long et/ou à forte posologie.

Il est recommandé de suivre avec attention les personnes à risque suicidaire, ou souffrant de dépression, car les BZD présentent un risque de passage à l'acte suicidaire.

Enfin, il est fortement conseillé d'adapter les posologies chez les PA, l'Insuffisant Hépatique (IH), l'Insuffisant Rénal (IR), et chez l'Insuffisant Respiratoire (I.Resp.) même si celle-ci est légère, car il y a un risque de persistance de molécules dans le temps parfois relativement considérable.

### **II.C.8.b     *A destination des patients***

Il est important de rappeler aux patients d'éviter de faire un arrêt brutal et de toujours en parler avec le médecin avant toute démarche d'arrêt surtout après un traitement long et/ou à de fortes doses.

Il est également important de rappeler aux patients de redoubler d'attention quant au risque de baisse de vigilance et notamment chez les conducteurs de véhicules et/ou utilisateurs de machines, et d'autant plus si ces personnes prennent déjà d'autres médicaments risquant d'abaisser la vigilance.

Il est essentiel de bien rappeler à nos patients que la consommation d'alcool est formellement déconseillée au cours du traitement.

Enfin nous devons bien signaler chez les si I.Resp. (même légère), asthmatique ou souffrant de BPCO d'avertir leur médecin en cas de problème et/ou d'aggravation de leur état respiratoire.

### **II.C.8.c     *Prise en charge particulière chez la personne âgée***

En médecine on entend par PA les personnes de plus de 65 ans polypathologiques ou de plus de 75 ans. Chez ces personnes, l'utilisation de ces médicaments nécessite des précautions au vu des modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques apparaissant à ces âges. Il est donc recommandé de diminuer la posologie et la fréquence des prises, car la demi-vie des BZD s'allonge de manière progressive et homogène, exposant alors les patients à des risques d'accumulation et de surdosage. Ainsi chez le sujet âgé, la dose de médicaments sera toujours, au moins au début, divisée par un facteur 2 ou 3. (Site du Collège National de Pharmacologie Médicale, 2018)

## **II.C.9. Interactions médicamenteuses**

En raison de leurs effets déprimeurs du SNC avec altération de la vigilance, ces effets peuvent être majorés par l'association avec d'autres médicaments classés comme également déprimeurs du SNC à savoir, de manière non exhaustive :

Alcool, Dérivés morphiniques, Neuroleptiques, Barbituriques, Autres anxiolytiques et hypnotiques, ATD sédatifs, Buprénorphine, Antihistaminiques H1 sédatifs, Antihypertenseurs centraux, Baclofène, Thalidomide ... L'effet déprimeur respiratoire peut également être majoré s'ils sont associés aux :

Dérivés Morphiniques et aux opioïdes (analgésiques, antitussifs et traitement de substitution de la pharmacodépendance aux opiacés).

Il est également nécessaire de prendre en compte l'association avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4, qui par diminution de la métabolisation des BZD pourraient être responsables d'une augmentation de leurs effets et de leurs EI voire responsables d'un surdosage.

Enfin, l'état des lieux (EDL) de l'ANSM de 2017 note les trois cas particuliers d'interaction médicamenteuse des BZD avec les molécules suivantes :

- la Clozapine: risque accru de collapsus avec arrêt respiratoire et/ou cardiaque.
- la Cimétidine (800 mg/j): risque accru de somnolence (diazépam).
- la Phénytoïne: variations imprévisibles, les concentrations de phénytoïne peuvent augmenter avec signes toxiques, mais peuvent aussi diminuer ou rester stables (diazépam).

(DURAND et LE JEUNNE, 2014) [10] (TALBERT et WILLOQUET et GERVAIS, 2015) [11]

(THERIAQUE, 2019) [12]

## **II.C.10. Contre indications (CI)**

Les BZD sont contre-indiquées en cas :

D'insuffisance respiratoire sévère

De syndrome d'apnée du sommeil

De myasthénie

D' IH sévère

Et d'Hypersensibilité (HS) à la classe des BZD.

(DURAND et LE JEUNNE, 2014) (TALBERT et WILLOQUET et GERVAIS, 2015) (THERIAQUE, 2019)

## **II.C.11. Benzodiazépines et Grossesse**

(ANSM, 2017)

### **II.C.11.a Risques de malformations**

Les données obtenues par plusieurs études sur ce genre de risque, ont mené à des résultats divergents.

Toute-fois, le risque de fentes labio-palatines est tout de même présent dans le RCP et la notice de ce genre de médicaments depuis février 2017 bien que, selon le Centre de Référence des Agents Tératogènes (CRAT), il n'y ait aucun risque de malformation suite à une exposition au premier trimestre aux BZD. Le CRAT considère ainsi comme sans danger l'utilisation de BZD pendant la grossesse, tout du moins au vu du risque mal-formatif.

### **II.C.11.b Autres risques**

Néanmoins il existe d'autres sortes de risques dont :

La diminution des mouvements actifs fœtaux et la variabilité du rythme cardiaque fœtal.

Nous relevons également une dépression respiratoire ou apnée ainsi qu'une hypothermie.

Cela concerne principalement les traitements aux deuxième et troisième trimestres, et surtout pour des doses élevées. On peut noter aussi des signes d'imprégnation comme une hypotonie axiale et des troubles de la succion entraînant une faible prise de poids, ceci même à faibles doses, lors d'un traitement en fin de grossesse. Ces signes sont réversibles, mais peuvent tout de même s'étendre sur 1 à 3 semaines (selon la demi-vie).

Et enfin, un risque de syndrome de sevrage néonatal avec hyperexcitabilité, agitation et des trémulations chez le nouveau-né peuvent apparaître en cas de consommation par la mère surtout en fin de grossesse.

## **II.D Rappel des recommandations d'utilisation.**

### **II.D.1. Informations générales**

De manière générale, les BZD sont efficaces à court terme (8 à 12 semaines), et comme vu précédemment leurs EI, eux, ne diminuent pas systématiquement dans le temps. Par contre, le risque de dépendance augmente avec le temps.

Au regard de tout ceci, il semble évident de devoir inscrire leur prescription dans une stratégie à court terme. (Haute Autorité de Santé (HAS), 2015). Il est donc important que dès l'instauration d'un traitement par BZD dans la prise en charge de l'anxiété comme dans celle de l'insomnie, le médecin puisse impliquer le patient dans une démarche d'arrêt de ce traitement. Pour cela, l'ANSM et la HAS établissent régulièrement des recommandations d'utilisation et de prescription.

## **II.D.2. Règles de prescription**

D'après les recommandations de bonnes pratiques cliniques, les durées de traitements, toutes indications confondues, devraient être limitées (Legifrance.gouv.fr, 1991). La durée du traitement doit être la plus courte possible, à la dose efficace la plus faible possible, sauf si le médecin prescripteur l'indique expressément.

Ces recommandations préconisent donc un maximum de 12 semaines (y compris la période de sevrage) pour le traitement de l'anxiété, et un maximum de 4 semaines (y compris la période de sevrage) pour le traitement de l'insomnie.

Au-delà de ces durées, les effets favorables des BZD s'épuisent (Ministère des Solidarités et de la Santé, 2016), leur efficacité est incertaine (HAS, 2015) mais à l'inverse les effets secondaires persistent (Ministère des Solidarités et de la Santé, 2016), voire augmentent (HAS, 2015). Nous retrouvons dans le tableau II élaboré par la HAS un résumé des indications et recommandation d'utilisation quant aux durées de traitements pour l'ensemble des BZD.

Tableau II : Liste des indications et des durées de traitement par BZD et apparentés d'après les RCP (HAS, 2015)

Indications		Durées *	
<b>Troubles du sommeil</b>	Les BZD sont limitées aux troubles sévères du sommeil dans les cas suivants : insomnie occasionnelle, insomnie transitoire.	Quelques jours à <b>4 semaines</b> , y compris la période de réduction de posologie.	<b>Insomnie occasionnelle</b> : par exemple lors d'un voyage, durée = 2 à 5 jours. <b>Insomnie transitoire</b> : par exemple lors de la survenue d'un événement grave, durée = 2 à 3 semaines.
	Traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes.	La durée globale du traitement ne devrait pas excéder <b>8 à 12 semaines</b> pour la majorité des patients, y compris la période de réduction de la posologie.	
<b>Anxiété</b>	Prévention et traitement du <i>delirium tremens</i> et des autres manifestations du sevrage alcoolique.	Traitement bref de l'ordre de 8 à 10 jours.	

\*Traitement aussi bref que possible. Dans certains cas, il pourra être nécessaire de prolonger le traitement au-delà des périodes préconisées. Cela suppose des évaluations précises et répétées de l'état du patient.

### II.D.3. Règles générales de bon usage des benzodiazépines à visées anxiolytiques et hypnotiques établies par l'ANSM

La prescription des BZD à visée anxiolytique et hypnotique ne doit être envisagée qu'après échec des approches non médicamenteuses car dès la première prescription, cela comporte un risque qui peut entraîner le patient dans un processus de consommation de longue durée alors que l'effet thérapeutique sera épuisé. Ces règles générales recommandent donc des prescriptions qui devront être les plus courtes possibles tout en respectant les durées de traitement préconisées par l'AMM. Ces prescriptions devront être en outre réévaluées régulièrement au regard de leur efficacité et de leurs EI.

Enfin, dès la mise en place de ce genre de traitement chez un patient, il devra être averti quant aux risques liés à l'utilisation de ce genre de thérapie et accompagné lorsqu'il faudra arrêter le traitement, car le risque de dépendance peut rendre cet arrêt particulièrement compliqué.

#### **II.D.4. Recommandation de la HAS concernant l'utilisation des hypnotiques et apparentés**

La HAS a établi des règles de prescription pour le traitement hypnotique qui sont les suivantes :

Tout d'abord, elle recommande que les mesures hygiéno-diététiques (MHD. Cf partie recommandation HAS) du sommeil soient observées si nous sommes dans le cas d'un insomnie non occasionnelle.

La HAS demande aussi de privilégier le recours aux thérapies cognitivo-comportementales (TCC) en première intention quand cela est possible.

Elle encourage fortement à ne pas prescrire d'hypnotiques de manière systématique, car les prescriptions réflexes sont malheureusement trop fréquentes.

Enfin, ce n'est qu'en cas d'échec de ces mesures et thérapies non médicamenteuses que la prescription d'hypnotiques pourra être envisagée et ce sur une courte période (HAS, 2015).

Dans ce cas, la HAS recommande de commencer par la dose la plus faible, pour atteindre la dose minimale efficace, et d'augmenter progressivement la dose uniquement si nécessaire.

Elle préconise également que la date d'arrêt soit déterminée dès lors de la prescription. Elle déconseille fortement le cumul de plusieurs médicaments à effets sédatifs, surtout vis à vis de l'association de deux hypnotiques simultanément. Toujours selon la HAS, il est nécessaire de systématiquement réévaluer l'indication lors d'un renouvellement d'hypnotiques. Elle recommande en outre, aux médecins généralistes de réévaluer les prescriptions d'hypnotiques effectuées par d'autres prescripteurs, notamment lorsque les patients sortent d'un séjour en institution (hôpital, maisons de PA) et qu'ils reviennent à leur domicile, car à ce moment les conditions de sommeil peuvent fortement changer. Enfin, elle termine en déconseillant vivement l'arrêt brutal d'un traitement d'hypnotique, surtout chez les sujets âgés à risque de syndrome confusionnel.

#### **II.D.5. Recommandations spécifiques chez les PA destinées aux prescripteurs**

Lorsqu'un traitement par BZD est réellement justifié pour traiter les troubles anxieux ou les troubles du sommeil chez les personnes de plus de 65 ans et polyopathologiques, ou de plus de 75 ans, la HAS et l'ANSM recommandent :

D'une part, d'indiquer au patient, dès l'instauration du traitement, que la durée de prescription est limitée.

D'autre part, de privilégier les molécules à demi-vie courte chez le sujet âgé.

Enfin d'éviter l'utilisation de molécules qui donnent des métabolites actifs.

Il peut même être judicieux d'envisager un traitement discontinu selon les cas qui pourrait, entre autres, permettre d'éviter des prises de médicaments inutiles. (HAS, 2015) (AMELI, 2014).

Nous retrouvons en Tableau III, un tableau élaboré par l'assurance maladie. Il rassemble quelques unes des molécules de la classe des BZD avec détaillé par colonne leur demi-vie et la présence ou non de métabolites actifs, afin d'aider les prescripteurs dans le choix des molécules.

Tableau III : Tableau de certaines BZD avec leur demi-vie, la présence ou non de métabolite actifs et leur durée recommandée de prescription. (AMELI, 2014)

► À utiliser préférentiellement : benzodiazépines à «demi-vie courte» (< 20 heures)<sup>4</sup>

	Nom commercial	Molécule	Demi-vie (mesurée chez l'adulte)	Métabolite actif cliniquement pertinent	Durée de prescription à ne pas dépasser
hypnotiques	STILNOX® et Génériques	Zolpidem	2 h 30 mn	non	4 semaines
	IMOVANE® et Génériques	Zopiclone	5 h	non	4 semaines
	NORMISON®	Témazépam	5 à 8 h	non	4 semaines
	HAVLANE®	Loprazolam	8 h	non	4 semaines
	NOCTAMIDE®	Lormétazépam	10 h	non	4 semaines
	NUCTALON®	Estazolam	17 h	non	4 semaines
anxiolytiques	VERATRAN®	Clotiazépam	4 h	non	12 semaines
	SERESTA®	Oxazépam	8 h	non	12 semaines
	TEMESTA® et Génériques	Lorazépam	10 à 20 h	non	12 semaines
	XANAX® et Génériques	Alprazolam	10 à 20 h	non	12 semaines

⚠ À éviter : benzodiazépines à «demi-vie longue» (≥ 20 heures)<sup>4</sup>

hypnotiques	MOGADON®	Nitrazépam	16 à 48 h	non	4 semaines
anxiolytiques	LEXOMIL® et Génériques	Bromazépam	20 h	non	12 semaines
	URBANYL®	Clobazam	20 h	oui	12 semaines
	VALIUM® et Génériques	Diazépam	32 à 47 h	oui	12 semaines
	VICTAN®	Ethyle loflazépate	77 h	non	12 semaines
	LYSANXIA® et Génériques	Prazépam	30 à 150 h	oui	12 semaines
	NORDAZ®	Nordazépam	30 à 150 h	oui	12 semaines
	TRANXENE®	Clorazépate dipotassique	30 à 150 h	oui	12 semaines : gél. 5/10 mg ou injectable limitée à 28 j + ordonnance sécurisée : gél. 20 mg

<sup>1</sup> Liste non exhaustive concernant les benzodiazépines et apparentés (agonistes des récepteurs aux benzodiazépines).

<sup>2</sup> Modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé, recommandations HAS - octobre 2007.

<sup>3</sup> Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France, rapport d'expertise ANSM - décembre 2013.

## II.D.6. Grossesse et Benzodiazépines, recommandations officielles françaises

Quelque soit le terme de la grossesse l'utilisation des BZD est déconseillé pendant la grossesse.

De plus il est recommandé, pour une prescription chez une femme en âge de procréer, qu'elle soit avertie en cas de grossesse, de la nécessité de réévaluer l'intérêt du traitement avec son médecin.

Pour le cas de l'allaitement, en raison d'un passage dans le lait non négligeable et de ses potentiels effets sédatifs, il convient d'arrêter l'allaitement si l'utilisation des BZD est indispensable.

## **II.E Actions mises en place par les autorités sanitaires pour favoriser le bon usage des benzodiazépines.**

(ANSM, 2017)

### **II.E.1. Amélioration de l'information des professionnels de santé et des patients**

Parmi l'ensemble des mesures mises en place, l'information des professionnels de santé et des patients joue un rôle essentiel.

Dans ce but l'harmonisation du RCP et de la notice des BZD est régulièrement effectuée surtout depuis 2004, avec la mention du risque de pharmacodépendance pour toutes les spécialités.

De plus, une mise en place de diffusion de points d'information et de lettres d'informations aux professionnels de santé joue également un rôle important.

Par exemple : Avertissement de l'application d'une partie des règles de délivrance des stupéfiants pour le Zolpidem.

Avertissement du passage pour l'ensemble des BZD en niveau 3 pour le pictogramme de vigilance vis à vis de la conduite automobile.

Et avertissement de l'élaboration et de la publication des mises au point et des recommandations par l'ANSM et la HAS

### **II.E.2. Mesures incitatives de l'Assurance Maladie**

Nous avons tout d'abord la publication par l'Assurance Maladie, courant octobre 2014, de recommandations de pratiques afin d'accompagner au mieux la prescription de BZD chez les sujets de plus de 65 ans polyopathologiques ou de plus de 75 ans (Cf recommandations Partie C).

Il existe également des mesures incitatives à l'égard des médecins inscrites dans la rémunération sur objectif de santé publique (ROSP), fixant à moins de 5 % de prescriptions de BZD à demi-vie longue chez les PA sur un an.

Et notons enfin la réévaluation du Service Médical Rendu (SMR) des hypnotiques dans le traitement des troubles du sommeil effectuée par la Commission de transparence de la HAS le 25 juin 2014, les déplaçant ainsi du niveau «important» au niveau «faible», avec un taux de remboursement qui suit en diminuant de 65 % à 15 % au vu de leurs faibles effets sur le sommeil.

### **II.E.3. Renforcement de l'encadrement de la prescription et de la délivrance**

Depuis 1991, les prescriptions d'anxiolytiques sont limitées à 12 semaines et celles d'hypnotiques à 4 semaines.

Par ailleurs, pour certaines BZD particulièrement détournées, notamment par les usagers de drogues, la prescription sur ordonnance sécurisée est devenue obligatoire. C'est le cas pour le Clorazépate Dipotassique 20mg et depuis avril 2017, pour le Zolpidem.

#### **II.E.4. Prévention du risque d'abus et de soumission chimique**

On peut noter parmi les mesures mises en place, la diminution de la taille des conditionnements des spécialités à base de Zolpidem.

#### **II.E.5. Surveillance sanitaire**

L'ensemble des BZD fait l'objet d'une surveillance continue par les réseaux de pharmacovigilance et d'addictovigilance. On peut notamment noter le renforcement de la surveillance pour les BZD faisant le plus l'objet d'abus et d'usage via l'ANSM et son réseau d'addictovigilance.

#### **II.E.6. Amélioration de l'information des patients**

Il a été mis en place un pictogramme sur le risque de conduite automobile apparaissant sur les boîtes de ces médicaments.

L'ensemble des BZD relevait du niveau 2 et 3 sur le risque lié à la conduite automobile. Depuis ce niveau a été revu à la hausse avec le passage au niveau trois pour l'ensemble des BZD.

L'utilité et la pertinence de cette mesure ont été confirmée par des études pharmaco-épidémiologique (ANSM, 2017) grâce aux données recueillies par les forces de l'ordre sur les accidents et les données de remboursement de l'Assurance Maladie (Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie SNIIRAM), qui montrent alors un risque significativement diminué depuis l'instauration de ces pictogrammes.(ANSM, 2017)

#### **II.E.7. Pour l'avenir**

Enfin d'éventuelles prochaines mesures sont d'ores et déjà envisagées.

En effet, l'extension de la prescription sur ordonnances sécurisées à l'ensemble des BZD est déjà en discussion au jour d'aujourd'hui.(ANSM, 2017)

### **II.F État des lieux (EDL) sur la consommation des Benzodiazépines par l'ANSM**

#### **II.F.1. Introduction**

Actuellement, en France, vingt BZD et apparentées sont commercialisées, ce qui correspondant à un total de 19 molécules que nous retrouvons en annexe 1.

Bien que bien mieux tolérées que les anciennes molécules utilisées auparavant pour les mêmes indications, et qui posaient des problèmes de maniabilité et de dépendance, cette classe pharmacologique n'est cependant pas non plus dépourvue d'EI, dont les plus préoccupants sont entre autres, des risques de dépendance psychique et physique avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement, des problèmes de tolérance, de mésusage et d'abus ... Tout ceci constituant, au regard des autorités de santé, depuis quelques années déjà, un enjeu majeur de santé publique.

Ainsi, c'est grâce à un ensemble de différentes méthodes de recueil de données, que l'on a pu mettre en évidence, dès les années 1990, un niveau élevé de consommation des médicaments psychotropes en France et en particulier les anxiolytiques et les hypnotiques, dont les BZD sont les grands représentants.

Certaines études européennes (sur 8 pays) (ANSM, 2017) sont venues par la suite confirmer ce climat, plaçant ainsi la France parmi les pays les plus consommateurs de ces médicaments. (2ème consommateur de BZD, 2ème d'anxiolytique et 3ème d'hypnotique).

Pour avoir une idée de ce qu'il en est, l'ensemble de ces travaux estime qu'environ un français sur 5 consomme au moins une BZD ou une molécule apparentée. Soit plus de 25 millions de sujets exposés entre mi-2006 et mi-2011. Ce qui semble plus alarmant encore, c'est de constater, dans un nombre encore trop important de cas, un non respect des recommandations d'utilisation. En effet lors d'un suivi réalisé sur 5 ans, 52 % des patients sont exposés aux anxiolytiques et hypnotiques sur des périodes dépassant les 2 ans.

Et, il est également important de souligner que les PA, qui sont à la fois parmi les plus gros consommateurs, sont aussi particulièrement sensibles à ces molécules en raison de modifications physiologiques et de plusieurs facteurs de comorbidités apparaissant à ces âges.

Enfin via le réseau d'addictovigilance de l'ANSM, il a pu être mis en évidence un usage relativement problématique à savoir un usage abusif ou détourné allant même jusqu'à une utilisation criminelle à des fins de soumission chimique.

Au vu de tout cela, de nombreuses mesures ont été mises en place par les autorités de santé afin de contrôler la consommation, de favoriser leur bon usage et d'avertir le grand public, notamment à travers les différents professionnels de santé, quant aux risques et à la non innocuité de ces molécules.

On peut rappeler de manière non exhaustive une partie de ces mesures :

- l'information des professionnels de santé et des patients
- l'encadrement de la prescription et des délivrances
- et la surveillance par les réseaux de vigilance sanitaire.

Toute cette prise de conscience de l'ensemble du corps médical a permis à partir de 2000, d'observer une consommation en baisse avec tout de même un nombre de consommateurs plus ou moins constant ce qui suggère une diminution de la consommation individuelle.

Cette baisse concerne surtout les anxiolytiques car dans l'ensemble les données sur les hypnotiques et apparentées restent relativement stables.

Et si l'on fait un zoom sur ces deux classes, on peut constater un glissement des consommations des hypnotiques vers les apparentés (Zolpidem et Zopiclone).

Bien que cette classe pharmacologique reste indiscutablement indispensable à l'arsenal thérapeutique, il faut garder à l'esprit qu'elle représente dans le même temps un certain nombre d'EI non négligeables, dont on peut citer parmi les plus fréquents :

- les troubles du comportement
  - l'altération de l'état de conscience et des fonctions psychomotrices
  - les troubles de la mémoire
- et l'altération non négligeable des capacités de conduite entraînant une part importante d'accidents de la route confirmée par une étude pharmaco-épidémiologique, soutenue par l'ANSM

## **II.F.2. Recueil des données.**

Pour le recueil des données, celles-ci sont obtenue grâce :

Aux ventes déclarées par les laboratoires à l'ANSM, et aux nombreuses études réalisées sur des populations.

Mais également grâce à la base de l'Assurance Maladie, analysée annuellement afin d'étudier, en particulier :

l'évolution de l'utilisation prévalente au cours du temps (pour chaque année, la proportion des sujets de la population traitée par BZD),

l'évolution de l'utilisation incidente (la proportion des sujets de la population ayant débuté un nouveau traitement par BZD),

et l'évolution de la persistance à un an du traitement (la proportion de patients ayant eu un traitement ininterrompu durant l'année suivant la date de début).

Et enfin celles relatives à l'usage problématique des BZD et les données de pharmacovigilance et d'addictovigilance.

### **II.F.3. État des lieux de 2012 → Rappel des tendances jusqu'en 2012 sur les dix dernières années.**

#### **II.F.3.a Introduction / Informations générales**

Ce premier EDL publié en 2012 fait le point sur une période de 10 ans, et fait le constat que malgré une tendance à la baisse depuis 2000, la consommation reste tout de même importante.

Il rend compte de traitements trop longs, parfois plusieurs années sans interruption, et ce pour un trop grand nombre de patients (1/5 chaque année).

On peut constater un arrêt de cette baisse entre 2010 et 2012 via l'actualisation de 2014, mais qui reprend par la suite et s'accroît en 2015 via l'actualisation de l'EDL de 2017.

Parmi les BZD les plus consommées on retrouve en tête : l'Alprazolam (qui passe en seconde plan juste après le Zolpidem après 65 ans). Le Zolpidem en second plan puis le Bromazépam.

Les prescriptions émanent des médecins généralistes dans environ 90% des cas.

Le ratio sexe montrait une plus grande consommation chez les femmes avec deux femmes pour un homme, soit 60 % contre 30%. (données 2000\_2010)

On pouvait observer une consommation qui augmentait avec l'âge surtout pour les hypnotiques avec un âge médian 60 ans contre un âge médian de 57 ans pour l'ensemble des BZD.

Enfin, on peut noter que les nouveaux utilisateurs de BZD sont plus jeunes.

#### **II.F.3.b Les points positifs**

On constate un glissement des consommations d'anxiolytiques à demi-vie longue, à savoir le Bromazépam et dans une moindre mesure le Prazépam vers des molécules à demi-vie courte comme l'Alprazolam et l'Oxazépam.

Autre point positif, ce glissement était surtout marqué chez les PA à l'image des recommandations de prescription chez ces personnes.

La prévalence de l'Oxazépam et du Lorazépam, molécules à demi-vie courte et sans métabolite actif ni modification de pharmacocinétique et pharmacodynamique chez les PA, est deux fois supérieures chez les 80 ans et plus en comparaison de celle observée chez les 65-79 ans.

Pour les autres demi-vies longues nous en retrouvons moins de 1 % après 65 ans.

Petit bémol : Le Bromazépam (molécule à demie-vie longue) reste encore très présent chez les PA

### **II.F.3.c Associations à d'autres traitements psychotropes**

Pour ce qui est de leur association à d'autres molécules également responsables d'une baisse de vigilance, on retrouve 40 % des consommateurs qui ont eu au moins un psychotrope concomitant. Il s'agit le plus fréquemment d'un ATD dans 30 % des cas.

### **II.F.3.d Autres données chiffrées sur la période de 2000 à 2010**

Sur l'ensemble des délivrances, nous avons 50,2 % d'anxiolytiques et 37,6 % d'hypnotiques.

Avec 20 % de la population française qui a déjà consommé au moins une fois une BZD ou apparentée en 2010.

Le temps de traitement médian que ce soit anxiolytique et hypnotique était de 7 mois, et pour environ la moitié des patients sous BZD, leur traitement dépassait les 2 ans (avec ou sans interruption de traitement).

Enfin la moitié des patients sous BZD ne bénéficiaient que d'une seule délivrance.

### **II.F.4. Bilan de l'État des lieux de 2017**

Cet EDL de ANSM vient compléter les travaux déjà effectués en 2012 puis 2014, en actualisant les données jusqu'en 2015 inclus.

#### **II.F.4.a Par rapport à 2012**

La proportion d'utilisateurs de BZD était en baisse de 5,7 % en 2015.

Globalement, on observe donc une légère diminution par rapport à 2012, qui s'explique surtout par la baisse des hypnotiques et apparentés par rapport aux anxiolytiques, ce qui était plutôt l'inverse dans l'EDL de 2012. En effet, on remarque une diminution de l'utilisation de Zolpidem et de Zopiclone, concordante avec ces données au cours de la période.

Cependant les anxiolytiques restent encore aujourd'hui parmi les plus fréquemment utilisés.

Il est également observé une diminution de l'utilisation des BZD anxiolytiques à demi-vie longue au profit d'anxiolytiques à demi-vie courte (Alprazolam et Oxazépam), continuant ainsi sur la lancée observée par l'EDL . de 2012, tout ceci à l'image de l'ensemble des mesures prises.

## **II.F.4.b État des lieux des l'ANSM 2017**

Il rend compte d'une consommation qui reste toujours la plus basse depuis 2000 avec une décroissance continue bien qu'aux yeux des autorités sanitaires, celle-ci reste tout de même encore trop élevée, en se maintenant toujours en deuxième position au niveau européen, et ce surtout chez les PA

En effet, on constate une consommation qui augmente toujours avec l'âge, avec 38,3 % des femmes de 80 ans et plus qui consomment des BZD. L'âge médian de cette classe thérapeutique n'a pas changé et est toujours à 57 ans.

Dans l'année 2015, on note également que 13,4 % de personnes ont consommé au moins une fois une BZD quelle que soit l'indication.

Les patients sous hypnotiques apparaissent toujours plus âgés avec un âge médian de 60 ans contre 57 ans. Et les nouveaux utilisateurs de BZD anxiolytiques et hypnotiques sont également toujours plus jeunes.

De plus, la prévalence d'utilisation concomitante d'anxiolytiques et d'hypnotiques était également en baisse, passant de 3,1 % en 2012 à 2,7 % en 2015

Pour ce qu'il en est des BZD les plus consommées le classement n'a pas changé, l'Alprazolam reste en tête, suivi du Zolpidem puis du Bromazépam.

Pour ce qu'il en est des durées de traitement :

La durée du premier épisode de traitement est inférieure ou égale à 28 jours dans environ 76 % des cas et inférieure ou égale à 12 semaines dans 89 à 90 % des cas..

## **II.F.5. Caractéristiques des utilisateurs prévalents de Benzodiazépines**

En 2015, 65 % des utilisateurs prévalents de BZD étaient des femmes d'âge médian de 57 ans, dont 36 % avaient 65 ans ou plus : plus précisément, 22 % étaient âgés de 65 à 79 ans, 14 % de 80 ans ou plus.

Après stratification selon l'indication, les utilisateurs prévalents d'hypnotiques apparaissent plus âgés, avec un âge médian de 60 ans.

En 2015, le nombre médian de remboursements annuels était de trois. Si l'on regarde en détail on voit que :

33 % des utilisateurs prévalents avaient eu un remboursement unique de BZD

que 34 % de 2 à 6 remboursements,

23 % en avaient eu entre 7 et 12,

et enfin 10 % avaient eu plus de 12 remboursements dans l'année.

Chez ces utilisateurs prévalents, 40 % ont eu au moins un psychotrope concomitant (1 mois avant et/ou après) une proportion qui monte à 63 % si l'on prend l'année entière. Dans ces cas, on retrouvait les ATD pour 30 %, des antipsychotiques dans environ 8 % des cas, une autre BZD dans environ 7 % et enfin un autre anxiolytique non benzodiazépine (hydroxyzine) pour 4 %.

## **II.F.6. Caractéristiques de nouveaux utilisateurs de Benzodiazépines**

### **II.F.6.a Pour la période de 2012 à 2014**

Environ 15 % des nouveaux utilisateurs (ou utilisateurs incidents) avaient eu un premier épisode de traitement d'une durée non conforme aux recommandations, dont environ 2 % de plus d'un an.

On observe que dans environ 75 % des cas, la durée du premier épisode de traitement était inférieure ou égale à 28 jours sur la période de 2012 à 2014 et que l'on passait à environ 90 % des cas pour des traitements inférieures ou égaux à 12 semaines.

Cependant environ 2 % des nouveaux utilisateurs avaient leur premier épisode de traitement par BZD toujours en cours à un an après la date d'initiation du traitement sur la même période.

Si l'on regarde en terme de remboursement :

Environ 75 % d'entre eux avaient eu un remboursement unique.

20 % avaient eu entre 2 à 6 remboursements.

Et 2 % avaient eu entre 7 et 12 remboursements

Enfin 2 % en avaient eu plus de 12.

Ces prescriptions émanaient de médecins généralistes dans 82 % des cas, d'établissements hospitaliers dans 12 % des cas, et de psychiatres libéraux dans 2 % des cas.

## **II.F.7. Comparaison entre utilisateurs prévalents et nouveaux utilisateurs.**

En comparant les nouveaux utilisateurs aux utilisateurs prévalents, on observait des caractéristiques sociodémographiques et médicales différentes. En effet d'une part, les utilisateurs incidents étaient plus jeunes avec un âge médian de 49 ans et 22 % chez les plus de 65 ans, contre un âge médian de 57 ans et 36 % chez les plus de 65 ans pour les utilisateurs prévalents.

D'autre part, ils étaient moins sujet à une consommation concomitante d'autres psychotropes, seulement 28 %. (ATD 21 %, ~ 4 % antipsychotique).

Et encore une fois, si l'on regarde de plus près le cas seul des hypnotiques, on avait alors un âge médian qui passait de 49 ans à 54 ans, constat plus ou moins identique chez les utilisateurs prévalents (57 contre 60 ans).

## **II.F.8. L'usage problématique des Benzodiazepines**

Grâce à la surveillance effectuée par le Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) (réseau d'addictovigilance de l'ANSM), trois types de risque ont été mis en évidence.

Le risque d'abus, de pharmacodépendance et d'usage détourné.

Le risque d'usage criminel, en particulier de soumission chimique.

Et le risque de prescription hors-AMM

### **II.F.8.a Le risque de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné**

#### **II.F.8.a.a Les molécules principalement concernées sont dans l'ordre**

L'Oxazépam, le Bromazépam, l'Alprazolam, le Diazépam, puis le Zolpidem et la Zopiclone  
Ces données ont été recueillies à la suite d'enquêtes conduites en médecine générale (OPEMA<sup>4</sup>, Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire) et en structures spécialisées dans la prise en charge des addictions (OPPIDUM<sup>5</sup>, Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse)

#### **II.F.8.a.b Classement de 2015, selon l'indicateur de détournement**

##### **II.F.8.a.b.i Classement**

Pour ce qui est de l'usage en médecine générale, nous avons dans l'ordre, l'Oxazépam, le Zolpidem, l'Alprazolam, et le Diazépam (enquête OPEMA 2015).

D'autre part, pour l'usage en structures spécialisées, on a cette fois ci, dans l'ordre l'Oxazépam, l'Alprazolam et le Bromazépam (enquête OPPIDUM 2015).

##### **II.F.8.a.b.ii Facteurs prise en compte pour ce classement**

Pour ce classement plusieurs paramètres ont été pris en compte, à savoir d'une part la souffrance à l'arrêt de la substance, d'autre part le cas d'abus et de pharmacodépendance.

L'obtention illégale faisait également partie de ces paramètres. Parmi les autres paramètres nous avons également la consommation d'une dose supérieure à deux fois celle recommandée dans l'AMM et enfin une consommation associée à l'alcool pour potentialiser leurs effets.

### **II.F.8.a.c Ordonnances falsifiées**

Pour les BZD faisant le plus l'objet d'ordonnances falsifiées, on retrouve cette fois-ci dans l'ordre :

Le Zolpidem en premier puis le Bromazépam et enfin l'Alprazolam.

### **II.F.8.b Risque d'usage criminel, en particulier de soumission chimique**

#### **II.F.8.b.a Définition de la soumission chimique**

La soumission chimique est l'administration à des fins criminelles (viols, actes de pédophilie) ou délictuelles (violences volontaires, vols) de substances psychoactives à l'insu de la victime ou sous la menace.

#### **II.F.8.b.b Classement**

Dans ce cas de figure les BZD sont très largement en tête.

Les molécules principalement concernées sont en premier lieu le Zolpidem, puis sur un second plan le Bromazépam.

#### **II.F.8.b.c Cas de prescription hors AMM**

Nous passerons brièvement sur ce risque de prescription hors-AMM qui concernait principalement jusqu'alors le Clonazépam, molécule exclue de notre étude. En effet, normalement indiqué dans le traitement de l'épilepsie, il était bien trop prescrit dans d'autres indications (douleurs, troubles du sommeil et troubles anxieux), exposant ainsi aux risques de dépendance parmi tant d'autres et dont l'indicateur de détournement faisait partie des plus importants.

Tout ceci expliquant l'ensemble des mesures prises quant à ses règles de prescription et de délivrance actuelles.

### **II.F.9. Cas particulier du Zolpidem**

C'est à la suite de nombreuses enquêtes d'addictovigilances, réalisées entre 1993 et 2003, que l'on s'est rendu compte d'un état particulièrement alarmant quant à l'utilisation de cette molécules, notamment vis à vis de son risque relativement important de dépendance. Celle-ci se divisant en deux sous populations :

D'une part, les consommateurs chroniques, dans une utilisation thérapeutique, mais à doses trop élevées

Et d'autre part, un mésusage ou abus, à la recherche d'un effet autre qu'hypnotique.

De plus cet EDL est venu confirmer que sur la période de 2014 à 2015, le Zolpidem était la molécule la plus impliquée dans les cas d'ordonnances suspectes d'être falsifiées (OSIAP 2014-2015, Ordonnances suspectes – Indicateur d'abus possible).

Il était également le deuxième en terme d'indicateur de détournement. Ses indicateurs de détournement les plus importants étant des doses supérieures à l'AMM, une obtention illégale et une souffrance à l'arrêt (OPEMA 2015 – OPPIDUM 2015).

A la suite de cet état des lieux, la Commission des stupéfiants et psychotropes de l'ANSM du 21 novembre 2013 a rendu un avis favorable à l'application au Zolpidem d'une partie de la réglementation des stupéfiants.

Est venu s'ajouter à ceci des modifications de son RCP entrepris en 2014 afin d'informer sur le risque de survenue d'une pharmacodépendance.

Malgré ces mesures, il reste encore sur la période de 2014 à 2017, en tête des molécules les plus utilisées à des fins de Soumission Chimique.

L'ANSM rend alors sa délivrance possible uniquement sur ordonnance sécurisée, en toutes lettres, applicable depuis le 10 avril 2017. (Arrêté du 7 janvier 2017 publié au JORF n°0008 du 10 janvier 2017).

## **II.G Conclusion**

Il apparaît, au vu de cet EDL sur la consommation des BZD en France que celle-ci est en baisse mais reste encore insuffisante aux regards des autorités de santé, avec la persistance en 2015 d'une prévalence très élevée (13,4 %). En particulier chez le sujet âgé, population particulièrement sensible au vu des modifications physiologiques et des comorbidités qui apparaissent à ces âges, avec le constat d'une utilisation encore trop importante de médicaments à demi-vie longue chez ces personnes.

Néanmoins, les mesures mises en place par les autorités sanitaires pour promouvoir le bon usage et réduire le mésusage montrent qu'en 2015 le niveau de consommation est le plus faible depuis 2000.

En effet, les nouveaux utilisateurs dans leur grande majorité (près de 86 %) semblaient respecter les durées recommandées d'utilisation.

Pour autant, au regard du nombre élevé de sujets initiant un traitement par BZD chaque année et des risques potentiellement associés, la fréquence de 14 % de nouveaux utilisateurs présentant des épisodes de traitement prolongé apparaît encore trop importante.

Il est également important de ne pas perdre de vue que cette classe pharmacologique reste essentielle dans l'arsenal thérapeutique français.

Il apparaît donc indispensable de poursuivre la mobilisation de l'ensemble des professionnels de santé sur cet enjeu majeur de santé publique notamment vis à vis de leur rôle essentiel dans l'information dispensée aux patients et au grand public, afin de les sensibiliser.

De plus au vu de tous ces résultats, il semble toujours nécessaire de continuer l'évaluation de la consommation des BZD, au travers de toutes les sources d'informations disponibles (réseaux de surveillance de l'ANSM et études de pharmaco-épidémiologie).

En conclusion, malgré un niveau encore élevé de consommation en France, les résultats de cet EDL sont encourageants et il est nécessaire de poursuivre les efforts dans ce sens, en lien avec les professionnels de santé, et la transmission d'information aux patients et au grand public.

Enfin il semble judicieux, pour poursuivre sur cette lancée, de mettre en avant la recherche et la promotion des alternatives pharmacologiques ou non afin de diminuer et/ou retarder la prescription des BZD lorsque cela est possible.

## **II.H Ouverture sur la deuxième partie**

C'est dans cette optique que mon travail consiste à voir ce qu'il en est au jour d'aujourd'hui à travers un questionnaire patient, portant sur différents aspects des modalités de consommation de cette classe thérapeutique.

### **III PARTIE II : Analyse de mon étude et comparaison aux données de l' EDL de l'ANSM**

#### **III.A Thème abordé**

Aux yeux des autorités de santé, le niveau de consommation des BZD en France et la non conformité de leurs modalités d'utilisation au regard des recommandations pourtant mises en place depuis un certain temps (durée de traitement, prescription de première intention, ... ) représentent un enjeu majeur de santé publique depuis des dizaines d'années. En effet, bien que ce climat aille en s'améliorant, il reste encore bien des choses à optimiser à ce niveau.

C'est à la suite de nombreux stages en milieu officinal, et de mes premières expériences au comptoir en tant que pharmacien remplaçant, que j'ai pu constater que, malgré les nombreuses mesures mises en place, cette classe thérapeutique fait encore bien souvent l'objet de prescription trop longue, souvent en première intention, et ce dans un certain climat de banalisation autour de ces médicaments.

Il me semblait donc fort à propos d'essayer de voir de plus près ce qu'il en était au jour d'aujourd'hui par rapport à certains points précis car il faut bien garder à l'esprit que ces non-conformités de prescriptions et d'utilisation sont un risque pour les patients (dépendance, effets indésirables...). En effet, il reste important de souligner que ces médicaments ne traitent pas mais soulagent uniquement, et que d'autre part ses effets thérapeutiques qui s'épuisent dans le temps entraînent des EI qui eux persistent voire augmentent avec le temps. D'où mon intérêt pour cette classe thérapeutique.

#### **III.B Choix de l'étude**

Pour cela, il me paraissait donc intéressant d'avoir une approche quelque peu différente de celles habituellement mises en place, et ce en basant mon étude sur un questionnaire patient.

Celui-ci aborde de nombreux points dont les plus essentiels sont de manière non exhaustive :

La proportion importante de non conformité des recommandations d'utilisation.

Le niveau discutable de transmission d'informations aux patients sur cette classe pharmacologique.

Mais aussi les habitudes de prescription, notamment en première intention.

Et ce au regard du bénéfice apporté et de leurs E.I.

### **III.C Hypothèses et Objectifs**

#### **III.C.1. Hypothèses**

Nous pouvons nous demander dans un premier temps ce qu'il en est quant au respect ou non de l'ensemble des recommandations d'utilisation.

→ Hypothèse : Niveau faible de respect des recommandations d'utilisations.

Il est également intéressant de savoir quel est le niveau de transmission des informations aux patients sur les précautions et leurs modalités d'utilisation risquant d'entraîner indirectement une certaine banalisation de ces molécules auprès du grand public.

→ Hypothèse : Niveau insuffisant de transmission d'informations aux patients.

De plus nous nous intéresserons aux habitudes de prescription, notamment en première intention et ce au regard des nombreuses alternatives qui existent déjà depuis un certain temps.

→ Hypothèse : prescription en première intention au dépit des alternatives existantes et recommandées.

Enfin, il semble judicieux de profiter de ce mode d'étude pour voir ce qu'il en est quant aux manifestations non négligeables des EI et surtout leur impact sur la qualité de vie des patients.

→ Hypothèse : Niveau non négligeables de manifestations d'EI pouvant parfois altérer considérablement la qualité de vie de nos patients.

#### **III.C.2. Objectifs**

Confirmer ou infirmer ces hypothèses.

### **III.D Paramètre de l'étude**

#### **III.D.1. Type d'étude**

Il s'agit donc d'une étude descriptive grâce à un schéma d'étude observationnel et ce à l'aide d'un questionnaire patient.

#### **III.D.2. Élaboration du questionnaire**

Pour l'élaboration de mon questionnaire il m'a semblé évident dans un premier temps de recueillir un des informations sur le patient lui même et ce en commençant par connaître son sexe et son âge, puis ses antécédents pathologiques, et enfin ses habitudes de vie.

Ces deux dernières parties étaient déjà quelque peu orientées par rapport à mon étude. En effet je n'ai pas listé de manière exhaustive l'ensemble des pathologies qui existent mais j'en ai sélectionné 14 intéressantes à prendre en compte lors de la prescription et délivrance de BZD (pour exemple, le cas d'une IR, ou d'un Syndrome d'apnée du sommeil, ou encore la présence de troubles musculaires).

Et pour ce qu'il en est des habitudes de vie, j'ai également judicieusement sélectionné celles pouvant les plus interférer avec la prise de médicaments appartenant à la famille des BZD (pour exemple, la consommation régulière et/ou occasionnelle d'alcool, l'utilisation de la voiture dans la journée, ou encore la prise d'autres médicaments susceptibles d'abaisser la vigilance).

La seconde partie de mon questionnaire était relative aux BZD. Celle-ci ayant pour but premier de pouvoir ensuite la mettre en relation avec les recommandations d'utilisation de cette classe pharmacologique. Mais cela a également été un formidable moyen d'aborder des points forts intéressants et ce sous une approche relativement singulière. A savoir entre autres la perception que les patients ont de leur dépendance ou non et les manières dont ils consomment ces médicaments.

Enfin, cela m'a permis d'avoir une certaine idée des habitudes de prescription, particulièrement en première intention mais aussi sur le niveau général de transmission d'informations aux patients.

Pour finir sur l'élaboration de ce questionnaire, et à la suite des difficultés rencontrées pour le recueil d'un nombre suffisant de réponses en officine (abordées par la suite), j'ai décidé d'éliminer quelques questions afin que cela ne paraisse pas trop long, pour une version en ligne, espérant ainsi le rendre quelque peu plus abordable.

Lors du transfert de mon questionnaire d'une version à remplir avec l'aide du pharmacien en officine vers une version "internet" auto-administrée il m'a fallu bien évidemment reformuler quelques questions en gardant bien-sur le sens général, car certaines formulations ne convenaient plus étant donné que le questionnaire était maintenant destiné à être lu par les patients eux-mêmes.

Vous trouverez en Annexe 2 et 3 respectivement la version papier du questionnaire à remplir à l'officine et la version internet du questionnaire. Pour la version papier, les questions qui ne sont plus dans la version en ligne sont écrites en rouge.

### **III.D.3. Outils et acteurs**

#### **III.D.3.a Outils**

A l'exception des 15 résultats que j'ai recueillis grâce à la coopération de mes consœurs et confrères directement en pharmacie d'officine la plupart des résultats émanent donc d'Internet soit 40 questionnaires, ce qui représente 72,7 %.

#### **III.D.3.b Acteurs**

Dans un premier temps, ce sont des pharmacien(ne)s d'officine en collaboration avec les patients concernés qui ont rempli les questionnaires. Puis dans un second temps, les acteurs étaient donc les patients eux-mêmes, qui faisaient le libre choix de répondre à ce questionnaire.

### **III.D.4. Population échantillon**

Cette étude concerne donc les patients qui prennent des BZD, ou ayant pris des BZD et qui ont bien voulu répondre à ce questionnaire qui leur était présenté.

En tout, j'ai recueilli 55 réponses pour 55 patients, hommes et femmes de 20 à 82 ans, avec 70,9 % de femmes et 29 % d'hommes.

### **III.D.5. Critère d'inclusion et d'exclusion (limites de l'étude)**

#### **III.D.5.a Critère d'inclusion**

Toute personne majeure prenant ou ayant pris des BZD.

#### **III.D.5.b Pour mon étude j'ai exclu**

Le Clonazépam qui n'a officiellement pas d'autre indication que le traitement de l'épilepsie, était exclu de mon étude.

Les personnes qui prenaient plusieurs BZD en même temps, en raison de l'impossibilité de lier telle ou telle réponse à telle ou telle molécule ont également été exclues de mon étude.

Enfin toutes personnes ne possédant pas internet, et n'ayant pas de compte sur les réseaux sociaux étaient donc involontairement et indirectement exclues de cette étude. A l'exception bien sûr de mes premiers résultats émanant des pharmacies.

### **III.D.6. Calendrier**

L'étude a donc été effectuée sur une période s'étendant de janvier 2018 à octobre 2018 pour les questionnaires distribués en pharmacie, délivré directement en main propre aux pharmacien(ne)s par mes soins. Puis entre novembre 2018 et mars 2019 pour les résultats recueillis sur internet via un questionnaire en ligne.

### **III.D.7. Recueil des données et difficultés rencontrées**

Pour ce faire, j'ai donc tout simplement commencé par élaborer mon questionnaire. Puis je suis parti en premier lieu sur l'idée de déposer ces questionnaires en pharmacie, auprès des pharmacien(ne)s, dans le but de solliciter 5 à 10 minutes maximum de leur temps pour remplir ce questionnaire avec les patients qui prenaient des BZD.

Le territoire couvert s'étendait alors entre Nancy et Metz et comprenait également Pont à Mousson et Pagny sur Moselle. En tout douze pharmacies sur Nancy, huit pharmacies sur Metz, cinq sur Pont à Mousson et enfin deux à Pagny sur Moselle. Cela a duré 10 mois.

Mais suite à de nombreuses difficultés afin de recueillir un nombre convenable de résultats, j'ai alors changé mon approche. Et bien que cela n'était pas mon premier choix, je me suis tourné vers Internet avec ses nombreux réseaux sociaux.

Particulièrement pris par le temps à ce moment là, après des mois d'attente sans trop de résultats, j'ai donc décidé pour aller directement à l'essentiel de déposer mes questionnaires dans des groupes de discussion particulièrement susceptibles d'être concernés par ces molécules. Il s'agit du groupe "Anxiété, Dépression, TDHA ETC ..." que l'on retrouve sur le lien suivant :

<https://www.facebook.com/groups/708153062685704/> et du groupe "Anxiété/Dépression" que l'on retrouve via le lien suivant : <https://www.facebook.com/Ladybloomz/> .

(Biais de sélection traité plus bas dans cette partie).

Au total, j'ai recueilli 55 questionnaires, avec un peu de mal. 15 via le premier système de recueil directement en officine, puis les 40 restants via internet. Estimant, au vu des nombreuses difficultés que j'avais rencontrées pour recueillir toutes ces données, et des échéances à respecter, cela me semblait suffisant pour une étude de cette envergure et également pour avoir déjà une bonne idée des failles possibles quant à l'utilisation de ces molécules.

## III.E Analyse des résultats

### III.E.1. Classement par sexe

#### III.E.1.a Femmes et hommes

Tout d'abord, dans cette étude, on observe un déséquilibre entre femmes et hommes. En effet on peut constater que le sexe le plus consommateur de BZD, est ici le sexe féminin, avec 70,9 % de femmes pour 29,1 % d'hommes.

#### III.E.1.b Comparaison avec les données qui existent

Si l'on compare ces données à celles de l' EDL de l'ANSM de 2017, on peut voir que dans notre étude le déséquilibre est encore plus important. Certes, celui de l' EDL de l'ANSM faisait le bilan d'environ 60 à 65 % de femmes pour 30 à 35 % d'hommes, si l'on prend respectivement l'ensemble des utilisateurs ou seulement les utilisateurs prévalents.

Malgré cette différence de valeur mon étude tend tout de même à montrer un déséquilibre, en faveur des femmes, à l'image de celui qu'avait mis en évidence l'ANSM.

A noter tout de même que la connaissance empirique sur les études en général tend à montrer que les femmes sont plus réceptives à des enquêtes que les hommes.

### III.E.2. Classement par âges

#### III.E.2.a Valeurs numériques

Pour l'ensemble de nos données qui s'étendent de 20 ans à 82 ans, on a : une moyenne d'âge de 43,03 ans.

(**Moyenne** : la moyenne arithmétique est la somme des valeurs de la variable divisée par le nombre d'individus.

Un mode de 26 ans. (**Mode** : le mode est la valeur la plus fréquente dans un échantillon.)

Une médiane de 41 ans et un quartile de 26,75 ans. (**Médiane** : la médiane est un nombre qui divise en 2 parties la population telle que chaque partie contienne le même nombre de valeurs. Dans la même logique, il y a le quartile, qui divise respectivement en 4 la population.)

### **III.E.2.b Analyse et comparaison**

Que nous apportent ces valeurs ?

Au vu de tout cela, on constate donc assez aisément que notre échantillon présente un âge relativement jeune en comparaison à ce que l'on a pu apprendre dans la première partie de cette thèse ; avec tout de même un quart des sujets de moins de 26,75 ans et la moitié de moins de 41 ans. De plus, tout juste 10 sujets sont âgés de 60 ans ou plus, pour 15 sujets de moins de 30 ans. Enfin, seuls 5 sujets rentrent dans la définition de PA au vu de leurs âges et pathologies. Si l'on regarde de plus près cette dernière catégorie, la moyenne d'âge est de 73,4 ans, pour des valeurs allant de 66 ans à 82 ans. A l'évidence, certains biais de mon étude sont responsables d'une telle différence par rapport aux données analysées jusqu'ici. Ces biais seront étudiés plus bas dans cette partie. En effet l' EDL faisait plutôt état d'une consommation qui augmentait avec l'âge, avec un âge médian de 57 ans, contre 43,03 ans ici et seulement 9,1 % de P A (5) ; encore une fois assez éloigné des données recueillis jusque là. Ces mêmes données faisaient état d'un âge plus élevé chez les patients sous hypnotiques par rapport aux patients sous anxiolytiques. Encore une fois, même si dans mon étude ces valeurs sont différentes, elles rendent tout de même compte du même constat. A savoir un âge moyen de 40,13 ans chez les personnes sous anxiolytiques pour des valeurs allant de 20 à 82 ans, avec 7,9 % de P.A, contre 57 ans dans l' EDL de 2017. Et un âge moyen de 49,53 ans chez les personnes sous hypnotiques pour des valeurs allant de 22 à 73 ans, avec 11,8 % de P.A, contre une moyenne à 60 ans dans les travaux de l'ANSM

### **III.E.2.c Moyenne des âges par sexe**

Après stratification en fonction du sexe, on pouvait alors voir que pour chacune de ses deux sous population la moyenne d'âge des femmes, qui avaient entre 20 et 82 ans était de 40 ans et celle des hommes, qui avaient entre 20 et 74 ans était de 48 ans.

### **III.E.3. Classement par molécules**

#### **III.E.3.a Anxiolytiques et hypnotiques**

A l'image des rapports émis par les autorités de santé, on constate également dans cette étude que les anxiolytiques sont les plus consommés. En effet nous avons 69,1 % d'anxiolytiques pour 30,9 % d'hypnotiques.

### **III.E.3.b Classement par demi-vie et métabolites actifs**

Comme vu précédemment, chaque BZD présente un schéma pharmacocinétique qui lui est propre, ce qui se caractérise entre autre par des demi-vies différentes.

Et les recommandations vis à vis de tout cela nous conseillent de prescrire de préférence des molécules à demi-vie courte et sans métabolites actifs si possible et ce en particulier chez les PA

Pour cette analyse, nous classerons les BZD seulement en deux familles, à savoir d'une part les demi-vies considérées comme courtes lorsqu'elles seront inférieures à 20 heures et pour celles supérieures à 20 heures on parlera donc de demi-vies longues. (Classement également utilisé dans la pratique par les autorités de santé). Voyons donc ce qu'il en est ici :

### **III.E.3.c Au sein des 38 anxiolytiques**

Nous avons donc 63,2% de molécules à demi-vie courte avec en détail 13 Alprazolam, 5 Oxazépam, 4 Lorazépam et 2 Clotiazépam.

Pour les molécules à demi-vie longue, elles représentent 36,8 %, et cette fois-ci nous avons dans l'ordre 7 Bormazépam, 3 Prazépam, 1 Clobazam, 1 Clorazépate dipotassique, 1Diazépam, 1 Ethyl Loflazépate.

Notons que parmi les demi-vies longues, 42,8 % sont des molécules à métabolites actifs. A savoir le Prazépam (3), le Clorazépate dipotassique (1), Clobazam (1) et le Diazépam (1). Ce qui nous donne 15,8 % sur l'ensemble des anxiolytiques et 10,9 % sur l'ensemble des BZD. Ce qui, une fois de plus, est relativement encourageant, à peine 10 % de molécules à métabolites actifs sur l'ensemble des résultats, ce qui va dans le sens des recommandations d'utilisation.

### **III.E.3.d Au sein des 17 hypnotiques**

Nous avons 100 % des ces hypnotiques qui sont des molécules à demi-vie courte.

### **III.E.3.e Analyse et comparaison**

En tout, anxiolytiques et hypnotiques confondus nous avons : 74,5 % de molécules à demi-vie courte et 25,5 % à demi-vie longue dont 10 % de molécules à métabolites actifs.

On constate, au vu de tout cela que la part de molécules à demi-vie longue est plus faible, ce qui va dans le sens des recommandations d'utilisation mises en place depuis quelques temps. Il en est de même pour les molécules à métabolites actifs très peu représentées ici, encore une fois, point

positif à souligner, preuve d'un progrès à ce niveau là, à l'image des recommandations établies par les autorités de santé.

Néanmoins, la part de molécules à demi-vie courte représente tout de même un quart des prescriptions, ce qui montre bien qu'il reste encore des efforts à faire à ce niveau.

### **III.E.3.f Zoom sur les demi-vie longue chez PA**

Si l'on regarde ce qu'il en est chez les PA nous avons cette fois-ci seulement deux PA sous BZD à demi-vie longue, un patient sous Bromazépam, un sous Prazépam et seulement une PA avec une molécule à métabolites actifs, celle sous Prazépam.

Notons tout de même que chez la PA, l'Alprazolam et le Clotiazépam, bien qu'étant classés comme BZD à demi-vie courte, voient leur pharmacocinétique modifiée, ce qui entraîne une diminution de leur clairance et donc une augmentation de leur effet, nécessitant ainsi quelques précautions d'emploi notamment en terme de posologie. (Ce qui n'est pas le cas pour la Lorazépam et l'Oxazépam.) En effet, les textes préconisent de diminuer de moitié voire de trois fois les doses au moins en initiation de traitement.

Attention également avec le Lormétazépam qui voit sa demi-vie augmenter chez la PA pour atteindre 20 heures ce qui est tout juste la limite prise en compte pour le classement des BZD.

Ici par contre le taux de molécules à demi-vies longues par rapport à celles à demi-vies courtes reste important (40%), mais la taille de notre échantillon reste insuffisante pour pouvoir réellement mettre cela en lien avec la bonne application ou non des recommandations promulguées.

### **III.E.3.g Molécules les plus utilisées**

Grâce aux données recueillies, cela nous permet en partie de constater les habitudes de prescriptions quant au choix préférentiel des molécules utilisées. Et nous avons dans l'ordre des plus prescrites au moins prescrites :

l'Alprazolam qui représente 23,6 % des prescriptions.

le Zolpidem qui représente 16,4 % des prescriptions.

le Bromazépam qui représente 12,7 % des prescriptions.

le Zopiclone qui représente 10,9 % des prescriptions.

et l'Oxazépam qui représente 9,1 % des prescriptions.

Nous retrouvons ici exactement le même ordre que celui présent dans l' EDL de l'ANSM de 2017.

Concernant les PA, encore une fois, au vu de la taille de notre échantillon, il n'a pas été possible d'établir une liste hiérarchique car nous avons 5 PA pour 5 molécules différentes : un Zopiclone, un Bromazépam, un Zolpidem, un Prazépam et un Oxazépam.

Notons tout de même que parmi celles-ci, nous retrouvons le Prazépam et le Bromazépam qui sont des molécules à demi-vies longues. Ce qui numériquement parlant représente 40% des PA mais à prendre avec beaucoup de recul au regard de la taille relativement restreinte de cette sous-population.

### **III.E.4. Antécédents (ATCD) pathologiques**

#### **III.E.4.a Pourcentage de chaque ATCD**

#### **III.E.4.b Benzodiazépines et troubles du sommeil et zoom chez les PA**

70,9 % de nos patients souffrent de troubles du sommeil avant l'instauration du traitement sans trop de surprise puisque cela fait partie avec l'anxiété des deux principales causes de traitement par BZD. Rappelons tout de même que les BZD ont comme EI d'entraîner des troubles du sommeil.

Parmi ces personnes, nous avons 10,2 % de PA, patients à la fois plus sensibles aux EI mais également aux troubles du sommeil.

#### **III.E.4.c Benzodiazépines et troubles de la mémoire avant l'instauration du traitement et zoom chez les PA**

Au sein de notre échantillon, nous avons 16,4 % des sujets qui souffrent de troubles de la mémoire, troubles qui peuvent malheureusement encore une fois être aggravés par les BZD. Parmi ces personnes, nous n'avons pas de PA .

#### **III.E.4.d Benzodiazépines et IR et zoom chez la PA**

Cette fois-ci, 3,6 % de nos témoins souffrent d'insuffisance rénale, ce sont donc des sujets plus sensibles à ces molécules en raison d'une diminution de leur capacité de clairance.

Paramètre à prendre en compte lors de l'établissement de leur posologie et de la fréquence des prises. Mais ces cas de figure sont également une bonne raison de commencer en première intention par des alternatives aux BZD pour ne pas prendre le moindre risque.

Chez ces deux personnes, si elles ont tout de même reçu des conseils de la part de PDS quant à l'utilisation de ces médicaments, aucune n'a reçu le conseil de ne prendre que le strict

minimum sur la durée la plus courte possible, or force est de constater qu'au vu de leurs ATDC pathologiques, il était encore plus judicieux de leur transmettre cette notion.

Nous n'avons aucune PA parmi ces insuffisants rénaux.

#### **III.E.4.e Benzodiazépines et troubles musculaires et zoom chez les PA**

Dans notre échantillon 23,6 % (13) de nos sujets estiment souffrir de faiblesse et/ou de fatigue musculaire. Et au sens plus général, 5,5 % (3) disent souffrir de troubles musculaires sans plus de précision.

Ceci est donc à prendre en compte, étant donné le risque d'hypotonie musculaire possible sous BZD.

Parmi l'ensemble de ces personnes à "risque musculaire" (13+3), nous avons 6,2 % de PA qui sont donc plus sensibles à ces risques étant donné une fatigue musculaire naturellement liée à l'âge et une diminution de cette masse musculaire également retrouvée chez ces personnes.

Si chez ces personnes à "risque musculaire", se manifeste en plus une baisse de vigilance sous BZD, cela risque de ne pas les aider, voire entraîner des chutes, et particulièrement chez les PA.

Enfin cela est une raison supplémentaire de se contenter de prendre la plus petite dose possible sur la durée la plus courte possible, en d'autres mots de se limiter au strict nécessaire.

Or dans notre dernier item, on peut constater que parmi l'ensemble de ces personnes : Seules 31,2 % (5/16) ont été mises au courant du risque de baisse de vigilance et seulement 18,7 % (3/16) au courant de la notion/de l'importance de ne prendre que le strict nécessaire.

Enfin, chez la PA souffrant de troubles musculaires, elle n'a été mise au courant ni de l'une ni de l'autre de ces deux informations.

Il semble donc évident mais aussi tout à fait justifié et nécessaire d'améliorer la transmission d'information à nos patient, car parfois cela peut paraître redondant et bénin, mais chez certaines personnes, il est vite fait d'associer plusieurs facteurs de risque (âge, ATCD de faiblesse musculaire, manifestation d'EI d'hypotonie musculaire avec le nouveau traitement par BZD, baisse de vigilance, doses systématiquement prises au maximum des posologies autorisées par le médecin ... ), ce qui peut avoir de nombreuses conséquences pouvant par la suite altérer la qualité de vie de nos patients, avec notamment le risque de chute et de fracture. (risque d'alitement parfois très long et mal vécu par les patients : baisse de la qualité de vie)

### **III.E.4.f Benzodiazépines et syndrome d'apnée du sommeil**

Nous relevons tout de même au sein de notre population 1,8 % des cas qui ont un syndrome d'apnée du sommeil. Ici, ce cas particulier est bien plus alarmant car cela fait partie des CI absolues des BZD.

Notons qu'en plus de cette étude, j'ai également eu un autre cas de cet ordre lorsque je travaillais à Pagny sur Moselle. Tout ceci pour dire que ce n'est malheureusement pas inexistant comme cas de figure.

### **III.E.4.g Benzodiazépines et asthénie et zoom chez les PA**

Dans cette étude, 21,82 % (12) ont répondu souffrir d'asthénie. Encore une fois à mettre en lien avec le risque de baisse de vigilance et le risque de sommeil moins réparateur possible avec les BZD. Parmi ces personnes, 25 % sont des PA

Parmi l'ensemble de ces personnes "asthéniques" seul 25 % (3/12) ont été mises au courant de ne prendre que le strict nécessaire.

De plus, elles déclarent de nouveau souffrir de fatigue / baisse d'énergie comme EI dans 58,3 % (7/12) des cas. Certes, on peut se demander si cela est vraiment lié au traitement ou à l'état précédent qu'elles avaient déclaré comme ATCD. Cependant, cela peut altérer considérablement la qualité de vie de ces sujets, chez qui des alternatives thérapeutiques auraient pu encore une fois, comme pour tous les cas vus précédemment, s'avérer aussi efficaces et intéressantes, tout en étant bien tolérées.

Parmi elles, seul 28,6 % (2/7) ont été informées du besoin de se limiter au minimum nécessaire en terme de posologie.

Ce faible taux de transmission d'information à ces sujets pourrait tout de même limiter chez certaines personnes, l'aggravation ou l'apparition d'asthénie, ce qui aurait pour avantage indéniable de ne pas altérer ou aggraver leur qualité de vie.

### **III.E.4.h Benzodiazépines et dépressions**

Dans 49,1 % (27) des cas, les personnes ont une dépression avant l'instauration du traitement par BZD. Or cela est à surveiller lorsque l'on place un patient sous BZD, en effet, il est recommandé de s'assurer que ces personnes soient bien stabilisées vis à vis de leur dépression au vu du risque de

passage à l'acte suicidaire avec les BZD. Parmi ces personnes, nous avons 7,4% de PA chez qui la surveillance reste toujours encore plus importante.

Chez ces personnes, les risques liés à l'arrêt brutal du traitement par BZD peut paraître plus inquiétant encore, or seul 40,7 % (11/27) de ces personnes ont été mises au courant vis à vis de cela au sein de leur parcours de soins et de prise en charge.

De plus seulement 37 % (10/27) ont été mis au courant du risque de baisse de vigilance chez ces personnes qui y sont déjà exposées en raison de leur(s) traitement(s) ATD.

### **III.E.5. Habitudes de vie**

#### **III.E.5.a Benzodiazépines et conduite automobile et zoom chez les PA**

58,2 % (32) de nos sujets déclarent prendre régulièrement la voiture dans la journée.

Nous allons nous intéresser de plus près à cette sous-population en considérant le risque de baisse de vigilance qui peut très clairement altérer les capacités de conduite comme vu précédemment. Et nous allons pour cela voir parmi cette sous catégorie ceux qui sont plus susceptibles que d'autres de présenter des problèmes de conduite et qui pourraient donc venir s'ajouter au risque d'EI de baisse de vigilance. En d'autres mots, nous nous sommes concentré sur certaines sous-populations, qui ont été définies en fonction de facteurs de risques supplémentaires par rapport à la population normale, les rendant donc plus susceptibles au risque de conduite automobile et d'autant plus si des EI de baisse de vigilance se manifestent.

Comme nous l'avons énoncé précédemment les PA et les femmes sont plus sensibles aux effets que provoquent les BZD sur l'altération de l'état de conscience (EDL de l'ANSM). Il en est de même chez les consommateurs réguliers et/ou occasionnels d'alcool, chez l'IR et enfin chez les personnes prenant déjà d'autre(s) médicament(s) également susceptible(s) d'abaisser la vigilance, en plus du même risque possible sous BZD.

Enfin nous analyserons cela au regard des informations fournies par les PDS quant aux risques liés à la conduite, et qui ont encore plus de raison d'être, étant donnée que ces 5 sous catégories sont encore plus à risque vis à vis de la conduite automobile.

Tout ceci afin de bien se rendre compte de l'importance, d'une part de ne pas banaliser ces traitements, de bien s'assurer de la bonne transmission d'un maximum d'informations, notamment sur la non nécessité de prendre systématiquement les doses maximum prescrites mais d'adapter en fonction du besoin afin d'être le moins sujet possible aux EI qui sont doses-dépendants, et donc également de surveiller une éventuelle apparition de baisse de vigilance.

### **III.E.5.a.a Chez les PA**

#### **III.E.5.a.a.i Données chiffrées**

Comme vu précédemment, les PA sont plus sensibles aux éventuels EI :  
Nous avons donc ici 4 PA ce qui représente 12,5 %. Une valeur à prendre avec beaucoup de recul étant donné la taille relativement faible de cette sous population que sont les PA dans notre étude.

Attention, donc de bien les informer sur les risques liés à ces molécules, à la conduite automobile et ce au regard de leur âge et susceptibilité.

#### **III.E.5.a.a.ii Niveau de transmission d'information par les PDS**

Or force est de constater que chez ces personnes, seulement une déclare avoir été mise au courant de risque de baisse de vigilance et de l'importance de se limiter au strict nécessaire.

#### **III.E.5.a.a.iii Analyse**

Un niveau d'information qui reste insuffisant face aux risques liés à la fois à la molécule, à la sensibilité particulière du sujet, et ceci au regard de ces habitudes de vie qui le pousse à prendre régulièrement la voiture dans la journée.

### **III.E.5.a.b Chez les consommateurs réguliers et/ou occasionnels d'alcool**

#### **III.E.5.a.b.i Données chiffrées**

Regardons ce qu'il en est chez les personnes qui consomment régulièrement et/ou occasionnellement de l'alcool.

22 personnes sont dans ce cas de figure soit 68,7 %, or on l'a vu, l'alcool peut décupler les effets de BZD et donc de leurs EI entraînant alors une altération encore plus grande des capacités de conduite et ce surtout si des effets de baisse de vigilance se manifestent. (risque multiplié par 8 si BZD + alcool sur le risque automobile vu dans EDL de l'ANSM).

#### **III.E.5.a.b.ii Niveau de transmission d'information par les PDS**

Chez ces 22 personnes :

9 soit 40,9 % n'ont été averties ni du risque de baisse de vigilance notamment avec l'alcool, ni du besoin de ne prendre que le strict nécessaire.

6 soit 27,3 % ont été mises au courant vis à vis du risque de baisse de vigilance notamment avec l'alcool.

2 soit 9,1 % ont été averties du besoin de ne prendre que le strict nécessaire.

et 5 soit 22,7 % ont reçu ces deux informations.

### **III.E.5.a.b.iii Analyse**

Un petit quart a donc reçu les deux informations utiles au vu de ces habitudes de vie (conduite automobile et consommation d'alcool) et de son traitement.

Un autre quart sur, au moins le risque lié à la baisse de vigilance.

Mais deux cinquièmes des personnes n'a reçu aucune information à ce niveau ce qui reste encore trop.

Encore une fois, cela nous donne des voies d'amélioration quant à la prise en charge des patients sous BZD, car il est vite fait d'associer plusieurs FDR face à la conduite automobile (consommation d'alcool, EI de baisse de vigilance sous BZD, ... )

### **III.E.5.a.c Chez les insuffisants rénaux**

#### **III.E.5.a.c.i Données chiffrées**

Attention, parmi les 2 personnes (6,6%) insuffisant rénal, car bien sûr leur capacité d'élimination des BZD est diminuée, augmentant le temps d'action des molécules dans leur organisme et donc forcément la possibilité d'altération de la vigilance. Or ce sont toutes les deux des femmes, et on l'a vu, elles sont plus sensibles aux effets des BZD sur la conduite automobile ce qui vient s'ajouter à leur IR.

#### **III.E.5.a.c.ii Niveau de transmission d'information par les PDS**

Chez ces deux personnes :  
seule une a été avertie du risque de baisse de vigilance.

#### **III.E.5.a.c.iii Analyse**

Un niveau de transmission d'informations tout à fait à propos qui atteint pourtant à peine les 50 %, si l'on compte comme comptant pour un, la transmission d'une seule des informations à une seule dame, mais si l'on prend en compte la nécessité de transmettre les deux informations vues jusqu'ici, alors cela descend à 25 % car sur deux dames, soit 4 informations à transmettre au total

seule une a été transmise. Bien qu'ici vu la petitesse de notre échantillon, nous nous garderons bien de tirer quelque conclusion que ce soit.

### **III.E.5.a.d Chez les femmes**

#### **III.E.5.a.d.i Données chiffrées**

Chez les femmes, sexe plus sensible aux effets des BZD sur les capacités de conduite, 56,2 % soit 18 femmes prennent régulièrement la voiture dans la journée, donc à prendre en compte. Parmi elles, 10 consomment en plus de l'alcool, 6 ont d'autre(s) médicament(s) abaissant la vigilance et 3 consomment de l'alcool et ont en plus un(des) traitement(s) abaissant la vigilance.

#### **III.E.5.a.d.ii Niveau de transmission d'informations par les PDS**

Parmi l'ensemble de ces 18 femmes :

9 femmes soit 50 % ont été averties sur le risque de baisse de vigilance, notamment avec l'alcool, possible avec ce traitement

3 femmes soit 16,7% ont été averties sur le besoin de ne prendre que la dose minimum efficace.

#### **III.E.5.a.d.iii Analyse**

Encore une fois, un taux de transmission d'informations insuffisant, et ne dépassant jamais les 50 %, alors que cela fait partie de notre rôle de PDS.

D'autant plus que pour cette question, on demandait aux patients si un professionnel les avait avertis sur ces informations, or dans leur parcours de soin, les patients sont le plus souvent amenés à rencontrer plusieurs PDS , infirmier(e)s, médecin, pharmacien(ne) ...

Voyons cela donc comme une mise en garde mais également comme une voie sur laquelle nous pouvons nous améliorer.

### **III.E.5.a.e Personnes prenant d'autre(s) médicament(s) susceptible(s) d'abaisser la vigilance**

#### **III.E.5.a.e.i Données chiffrées**

Nous avons 43,7 % (14) de ces personnes qui prennent un autre(s) traitement(s) susceptible(s) d'abaisser la vigilance.

### **III.E.5.a.e.ii Niveau de transmission d'informations par les PDS**

Ici seulement 6 personnes soit 42,9 % ont été averties de ce risque avec les BZD.  
Et seulement 2 soit 14,3 % sur le besoin de ne prendre que le strict nécessaire.

### **III.E.5.a.e.iii Analyse**

Encore une fois, la transmission d'information reste insuffisante, d'autant plus qu'il s'agit pour plusieurs raisons de personnes plus susceptibles d'être victimes de baisse de vigilance, et ce dans des proportions plus importantes.

### **III.E.5.b Benzodiazépines et utilisateur / manipulateur de machine sur leur lieu de travail**

#### **III.E.5.b.a Données chiffrées**

Nous avons ici 5,4 % de personnes qui sont des utilisateurs / manipulateurs de machine.

#### **III.E.5.b.b Niveau de transmission d'informations par les PDS**

Pour l'une de ces trois personnes, on lui a mentionné le besoin de se limiter au strict nécessaire et informé sur le risque de baisse de vigilance.

Pour une d'entre elles, on lui a parlé du besoin de ne prendre que le strict nécessaire en terme de doses et de durée de traitement.

Et pour la troisième personne, ni l'une ni l'autre de ces deux informations ne lui ont été transmises.

#### **III.E.5.b.c Analyse**

Encore une fois, au vu de la petitesse de cet échantillon, nous nous garderons bien de faire quelque conclusion que ce soit.

### **III.E.5.c Benzodiazépines et alcool**

#### **III.E.5.c.a Données chiffrées**

Nous avons ici 54,55 % (31 personnes) de consommateurs occasionnels et/ou réguliers d'alcool dont 16 consommant en plus un/des autre(s) traitement(s) susceptible(s) d'abaisser la vigilance.

#### **III.E.5.c.b Niveau de transmission d'informations par les PDS**

Parmi ces 31 personnes consommant de l'alcool :

Seules 15 personnes soit 48,4 % ont été averties du risque de baisse de vigilance pouvant notamment être augmentée avec la prise concomitante d'alcool.

Et seules 10 personnes soit 32,3 % ont été averties du besoin de ne prendre que le strict nécessaire.

### **III.E.5.c.c Analyse**

Niveau de transmission toujours insuffisant à l'image de ce que l'on a vu jusque là.

Et encore une fois lorsqu'on prend dans chaque catégorie les personnes qui cumulent plusieurs facteurs de risque, justifiant d'être encore plus strict sur la nécessité de transmettre ces informations, le niveau de cette information reste encore trop faible, pour ces sujets d'autant plus à risque.

### **III.E.5.d Benzodiazépines et autre traitement sédatif**

#### **III.E.5.d.a Données chiffrées**

Nous avons 54,5 % de personnes (30) qui déclarent prendre d'autres médicaments abaissant la vigilance, dont 9,7 % de personnes âgées (3), sous-population encore une fois plus sensible.

#### **III.E.5.d.b Niveau de transmission d'informations par les PDS**

Parmi ces personnes :

11/30 soit 36,7 % ont été mises au courant du risque de baisse de la vigilance sous BZD.

8/30 soit 26,7 % ont été mises au courant du besoin de ne se limiter qu'au strict nécessaire.

et seulement une a été mise au courant à la fois de l'une et de l'autre recommandation, soit 3,3 %.

#### **III.E.5.d.c Analyse**

Une fois de plus les conseils d'utilisation sont bien souvent insuffisamment transmis, certes les bilans ne sont jamais catastrophiques mais cela n'est pas à la hauteur de notre rôle.

D'autant plus que les institutions de santé invitent depuis un certain temps, les PDS à informer les patients sous BZD à tous les niveaux dont ce genre de recommandations et précautions d'emploi. Dont l'un des nombreux buts et de débanaliser quelque peu cette classe thérapeutique auprès du grand public.

### **III.E.6. Durée de traitement**

Dans cette étude, nous avons des durées de traitement qui vont de 3 jours à 360 mois (30 ans). Avec une moyenne pour l'ensemble de nos 55 valeurs, de 38,46 mois soit environ 3 ans et 2 mois et demi.

A l'évidence nous sommes bien loin des durées de traitement recommandées, et également bien loin des durées de traitement maximales recommandées.

### **III.E.6.a Pour l'ensemble des BZD**

La moyenne est de 38,46 mois, la médiane de 28 mois, et un quartile de 14 mois. avec :

5 traitements inférieurs ou égaux à 1 mois

13 traitements inférieurs ou égaux à 3 mois

29 traitements supérieurs à 1 an

12 traitements supérieurs ou égaux à 5 ans

6 traitements supérieurs ou égaux à 10 ans

Ce qui nous apprend que nous avons tout de même la moitié des patients sous traitement depuis au moins 28 mois soit environ 2 ans et 4 mois.

Et moins d'un quart des personnes sous traitement depuis moins d'un an.

Encore une fois, ces valeurs sont quelques peu inquiétantes au vu des recommandations d'utilisation mises en place depuis longtemps et régulièrement rappelées par les autorités de santé.

### **III.E.6.b Pour ce qu'il en est dans chaque groupe, pour les hypnotiques**

Nous avons dans un premier temps des valeurs allant de 3 jours à 240 mois, avec une moyenne de 37,15 mois soit environ 3 ans et 1 mois de traitement, pour des recommandations qui préconisent 4 semaines de traitement en comptant la période d'arrêt progressif. La médiane est de 9, la valeur la plus fréquente est de 2 mois, et un quartile de 3 mois.

Dans notre échantillon, seule une personne a un traitement de moins d'un mois, et donc 16 personnes avec des durées de traitement non conformes aux recommandations.

Si l'on étend la période à 3 mois de traitement, une fois de plus le nombre de sujets est limité à seulement 5 personnes.

9 personnes sont sous traitement depuis au moins un an.

Une personne a un traitement depuis au moins 10 ans et une autre depuis au moins 20 ans, des durées bien trop élevées au vu de tout ce que l'on a pu voir quant aux modalités d'utilisation de ce genre de traitement.

De plus, la moitié des sujets ont un traitement depuis au moins 9 mois et seulement un quart de moins de 3 mois.

Une fois de plus cela montre à quel point, il y a un point d'honneur à mettre quant au respect des durées de traitement qui sont bien trop importantes au regard des recommandations mises en place depuis des dizaines d'années.

### **III.E.6.c Pour ce qu'il en est des anxiolytiques**

Les valeurs s'étendent de 3 jours à 360 mois avec une moyenne de 39,05 mois soit environ 3 ans et 3 mois, avec une médiane de 18,5 mois c'est à dire que plus de la moitié des personnes sont sous traitement depuis au moins 18,5 mois, et seulement un quart des personnes sous BZD depuis moins de 9 mois (quartile). Parmi ces personnes, seules 8 ont une durée de traitement conforme aux textes. Nous avons 20 témoins qui ont un traitements depuis plus d'un an.

Pour les durées particulièrement longues, nous avons 7 personnes sous BZD depuis au moins 5 ans dont 4 dépassant les 10 ans de traitement.

### **III.E.6.d Chez les PA populations plus sensibles que les autres**

3 patients sont sous anxiolytiques depuis respectivement 6, 66 et 120 mois, soit pas une seule durée conforme aux recommandations et deux tiers sous traitement depuis au moins 5 ans. Et 2 patients sous hypnotiques, avec des durées de 18 et 240 mois, une fois de plus non conformes aux recommandations, et pour l'ensemble des traitements d'au moins 1,5 ans, mais surtout une personne sous hypnotique depuis 20 ans. Bilan quelque peu alarmant chez cette tranche d'âge.

Jusqu'alors notre étude n'a jamais mise en évidence une telle divergence entre recommandations d'utilisation et pratique.

Ce bilan relativement alarmant est à nuancer au vu des biais de mon étude, à commencer par la petitesse de mon échantillon et aux biais de sélection. Toutefois, cela relève cette fois-ci une réelle différence par rapport à ce qui devrait être fait.

### **III.E.6.e Graphique durée de traitement et stratification par tranche d'âge**

On peut observer annexe 4, la répartition des différentes durées de traitement en fonction de l'âge des patients.

### **III.E.6.f Classe d'âge plus touchée par des traitements longs**

Pour les durées de traitement supérieures ou égales à 30 mois, on peut observer en annexe 5, les tranches d'âge les plus touchées par ces traitements longs.

Pour les durées de traitements particulièrement longues, c'est à dire supérieures à 30 mois, on voit que les personnes entre 59 ans et 72 ans sont majoritaires.

Mais si l'on regarde pour l'ensemble des données de mon étude, l'âge baisse beaucoup et tombe entre 20 et 29 ans. Cela s'explique certainement par un échantillon particulièrement jeune dans notre étude.

Cet échantillon assez jeune pourrait s'expliquer en partie par les méthodes de recueil des données qui se sont faites principalement sur internet et plus précisément sur des réseaux sociaux. En effet, si l'on regarde l'âge moyen des questionnaires remplis directement en pharmacie, nous obtenons un âge moyen de 51,33 ans contre un âge moyen de notre échantillon global de 43,03 ans et contre un âge moyen si l'on prend cette fois-ci uniquement les questionnaires remplis sur internet de 39,93 ans. Ce qui aurait tendance à confirmer que les méthodes de recueil des données nous ont amené vers un échantillon particulièrement jeune.

### **III.E.7. Indication**

Nous passerons brièvement sur cette partie, qui au vu des résultats ne soulève pas de grand intérêt d'étude. En effet, les indications recommandées dans les AMM. des médicaments correspondent aux réelles indications pour lesquelles elles sont prescrites ici dans notre échantillon.

On constate simplement que dans l'essentiel des cas, les traitements sont mis en place pour des traitements de stress, d'anxiété ... Ce qui est représentatif de nos résultats qui montraient une plus grande part d'anxiolytiques par rapport aux hypnotiques.

Pour les intitulés exacts énoncés par chaque patient, nous avons entre autre, :

13 cas d'anxiété dont un avec agoraphobie.

2 cas de nervosité

4 stress dû au travail

1 personne pour les moments difficiles expliquant donc qu'elle en prend de temps en temps.

2 stress simples

et un stress dû au départ en retraite.

2 pour angoisse

3 pour anxiété et troubles du sommeil

3 pour anxio-dépression

1 pour choc émotionnel

1 pour anxiété avec dépression et insomnie

2 pour trouble du sommeil mais l'une ne voulait pas de somnifère et l'autre n'a pas à proprement parlé de trouble du sommeil mais son divorce l'a fait énormément réfléchir le soir quand toute l'agitation de la journée retombe.

Un lié au stress dû aux études. Ici seul point intéressant car dans l'ensemble des documents parcourus, certains mentionnent, comme étant un mauvais exemple de prescription ou comme une prescription non justifiée, que de prescrire cela chez un étudiant en situation de stress, soulevant entre autre, le risque d'altération de l'état de conscience pendant les études voire les examens.

### **III.E.8. Habitudes de prescription en première intention**

#### **III.E.8.a Différences entre pratique de prescription et recommandations**

##### **III.E.8.a.a Habitudes de prescription en première intention**

Pour 60 % des patients, le médecin est parti en première intention sur des BZD

Dans 20 % des cas le médecin a d'abord conseillé des changements de mode de vie (ex : pratique de sport comme du yoga ou autre, mesures hygiéno-diététiques comme changer son alimentation, limiter sa consommation d'alcool et/ou de tabac, faire du sport régulièrement, des repas légers le soir, ....).

Pour 14,5 % le médecin est d'abord parti sur des traitements à base de phytothérapie (Euphytose, gélules de plante, infusion, ...).

Et pour 7,3 % des sujets, le médecin est d'abord parti sur des traitements à base d'homéopathie.

Malheureusement, aucune prescription d'aromathérapie, de sophrologie et/ou relaxation, de TCC, ni de soutien psychologique de toute nature que ce soit n'a été proposée.

##### **III.E.8.a.b Durée de traitement en fonction de la première intention de prescription**

Voyons ce qu'il en est en terme de durée de traitement en fonction de ce qui a été prescrit en première intention :

Lorsque le médecin prescrit dès le début des BZD, les durées de traitements vont de 1 à 360 mois avec une moyenne de 47,23 mois (pour un ensemble de 32 valeurs), valeur significativement supérieure à la moyenne pour l'ensemble des données qui était de 38,46 mois.

Lorsque le médecin part en première intention sur un traitement à base d'homéopathie, la durée moyenne de traitement est de 36,93 avec 4 valeurs qui s'étendent de 0,75 à 126 mois.

Pour les traitements initiés d'abord par de la phytothérapie, la durée moyenne de traitement est de 34,5 mois, pour un ensemble de 4 valeurs qui vont de 6 à 60 mois.

Pour les patients ayant déjà commencé par des MHD et un changement de leur mode de vie (pratique de sport conseil HD ) les durées de traitements qui vont de 0,1 à 72 mois pour un ensemble de 8 valeurs nous donnent une moyenne de 21,03 mois.

3 personnes déclarent avoir eu de leur médecin à la fois des conseils et MHD associés à de la phytothérapie : les durées de traitement allaient alors de 2 à 18 mois avec une moyenne de 9,3 mois de traitement.

Enfin un seul patient a reçu de son médecin en première intention à la fois une prescription de BZD et de phytothérapie, ce monsieur prend ce traitement depuis 60 mois.

Ce que nous pouvons constater ici, c'est que les traitements par BZD les plus courts sont ceux où le patient a d'abord été pris en charge grâce à de la phytothérapie et de MHD mais attention cette sous catégorie ne représente que 3 personnes de notre échantillon total, donc une fois de plus assez peu représentatif. Mais pour des sous catégories plus représentatives, nous avons les patients pris en charge dès la première intention par BZD, et ceux pris en charge par MHD. Et là, la différence est assez représentative, avec une durée de traitements en moyenne plus courte de 26,02 mois chez les patients pris en charge par MHD en première intention. Il est vrai que forcément chez ces patients, les traitements par BZD ont été retardés par une première prise en charge par MHD avant l'instauration des BZD, tout de même les durées de traitement sont nettement moins longues.

Enfin, pour les patients pris en charge par homéopathie ou phytothérapie, ils sont au nombre de 8, et ont une durée de traitement moyenne de 35,72 mois, soit encore une fois, inférieure de 11,55 mois par rapport aux patients traités sous BZD dès le début.

### **III.E.8.a.c Zoom chez la PA**

#### **III.E.8.a.c.i Prescription de première intention**

Pour l'ensemble de nos 5 PA, le médecin est parti à chaque fois en première intention sur des BZD.

#### **III.E.8.a.c.ii Durée de traitement**

Chez ces personnes on peut voir qu'au final, les durées de traitement vont de 6 à 240 mois avec une moyenne de 90 mois.

#### **III.E.8.b Zoom chez les personnes mises sous BZD dès la première intention**

Si l'on regarde de plus près les personnes à qui l'on a prescrit dès la première intention des BZD :

parmi elles 22 prenaient régulièrement la voiture dans la journée.

elles étaient 3 à manipuler des machines sur leur lieu de travail.

14 avaient déjà un traitement susceptible d'abaisser la vigilance

et 17 étaient consommateurs réguliers ou occasionnels d'alcool.

Ce qui nous donne des raisons supplémentaires de ne pas partir sur une prescription de BZD en première intention chez ces personnes, d'autant plus que les recommandations vont déjà dans ce sens, mais chez ces sujets cela semble encore plus évident de retarder autant que possible la prescription à base de BZD.

#### **III.E.8.c Mise en évidence de mauvaises habitudes de prescription en comparaison aux recommandations**

Malheureusement, on constate une proportion encore trop grande de prescription en première intention par BZD. Avec un taux encore trop faible de MDH dispensées en première intention. Il en est de même pour la phytothérapie et l'homéopathie. Et ce malgré les recommandations de prise en charge établies par les autorités de santé. Surtout que, si l'on regarde plus en détail, on s'aperçoit que chez certains de ces patients, il était encore plus justifié de ne pas partir en première intention sur des BZD.

### **III.E.9. Posologie**

A l'item "Cela m'arrive d'adapter (diminuer et/ou augmenter ) la posologie en fonction de mes besoins", ils sont 50,9 % (28) y avoir répondu.

Cela est en quelque sorte un point positif car c'est ce qui est recommandé, de n'utiliser que le strict nécessaire, c'est à dire d'adapter en fonction de ses besoins. Et l'on voit ici que la plupart des gens le font, environ trois quart des sujets. Il est à noter que nous y avons mis un point d'honneur à analyser régulièrement le taux de transmission de cette information chez nos sujets en fonction de plusieurs critères.

Après analyse, j'aurais une critique quant à cet item. En effet avec le recul, j'aurais juste dû préciser entre parenthèses 'diminuer' et pas 'augmenter ou diminuer', dans le sens de ne pas encourager une augmentation des doses sans avis médical, mais ce point reste encore discutable.

A l'item "J'ai déjà essayé de diminuer et/ou d'arrêter de moi-même", ils sont 30,9 % (17) à y avoir répondu.

Ici encore, cela semble être une bonne démarche en soit, d'essayer de reprendre le cours de la vie sans cette béquille, à nuancer tout de même au regard des risques d'un arrêt non progressif surtout pour des durées de traitement particulièrement longues. C'est une démarche qu'il me semble intéressante d'encourager chez nos patients mais avant tout et surtout d'accompagner pour qu'elle se fasse dans les meilleures conditions possibles, afin d'éviter toute reprise du traitement dans la foulée.

A l'item "J'ai essayé de diminuer et/ou d'arrêter de moi-même, MAIS je n'y suis pas parvenu ( quelque soit la raison : le traitement me convenait, je n'y arrive pas, les troubles reviennent .. )" ils sont 18,2 % (10) à y avoir répondu.

Voilà donc le problème que nous venons juste de soulever dans l'item au dessus. A savoir que malgré une bonne démarche en apparence, cela peut parfois être bien moins facile que prévu, d'où le rôle important d'accompagnement des PDS dans cette étape.

Nous avons ici toute notre place, dans l'accompagnement et la prise en charge de nos patients sous BZD afin de les aider au mieux à se défaire de ce genre de traitement lorsque cela est une démarche personnelle. Mais aussi dans l'importance de leur transmettre bon nombre d'informations nécessaires à ce niveau, car cette démarche peut parfois être bien difficile, et l'échec du patient dans sa réalisation peut être facteur de reprise, voire d'augmentation, éventuellement même de sentiments d'impuissance, allant jusqu'à l'abandon de vouloir réessayer. En effet face à un échec de cet ordre, les sentiments ressentis par nos patients peuvent être extrêmement nombreux et dépassent alors bien souvent notre champ de compétences en tant que pharmacien, un relais pourrait donc être

nécessaire, d'où l'importance d'agir en amont et en accord avec l'ensemble de nos compétences en tant que professionnel du médicament.

A l'item "Cela m'arrive de prendre des doses supérieures à celles initialement prescrites par le médecin, des jours où le moral est au plus bas par exemple, ou lors de sévère trouble du sommeil" 12,7 % (7) y ont répondu.

Malheureusement, nous avons ici tout de même presque un patient sur cinq qui prend des doses supérieures à celles prescrites par le médecin, pratiquant donc une sorte d'automédication. Ce qui en soit est loin d'être idéal. Surtout quand on sait que les durées de traitement sont déjà bien souvent dépassées allant parfois jusqu'à des années voire des dizaines d'années, cela peut même paraître quelque peu alarmant.

Se pose ici très clairement une notion de mésusage, d'abus, alors que depuis des années les autorités de santé tentent de limiter au maximum le niveau de consommation des BZD en France.

A l'item "J'ai déjà essayé d'arrêter brutalement, du jour au lendemain", ils sont 12,7 % (7) à y avoir répondu.

Ici on comprend toute l'importance de transmettre l'information de ne pas pratiquer ce genre de mesures.

Chez ces 7 personnes, 4 ont ensuite répondu à l'item "Suite à cet arrêt brutal, j'ai ressenti des signes de sevrage (sudation importante, malaise, mal-être, trouble du sommeil, trouble de l'humeur/du comportement ...)" soit 57,1 % des gens qui ont arrêté brutalement.

Ce qui est tout de même hautement significatif du risque de syndrome de sevrage chez les personnes qui procèdent à un arrêt non progressif, avec toutes les répercussions psychologiques que peut avoir à la fois cet échec, mais également la découverte de cet état de dépendance.

Attention ici à la petitesse de ce groupe qui ne rassemble que 7 personnes, et dont les conclusions sont à prendre avec beaucoup de précaution.

Et une personne qui avait seulement coché "suite à cet arrêt brutal, j'ai ressenti des signes de sevrage (sudation importante, malaise, mal-être, trouble du sommeil, trouble de l'humeur/du

comportement ...)". (Cette personne n'avait pas coché "j'ai déjà essayé d'arrêter brutalement, du jour au lendemain)"

Ce qui nous donne donc 9 % (5) de personnes ayant ressenti un syndrome de sevrage à la suite d'un arrêt brutal sur l'ensemble de notre échantillon.

Ici on soulève donc un problème déjà énoncé avant sous d'autres formes, puisqu'on se focalise sur un arrêt brutal, clairement énoncé dans les textes comme quelque chose à éviter, au vu des nombreux risques encourus. Et force est de constater que dans la majorité des cas, l'arrêt brutal se suit d'un tableau clinique de syndrome de sevrage.

D'où l'importance de bien transmettre au patient, l'information de ne pas pratiquer ce genre de mesure quelle que soit l'envie ou la nécessité d'arrêter. Information bien souvent trop peu transmise comme on a pu le constater jusqu'ici.

D'autant plus que, si cela se fait de manière progressive, il n'y aura pas de syndrome de sevrage à proprement parlé, mais on l'a vu, l'échec suite à cette démarche peut être des fois bien plus dur à prendre en charge et qui dépasserait alors notre champ de compétences, raison supplémentaire de bien agir en amont et ce en accord avec notre domaine de compétences.

### III.E.10. Effets indésirables

Cette partie a comme intérêt de rendre compte de la non innocuité de ces molécules. Elle se résumera en un tableau IV ci-dessous exposant en pourcentage les taux de chaque EI manifestés chez mes sujets, puis, dans un second tableau V, le pourcentage de manifestation de baisse de vigilance parmi certaine sous-population déjà à risque vis à vis d'autres facteurs.

Tableau IV : Pourcentage des manifestations d'une liste de douze EI chez nos patients.

E.I. :	Baisse de vigilance	Troubles de la mémoire	Amnésie (perte de mémoire)	Troubles de la concentration	Difficultés respiratoires.	Baisse d'énergie / Fatigue
Manifestation en %	34,5	41,8	15,5	40	3,6	43,6
E.I. :	Sensation de sommeil moins réparateur	Sensation de faire moins de rêves qu'avant.	J'ai fait ou failli faire une/des chute(s)	Autres : Augmentation de l'appétit	Autres : Nausées	Autres : Jambes lourdes

Manifestation en %	27,3	5,4	23,6	1,8	1,8	1,8
--------------------	------	-----	------	-----	-----	-----

Tableau V : Rapport de la manifestation de baisse de vigilance chez des sous-populations spécifique de notre échantillon.

EI	Manifestation	Chez les PA	Chez les conducteur de voiture	Chez les manipulateur de machine	Chez les consommateur d'alcool	Chez les femmes	Chez les personnes sous d'autres traitements abaissant la vigilance
Baisse de vigilance	19/55	2/5	11/32	1/3	12/31	13/39	11/30

Notons tout de même que parmi les gens qui présentent une baisse de vigilance depuis qu'ils sont sous BZD, cet EI risque d'altérer sérieusement leur qualité de vie en se cumulant avec d'autres facteurs responsables d'une baisse de vigilance ou des habitudes de vie non compatibles avec cette baisse de vigilance.

### III.E.11. Interprétation du patient de sa dépendance au traitement

Dans cette partie :

41,8 % de personnes (23) ont répondu « oui » à la question "diriez vous concernant votre traitement qu'il vous serait difficile d'entamer une démarche d'arrêt progressif si on vous en parlait".

Ici, cela donne un certain aperçu de la vision qu'ont les patient vis à vis de leur traitement. En effet bien que nous leur parlons d'arrêt progressif, ils sont un peu plus d'un cinquième à considérer que cela serait effectivement 'difficile' pour eux d'entamer une démarche d'arrêt.

Cela rend compte d'un certain niveau de dépendance, tout du moins psychologique, montrant un certain attachement à leur traitement, leur rendant ainsi la tâche 'difficile' de s'en passer et de faire sans. Alors que rappelons-le, cela n'a pour vocation que de soulager pour pouvoir plus facilement prendre en charge les causes sous-jacentes des problèmes, de quelque nature que ce soit, ou tout du moins de pourvoir affronter de manière temporaire des moments compliqués de la vie.

Une notion importante est soulevée ici, celle d'un passage à un traitement chronique alors que cela n'a jamais été l'objectif d'une prise en charge par BZD.

Tout ceci est à mettre en relation avec les durées de traitement parfois excessivement longues retrouvées dans notre étude.

Dans 20 % des cas (11), les personnes participant à l'étude ont répondu « oui » à la question "diriez-vous concernant votre traitement que vous ressentiez une sensation de dépendance".

Cela rejoint le premier item mais ici la notion de dépendance est clairement énoncée, ce qui n'est pas à négliger. Et un patient sur 5 considère sans équivoque ressentir une sensation de dépendance. Or cela ne semble pas en total accord avec une prise en charge du patient qui se doit de préserver et d'apporter la meilleure qualité de vie possible. Et il se trouve que la dépendance peut parfois être très mal vécue chez certaines personnes, allant jusqu'à une certaine souffrance psychologique à l'image de toute autre source de dépendance à toute autre source de drogues.

Ce bilan peut sembler quelque peu attristant, pour nous PDS car c'est le cœur même de notre métier d'apporter la meilleure qualité de vie possible à chacun de nos patients, c'est en quelque sorte le propre de notre fibre professionnelle.

Dans 27,3 % des cas (15), les participants ont répondu « oui » à la question "diriez-vous concernant votre traitement que cela vous rassure d'en avoir en réserve au cas ou".

Ici les choses sont moins 'dommageables' dirons-nous, car la qualité de vie de nos patients n'est plus mise en cause. Toutefois, cela peut soulever quelques problèmes.

A savoir dans un premier temps, une certaine notion d'automédication, qui peut indirectement soulever aussi le problème de la banalisation de ces traitements. Pour ce qu'il en est de l'automédication, bien qu'il puisse tout à fait être compréhensible pour un patient de vouloir en garder en réserve pour les moments difficiles, et cela pourrait même paraître rassurant car on pourrait sous-entendre qu'il ne l'utilise qu'en cas de besoin, toutefois, si l'état pathologique de la personne s'altère, ou qu'il prend d'autres médicaments entre temps, aucun PDS ne pourra alors vérifier la bonne compatibilité avec l'état du patient et ses traitements.

De plus, en avoir en réserve peut quand même soulever une certaine notion de dépendance, car si l'on considère être rassuré d'en avoir, cela rejoint très légèrement la notion de dépendance.

Enfin, cela pose le problème de médicaments qui quittent le circuit habituel permettant son contrôle sur tous les points et qui légitiment la notion de monopole pharmaceutique, car ils ne sont plus destinés à une certaine posologie pour une certaine durée, mais deviennent alors accessibles dans le temps.

Il n'est alors pas totalement exclu de penser aux risques de dispensation à l'entourage, rejoignant la notion d'automédication et ses risques, mais également le risque de mésusage et de détournement voire de contre-façon si l'on veut aller plus loin.

Et pour finir cela, à mon sens, pourrait en quelque sorte augmenter les risques tel que l'empoisonnement chez des enfants car une fois de plus les traitements seraient stagnants dans le temps et non pris régulièrement pour un temps donné.

### **III.E.12. Transmission d'informations aux patients.**

Cet item permet d'avoir une certaine vision de la bonne ou non transmission d'informations aux patients. On constate donc que :

32,7 % des personnes déclarent avoir été informées que ce genre de traitement doit être utilisé le moins longtemps possible et à la dose la plus faible possible.

25,4 % des personnes déclarent avoir été informées qu'il ne fallait pas faire d'arrêt brutal surtout si cela fait longtemps que la personne en prenait.

36,4 % des personnes déclarent avoir été informées qu'en cas d'utilisation prolongée, il y avait un risque de dépendance.

Et enfin 40 % des personnes déclarent avoir été informées que le traitement pouvait entraîner une baisse de vigilance, qu'il fallait y faire attention, et éviter de l'associer à d'autres molécules abaissant la vigilance comme l'alcool par exemple.

Dans l'ensemble, le taux de transmission d'informations reste relativement faible, moins de 40 % au maximum pour les quatre items. D'autant plus que je le rappelle, la question mentionnait

l'information des patients par les PDS au sens large, et bien souvent les patients rencontrent au long de leur parcours de soin un ensemble assez varié et nombreux de PDS.

Seulement un quart des patients sont informés sur le risque lié à l'arrêt brutal. Cela est quelque peu regrettable car si notre patient entre dans une démarche d'arrêt, point extrêmement positif au vu de la trop grande consommation de ce genre de médicaments, un arrêt brutal pourrait être une raison de la reprise du traitement chez cette personne, suite aux nombreuses manifestations possibles, en plus d'un ressenti psychologique qui pourrait être difficile à vivre chez certains patients.

Il est important de souligner ici le rôle prépondérant des PDS pour faire entendre aux patients que ce genre de molécules ne traitent pas mais soulagent uniquement, que leurs effets s'estompent dans le temps à contrario de leurs effets indésirables, et que cela ne représente en d'autres termes qu'une sorte de béquille, qu'il faut savoir n'utiliser que lorsque nécessaire.

Il n'est donc pas nécessaire ni obligatoire de prendre systématiquement la posologie la plus forte autorisée et prescrite par le médecin mais d'adapter en fonction de ses besoins. Tout ça dans le but encore une fois de se limiter au strict nécessaire, sur la durée la plus courte possible.

La transmission d'information sur la baisse de vigilance et son risque d'association est la plus appliquée, mais ne représente que 40 %, ce qui reste encore bien insuffisant quand on sait les risques que cela peut engendrer notamment vis à vis de la conduite automobile et chez les PA

Le risque de dépendance est loin d'être négligeable, surtout lorsqu'on le compare dans notre étude aux durées de traitement retrouvées. Pourtant il ne fait pas encore l'objet d'une mise en garde suffisante par les PDS, ne représentant que 36,4 % des patients informés. Il est important encore une fois, que notre patient lorsqu'il sort de la chaîne de prise en charge, au sein de laquelle il a rencontré au moins 2 PDS (médecin et pharmacien), soit mis en garde par rapport à ce risque, en plus des autres.

Nous avons tous en tant que PDS pour unique désir et engagement, de prendre soin de nos patients de toutes les manières possibles qu'il nous est donné de le faire, et cela en fait partie. Car notre fibre professionnelle réside exactement en cela, n'avoir pour seul intérêt que celui que notre patient ait la meilleure qualité de vie possible.

Il reste cependant nécessaire d'interpréter ces résultats au regard des modalités de mon étude, et de ses éventuels biais (taille de population, biais de sélection, biais de mémoire, ... )

### **III.F Discussion**

#### **III.F.1. Sur la population**

##### **III.F.1.a Taille de l'échantillon**

La taille de mon échantillon est bien évidemment réduite par rapport à des études épidémiologiques ayant recours à des milliers de sujets pour leurs analyses. Mais la logistique et le temps ne me permettaient bien évidemment pas de réaliser une étude d'une telle envergure. Et les difficultés rencontrées pour recueillir l'ensemble de mes données ont été, en plus, un facteur limitant.

Cette première prise de recul, nous permet donc à la fois de bien se rendre compte que mon étude ne permet pas de tirer des conclusions définitives d'un point de vue purement épidémiologique. Et qu'il est donc important d'analyser ces résultats au regard de la taille de mon échantillon afin de ne pas faire l'erreur de tirer des conclusions trop hâtives.

Néanmoins cela permet tout de même fort heureusement d'avoir une certaine idée/image du climat de consommation des BZD à travers notamment l'œil du patient et son ressenti.

##### **III.F.1.b Sélection et biais de sélection**

La sélection de la très grande majorité de mes sujets s'est faite sur les réseaux sociaux (72,7%).

Cela présente le premier inconvénient d'exclure indirectement toute personne moins à l'aise avec ce genre de pratique et de manière générale moins adepte du monde d'internet ou ne disposant tout simplement pas des outils nécessaires pour avoir accès à ce questionnaire.

Il semble logique de supposer, et cela paraît être mise en évidence par l'âge moyen de mon échantillon, que le plus souvent les personnes d'un certain âge seront moins bien représentées par ce questionnaire, car le plus souvent moins en accord de par leur génération avec ce genre de pratiques.

De plus comme dit précédemment pour avoir accès à ce questionnaire, il faut faire partie de ces groupes de discussion, et donc être déjà dans une démarche de vouloir en parler, de vouloir partager à ce sujet, sûrement aussi une démarche qui pourrait être qualifiée de plus ou moins positive.

Enfin, ces mêmes personnes sont donc des sujets particulièrement compliants vis à vis de ce que l'on vient de dire juste au dessus, et ils auront donc peut être particulièrement des choses à dire à ce sujet. (Mon questionnaire oriente d'une certaine manière subjective la sélection des témoins, qui sont déjà dans une démarche particulière en faisant partie de groupes de discussion.)

### **III.F.1.c Type de population et provenance**

Nous avons à faire à une population adhérent à internet et aux réseaux sociaux, et plus particulièrement à des groupes de discussion sur ces thèmes spécifiques. Ce qui peut donner des données statistiques quelques peu biaisées quant à l'âge de mes témoins notamment.

### **III.F.2. Outils et méthode de recueil des données**

Toujours lié au méthode de recueil de données, à savoir les réseaux sociaux.

### **III.F.3. Raison du choix de répondre ou pas et influence personnelle**

Par les informations vues juste précédemment, nous avons peut-être tendance à avoir des témoins qui sont déjà bien engagés dans une démarche de discussion sur ces sujets, ce qui en fait des témoins particulièrement compliants.

Néanmoins, il subsiste très souvent ou tout du moins la plupart du temps, une certaine part de volonté de garder certaines informations pour soi afin de protéger toujours un peu sa vie privée.

Viens s'ajouter à ceci une possible culpabilité des patients de répondre à certaines questions comme la consommation d'alcool, la transmission ou non d'informations par les PDS, le fait de prendre des doses supérieures à ce que le médecin a prescrit, vouloir cacher également certaines choses comme l'utilisation de voiture alors que l'on consomme de l'alcool et/ou des BZD.

Bien sûr, cela est minimisé par l'anonymat mais c'est une information à garder à l'esprit lors de l'analyse des résultats. Certes de répondre comme cela, grâce à un questionnaire sur internet à distance fausse peut-être moins les données que de répondre en cabinet médical par exemple, mais je pense qu'il est toujours important de garder cela en tête quel que soit le moyen de recueil des données.

La relation que certains patients ont avec leur médecin peut également les influencer dans un sens comme dans l'autre.

En cas de mauvais rapport, la personne hésitera peut-être moins à donner des réponses qui pourraient lui sembler négatives voire aller dans ce sens volontairement, et au pire quelque peu exagérer.

Et en cas de bon rapport, on pourrait vouloir couvrir en quelque sorte d'éventuels manquements de son médecin, comme la non transmission d'informations, ou le fait d'être parti en première intention sur des BZD.

Ceci peut s'appliquer à l'ensemble des relations que la personne a entretenues avec tous les PDS qui ont fait partie de son parcours médical.

Un autre sentiment peut venir biaiser quelque peu les résultats. Il s'agirait d'une sorte de culpabilité, de faiblesse vis à vis du fait d'avoir réussi ou non à maintenir son arrêt en référence à l'item "j'ai essayé d'arrêter ou de diminuer mais je n'y suis pas parvenu".

Le sentiment de force ou de faiblesse quand il s'agit d'évoquer sa dépendance ou pas peut aussi, on l'imagine influencer les réponses. Ne pas avouer sa faiblesse/vulnérabilité vis à vis de cela, ou vouloir penser que cela n'est pas le cas, alors qu'au final il y a quand même un peu ces signes de dépendance, mais on ne veut pas l'avouer. (sorte de biais plus ou moins inconscient d'auto-interprétation, par exemple : interpréter avoir la capacité d'arrêter tout seul quand ils veulent, alors qu'en réalité les choses seraient bien différentes).

Ne pas savoir quelles sont les bonnes ou mauvaises réactions / adaptations face aux EI peut également venir influencer les réponses.

Tout ceci est très intéressant et dépasse tout autant mon domaine de compétences, mais il est juste important de garder cela à l'esprit. Nous ne pouvons évidemment pas anticiper dans quel sens et de quelle manière cela pourrait influencer nos résultats. Cependant, on peut néanmoins noter que des items à "caractère sensible", pourraient être plus biaisés que d'autres, car répondre à ces items peut être moins "facile" que pour les autres questions.

### **III.F.4. Biais de mémoire**

Ces biais peuvent être nombreux, et au vu des EI des BZD, peuvent être augmentés par rapport à un autre échantillon. Cela peut donc biaiser les réponses, d'autant plus lorsque les questions concernent des faits anciens.

Notons de manière non exhaustive, les biais de mémoire possibles :

quand il faut se rappeler de la première intention lors de la première consultation pour ce problème par le médecin.

lorsqu'il faut se rappeler de l'ensemble des EI que l'on a pu ressentir depuis le début du traitement.

quand on doit donner l'ensemble de nos ATCD, dont on ne connaît des fois même pas la liste entière.

et pour ce qui est de donner plus ou moins précisément la durée de son traitement ...

### **III.F.5. Biais d'interprétation**

Lorsqu'il s'agit pour le patient d'interpréter certaines de ses habitudes, réactions, attitudes etc...vis à vis de ses traitements, on peut facilement imaginer que cette 'interprétation viendra plus ou moins biaiser ces résultats.

On peu citer le fait d'interpréter ou non sa propre dépendance au traitement. Exemple même des items commençant par « diriez-vous que », cela fera forcément appel à l'interprétation du patient.

### **III.F.6. Biais de sélection**

Cette notion à déjà été traité dans la partie II.F.1.b.

### **III.F.7. Biais de taille d'échantillon**

Cette notion à déjà été traité dans la partie II.F.1.a.

## **IV Conclusion**

Aux yeux des autorités de santé, le niveau de consommation des BZD en France et la non conformité de leurs modalités d'utilisation au regard des recommandations pourtant mises en place depuis un certain temps représentent un véritable enjeu majeur de santé publique.

Bien que l'EDL de l'ANSM de 2017 mette en évidence un climat général qui aille en s'améliorant, il conclut tout de même en rappelant l'importance de tendre vers une utilisation plus raisonnée et surtout plus en adéquation avec les recommandations de l'ensemble des instances de santé.

A titre d'exemple, il conclut sans aucune équivoque que la consommation est en effet la plus basse depuis 2000 mais que dans le même temps, elle représente une part bien trop importante de la population.

Mon travail consistait donc à voir ce qu'il en était aujourd'hui, à travers notamment le regard que peuvent avoir les patients de leur traitement et ce grâce à un questionnaire qui leur a été proposé.

Nous avons entre autres, comme objectif de confirmer ou d'infirmer certaines hypothèses à l'origine de mon étude.

Pour rappel, celles-ci étaient de constater le niveau de respect des recommandations mises en place quant aux modalités d'utilisation de ces molécules, puis, de voir ce qu'il en était du niveau de la transmission des informations aux patients. La troisième ligne d'étude consistait à observer les habitudes de prescription en première intention chez nos patients, et enfin, de relever le niveau de manifestation des EI chez nos sujets afin de se rendre compte à quel point cela peut certaines fois altérer considérablement la qualité de vie de nos patients.

Tout d'abord, en lien avec les recommandations d'utilisation, la plus grande différence que l'on a pu constater, consiste en des durées de traitements particulièrement longues allant parfois jusqu'à plusieurs dizaines d'années. Pourtant, les durées d'utilisation recommandées normalement sont comprises entre 4 et 12 semaines, intégrant dans ce délai la période d'arrêt progressif.

Ensuite, cela nous a permis de mettre en lumière des personnes chez qui les FDR pouvaient finalement assez facilement se cumuler, ce qui nous donne toutes les raisons d'une part de ne pas

partir sur des BZD en première intention et d'autre part de bien délivrer chez ces patients un maximum d'informations, notamment les plus en lien avec leur(s) .F.D.R et habitudes de vie. Malheureusement force est de constater que chez ces personnes, le niveau de transmission d'informations reste insuffisant et les BZD ont été la première thérapie mise en place pour la plupart du temps.

Pour ce qu'il en est des prescriptions en première intention, on peut observer d'une part qu'elles ont bien souvent, et ce malgré les recommandations, recours aux BZD. D'autre part lorsque cela est le cas, les durées de traitement sont aussi les plus longues. Ce qui nous donne une fois de plus toutes les raisons d'insister sur l'importance d'avoir recours à ce genre de classe pharmacologique de la manière la plus raisonnée et raisonnable possible. Et ce notamment en appréhendant plus sérieusement l'ensemble des alternatives thérapeutiques qui sont d'ors et déjà disponibles depuis relativement longtemps.

Pour finir, cette étude a été une réelle prise de conscience par rapport à l'ensemble des EI que nos patients peuvent vivre au quotidien, allant de le "simple" céphalée, à des troubles bien plus préoccupants.

Pour ne citer que les plus représentatifs, nous pouvons relever en premier lieu la baisse de vigilance, qui peut être responsable dans certain cas d'une véritable altération des capacités de conduire, entraînant selon les données une part significative des accident de la route. Ce même effet indésirable est également dans une autre mesures responsable d'un taux également significatif de fractures chez des personnes prothétiques. Tout ceci entraînant bien évidemment une baisse de la qualité de vie chez ces sujets, pouvant alors être parfois restreint à une durée d'alitement considérable.

Je citerai en deuxième exemple celui de la pharmacodépendance. Phénomène le plus souvent accompagné d'un syndrome de sevrage, surtout lorsqu'un arrêt brutal a été entrepris - Point justifiant encore une fois la nécessité de transmettre à nos patients certaines informations indispensables à l'usage de cette classe thérapeutique, ce qui aurait pour effet dans un second temps de débanaliser ces molécules. Cette pharmacodépendance, comme je le disais peut être parfois vécue assez difficilement chez nos patients, avec un ensemble relativement complexe de phénomènes psychologiques qui dépassent alors notre champ de compétences. Non seulement nous serions dépassés par ce problème mais cela demanderait en plus de solliciter un énième PDS pour prendre en charge ce phénomène. Or, si cela est fait le plus conformément possible aux recommandations

d'utilisation et accompagné d'une délivrance au comptoir, pour laquelle nous prendrions le temps d'expliquer certaines choses, et de s'assurer de la bonne réception d'informations essentielles à l'usage de ces molécules, nous éviterions donc une part intéressante de cas de pharmacodépendance, et par la même une seconde prise en charge pour ce problème.

Tout ceci étant, les consciences continuent de se soulever à ce sujet. Et nous, Docteur ou futur Docteur en Pharmacie, avons tout à fait notre rôle à jouer dans ce domaine. En effet, en tant que dernier maillon de la chaîne, notre rôle est de s'assurer de la bonne transmission de l'ensemble des informations d'une part, et de rappeler certaines mesures et précautions d'emploi, tout en prenant le temps avec chacun de nos patients, ce qui aurait pour effet certain de débanaliser ces médicaments.

Nous pouvons tout a fait proposer, dans une second temps, en accord avec les prescriptions médicales, des alternatives qui offriraient ainsi la possibilité de réévaluer à la baisse avec leur médecin les prescriptions - posologie, fréquence de prise et durée de traitement – tout ceci afin d'assurer la meilleure qualité de vie possible à nos patients.

Je conclurai, avant de vous proposer une ouverture sur une liste non exhaustives des alternatives thérapeutiques qui existent et dont les effets ne sont plus à vérifier, en posant l'idée d'une éventuelle fiche technique qui pourrait être délivrée accompagnant chaque délivrance ou nouvelle prescription de BZD. Celle-ci dans l'idée, établie en relation avec l'ensemble des recommandations et informations existantes sur cette classe pharmacologique, serait mise à disposition par les autorités de santé, et appuierait encore plus la notion de "médicaments à risques" tout du moins de "médicaments non bénins".

## **V Ouverture de la thèse :**

Comment éviter et/ou retarder au maximum la prise de BZD quand cela est possible ?

Voici une liste non exhaustive des alternatives qui existent, qui semblent être assez mal utilisées bien que faisant pourtant partie pour certaines des recommandations de prescription en première intention, et qui pourraient faire l'objet d'un prochain travail de recherche.

### **V.A Allopathique**

En restant dans l'allopathie, nous avons comme autre anxiolytique possible :

L'Etifoxine qui présente l'avantage non négligeable de ne pas entraîner de risque de dépendance.

Et la Buspirone (Buspar®) ne présentant pas d'effet rebond ni d'effets délétères avec l'alcool, et a un moindre effet sédatif que celui lié aux BDZ. Et pour le moment, aucun phénomènes de dépendance et/ou syndrome de sevrage n'ont été mis en évidence dans les études.

Citons brièvement l'Atarax, qui bien que n'ayant pas d'AMM . pour ces indications, semble au vu des connaissances empiriques être intéressant dans la prise en charge des troubles anxieux tout en ne présentant pas de problèmes de dépendance. (DURAND et LE JEUNNE, 2014) (TALBERT et WILLOQUET et GERVAIS, 2015) (THERIAQUE, 2019)

### **V.B Mélatonine**

La mélatonine, peut également être une alternative à envisager, sur des traitements courts, et ne présente pas non plus d'effet de dépendance. Elle se présente sous la forme de spécialité conseil mais également sous la forme de médicament avec AMM. bien que non remboursée. (DUMUR et CSAJKA et PAVEC et al. , 2018)

### **V.C Parmi les alternatives remboursées**

Nous avons aussi l'homéopathie. Bien que non prouvés scientifiquement, certains patients se disent soulagés sous homéopathie donc si cela peut soulager certains patients alors pourquoi ne pas

se tourner vers ces alternatives, si cela peut en plus retarder et/ou diminuer ou même shunter totalement la prescription de BZD alors nous aurons tout gagné.

## **V.D Les Mesures hygiéno-diététiques**

L'ensemble des MHD et conseils sur le mode de vie à adopter permettent incontestablement de soulager certains troubles. Ces mesures font partie de recommandations officielles pour la prise en charge des troubles du sommeil entre autres. Elles sont en outre à la portée de tout le monde et facilement accessibles pour tous sur le site du Ministère des solidarités et de la santé. (Ministère des Solidarités et de la Santé, 2016)

## **V.E Les thérapies Cognitivo-Comportementales**

Toujours présentes dans les recommandations de prise en charge de ces patients. La prescription en première intention, devant la mise en place de traitement sous BZD, d'une TCC, est une alternative dont l'efficacité n'est plus à prouver bien que très peu développée et utilisée en France.(COTTRAUX J., 2006) (Psycom, 2018) (HOFMAN et ASNAANI et J.J. VONK. Et al. , 2012) (Harvard Health Publishing, 2014)

## **V.F Phytothérapie**

Notons que longtemps utilisée, son déremboursement a freiné quelque peu son utilisation pourtant fort intéressante. On peut prendre pour exemple l'Allemagne qui est un des pays d'Europe où la consommation de psychotrope est parmi les plus faibles et où la phytothérapie est le mieux remboursée.

Avec un ensemble de plantes présentant un intérêt médical cité dans la pharmacopée française et européenne et on peut même citer l'aubépine, qui est vendue comme un médicament avec une AMM. A titre informatif, on retrouve le Tilleul, la Verveine, la Mélisse, la Passiflore, la Valériane. Celles-ci seraient considérées selon certaines études comme des alternatives efficaces et plus adaptées aux personnes âgées. (DUMUR et CSAJKA et PAVEC et al. , 2018) (ANSM, 2015) (SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'ETHNOPHARMACOLOGIE, 2016) (ANSM, 2016) (ANSM, 2012) (CNOP, 2014)

## **V.G Techniques de relaxation et de méditation**

Continuons en remontant jusqu'aux années 1970 ou d'ors et déjà la méditation (efficace pour favoriser l'endormissement) et d'autres techniques de réduction du stress étaient étudiées comme

traitements possibles contre l'anxiété. Parmi celles-ci, on notera notamment le cas du yoga qui a fait l'objet de plusieurs études, et qui induirait de nombreux effets bénéfiques sur le stress et autres manifestations anxieuses. (PLATT et WHITBURN et PLATT-KOCH et al. , 2016) ( Harvard Health Publishing, 2009) (THIRTHALLI et NAVEEN et RAO et al. , 2013) (ZIVDAR et ZIVDAR, 2014)

## **V.H Les cliniques du sommeil**

Existent aussi des cliniques du sommeil, où les patients suivent un programme de rééducation et réadaptation de leur sommeil, ce sont les "stages de sommeil". (LOUIS, 2012)

## **V.I Autres**

Citons pour finir brièvement certaines autres approches, qu'il ne faudrait pas négliger ; si elles permettent de soulager certains patients, objectif qui nous intéresse, elles présentent a fortiori l'avantage d'être sans EI et risques. A savoir, la musicothérapie, la balnéothérapie, le soutien psychologique et les groupes de discussion.

## **V.J Conclusion**

On peut donc, aisément constater que les possibilités d'alternatives pour la prise en charge des indications dont font l'objet la quasi totalité des BZD, sont nombreuses et variées.

Que certaines d'entre elles font déjà partie depuis quelque temps des recommandations de prise en charge avant l'instauration de traitement par BZD et que d'autres mériteraient de plus amples recherches car ce sont des voies pleines de promesses et de potentiels. Cet avenir prometteur, tendra, on peut l'espérer, à limiter et/ou retarder d'une manière significative la prescription de BZD lorsque cela est possible.

## VI Bibliographie

1. ONISEP (Office Nationale d'information Sur les Enseignements et les Professions). Les troubles psychiques, disponible sur : <http://www.onisep.fr/Formation-et-handicap/Mieux-vivre-sa-scolarite/Par-type-de-handicap/Scolarite-et-troubles-psychiques/Definition-du-trouble-psychique> (page consultée le 16/09/2018)
2. Psycom. Médicaments psychotropes, disponible sur : [http://www.psycom.org/Soins-accompagnements-et-entraide/Medicaments-psychotropes/Medicaments-psychotropes/\(language\)/fre-FR](http://www.psycom.org/Soins-accompagnements-et-entraide/Medicaments-psychotropes/Medicaments-psychotropes/(language)/fre-FR) (page consultée le 24/10/2018)
3. ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Classement des stupéfiants et des psychotropes au niveau international, disponible sur : [file:///C:/Users/Utilisateur/Downloads/Classement-stup-psychotropes-avril2013%20\(2\)%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/Utilisateur/Downloads/Classement-stup-psychotropes-avril2013%20(2)%20(1).pdf) (page consultée le 16/09/2018)
4. OFDT (Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies) Synthèse thématique : médicaments psychotropes, disponible sur : <https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/medicaments-psychotropes/#conso> (page consultée le 29/09/2018)
5. WICK JY. The history of benzodiazepines. [en ligne]. In : University of Connecticut School of Pharmacy, Storrs, Connecticut Arlington, Virginia. Site disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24007886> (page consultée le 06/01/2019).
6. Benzodiazepine Information Coalition. A brief history of benzodiazepines, disponible sur : <https://www.benzoinfo.com/2017/12/13/a-brief-history-of-benzodiazepines/> (page consultée le 06/01/2019)
7. WORLD BENZODIAZEPINE AWARENESS DAY. HISTORY OF BENZOZIAZEPINES, disponible sur : <http://w-bad.org/benzohistory/> (page consultée le 15/01/2019)
8. Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies. Les Benzodiazépines, disponible sur : <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/benzodiazepine/fr> (page consultée le 13/10/2018)
9. LE MARGUERESSE L. Évaluation du bon usage des benzodiazépines et apparentés aux centres de détention de Toul et Ecrouves : Réalisation d'une évaluation des pratiques professionnelles et d'un guide de bon usage interne. Thèse en pharmacie. Nancy : Université de Lorraine, 2016, 153p

10. DURAND V. et LE JEUNNE C., DOROSZ - GUIDE PRATIQUE DES MEDICAMENTS, 33ième édition, MALOINE Ed. Paris France, 2014, 1908p.
11. GERVAIS R. et TALBERT M. et WILLOQUET G. Guide Pharmaco Clinique, 4ième édition, Le Moniteur des pharmacies Ed. Paris France, 2015, 1729 p.
12. THERIAQUE, Recherche par Classe pharmacothérapeutique ou chimique Thériaque, disponible sur : [http://www.theriaque.org/apps/recherche/rch\\_simple.php#](http://www.theriaque.org/apps/recherche/rch_simple.php#) (page consultée le 10/12/2018)
13. Passeport santé. Xanax, lexomil... : que penser des benzodiazépines ?, disponible sur : <https://www.passeportsante.net/fr/Actualites/Dossiers/DossierComplexe.aspx?doc=que-penser-des-benzodiazepines> (page consultée le 04/09/2018)
14. DANNEBERG P. et WEBER K.H. CHEMICAL STRUCTURE AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF THE DIAZEPINES, disponible sur : <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1365-2125.1983.tb02295.x> (page consultée le 28/09/2018)
15. WIKIPEDIA the free Encyclopedia. Benzodiazepine, disponible sur : [https://en.wikipedia.org/wiki/Benzodiazepine#Common\\_types](https://en.wikipedia.org/wiki/Benzodiazepine#Common_types) (page consultée le 11/02/2019)
16. U.S. National Library of Medicine. Benzodiazepine, disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Benzodiazepine> (page consultée le 10/01/2019)
17. NCBI (The National Center for Biotechnology Information). Benzodiazepin research, disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pccompound?term=%22benzodiazepin%22> (page consultée le 10/01/2019)
18. Site du Collège National de Pharmacologie Médicale. Benzodiazépines, disponible sur : <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/benzodiazepines> (page consultée le 06/12/2018)
19. TALLMAN JF. Molecular structure of benzodiazepine receptors, disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3003802> (page consultée le 28/09/2018)
20. ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). État des lieux en 2017 de la consommation des benzodiazépines, disponible sur : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etat-des-lieux-de-la-consommation-des-benzodiazepines-Point-d-Information> (page consultée le 14/01/2019)

21. Ministère des Solidarités et de la Santé. Le bon usage des benzodiazépines par les professionnels de santé, disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/bon-usage-par-les-professionnels/article/le-bon-usage-des-benzodiazepines-par-les-professionnels-de-sante> ( page consultée le 01/03/2019)
22. ALBENGRES E. PHARMACODÉPENDANCE, disponible sur : <https://www.universalis.fr/encyclopedie/pharmacodependance/> (page consultée le 28/02/2019)
23. ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). État des lieux en 2013 de la consommation des benzodiazépines, disponible sur : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etat-des-lieux-en-2013-de-la-consommation-des-benzodiazepines-en-France-Point-d-Information> (page consultée le 16/01/2019)
24. HAS (haute autorité de santé) Arrêt des BZD et médicaments apparentés : démarche du médecin traitant en ambulatoire, disponible sur : [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-06/fiche\\_memo\\_rapport\\_elaboration\\_arret\\_benzodiazepines\\_2015\\_06\\_17.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-06/fiche_memo_rapport_elaboration_arret_benzodiazepines_2015_06_17.pdf) (page consultée le 03/03/2019)
25. Legifrance.gouv.fr (Le service public de la diffusion du droit). Arrêté du 7 octobre 1991 fixant la liste des substances de la liste I des substances vénéneuses à propriétés hypnotique et/ou anxiolytique dont la durée de prescription est réduite, disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=LEGITEXT000020690355> (page consultée le 23/03/2019)
26. Ministère des Solidarités et de la Santé. Les benzodiazépines, disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/focus-medicaments/article/les-benzodiazepines> (page consultée le 01/03/2019)
27. AMELI (Assurance Maladie en ligne). BENZODIAZEPINES : Choix d'une benzodiazépine dans les troubles anxieux ou les troubles du sommeil chez le sujet de plus de 65 ans polyopathologique ou de plus de 75 ans, disponible sur : [https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/4960/document/choix-benzodiazepine\\_assurance-maladie.pdf](https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/4960/document/choix-benzodiazepine_assurance-maladie.pdf) (page consultée le 20/02/2019)
28. COTTRAUX J. Les thérapies comportementales et cognitives, disponible sur : [http://psyaanalyse.com/pdf/TCC%20MISE%20AU%20POINT%202006%20\(5%20Pages%20-%20168%20Ko\).pdf](http://psyaanalyse.com/pdf/TCC%20MISE%20AU%20POINT%202006%20(5%20Pages%20-%20168%20Ko).pdf) (page consultée le 05/03/2019)

29. Psycom. Thérapie comportementale et cognitive (TCC), disponible sur :  
<http://www.psycom.org/Soins-accompagnements-et-entraide/Therapies-Education-therapeutique-ETP/Therapie-comportementale-et-cognitive-TCC> (page consultée le 05/05/2019)
30. ASNAANI A. et FANG A. et HOFMAN S. et SAWYER A.T et J.J. VONKI. The Efficacy of Cognitive Behavioral Therapy: A Review of Meta-analyses, disponible sur :  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3584580/> (page consultée le 28/02/2019)
31. Harvard Health Publishing. Benzodiazepines (and the alternatives), disponible sur :  
[https://www.health.harvard.edu/mind-and-mood/benzodiazepines\\_and\\_the\\_alternatives](https://www.health.harvard.edu/mind-and-mood/benzodiazepines_and_the_alternatives) (page consultée le 28/02/2019)
32. CRETIGNIER T. et CSAJKA C. et DUMUR J. et GASPAR F. et LANG P.O. et MESSAOUDI S. et PAVEC O. Quelle alternative aux benzodiazépines, Z-pills et autres hypnotiques pour les personnes âgées ? : Mélatonine, valériane ou clométhiazole, disponible sur :  
<https://www.revmed.ch/RMS/2018/RMS-N-626/Quelle-alternative-aux-benzodiazepines-Z-pills-et-autres-hypnotiques-pour-les-personnes-agees-Melatonine-valeriane-ou-clomethiazole> (page consultée le 24/02/2019)
33. ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). Résumé des Caractéristiques du produit, disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=66593722&typedoc=R&ref=R0254037.htm> (page consultée le 10/01/2019)
34. SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'ETHNOPHARMACOLOGIE. LE jardin des plantes médicinales, disponible sur : <http://www.ethnopharmacologia.org/les-jardins-recollets/jardin-plantes-medicinales/b-les-plantes-utilisees-les-troubles-mineurs-du-sommeil-les-plantes-sedatives/> (page consultée le 15/03/2019 )
35. ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). Pharmacopée française, disponible sur : <https://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Pharmacopee-francaise-Plan-Preambule-index> (page consultée le 15/03/2019)
36. ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). Substances d'origine végétale, disponible sur : <https://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Pharmacopee-francaise-Substances-d-origine-vegetale> (page consultée le 15/03/2019)

37. CNOP (Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens. Les cahiers de l'Ordre national des pharmaciens LE PHARMACIEN ET LES PLANTES du CNOP, Cultivez votre expertise, disponible sur :  
[http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/160922/784724/version/1/file/CTOP005\\_WEB\\_OK.pdf](http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/160922/784724/version/1/file/CTOP005_WEB_OK.pdf) (page consultée le 17/03/2019)
38. PLATT L.M. et PLATT-KOCH A.G. et KOCH R.L. et WHITBURN A.L. Non pharmacological Alternatives to Benzodiazepine Drugs for the Treatment of Anxiety in Outpatient Populations: A Literature Review, disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27479478> (page consultée le 12/03/2019)
39. Harvard Health Publishing. Yoga for anxiety and depression, disponible sur :  
<https://www.health.harvard.edu/mind-and-mood/yoga-for-anxiety-and-depression> (page consultée le 27/02/2019)
40. CHRISTOPHER R. et GANGADHAR B.N. et NAVEEN G.H. et RAO M.G et THIRTHALLI J. et VARAMBALLY S. Cortisol and antidepressant effects of yoga, disponible sur :  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3768222/> (page consultée le 27/02/2019)
41. ZIVDAR B. et ZIVDAR Z. The effect of yoga exercise on secretion of cortisol in women disponible sur : <https://pdfs.semanticscholar.org/bd0a/b0293c24985330821a2a1922875fe86db313.pdf> (page consultée le 08/03/2019)
42. LOUIS J. Une action efficace contre l'insomnie : les stages de sommeil, disponible sur :  
<http://sommeil.univ-lyon1.fr/articles/cfes/sante/stages.php> (page consultée le 09/03/2019)

## VII Annexes :

Annexe 1 : Liste de l'ensemble des BZD commercialisées en France, avec leur nom de spécialité et DCI, leur indication ainsi que leur demi-vie. (ANSM, 2017)

**Tableau I : Benzodiazépines et apparentées actuellement commercialisées en France**

Substance active	Nom des spécialités commercialisées	Année de première AMM	Classe	Demi-vie (h)
<b>Anxiolytiques</b>				
Alprazolam	Xanax et génériques	1982	Anxiolytique	6-18
Bromazépam	Lexomil et génériques	1974	Anxiolytique	8-20
Clobazam	Urbanyl	1974	Anxiolytique	10-31
	Likozam	2016		
Clorazépate potassique	Tranxene	1974	Anxiolytique	2
Clotiazépam	Veratran	1982	Anxiolytique	4
Diazépam	Valium et génériques	1973	Anxiolytique	15-60
Ethyl loflazépate	Victan	1980	Anxiolytique	73-119
Lorazépam	Temesta et génériques	1977	Anxiolytique	9-20
Nitrazépam	Nordaz	1984	Anxiolytique	17-48
Oxazépam	Seresta et génériques	1968	Anxiolytique	4-11
Prazépam	Lysanxia et génériques	1975	Anxiolytique	1,3
<b>Hypnotiques</b>				
Estazolam	Nuctalon	1977	Hypnotique	10-31
Loprazolam	Havlane	1981	Hypnotique	3,3-14,8
Lormétazépam	Noctamide et génériques	1987	Hypnotique	10
Midazolam	Génériques	1986	Hypnotique	1-4
Nitrazépam	Mogadon	1965	Hypnotique	17-48
<b>Apparentés aux benzodiazépines</b>				
Zolpidem	Stilnox et génériques	1987	Hypnotique	0,7-3
Zopiclone	Imovane et génériques	1984	Hypnotique	5
<b>Anticonvulsivant</b>				
Clonazépam	Rivotril	1973	Antiépileptique	19-60
Midazolam	Buccolam	2011	Antiépileptique	1-4

Annexe 2 : Questionnaire papier.

I) Partie relative aux patients :

Monsieur      Madame      Ages : .....

Antécédents pathologiques :

Hypertension artérielle	Insuffisance Respiratoire	Insuffisance Hépatique
Insuffisance Rénale	Troubles du sommeil	Apnée du sommeil
Troubles musculaires	Faiblesse/Fatigue musculaire	Troubles de la mémoire
Dépression	Anxiété	Nervosité
Asthénie (fatigue profonde quotidienne)		Diabète

Habitudes de vie :

Prenez-vous régulièrement la voiture pendant la journée ?      oui      non

Êtes vous conducteur et/ou manipulateur de machine sur votre lieu de travail ?      oui      non

**Avez des traitements en cours ?**      oui      non

Si oui, il y a t-il des traitements pour la prise en charge d'une dépression ?      oui      non

**Pourriez vous les citer :**

Prenez-vous des médicaments qui abaissent la vigilance symbolisée par l'un des trois pictogrammes ci-contre ?      oui      non

**Pourriez-vous les citer**

Consommez vous occasionnellement et/ou régulièrement de l'alcool ?      oui      non  
(quelque soit la quantité)

II) Partie relative aux benzodiazépines :

Quel est le nom de votre traitement appartenant à cette classe pharmacologique : .....

Depuis quand prenez vous ce traitement : .....

Pour quelle indication prenez vous ce traitement : .....

Vous arrive-t-il d'adapter votre posologie en fonction de vos besoins ?      oui      non

(Augmenter et/ou diminuer)

Avez-vous déjà pris des doses supérieures à celles initialement prescrites par le médecin ?

oui      non

**Vous arrive-t-il de sauter des prises ?**      oui      non

**Vous arrive-t-il d'oublier des prises ?**      oui      non



Avez-vous essayé de diminuer et/ou d'arrêter de vous-même ? oui non

Vous avez essayé de diminuer et/ou d'arrêter MAIS vous n'y êtes pas parvenu (quelque soit la raison : le traitement me convenait, je n'y arrive pas, les troubles reviennent ...) ? oui non

Avez-vous déjà tenté d'arrêter brutalement votre traitement ? oui non

Suite à cette arrêt brutal, avez-vous ressenti des signes de sevrage (sudation importante, malaise, mal-être, trouble du sommeil, trouble de l'humeur/du comportement ...) ? oui non

Depuis l'instauration de votre traitement avez-vous ressenti des effets indésirables :

Si oui est-ce :	Baisse de vigilance	Baisse d'énergie/fatigue
	Trouble de mémoire	Troubles/Difficultés de concentration
	Difficultés respiratoires	Sensation de sommeil moins réparateur
	Amnésie (perte mémoire)	Sensation de faire moins de rêves qu'avant

Avez-vous fait ou risqué de faire une/des chute(s) ? oui non

Ressentez-vous une diminution ou augmentation des effets indésirables dans le temps ? oui non

Les effets de ce traitement vous conviennent-ils ? oui non

Ressentez-vous une diminution ou augmentation de ces effets dans le temps ? oui non

Avez-vous l'impression de devoir augmenter les doses pour avoir le même effet ? oui non

Diriez-vous que vous ressentez une quelconque sensation de dépendance ? oui non

Diriez-vous qu'il vous serait difficile d'entamer une démarche d'arrêt progressif de votre traitement si on vous en parlait ? oui non

Diriez-vous que cela vous rassure d'en avoir en réserve au cas où ? oui non

Lors de votre première consultation médicale pour ce "problème" :

Le médecin est d'abord parti sur un traitement à base de Benzodiazépine ? oui non

Le médecin vous a d'abord conseillé des changements dans votre mode de vie (ex : pratique de sport, changement d'alimentation) ? oui non

Le médecin est d'abord parti sur des traitements à base de phytothérapie (Euphytose, gélules de plante, infusion..) ? oui non

Le médecin est d'abord parti sur des traitements à base d'aromathérapie (H.E).Le médecin est d'abord parti sur des traitements à base d'homéopathie ?

Le médecin est d'abord parti sur une thérapie cognitivo-comportementale. (T.C.C.) ? oui non

Le médecin est d'abord partie sur un soutien psychologique de toute nature que ce soit (écoute du médecin, groupe de soutien, psychologue ...) ? oui non

Le médecin est d'abord partie sur de la relaxation ou sophrologie ? oui non

**A chaque nouvelle prescription, quelles sont les raisons de la reconduite du traitement :**

**une volonté personnelle ?** oui non

**un sensation de besoin, car l'effet du traitement vous convient ?** oui non

**une décision de votre médecin ?** oui non

Un professionnel de santé vous a-t-il déjà mentionné que :

Ce genre de traitement doit être utilisé le moins longtemps possible et à la dose la plus faible possible.

oui non

Qu'en cas d'utilisation prolongée il y avait un risque de dépendance. oui non

Qu'il ne fallait pas faire d'arrêt brutal surtout si cela fait longtemps que vous en prenez. <sup>2</sup> oui non

Que le traitement pouvait entraîner une baisse de vigilance, qu'il fallait y faire attention, et éviter de l'associer à d'autres molécules

abaissant la vigilance comme l'alcool par exemple. oui non

Je vous remercie encore d'avoir pris le temps de répondre à ce questionnaire. Il me permettra de présenter ma soutenance de thèse dont le thème porte sur cette vaste classe pharmacologique que sont les benzodiazépines.

# Questionnaire de thèse de pharmacie, portant sur les médicaments traitant des troubles tels que l'anxiété, le stress, les troubles liés au sommeil et nombre d'autres indications : LES BENZODIAZÉPINES

Partie relative aux traitements : Quel anxiolytique prenez vous ?

	Xanax = Alprazolam	Léxomil = Bromazépam	Urbanyl = Likozam = Clobazam	Tranxène = clorazépate dipotassique	Vératran = Clotiazépam	Valium = Diazépam	Victal Eth loflazé
Anxiolytique (contre l'anxiété) :	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

< >

Partie relative aux traitements : Quel hypnotique prenez vous ?

	Nuctalon = Estazolam	Havlane= Loprazolam	Noctamide = Lormétazépam	Mogadon = Nitrazépam	Stilnox = Zolpidem	Imovane = zopiclone
Hypnotique (contre les troubles du sommeil )	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Partie relative au patient :

Monsieur

Madame

âge :

Votre réponse

Etes vous enceinte et/ou allaitez vous ?

Oui

Non

Antécédents pathologiques (avant l'instauration du traitement) :

Hypertension artérielle

Diabète

Insuffisance Rénale

Insuffisance Respiratoire

Insuffisance Hépatique

Troubles du sommeil

Syndrome d'apnée du sommeil

Troubles de la mémoire

Fatigue / Faiblesse Musculaire

Asthénie ( fatigue profonde qui dure dans le temps )

Dépression

Anxiété

Nervosité

Autre : \_\_\_\_\_

## Habitude de vie :

Je prends régulièrement la voiture la journée.

Je suis conducteur ou manipulateur de machine sur mon lieu de travail.



Je prends des médicaments abaissant la vigilance symbolisés par l'un des trois pictogramme ci dessous :

Je prends en plus un traitement antidépresseur.

Je consomme occasionnellement et/ou régulièrement de l'alcool (quelque soit la quantité )

Depuis quand prenez-vous ce traitement ?

Your answer

---

Pour quelle indication prenez vous ce traitement ?

Your answer

---

Lors de votre première consultation médicale pour ce "problème" :

- Le médecin est d'abord parti sur un traitement à base de Benzodiazépine.
- Le médecin vous a d'abord conseillé des changements dans votre mode de vie (ex : pratique de sport comme du yoga ou autre ... , mesures hygiéno-diététiques comme changer son alimentation, limiter sa consommation d'alcool et/ou de tabac, faire du sport régulièrement, des repas léger le soir ... , ...).
- Le médecin est d'abord parti sur des traitements à base de phytothérapie (Euphytose, gélules de plante, infusion .. ).
- Le médecin est d'abord parti sur des traitements à base d'aromathérapie (Huile essentielle).
- Le médecin est d'abord parti sur des traitements à base d'homéopathie.
- Le médecin est d'abord parti sur une thérapie cognitivo-comportementale. (T.C.C.).
- Le médecin est d'abord parti sur un soutien psychologique de toute nature que ce soit (écoute du médecin, groupe de soutien, psychologue ...)
- Le médecin est d'abord parti sur de la relaxation ou sophrologie.

### Concernant la posologie ( nombre de prise par jour ) :

- Cela m'arrive d'adapter (diminuer et/ou augmenter ) la posologie en fonction de mes besoins.
- Cela m'arrive de prendre des doses supérieures à celle initialement prescrites par le médecin, des jours où le moral est au plus bas par exemple, ou lors de sévère trouble du sommeil.
- J'ai déjà essayé de diminuer et/ou d'arrêter de moi-même.
- J'ai essayé de diminuer et/ou d'arrêter de moi-même, MAIS je n'y suis pas parvenu ( quelque soit la raison : le traitement me convenait, je n'y arrive pas, les troubles reviennent .. )
- J'ai déjà essayé d'arrêter brutalement, du jour au lendemain.
- Suite à cette arrêt brutal, j'ai ressenti des signes de sevrage (sudation important, malaise, mal-être, trouble du sommeil, trouble de l'humeur/du comportement ...).

### Concernant la tolérance du traitement :

- Le traitement me convient bien.
- J'ai l'impression que le traitement fait de moins en moins d'effet.
- J'ai l'impression de devoir augmenter les doses pour avoir le même effet.

### Depuis l'instauration de votre/vos traitement, avez-vous ressenti les effets secondaires suivant :

- Baisse de vigilance
- Troubles de la mémoire
- Amnésie (perte de mémoire)
- Troubles de la concentration
- Difficultés respiratoire.
- Baisse d'énergie / Fatigue
- Sensation de sommeil moins réparateur
- Sensation de faire moins de rêves qu'avant.
- J'ai fait ou failli faire une/des chute(s)

---

**Pour les personnes présentant/ayant présenté des effets secondaires listés ci-dessus, suite à cela :**

- Vous avez essayé de diminuer les doses.
- Cela ne vous dérange pas plus que ça au vu des bénéfices que votre traitement vous apporte dans la vie de tous les jours.
- Ces effets secondaires diminuent avec le temps.

**Diriez vous concernant votre traitement :**

- Qu'il vous serait difficile d'entamer une démarche d'arrêt progressif de votre traitement si on vous en parlait
- Que vous ressentez une sensation de dépendance.
- Que cela vous rassure d'en avoir en réserve au cas ou.

**Un professionnel de santé vous a t-il déjà mentionné que :**

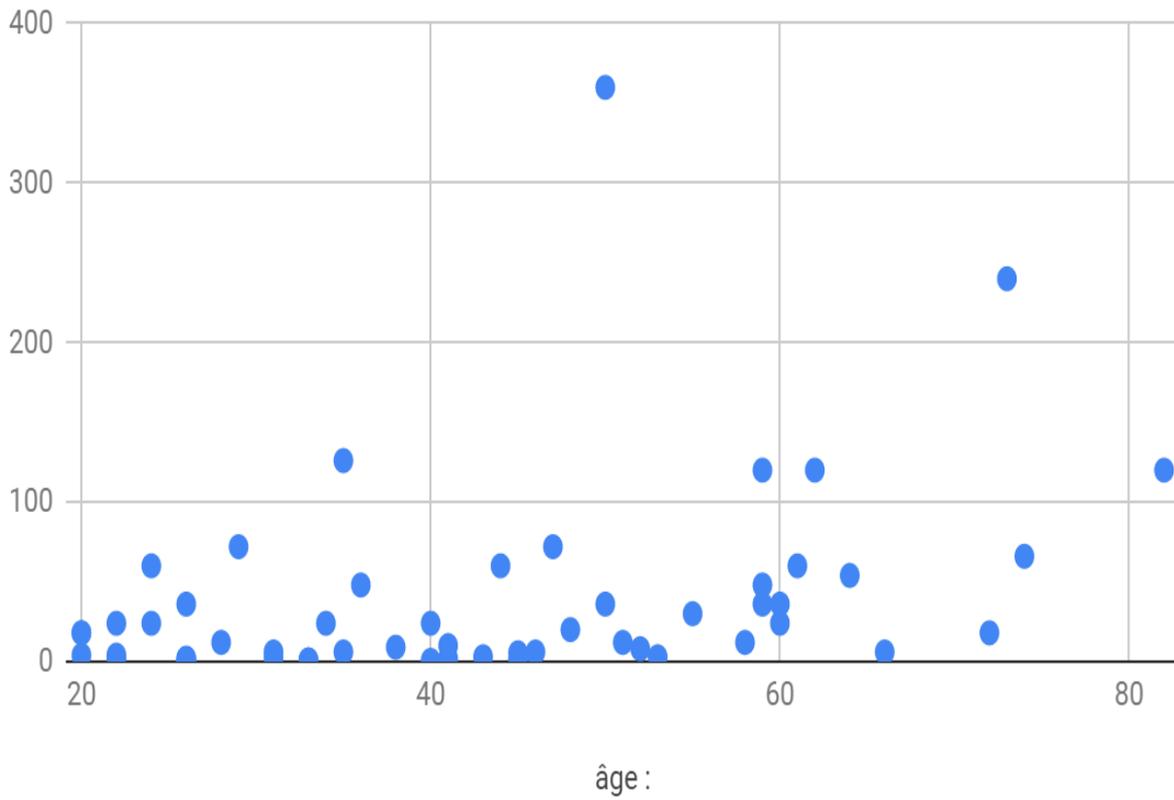
- Ce genre de traitement doit être utilisé le moins longtemps possible et à la dose la plus faible possible.
- Qu'il ne fallait pas faire d'arrêt brutal surtout si cela fait longtemps que vous en prenez.
- Qu'en cas d'utilisation prolongée il y avait un risque de dépendance.
- Que le traitement pouvait entraîner une baisse de vigilance, qu'il fallait y faire attention, et éviter de l'associer à d'autres molécules abaissant la vigilance comme l'alcool par exemple.

**Je vous remercie encore d'avoir pris le temps de répondre à ce questionnaire. Il me permettra de présenter ma soutenance de thèse dont le thème porte sur cette vaste classe pharmacologique que sont les benzodiazépines.**

Annexe 4 : Répartition des différentes durées de traitement en fonction de l'âge des patients.

Axe X :Age en années )

(Axe Y :Durée de traitement en mois )

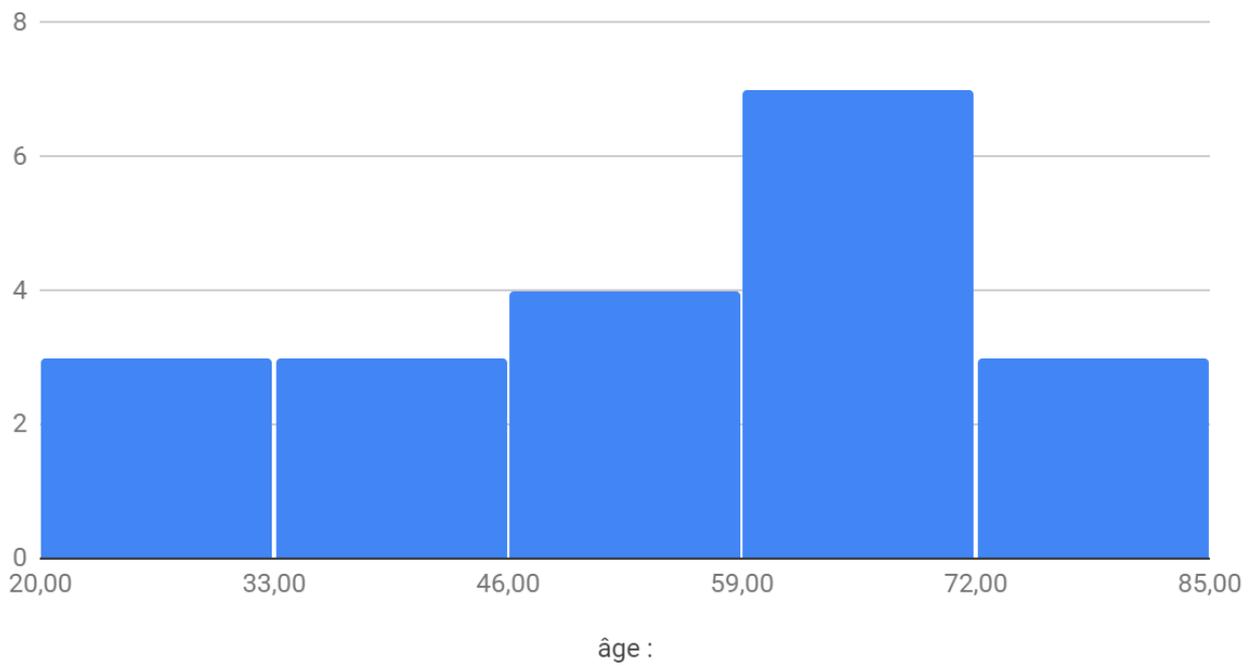


Annexe 5 : Répartition en fonction de l'âge des traitement supérieurs à 30 mois.

(Axe X :Tranche d'âge en années )

(Axe Y :Nombre de traitement dont la durée est supérieure à 30 mois)

Histogramme de âge :



## **VIII Liste des Figures :**

Figure 1 : Structure chimique du Diazépam (OFDT, 2013)

Figure 2 : Schéma du récepteur au GABA (Site du Collège National de Pharmacologie Médicale, 2018)

## **IX Liste des Tableaux :**

Tableau I : Rappe de symptômes possible lors d'un syndrome de sevrage. (Site du Collège National de Pharmacologie Médicale, 2018)

Tableau II : Liste des indications et des durées de traitement par BZD et apparentés d'après les RCP (HAS, 2015)

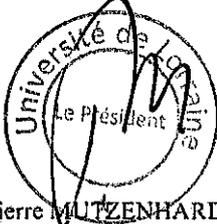
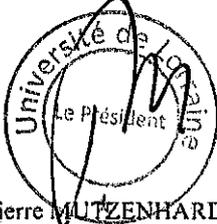
Tableau III : Tableau de certaines BZD avec leur demi-vie, la présence ou non de métabolite actifs et leur durée recommandée de prescription. (AMELI, 2014)

Tableau IV : Pourcentage des manifestations d'une liste de douze EI chez nos patients.

Tableau V : Rapport de la manifestation de baisse de vigilance chez des sous-populations spécifique de notre échantillon.

## DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 4 juin 2019

<p align="center"><b>DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</b></p> <p>présenté par : FRANCOIS Etienne</p> <p><u>Sujet :</u></p> <p>Étude, au sein d'une patientèle, de différents aspects des modalités d'utilisations des benzodiazépines dans la pratique, à travers un questionnaire patient, en comparaison aux recommandations établies, afin de mettre en lumière les divergences qui persistent et les axes d'amélioration possibles.</p> <p><u>Jury :</u></p> <p>Président : M. GIBAUD Stéphane, Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier      Directeur : Mme. NDIAYE Ndeye Coumba, Maître de Conférences      Juges : Mme CAYRE Marianne, Docteur en Pharmacie      M. JOUBERT Olivier, Maître de Conférences</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 02 mai 2019</p> <p align="center">Le Président du Jury      Directeur de Thèse</p> <p align="center">M. S. G. BAUD      M. NDIAYE</p>  
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 9.05.2019</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> 	<p align="center">Vu, Nancy, le 20 MAI 2019</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p>   <p align="center">Pierre MUTZENHARDT</p> <p align="center">N° d'enregistrement : 10702.</p>

N° d'identification : 10702

**TITRE**

**Étude, au sein de consommateurs, de différents aspects des modalités d'utilisations des benzodiazépines dans la pratique, à travers un questionnaire patient, en comparaison aux recommandations établies, afin de mettre en lumière les divergences qui persistent et les axes d'amélioration possibles.**

**Thèse soutenue le 4 juin 2019**

**Par FRANÇOIS Étienne Marcel**

**RESUME :**

Depuis les années 1990, les benzodiazépines sont devenu l'un des cheval de bataille des autorités de santé considérant cette classe médicamenteuse comme surconsommé autant en quantité quand durée d'utilisation. Malgré de nombreuses mesures mises en place, les recommandations d'utilisation spécifiquement érigées pour ces molécules, sont encore, dans une part relativement significative de nos utilisateurs, non respectées entraînant un risque pour le patients dont on peut citer à titre d'exemple celui de la dépendance et les nombreux effets iatrogènes propres à cette classe thérapeutique.

L'objet de ce travail consistait à observer à travers un questionnaire patient les modalités d'utilisation de cette classe pharmacologique, et ce notamment en corrélation avec l'État des Lieux édifié par l'ANSM 2012 puis 2017.

C'est approche épidémiologique nous a permis également de traité de nombreux point fort intéressant amenant ainsi à reconsidéré toute notre place en tant que professionnelle de santé et Docteur en pharmacie dans l'accompagnement de nos patient sous benzodiazépines.

Il en ressort en effet, qu'à titre d'exemple parmi tant d'autre, notre conseil et la transmission de certaines informations à chaque délivrance est un acte des plus indispensables.

Ce fut entres autres un formidable moyen de se rendre compte de la vision que les patients peuvent avoir de leur traitement et de la manière dont ils vivent avec cela.

Après analyse de tous les résultats et à l'image des nombreux rapports émanant de diverses autorités de santé, on constate avec regret quand dans une proportion qui reste encore trop grand les recommandations d'utilisation ne sont pas appliquées surtout pour ce qu'il en ai des durées de traitement.

Cette thèse permet de bien nous rendre compte de la situation mais surtout de pouvoir appréhender de manière différente chaque acte de délivrance de benzodiazépine pour notre Docteur en pharmacie.

**MOTS CLES :**

**Benzodiazépine, recommandation d'utilisation, consommation, pratique professionnelle**

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
<b><u>Madame NDEYE-COUMBA NDIAYE</u></b>		<b>Expérimentale</b> <input type="checkbox"/> <b>Bibliographique</b> <input checked="" type="checkbox"/> <b>Thème</b> <input type="checkbox"/>

**Thèmes**

**1 – Sciences fondamentales  
3 – Médicament  
5 - Biologie**

**2 – Hygiène/Environnement  
4 – Alimentation – Nutrition  
6 – Pratique professionnelle**

