



HAL
open science

Problèmes posés par la consommation des benzodiazépines chez les personnes âgées : focus sur la mémoire

Marie Leroy

► **To cite this version:**

Marie Leroy. Problèmes posés par la consommation des benzodiazépines chez les personnes âgées : focus sur la mémoire. Sciences pharmaceutiques. 2015. dumas-01179524

HAL Id: dumas-01179524

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01179524>

Submitted on 22 Jul 2015

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.

Université de Bordeaux

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2015

Thèse n° 51

Thèse pour l'obtention du

DIPLÔME d'ÉTAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 29 Mai 2015

Par **Marie LEROY**

Née le 3 mars 1988 à Dax

**PROBLEMES POSES PAR LA CONSOMMATION DES
BENZODIAZEPINES
CHEZ LES PERSONNES AGEES :
FOCUS SUR LA MEMOIRE**

Directeur de thèse

Madame Françoise AMOUROUX

Membres du jury

Mme Marie BAUMEVIEILLE	Maître de conférences-HDR	Président
Mme Françoise AMOUROUX	Docteur en Pharmacie-Professeur associé	Juge
Mme Emmanuelle MARTINE	Docteur en Pharmacie	Juge

Remerciements

A mes juges,

Madame Françoise AMOUROUX

Docteur en Pharmacie-Professeur associé

Je vous remercie profondément d'avoir accepté de me guider tout au long de ce travail. Je suis très honorée de vous avoir comme Directeur de thèse.

Madame Marie BAUMEVIEILLE

Maître de conférence-HDR

Vous avez accepté, avec beaucoup de gentillesse et d'enthousiasme, de participer à mon jury. Veuillez trouver ici mes sincères remerciements.

Madame Emmanuelle MARTINE

Docteur en Pharmacie

Je ne vous remercierai jamais assez, toi et Adrien, pour tout le soutien et les encouragements que vous m'avez apportés durant ces longues études. Quelle chance de t'avoir rencontrée, ton amitié est précieuse.

A mes proches,

A ma maman, les mots ne suffiront jamais pour t'exprimer toute ma gratitude, mon respect et mon amour. Tu as été mon pilier tout au long de ces études et tu le resteras toute ma vie. Merci d'être là pour moi, quelle chance de t'avoir comme maman !

A mes frères, Brice et Nicolas, merci d'avoir été là dans les moments difficiles tout comme dans les moments heureux ! Vous m'avez fait grandir, je suis fière d'être votre sœur.

A toi, Anthony, qui partage tout de ma vie, qui m'épaule, me soutient, me rassure et m'encourage dans les moments de doute. Tu as su être patient et compréhensif durant ces études pas toujours faciles. Pour tout ça je te remercie.

A mes Grands-Parents de cœur, Jo et Jacques, vous êtes tellement précieux à mes yeux, je vous remercie d'avoir toujours été là pour moi et d'avoir cru si fort en moi.

A Béatrice, des remerciements vraiment particuliers et plus que profonds car sans toi rien de tout ça n'aurait commencé. Merci d'avoir cru en moi, merci de m'avoir soutenue jusqu'au bout de ces études, merci d'avoir croisé ma route.

A Catherine, merci d'avoir autant cru en moi depuis le début et de m'avoir soutenue sans relâche ! Quelle belle aventure nous avons vécu, avec en prime une belle amitié.

A Yves, pour toutes nos discussions « médecin-pharmacien » que j'adore ! Merci de me faire partager ton savoir si grand et de me soutenir comme tu le fais ! J'oubliais, merci pour ta « foi » en moi (finalement tu crois bien en quelque chose) !

A ma belle-famille, pour avoir toujours cru en moi, pour m'avoir soutenue chaque année, vous êtes ma seconde famille, quel bonheur de vous avoir dans ma vie.

A mon père, pour m'avoir aidée à me lancer dans ce travail passionnant. Tes interventions pertinentes et tes conseils dans de nombreux domaines m'ont été précieux et utiles.

A mes amies de promo, sans qui ces années m'auraient parues insurmontables ! On a tout partagé ensemble, nos rires, nos larmes, vous n'êtes plus des copines de fac mais de véritables amies en or. Je n'oublierai jamais tous ces beaux moments passés au WEP, au Gala, à la montagne et j'en passe... Merci pour tout.

A Sébastien NASSIET, mon « parrain » pendant toutes ces études, qui a si bien rempli son rôle jusqu'au bout... Merci pour ton suivi, ta disponibilité, si j'ai réussi, c'est aussi un peu grâce à toi !

A Jean-Noël, je te remercie profondément pour l'aide et le soutien que tu m'as apportés. Merci également pour le temps que tu as consacré à cette thèse. Toujours impliqué, toujours à fond, tu es un sacré tonton !!

A Julie ROLLAND, merci pour tes précieux conseils quant à la méthode de travail, pour tes relectures minutieuses, ils m'ont été d'une grande aide pour accomplir cette thèse.

SOMMAIRE

Introduction

I.	Rappels pharmacologiques des benzodiazépines.....	15
I.1.	Rappel de structures	15
I.2.	Rappel du mécanisme d'action	18
II.	Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines et apparentées en France	19
II.1.	Benzodiazépines et apparentées actuellement commercialisées en France	19
II.2.	Modalités d'exposition à un traitement par benzodiazépine.....	21
II.3.	Données de la consommation nationale	22
II.3.1.	Synthèse bibliographique sur la consommation de benzodiazépines et apparentées chez les sujets âgés	23
II.3.2.	Quelques chiffres clés	27
II.3.3.	La consommation de benzodiazépines et apparentées en France.....	28
II.3.3.1.	Répartition des classes pharmaco-thérapeutiques des benzodiazépines..	29
II.3.3.2.	Evolution de la consommation de 2000 à 2012	30
II.3.3.3.	Les génériques	31
II.3.3.4.	Caractéristiques démographiques des consommateurs à partir des données de l'Assurance Maladie	32
II.3.3.5.	Modalités de prescription et de dispensation	33
II.3.3.5.1.	Qui prescrit ?	33
II.3.3.5.2.	Indicateurs de prescription	34
II.3.3.5.3.	Indicateurs de dispensation	34
II.3.3.6.	Impact des mesures mises en place par l'ANSM sur l'utilisation du clonazépam (Rivotril®)	35
III.	Effets délétères particuliers des benzodiazépines et apparentées liés à l'âge	36
III.1.	Les facteurs de risques spécifiques de la personne âgée	37
III.1.1.	Altérations psychomotrices.....	37
III.1.1.1.	Impact du vieillissement sur les organes des sens	37
III.1.1.2.	Atteintes motrices.....	37
III.1.1.3.	Atteintes cognitives	38

III.1.2.	Polypathologie et polymédication	40
III.1.3.	Modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques liées à l'âge (10,44,45)	41
III.1.3.1.	Modifications pharmacocinétiques	41
III.1.3.1.1.	Modifications de l'absorption orale	41
III.1.3.1.2.	Modifications de la distribution	42
III.1.3.1.3.	Modifications de la fixation protéique.....	42
III.1.3.1.4.	Modifications du métabolisme hépatique	42
III.1.3.1.5.	Modifications de l'élimination rénale	43
III.1.3.1.6.	Qu'en est-il pour les benzodiazépines et apparentées ?.....	43
III.1.3.2.	Modifications pharmacodynamiques	43
III.2.	Exacerbation des troubles psychomoteurs par les benzodiazépines chez la personne âgée.....	44
III.2.1.	Rappel des effets indésirables de type neuropsychiatrique des benzodiazépines et apparentées (1).....	44
III.2.1.1.	Communs à l'ensemble des benzodiazépines et apparentées.....	44
III.2.1.2.	Propres aux différentes classes de benzodiazépines.....	46
III.2.1.2.1.	Les benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques	46
III.2.1.2.2.	Les benzodiazépines anticonvulsivantes.....	47
III.2.2.	Accidentologie et benzodiazépines.....	47
III.2.2.1.	Chutes et fractures.....	47
III.2.2.1.1.	Risques accrus de chutes chez les personnes âgées sous benzodiazépines.....	47
III.2.2.1.2.	Réalité du problème	48
III.2.2.1.3.	Fréquence du problème	48
III.2.2.1.4.	Relation avec la dose	49
III.2.2.2.	Accidents de la voie publique	50
III.2.3.	Mémoire et benzodiazépines.....	52
III.2.3.1.	Physiologie de la mémoire : données de base (73)	52
III.2.3.2.	Classification et définitions des différents types de mémoire	53
III.2.3.2.1.	La mémoire sensorielle (perceptive).....	53
III.2.3.2.2.	La mémoire à court terme.....	54
III.2.3.2.3.	La mémoire à long terme	55

III.2.3.3.	Mécanismes biochimiques et moléculaires impliqués dans les processus de mémorisation	60
III.2.3.4.	Qu'est-ce qu'un souvenir et comment se forme-t-il ?	62
III.2.3.5.	Données récentes concernant les modalités des atteintes de la mémoire par les benzodiazépines	65
III.2.3.5.1.	Mécanismes biochimiques impliqués	65
III.2.3.5.2.	Types de mémoire atteints.....	65
III.2.3.5.3.	Stades de mémoire atteints	66
III.2.4.	Benzodiazépines et effets démentiels (notamment la maladie d'Alzheimer, études en cours).....	68
IV.	Mesures préventives	72
IV.1.	Un fonctionnement aux rouages bien huilés	72
IV.2.	Mesures réalisées.....	73
IV.2.1.	Informations aux professionnels de santé et aux patients	73
IV.2.2.	Aspects réglementaires	74
IV.2.3.	Surveillance sanitaire.....	76
IV.2.4.	Remboursement à 15 %	76
IV.3.	Mesures à venir	77
IV.3.1.	Améliorations souhaitées dans la prise en charge du patient âgé sous benzodiazépines.....	77
IV.3.2.	Autres solutions.....	78
Conclusion		

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Structure de base des benzodiazépines (2)	15
Figure 2 : 1,4 benzodiazépine (3)	16
Figure 3 : 1,5 benzodiazépine (3)	16
Figure 4 : Structure du zolpidem (5)	17
Figure 5 : Structure du zopiclone (6).....	17
Figure 6 : Proportion moyenne du nombre de sujets utilisant les benzodiazépines hors AMM pour la période 2007-2012 (1)	22
Figure 7 : Consommation totale de benzodiazépines et apparentées de 2000 à 2012 (DDJ*/1000 hab/j) (1).....	28
Figure 8 : Répartition des indications de benzodiazépines en 2012 (1)	29
Figure 9 : Consommation de benzodiazépines anxiolytiques de 2000 à 2012 (DDJ/1000 hab/j) (1)	30
Figure 10 : Consommation de benzodiazépines hypnotiques et apparentées de 2000 à 2012 (DDJ/1000 hab/j) (1).....	31
Figure 11 : Prévalence d'utilisation d'un traitement par benzodiazépines en 2012 (1).....	32
Figure 12 : Taux de reprise d'un traitement par benzodiazépine après arrêt du clonazépam, par indication et par période (1)	35
Figure 13 : Principaux EIG rapportés pour les benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques (1)	46
Figure 14 : Pictogrammes associés au niveau de risque des benzodiazépines et apparentées pour la conduite automobile (63)	50
Figure 15 : Les différentes formes de mémoires (75).....	53
Figure 16 : La mémoire perceptive (73).....	54
Figure 17 : La mémoire de travail (73).....	55
Figure 18 : La mémoire procédurale (73).....	56
Figure 19 : La mémoire sémantique (73).....	57
Figure 20 : La mémoire épisodique (73)	58
Figure 21 : Taxonomie de la mémoire (82)	59
Figure 22 : Processus de plasticité synaptique (75).....	61

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Benzodiazépines et apparentées actuellement commercialisées en France (1).. 20

Tableau 2 : Données épidémiologiques sur la consommation de benzodiazépines
chez les patients âgés en France (27)..... 26

Tableau 3 : Principales études sur l'association entre benzodiazépines et démence (1) 68

LISTE DES ABREVIATIONS

A

ADN	Acide Désoxy-riboNucléique
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AMPA	Acide Propionique alpha-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
BDD	Base De Données
BMJ	British Medical Journal
BNPV	Base Nationale de Pharmacovigilance
BZD	Benzodiazépine
CANAM	Caisse Nationale d'Assurance Maladie des professions indépendantes
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CNAMTS	Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
CNOM	Conseil National de l'Ordre des Médecins
CNOP	Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens
CNP	Conseil National Professionnel
DDJ	Dose Définie Journalière
DGS	Direction Générale de la Santé
DLT	Dépolarisation à Long Terme
EIG	Effet Indésirable Grave
ESPS	Enquête Santé et Protection Sociale

EVA	Etude du Vieillissement Artériel
FDA	Food and Drug Administration
GABA	Acide Gamma Amino-Butyrique
HAS	Haute Autorité de Santé
IRDES	Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé
NMDA	N-methyl-D-aspartate
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PLT	Potentialisation à Long Terme
PAPA	Prescriptions médicamenteuses Adaptées aux Personnes Agées
PP1	Protéine Phosphatase 1
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RMO	Référence Médicale Opposable
SFGG	Société Française de Gériatrie et Gérontologie
SMR	Service Médical Rendu
SNC	Système Nerveux Central

Introduction

Un rapport récent de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments (ANSM) faisant l'état des lieux en 2013 de la consommation des benzodiazépines en France, met en évidence une reprise de la consommation globale de ces médicaments depuis 2010, en rapport avec une prescription importante de ces molécules et pour une durée souvent trop longue.

Les benzodiazépines, dont l'action sur le système nerveux central se traduit par des propriétés anxiolytiques, hypnotiques, myorelaxantes et anti-convulsivantes, largement utilisées par les médecins prescripteurs, sont aussi responsables d'effets iatrogènes pouvant avoir des conséquences majeures sur l'état de santé.

Les personnes âgées sont particulièrement exposées aux effets délétères neuropsychiques classiques des benzodiazépines en raison de facteurs de risque inhérents à l'âge. Certains de ces effets revêtent un caractère quasi spécifique comme les fractures, les altérations mnésiques ou les risques potentiels de démence.

Cette iatrogénie médicamenteuse est un réel problème de santé publique car le nombre de sujets âgés va croissant dans la population générale du fait de l'allongement de la durée de vie moyenne. De plus, la consommation de ces médicaments est excessive et tend à se banaliser, particulièrement chez la personne âgée.

Par conséquent, la Haute Autorité de Santé (HAS) a mis en place des mesures et recommandations pour la prescription et les stratégies d'arrêt des benzodiazépines chez les sujets âgés, afin qu'elles répondent à quelques principes particuliers.

A la lumière des données de l'ANSM de décembre 2013, nous tenterons d'aborder les problèmes particuliers posés par la consommation des benzodiazépines chez les personnes âgées. Nous insisterons notamment sur les effets adverses de ces molécules sur la mémoire et sur les liens potentiels entre ces substances et la survenue d'une démence notamment de la maladie d'Alzheimer.

Les principales mesures préventives actuelles et à venir concernant l'utilisation des benzodiazépines seront évoquées.

I. Rappels pharmacologiques des benzodiazépines

Commercialisées dans les années 60, les benzodiazépines possèdent des propriétés anxiolytiques, sédatives, myorelaxantes et anticonvulsivantes. Elles sont indiquées selon leur action principale dans le traitement de l'anxiété, des troubles sévères du sommeil, de l'épilepsie ou des contractures musculaires douloureuses. Ce sont des médicaments psychotropes qui agissent au niveau du Système Nerveux Central (SNC), d'action exclusivement symptomatique, c'est-à-dire qu'ils n'agissent pas sur la cause des troubles (1).

I.1. Rappel de structures

Elles dérivent toutes d'une structure chimique commune formée d'un cycle diazépine (à sept atomes dont deux azotes) fusionné avec un cycle benzène (cf. **figure 1**) (2).

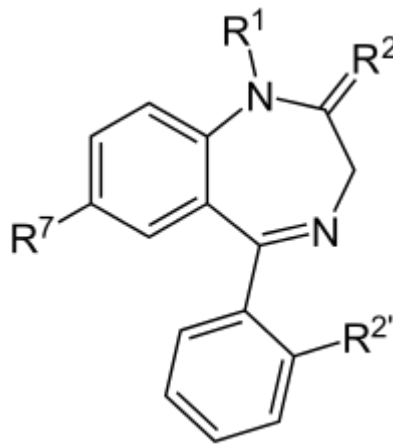


Figure 1 : Structure de base des benzodiazépines (2)

Les benzodiazépines sont différenciées par la position des atomes d'azote. Ainsi, on distingue les 1,4 benzodiazépines et les 1,5 benzodiazépines (*cf. figure 2 et 3*) (3).

Certains groupements diffèrent d'une molécule à l'autre leur conférant une activité spécifique et des paramètres pharmacocinétiques différents.

Toutes les benzodiazépines sont substituées en position 7 et plus le substituant est électronégatif, plus la molécule est active. De plus, la présence d'un groupement $-NO_2$ confère l'activité hypnotique et celle d'un groupement $-Cl$, l'activité anxiolytique (4).

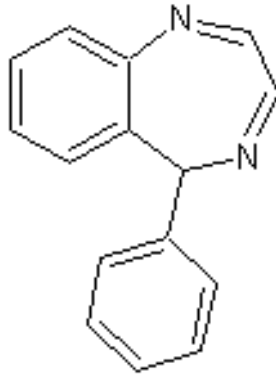


Figure 2 : 1,4 benzodiazépine (3)

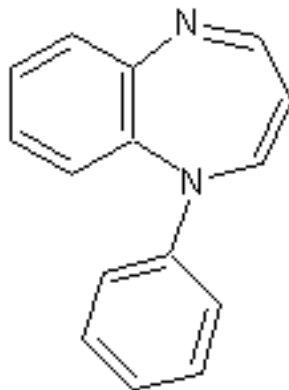


Figure 3 : 1,5 benzodiazépine (3)

Il existe également deux substances associées à cette classe, le zolpidem (Stilnox®) qui est une imidazopyridine (*cf. figure 4*) (5) et le zopiclone (Imovane®) qui est une cyclopyrrolone (*cf. figure 5*) (6). Elles possèdent toutes deux un mécanisme d'action et des propriétés proches des benzodiazépines. Elles sont donc dites « apparentées des benzodiazépines ».

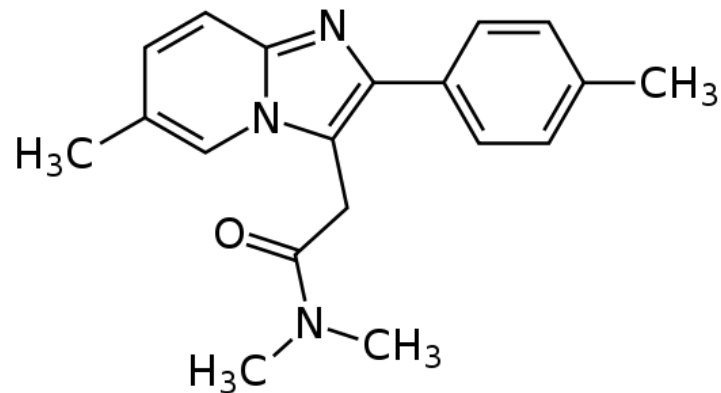


Figure 4 : Structure du zolpidem (5)

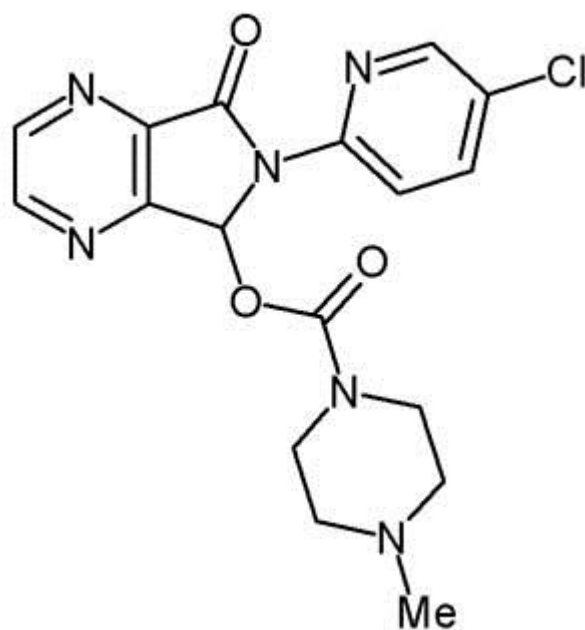


Figure 5 : Structure du zopiclone (6)

I.2. Rappel du mécanisme d'action

Les benzodiazépines sont des médicaments qui agissent par facilitation de la transmission GABAergique.

Le GABA (acide gamma-aminobutyrique) est l'un des principaux neurotransmetteurs inhibiteurs du système nerveux central. Il exerce ses effets biologiques par l'intermédiaire de plusieurs types de récepteurs, très largement répartis au sein du SNC, dont les mieux caractérisés sont appelés GABA_A et GABA_B. Il est en quelque sorte le tranquillisant naturel du corps humain.

Seul le type GABA_A est modulé par les benzodiazépines. Celles-ci se fixent sur un site sensible du récepteur, spécifique des benzodiazépines, entraînant une augmentation de la fréquence d'ouverture du canal Cl⁻. L'entrée des ions chlorures dans la cellule provoque une hyperpolarisation de la membrane neuronale inhibant ainsi l'influx nerveux (7,8).

L'action des benzodiazépines n'est possible qu'en présence du ligand naturel, le GABA, qu'il soit en quantité infime ou non. L'action naturelle du GABA est augmentée par les benzodiazépines qui exercent en retour une influence inhibitrice supplémentaire sur les neurones. En effet, l'affinité du récepteur pour le GABA s'en trouve augmentée. Réciproquement, la présence de GABA sur le récepteur accroît la fixation des benzodiazépines, on parle de couplage allostérique (9).

Par ailleurs, pour un même effet clinique souhaité, la dose à administrer en benzodiazépine varie du simple au vingtuple selon la molécule, dépendant de son affinité pour le récepteur. Plus l'affinité est forte plus le risque de dépendance est grand (10). Le large spectre d'effets des benzodiazépines est potentiellement dû à la diversité des récepteurs GABA_A ce qui rend difficile leur étude.

Ainsi, on distingue principalement les sous-types oméga-1 (ω_1) et oméga-2 (ω_2) de localisation centrale, eux-mêmes composés de différentes sous-unités. La sous-unité α étant le site de fixation des benzodiazépines. Le sous-type ω_1 est surtout retrouvé dans le cortex cérébral et le cervelet, il est aussi activé par le zolpidem (Stilnox®) et le zopiclone (Imovane®). Le sous-type ω_2 est surtout présent dans la moelle épinière et les structures limbiques dont l'hippocampe, il est activé, en plus des benzodiazépines, par le zopiclone (Imovane®) (11,12).

La composante principale de leur action est déterminée par la demi-vie d'élimination. Elle se définit par le temps nécessaire pour que la concentration plasmatique d'un médicament diminue de moitié après son administration. On distingue les demi-vies courtes (moins de 10 h), intermédiaires (10 à 24 h) et longues (plus de 24 h) (*cf. tableau 1*).

II. Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines et apparentées en France

Dans ce chapitre, les données sont essentiellement tirées du rapport de l'ANSM sur l'état des lieux de la consommation des benzodiazépines en France de décembre 2013.

Toutefois, certaines données nécessitent des mises à jour qui seront effectuées tout au long de ce chapitre.

II.1. Benzodiazépines et apparentées actuellement commercialisées en France

En 2012, 22 molécules étaient commercialisées en France.

Par ailleurs, trois benzodiazépines ont fait l'objet de mesures particulières.

Durant les années 2011 et 2012, le clonazépam (Rivotril®) a vu ses conditions de prescription et de délivrance restreintes en rapport avec une prescription hors AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) massive. Il en a résulté une forte diminution de sa consommation. Le clonazépam (Rivotril®) n'a plus grand intérêt d'un point de vue thérapeutique, il ne sera donc pas traité dans ce travail de thèse mais simplement évoqué dans la partie II.3.3.6.

En juillet 2013, une réévaluation française du rapport bénéfice/risque du tétrazépam (Myolastan®) a amené à son retrait du marché européen en raison d'effets indésirables graves (réactions cutanées).

Enfin, en septembre 2013, le flunitrazépam (Rohypnol®) a été également retiré du marché (13).

De plus, depuis le 20 avril 2012, le témazépam (Normison®) (10 et 20 mg) n'était plus disponible sur le marché français dans l'attente d'une mise en conformité de l'établissement pharmaceutique l'exploitant, ou d'un changement d'exploitant. Depuis février 2014, ce médicament a été remis à disposition (14,15).

On compte donc désormais 21 molécules commercialisées en France.

Onze benzodiazépines sont classées parmi les anxiolytiques et possèdent toutes les indications suivantes :

- Traitement symptomatologique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes
- Prévention et traitement du *delirium tremens* et des autres manifestations du sevrage alcoolique
- Epilepsies (clobazam (Urbanyl®), diazépam (Valium®))

Les huit autres sont des hypnotiques et apparentées aux benzodiazépines et sont administrés dans les troubles sévères du sommeil en cas d'insomnie occasionnelle ou transitoire. Quelques-unes possèdent des indications relatives à la sédation rapide ou à l'anesthésie.

Enfin, deux molécules sont des antiépileptiques : clonazépam (Rivotril®) et midazolam (Buccolam®). Ce dernier, commercialisé depuis avril 2013, a pour seule indication le traitement des crises convulsives aiguës prolongées chez le nourrisson, l'enfant et l'adolescent. La prescription initiale et les renouvellements annuels sont réservés aux spécialistes en neurologie ou en pédiatrie. C'est un médicament assimilé aux stupéfiants qui nécessite une ordonnance sécurisée (16).

Substance active	Nom des spécialités commercialisées	Année de première AMM	Demi-vie d'élimination plasmatique (h) (17) [métabolite actif]
Anxiolytiques			
Alprazolam	Xanax® et génériques	1982	10-20
Bromazépam	Lexomil® et génériques	1974	20
Clobazam	Urbanyl®	1974	20 [50]
Clorazépate dipotassique	Tranxène®	1974	[30-150]
Clotiazépam	Veratran®	1982	4
Diazépam	Valium®	1973	32-47 [30-150]
Loflazépate d'éthyle	Victan®	1980	77
Lorazépam	Temesta® et génériques	1977	10-20
Nordazépam	Nordaz®	1984	[30-150]
Oxazépam	Seresta® et génériques	1968	8
Prazépam	Lysanxia® et génériques	1975	[30-150]
Hypnotiques			
Estazolam	Nuctalon®	1977	17
Loprazolam	Havlane®	1981	8
Lormétazépam	Noctamide	1987	10
Midazolam	Hypnovel® } usage hospitalier Versed® }	1986 1988	1,5-2,5
Nitrazépam	Mogadon®	1965	16-48
Témazépam	Normison®	1981	5-8
Apparentées aux benzodiazépines : hypnotiques			
Zolpidem	Stilnox® et génériques	1987	3
Zopiclone	Imovane® et génériques	1984	5
Anticonvulsivants			
Clonazépam	Rivotril® } assimilés aux	1973	20-60
Midazolam	Buccolam® } stupéfiants	2011	1-4

Tableau 1 : Benzodiazépines et apparentées actuellement commercialisées en France (1)

II.2. Modalités d'exposition à un traitement par benzodiazépine

Entre 2007 et 2012, près de 59 % des consommateurs réguliers¹ de benzodiazépines anxiolytiques ont été traités plus de trois mois consécutifs, le temps d'utilisation par an étant proche de 5 mois. On recense sur cette période plus de 5 % d'utilisateurs de doses hors AMM.

Concernant les benzodiazépines hypnotiques, leur temps d'utilisation par an est proche de 3,9 mois. La proportion de sujets exposés plus de trois mois consécutifs au cours d'une année est proche de 55 % avec presque 36 % d'utilisateurs de doses hors AMM.

De plus, le temps d'exposition des benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques est plus élevé chez les sujets de plus de 65 ans et légèrement plus long chez les femmes pour les benzodiazépines hypnotiques.

D'autre part, 16,3 % des consommateurs de benzodiazépines anxiolytiques se procurent leur traitement en continu, et la moitié consomme leur traitement pendant 5,9 ans sans interruption. Quant aux benzodiazépines hypnotiques, 17,4 % des consommateurs se procurent leur traitement en continu et parmi eux, la moitié consomme leur traitement pendant 5 ans sans interruption.

Ainsi, on remarque que le mésusage lié à l'utilisation de ces médicaments est important, puisque leur consommation peut s'étendre sur plusieurs mois, voire plusieurs années, alors que la durée de prescription des hypnotiques est limitée à 4 semaines et celles des anxiolytiques à 12 semaines. Or, au-delà, l'efficacité est incertaine, les risques d'effets délétères augmentent ainsi que celui de dépendance. De plus, une proportion non négligeable de sujets utilise des doses supérieures à celles recommandées par l'AMM surtout pour les benzodiazépines hypnotiques (*cf. figure 6*). Cette proportion est plus importante chez les moins de 65 ans, même si l'écart avec les séniors (plus de 65 ans) est moins significatif concernant les hypnotiques.

¹ Les utilisateurs réguliers sont définis comme étant les sujets analysés bénéficiant d'au moins trois délivrances consécutives au cours de l'année, qu'ils bénéficient ou non par la suite de nouvelles délivrances de benzodiazépines.

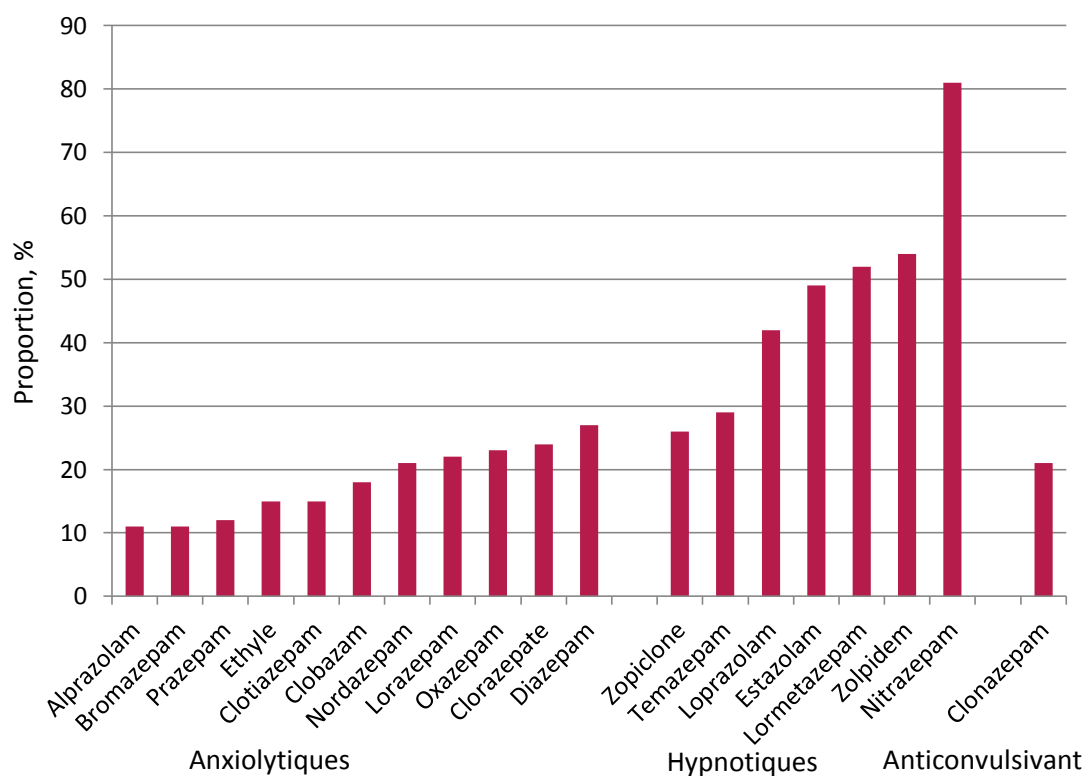


Figure 6 : Proportion moyenne du nombre de sujets utilisant les benzodiazépines hors AMM pour la période 2007-2012 (1)

II.3. Données de la consommation nationale

Depuis plusieurs années, la consommation de benzodiazépines est très élevée dans les pays industrialisés et particulièrement en France. Elle représente une préoccupation croissante surtout chez les personnes âgées.

En 2000, la France compte 9,5 millions de personnes âgées de plus de 65 ans, soit 16,1% de la population et 2,2 millions de personnes de 80 ans et plus, soit 3,7 % de la population. Les séniors sont à l'origine de 39 % de la consommation de médicaments en ville (18).

Au 1^{er} janvier 2012, la France compte plus de 65 millions d'habitants. La classe des 65 ans et plus représente 17,1 % de la population soit 11,2 millions d'habitants dont la moitié est âgée de 75 ans et plus.

Au 1^{er} janvier 2015, la classe des 65 ans et plus représente plus de 12,3 millions d'habitants parmi les 66 millions d'habitants que compte la France (19).

La prescription de benzodiazépines chez les sujets âgés et par conséquent leur consommation, est un réel problème de santé publique. La prévalence élevée des troubles anxieux et des troubles du sommeil fait des agents anxiolytiques et hypnotiques des médicaments parmi les plus fréquemment prescrits et consommés. Au total, 20 % des 10 millions de personnes âgées recensées en 2007 consomment de façon chronique des hypnotiques ou anxiolytiques (20,21).

II.3.1. Synthèse bibliographique sur la consommation de benzodiazépines et apparentées chez les sujets âgés

Il s'agit ici de répertorier les différentes études pharmaco-épidémiologiques publiées dans la littérature, réalisées en France et incluant les personnes âgées, afin d'avoir notamment une estimation de la prévalence de la consommation des benzodiazépines de cette population.

Une enquête réalisée par Jeantaud et al. (22) en 1999, auprès de 58 pharmacies d'officine en Aquitaine, montrent que le bromazépam (Lexomil®), le lorazépam (Temesta®) et l'alprazolam (Xanax®) représentaient plus de la moitié des prescriptions parmi les 20 molécules différentes concernées, l'âge moyen était de 62 ans, 70 % des consommateurs étaient des femmes et 86 % avaient des benzodiazépines prescrites par un seul médecin. Pour 77 % des cas la consommation était ancienne (supérieure à un an) et pour un quart d'entre eux elle datait de plus de 5 ans.

Selon une enquête de la CNAMTS (Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés) de 2000, les données obtenues à partir des remboursements montrent une prévalence de consommation des anxiolytiques atteignant 35,2 % chez les femmes âgées de plus de 80 ans contre 20,3 % pour les hommes de cette même tranche d'âge. Concernant les hypnotiques, la prévalence de consommation est de 22,6 % pour les femmes contre 15,6 % des hommes, chez les plus de 80 ans. Ces différences de consommation selon l'âge, sont tout aussi marquantes chez les sujets âgés de plus de 60 ans (23).

L'étude PAQUID (Personnes Agées QUID ?) de Fourrier et al. (24), réalisée en 2001, montre que 31% des sujets de plus de 65 ans consomment au moins une benzodiazépine à l'entrée dans la cohorte. L'étude se poursuit jusqu'à cinq ans de suivi au bout desquels on retrouve une prévalence de 33,5 % de consommateurs de benzodiazépines.

D'après l'étude EVA (Etude du Vieillissement Artériel) de 2003 de Lechevallier et al. (25), sur 1 265 sujets âgés de 60 à 70 ans, 23 % utilisent des benzodiazépines dont les plus consommées sont les benzodiazépines anxiolytiques et 28,7 % utilisent des médicaments sédatifs ou des hypnotiques. 71 % consomment des benzodiazépines tous les jours, la consommation date de plus de 2 ans pour 77 % d'entre eux et 48 % font usage de benzodiazépines à demi-vie longue. Les résultats, découlant d'un auto-questionnaire, montrent une prévalence de consommation de 33,1 % chez les femmes et de 16,4 % chez les hommes.

Lagnaoui et al. rapportent dans leur étude (26) de 2004, une prévalence de consommation de benzodiazépines chez les plus de 60 ans de plus de 14 %, et dans cette même tranche d'âge, 12,6 % d'utilisateurs réguliers de plus de 6 mois.

En 2007, la HAS a pu étudier une grande majorité de la population française de 65 ans et plus, à partir des données fournies par les trois grands régimes d'Assurance Maladie. Entre septembre et décembre, 32 % des plus de 65 ans et près de 40 % des plus de 85 ans se sont vus prescrire un hypnotique ou un anxiolytique (10).

Une étude également publiée en 2007, réalisée à partir de la base de données THALES (BDD THALES) (27), montre l'incidence de la consommation de benzodiazépines chez les plus de 65 ans entre 2001 et 2006, et plus particulièrement pour le zolpidem (Stilnox®) et le zopiclone (Imovane®). Cette même étude donne une estimation de la durée de consommation des benzodiazépines et apparentées après une primoprescription. Au total, 50 % de ces primoprescriptions ont une durée supérieure ou égale à 30 jours.

L'ensemble des données est résumé dans le **tableau 2**.

La grande variation des données entre les études rend difficile l'analyse des résultats. Ces différences peuvent s'expliquer par des méthodes d'étude qui diffèrent dans la distribution des âges dans les échantillons, dans la période d'observation et/ou dans la définition de l'exposition. Toutefois, l'ensemble des études s'accordent sur le fait que la consommation de benzodiazépines et apparentées est plus importante chez les femmes et augmente avec l'âge.

Auteurs, années, pays	Types d'étude	Echantillon	Période d'observation	Définition de l'exposition	Prévalence
Paterniti et al. 1998 France	Cohorte (EVA) recrutée à Nantes entre 1991 et 1993	1 389 H = 574 F = 815	Mois précédent	Consommation régulière d'au moins un psychotrope	Homme 19,2 % Femme 33,2 %
Fourrier et al. 2001 France	Cohorte (PAQUID) recrutée en Aquitaine entre 1988 et 1989	2 792 personnes âgées de plus de 65 ans vivant à domicile choisies de manière aléatoire à partir des listes électorales	2 dernières semaines	Consommation d'au moins une BZD par interview à l'entrée dans la cohorte Au cours du suivi après 1, 3 et 5 ans	A l'entrée dans la cohorte 31 % 1 an de suivi = 31,62 % 3 ans de suivi = 33,1 % 5 ans de suivi = 33,5 %

Lechevallier et al. 2003 France	Cohorte (EVA) recrutée à Nantes entre 1991 et 1993	1 265 H = 524 F = 741 Personnes âgées (60 -70 ans) vivant à domicile	6 derniers mois	Consommation de médicaments pour se détendre, se calmer ou pour dormir (auto-questionnaire) En cas de consommation, préciser la spécialité	Hommes 16,4 % Femmes 33,1 %
CNAM-TS 2000 Rapport Briot 2006	Transversale		Taux annuel de consommateur de psychotropes en France (au cours de l'année 2000)	Au moins un remboursement de psychotrope	Homme 60-69 ans Anxiolytique 19,4 % / Hypnotique 12,1 % 70-79 ans 21,2 %/14,4 % > 80 ans 20,3 %/15,6 % Femmes 60-69 ans Anxiolytique 35,7 % / Hypnotiques 19,0 % 70-79 ans 39,5 %/22,3 % > 80 ans 35,2 %/22,6 %
CANAM 1996 Rapport Briot 2006	Transversale		Prévalence instantanée (1 jour)	Remboursement de psychotrope	BZD Anxiolytique/Hypnotique 51 -70 ans 33,7 % / 27,7 % > 70 ans 48,5 % / 64 %
Lagnaoui et al. 2004 France	Transversale	4 007 patients interrogés par téléphone dont 989 patients de plus de 60 ans	(1) Utilisation actuelle (2) Plus de 6 mois de consommation régulière de BZD	Utilisation d'au moins une BZD, interview avec questionnaire validé	(1) Utilisateur actuel : > 60 ans 14,3 % (2) Plus de 6 mois d'utilisation régulière : > 60 ans 12,6 %

BDD 2007 France	Cohorte rétrospective sur BDD THALES	1 300 456 patients de plus de 65 ans suivis par un médecin généraliste Pas de prescription de BZD et apparentés en 2000 H = 627 752 F = 672 705	2001-2006 les patients ont tous des données enregistrées dans THALES régulièrement pendant 6 ans	Nouvelle prescription de BZD, Zolpidem ou Zopiclone	Incidence (%) BZD = 32,8 / Zolpidem = 8,4 / Zopiclone = 6 Hommes ≤ 75 ans 28,1/7,3/5,3 > 75 ans 27,9/7,9/5,7 Femmes ≤ 75 ans 39,2/9,7/6,8 > 75 ans 32/8/6,1
BDD 2007 France	Cohorte rétrospective sur BDD THALES	1 300 456 patients de plus de 65 ans suivis par un médecin généraliste Pas de prescription de BZD et apparentés en 2000 H = 627 752 F = 672 705	2001-2006 les patients ont tous des données enregistrées dans THALES régulièrement pendant 6 ans	Durée sans interruption de toute nouvelle prescription de BZD et apparentés	Durée des périodes sans interruption (en jours) par patient BZD Moyenne = 80,1 Zolpidem Moyenne = 46,4 Zopiclone Moyenne = 46,2

H = homme, F = femme, BZD = benzodiazépine

Tableau 2 : Données épidémiologiques sur la consommation de benzodiazépines chez les patients âgés en France (27)

II.3.2. Quelques chiffres clés

Depuis quelques années, on note une reprise de la consommation globale des benzodiazépines due à la progression de la consommation en anxiolytiques et hypnotiques. Toutefois, depuis 2007, le nombre d'utilisateurs réguliers de benzodiazépines anxiolytiques est stable à la différence des benzodiazépines hypnotiques pour lesquelles ce nombre a augmenté de 4,8 %.

En réalité, l'augmentation de la consommation globale de benzodiazépines ne résulte pas d'une exposition croissante de la population aux benzodiazépines, mais d'une consommation plus importante par chaque utilisateur.

En 2012, 11,5 millions de français ont consommé au moins une benzodiazépine, dont 7 millions une benzodiazépine anxiolytique et 4,2 millions une benzodiazépine hypnotique. De plus, 22 % des consommateurs ont eu recours à deux benzodiazépines simultanément.

Par ailleurs, en termes de nombre de boîtes de benzodiazépines vendues, toutes indications confondues, on observe une chute des ventes entre 2010 et 2012. En effet, ce chiffre passe de 134 millions de boîtes vendues en 2010 à 131 millions en 2012. Cette chute s'explique essentiellement par une diminution des ventes de clonazépam (Rivotril®) en raison d'une réglementation plus stricte encadrant son accès, et de tétrazépam (Myolastan®) du fait de la baisse de son taux de remboursement en 2010 puis de son déremboursement total en 2011.

Au contraire, le nombre de boîtes vendues de benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques a nettement augmenté depuis 2010.

II.3.3. La consommation de benzodiazépines et apparentées en France

Si l'on regarde l'évolution du niveau de consommation des benzodiazépines depuis les années 2000, on observe une nette diminution jusqu'en 2008, puis une reprise de la consommation en 2010 comme en 2012.

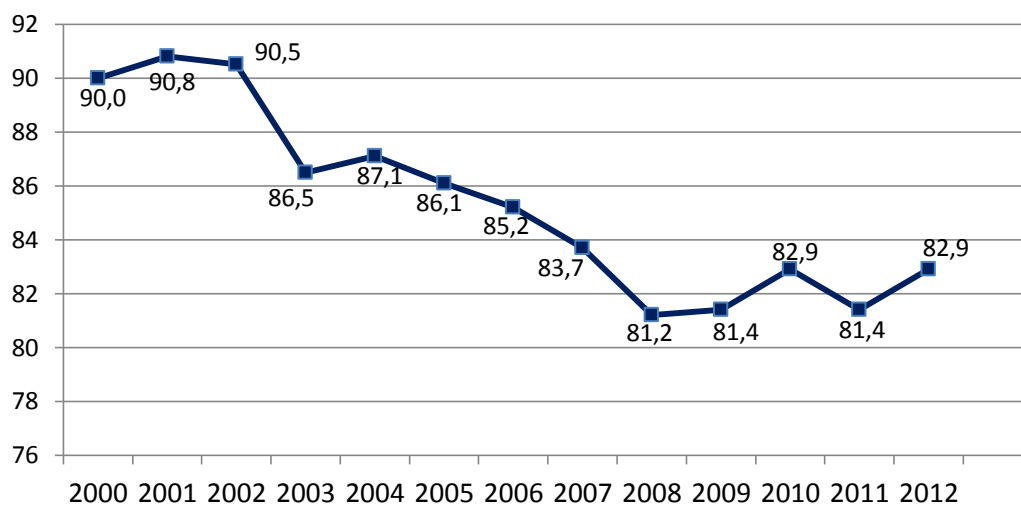


Figure 7 : Consommation totale de benzodiazépines et apparentées de 2000 à 2012 (DDJ*/1000 hab/j) (1)

*La Dose Définie Journalière (DDJ) constitue une posologie de référence pour un adulte de soixante-dix kilos dans l'indication principale de chaque molécule. Cette dose moyenne ne reflète pas nécessairement la posologie recommandée par l'AMM ni la posologie effective, il s'agit simplement d'un étalon de mesure (1).

II.3.3.1. Répartition des classes pharmaco-thérapeutiques des benzodiazépines

En 2012, on observe une répartition inégale des différentes classes de benzodiazépines commercialisées en France comme le montre la **figure 8**. Les anxiolytiques représentent plus de la moitié des boîtes vendues suivis des hypnotiques (40,5 %). Les parts respectives des myorelaxants et des antiépileptiques sont faibles. Actuellement, on ne trouve que deux benzodiazépines disponibles au sein des antiépileptiques (clonazépam, Rivotril® et buccolam, Midazolam®). Il est important de préciser que le clobazam (Urbanyl®) et le diazépam (Valium®), aux propriétés antiépileptiques, sont classés par l’OMS parmi les benzodiazépines anxiolytiques.

Enfin, plus aucune molécule n’est disponible dans la classe des myorelaxants puisque le tétrazépam (Myolastan®) a été retiré du marché le 8 juillet 2013.

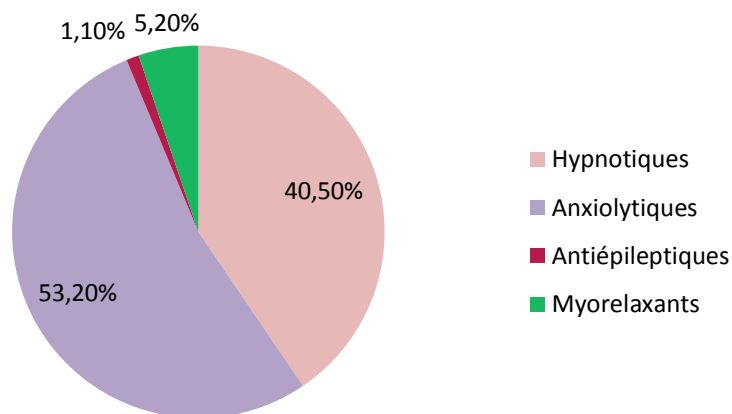


Figure 8 : Répartition des indications de benzodiazépines en 2012 (1)

II.3.3.2. Evolution de la consommation de 2000 à 2012

Parmi les molécules commercialisées en 2012 en France, trois d'entre elles, le lorazépam (Temesta®), le bromazépam (Lexomil®) et l'alprazolam (Xanax®), représentaient 58 % de la consommation des benzodiazépines anxiolytiques.

Par ailleurs, l'imputabilité d'un report de prescription d'une autre classe d'anxiolytiques vers les benzodiazépines, expliquant cette augmentation de consommation, ne peut pas être évoquée, puisque toutes familles confondues, la consommation d'anxiolytiques a augmenté en 2010 comme en 2012.

Aujourd'hui, l'alprazolam (Xanax®) devient la benzodiazépine la plus consommée, suivie par le zolpidem (Stilnox®) et le bromazépam (Lexomil®).

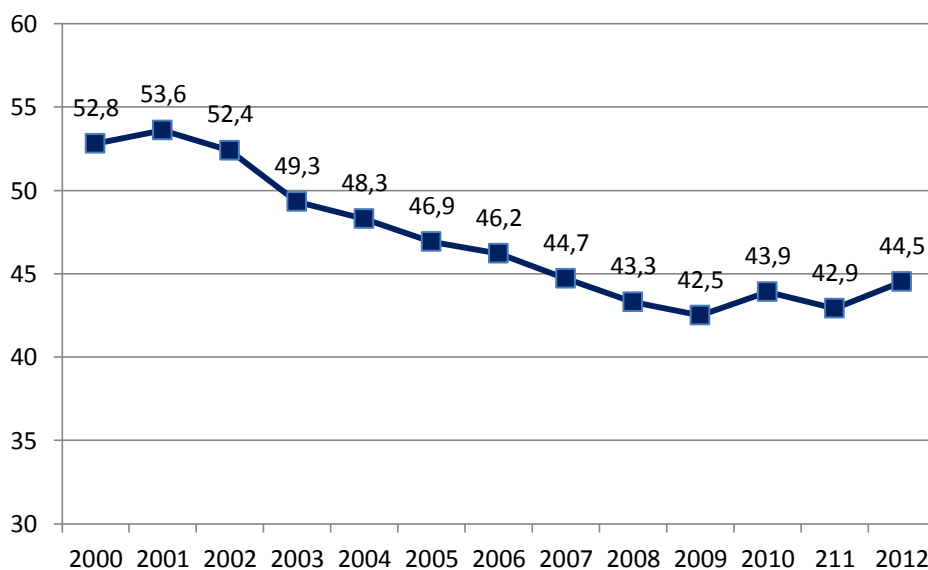


Figure 9 : Consommation de benzodiazépines anxiolytiques de 2000 à 2012 (DDJ/1000 hab/j) (1)

A propos des benzodiazépines hypnotiques et apparentées, la diminution régulière depuis 2000 de la consommation des benzodiazépines hypnotiques a eu pour contrepartie une augmentation de celle des molécules apparentées, induisant dans l'ensemble une certaine stabilité, mais plutôt orientée à la hausse depuis quelques années. Le zolpidem (Stilnox®) et le zopiclone (Imovane®) sont donc très largement utilisés et représentaient en 2012, les trois quarts de la consommation française.

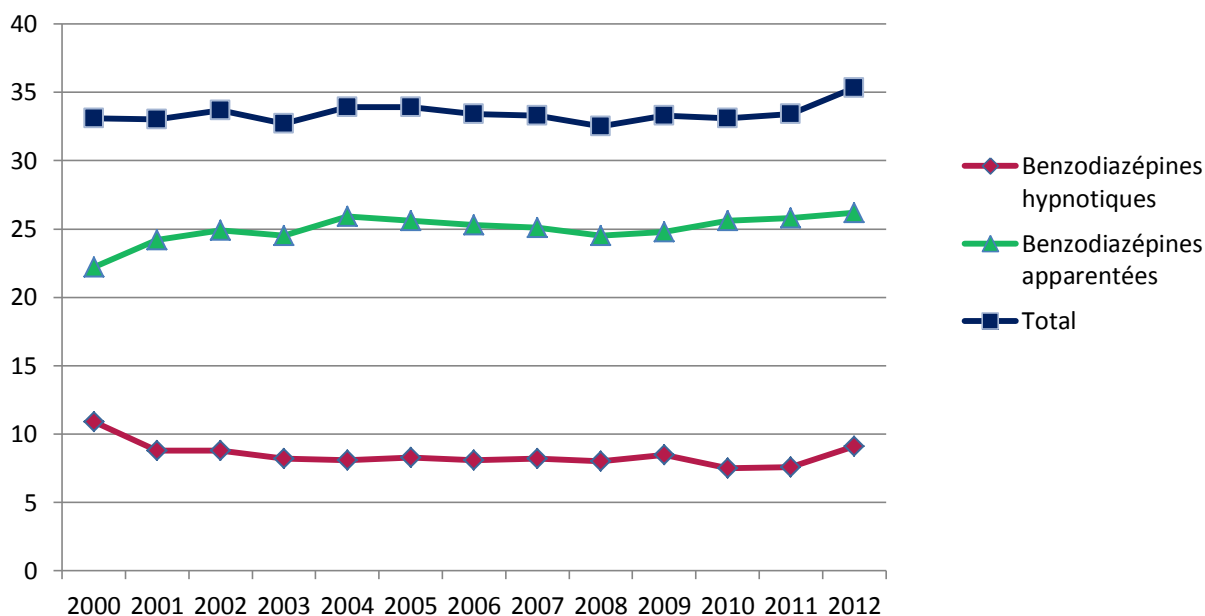


Figure 10 : Consommation de benzodiazépines hypnotiques et apparentées de 2000 à 2012 (DDJ/1000 hab/j) (1)

II.3.3.3. Les génériques

Les génériques des benzodiazépines détiennent désormais une importante part du marché. Ils représentent en 2012 pour les benzodiazépines anxiolytiques, 53,2 % de la consommation (exprimées en nombre de Doses Définies Journalière, DDJ) contre 5,2 % en 2000. Parmi les benzodiazépines hypnotiques, les génériques représentent 67,6 % en 2012 contre 4,3 % en 2000.

II.3.3.4. Caractéristiques démographiques des consommateurs à partir des données de l'Assurance Maladie

En 2012, parmi les utilisateurs de benzodiazépines, 75,5 % consomment des benzodiazépines anxiolytiques et 44,8 % des benzodiazépines hypnotiques.

L'âge médian des consommateurs de benzodiazépines est de 56 ans, 55 ans pour les utilisateurs de benzodiazépines anxiolytiques et 58 ans pour les utilisateurs de benzodiazépines hypnotiques.

Les femmes représentent 64,2 % des consommateurs avec un tiers des femmes de plus de 65 ans qui consomme une benzodiazépine anxiolytique et 18 % une benzodiazépine hypnotique.

De plus, la prévalence des utilisateurs de benzodiazépines augmente avec l'âge et majoritairement chez les femmes.

En effet, chez les plus de 80 ans, la proportion d'hommes et de femmes consommant des benzodiazépines anxiolytiques a augmenté de près de 8 % sur la période 2007-2012, tandis qu'elle est stable pour les autres tranches d'âge. A l'inverse, la proportion d'hommes et de femmes consommant des benzodiazépines hypnotiques, tout âge confondu, est en légère baisse.

En revanche, on observe une augmentation de l'utilisation des benzodiazépines hypnotiques et anxiolytiques chez les plus de 80 ans déjà consommateurs de ces médicaments.

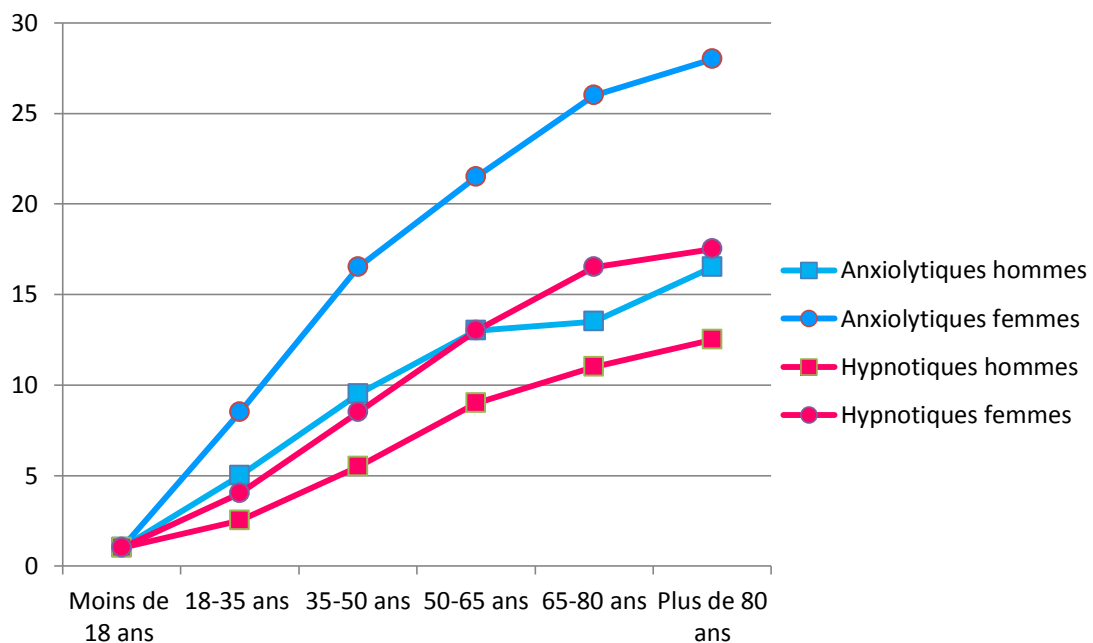


Figure 11 : Prévalence d'utilisation d'un traitement par benzodiazépines en 2012 (1)

D'une manière plus générale, de 2007 à 2012, parmi les benzodiazépines anxiolytiques commercialisées en France, l'oxazépam (Seresta®) et le diazépam (Valium®), suivis de l'alprazolam (Xanax®) et du clotiazépam (Veratran®), connaissent la plus forte augmentation de la prévalence d'utilisateurs réguliers, avec respectivement, une hausse de 52 %, 44,3 %, 19,5 % et 16,4 %.

Les molécules connaissant la plus forte diminution sont le nordazépam (Nordaz®) (-20,4 %), le bromazépam (Lexomil®) (-17,4 %) et le lorazépam (Temesta®) (-15 %). Les autres benzodiazépines ont une prévalence stable.

Parmi les benzodiazépines hypnotiques connaissant la plus forte augmentation de la prévalence d'utilisateurs réguliers, de 2007 à 2012, on trouve, l'estazolam (Nuctalon®) (+66,8 %), le loprazolam (Havlane®) (+25,6 %), le lormétazépam (Noctamide®) (+21,3 %) et le témazépam (Normison®) (+15,3 %).

II.3.3.5. Modalités de prescription et de dispensation

II.3.3.5.1. Qui prescrit ?

Près de 90 % des prescripteurs de benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques sont des médecins libéraux, parmi lesquels 90 % sont des médecins généralistes.

Cependant, la tendance depuis 2007 est à la baisse des prescriptions par les médecins libéraux, quelle que soit l'indication de la benzodiazépine. On observe en contrepartie une augmentation des prescriptions médicales hospitalières.

Toutefois, il est à noter que la spécialité médicale n'est pas ou peu renseignée pour les praticiens exerçant dans un établissement de santé.

Les seconds médecins libéraux prescripteurs de benzodiazépines sont les psychiatres, avec près de 9 % des prescriptions de benzodiazépines anxiolytiques et 7 % des prescriptions de benzodiazépines hypnotiques en 2012.

II.3.3.5.2. Indicateurs de prescription

Certains indicateurs liés à la prescription, nous donnent un éclairage sur les attitudes de consommation des utilisateurs de benzodiazépines. Par exemple, le nombre moyen de consultations médicales par sujet et par indication sur une année, est d'environ 4,6 pour les prescriptions de benzodiazépines hypnotiques et de 3,8 pour les anxiolytiques.

D'autre part, environ 6,8 % de sujets consultent plus de douze fois dans l'année pour obtenir des benzodiazépines hypnotiques et 2,7 % pour obtenir des benzodiazépines anxiolytiques.

Enfin, environ 0,5 % des utilisateurs de benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques, tout âge confondu, pratiquent le nomadisme médical, c'est-à-dire qu'ils consultent plus de quatre prescripteurs différents dans l'année pour se procurer les médicaments. Toutes ces données issues de la prescription sont stables de 2007 à 2012.

II.3.3.5.3. Indicateurs de dispensation

Il en va de même pour les indicateurs liés à la délivrance de benzodiazépines. Ainsi, le nombre moyen de délivrance par sujet et par an est d'environ 5 pour les benzodiazépines hypnotiques et 4,6 pour les anxiolytiques. De 2007 à 2012, ces données sont stables au sein de chaque indication des benzodiazépines.

Par ailleurs, 35 % des utilisateurs de benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques ont une seule délivrance par an. A l'inverse, près de 7 % des sujets ont plus de 12 délivrances par an de benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques.

De la même manière que le nomadisme médical, le nomadisme pharmaceutique est défini comme la présence de plus de quatre pharmacies différentes sollicitées au cours de l'année pour la délivrance des médicaments. Il est faible et stable au cours du temps (entre 1,0 et 1,5 % pour les benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques).

II.3.3.6. Impact des mesures mises en place par l'ANSM sur l'utilisation du clonazépam (Rivotril®)

Entre 2011 et 2012, plusieurs mesures réglementaires strictes ont été adoptées pour mieux encadrer l'accès du clonazépam.

En effet, outre le classement sur Liste I et la durée de prescription limitée à 12 semaines, depuis le 7 septembre 2011, la prescription des formes orales doit être faite en toutes lettres et sur ordonnance sécurisée. La prescription initiale et le renouvellement annuel sont réservés aux neurologues et aux pédiatres depuis le 15 mars 2012. Les renouvellements intermédiaires, quant à eux, peuvent être effectués par tout médecin.

Quant aux éventuels reports de prescription du clonazépam vers d'autres benzodiazépines, on remarque une légère augmentation de la proportion d'utilisateurs de clonazépam reprenant une autre benzodiazépine, entre 2009 et 2012, mais aucun report franc n'est observé.

Ce report, aussi limité qu'il soit, semble se faire vers une benzodiazépine hypnotique, puisque la proportion de reprise vers cette classe tend à la hausse depuis 2011.

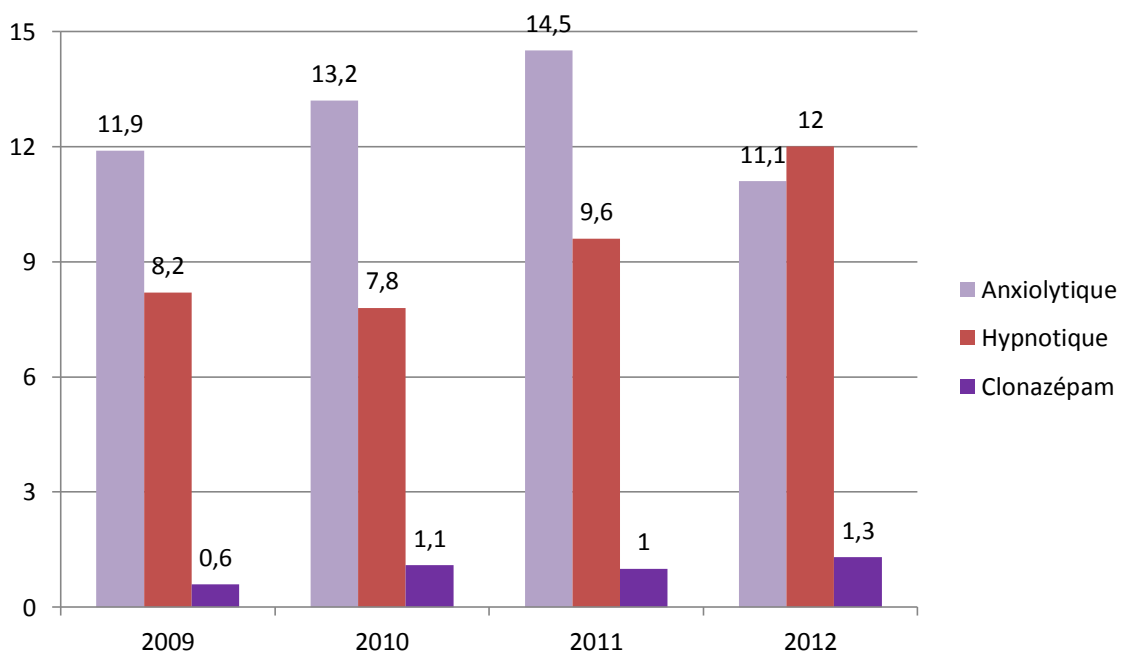


Figure 12 : Taux de reprise d'un traitement par benzodiazépine après arrêt du clonazépam, par indication et par période (1)

Communément admise par les professionnels de santé et les patients, cette « dépendance tranquille » n'en demeure pas moins une question préoccupante de santé publique, notamment chez les sujets âgés qui restent une population particulièrement vulnérable.

III. Effets délétères particuliers des benzodiazépines et apparentées liés à l'âge

Le vieillissement correspond à l'ensemble des processus physiologiques et psychologiques qui modifient la structure et les fonctions de l'organisme à partir de l'âge mûr. La vieillesse connaît plusieurs définitions mais l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) retient le critère d'âge de 65 ans et plus.

Les mécanismes à l'origine du vieillissement sont complexes, multifactoriels (facteurs génétiques, environnementaux) et concernent aussi le vieillissement cérébral qui débute dès l'âge de 25 ans. Il en résulte une fragilisation des capacités d'intégration de nouvelles connaissances ou d'adaptation à des situations de stress.

Plus le sujet âgé subit de maladies physiques et/ou psychiques, plus ses réserves fonctionnelles s'amenuisent avec l'âge et moins l'organisme est capable de s'adapter face aux agressions physiques, psychiques ou environnementales. De même, les systèmes de régulation physiologique peuvent être moins performants, on peut ainsi voir apparaître un certain degré de déclin cognitif et fonctionnel.

Toutefois, il est à noter qu'il existe une grande variabilité du processus de vieillissement tant inter-individuelle qu'inter-organe (28).

Le vieillissement physiologique se fait à différents niveaux (structural, métabolique, biochimique, électrique) qui peuvent entraîner des conséquences cliniques plus ou moins importantes. Il est donc indispensable de prendre en compte ce processus naturel afin d'éviter les risques potentiels dus à la consommation de médicaments.

L'iatrogénie médicamenteuse est un problème de santé publique auquel le sujet âgé est particulièrement exposé puisque sa prévention repose notamment sur la connaissance des modifications liées à l'âge. Une étude a montré que les effets indésirables médicamenteux sont deux fois plus fréquents après 65 ans (29).

Une méta-analyse de 2002 souligne les limites méthodologiques de nombreuses études, notamment celles réalisées chez les sujets âgés en raison de la faible taille de leur échantillon (30). Il est donc difficile d'estimer avec précision l'incidence, la gravité et a fortiori l'évitabilité de l'iatrogénie médicamenteuse dans cette tranche d'âge. Néanmoins, d'après les 17 études observationnelles incluses dans cette méta-analyse, les effets indésirables conduisent dans 16,6 % des cas à une hospitalisation chez le sujet âgé. Cette situation serait en partie prévisible et évitable à condition de prendre en considération les facteurs de risques liés à l'âge.

III.1. Les facteurs de risques spécifiques de la personne âgée

III.1.1. Altérations psychomotrices

III.1.1.1. Impact du vieillissement sur les organes des sens

Les organes des sens sont primordiaux pour communiquer avec l'environnement. Leur atteinte peut entraîner des conséquences plus ou moins graves telles que l'isolement, l'aggravation des troubles cognitifs liés à l'âge ou encore des erreurs avec les traitements médicamenteux.

Le vieillissement oculaire s'accompagne d'une réduction de l'accommodation (presbytie) gênant la lecture de près, le format des polices doit donc être suffisamment gros. Il peut également se produire une opacification progressive du cristallin appelée cataracte. Plus de 95 % des sujets de plus de 65 ans ont une opacification cristallinienne. La baisse de l'acuité visuelle en est la principale circonstance de découverte et peut altérer préférentiellement la vision de près ou de loin, sinon les deux.

La presbyacousie est définie comme une altération de la fonction auditive liée au vieillissement, avec perte progressive de l'audition portant principalement sur les sons aigus. Elle touche environ 30 % des sujets après 60 ans et 50 % après 85 ans (28,31).

De plus, parmi les troubles sensoriels liés à l'ouïe, on observe aussi les vertiges. En effet, le vieillissement du système postural modifie l'équilibre et la marche chez le sujet âgé. A cela s'ajoute, en plus de la baisse de l'acuité visuelle, une réduction du champ visuel, de la sensibilité aux contrastes et de l'accommodation, qui se traduit par une diminution de la sensibilité du vestibule aux mouvements rapides et complexes. Il en résulte une sensation d'instabilité posturale propice aux chutes chez la personne âgée. Le sujet âgé, plus instable, adopte un pas plus lent et plus court (31).

III.1.1.2. Atteintes motrices

Les voies motrices comprennent le système pyramidal, centre de contrôle des mouvements fins, et le système extrapyramidal, au niveau duquel s'exerce le contrôle de la posture et des mouvements grossiers. Les voies cérébelleuses sont impliquées dans les réactions d'équilibre statique et dynamique. Les afférences proprioceptives informent de la position des articulations, muscles et os dans l'espace. Avec l'âge, ces systèmes sont altérés, les mouvements deviennent plus lents et moins précis, la démarche du sénior devient plus hésitante, le balancement des bras diminue et les virages se font en bloc (31).

Les effets du vieillissement sur l'appareil locomoteur se manifestent à plusieurs niveaux (28). Le muscle squelettique est atteint par une diminution de la densité des fibres musculaires, une réduction de la masse musculaire, induisant un amaigrissement, et sur le plan fonctionnel, par une diminution de la force musculaire.

L'atteinte osseuse se caractérise par une réduction de la densité minérale, ou ostéopénie, ainsi qu'une diminution de la résistance mécanique de l'os. Cette déminéralisation osseuse se manifeste particulièrement chez la femme au cours de la ménopause, en lien avec le déficit oestrogénique caractéristique de cet état physiologique.

Enfin, le vieillissement du cartilage articulaire se traduit par la diminution de sa composition en eau, une réduction du nombre de chondrocytes et une modification de sa composition en glycosaminoglycanes. Il en résulte une diminution de la rapidité des mouvements, un enraidissement et des douleurs.

Cet amincissement cartilagineux, à l'origine d'une fragilité articulaire, associé à une atrophie des muscles de l'organisme ainsi qu'à une atteinte osseuse, affaiblissent l'appareil locomoteur, provoquant notamment une altération du maintien de l'équilibre. Le tassement, le voûtement et les chutes, très souvent responsables de fractures, en sont les principales conséquences.

D'un point de vue biochimique, au cours du vieillissement cérébral, la synthèse et la fonctionnalité des neurotransmetteurs sont altérées. Ainsi, l'atteinte dopaminergique est la plus constante, la plus précoce et la plus sévère (32). La synthèse de dopamine est diminuée au niveau des trois systèmes dopaminergiques ascendants : le mésostrié, le mésolimbique et le mésocortical. Cette atteinte est responsable d'une désafférentation frontale. Parallèlement, le métabolisme de la dopamine est augmenté, les radicaux libres ainsi produits endommagent le tissu cérébral.

De plus, de multiples facteurs contribuent à l'atteinte de la voie dopaminergique comme le stress et les facteurs personnels. La désafférentation sensorielle du sujet âgé, facilitée par la solitude et l'atteinte auditive ou visuelle, participe également à la défaillance progressive de ce système, en facilitant la sous-stimulation de la voie dopaminergique mésocorticale.

Cette atteinte dopaminergique a pour conséquences des troubles de l'équilibre et de la marche, une labilité émotionnelle, des troubles affectifs et cognitifs chez la personne âgée.

III.1.1.3. Atteintes cognitives

Le vieillissement normal est accompagné de modifications du fonctionnement cognitif. Au sens large, on peut définir la cognition comme l'ensemble des capacités mentales permettant l'acquisition et le maintien de connaissances. Elle correspond à la faculté de traiter, de transformer et d'emmagasiner des informations pour les réutiliser. Elle englobe donc les fonctions de langage, d'orientation spatiale, de mémoire, d'attention et les fonctions exécutives.

Le bon fonctionnement des fonctions cognitives dépend de l'intégrité de l'ensemble du cerveau. Or, au cours du vieillissement, un certain nombre de modifications viennent perturber le fonctionnement cérébral.

En effet, on observe des modifications d'ordre métabolique comme les radicaux libres produits par le stress oxydatif des lipides, composants principaux du cerveau, qui provoquent une agression oxydative importante capable d'altérer l'ADN, les acides gras de la membrane cellulaire ou les protéines du cytosquelette. Ce stress oxydatif s'accompagne de phénomènes inflammatoires qui eux aussi viennent endommager ces constituants de l'organisme diminuant le débit sanguin et affectant ainsi l'apport d'oxygène, de glucose et donc d'énergie au cerveau (33).

Ces processus inflammatoires et oxydants entraînent une diminution de la réponse immunitaire et une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique à diverses substances, rendant le cerveau plus vulnérable face aux lésions cérébrales et à la survenue de maladies neurodégénératives.

De plus, on observe une raréfaction des micro-vaisseaux qui deviennent plus tortueux, du fait peut-être d'un certain degré d'atrophie cérébrale (33). La quantité d'eau cérébrale se réduit en relation avec celle de la composition corporelle globale et fragilise le système nerveux du sujet âgé (28).

Au cours du vieillissement, la neurotransmission est modifiée. Plusieurs origines sont recensées comme des modifications de synthèse, de fonctionnalités des neurotransmetteurs et des modifications de quantité et de structure des neurones. Ces changements biochimiques touchent essentiellement les neurones producteurs de neurotransmetteurs. Ainsi, les neurones les plus atteints, de façon décroissante, sont ceux de la voie glutamatergique, puis ceux de la voie cholinergique, enfin ceux de la voie sérotoninergique et dopaminergique (33).

Comme vu précédemment, l'atteinte dopaminergique est la plus précoce et sévère, et provoque notamment des troubles cognitifs chez la personne âgée.

L'innervation cholinergique du cortex et de l'hippocampe permet le traitement de l'information sensorielle. Les atteintes de ce système au cours du vieillissement, peuvent être responsables de troubles de la mémoire, sans pour autant provoquer des pertes cognitives pathologiques. Les atteintes des neurones des voies sérotoninergiques et noradrénergiques dues au vieillissement normal, peuvent aussi donner des troubles du sommeil pouvant favoriser notamment les troubles cognitifs. (34).

Enfin, avec l'avancée de l'âge, l'activité électrique cérébrale de base est modifiée et il existe une baisse de la réactivité aux stimulations. En effet, la vitesse de l'influx ainsi que l'amplitude de l'onde de dépolarisation sont diminués avec l'âge et ce dès la 50^e année (33,35).

D'après une étude de Bernard et al. de 2007 (36), il existerait une corrélation entre l'électrophysiologie et le fonctionnel. En effet, au cours du vieillissement, on observe une atteinte de la structure et du fonctionnement du cortex préfrontal. Ce dernier a un rôle dans les fonctions exécutives, la mémoire de travail, les capacités attentionnelles ou encore l'encodage et les stratégies de rappel. Les personnes âgées, qui semblent utiliser plus les régions frontales, verraient donc ces compétences intellectuelles diminuées avec le vieillissement normal.

De plus, il convient de préciser que l'impact du vieillissement sur l'intelligence dite cristallisée, qui concerne les expériences acquises, est limité. Ainsi, la mémoire sémantique peut-elle être longtemps conservée au grand âge, puisqu'elle dépend de la culture et des connaissances de l'individu, acquises tout au long de sa vie.

En revanche, l'intelligence dite fluide, qui concerne l'adaptation aux nouvelles situations mobilisant la mémoire, l'attention et le raisonnement par exemple, est plus touchée à l'âge mûr et de façon plus précoce (37,38). De plus, la mémoire épisodique est également plus vulnérable chez le sujet âgé.

III.1.2. Polypathologie et polymédication

La prévalence de certaines maladies chroniques cardiovasculaires, neurologiques, respiratoires, rénales, hépatiques ou oculaires, augmente très fortement avec l'âge. D'après un rapport de l'HAS de 2012, 57 % des sujets de 75 ans et plus sont en Affections de Longue Durée (ALD) et présentent d'autres problèmes de santé (39). La polypathologie et les comorbidités du patient âgé conduisent à un excès de prise de médicaments différents, on parle de polymédication.

Il est important de bien faire la distinction entre polypathologie et comorbidité, dans le sens où la comorbidité se définit par la présence d'un ou plusieurs troubles associés à un trouble ou maladie primaire. Par exemple, les dyslipidémies, l'hypertension artérielle ou encore le diabète sont des facteurs de comorbidités dans les pathologies cardiovasculaires.

Il n'y a pas de définition officielle de la polymédication si ce n'est une prise simultanée et régulière de plusieurs médicaments nécessaires à la prise en charge des pathologies chroniques du patient. Une polymédication commence lorsque trois médicaments sont prescrits ensemble mais la plupart des auteurs s'accordent pour fixer le seuil de la polymédication à l'utilisation d'au moins cinq médicaments par jour ou dix prises quotidiennes (40,41).

Selon une note publiée en septembre 2014 par l'HAS (42), environ 90 % des plus de 70 ans consomment au moins un médicament. Le nombre moyen de médicaments chez les 70-80 ans est de 8, ce chiffre est de 9,61 chez les 80-90 ans, les 90-100 ans consomment en moyenne 9,92 médicaments et pour les plus de 100 ans, la consommation est de 8,71 médicaments.

La polypathologie associée à la polymédication complique les stratégies thérapeutiques, la prescription, la surveillance et l'éducation thérapeutique du patient âgé. Le risque d'interactions médicamenteuses et de pathologies iatrogènes est donc augmenté.

Le renouvellement automatique des ordonnances, l'automédication et la demande insistante de médication des patients sont également des facteurs de polymédication. Cette polymédication majore le risque d'effets indésirables dus aux médicaments. Leur fréquence augmente de façon linéaire avec le nombre de médicaments administrés. De plus, elle majore le risque de mauvaise observance des traitements.

Les données de l'Enquête Santé et Protection Sociale (ESPS) de l'Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé (IRDES ex CREDES) de 2002 (43), montrent une consommation journalière moyenne de 3,9 médicaments par personne âgée de plus de 65 ans et de 4,4 pour les 80 ans et plus. Les femmes consomment plus que les hommes. Cette enquête confirme une augmentation depuis 2000 des consommations médicamenteuses concernant l'ensemble des classes médicamenteuses, notamment à visée cardiovasculaire, les médicaments du SNC, dont les antalgiques et les psycholeptiques.

III.1.3. Modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques liées à l'âge (10,44,45)

III.1.3.1. Modifications pharmacocinétiques

Les modifications physiologiques liées à l'âge ainsi que certaines pathologies associées altèrent les différentes phases pharmacocinétiques pouvant retentir sur l'efficacité et la tolérance des médicaments.

III.1.3.1.1. Modifications de l'absorption orale

Elles résultent d'un allongement du temps de la vidange gastrique, de l'augmentation du pH gastrique, de la diminution de la surface digestive, de la diminution de la motilité gastro-intestinale, de la diminution du flux sanguin splanchnique, de la diminution de l'efficacité de certains systèmes de transport actifs comme la glycoprotéine P, pompe d'efflux ATP-dépendante, largement distribuée au niveau des organes, influençant la biodisponibilité de nombreux médicaments par le pompage de ceux-ci vers la lumière du système digestif.

Toutes ces modifications ont pour conséquence une diminution de la résorption digestive du médicament mais en réalité le vieillissement de l'appareil digestif interfère assez peu avec l'absorption du médicament.

III.1.3.1.2. Modifications de la distribution

Une diminution du volume d'eau corporel est classiquement observée au cours du vieillissement associée à une diminution de la masse maigre augmentant le risque de surdosage des substances hydrophiles. Parallèlement, on observe une augmentation de la masse grasse. Ce gain adipeux majore le volume de distribution des substances liposolubles qui ont tendance à être stockées puis relarguées entraînant un allongement de leur demi-vie notamment pour les benzodiazépines. L'une des principales conséquences est la diffusion préférentielle de ces médicaments vers le cerveau. En effet, la fonction d'efflux de la glycoprotéine P, également présente au niveau de la barrière hémato-encéphalique, diminue avec l'âge. Ainsi, la modification de la perméabilité de cette barrière peut entraîner une plus grande sensibilité aux médicaments agissant au niveau du système nerveux central (46).

III.1.3.1.3. Modifications de la fixation protéique

Le taux d'albumine plasmatique diminue avec l'âge associé à une réduction de son nombre de sites de fixation entraînant ainsi une augmentation de la fraction libre active des médicaments avec risque de surdosage.

III.1.3.1.4. Modifications du métabolisme hépatique

Le métabolisme hépatique des médicaments se déroule en plusieurs phases. Une première phase de fonctionnalisation (oxydation, réduction, déméthylation, hydrolyse) et une deuxième phase de conjugaison (glucuronoconjugaison, sulfoconjugaison, acétylation, méthylation). En l'absence d'insuffisance hépatique, le métabolisme hépatique n'est pas ou peu modifié par l'âge en lui-même mais très souvent du fait d'interactions médicamenteuses.

Les capacités hépatiques à métaboliser les médicaments peuvent être diminuées mais les données cliniques sont difficilement exploitables du fait d'une grande variabilité inter-individuelle masquant l'effet propre de l'âge.

Physiologiquement, le vieillissement se traduit sur le foie par une réduction de la masse hépatique d'environ un tiers et une diminution du flux sanguin hépatique limitant l'élimination hépatique. La réduction globale du fonctionnement hépatique est estimée entre 20 et 30 % ayant pour conséquence une augmentation de la demi-vie des médicaments métabolisés par le foie et donc de leurs effets.

Il est à noter que le vieillissement hépatique normal ne justifie pas d'ajustement posologique.

III.1.3.1.5. Modifications de l'élimination rénale

Il s'agit de la plus importante modification pharmacocinétique notée avec l'âge. En effet, au cours du vieillissement, on observe une diminution de la filtration glomérulaire reflétée par la clairance de la créatinine, et une diminution du débit sanguin rénal associée à une altération de la réabsorption et de la sécrétion tubulaire. Il en résulte une diminution de la clairance rénale et une augmentation de la demi-vie plasmatique des médicaments à élimination rénale avec risque d'accumulation et donc de surdosage médicamenteux. Une adaptation posologique est souvent nécessaire.

III.1.3.1.6. Qu'en est-il pour les benzodiazépines et apparentées ?

Elles présentent une absorption digestive complète et une biodisponibilité excellente, certaines n'atteignent la circulation générale que sous forme de métabolites actifs. Ces médicaments présentent une grande affinité pour les protéines plasmatiques avec une liaison protéique variant entre 79 et 99 %. Avec l'âge, la fraction libre active des benzodiazépines se voit augmentée majorant leurs effets.

De plus, ce sont des molécules lipophiles pour lesquelles on observe une augmentation du volume de distribution puisque le vieillissement s'accompagne d'une diminution de la masse maigre au profit de la masse grasse. Il en résulte une accumulation de ces médicaments dans les tissus responsable d'un effet prolongé et d'un relargage tardif. Leur métabolisme est hépatique et l'élimination rénale (47).

III.1.3.2. Modifications pharmacodynamiques

Il est également difficile de généraliser ces modifications liées à l'âge puisqu'elles diffèrent d'un médicament ou d'une classe à une autre et, pour un même médicament, d'un effet à un autre.

Néanmoins, il semble qu'elles soient essentiellement dues à une diminution de l'activité des mécanismes homéostatiques qui contrôlent l'équilibre interne du corps, de la capacité d'adaptation à des situations de stress et à une modification du nombre et/ou de la structure des récepteurs. Ainsi, les modifications de la thermorégulation, de l'équilibre rendent le sujet âgé encore plus sensible aux effets de certains médicaments.

Certains organes sont plus sensibles à ces modifications pharmacodynamiques chez la personne âgée et plus particulièrement le système nerveux. La diminution du poids du cerveau, la perte neuronale et synaptique, la diminution du nombre de récepteurs et la réduction de la transduction du signal en sont les principales raisons. Ainsi, les modifications de structure et de nombre de récepteurs GABA au cours du vieillissement pourraient être une explication à la sensibilité accrue des personnes âgées aux benzodiazépines tant pour la majoration des effets pharmacologiques que pour l'induction des effets indésirables.

III.2. Exacerbation des troubles psychomoteurs par les benzodiazépines chez la personne âgée

III.2.1. Rappel des effets indésirables de type neuropsychiatrique des benzodiazépines et apparentées (1)

Les effets indésirables liés à l'utilisation des benzodiazépines sont en rapport avec la dose ingérée et la sensibilité individuelle de chaque patient.

III.2.1.1. Communs à l'ensemble des benzodiazépines et apparentées

On retrouve plusieurs types d'effets indésirables parmi lesquels une amnésie antérograde, c'est-à-dire une perte de la mémoire des faits récents qui peut survenir aux doses thérapeutiques, une altération des fonctions psychomotrices (somnolence, difficultés de concentration, hypotonie, sensations ébrieuses) pouvant se manifester dans les heures suivant la prise, des troubles du comportement se traduisant, à des degrés variables, par un syndrome associant des troubles du comportement, des troubles de la mémoire et une altération de l'état de conscience. Ainsi, des effets tels que des cauchemars, une aggravation de l'insomnie, une agitation, une nervosité, une irritabilité, des idées délirantes, des hallucinations, une désinhibition avec impulsivité et une euphorie peuvent être observés.

De plus, les benzodiazépines induisent une tolérance qui se définit par une diminution progressive de l'effet thérapeutique pour une même dose administrée pendant plusieurs semaines pouvant conduire à une augmentation des doses pour obtenir l'effet recherché. Cette tolérance peut s'accompagner de dépendance notamment dans le cas d'utilisation prolongée. On parle de dépendance physique et/ou psychique pour laquelle plusieurs facteurs sont mis en cause comme la durée de traitement, la dose administrée et les antécédents d'autres dépendances médicamenteuses ou non, y compris alcoolique. Il est à noter que l'association de plusieurs benzodiazépines, toutes indications confondues, majore le risque de pharmacodépendance.

Enfin, l'arrêt d'un traitement par benzodiazépine à posologie normale, peut entraîner un syndrome de sevrage. Les symptômes les plus fréquents sont une insomnie, des céphalées, une anxiété importante, des myalgies, une tension musculaire et une irritabilité.

Il est aussi possible d'observer un phénomène de rebond, transitoire, caractérisé par une exacerbation du symptôme ayant motivé le traitement par benzodiazépine. Par exemple, exacerbation d'anxiété ou d'insomnie.

Selon les données de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV), les effets indésirables graves (EIG) rapportés pour les différentes classes de benzodiazépines représentent environ 50 % de l'ensemble des effets indésirables rapportés pour chacun des groupes de benzodiazépines. Pour les benzodiazépines anxiolytiques, hypnotiques et anticonvulsivantes, les EIG rapportés sont principalement des affections du système nerveux (20 à 24 % des EIG) et des affections psychiatriques (14 à 16 % des EIG). Pour l'interprétation des données sur les EIG, il est important de tenir compte du rôle possible des médicaments administrés de façon concomitante aux benzodiazépines.

Un effet indésirable est dit grave quand il répond à l'un des critères suivant (1) :

- a entraîné une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation,
- a entraîné une anomalie ou une malformation congénitale,
- a entraîné une invalidité ou une incapacité importante ou durable,
- a entraîné un décès,
- est susceptible de mettre la vie en danger,
- est jugé comme tel par le professionnel de santé mais ne rentrant pas dans le cadre de cette définition réglementaire.

III.2.1.2. Propres aux différentes classes de benzodiazépines

III.2.1.2.1. Les benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques

Les EIG les plus fréquents sont similaires pour ces deux classes de benzodiazépines et concernent les affections psychiatriques, du système nerveux, les chutes et malaises.

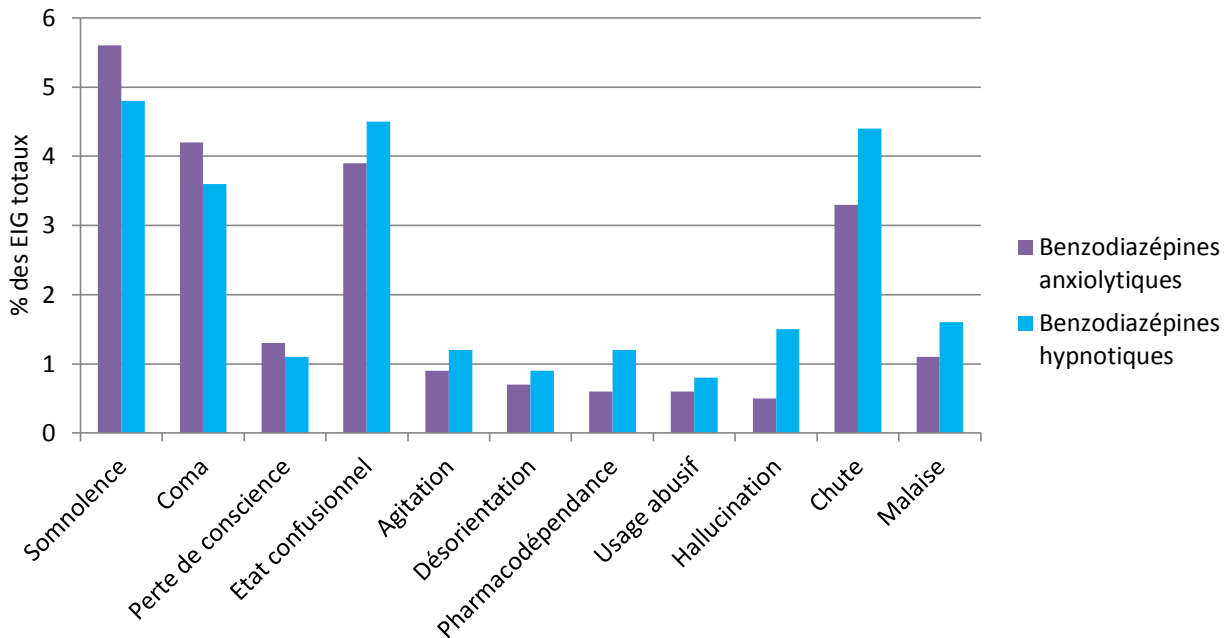


Figure 13 : Principaux EIG rapportés pour les benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques (1)

Parmi les EIG totaux, on retrouve majoritairement des cas de somnolence, de coma et des états confusionnels.

On remarque également que les chutes sont fréquemment rapportées au cours de traitement par benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques. Ce sujet sera abordé dans un chapitre suivant.

III.2.1.2.2. Les benzodiazépines anticonvulsivantes

Les données concernant ce chapitre, issues du rapport de l'ANSM sur l'état des lieux 2013 de la consommation des benzodiazépines en France (1), concernent uniquement le clonazépam (Rivotril®). Le midazolam (Buccolam®) n'étant commercialisé que depuis Avril 2013, les données sur les EIG s'y rapportant n'ont pas pu être prises en compte dans ce rapport.

De plus, comme dit précédemment, le clobazam (Urbanyl®) et le diazépam (Valium®), aux propriétés antiépileptiques, sont classés par l'OMS parmi les benzodiazépines anxiolytiques. Les données les concernant ont donc été comptabilisées avec les EIG liés à cette classe.

Pour le clonazépam (Rivotril®), on observe majoritairement des états de somnolence, de coma, des états confusionnels et d'hypotonie.

III.2.2. Accidentologie et benzodiazépines

Comme vu précédemment, les personnes âgées présentent des facteurs de risques spécifiques liés à l'âge. Il en résulte une plus grande vulnérabilité face à la consommation de benzodiazépines avec notamment un risque de chutes, fractures et accidents de la route augmenté.

III.2.2.1. Chutes et fractures

Chez le sujet âgé tout particulièrement, il est difficile de démontrer l'imputabilité d'un traitement aux risques de chutes et fractures, d'autant plus si le sujet âgé est polypathologique et polymédiqué. Cependant, toutes les études s'accordent sur le lien entre le risque de chute et la consommation de benzodiazépines.

III.2.2.1.1. Risques accrus de chutes chez les personnes âgées sous benzodiazépines

Les chutes chez les personnes âgées sont un problème bien connu. Elles sont la conséquence d'une baisse de la vigilance associée à une altération du réflexe postural (48). Ce dernier met en jeu la réception d'informations sensorielles (visuelle, auditive, sensibilité profonde), l'intégration centrale, principalement modulées par les récepteurs dopaminergiques, et la stimulation motrice. Les benzodiazépines agissent sur ces trois phases réduisant les capacités réflexes.

Il est important de souligner que l'association de benzodiazépines à d'autres médicaments peut aggraver le risque de chutes chez la personne âgée. Il existe d'une part les autres médicaments déprimeurs du système nerveux central comme par exemple les neuroleptiques, les antihypertenseurs centraux, les dérivés morphiniques ou l'alcool qui augmentent la dépression centrale et l'altération de la vigilance, et d'autre part les médicaments qui modifient les paramètres pharmacocinétiques des benzodiazépines.

III.2.2.1.2. Réalité du problème

L'augmentation du risque de chutes chez les personnes de plus de 60 ans traitées par benzodiazépines par rapport à une même population non traitée a largement été démontrée. La méta-analyse de Leipzig et al. (49) de 1999, montre un risque de chute augmenté de 48 % chez la personne âgée et la méta-analyse de Takkouche et al. (50) de 2007, montre une augmentation de 34 % du risque de fracture chez les sujets âgés.

En 2007, Hartikainen et al. (51) rapportent sur 29 études chez les plus de 60 ans, une chute dans 22 études et une fracture dans 7 études. De plus, ils montrent que la principale classe de médicaments associée à une augmentation du risque de chute chez les personnes âgées est celle des psychotropes dont les benzodiazépines.

En 2009, la méta-analyse de Woolcott et al. (52) conclut également à une association significative entre le risque de chutes chez le sujet âgé et l'utilisation de benzodiazépines.

Enfin, une étude multicentrique de 2012 (53), réalisée dans trois établissements gériatriques d'un CHU par Uhart et al., met en évidence un lien significatif entre les consommations de benzodiazépines exprimées en nombre de milligrammes d'équivalent diazépam par jour d'hospitalisation et le nombre de chutes signalées sur la même période. Les chutes sont donc statistiquement liées à la consommation de benzodiazépines.

Une réduction des doses ou l'arrêt de cette consommation permet de diminuer le risque de chute dans cette population même si les chutes présentent un caractère multifactoriel.

III.2.2.1.3. Fréquence du problème

D'après les données enregistrées dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV), de 1985 à Février 2013, les chutes représentent 3,3 % des Effets Indésirables Graves (EIG) pour les benzodiazépines anxiolytiques et 4,4 % des EIG pour les benzodiazépines hypnotiques.

L'étude de Rossat et al. menée en 2011 (54), portant sur une population de 7 643 personnes âgées volontaires de plus de 65 ans, montre une corrélation entre la récurrence des chutes et l'âge élevé, le sexe féminin et l'utilisation des benzodiazépines notamment avec le bromazépam (Lexomil®), le clobazam (Urbanyl®) et le prazépam (Lysanzia®).

En 2008, Pariente et al. (55) publient une étude cas-témoins sur la fréquence et la gravité des chutes chez les personnes âgées. Elle est réalisée à partir des données recueillies au cours des dix années de suivi de l'étude de cohorte PAQUID et le principal critère de jugement est la chute grave c'est-à-dire une chute entraînant une hospitalisation, une fracture, un traumatisme crânien ou la mort. Il en ressort une corrélation statistiquement significative entre l'usage de benzodiazépines et la survenue de chutes graves avec un risque de 28 % chez les sujets de plus de 80 ans. De plus, plus de 9 % des chutes ont été fatales. Selon les résultats de cette étude et les estimations sur la population générale, les benzodiazépines pourraient être responsables de presque 20 000 chutes graves chez les sujets âgés de plus de 80 ans chaque année en France et près de 1 800 morts.

L'étude de Golden et al. de 2010 (56), a porté sur l'effet des benzodiazépines myorelaxantes sur le risque de chutes et de fractures. Les données recueillies portant sur une population de 1,5 millions de personnes âgées ont montré un risque élevé de fractures parmi les adultes âgés utilisant des benzodiazépines myorelaxantes. A l'heure actuelle, il n'y a plus aucune molécule représentant cette classe parmi les benzodiazépines.

Enfin, en 2013, l'étude rétrospective de cohorte de Kolla et al. (57), objective un pourcentage de chutes de 3,04 % chez les patients traités par zolpidem (Stilnox®) versus 0,71 % chez les personnes non traitées.

III.2.2.1.4. Relation avec la dose

En 2008, l'étude de Van Der Hooft et al. (58) montre un risque de fracture plus grand avec des doses quotidiennes élevées de benzodiazépines ainsi qu'avec une durée de traitement supérieure à 14 jours et ce quelle que soit la benzodiazépine utilisée.

D'après l'étude cas-témoins de Zint et al. de 2010 (59), réalisée sur une population de sujets âgés de plus de 65 ans et incluant 17 198 patients avec une fracture de la hanche ayant conduit à une hospitalisation, le risque de fracture de la hanche augmente avec l'association à d'autres médicaments et avec des doses élevées de benzodiazépines. De plus, ce risque est plus grand à l'initiation d'un traitement par benzodiazépines c'est-à-dire dans les 14 premiers jours de traitement.

De même en 2013, Echt et al. (60) rapportent un risque augmenté de chutes dans les 7 jours suivant un changement de traitement, c'est-à-dire une modification de posologie ou une nouvelle prescription, par benzodiazépine chez les personnes âgées.

D'après le rapport de 2013 de l'ANSM (1), une étude rapporte un doublement du risque de chute lors d'une augmentation de dose de 2 mg par jour à 8 mg par jour en équivalent diazépam (Valium®). Les médicaments apparentés aux benzodiazépines sont également concernés.

De plus, Wang et al. (61) montrent une augmentation de 50 % du risque de fractures du col du fémur pour une consommation de plus de 3 mg d'équivalent diazépam (Valium®). D'après cette étude, ce risque est d'autant plus grand dans les deux semaines d'initiation du traitement et au-delà d'un mois de traitement par benzodiazépine quelle que soit leur demi-vie plasmatique.

III.2.2.2. Accidents de la voie publique

D'après les données de la littérature, une exposition à un médicament potentiellement dangereux est retrouvée chez environ 10 % des accidentés de la route (62).

Les benzodiazépines et apparentées semblent être les plus fréquemment retrouvées. L'augmentation du risque d'accidents par les benzodiazépines est démontrée aussi bien chez le sujet âgé que chez le jeune conducteur. En effet, comme vu précédemment, en modifiant la vigilance et le réflexe postural, les benzodiazépines sont responsables d'un allongement du temps de réaction et contribuent ainsi au risque d'accidents de la voie publique.

Cependant, le vieillissement physiologique est à l'origine d'altérations sensorielles et cognitives qui ont un impact sur le risque d'accidents de la route. Sans oublier les pathologies et comorbidités associées qui constituent souvent des éléments déterminants dans l'aptitude à conduire.

La part des accidents attribuables à la prise de médicaments est donc difficile à déterminer précisément.

En 2003, l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) a été chargée d'élaborer une classification en trois niveaux de risque des médicaments susceptibles d'altérer les capacités à conduire un véhicule. Depuis 2005, en France, le pictogramme indiquant le niveau de risque est apposé sur le conditionnement externe des médicaments. Tous les médicaments appartenant à la famille des benzodiazépines et apparentées relèvent des niveaux de risques 2 et 3 les plus élevés (*cf. figure 14*) (63).



Figure 14 : Pictogrammes associés au niveau de risque des benzodiazépines et apparentées pour la conduite automobile (63)

Une importante étude pharmaco-épidémiologique a été réalisée par l'AFSSAPS à partir des données recueillies par les forces de l'ordre sur les accidents de la circulation et celles de remboursement des médicaments de l'Assurance Maladie (1). Il en a résulté, sur un échantillon de 3 843 conducteurs exposés aux benzodiazépines et apparentées, une augmentation hautement significative du risque d'accident de la voie publique. Cette étude a également comparé les conducteurs responsables à ceux non responsables, ce qui a permis d'estimer à 1,03 % la part attribuable aux benzodiazépines de l'ensemble des accidents de la route survenant en France.

En 1994, Leveille et al. (64) mettent en évidence un risque accru d'accidents de la circulation chez les conducteurs âgés utilisant des psychotropes. Néanmoins, ils ne démontrent qu'un faible lien entre la prise de benzodiazépines et le risque d'accidents de la circulation.

Cependant, la plupart des études s'accordent sur la relation indiscutable entre le risque élevé d'accidents de la route et l'utilisation de benzodiazépines chez les personnes âgées de plus de 65 ans (65,66).

D'après l'article de Hemmelgarn et al. (67) de 1997, on observe une augmentation de 28 % du risque d'accidents de la route pour les conducteurs de 67 à 84 ans consommateurs de benzodiazépines à demi-vie longue, avec un risque accentué la première semaine de traitement. En revanche, il n'y a pas de risque élevé pour les benzodiazépines à demi-vie courte. Selon Barbone et al. (68), le risque d'accidents de la route associé à l'utilisation de benzodiazépines décroît avec l'avancée en âge. De plus, l'augmentation du risque est significative pour les médicaments à demi-vie longue tels que les benzodiazépines anxiolytiques et pour les hypnotiques à demi-vie courte tels que le zopiclone (Imovane®). L'article de Hebert et al. (69) de 2007 fait le point sur les résultats contradictoires des études précédentes et conclut à des différences de méthodes ayant entraîné des analyses bien distinctes. La conclusion de ce bilan conforte les résultats de Hemmelgarn et al. (67).

En 2008, Gustavsen et al. (70) étudient la relation entre les accidents de la route et la prescription d'hypnotiques notamment le zopiclone (Imovane®), le zolpidem (Stilnox®), le nitrazépam (Mogadon®) et le flunitrazépam (Rohypnol®) désormais supprimé, sur une population âgée de 18 à 69 ans. Durant l'exposition, 129 accidents ont été rapportés pour le zopiclone (Imovane®), 21 pour le zolpidem (Stilnox®) et 27 pour le nitrazépam (Mogadon®). L'étude conclut que les utilisateurs de benzodiazépines ont un risque clairement élevé d'accidents de la route.

De même, l'article d'Orriols et al. de 2011 (71), met en évidence un risque plus élevé d'être responsable d'accidents de la route chez les utilisateurs de benzodiazépines hypnotiques et pour les conducteurs ayant reçu une dose quotidienne de plus d'un comprimé de zolpidem (Stilnox®) pendant les cinq mois avant l'accident.

Enfin, la Food and Drug Administration (FDA) présente, dans un communiqué de janvier 2013 (72), les résultats des études de conduite automobile sur stimulateurs avec dosages sanguins démontrant un effet rémanent du zolpidem (Stilnox®) sur la vigilance. Cet effet est tel qu'il augmente le risque d'accidents de voiture et ce jusqu'au lendemain matin suivant la prise du médicament.

III.2.3. Mémoire et benzodiazépines

III.2.3.1. Physiologie de la mémoire : données de base (73)

La mémoire est l'une des fonctions les plus importantes du cerveau. Elle est l'une des composantes essentielles de l'intelligence et de la cognition. La mémoire correspond à l'ensemble des processus biologiques et psychologiques qui permettent le codage, le stockage et la récupération d'informations transmises par nos sens, selon Baddeley (74). L'encodage réfère aux processus par lesquels une information nouvelle est mémorisée. L'autorépétition ou l'association d'idées ou d'images par des moyens mnémotechniques contribuent à créer des liens qui facilitent l'encodage. La consolidation réfère aux processus qui modifient l'information nouvellement emmagasinée afin de la rendre plus stable pour la stocker à long terme. Cette étape est indispensable car une information, même bien encodée, est toujours sujette à l'oubli. Le stockage réfère aux mécanismes par lesquels la mémoire est conservée dans le temps. Enfin, le rappel correspond aux processus qui permettent de rappeler et d'utiliser l'information stockée.

La mémoire fait donc appel à différents processus qui sollicitent chacun différentes structures du cerveau en fonction de la nature de l'information et des conditions d'utilisation de cette information.

Le système nerveux central n'est pas une structure figée. Ainsi, la plasticité cérébrale est un facteur d'émergence de nombreuses propriétés cérébrales dont l'apprentissage et la mémoire. Ces deux dernières notions sont intimement liées et souvent confondues mais l'apprentissage désigne le processus qui entraîne un changement de comportement quand la mémoire n'est autre que la trace qui reste d'un apprentissage. Celle-ci est donc constituée d'un stock de souvenirs (75).

Le souvenir d'un évènement est empreint d'impressions, d'images qui reflètent l'interprétation et l'histoire de chacun auxquelles s'ajoutent les signaux de base transmis par les sens. La mémoire englobe ainsi les perceptions, les actions et les buts associés mais aussi les sentiments, l'imagination et le cheminement même de la pensée. Elle n'est donc pas un enregistrement passif des expériences vécues.

La mémoire, reflet de l'intelligence, de la connaissance, participe aussi à l'identité de chacun.

III.2.3.2. Classification et définitions des différents types de mémoire

Dans la littérature, on retrouve plusieurs tentatives de classification de la mémoire avec des différences notables entre les auteurs mais tous s'accordent sur le fait qu'il existe plusieurs types de mémoire.

D'après Atkinson et Shiffrin (76), la mémoire se décline selon un modèle séquentiel. En effet, la mémoire est divisée en trois sous-systèmes : la mémoire sensorielle, la mémoire à court terme et la mémoire à long terme.

Le modèle de Tulving (77) quant à lui, oppose la mémoire à court terme, associée à la mémoire de travail, la mémoire procédurale et la mémoire à long terme qui comprend la mémoire épisodique, sémantique et perceptive.

En 1980, Squire et Cohen (78) présente un modèle qui divise la mémoire à long terme en mémoire déclarative et non déclarative.

Les modèles structuraux de la mémoire ont depuis évolué grâce aux études de patients amnésiques et déments.

III.2.3.2.1. La mémoire sensorielle (perceptive)

La mémoire sensorielle conserve les informations apportées par les organes des sens. Il s'agit d'une mémoire non consciente car elle imprime les informations de façon totalement automatique et involontaire. La mémoire sensorielle permet ainsi de garder une trace visuelle ou auditive d'un stimulus pendant quelques centaines de millisecondes. Elle se compose de plusieurs sous types de mémoires correspondant aux différentes modalités sensorielles telles que la mémoire iconique, auditive, olfactive, tactile et kinesthésique. Si l'on porte attention aux éléments de la mémoire sensorielle, ces derniers pourront être stockés dans la mémoire à court terme pendant une durée d'environ 30 secondes puis transmis à la mémoire à long terme caractérisée par la permanence de l'information (76).

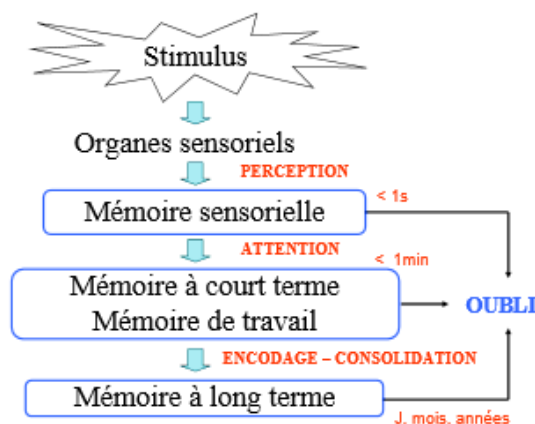


Figure 15 : Les différentes formes de mémoires (75)

Comme vu précédemment, Tulving parle de mémoire perceptive et la classe dans la mémoire à long terme. Il la définit comme une mémoire capable d'imprimer de façon automatique et involontaire l'image des objets sans forcément les rattacher à un sens et un contexte (77). C'est donc une mémoire du percept avant même qu'il ait un sens. Par exemple, si l'on présente un objet à une personne sans qu'elle n'ait le temps de l'identifier, puis que ce même objet lui est représenté quelques temps après, elle l'identifie plus vite que si elle n'y a jamais été exposée. C'est ce qu'on appelle l'amorçage perceptif. La mémoire perceptive repose sur les aires sensorielles primaires du cerveau : cortex visuel, auditif, somatosensoriel, olfactif et gustatif.

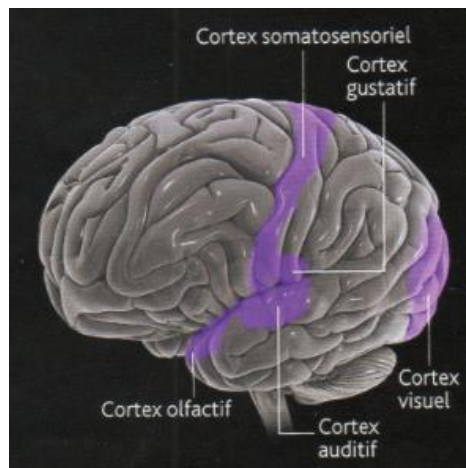


Figure 16 : La mémoire perceptive (73)

III.2.3.2.2. La mémoire à court terme

La mémoire à court terme ou mémoire immédiate est caractérisée par une capacité de stockage limitée dans le temps et dans le contenu des informations qu'elle peut stocker (environ sept mots) (77). Elle dépend de l'attention portée aux éléments de la mémoire sensorielle (75) et est sensible aux éléments perturbateurs (79).

En 1974, Baddeley (80) vient ajouter le concept de mémoire de travail à celui de mémoire à court terme. La mémoire de travail permet de maintenir actives les informations le temps nécessaire à leur traitement. Elle est mise en jeu par exemple lorsqu'un individu se répète mentalement un numéro de téléphone ou encore lorsqu'il cherche son chemin et tente de se restituer mentalement les indications qui viennent de lui être données pour s'orienter. Cette mémoire est aussi capable de manipuler l'information stockée dans la mémoire à long terme afin d'effectuer certaines tâches faisant appel au raisonnement telles que lire, planifier, réfléchir, calculer... Finalement, la mémoire de travail est une sorte de bloc-notes qui stocke les informations utiles dans un court délai.

La mémoire de travail est principalement localisée au niveau du lobe frontal du cerveau et plus particulièrement au sein du cortex préfrontal (79).

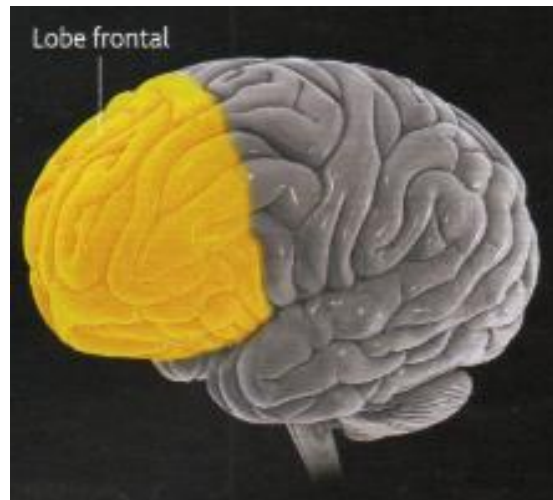


Figure 17 : La mémoire de travail (73)

III.2.3.2.3. La mémoire à long terme

La mémoire à long terme conserve des informations sur des périodes très longues qui peuvent même durer toute une vie. Ainsi, le temps de stockage des informations, qui réfère à des souvenirs durables, est l'un des critères essentiels lorsqu'on parle de mémoire à long terme. Toutefois, un autre de ces critères est celui de verbaliser ou non un souvenir. On distingue donc deux grands systèmes de mémoire à long terme. D'une part, la mémoire déclarative que l'on peut décrire verbalement et d'autre part la mémoire non déclarative exprimée autrement qu'avec des mots (78).

La mémoire à long terme non déclarative ou implicite, se décline en plusieurs types de mémoire : le concept d'amorçage (la présentation préalable d'un stimulus : l'amorce, influence le traitement d'un autre stimulus : la cible), l'apprentissage, le conditionnement (qui consiste à déclencher une réponse réflexe à partir d'un stimulus neutre) et certainement la plus connue, la mémoire procédurale (78).

La mémoire procédurale est inconsciente, elle est la mémoire du « savoir comment ». En effet, elle stocke des compétences automatisées qui réfèrent à des habiletés, des savoirs faire sensorimoteurs comme faire du vélo, conduire une voiture, résoudre de façon routinière une équation mathématique ou encore jouer d'un instrument de musique. C'est une mémoire à long terme dite implicite qui met notamment en jeu le cortex moteur, les ganglions de la base et le cervelet (73,75).

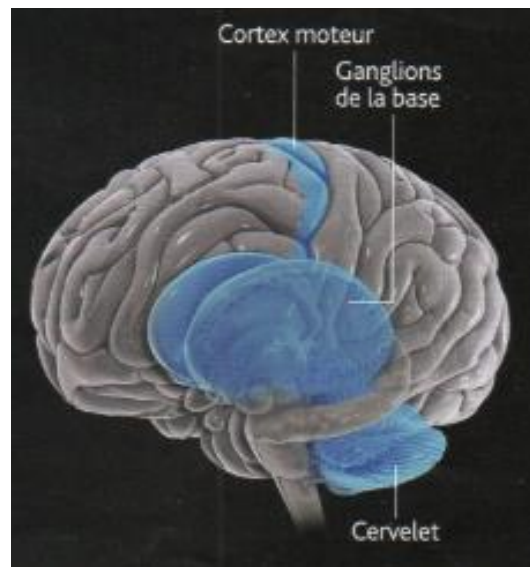


Figure 18 : La mémoire procédurale (73)

La mémoire à long terme déclarative ou explicite est définie par la reconnaissance et le rappel conscient des faits et des événements (78). Elle regroupe la mémoire sémantique et épisodique.

Tout d'abord, la mémoire sémantique représente l'ensemble des connaissances sur soi (son histoire, sa personnalité) et sur le monde sans que l'on sache à quel moment a été acquise cette information. Elle est donc indépendante du contexte spatio-temporel. Cette mémoire est une sorte de dictionnaire interne qui stocke les concepts des mots et leur sens. C'est elle qui permet à un individu de se souvenir du nom des grandes capitales, des coutumes sociales ou encore de la fonction des choses. Cette mémoire implique essentiellement les lobes temporal et frontal (73,81).

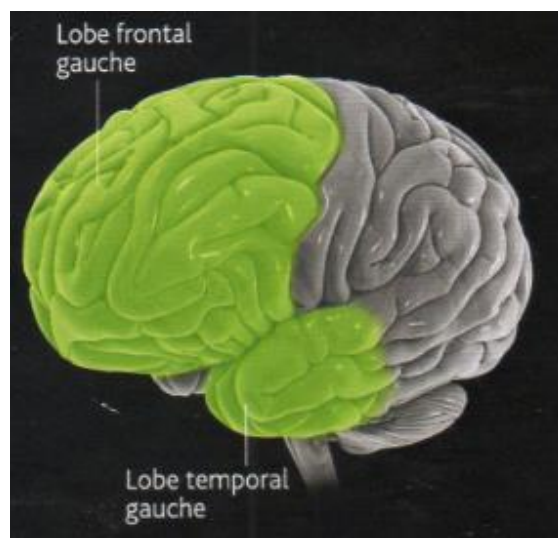


Figure 19 : La mémoire sémantique (73)

Ensuite, la mémoire épisodique est celle des événements personnellement vécus. Contrairement à la mémoire sémantique, la mémoire épisodique est dépendante du contexte spatio-temporel. Elle concerne donc le souvenir d'instantanés uniques, bien localisés dans le temps et l'espace. On parle aussi de mémoire autobiographique car l'individu se voit en tant qu'acteur des événements mémorisés. Néanmoins, les détails des souvenirs épisodiques se perdent avec le temps et la plupart des souvenirs épisodiques se transforment, à terme, en connaissances générales. La mémoire sémantique peut donc être considérée comme le résidu des expériences emmagasinées dans la mémoire épisodique qui met en exergue des traits communs aux divers épisodes et les détache de leur contexte, généralisant ainsi l'information.

A l'inverse, la compréhension des expériences personnelles est nécessairement due aux concepts et aux connaissances de la mémoire sémantique. Ces deux types de mémoires ne sont donc pas des entités isolées et interagissent constamment entre elles.

De plus, la mémoire épisodique étant celle des événements de la vie, elle est la forme la plus complète et complexe d'un souvenir faisant intervenir toutes les autres. Deux zones sont plus particulièrement impliquées pour le stockage et la remémoration des souvenirs épisodiques : le cortex préfrontal et l'hippocampe (73,81).

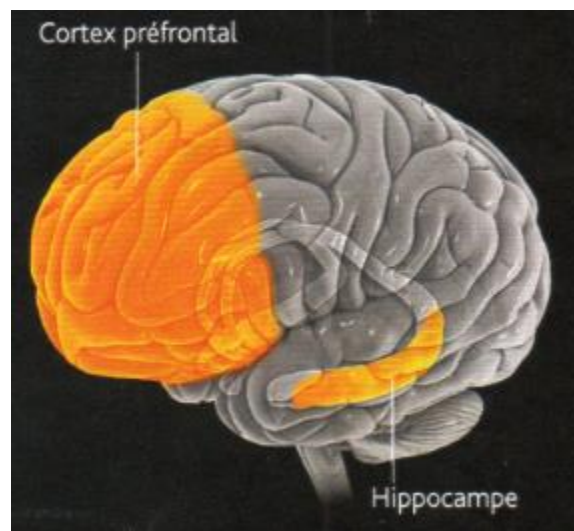


Figure 20 : La mémoire épisodique (73)

En résumé, on observe deux grands systèmes de mémoire, la mémoire à court terme et la mémoire à long terme, toutes deux amorcées par les informations provenant des sens. La mémoire à court terme est associée à la mémoire de travail tandis que la mémoire à long terme se divise en mémoire explicite ou déclarative impliquant la mémoire sémantique et la mémoire épisodique et en mémoire implicite formée par la mémoire procédurale. La mémoire perceptive est également une forme de mémoire implicite.

La mémoire humaine est donc constituée d'une association de différents sous-systèmes en constantes interactions.

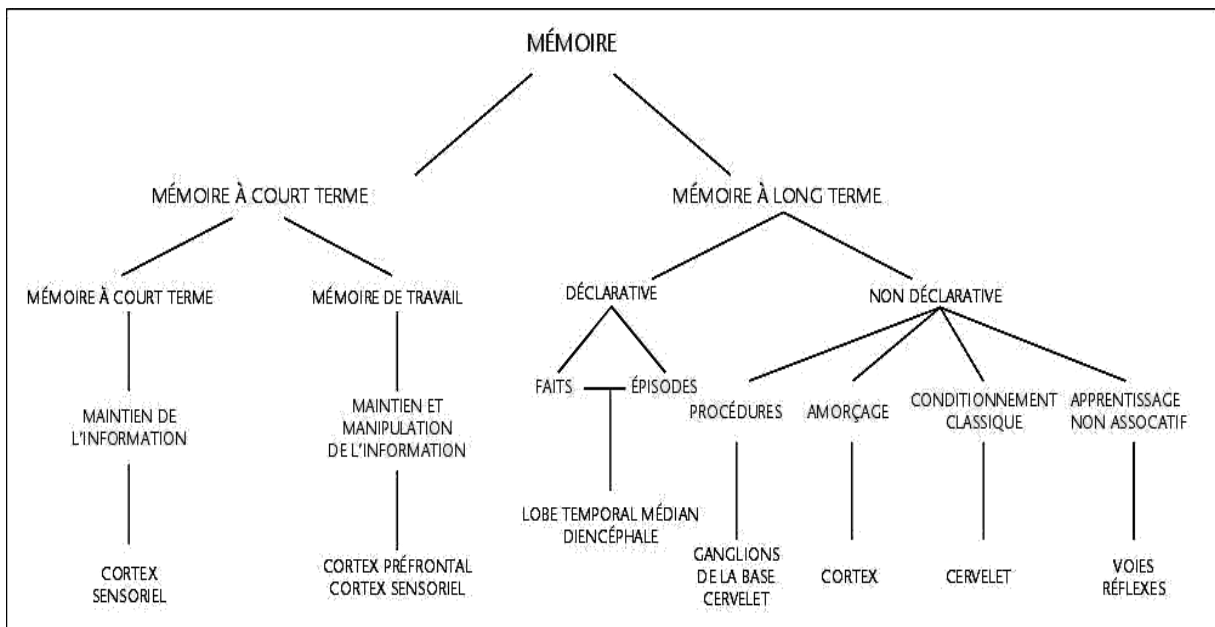


Figure 21 : Taxonomie de la mémoire (82)

III.2.3.3. Mécanismes biochimiques et moléculaires impliqués dans les processus de mémorisation

Comme vu précédemment, pour que la trace mnésique d'un souvenir perdure dans le temps et que le réseau de neurones qui le représente se maintienne, il est indispensable que les connexions entre ces neurones soient renforcées. Les modifications durables des synapses mettent en jeu un neurotransmetteur essentiel : le glutamate (79). En effet, lorsque le neurone pré-synaptique est activé, le signal électrique transmis le long de l'axone atteint le bouton terminal et le glutamate contenu dans les vésicules est libéré dans la fente synaptique. Ce dernier vient se fixer sur des récepteurs situés sur les neurones post-synaptiques et le signal chimique est transformé en signal électrique. On distingue deux types de récepteurs au glutamate. Le récepteur AMPA (acide propionique alpha-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole) qui sert à la transmission synaptique d'un neurone à un autre permettant à l'influx nerveux de se propager de neurone en neurone et le récepteur NMDA (N-méthyl-D-aspartate) impliqué spécifiquement dans la plasticité des synapses.

Dans les conditions normales, ces deux récepteurs sont inactifs. Pour qu'ils soient activés, il faut que le potentiel d'action provenant des neurones pré-synaptiques soit supérieur au seuil critique d'activation des neurones post-synaptiques. Ils sont dits « voltage-dépendant ». Le récepteur AMPA libère ainsi du sodium dans le neurone post-synaptique créant une dépolarisation locale. Si celle-ci est suffisante, le canal ionique associé au récepteur NMDA s'ouvre à son tour, les ions magnésium, bloquant initialement le canal, sont rejetés dans l'espace intercellulaire, tandis que les ions calcium pénètrent dans le neurone post-synaptique et déclenchent la plasticité synaptique.

Ces ions calcium sont à l'origine d'une cascade de réactions moléculaires qui aboutit à une modification durable de la synapse. En effet, l'augmentation de la concentration en ions calcium active des protéines kinases chargées de phosphoryler d'autres protéines, notamment les récepteurs AMPA et NMDA, augmentant ainsi leur sensibilité au glutamate. De plus, les cascades de kinases déclenchent dans le noyau du neurone post-synaptique l'expression de divers gènes, notamment *zif268* et *CREB*, à partir desquels sont synthétisées des protéines essentielles à la modification de la synapse (changements de taille, de courbure...) et à la formation de nouvelles connexions. La protéine *CREB* notamment, présente une réelle importance dans la formation de souvenirs à long terme. Après plusieurs jours, les récepteurs au glutamate voient ainsi leur nombre augmenter. Ces protéines kinases ont donc un rôle fondamental dans le passage de la plasticité labile à une plasticité stable à long terme. Le réseau de neurones ainsi activé se renforce et le souvenir s'ancre dans la mémoire (73,79).

Une autre protéine a également toute son importance dans le processus de mémorisation puisqu'elle déclenche une augmentation de la libération de glutamate, agissant comme une sorte de signal qui permet la propagation de la plasticité au sein des circuits neuronaux codant la trace mnésique. Il s'agit de la syntaxine.

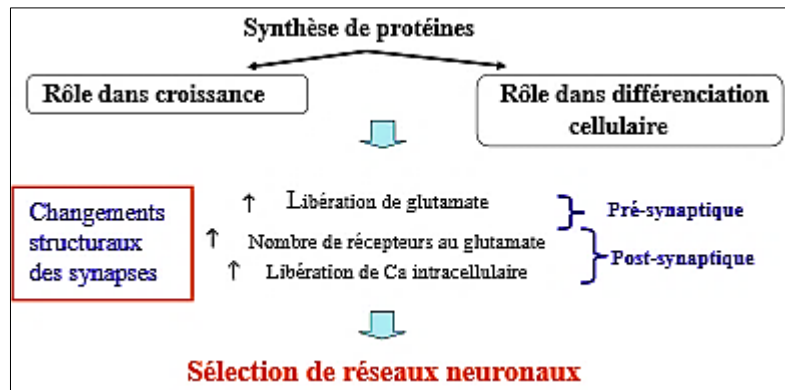


Figure 22 : Processus de plasticité synaptique (75)

Il est également important d'évoquer le système GABAergique. C'est un système inhibiteur inséré dans presque tous les réseaux nerveux centraux qui contribue essentiellement à la fois à l'induction du sommeil via le tronc cérébral et les mécanismes hypothalamiques et au contrôle local des phénomènes de Potentialisation à Long Terme (PLT) et de Dépression à Long Terme (DLT) des synapses glutamatergiques.

De plus, durant le sommeil lent profond, la suppression spontanée de l'activité cholinergique permet les réactivations spontanées des réseaux neuronaux et des informations mémorielles codées dans ces réseaux. Ainsi, un bas niveau d'acétylcholine facilite le processus de consolidation de la mémoire déclarative.

A l'inverse, durant le sommeil paradoxal, la forte activité cholinergique est, semble-t-il, très favorable à la consolidation de la mémoire procédurale (83).

Enfin, il est important de souligner qu'il existe une protéine dite « de l'oubli », la protéine phosphatase 1 (PP1), qui agirait comme une sauvegarde contre la surcharge d'informations, en préservant les circuits synaptiques de la saturation. L'oubli des informations non utilisées depuis un certain temps serait donc un processus actif. Ces protéines sont nombreuses dans l'organisme et ne sont pas spécifiques de la mémoire. Elles sont actives en permanence et il semblerait que la PP1 ait une part de responsabilité dans les déficits de mémoire liés à l'âge (73).

III.2.3.4. Qu'est-ce qu'un souvenir et comment se forme-t-il ?

Lors d'une scène vécue, le cerveau reçoit différents stimuli qui activent les neurones de chaque structure sensorielle (visuelle, auditive, olfactive...). L'ensemble des neurones des différentes aires sensorielles, chargé de traiter l'information, va générer un motif d'activités neuronales unique de par la localisation des neurones et la fréquence des impulsions électriques. Ainsi, les différents aspects d'un souvenir tels que les couleurs, les odeurs, les visages, le sujet d'une conversation sont codés par différentes structures du cerveau. Cette étape correspond au codage de l'information.

Ensuite, il s'agit de connecter toutes les informations entre elles et de les graver pour pouvoir les conserver à long terme. Les différents motifs d'activités cérébrales sont combinés par le cortex entorhinal en un seul signal avant d'être transmis à l'hippocampe, petite région nichée au cœur du cerveau, au niveau des tempes. Il active alors certains de ses neurones selon un motif unique qui correspond au souvenir de la scène. L'hippocampe est donc chargé de conserver les traces des événements vécus inscrits dans le temps et l'espace. Le souvenir est en fait une carte unique spatio-temporelle d'activités neuronales.

Puis, le réseau de neurones hippocampiques doit être consolidé afin que le souvenir perdure dans le temps. C'est ce que l'on appelle le processus de Potentialisation à Long Terme (PLT). Elle correspond à la propriété des synapses d'être modifiables, de se renforcer après de brèves décharges neuronales intenses et de rester modifiées pendant des semaines, des mois voire des années, laissant une trace permanente dans les réseaux neuronaux activés. Ainsi, dans la seconde où le réseau de neurones d'un souvenir est activé dans l'hippocampe, les synapses sont stimulées, dans les minutes qui suivent des récepteurs supplémentaires apparaissent au sein de synapses amplifiant la communication entre les neurones associés à la mise en place de mécanismes plus profonds, puis dans la journée de nouvelles synapses se forment jusqu'à doubler, renforçant ainsi le réseau de neurones.

Par ailleurs, il existe également parmi les processus de consolidation synaptique, la Dépression à Long Terme (DLT), phénomène inverse de la potentialisation à long terme, qui conduit à la mise sous silence de la synapse. Elle joue un rôle important dans le cervelet, notamment lorsque la mémoire implicite procédurale est mise en jeu. En effet, les réseaux neuronaux impliqués dans les mouvements erronés sont inhibés par la mise sous silence de leurs connexions. La DLT permet ainsi de corriger les procédures motrices lors de l'apprentissage d'un savoir-faire (83).

Enfin, le rappel d'un souvenir est possible par la réactivation de l'ensemble du réseau de neurones tracé par l'hippocampe. En effet, lorsqu'une composante d'un souvenir est réactivée, l'hippocampe mobilise toutes les régions cérébrales qui ont participé à la formation de ce souvenir. Ainsi, le souvenir remonte à la conscience. Cependant, la remémoration d'un souvenir implique la reconsolidation de ce souvenir activant de nouveau les mécanismes de plasticité hippocampique. De ce fait, à chaque rappel de souvenir, celui-ci est comme réactualisé entraînant la consolidation d'un souvenir légèrement différent de celui rappelé. Les souvenirs sont donc malléables et modifiables et ne sont pas un enregistrement parfaitement fidèle de l'expérience vécue.

Ce processus paraît un peu différent pour les souvenirs plus anciens. En effet, il semblerait qu'avec le temps les souvenirs soient comme transférés de l'hippocampe vers le cortex préfrontal selon des mécanismes encore mal connus. Les neurones du cortex préfrontal créeraient des connexions privilégiées entre eux entraînant une sauvegarde des souvenirs à long terme ce qui expliquerait que les souvenirs les plus anciens soient les plus stables.

Tous les jours, les informations perçues par notre cerveau sont envoyées vers l'hippocampe. Ainsi, pour éviter de surcharger la mémoire, une structure cérébrale effectue, en amont, un tri des informations inutiles. Il s'agit de l'amygdale, qui jauge la charge émotionnelle de l'information. Si celle-ci est forte, l'hippocampe est informé de l'importance de renforcer son stockage. De ce fait, seules les informations à fort contenu émotionnel donneront lieu à la création d'un souvenir qui sera stocké au niveau de l'hippocampe.

Enfin, il est important de souligner le rôle essentiel du sommeil dans le processus de mémorisation (83). En effet, même si les fonctions exactes du sommeil font encore l'objet de débats, les théories actuelles mettent en lumière un rôle actif du sommeil au cours duquel les phénomènes de mémorisation subissent un processus de consolidation. Ainsi, les recherches récentes révèlent l'importance du sommeil lent profond dans la consolidation des informations, par réactivation des représentations mémorielles nouvellement codées, en vue de leur intégration dans la mémoire à long terme. Par la suite, le sommeil paradoxal peut stabiliser les éléments mémoriels transformés. Il semblerait aussi que le sommeil lent profond profite à la mémoire déclarative tandis que le sommeil paradoxal soit le support des processus de consolidation de la mémoire non déclarative, mais tout cela reste à l'état d'hypothèses. Enfin, les changements durables de la plasticité synaptique se feraient également au cours du sommeil paradoxal.

Ainsi, le sommeil représente une fenêtre de temps optimale pour la consolidation des informations mémorielles.

Au cours du vieillissement normal, les processus de mémorisation deviennent plus fragiles et plusieurs raisons peuvent être mises en avant.

D'abord, la plasticité des synapses diminue, les changements sont plus éphémères, expliquant que parfois la mémoire « flanche » (79). De plus, dans les stades précoces de la maladie d'Alzheimer, les circuits de l'hippocampe nécessaire à la mémorisation dégénèrent et certaines mutations, identifiées dans des formes familiales de la maladie, aboutissent, lorsqu'elles sont reproduites chez l'animal, à des perturbations de la plasticité synaptique.

Ensuite, d'autres facteurs sont susceptibles d'influencer le fonctionnement mnésique comme le degré de vigilance, d'attention et de concentration. Or, comme vu précédemment, le vieillissement physiologique est marqué par des atteintes cognitives auxquelles s'ajoutent les atteintes sensorielles. Les altérations cognitives liées à l'âge affectent également les tâches d'apprentissage liées à la mémoire procédurale. De plus, la prise de médicaments sédatifs, comme c'est souvent le cas chez la personne âgée, vient majorer les troubles de l'attention et peut donc diminuer radicalement les performances mnésiques.

Enfin, le sommeil subit des changements caractéristiques au décours de l'âge (83). En effet, le sommeil du sujet âgé devient plus léger et plus fragmenté, avec une diminution distincte du sommeil lent profond et une réduction de la densité des phases de sommeil paradoxal. Considérant que les changements principaux de l'architecture du sommeil du sujet âgé concernent le sommeil lent profond, les détériorations les plus potentielles sont attendues au niveau de la phase de consolidation de la mémoire déclarative.

III.2.3.5. Données récentes concernant les modalités des atteintes de la mémoire par les benzodiazépines

L'effet amnésiant des benzodiazépines a été découvert accidentellement par des anesthésistes qui utilisaient ces substances comme agent pré-anesthésiant (84,85). L'amnésie était perçue comme bienfaisante, car elle permettait d'oublier les procédures déplaisantes associées à la chirurgie. Les études qui ont suivi ont fait ressortir certains facteurs pouvant influencer la durée et l'amplitude de l'amnésie tels que le type de benzodiazépines administrées, la dose, la voie d'administration, les tâches de mémoire utilisées, le délai entre l'administration et l'évaluation de la mémoire et les caractéristiques de la population.

III.2.3.5.1. Mécanismes biochimiques impliqués

Comme vu précédemment, les benzodiazépines sont des agonistes GABAergiques qui exercent une rapide inhibition de la neurotransmission dans le système nerveux central (SNC). En bloquant la communication entre les neurones, les benzodiazépines détériorent la Potentialisation à Long Terme (PLT) de même que la plasticité des synapses glutamatergiques via l'activation des récepteurs GABA-A. Spécifiquement, les effets sédatifs et amnésiques antérogrades des benzodiazépines ont été principalement attribués aux récepteurs GABA-A contenant le sous-type $\alpha 1$.

Cependant, d'après l'étude de Savic et al. de 2005 (86), deux sous unités liées à la fixation des benzodiazépines seraient principalement impliquées dans la modulation de la mémoire : les sous unités $\alpha 1$ ($\alpha 1$) et $\alpha 5$ ($\alpha 5$). Ainsi, les effets sur la mémoire explicite semblent être le résultat de l'activation des récepteurs GABA-A contenant les sous unités $\alpha 1$ et $\alpha 5$ tandis que ceux sur la mémoire procédurale sont médiés par les récepteurs GABA-A contenant les sous unités $\alpha 1$.

Toutefois, il est important de préciser que le mécanisme par lequel ces substances produisent leur effet n'est pas encore totalement élucidé.

III.2.3.5.2. Types de mémoire atteints

Toutes les mémoires ne sont pas affectées de manière homogène par les benzodiazépines. En effet, la mémoire à court terme semble peu touchée à la différence de la mémoire à long terme. Il est bien connu que l'administration de ces substances induit des déficits de la mémoire épisodique alors que la composante sémantique ne serait pas touchée par ces molécules (87,88).

D'autre part, il a été rapporté que des benzodiazépines telles que le diazépam (Valium®), engendrent beaucoup plus de détériorations des tâches de mémoire explicite alors que les tâches de mémoire implicite sont épargnées. Néanmoins, des études ultérieures ont montré que cette insensibilité relative de la mémoire implicite dépend du composé utilisé et des effets relatifs au temps selon le moment de l'absorption.

Ainsi, le lorazépam (Temesta®) diffère des autres benzodiazépines dans ses effets de détériorations des tâches de la mémoire implicite et l'oxazépam (Seresta®) affecte différemment la mémoire implicite et explicite en fonction de la courbe temps de ces effets. De plus, une récente étude de 2015 (89) a montré l'importance de la toxicité cognitive du lorazépam (Temesta®) chez les consommateurs chroniques âgés, avec notamment une perte de mémoire.

III.2.3.5.3. Stades de mémoire atteints

La mémoire est composée de trois stades comme vu précédemment, l'acquisition (encodage), la consolidation et le recouvrement (rappel). Les benzodiazépines sont essentiellement connues comme des molécules détériorant l'acquisition (88).

L'évaluation de l'effet des benzodiazépines sur ces différents stades chez l'animal dépend du moment de l'administration de la drogue :

- Avant la phase d'apprentissage, on teste l'acquisition
- Immédiatement après, on teste la consolidation
- Avant l'exécution de la tâche, on teste le recouvrement

Toutefois, l'interprétation des données est complexe car ces techniques expérimentales peuvent affecter plusieurs stades de la mémoire et ne permettent donc pas un isolement parfait des trois processus de mémorisation.

Par ailleurs, d'autres paramètres peuvent affecter l'apprentissage et la mémoire tels que le faible niveau d'éveil ou l'altération de la vigilance induits par les benzodiazépines ainsi que le niveau émotionnel.

Au regard des principales données mettant en évidence une amnésie antérograde, les benzodiazépines détérioreraient les processus d'acquisition de l'information principalement en perturbant l'aptitude à construire de nouvelles associations entre les événements (87,88).

En revanche, la plupart des auteurs s'accordent sur le fait que les benzodiazépines ne produiraient pas d'amnésie rétrograde c'est-à-dire l'oubli des évènements mémorisés juste avant l'administration de benzodiazépines. Il est pourtant bien montré que les benzodiazépines agissent sur d'autres stades de la mémoire. Jusqu'à présent, les déficits de la mémoire rétrograde sont initialement inhérents à une détérioration des processus de consolidation, c'est-à-dire, à une inaptitude à stocker de nouveaux évènements au cours du temps et donc reflétant un déficit antérograde plutôt qu'une atteinte pure de la mémoire rétrograde. Ainsi, se pose la question de savoir si les détériorations de la mémoire rétrograde induites par les benzodiazépines, ne sont pas uniquement dues à une faiblesse de la phase de consolidation mais pourraient aussi refléter un déficit pur des processus de recouvrement et dans quelles conditions.

A ce sujet, les études semblent se contredirent. En effet, plusieurs hypothèses suggèrent que dans certaines circonstances, le recouvrement d'une information acquise avant l'administration de benzodiazépines non seulement est épargné, mais même amélioré par la prise de benzodiazépines. Inversement, de nombreuses expérimentations tant chez l'animal que chez l'homme ont mis en évidence une pure détérioration de la phase de recouvrement de la mémoire, notamment par le diazépam (Valium®) (88). L'état émotionnel du sujet au moment du test pourrait être un facteur clé dans la modulation de l'action des benzodiazépines au moment de la phase de recouvrement.

Ainsi, certaines études montrent une dissociation entre les effets anxiolytiques et amnésiques des benzodiazépines quand d'autres montrent qu'un niveau modéré d'anxiété peut être favorable à la performance cognitive selon la difficulté de la tâche (88). De la même manière, l'effet amnésique du diazépam (Valium®), ou, inversement, l'effet promnésique de la Béta-carboline (agoniste inverse des récepteurs aux benzodiazépines) chez les souris paraît directement lié à la fois à la charge émotionnelle de la tâche et aux effets anxiolytiques/anxiogènes des composés. Il semble que la détérioration pure de la phase de recouvrement de la mémoire soit plus volontiers observée chez les sujets recevant une dose ayant un impact émotionnel effectif au moment du souvenir et soumis à une tâche impliquant un élément de mémoire épisodique-like.

De même, la difficulté de la tâche, induisant différents niveaux de stratégies de recherche au moment du recouvrement, pourrait être aussi d'une grande importance dans la mise en évidence d'une interaction entre l'impact émotionnel des benzodiazépines et les détériorations de la phase de recouvrement de la mémoire.

III.2.4. Benzodiazépines et effets démentiels (notamment la maladie d'Alzheimer, études en cours)

Les effets à court terme des benzodiazépines sur la cognition sont bien connus. Cependant, leurs effets indésirables à long terme sur la cognition sont encore débattus. Dans ce chapitre, il ne s'agit pas de conclure, ou non, sur un lien entre la consommation de benzodiazépines et le risque de démence, notamment la survenue de la maladie d'Alzheimer, mais plutôt de faire un état des lieux des études en cours car il n'y a aucune certitude mais des soupçons simplement. C'est un chapitre qui ouvre sur l'avenir. De plus, les études portant sur l'association entre la consommation de benzodiazépines et la démence chez les personnes âgées ont montré des résultats contradictoires (89).

Le rapport sur l'état des lieux de la consommation des benzodiazépines en France établi par l'ANSM en 2013 (1), met en évidence six études observationnelles dont les résultats ont montré une association positive se traduisant par un risque de démence multiplié par 1,2 à 4,7 chez les sujets exposés aux benzodiazépines. Il présente également quatre études pour lesquelles il n'y a pas d'association ou qui ne permettent pas de conclure à une association et une étude pour laquelle l'association est positive (*cf. tableau 3*).

Auteur	Journal	Date
Association positive		
Billoti de Gage et al. (France)	British Medical Journal (BMJ)	2012
Gallacher et al. (UK)	J Epidemiol Community Health	2012
Wu et al. (Taïwan)	Am J of Geriatric Psychiatry	2011
Wu et al. (Taïwan)	Am J of Geriatric Psychiatry	2009
Lagnaoui et al. (France)	J of Clin Psychiatry	2002
Paterniti et al. (France)	J of Clin Psychopharm	2002
Pas d'association ou études de permettant pas de conclure à une association		
Lagnaoui et al. (France)	Age and ageing	2009
Allard et al. (France)	Intern J of Geriatric Psy	2003
Hanlon et al. (USA)	Clin Pharmacol and Therap	1998
Dealberto et al. (USA)	Intern J of Geriatric Psy	1997
Association protectrice		
Fastbom et al. (Suède)	Alzheimer disease and associated disorders	1998

Tableau 3 : Principales études sur l'association entre benzodiazépines et démence (1)

Par ailleurs, les résultats de ces études pourraient être modérés du fait de la présence d'un biais c'est-à-dire que l'on ne sait pas si les benzodiazépines sont prescrites car la maladie est déjà là, et entraîne dépressions et insomnies, ou si ce sont les benzodiazépines qui induisent l'entrée dans la maladie d'Alzheimer.

A ce propos, l'article de Barbui et al. de 2013 (90), fait le point sur les résultats obtenus par l'étude de Bégaud et al. publiés en 2012 dans le BMJ. Les points forts principaux tels que le lien de causalité entre l'utilisation de benzodiazépines et le diagnostic de démence ainsi que les faiblesses y sont brièvement analysés, incluant la possibilité de causalité inverse mais aussi que l'augmentation du risque puisse être due à d'autres facteurs de confusion.

Les résultats de l'étude Benzodem, réalisée par le Professeur Bégaud et son équipe (91) sur 1 063 sujets de plus de 65 ans, issus de l'analyse de 15 années de suivi, montrent une augmentation du risque de démence chez les sujets nouveaux consommateurs de benzodiazépines. De plus, 253 cas de démences, soit 23,8 %, ont été confirmés, dont 32 % chez les utilisateurs de benzodiazépines et 23 % chez les non-utilisateurs.

Les données récentes publiées dans le British Medical Journal en septembre 2014 (92), montrent un sur-risque de 51 % de diagnostic de maladie d'Alzheimer chez les patients ayant pris des benzodiazépines depuis au moins cinq ans. Ces chiffres ne s'appliquent pas aux patients ayant bénéficié d'une prescription normale de moins de trois mois. Il s'agit donc bien d'un risque lié au mésusage.

De plus, il y a une augmentation significative du risque de maladie d'Alzheimer de 32 % chez les patients ayant pris entre 91 et 180 doses c'est-à-dire de trois à neuf mois d'exposition et de 84 % chez les patients ayant pris plus de 180 doses.

L'influence des demi-vies de la molécule utilisée a aussi été étudiée. Ainsi, le risque de démence est significativement augmenté chez les patients initiant un traitement par benzodiazépines à demi-vie longue en comparaison aux sujets non consommateurs, tandis que le risque n'est pas significativement augmenté chez les sujets initiant un traitement par benzodiazépines à demi-vies courtes.

Cette étude a le mérite d'être basée sur une longue période de suivi permettant d'évaluer les effets différés de l'exposition aux benzodiazépines, ce qui n'est pas le cas des autres études mise à part celle de Gallacher et al. de 2012 (93). Les résultats de l'étude Benzodem, basés sur un grand échantillon, montrent donc que l'exposition aux benzodiazépines est associée à un risque de démence même après une longue période de suivi mais aussi que les facteurs fortement associés au traitement par benzodiazépines tels que le niveau d'éducation, le statut matrimonial ou le déclin cognitif, qui sont des facteurs potentiels de confusion considérés comme prodrome de la démence précoce, ne modifient pas l'association.

De même, les résultats de la cohorte prospective Caerphilly de Gallacher et al. de 2012 ont montré une augmentation du risque de démence chez les personnes consommatrices de benzodiazépines jusqu'à 22 ans de suivi. De plus, les résultats suggèrent également que le risque potentiel de démence associé à la consommation de ces molécules peut s'appliquer à une population à faible consommation de benzodiazépines (93).

L'étude des Trois Cités (94) de 2013, est la dernière étude en date sur le sujet : benzodiazépines et démence. C'est une étude fondée sur la population Française, avec des sujets âgés de 65 ans ou plus au moment de l'inclusion et suivis pendant 7 ans. L'utilisation de benzodiazépines et le fonctionnement cognitif ont été appréciés à chaque phase d'examen c'est à dire au début, à 2 ans, à 4 ans et à 7 ans. Les analyses ont pris en compte âge, sexe, lieu de vie, éducation, niveau socio-professionnel, dépression, insomnie, pression artérielle, hypercholestérolémie, alcool, tabac et activité physique. 969 sujets qui ont pris des benzodiazépines pendant 2, 4 ou 7 ans consécutifs ont été comparés à 4 226 sujets non utilisateurs de benzodiazépines.

Les résultats de cette étude, publiés par Tzourio et al. (95), montrent que l'utilisation chronique de benzodiazépines est significativement associée à une moindre performance cognitive, mais il n'a pas été trouvé d'association entre l'usage chronique de benzodiazépines et une accélération du déclin cognitif avec l'âge.

Même si ces études épidémiologiques ne peuvent pas mettre en évidence avec certitude un lien de causalité entre la prise de benzodiazépines et la survenue d'une démence, notamment la maladie d'Alzheimer, cette association vient s'ajouter, voire majorer, les risques déjà présents chez le sujet âgé. Les données recueillies par ces études restent à finaliser mais suggèrent toutefois un signal vis-à-vis de l'exposition des benzodiazépines chez les séniors.

Enfin, plus largement, le psychiatre Patrick Lemoine, Docteur en Neurosciences (96), directeur de recherches à l'université Claude Bernard de Lyon, établit un lien entre la consommation excessive d'hypnotiques et d'anxiolytiques, appartenant à la famille des benzodiazépines, et un risque majoré de démences par aggravation de l'apnée du sommeil. En effet, ces médicaments entraîneraient une augmentation de la durée et de la fréquence des arrêts respiratoires avec multiplication des asphyxies. Celles-ci entraînent à chaque fois une augmentation du CO₂ dans le sang, responsable d'une hypercapnie dont les cibles principales sont le cortex cérébral et le myocarde. Ces hypercapnies sont à l'origine de petites attaques cérébrales qui, à force de répétition, peuvent être responsables de syndromes démentiels.

Selon lui, il est admis qu'un quart de bromazépam (Lexomil®) pris le soir multiplie par deux le nombre et la durée des incidents respiratoires.

Du fait de l'importance de leur consommation en France, des effets indésirables non négligeables qu'elles génèrent et de certains usages problématiques, les benzodiazépines font l'objet, depuis de nombreuses années, d'une attention particulière des autorités sanitaires en particulier de l'ANSM.

IV. Mesures préventives

IV.1. Un fonctionnement aux rouages bien huilés

Les différents acteurs impliqués dans ce système de consommation des benzodiazépines ont leur part de responsabilité et rendent la tâche de prévention compliquée.

Les difficultés quotidiennes du patient l'incitent trop souvent à consulter un médecin. Les consultations étant payantes, le patient supporte peu de repartir sans prescription notamment dans le cadre de troubles du sommeil ou d'anxiété. Il exerce alors une sorte de pression psychologique qui contraint le médecin à prescrire, contrainte d'autant plus forte lors d'un renouvellement. Les patients n'en savent pas suffisamment sur ces molécules et encore moins sur les troubles et syndromes qu'elles génèrent.

Le médecin, quant à lui, est trop habitué à trouver une réponse chimique aux maux de ses patients. Quand bien même la prescription initiale s'est faite par un psychiatre, le médecin généraliste renouvelle le traitement sans se préoccuper assez de la durée, de l'efficacité ou de la pertinence de celui-ci.

Dans la pratique, les critiques portent surtout sur le non-respect par les médecins des indications thérapeutiques présentes dans les AMM ou des recommandations professionnelles : inadéquation du traitement aux troubles psychiques constatés, mais surtout dépassement fréquent des limites de durée de traitement préconisées, par le jeu du renouvellement des prescriptions.

La volonté du patient de poursuivre le traitement (due à la dépendance) encourage le médecin à le renouveler. La nécessité d'augmenter les doses (due à la tolérance) laisse croire que le traitement serait plus efficace à des doses supérieures. Enfin, l'exacerbation de la pathologie à l'arrêt du traitement (due au sevrage) laisse penser que le traitement est nécessaire alors qu'il en est la cause même.

Le pharmacien, spécialiste du médicament, exécute depuis longtemps des dispensations pharmaceutiques respectant à la lettre la prescription médicale délaissant quelque peu l'analyse de l'ordonnance au profit de la confiance envers le médecin. Cet excès de considération est honorable mais se fait parfois au détriment de la santé.

De plus, pour lui aussi l'influence des patients est omniprésente. Ainsi, tout comme le médecin, les pharmaciens ne savent pas dire non par souci économique, besoin de fidéliser la clientèle, et/ou relationnel, afin d'éviter le mécontentement de ses clients, notamment ceux de longue date. Pourtant, le refus de prescription ou de délivrance devrait être interprété comme une initiative bienveillante et non pas comme une punition. Le pharmacien peut aussi avoir recours à des dispensations de complaisance.

On ne peut pas négliger aujourd'hui l'impact des industriels via leurs représentants sur la prescription médicale. Une mise en garde sur les benzodiazépines et leurs effets addictogènes dévastateurs serait bienvenue de leur part mais les enjeux économiques semblent bien trop importants (1).

IV.2. Mesures réalisées

IV.2.1. Informations aux professionnels de santé et aux patients

L'amélioration de l'information sur les benzodiazépines s'est d'abord portée sur une harmonisation du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et de la notice d'utilisation. En effet, depuis 2004, la plupart des risques liés à la consommation des benzodiazépines sont bien connus et listés dans le RCP, notamment le risque de pharmacodépendance mentionné pour toutes les spécialités (1).

On remarque aussi la diffusion, par les autorités de santé, de points d'information et de lettres d'information aux professionnels de santé, par exemple sur le respect du bon usage des benzodiazépines, sur les risques liés à leur consommation, sur les modifications des conditions de prescription et de délivrance, sur les arrêts de commercialisation ou encore très récemment une fiche de bon usage des benzodiazépines publiée par l'HAS (97).

La publication de mises au point, de recommandations et de mises en garde est aussi un point important. Ainsi, on retrouve des recommandations sur les troubles du comportement liés à l'utilisation des benzodiazépines et produits apparentés publiées par l'AFSSAPS en 2001 (98). Un programme sur comment « Améliorer la prescription des psychotropes chez le sujet âgé » (21) ou la mise en garde sur « Les risques de démence liés à la consommation des benzodiazépines » (99) ou encore les recommandations sur « Les modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé » (27) sont également disponibles auprès des autorités sanitaires.

Le Ministère de la Santé, de la Jeunesse, des Sports et de la Vie associative a également mis en place et coordonné des actions de santé publique autour des benzodiazépines, plus largement des psychotropes, et des personnes âgées, dans le cadre de plans nationaux de santé publique tels que le plan « Psychiatrie et santé mentale 2005-2008 », le plan « Alzheimer 2008-2012 » ou encore le plan « Bien vieillir 2007-2009 ».

Plus largement, un guide PAPA (Prescriptions médicamenteuses Adaptées aux Personnes Agées) a été mis à disposition du corps médical par la Société Française de Gériatrie et Gérontologie (SFGG) et le Conseil National Professionnel (CNP) de gériatrie pour améliorer la prise en charge des séniors. C'est un guide regroupant 42 fiches de « bonne prescription médicamenteuse » adaptées aux sujets âgés de 75 ans et plus quel que soit leur lieu de vie (100).

De plus, dans le cadre de la convention de l'Assurance Maladie avec les médecins généralistes et spécialistes libéraux, un objectif de baisse de la prescription d'anxiolytiques et hypnotiques portant essentiellement sur les benzodiazépines à demi-vie longue, a été retenu en 2005 et reconduit en 2006-2007. Une fiche « Mémo-Benzo », (*cf. annexe 1*) (101), validée par la HAS et actualisée depuis, a ainsi été proposée pour aider au choix d'une benzodiazépine chez les sujets de plus de 75 ans (21). Les benzodiazépines à demi-vie courte et sans métabolite actif sont donc à privilégier.

Comme vu précédemment, depuis 2005, des pictogrammes sont apposés sur le conditionnement externe des benzodiazépines pour indiquer le niveau d'altération de la vigilance.

Enfin, il est également possible de trouver depuis 2013, année de sa commercialisation, un carnet de suivi des crises d'épilepsies pour les patients traités par midazolam (Buccolam®).

IV.2.2. Aspects réglementaires

La durée maximale de prescription est limitée à 12 semaines soit 3 mois non renouvelables pour les benzodiazépines anxiolytiques et 4 semaines pour les benzodiazépines hypnotiques, non renouvelables.

Par ailleurs, la prescription sur ordonnance sécurisée est devenue obligatoire pour le clorazébate dipotassique 20 mg (Tranxène® 20 mg), pour lequel la durée maximale de prescription est limitée à 28 jours et le clonazépam (Rivotril®), benzodiazépines particulièrement détournées notamment par les toxicomanes. Les actions réalisées par les autorités sanitaires sur le clorazébate dipotassique (Tranxène®), le zolpidem (Stilnox®), l'alprazolam (Xanax®), le bromazépam (Lexomil®) et le clonazépam (Rivotril®) sont résumées en *annexe 2* (1).

Il est également important de souligner que depuis 2012, les gouttes de Rivotril® ont été colorées en bleu afin de prévenir le risque de soumission chimique et d'abus. La taille des conditionnements a aussi été réduite.

L'ANSM rappelle fréquemment les règles de prescription et de bon usage des benzodiazépines à savoir (102) :

- La prescription ne doit être envisagée qu'après échec des approches non médicamenteuses.
- La première prescription chez un patient est une prescription à risque qui peut entraîner le patient dans un processus de consommation de longue durée, alors que l'effet thérapeutique sera épuisé.
- La prescription médicamenteuse doit être la plus courte possible et ne doit pas dépasser les durées préconisées dans l'AMM. Elle doit être régulièrement réévaluée quant à son efficacité et ses effets indésirables.
- Le patient doit être informé des risques liés à cette consommation et accompagné dans l'arrêt progressif de sa consommation dont on sait qu'il peut être difficile quand la dépendance est installée.

L'ANSM ajoute, dans une note concernant le zolpidem (Stilnox®) datant de mai 2014, que les médicaments hypnotiques, dont le zolpidem, doivent être pris au moment du coucher et qu'une durée de 7 à 8 heures doit être respectée avant de reprendre une activité qui nécessite de la vigilance. De plus, ces médicaments ne doivent pas être utilisés pour traiter les réveils nocturnes (103).

De plus, une note très récente de mars 2015 de la HAS (97) rappelle le bon usage et la place des benzodiazépines dans l'insomnie et plus particulièrement chez les seniors.

D'autre part, la Référence Médicale Opposable (RMO) (23), concernant la prescription des anxiolytiques et hypnotiques, indique qu'il n'y a pas lieu :

- Dans le traitement de l'anxiété, d'associer deux anxiolytiques (benzodiazépines ou autres)
- D'associer deux hypnotiques
- De prescrire des anxiolytiques et/ou des hypnotiques sans tenir compte des durées de prescriptions maximales réglementaires et de les reconduire sans évaluation régulière
- De prescrire un anxiolytique ou un hypnotique sans débiter par la posologie la plus faible, sans rechercher la posologie minimale efficace pour chaque patient, ni de dépasser les posologies maximales recommandées.

Ces recommandations sont cependant peu appliquées, avec notamment des durées de prescriptions qui excèdent le temps réglementaire et des associations de benzodiazépines fréquentes.

IV.2.3. Surveillance sanitaire

L'ensemble des benzodiazépines fait l'objet d'une surveillance particulière en termes de pharmacovigilance et d'addictovigilance de l'ANSM. Un plan de gestion des risques a également été mis en place pour les benzodiazépines les plus problématiques telles que le clonazépam (Rivotril®).

Même si les mesures présentées ci-dessus ont permis de favoriser le bon usage des benzodiazépines, elles n'ont pas suffi à faire diminuer de façon significative la consommation des benzodiazépines en France.

IV.2.4. Remboursement à 15 %

Devant cette surconsommation et un mésusage important, la Haute Autorité de Santé (HAS), en partenariat avec le Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens (CNOP) et le Conseil National de l'Ordre des Médecins (CNOM), la Direction Générale de la Santé (DGS) et l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) se sont engagées depuis 2012 dans un plan d'action concerté et ont lancé des signaux d'alarme afin de promouvoir une utilisation réduite de ces produits.

Les autorités sanitaires cherchent donc à mettre en place des mesures de plus grande ampleur et plus restrictives vis-à-vis de cette classe de médicaments.

Dans cet esprit, la Commission de la Transparence de la HAS a revu à la baisse le Service Médical Rendu (SMR) des benzodiazépines hypnotiques et produits apparentés : estazolam (Nuctalon®), loprazolam (Havlane®), lormétazépam (Noctamide®), nitrazépam (Mogadon®), témazépam (Normison®), zolpidem (Stilnox®), zopiclone (Imovane®), dans le cadre de la prise en charge des troubles sévères du sommeil.

Ainsi, au 1^{er} décembre 2014, leur taux de remboursement est passé de 65% à 15% seulement (104).

La Commission et la Haute Autorité de Santé (HAS) recommandent une prescription à la plus faible dose et pour la plus courte période possible, en seconde intention après échec des règles d'hygiène du sommeil et des thérapies cognitivo-comportementales. De ce fait, la commission de la transparence souhaite également que l'usage et l'accès aux prises en charge non médicamenteuses, notamment les thérapies cognitivo-comportementales, soient développés.

IV.3. Mesures à venir

IV.3.1. Améliorations souhaitées dans la prise en charge du patient âgé sous benzodiazépines

Ces améliorations peuvent passer par :

- Une meilleure information pré-AMM : lors de l'octroi d'une AMM, l'évaluation du profil de sécurité d'emploi d'un nouveau médicament chez les personnes âgées ne concerne le plus souvent que des effectifs relativement réduits (105). Les essais cliniques devraient être plus adaptés à la population âgée.
- Une évolution des stratégies thérapeutiques en post-AMM et un développement de la recherche clinique post-AMM.
- Une réévaluation de la balance bénéfices/risques de certains médicaments.
- Une meilleure information des patients et de leur entourage afin de leur faire prendre conscience des risques liés à la consommation des benzodiazépines et d'obtenir un changement de comportement de leur part.
- Une réduction de la durée d'exposition aux benzodiazépines (106) et de la posologie en diminuant de moitié les posologies initiales (105).
- Une promotion de l'éducation thérapeutique réalisée par le médecin et le pharmacien qui impliquent donc une amélioration de la formation des acteurs de santé sur les pathologies psychiatriques, les stratégies thérapeutiques à mettre en place et sur les molécules qui composent le traitement.
- Les rôles respectifs du médecin et du pharmacien sont rappelés en **annexe 3** (105).

IV.3.2. Autres solutions

Dans le cadre d'un objectif de diminution de la consommation des benzodiazépines chez le sujet âgé, il est intéressant de réfléchir à d'autres solutions applicables.

Ainsi, les conditions de prescription et de délivrance des benzodiazépines pourraient être plus strictes en réservant la prescription aux psychiatres et en développant le déconditionnement des comprimés comme c'est déjà le cas aux Etats-Unis ou en Grande Bretagne (96).

Il pourrait également être envisagé d'annuler le remboursement des patients au-delà d'une consommation définie.

Enfin, les psychothérapies ont toute leur place dans la prise en charge des personnes âgées. On peut donc se demander si le remboursement des consultations psychologues ne coûterait pas moins cher que les milliards d'euros engendrés par les benzodiazépines.

D'autre part, une réflexion est menée sur une réglementation plus stricte des benzodiazépines avec des pistes évoquées tel qu'un changement de statut réglementaire (assimilés stupéfiants par exemple).

Par ailleurs, les jeunes générations de praticiens semblent mieux formées à la souffrance psychique et à l'addictologie. Il est donc légitime de penser qu'ils auront l'ordonnance moins facile que leurs aînés. De plus, dans le même courant, les jeunes patients semblent moins demandeurs de chimie que leurs parents, laissant espérer un avenir plus optimiste quant à la baisse de la consommation des benzodiazépines.

Conclusion

Les benzodiazépines sont des médicaments psychotropes qui agissent par facilitation de la transmission GABAergique. Elles possèdent des propriétés anxiolytiques, sédatives, myorelaxantes et anticonvulsivantes.

Ce sont des molécules largement prescrites à l'ensemble de la population notamment par les médecins généralistes. Cependant, on remarque une sur-prescription pour des durées souvent trop longues, entraînant une surconsommation de ces substances, notamment chez les personnes âgées (65 ans et plus). Cette classe d'âge est plus particulièrement vulnérable de par des facteurs de risques liés à l'âge tels que, les altérations psychomotrices, la polyopathie, la polymédication, les modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.

Ainsi, cette consommation excessive expose les séniors aux risques de chutes, de fractures, aux accidents de la route et aux troubles de la mémoire.

L'impact des benzodiazépines sur la mémoire se dessine à mesure que la recherche avance. De plus, des études récentes montrent un lien très probable entre la consommation des benzodiazépines et la maladie d'Alzheimer. Cependant, les données actuelles ne montrent pas définitivement de lien causal entre la consommation de benzodiazépines et le début d'un processus démentiel.

Dans un avenir proche, on peut espérer que les données concernant cette association seront plus sûres et permettront une meilleure prise en charge du sujet âgé sous benzodiazépines et une meilleure prévention dès la prescription des traitements.

L'utilisation raisonnable des benzodiazépines s'apparente aujourd'hui à un chemin de longue haleine qui implique que chacun des acteurs s'investissent, notamment en améliorant la formation des professionnels de santé, l'éducation thérapeutique et l'information aux patients malgré les mesures déjà réalisées par les autorités sanitaires. Puisque cette situation concerne la société dans son ensemble, la participation de tout le corps médical semble indispensable, de même que celle des industriels et des autorités sanitaires.

D'autres alternatives aux benzodiazépines telles que les psychothérapies, l'acupuncture, la phytothérapie sont disponibles et pourraient contribuer à la réduction des traitements par benzodiazépines. Cependant, elles se heurtent souvent à des problèmes économiques. La prise du fameux comprimé, moins cher et plus rapide, semble arranger tout le monde.

Il y aurait sans doute beaucoup plus à dire encore sur le sujet, notamment explorer le côté financier de cette course en avant à la consommation des benzodiazépines. Cela ferait, à mon sens un autre thème pour une autre thèse.

Bibliographie

1. ANSM. Etat des lieux en 2013 de la consommation des benzodiazépines en France - Point d'Information - [cité 25 mai 2014]. Disponible sur : <http://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>
2. Benzodiazépine. WIKIPEDIA. 2014 [cité 16 sept 2014]. Disponible sur : <http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Benzodiaz%C3%A9pine&oldid=107303195>
3. Structure de la molécule de benzodiazépine. TPE sur les Benzodiazépines. [cité 16 sept 2014]. Disponible sur : <http://tpebenzodiazepines.wordpress.com/molecule-de-benzodiazepine/>
4. BRION.N, KOLLENBACH.K, VAROQUAUX.O. Médicaments. Benzodiazépines et apparentés. 3e édition. Rueil-Malmaison : Wolters Kluwer ; 2007.
5. Acdx. English : Chemical structure of zolpidem with explicit carbons. 2009 [cité 16 sept 2014]. Disponible sur : http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Zolpidem_structure.svg
6. Zopiclone (Imovane). [cité 16 sept 2014]. Disponible sur : <http://biopsychiatry.com/zopiclone/index.html>
7. BACON E, VIENNOT F. Le système complexe des récepteurs GABA-benzodiazépine. *médecine/sciences*. 1990 ; 6 (8) : 770.
8. Les Benzodiazépines : Comment agissent-elles et comment s'en sevrer ? Ashton, 2002 [cité 24 sept 2014]. Disponible sur : <http://www.benzo.org.uk/freman/bzcha01.htm>
9. TALLMAN JF, THOMAS JW, GALLAGER DW. GABAergic modulation of benzodiazepine binding site sensitivity. *Nature*. 27 juill 1978 ; 274 (5669) : 383-5.
10. CLÉMENT J-P. Psychiatrie de la personne âgée. Paris : *Médecine-sciences* Flammarion-[Lavoisier] ; 2009.
11. BENAVIDES J, DEPOORTERE H, SANGER D, PERRAULT G, ARBILLA S, LANGER SZ, et al. [A specific domain (the omega 1 site) of the GABA(A) receptor may be implicated in the hypnotic effects of zolpidem]. *L'Encéphale*. févr 1990 ; 16 (1) : 13-22.
12. SANGER DJ, BENAVIDES J, PERRAULT G, MOREL E, COHEN C, JOLY D, et al. Recent developments in the behavioral pharmacology of benzodiazepine (omega) receptors: evidence for the functional significance of receptor subtypes. *Neurosci Biobehav Rev*. 1994 ; 18 (3) : 355-72.

13. ANSM. Rohypnol (flunitrazépam) 1 mg - Arrêt de commercialisation - Point d'information - [cité 7 oct 2014]. Disponible sur :
<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Rohypnol-flunitrazepam-1-mg-Arret-de-commercialisation-Point-d-information>

14. Suspension des établissements pharmaceutiques LABORATOIRES GENOPHARM (Saint-Thibault-des-Vignes) et ALKOPHARM (Blois) et devenir des médicaments concernés - Point d'information - [cité 24 sept 2014]. Disponible sur :
<http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Suspension-des-etablissements-pharmaceutiques-LABORATOIRES-GENOPHARM-Saint-Thibault-des-Vignes-et-ALKOPHARM-Blois-et-devenir-des-medicaments-concernes-Point-d-information-Actualise-le-11-01-2012>

15. Mise à disposition d'alternatives pour les médicaments indispensables auparavant exploités par les Laboratoires GENOPHARM [ALKOPHARM] - Point d'information - [cité 24 sept 2014]. Disponible sur :
<http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Mise-a-disposition-d-alternatives-pour-les-medicaments-indispensables-auparavant-exploites-par-les-Laboratoires-GENOPHARM-ALKOPHARM-Point-d-information-actualise-le-02-05-2013>

16. MEDDISPAR - Buccolam® (midazolam) : bon usage de ce nouveau médicament pédiatrique assimilé stupéfiant. [cité 24 sept 2014]. Disponible sur :
[http://www.meddispar.fr/Actualites/2013/Buccolam-R-midazolam-bon-usage-de-ce-nouveau-medicament-pediatrique-assimile-stupefiant/\(medicament\)/12623](http://www.meddispar.fr/Actualites/2013/Buccolam-R-midazolam-bon-usage-de-ce-nouveau-medicament-pediatrique-assimile-stupefiant/(medicament)/12623)

17. THERIAQUE. [cité 22 oct 2014]. Disponible sur :
<http://www.theriaque.org/apps/contenu/accueil.php>

18. AUVRAY L, SERMET C. Consommations et prescriptions pharmaceutiques chez les personnes âgées. *Gérontologie Société*. 1 déc 2002 ; 103 (4) : 13-27.

19. INSEE - Publications et services - [cité 16 oct 2014]. Disponible sur :
http://www.insee.fr/fr/publications-et-services/default.asp?page=services%2Fcherche.htm&cx=011031962541167842879%3AraDlwkh1lw&cof=FORID%3A9&ie=ISO-8859-1&q=personnes+%E2g%E9es+population&sa=Ok&siteurl=http%3A%2F%2Fwww.insee.fr%2Ffr%2Fthemes%2Ftableau.asp%3Fref_id%3DNATnon02145

20. CAMUS V, DE MENDONCA CA, BUCA CH. Usage et abus des benzodiazépines chez la personne âgée. 2001 [cité 6 sept 2014]. Disponible sur :
<http://revue.medhyg.ch/article.php3?sid=21697>

21. Haute Autorité de Santé - Améliorer la prescription des psychotropes chez la personne âgée. [cité 6 sept 2014]. Disponible sur :
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_601523/fr/ameliorer-la-prescription-des-psychotropes-chez-la-personne-agee

22. JEANTAUD I, HARAMBURU F, BEGAUD B. Consommation de benzodiazépines : enquête auprès de pharmaciens d'officine en aquitaine. *Thérapie. EDP Sciences* ; 2001 [cité 8 sept 2014]. p. 415-9. Disponible sur : <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=14479001>
23. Assemblée Nationale i3187. 2006 [cité 5 sept 2014]. Disponible sur : <http://www.assemblee-nationale.fr/12/rap-off/i3187.asp>
24. FOURRIER A, LETENNEUR L, DARTIGUES JF, MOORE N, BÉGAUD B. Benzodiazepine use in an elderly community-dwelling population. Characteristics of users and factors associated with subsequent use. *Eur J Clin Pharmacol.* août 2001 ; 57 (5) : 419-25.
25. LECHEVALLIER N, FOURRIER A, BERR C. Benzodiazepine use in the elderly : the EVA Study. *Rev Dépidémiologie Santé Publique.* juin 2003 ; 51 (3) : 317-26.
26. LAGNAOUI R, DEPONT F, FOURRIER A, ABOUELFATH A, BEGAUD B, VERDOUX H, et al. Patterns and correlates of benzodiazepine use in the French general population. *Eur J Clin Pharmacol.* sept 2004 ; 60 (7) : 523-9.
27. Haute Autorité de Santé - Modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé. [cité 20 sept 2014]. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_601509/fr/modalites-d-arret-des-benzodiazepines-et-medicaments-apparentes-chez-le-patient-age
28. ALBAREDE JL, ALBRAND G, BEAUGEARD D et al. *Corpus de gériatrie.* 2000^e éd. Montmorency : 2m2 Edition Et Communication ; 2000 [cité 26 sept 2014]. 185 p. Disponible sur : http://www.chups.jussieu.fr/polys/geriatrie/tome1/01_vieillissement.pdf
29. BEGAUD B, MARTIN K, FOURRIER A, HARAMBURU F. Does age increase the risk of adverse drug reactions ? *Br J Clin Pharmacol.* nov 2002 ; 54 (5) : 550-2.
30. BEIJER HJM, DE BLAHEY CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR) : a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci PWS.* avr 2002 ; 24 (2) : 46-54.
31. Collège national des enseignants de gériatrie (France). Vieillissement Module 5. 2e éd. Paris: *Elsevier-Masson* ; 2010. 272 p.
32. OLLAT H. L'insuffisance dopaminergique, reflet du vieillissement cérébral: intérêt d'un agoniste dopaminergique, le piribédil. *J Neurol.* 1993 ; 240 (S1) : S13-6.
33. DUJARDIN K, LEMAIRE P. Neuropsychologie du vieillissement normal et pathologique. Issy-les-Moulineaux : *Elsevier Masson* ; 2008.
34. TIMIRAS PS, JOBIN M. Vieillissement et gériatrie : les bases physiologiques. 2ème éd. Québec ; Ottawa ; Paris : *Presses de l'université Laval* ; Maloine ; 1997. 695 p.
35. THIEBAULD C-M, SPRUMONT P, OGI, ADOLF. Le sport après 50 ans. Bruxelles : *De Boeck* ; 2005.

36. BERNARD FA, DESGRANGES B, EUSTACHE F, BARON J-C. Neural correlates of age-related verbal episodic memory decline : a PET study with combined subtraction/correlation analysis. *Neurobiol Aging*. oct 2007 ; 28 (10) : 1568-76.
37. GIFFARD B, DESGRANGES B, EUSTACHE F. Le vieillissement de la mémoire : vieillissement normal et pathologique. *Gérontologie Société*. 2001 ; 97 (2) : 33.
38. PARK DC, GUTCHESS AH. Aging, cognition, and culture: a neuroscientific perspective. *Neurosci Biobehav Rev*. nov 2002 ; 26 (7) : 859-67.
39. Haute Autorité de Santé - Plénière HAS : Prescription Médicamenteuse chez le Sujet Agé - Prévention de la iatrogénie - Plateforme professionnelle - Indicateurs d'alerte et de maîtrise - Saint-Denis, 29 novembre 2012. [cité 6 nov 2014]. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1637256/fr/pleniere-has-prescription-medicamenteuse-chez-le-sujet-age-prevention-de-la-iatrogenie-plateforme-professionnelle-indicateurs-dalerte-et-de-maitrise-saint-denis-29-novembre-2012?xtmc=&xtr=1
40. CHRISTENSEN M, LUNDH A. Medication review in hospitalised patients to reduce morbidity and mortality. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 ; 2 : CD008986.
41. PATTERSON SM, HUGHES C, KERSE N, CARDWELL CR, BRADLEY MC. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 ; 5 : CD008165.
42. Haute Autorité de Santé - Prescription des Psychotropes chez le Sujet Agé (Psycho SA) - Programme Pilote 2006-2013. [cité 26 sept 2014]. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_677086/fr/prescription-des-psychotropes-chez-le-sujet-age-psycho-sa-programme-pilote-2006-2013
43. AUVRAY L, DOUSSIN A, LE FUR P. Santé, soins et protection sociale en 2002. Enquête sur la santé et la protection sociale (ESPS). IRDES ; 2003. Disponible sur : <http://www.irdes.fr/Publications/Rapports2003/rap1509.pdf>
44. *Corpus de gériatrie*. Polypathologie et médicaments, iatropathologie. 2000 [cité 6 nov 2014]. Disponible sur : http://www.chups.jussieu.fr/polys/geriatrie/tome1/11_polypathologie_medicaments.pdf
45. TURNHEIM K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Exp Gerontol*. août 2003 ; 38 (8) : 843-53.
46. LINNET K, EJSING TB. A review on the impact of P-glycoprotein on the penetration of drugs into the brain. Focus on psychotropic drugs. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. mars 2008 ; 18 (3) : 157-69.
47. BIANCHI V, EL ANBASSI S. Médicaments. Bruxelles : De Boeck ; 2012.

48. TILLEMENT JP, ALBENGRES E, COTTIN D, KLOUZ A, ARKOUB H, LE LOUET H. The risk of falling due to benzodiazepine administration, alone or in combination, in elderly subjects. *Thérapie*. août 2001 ; 56 (4) : 435-40.
49. LEIPZIG RM, CUMMING RG, TINETTI ME. Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis: I. Psychotropic drugs. *J Am Geriatr Soc*. janv 1999 ; 47 (1) : 30-9.
50. TAKKOUCHE B, MONTES-MARTÍNEZ A, GILL SS, ETMINAN M. Psychotropic medications and the risk of fracture: a meta-analysis. *Drug Saf*. 2007 ; 30 (2) : 171-84.
51. HARTIKAINEN S, LÖNNROOS E, LOUHIVUORI K. Medication as a risk factor for falls: critical systematic review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. oct 2007 ; 62 (10) : 1172-81.
52. WOOLCOTT JC, RICHARDSON KJ, WIENS MO, PATEL B, MARIN J, KHAN KM, et al. Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Arch Intern Med*. 23 nov 2009 ; 169 (21) : 1952-60.
53. UHART M, ODOUARD E, CARLIER C, MAIRE P, DUCHER M, BOURGUIGNON L. Relation entre consommation de benzodiazépines et chutes en gériatrie : étude multicentrique dans trois établissements gériatriques d'un CHU. *Ann Pharm Fr*. janv 2012 ; 70 (1) : 46-52.
54. ROSSAT A, FANTINO B, BONGUE B, COLVEZ A, NITENBERG C, ANNWEILER C, et al. Association between benzodiazepines and recurrent falls: a cross-sectional elderly population-based study. *J Nutr Health Aging*. janv 2011 ; 15 (1) : 72-7.
55. PARIENTE A, DARTIGUES J-F, BENICHOU J, LETENNEUR L, MOORE N, FOURRIER-RÉGLAT A. Benzodiazepines and injurious falls in community dwelling elders. *Drugs Aging*. 2008 ; 25 (1) : 61-70.
56. GOLDEN AG, MA Q, NAIR V, FLOREZ HJ, ROOS BA. Risk for fractures with centrally acting muscle relaxants: an analysis of a national Medicare Advantage claims database. *Ann Pharmacother*. sept 2010 ; 44 (9) : 1369-75.
57. KOLLA BP, LOVELY JK, MANSUKHANI MP, MORGENTHALER TI. Zolpidem is independently associated with increased risk of inpatient falls. *J Hosp Med Off Publ Soc Hosp Med*. janv 2013 ; 8 (1) : 1-6.
58. VAN DER HOOFT CS, SCHOOF MW, ZIERE G, HOFMAN A, POLS HAP, STURKENBOOM MCJM, et al. Inappropriate benzodiazepine use in older adults and the risk of fracture. *Br J Clin Pharmacol*. août 2008 ; 66 (2) : 276-82.
59. ZINT K, HAEFELI WE, GLYNN RJ, MOGUN H, AVORN J, STÜRMER T. Impact of drug interactions, dosage, and duration of therapy on the risk of hip fracture associated with benzodiazepine use in older adults. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. déc 2010 ; 19 (12) : 1248-55.

60. ECHT MA, SAMELSON EJ, HANNAN MT, DUFOUR AB, BERRY SD. Psychotropic drug initiation or increased dosage and the acute risk of falls : a prospective cohort study of nursing home residents. *BMC Geriatr.* 2013 ; 13:19.
61. WANG PS, BOHN RL, GLYNN RJ, MOGUN H, AVORN J. Hazardous benzodiazepine regimens in the elderly : effects of half-life, dosage, and duration on risk of hip fracture. *Am J Psychiatry.* juin 2001 ; 158 (6) : 892-8.
62. Médicaments et conduite automobile-Mise au point-AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. 2009 [cité 29 déc 2014]. Disponible sur : zotero://attachment/58/
63. ANSM. Médicaments et conduite automobile : de nouveaux pictogrammes plus informatifs - [cité 29 déc 2014]. Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Medicaments-et-conduite-automobile-de-nouveaux-pictogrammes-plus-informatifs/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Medicaments-et-conduite-automobile-de-nouveaux-pictogrammes-plus-informatifs/(language)/fre-FR)
64. LEVEILLE SG, BUCHNER DM, KOEPEL TD, MCCLOSKEY LW, WOLF ME, WAGNER EH. Psychoactive medications and injurious motor vehicle collisions involving older drivers. *Epidemiol Camb Mass.* nov 1994 ; 5 (6) : 591-8.
65. RAY WA, FOUGHT RL, DECKER MD. Psychoactive drugs and the risk of injurious motor vehicle crashes in elderly drivers. *Am J Epidemiol.* 1 oct 1992 ; 136 (7) : 873-83.
66. MCGWIN G, SIMS RV, PULLEY L, ROSEMAN JM. Relations among chronic medical conditions, medications, and automobile crashes in the elderly : a population-based case-control study. *Am J Epidemiol.* 1 sept 2000 ; 152 (5) : 424-31.
67. HEMMELGARN B, SUISSA S, HUANG A, BOIVIN JF, PINARD G. Benzodiazepine use and the risk of motor vehicle crash in the elderly. *JAMA.* 2 juill 1997 ; 278 (1) : 27-31.
68. BARBONE F, MCMAHON AD, DAVEY PG, MORRIS AD, REID IC, MCDEVITT DG, et al. Association of road-traffic accidents with benzodiazepine use. *Lancet.* 24 oct 1998 ; 352 (9137) : 1331-6.
69. HEBERT C, DELANEY J A. C, HEMMELGARN B, LÉVESQUE LE, SUISSA S. Benzodiazepines and elderly drivers : a comparison of pharmacoepidemiological study designs. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* août 2007 ; 16 (8) : 845-9.
70. GUSTAVSEN I, BRAMNESS JG, SKURTVEIT S, ENGELAND A, NEUTEL I, MØRLAND J. Road traffic accident risk related to prescriptions of the hypnotics zopiclone, zolpidem, flunitrazepam and nitrazepam. *Sleep Med.* déc 2008 ; 9 (8) : 818-22.
71. ORRIOLS L, PHILIP P, MOORE N, CASTOT A, GADEGBEKU B, DELORME B, et al. Benzodiazepine-like hypnotics and the associated risk of road traffic accidents. *Clin Pharmacol Ther.* avr 2011 ; 89 (4) : 595-601.

72. Research C for DE and FDA Drug Safety Communication : Risk of next-morning impairment after use of insomnia drugs ; FDA requires lower recommended doses for certain drugs containing zolpidem (Ambien, Ambien CR, Edluar, and Zolpimist). [cité 29 déc 2014]. Disponible sur : <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm334033.htm>
73. *Sciences et vie*. La mémoire, ses secrets, ses troubles. sept 2014 ; (hors série 268) : 136.
74. BADDELEY AD, HOLLARD S. La mémoire humaine : théorie et pratique. Grenoble : *Presses universitaires de Grenoble* ; 1993.
75. PROFESSEUR YVES DAUVILLIERS. Fonctions supérieures-Bases neurophysiologiques de la mémoire. 2012 [cité 2 janv 2015]. Disponible sur : http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_2/UE_système_neurosensoriel/Ressources_locales/Bases_neurophysio_mémoire_fonctions_supérieures.pdf
76. ATKINSON RC, SHIFFRIN RM. Human Memory : A Proposed System and its Control Processes. *Psychology of Learning and Motivation* [Internet]. *Elsevier* ; 1968 [cité 3 janv 2015]. p.89-195. Disponible sur : <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0079742108604223>
77. SQUIRE LR, éditeur. *Memory : organization and locus of change*. New York : *Oxford university press* ; 1991. 423 p.
78. COHEN N, SQUIRE L. Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia: dissociation of knowing how and knowing that. *Science*. 10 oct 1980 ; 210 (4466) : 207-10.
79. LAROCHE S. Les mécanismes de la mémoire. [cité 2 janv 2015]. Disponible sur : http://acces.ens-lyon.fr/acces/ressources/neurosciences/archives- formations/neuros_apprentissage/memoireapprentissage/LAROCHE-Pour_la_Science.pdf
80. BADDELEY AD, HITCH G. Working Memory. *Psychology of Learning and Motivation*. *Elsevier* ; 1974 [cité 3 janv 2015]. p.47-89. Disponible sur : <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0079742108604521>
81. INSERM. Mémoire. 2014 [cité 12 janv 2015]. Disponible sur : <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/memoire>
82. GISQUET-VERRIER P. Bases structurales et anatomiques de la mémoire. *Epilepsies*. 1 sept 2006 ; 18 (2) : 21-9.
83. RASCH B, BORN J. About Sleep's Role in Memory. *Physiol Rev*. avr 2013 ; 93 (2) : 681-766.

84. CLARKE PRF, ECCERSLEY PS, FRISBY JP, THORNTON JA. The amnesic effect of diazepam (valium). *BJA Br J Anaesth*. 1970 ; 42 (8) : 690-7.
85. SELLAL F, BACON E, COLLARD M. Memory and benzodiazepines. *Rev Neurol (Paris)*. 1994 ; 150 (5) : 330-7.
86. SAVIĆ MM, OBRADOVIĆ DI, UGRESIĆ ND, BOKONJIĆ DR. Memory effects of benzodiazepines : memory stages and types versus binding-site subtypes. *Neural Plast*. 2005 ; 12 (4) : 289-98.
87. QUEVILLON F, BEDARD M-A. Benzodiazépines : conséquences sur le fonctionnement mnésique des personnes âgées. *Santé Ment Au Qué*. 2003 ; 28 (2) : 23.
88. BERACOCHEA D. Anterograde and retrograde effects of benzodiazepines on memory. *ScientificWorldJournal*. 2006 ; 6 : 1460-5.
89. POMARA N, LEE SH, BRUNO D, SILBER T, GREENBLATT DJ, PETKOVA E, et al. Adverse performance effects of acute lorazepam administration in elderly long-term users : pharmacokinetic and clinical predictors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2 janv 2015 ; 56 : 129-35.
90. BARBUI C, GASTALDON C, CIPRIANI A. Benzodiazepines and risk of dementia : true association or reverse causation ? *Epidemiol Psychiatr Sci*. déc 2013 ; 22 (4) : 307-8.
91. BILLIOTI DE GAGE S, BEGAUD B, BAZIN F, VERDOUX H, DARTIGUES J-F, PERES K, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ*. 27 sept 2012 ; 345 (sep27 4) : e6231-e6231.
92. BILLIOTI DE GAGE S, MORIDE Y, DUCRUET T, KURTH T, VERDOUX H, TOURNIER M, et al. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease : case-control study. *BMJ*. 9 sept 2014 ; 349 (sep09 2) : g5205-g5205.
93. GALLACHER J, ELWOOD P, PICKERING J, BAYER A, FISH M, BEN-SHLOMO Y. Benzodiazepine use and risk of dementia : evidence from the Caerphilly Prospective Study (CaPS). *J Epidemiol Community Health*. oct 2012 ; 66 (10) : 869-73.
94. TZOURIO C. Etudes des trois cités tzourio. Suivi à 10 ans. 2013.
95. MURA T, PROUST-LIMA C, AKBARALY T, AMIEVA H, TZOURIO C, CHEVASSUS H, et al. Chronic use of benzodiazepines and latent cognitive decline in the elderly : results from the Three-city study. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. mars 2013 ; 23 (3) : 212-23.
96. PATRICK LEMOINE, psychiatre : «les benzodiazépines favorisent la démence». *Sciences et avenir*. [cité 15 févr 2015]. Disponible sur : <http://www.sciencesetavenir.fr/sante/20110930.OBS1439/patrick-lemoine-psychiatre-les-benzodiazepines-favorisent-la-demence.html>

97. Haute Autorité de Santé - Quelle place pour les benzodiazépines dans l'insomnie ? [cité 14 mars 2015]. Disponible sur :
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2015058/fr/quelle-place-pour-les-benzodiazepines-dans-linsomnie?cid=fc_1249601
98. ANSM. Mise au point sur les troubles du comportement liés à l'utilisation des benzodiazépines et produits apparentés (BZD) - [cité 26 févr 2015]. Disponible sur :
<http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Mise-au-point-sur-les-troubles-du-comportement-lies-a-l-utilisation-des-benzodiazepines-et-produits-apparentes-BZD>
99. ANSM. Benzodiazépines et démence : limiter les risques par un strict respect des règles de prescription et de bon usage - Lettre aux professionnels de santé - 2012 [cité 26 févr 2015]. Disponible sur :
<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Benzodiazepines-et-demence-limiter-les-risques-par-un-strict-respect-des-regles-de-prescription-et-de-bon-usage-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
100. O. HANON, C. JEANDEL. *La revue de gériatrie* - Un guide PAPA pour améliorer la prise en charge de GRAND PAPA. janv 2015 ; 40 (1) : 3.
101. ameli.fr - Benzodiazépines. [cité 6 sept 2014]. Disponible sur :
<http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/medecins/exercer-au-quotidien/aide-a-la-pratique-memos/les-memos-de-bonne-pratique/benzodiazepines.php>
102. ANSM. Benzodiazépines : Respect du bon usage, démence et sécurisation de la prescription. *Actualités Pharmacie*. [cité 5 sept 2014]. Disponible sur :
<http://www.actualites-pharmacie.com/benzodiazepines-respect-du-bon-usage-et-risque-de-demence-1366.html>
103. ANSM. Médicaments contenant de la dompéridone, du zolpidem ou de l'hydroxyzine : retour sur la réunion d'avril 2014 du CMDh - Point d'Information - [cité 13 juill 2014]. Disponible sur :
<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Medicaments-contenant-de-la-domperidone-du-zolpidem-ou-de-l-hydroxyzine-retour-sur-la-reunion-d-avril-2014-du-CMDh-Point-d-Information>
104. Journal officiel de la République française - N° 263 du 14 novembre 2014 - joe_20141114_0107.pdf [cité 14 mars 2015]. Disponible sur :
www.journal-officiel.gouv.fr
105. AFSSAPS. Mise au point-Prévenir la iatrogénèse médicamenteuse chez le sujet âgé. 2005 [cité 26 sept 2014]. Disponible sur :
http://www.cnsa.fr/IMG/pdf/iatogenie_medicamenteuse.pdf
106. GOULD RL, COULSON MC, PATEL N, HIGHTON-WILLIAMSON E, HOWARD RJ. Interventions for reducing benzodiazepine use in older people : meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. févr 2014 ; 204 (2) : 98-107.

ANNEXES

Annexe 1 : Fiche Mémo-Benzo (101)

Octobre
2014



BENZODIAZEPINES Choix d'une benzodiazépine¹

dans les troubles anxieux ou les troubles du sommeil chez le sujet de plus de 66 ans polypathologique ou de plus de 75 ans

Si un traitement par benzodiazépine est réellement justifié pour un patient donné, il est recommandé :

- d'inclure au patient, dès l'instauration du traitement, que la durée de prescription est limitée en raison des risques de dépendance physique et psychique²
- d'utiliser préférentiellement les substances d'action intermédiaire et sans métabolite actif (dites à « demi-vie courte » d'élimination plasmatique) car il existe un risque d'accumulation du médicament ou de ses métabolites lors de prises répétées³.

► **Utiliser préférentiellement : benzodiazépines à «demi-vie courte» (< 20 heures)⁴**

Nom commercial	Molécule	Demi-vie (mesure chez l'adulte)	Métabolite actif cliniquement pertinent	Durée de prescription à ne pas dépasser
STILNOX® et Génériques	Zolpidem	2 h 30 mn	non	4 semaines
IMCIVANE® et Génériques	Zopiclone	5 h	non	4 semaines
NORMISON®	Temazépam	5 à 6 h	non	4 semaines
HAVLANE®	Loprazolam	6 h	non	4 semaines
NOCTAMIDE®	Lormétazépam	10 h	non	4 semaines
NUCTALDIN®	Estazolam	17 h	non	4 semaines
VERATRAIN®	Clonazépam	4 h	non	12 semaines
SERESTA®	Oxazépam	6 h	non	12 semaines
TEMESTA® et Génériques	Lorazépam	10 à 20 h	non	12 semaines
XANUX® et Génériques	Alprazolam	10 à 20 h	non	12 semaines
À éviter : benzodiazépines à «demi-vie longue» (≥ 20 heures)⁴				
MCGADON®	Nitrazépam	16 à 48 h	non	4 semaines
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
VICTALIN®	Ethylethézopate	77 h	non	12 semaines
LYSAXILAN® et Génériques	Praxépam	30 à 160 h	oui	12 semaines
NORDAZ®	Nordazépam	30 à 160 h	oui	12 semaines
TRAVIENE®	Clonazépate dipotassique	30 à 160 h	oui	12 semaines : gél. 5/10 mg ou injectable limitée à 28 j + ordonnance séquentielle : gél. 20 mg

¹ Lister non exhaustive concernant les benzodiazépines et appartenant à des générations différentes des récepteurs aux benzodiazépines.

² Incidence élevée des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé, recommandations HAS - octobre 2007.

³ Effet des sur et la consommation des benzodiazépines en France, après l'opération AFM - octobre 2011.

⁴ Préférence toujours dans un état court ou dans la durée de 2 jours pendant l'entretien de nuit et l'urgence. Journal of Clinical Pharmacology 2004.

Fiche actualisée sur la base de la fiche réalisée avec la contribution des Prs J. Doucet et S. Legrain et en accord avec la HAS (2008).

La santé progresse avec vous



Octobre 2014 - 432014

Annexe 2 : Actions réalisées par les autorités sanitaires (1)

➤ clorzébate dipotassique (Tranxène®)

Risques identifiés par le réseau d'addictovigilance	Enquête d'addictovigilance en 2003 : <ul style="list-style-type: none"> abus et de détournement important chez les toxicomanes.
Actions mises en œuvre par l'ANSM	<ul style="list-style-type: none"> 2003 : prescription du Tranxène 50 mg sur ordonnance sécurisée et durée maximale de prescription et de délivrance limitée à 28 jours. 2005 : retrait du Tranxène 50 mg et mise sur le marché du Tranxène 20 mg. 2005 : prescription du Tranxène 20 mg sur ordonnance sécurisée et durée maximale de prescription et de délivrance limitée à 28 jours.
Impact des différentes mesures	Les mesures mises en œuvre ont eu un impact positif : les indicateurs de détournement et d'abus ont nettement diminué.
Actions à mener	<ul style="list-style-type: none"> Maintien de la surveillance par le réseau des CEIP.

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

➤ zolpidem (Stilnox®)

Risques identifiés par le réseau d'addictovigilance	<p>Enquête 2002 :</p> <ul style="list-style-type: none"> mise en évidence d'un risque d'abus et de dépendance au sein de 2 types de population : <ul style="list-style-type: none"> dépendance et abus chez des personnes consommant le zolpidem dans une finalité hypnotique, dépendance et abus chez des personnes consommant le zolpidem pour rechercher des effets psychiques positifs ; <p>Enquête 2011 couvrant la période 2003/10 :</p> <ul style="list-style-type: none"> confirmation de ces deux types de population ; mise en évidence d'un profil particulier du zolpidem par rapport aux autres bzd : apparition d'effets paradoxaux non observés avec les autres bzd et cas de dépendance de sévérité importante (consommation de doses particulièrement élevées).
Actions mises en œuvre par l'ANSM	<ul style="list-style-type: none"> 2004 : modification du RCP : ajout du risque « Pharmacodépendance » et renforcement de la rubrique « Mise en garde et précautions d'emploi ».
Impact des différentes mesures	<p>La modification du RCP en 2004 n'a pas eu d'impact.</p> <p>L'actualisation de l'enquête d'addictovigilance montre :</p> <ul style="list-style-type: none"> la persistance des risques identifiés en 2002, avec une aggravation des cas de dépendance : 2^{ème} rang pour l'indicateur « Dose/ 2 AMM » ; la caractérisation d'un profil particulier du zolpidem (effets paradoxaux+++); le non respect des conditions de prescription et de délivrance.
Actions à mener	<ul style="list-style-type: none"> Mieux encadrer la prescription du zolpidem : proposition de rendre obligatoire la prescription du zolpidem sur ordonnance sécurisée. Informers l'Assurance maladie sur l'émergence de l'abus de zolpidem afin de renforcer sa surveillance. Demander au laboratoire des données sur la pharmacologie et la pharmacodynamie du zolpidem. Maintien de la surveillance par le réseau des CEIP.

➤ alprazolam (Xanax®)

Risques identifiés par le réseau d'addictovigilance	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Risque d'abus et de détournement en augmentation (toxicomanes et patients âgés présentant des comorbidités psychiatriques) : 1^{er} rang pour l'indicateur « Souffrance à l'arrêt ». ◆ Recours fréquent comme produit de coupage à l'héroïne.
Actions à mener	◆ Maintien de la surveillance par le réseau des CEIP.

➤ bromazépam (Lexomil®)

Risques identifiés par le réseau d'addictovigilance	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Risques d'abus et de détournement important : 3^{ème} rang pour la majorité des indicateurs de détournement. ◆ Soumission chimique : 3^{ème} rang parmi les benzodiazépines.
Actions mises en œuvre par l'ANSM	◆ 2004 : modification du RCP : ajout du risque « Pharmacodépendance » et renforcement de la rubrique « Mise en garde et précautions d'emploi ».
Actions à mener	◆ Maintien de la surveillance par le réseau des CEIP.

➤ clonazépam (Rivotril®)

Risques identifiés par le réseau d'addictovigilance	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Abus et détournement en particulier chez les toxicomanes. ◆ Soumission chimique : 1^{er} rang / les benzodiazépines. ◆ Prescription hors-AMM (90 % des cas). ◆ Emergence d'un trafic à destination de pays tiers (Afrique du Nord).
Actions mises en œuvre par l'ANSM	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 2008 : mise en place d'un PCR national : <ul style="list-style-type: none"> - réduction du conditionnement, - lettre aux prescripteurs sur le bon usage, - ajout d'un colorant dans la solution buvable pour limiter le risque de soumission chimique. ◆ 2010 : restriction de la durée maximale de prescription à 12 semaines. ◆ 2011 : prescription sur ordonnance sécurisée. ◆ 2011 : mise au point sur l'arrêt de l'utilisation hors AMM du clonazépam notamment dans la douleur, les troubles anxieux et les troubles du sommeil (novembre 2011). ◆ 2012 : restriction de la prescription initiale réservée aux neurologues et pédiatres.
Impact des différentes mesures	<p>Les mesures mises en place entre 2008 et 2011 n'ont pas eu d'impact sur les différents risques identifiés. Le clonazépam est en 2^{ème} position pour 3 indicateurs de détournement en 2011. Le clonazépam demeure prescrit dans près de 90 % des cas en dehors des indications de l'AMM.</p> <p>En outre, depuis 2010, il a été constaté une augmentation du trafic du Rivotril®, en particulier de la forme comprimé, reposant essentiellement sur la falsification d'ordonnances.</p> <p>Toutefois, le clonazépam est passé de la 2^{ème} place en 2010 à la 5^{ème} place en 2011 des médicaments retrouvés sur les ordonnances suspectes falsifiées présentées aux pharmaciens d'officine (OSIAP 2011).</p>
Actions à mener	◆ Maintien de la surveillance par le réseau des CEIP et l'Assurance maladie.

Annexe 3 : Rôles du médecin et du pharmacien dans la prise en charge du sujet âgé (105)

Lors de la décision thérapeutique : s'informer sur le patient

- Considérer la maladie à prendre en charge, les pathologies associées et leur hiérarchisation en fonction de la situation présente.
- Tenir compte de l'ensemble des facteurs de risque liés au patient pouvant favoriser la survenue d'un effet indésirable, en particulier en mesurant systématiquement la fonction rénale.
- Définir des objectifs thérapeutiques à court et moyen terme en prenant en compte les risques majeurs pour le patient et ses attentes ; ceci conduit à une hiérarchisation des traitements qu'il faudra respecter.
- Dresser la liste complète des médicaments pris par le patient, qu'ils soient sur prescription (et souvent de plusieurs prescripteurs) ou en automédication (armoire à pharmacie ou achat en officine sans ordonnance).
- Avant de prescrire, vérifier que les symptômes présentés par le patient ne sont pas des effets indésirables d'un ou d'une association de médicaments antérieurement reçus.
- Évaluer les capacités du patient à prendre seul ses médicaments et à s'impliquer dans la surveillance de son traitement ; sinon, s'assurer que son entourage pourra le faire.

Lors de la rédaction de l'ordonnance : maîtriser le traitement

- S'assurer que le traitement est réellement indiqué et indispensable, et qu'il est organisé en fonction de la hiérarchisation antérieurement définie.
- Limiter la polymédication et éviter tous les médicaments qui ne sont pas justifiés. A chaque nouvelle intervention, s'interroger pour savoir quel médicament n'est plus indispensable et pourrait être supprimé.
- Privilégier des schémas thérapeutiques simples.
- Adapter (systématiquement à la fonction rénale) la posologie des médicaments en tenant compte des paramètres pharmacocinétiques des médicaments et de l'ensemble des modifications physiologiques et/ou pathologiques du patient.
- Veiller à ne pas induire d'associations à l'origine d'interactions médicamenteuses ayant des conséquences cliniques.
- Éviter de prescrire des médicaments peu efficaces, de même que des médicaments à une posologie / un rythme / ou une durée de traitement non adaptés aux personnes âgées.
- S'assurer que la posologie proposée sera efficace (en cas de sous-dosage, risque d'inefficacité et d'inutilité chez le sujet âgé).
- Prévoir la durée du traitement, les modalités de surveillance et les modalités d'arrêt.
- Vérifier que les conditions d'administration sont adaptées au malade et que la prescription est précise, claire et compréhensible.
- Mettre en garde le patient contre l'auto-prescription de médicaments, et l'inciter à toujours prendre l'avis de son médecin ou de son pharmacien.
- Encourager l'observance du patient en le motivant, en lui expliquant son traitement, les objectifs thérapeutiques, les modalités de suivi et d'arrêt éventuel ; donner les explications à l'entourage du patient.
- Conseiller au patient et à son entourage d'avoir l'ensemble du traitement ou toutes les ordonnances, en cas d'hospitalisation d'urgence.

Lors du suivi thérapeutique : évaluer l'efficacité et la tolérance

- Ne pas oublier que tout symptôme clinique peut être l'expression d'un effet indésirable.
- Réévaluer régulièrement l'intérêt de chacun des médicaments en termes de bénéfice-risque individuel.
- Surveiller et adapter le traitement, notamment lors de nouvelles pathologies aiguës intercurrentes.
- Supprimer tout médicament qui apparaît soit inadapté (diagnostic erroné, mauvaise observance), soit à l'origine d'effet indésirable, soit non indispensable, en tenant compte de la pathologie traitée, de la hiérarchisation des pathologies, de l'état pathologique, et du risque de syndrome de sevrage.
- Toujours s'interroger sur la nécessité de poursuivre un traitement et éviter « l'accumulation des médicaments au fil des années ».
- L'arrêt de certains médicaments doit être progressif pour éviter les phénomènes de sevrage ou de rebond.

Lors de la délivrance par le pharmacien

- Consulter attentivement l'historique médicamenteux du patient ; s'il n'est pas disponible, interroger le patient ou son entourage.
- Éviter de changer de marque de médicament générique lors du renouvellement d'un traitement.
- S'assurer que le patient peut prendre correctement ses médicaments (forme galénique, modalités d'administration).
- Expliquer l'ordonnance au patient et à son entourage : notamment pathologie(s) prise(s) en charge, modalités de traitement (schéma de prise, durée) pour chacun des médicaments.
- Incrire lisiblement la posologie sur les conditionnements et si nécessaire rédiger un plan de prise.
- Signaler au patient tout changement de présentation des médicaments qu'il prend régulièrement, en particulier tout changement de conditionnement (volume, couleur...), de forme galénique (forme, taille, couleur...).
- Vérifier aussi l'observance du traitement en posant par exemple les questions suivantes : « Vous arrive-t-il d'oublier de prendre vos médicaments ? » ou « Lorsque vous vous sentez mieux ou plus mal, arrêtez-vous ou modifiez-vous la prise de vos médicaments ? ».
- Être très prudent lors de la délivrance de certains médicaments achetés sans ordonnance.

Serment de Galien

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

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

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.